



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
FİZ-YL-2015-0001**

**DENEYSEL TONİK-KLONİK EPİLEPSİ MODELİNDE
MELATONİN UYGULAMASININ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ferhat ŞİRİNİLDİZ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Rauf Onur EK**

AYDIN-2015

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
FİZ-YL-2015-0001

DENEYSEL TONİK-KLONİK EPİLEPSİ MODELİNDE
MELATONİN UYGULAMASININ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Ferhat ŞİRİNİLDİZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Rauf Onur EK

AYDIN-2015

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Fizyoloji (TIP) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ferhat ŞİRİNYILDIZ tarafından hazırlanan “Deneysel Tonik-Klonik Epilepsi Modelinde Melatonin Uygulamasının Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez, 09.02.2015 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

<u>Unvanı, Adı ve Soyadı :</u>	<u>Üniversitesi :</u>	<u>İmzası:</u>
(Başkan)Prof.Dr. Rauf Onur EK	Adnan Menderes Üniversitesi
Prof.Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN	Adnan Menderes Üniversitesi
Doç.Dr. Gökhan CESUR	Adnan Menderes Üniversitesi

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Epilepsi, tam olarak fizyopatolojisi anlaşılmayan, biyokimyasal ve moleküler olaylardan kaynaklanan yaygın ve heterojen bir nörolojik hastalık olarak tanımlanmakta ve dünya üzerinde 50 milyondan fazla insanın epilepsi hastası olduğu düşünülmektedir.

Melatonin, 1958 yılında varlığı ortaya çıkartılmış, bu kısa sürede yapılan çeşitli çalışmalar sonucu pek çok farklı biyolojik sistem üzerine etki gösterdiği bilinen, pineal bez başta olmak üzere çeşitli organ, doku ve hücrelerce üretilen bir bileşiktir.

Yapılan çeşitli çalışmalar, melatoninin, merkezi sinir sisteminin elektriksel deşarjlarını düzenleyici ve dengeletici bir eleman olduğunu ve epileptik kriz şiddetlerini de bu yolla düzenleyebileceği düşünülmüştür. Bunun yanı sıra melatoninin serbest radikal bağlayıcı özelliği, bağışıklık sistemi üzerine etkisi, antioksidan özelliği ve duyu durum, davranış ve mental durumu iyileştirici etkilerinin, epilepsinin neden olduğu birincil ve ikincil etkilerin önüne geçebileceği düşünülmektedir. Bu düşünceyle yapılan çalışmada sıçanlar uygun gruplara ayrılmıştır ve epileptik bir ajan olan Pentilenetetrazol uygulaması ile tonik-klonik epilepsi modeli deneysel olarak geliştirilmiştir. Ardından tezimin konusu olan parametreler incelenmiş ve tartışılarak sonuca bağlanmıştır.

Bu çalışma için gerekli materyaller ve ekipmanlar Öğretim Elemanı Yetiştirme Programı bütçesinden karşılanmış olup, bireysel olarak tarafıma TÜBİTAK tarafından 2228/2210 kodlu burs programı kapsamında maddi destek sağlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar VE RESİMLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
1.1.EPİLEPSİ	2
1.1.1.EPİLEPSİNİN TARİHİ	3
1.1.2.EPİLEPSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ	4
1.1.3.EPİLEPSİNİN FİZYOPATOLOJİSİ	6
1.1.4.EPİLEPSİNİN SINIFLANDIRILMASI	9
1.1.5.DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ	11
1.1.5.1.Basit parsiyel nöbetlerin hayvan modelleri:	12
1.1.5.2.Kompleks parsiyel nöbet modelleri:	12
1.1.5.3.Jenerealize nöbet (tonik, tonik- klonik, absans) modelleri:	13
1.1.5.4.Kimyasal konvülsanlar ile oluşturulan nöbetler:	13
1.1.5.5.Genetik modeller:	13
1.2.PENTİLENETETRAZOL DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİ	14
1.3.MELATONİN	16
1.3.1.MELATONİNİN SENTEZİ VE METABOLİZMASI	18
1.3.2.MELATONİNİN BİYOLOJİK SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ	20
1.3.2.1.Endokrin ve Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	21
1.3.2.2.Melatoninin Serbest Radikal Bağlayıcı Özelliği	21
1.3.2.3.Melatoninin Bağışıklık Sistemine Etkisi	23
1.3.2.4.Bir Antioksidan Olarak Melatonin	23
1.3.2.5.Melatoninin Uyku ve Sirkadiyen Ritim Üzerine Etkileri	24
1.3.2.6.Melatoninin Kanser Mekanizması Üzerine Etkisi	25
1.3.2.7.Melatoninin Kardiyovasküler Sistem Sirkadiyen Ritmi Üzerine Etkisi	26
1.3.2.8.Davranış, Mental Durum ve Beyin Fonksiyonlarının Düzenlenmesi	26
1.4.MELATONİNİN EPİLEPSİ İLE İLİŞKİSİ	27
2.MATERYAL METOT	28
2.1.MATERYAL	28
2.1.1.MATERYAL VE DENEYSEL EPİLEPSİNİN OLUŞTURULMASI	28
2.1.2.KULLANILAN CİHAZLAR	29

2.1.3.KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER.....	29
2.2.YÖNTEMLER.....	29
2.1.AĞIRLIK ÖLÇÜMLERİ.....	29
2.2.KANDA GLUKOZ SEVİYESİ ÖLÇÜMLERİ.....	30
2.3.REKTAL VÜCUT SICAKLIĞI ÖLÇÜMÜ.....	30
2.4.HİSTOLOJİK BEYİNCİK TAKİBİ.....	31
2.5.HOT PLATE TESTİ.....	31
2.6.EPİLEPTİK NÖBET ŞİDDETİ CETVELİ.....	32
2.7.T MAZE AÇIK KOLDAN KAÇIŞ.....	33
2.8.T MAZE YEM BULMA.....	33
3.BULGULAR.....	34
3.1.AĞIRLIK ÖLÇÜMLERİ.....	34
3.2.KANDA GLUKOZ ÖLÇÜMÜ.....	36
3.3.VÜCUT SICAKLIĞI ÖLÇÜMÜ.....	40
3.4.HİSTOLOJİK BEYİNCİK TAKİBİ.....	46
3.5.HOT PLATE TESTİ.....	47
3.6.EPİLEPTİK NÖBET ŞİDDETİ CETVELİ.....	49
3.7.T MAZE AÇIK KOL KAÇIŞ.....	52
3.8.T MAZE YEM BULMA.....	54
4.TARTIŞMA.....	55
4.1.AĞIRLIK.....	55
4.2.T MAZE KAÇIŞ VE YEM BULMA.....	56
4.3.VÜCUT SICAKLIĞI.....	58
4.4.KAN GLUKOZ SEVİYESİ.....	59
4.5.EPİLEPTİK NÖBET SKORLAMA.....	61
4.6.BEYİNCİK HİSTOLOJİSİ.....	63
4.7.HOT PLATE.....	64
5.SONUÇ.....	65
KAYNAKLAR.....	67
ÖZET.....	77
SUMMARY.....	80
ÖZGEÇMİŞ.....	81
TEŞEKKÜR.....	82

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
ADP:	Adenozin Difosfat
AMP:	Adenozin Monofosfat
APUD:	Amine Precursor Uptake Deamin
ATP:	Adenozin Trifosfat
CAT:	Katalaz
DMSO:	Dimetil Sülfoksit
EEG:	Elektroensefalografi
GABA:	Gamma-Aminobütirik Asit
GR:	Glutasyon Redüktaz
GSH-Px:	Glutasyon Peroksidaz
H₂O₂:	Hidrojen Peroksit
HIOMT:	Hidroksiindol-o-metiltransferaz
IL-2:	İnterlökin-2
ILAE:	Uluslar arası Epilepsi Savaş Derneği
İ.p. :	İntraperitoneal
iNOS:	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
MEL:	Melatonin
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
NAT:	N-asetil transferaz
NMDA:	N-Metil D-Aspartat
O₂⁻:	Süperoksit
OH⁻:	Hidroksil Radikali
ONOO⁻:	Peroksinitrit
PDK:	Paroksizmal Depolarizasyon Kayması
PTZ:	Pentilenetatrazol
REM:	Rapid Eye Movement
SAD:	Mevsimsel Etkili Rahatsızlık
SCN:	Suprakiazmatik Nükleus
SOD:	Süperoksit Dismutaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Çeşitli Ülkelerdeki Her 1000 Kişide Bir Vakayı Gösteren Prevalans	5
Şekil 2: Maze Çeşitleri	8
Şekil 3: 25 Mg/Kg'lık İki Enjeksiyonun Sonrasındaki 1 Saatlik Eeg Kaydı	15
Şekil 4: 25 Mg/Kg'lık Ptz Enjeksiyonunda Artan Enjeksiyon Sayısı Ve Nöbet Süresi İlişkisi	15
Şekil 5: Melatonin Sentez Basamakları	20
Şekil 6: T Maze Uluslararası Prosedür	33
Şekil 7: Kontrol Grubu Ağırlık Ölçümü	35
Şekil 8: Ptz Grubu Ağırlık Ölçümü	35
Şekil 9: Mel25 Grubu Ağırlık Ölçümü	36
Şekil 10: Mel100 Grubu Ağırlık Ölçümü	36
Şekil 11: Kontrol Grubu Glukoz Seviyesi	38
Şekil 12: Ptz Grubu Glukoz Seviyesi	38
Şekil 13: Mel25 Grubu Glukoz Seviyesi	39
Şekil 14: Mel100 Grubu Glukoz Seviyesi	39
Şekil 15: Glukoz Seviyesi Gruplar Arası Karşılaştırma	40
Şekil 16: Kontrol Grubu Vücut Sıcaklığı Karşılaştırma	42
Şekil 17: Ptz Grubu Vücut Sıcaklığı Karşılaştırma	42
Şekil 18: Mel25 Grubu Vücut Sıcaklığı Karşılaştırma	43
Şekil 19: Mel100 Grubu Vücut Sıcaklığı Karşılaştırma	43
Şekil 20: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması	44
Şekil 21: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması İki	45
Şekil 22: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması Son	46
Şekil 23: Beyincik Histoloji Görüntüleri	47
Şekil 24: Hot Plate Gruplar Arası Karşılaştırma	48
Şekil 25: Ptz Grubu Skorlama	50
Şekil 26: Mel25 Grubu Skorlama	50
Şekil 27: Mel100 Grubu Skorlama	51
Şekil 28: Gruplar Arası Skor Karşılaştırma	51
Şekil 29: Gruplar Arası Skor Karşılaştırma-Enjeksiyon	52
Şekil 30: Gruplar Arası T Maze Kaçış Süre Karşılaştırma	53
Şekil 31: Gruplar Arası T Maze Yem Bulma Süreleri	54

TABLolar VE RESİMLER DİZİNİ

Tablo 1: Kimyasallar Kullanılarak Oluşturulmuş Epilepsi Modelleri	12
Tablo 2: Melatoninin Biyolojik Sistemler Üzerindeki Rolü.....	17
Tablo 3: Ölçüm Günlerine Göre Ağırlık Değerleri (Gram).....	34
Tablo 4: 0. Ve 23. Gündeki Kan Glukoz Değerleri (Mg/Dl).....	37
Tablo 5: 0.,11. Ve 21. Gün Ölçülen Rektal Vücut Sıcaklıkları (C°)	41
Tablo 6: Ortalama Vücut Sıcaklıkları	41
Tablo 7: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması	44
Tablo 8: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması İki	45
Tablo 9: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması Son	46
Tablo 10: Hot Plate Test Sonuçları (Saniye)	47
Tablo 11: Epileptik Nöbet Şiddeti Cetveli (Skor).....	49
Tablo 12: T Maze Açık Kol Kaçış Süreleri (Saniye)	53
Tablo 13: Gruplar Arası T Maze Kaçış Süreleri Anlamlılık	54
Tablo 14: Gruplar Arası T Maze Yem Bulma Süreleri Karşılaştırma	54

1. GİRİŞ

Epilepsi tam olarak fizyopatolojisi anlaşılmayan, biyokimyasal ve moleküler olaylardan kaynaklanan yaygın ve heterojen bir nörolojik hastalıktır. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) epileptik bir nöbeti “Beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteden kaynaklanan, geçici semptomlar” olarak tanımlamaktadır. Bir diğer tanımlamaya göre epilepsi, nöbetlerin varlığı ile tanımlanan kronik ve nörolojik bir rahatsızlıktır (Reynolds 2009).

Nöbetin tanımı; beyindeki olağandışı veya senkronize nöronal aktivite sonucu oluşan geçici semptomlar şeklinde yapılmaktadır (Fisher ve ark 2005). Başka bir ifade ile epilepsi; kognitif, psikolojik, nörobiyolojik ve sosyal durumun sonuçları ile sürekli bir epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlık ile karakterize edilen, nörolojik bir bozukluktur (Pedley 1998).

Epilepsi dünyada % 1 prevalansa sahip olduğu öngörülen, yaygın ve ciddi nörolojik bir bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2009 verileri, dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsili hasta olduğunu bildirmektedir (Bambal ve ark 2011). Son yıllarda epilepsinin tanısı, tedavisi, adaptasyon sorunlarının giderilmesi ve halkın bilinçlendirilmesi anlamında yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

Bu amaçla oluşturulmuş çeşitli hayvan modelleri bulunmaktadır. Filogenetik bakımdan insan ile diğer memeliler arasında kaçınılmaz yapısal ve işlevsel farklılıklar olmasına rağmen ortak temel mekanizmaların varlığı bu modellerden yararlanılmasının temel nedenidir. Epilepsinin hayvan modelleri, sıklıkla hem normal hem de anormal beyin fonksiyonunun temel nöronal mekanizmalarını araştırmak amacıyla kullanılmaktadır (Tüfekçi 2010).

Bu çalışmada tedavi bileşenini oluşturan melatonin (MEL)'in varlığı 1958 yılında dermatolog Lerner tarafından belirlenmiş ve o tarihten itibaren araştırmacıların dikkatini çekmektedir (Yazıcı ve Köse 2004). MEL'in uyku, sirkadien ritim, duygu durumu, termoregülasyon, immünite, cinsel olgunlaşma ve üreme gibi birçok biyolojik olayla ilişkili olduğu bildirilmiştir. MEL, merkezi sinir sisteminin (MSS) elektriksel aktivitesini düzenleyici ve teskin edici bir eleman olarak bilinmektedir ve ayrıca yapılan çalışmalar

göstermektedir ki homeostatik dengenin sağlanmasında çok önemli rol oynamaktadır (Chowdhury ve ark 2008).

Bu çalışmanın asıl amacı, son yıllarda antioksidan bir ajan ve koruyucu ve tedavi edici özellikleri nedeniyle pek çok insan ve hayvan çalışmasında kullanılmış olan melatoninin, çeşitli çalışmalar sonucunda belirlenmiş olumlu etki göstereceği düşünülen düşük ve yüksek dozlarında Pentilenetetrazol (PTZ) ile deneysel epilepsi oluşturulmuş sıçanlar üzerindeki metabolik etkilerinin, merkezi sinir sistemi üzerine antikonvulzif, kognitif ve duyu durumsal etkileri ile periferik sinir sistemi üzerine olan doğrudan ve dolaylı etkilerinin araştırılmasıdır. Çalışma sonucunda tespit edilecek olan olası yararlı etkilerin, epilepsi konusunda tam olarak tespit edilememiş olan nihai tedavi noktasına giden basamaklara bir yenisini ekleyeceği ve ileri çalışmalar için öncü olacağı düşünülmektedir. Bu düşünce ile MEL'in yol açacağı koruyucu ve tedavi edici etkilerin altında yatan moleküler, biyokimyasal ve epigenetik süreçlerin de yapılması planlanan ileri çalışmaların ana konusunu oluşturması planlanmaktadır.

1.1. EPİLEPSİ

Epilepsi, gözlendiği kişilerin yaklaşık %65'inde belirli bir neden saptanamadan ortaya kişinin hayatını zorlaştıran tarihçesi çok eskiye dayanan bir rahatsızlıktır (Ateş ve ark 2004). Öyle ki yüzlerce yıldan bu yana bu hastalığın fizyolojik ve felsefi yönleri araştırılmış, ne yazık ki henüz net bir sonuca varılamamıştır. Epileptik nöbetler; kortikal nöronlarda anormal bir şekilde meydana gelen, hipersenkron deşarjlarına bağlı olarak ortaya çıkan beynin geçici fizyolojik bozukluklar şeklinde ifade edilmektedir (Rowland 2005, Tüfekçi 2010).

Klinik çalışmalarda gösterilmiş olan, epileptik kişilerin nöbetlerini tetikleyen, altında yatan sebep diyebileceğimiz tespit edilebilmiş olan durumlar arasında; beyin tümörleri, beyin dokusunda hasar oluşturan yaralanmalar; menenjit, ensefalit, kızamık, kızamıkçık, difteri gibi enfeksiyonlar, hamilelikte geçirilen bazı enfeksiyonlar doğum travmaları, yüksek ateş, kurşun veya karbonmonoksit zehirlenmesi, beyin kan akımında azalma ya da duraklamaya neden olan kalp-damar hastalıkları, alkol bağımlılarında ise alkol yoksunluğu yer almaktadır (Ateş ve ark 2004).

Epileptik krizler bazı durumlarda belirli bir tedavi sürecinin ardından tekrarlamazken, nedeni tespit edilemeyen durumlarda tedaviye cevap vermez ve ayrıca

yaşam boyu tek bir epileptik krizin görüldüğü durumlarda rapor edilmiştir. Bu süreç oldukça karmaşık ve öngörülemezdir. Öyle ki bugün yaklaşık 50 çeşidi olduğu bilinen epilepsinin kesin tanımlaması henüz yapılamamıştır (Ateş ve ark 2004, Tüfekçi 2010, Pedley 1998). Uzun süreli nöron hiperaktivitesinin sinirsel hasar ve apoptozise yol açtığını gösteren çeşitli çalışmalar yayınlansa da, bu durumun altında yatan biyokimyasal süreç net olarak anlaşılammıştır (Cockerell ve Shorvon 1996). Uzun yıllar süren çalışmaların sonucunda ortaya atılan hipotezlerden bazıları, deneysel epilepsiye maruz bırakılmış hayvanlarda gözlenen çeşitli sinirsel hasarların nedeninin oksidatif stres, hücrel proteinlerdeki, lipid proteinlerindeki ve/veya DNA ile RNA'daki anormal değişimler olarak ifade edilmektedir (Erakovic ve ark 2001, Rauca ve ark 1999).

Epilepsi konusunda tüm dünyada faaliyet gösteren ILAE tüm dünyada epilepsi üzerine yapılan ve yapılamakta olan çalışmalarını incelemekte, fon ve ödenekler ile büyük çalışmalar için destek olmaktadır. ILAE'nin uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda, 1989 yılında olmak üzere epilepsi ve epileptik sendromlar; nöbet tipi, etiyojisi, nöbeti uyaran etmenleri, başlangıç şekli ve yaşı, tedavi tercihi gibi faktörleri de kapsayacak şekilde yeniden kategorize edilmiştir (Bambal ve ark 2011). 2014 yılında ILAE bir kategorizasyon daha yayınlamış, ana hatları aynı kalmakla birlikte teşhis ve tanımlamalar detaylandırılmıştır (Fisher ve ark 2014).

Günümüzde de ILAE yıllık raporlar aracılığıyla yeni yapılan çalışma sonuçlarını derlemekte ve epilepsiye karşı savaşını sürdürmektedir. Epileptik nöbetler günümüzde jeneralize ve parsiyel olmak üzere iki ana başlıkta incelenmektedir. Parsiyel nöbetler lokalize olarak epileptiform aktiviteden kaynaklanırken, jeneralize nöbetler ise beyinde yaygın şekilde gerçekleşen epileptik aktiviteler ile gözlenmektedir (Yapıcı ve ark 2003).

1.1.1. EPİLEPSİNİN TARİHİ

Epilepsi tarihi çok eski dönemlere dayanmaktadır. Öyle ki, bugün kullandığımız epilepsi terimi eski Yunanca'da kavramak, yakalamak, tutulmak anlamlarına gelmekte olan "epilambanein" kelimesinden türetilmiştir (Eşkazan 2008). Tarih öncesi dönemlerde epileptik bireylerin geçirdiği krizler, bu rahatsızlığın kutsal hastalık olarak adlandırılmasına yol açmıştır. Babillerin de bugünkü epilepsi terimiyle ilgili şeytanın ruhu ele geçirme durumu gibi insanüstü açıklamalar getirdiği bilinmektedir. Benzer şekilde bugün kolaylıkla epileptik nöbet adı ile tanımlayabildiğimiz süreçleri geçiren kişilere

karanlık çağlarda cadılık faaliyeti yaptıkları gerekçesiyle cezalar verilmiş, hatta öldürülmüşlerdir (Reynolds 2009).

Epilepsiye karşı bu oluşan bu önyargı Hipokrat'ın dönemin şartlarını aşarak bu rahatsızlığı kutsal bir hastalık olarak değil, çeşitli patolojilerden kaynaklanabilecek beyinsel bir durum olduğunu bildirmesine kadar sürmüştür. Nöbet öncesi belirtiler, Hipokrat'ın bu tespitinden birkaç yüzyıl sonra "aura" olarak adlandırılmıştır ki bu tabir günümüze dek gelmeyi başarmıştır. MS 130–201 yıllarında Roma'da yaşadığı düşünülen Galen Epileptik kriz nedenlerine göre epilepsiyi üç farklı gruba ayırarak incelemiştir. Bunun önemi Galen'in yaptığı çıkarımların da rahatsızlığın beyinden kaynaklandığını savunmasıdır. Ortaçağ pek çok bilimsel konuda karanlık bir devir olduğu gibi epilepsi konusunda da karanlık bir dönemdir ve epilepsinin tedavi ve rehabilitasyon aşamalarında ilerleme değil gerileme gözlenmiştir. Bu dönemde Hipokrat öncesi algı yeniden alevlenmiş, büyü, sihir, şeytani güçler gibi ifadeler tekrar epilepsi ile anılmaya başlanmıştır. Özellikle bugün aura olarak adlandırılan kriz öncesi sanrıları yaşayan kişiler toplumdan dışlanmış, cezalandırılmıştır. Bugün özellikle parsiyel epilepsi türlerinde bu durumun normal olduğu, epileptik nöbet geçirecek kişilerin aslında varolmayan koku, ses, görüntü, sıcaklık, basınç ve dokunma gibi duyumsamaları yaşadığı bilinmektedir (Aktin 1969).

1493–1541 yıllarında yaşamış Paracelsus, 1526 tarihinde yazdığı "İnsan Şuurunu Bozan Hastalıklar" kitabıyla epilepsi konusunda katkılarda bulunmuş, nöbetler ile doğa olaylarının bağlantılı olabileceği konusunda öngörülerde bulunmuştur. Bunun yanı sıra 16. yüzyılda yaşamış Johann Weyer, 17. yüzyılda yaşamış Thomas Willis, Thomas Sydenham, Robert Boyle, 18. yüzyılda Luigi Galvani, 19. yüzyılda E.H. Siekeving, Benjamin Duchenne ve Hughling Jackson gibi araştırmacılar yaptıkları alan içi veya dışı çalışmalar ile epilepsi konusunun aydınlatılmasına katkılarda bulunmuşlardır (Merritt 1947, Elçioğlu 1987).

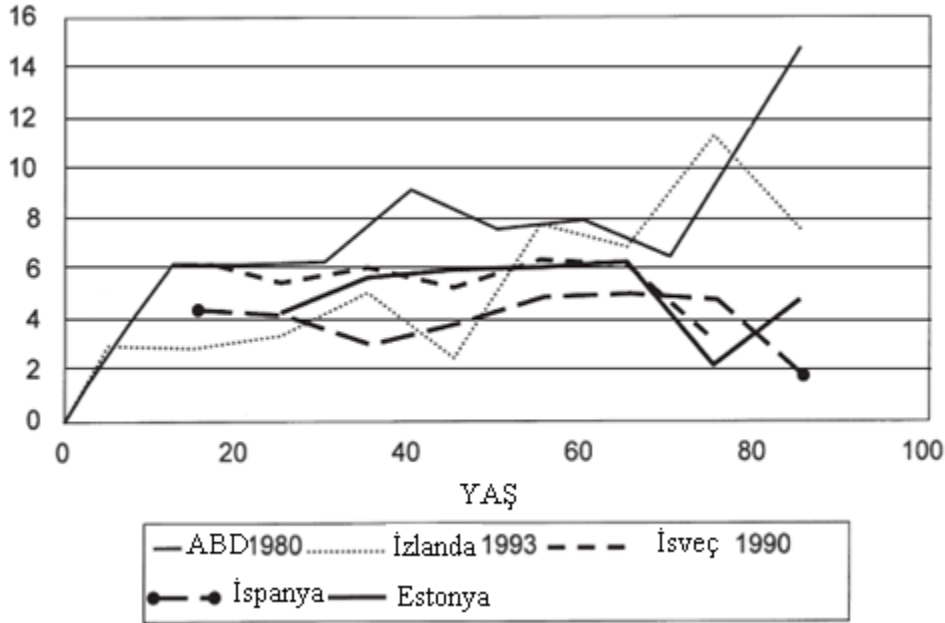
Asırlar boyu süren bu yavaş ancak kararlı ilerleme 20. yüzyıl ile birlikte ivme kazanmıştır. Bugün dünya üzerindeki pek çok ülkede multidisipliner laboratuvarlar ve çalışma grupları epilepsinin idiopatik kimliğini ortadan kaldırabilmek için çaba göstermektedir.

1.1.2. EPİLEPSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya sağlık örgütü verilerine göre epilepsi her yaş grubunda görülebilen, dünya üzerinde yaklaşık 50 milyon kişinin sahip olduğu bir rahatsızlıktır. Aynı verilere göre epilepsi hastalarının %80'i gelişmekte olan ülkelerde bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta olan hastaların %70'inin ise epilepsinin gereklilikleri olan tedaviyi alamadıkları ve dolayısı ile bu rahatsızlığı en zor şekilde yaşadıkları bildirilmektedir (Shneker ve Fountain, 2003).

Ülkelerin epilepsi raporları incelendiğinde epilepsinin coğrafi konum, cins, ırk ayrımı olmaksızın tüm dünya genelinde görülen bir rahatsızlık olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte gelişmemiş ülkeler ve gelişmekte olan ülkelerin bir kısmında yetersiz veri, teşhis ve tedavi organlarına ulaşmakta olan sıkıntılar, kayıt ve rapor eksikliği nedeniyle şu an düşünülmekte olan epilepsi insidansının, gerçek değerleri tam olarak yansıtmadığı düşünülmektedir.

Şekil 1: Çeşitli Ülkelerdeki Her 1000 Kişide Bir Vakayı Gösteren Prevalans



Tahmin edilen aktif epilepsi (nöbetlerin devam ettiği ve/veya tedavi ihtiyacının sürdüğü durumlar) vakalarının sıklığı 1000 kişide 4 ile 10 arasındadır. Fakat yapılan bazı çalışmalara göre, bu oran gelişmekte olan ülkelerde 1000 kişide 6 ile 10 arasındadır. Gelişmiş ülkelerdeki yıllık raporlara göre ise, yeni tespit edilen epilepsi vakaları genel

nüfusa kıyasla 100 000 kişide 40 ile 70 arasında gözlenmektedir. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık iki kat daha yüksektir, ayrıca epileptik nöbetlerin sonucunda kalıcı beyin hasarı oluşma riski de benzer şekilde gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazladır (Banerjee ve ark 2009).

Bell ve arkadaşları (2014) tüm dünyadaki epilepsi prevalans değerlerini derlemiş ve bir bülten oluşturmuşlardır. Bu bültene göre Türkiye'deki epilepsi prevalansı ortalama 5,2/1000 şeklindedir. Hüseyinoğlu ve arkadaşları (2012) 6 ile 14 yaş arasındaki 1625 çocukta erkeklerin epilepsi prevalansını 4,9/1000, kızların epilepsi prevalansını 12,4/1000 ve ortalamasını da 8,6/1000 şeklinde tespit etmişlerdir.

Epileptik kişilerde premature ölüm riskinin genel nüfusa kıyasla 2-3 kat daha fazla olduğu yapılan çalışmaların diğer bir sonucudur. Son olarak pek çok farklı tespit çalışması ve farklı sonuçlar olsa da gelişmiş ülkelerdeki ortalama epilepsi prevalansının binde 6 ve aynı değerin ve gelişmekte olan ülkeler için binde 18,5 olduğu bildirilmektedir (Tüfekçi 2010). Epilepsi türleri arasında parsiyel nöbetler en sık görülen nöbetlerdir. Parsiyel nöbetlerin ardından jeneralize tonik-klonik nöbetler gelmektedir, absans, atonik veya miyoklonik nöbetler ise nispeten çok daha seyrek gözlenmektedir (Breadley ve ark 2004).

1.1.3. EPİLEPSİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Epileptik nöbetler, basit şekilde tanımlamak gerekirse; beyinde meydana gelen normalin üzerindeki ve/veya asenkron nöron aktiviteleri sonucu oluşan klinik birer tablodur. Başka bir deyişle, epileptik nöbetler, eşzamansız ve yüksek frekanslı veya eşzamanlı ve düşük frekanslı, normalin üzerindeki şiddetteki voltajlarla meydana gelen elektriksel boşalmalar ve bunun sonucunda merkezi sinir sisteminin bir parçasını veya tamamını etkisi altına alan, karşı koyulamayan aşırı aktivitelerdir (Üzüm 1998). Epilepsi ise bu epileptik nöbetlerin oluşumuna kalıcı yatkınlık ile karakterize edilen, nörolojik, patolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyolojik sonuçları olan bir beyin hastalığıdır. Epilepsinin bir hastalık olarak tanımlanabilmesi için mutlaka tekrarlayan nöbetlerden veya nöbetlerin gözlenebilecek güçte meydana gelmesi gerekmektedir (Bambal ve ark 2011(a)).

Epilepsinin fizyopatolojisi tam olarak çözümlenememiş olsa da yapılmış çeşitli çalışmalardan alınmış olan sonuçlar harmanlanarak bazı ortak noktalar saptanabilmiştir. Epileptik nöbetlerin başlangıcında görev aldıkları düşünülen ve normalden yüksek elektriksel aktiviteye sahip olan, sinir sisteminde yer alan hücre gruplarına "*Epileptojenik*

Odak” adı verilmektedir. Normalde çeşitli kimyasal ajanlar ve inhibitör yollar elektriksel deşarjın komşu hücrelere yayılmasını engellese de normalin üzerindeki güç ve sıklığa sahip olan epileptik deşarjlar karşısında bu kimyasallar ve yollar işlev gösteremez. Epileptik nöbetin şiddetini belirleyen temel husus da epileptik deşarjların yayılma potansiyelidir (Adams 1989).

İdiopatik olmayan epileptik nöbetlerin oluşmasında rol oynayan tespit edilmiş bazı durumlar şunlardır; hipoglisemi ve hiperglisemi gibi glukoz metabolizmasındaki dengesizlikler, amonyak artışı, hiponatremi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi metabolik anormallikler, menenjit, ensefalit gibi enfeksiyonlar ve inme, kafa travması gibi akut nörolojik hasarlara neden olan durumlar, alkolizmde alkol yoksunluğu, nöbet eşliğini düşüren çeşitli ilaçlar, tekrarlayan duysal uyarılar, yüksek ateş (Üzüm 1998, Bambal ve ark 2011(b), Shneker ve Fountain 2003). Genetik faktörler bazı epileptik durumlarda kanıtlanmış olsa da epilepsinin kalıtım özelliklerinin açıklanması hala tam anlamıyla mümkün olmamıştır. Kanıtlanmış olan bir genetik durum ise iyon kanalı mutasyonlarının, tespit edilmiş epileptik tablolarda önemli bir yer tuttuğudur. Bilinmektedir ki sodyum-potasyum (Na-K) ve klor (Cl) pompaları membran potansiyellerinin korunmasında ve statik halin devamında çok önemli roller oynamaktadırlar. İyon kanallarındaki mutasyonlar eksitator ve inhibitör nörotransmisyonun etkinliğini değiştirerek, eksitator nörotransmisyonun artmasına veya inhibitör fonksiyonun azalmasına yol açmaktadır (Stafstrom 2009).

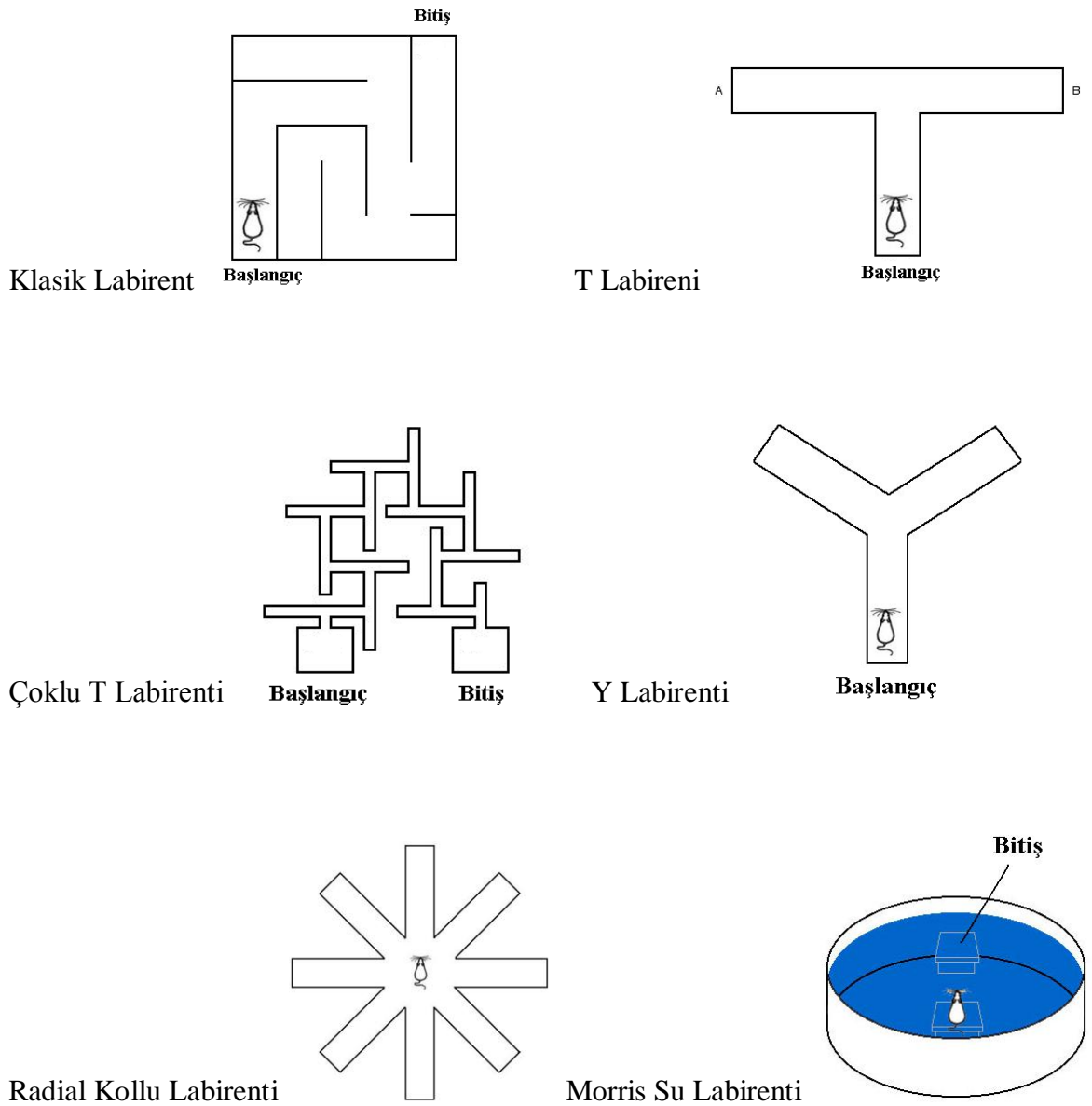
Epileptik nöbet odağındaki nöronların stereotipik ve eşzamanlı bir elektriksel yanıtı vardır ve bu ani, uzun süren ve büyük depolarizasyonlarla tanımlanan yanıt, “*Paroksizmal Depolarizasyon Kayması*” (PDK) denmektedir. Epileptik nöbetler sırasında paroksizmal boşalmalarla alakalı olarak bölgesel beyin kan akımının arttığı bilinmektedir. Nöbet sırasında Adenozin Trifosfat (ATP) azalmakta Adenozin Monofosfat (AMP), Adenozin Difosfat (ADP), laktik asit gibi maddeler artmaktadır. Hücre içi kalsiyumun artmasıyla aktive olan fosfolipazlar serbest yağ asidlerinin artmasına yol açmakta ve prostaglandinler de artış göstermektedir. ADP ve prostaglandinlerin vazodilatasyondaki rolleri göz önüne alınırsa, bölgesel beyin kan akımının artışı açıklanabilmektedir (Zaidel ve ark 1993).

Epileptik bireylerin beyinde PDK oluşumu bazı özel bölgelerde gözlenmektedir. İşte epilepsi nöbetlerinin başlangıç yeri, uyarı merkezi “*pacemaker*” olarak kabul edilen merkezler hipokampus piramidal hücrelerin Cai nöronları ve tam aydınlatılmamış olsa da

Ca²⁺ ve Ca⁴⁺ nöronlarının olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle epilepsi çalışmalarında hipokampal incelemenin önemi büyüktür (Üzüm 1998, Zaidel ve ark 1993). Yapılan çeşitli çalışmalarda epileptik krizler sırasında prolaktin ve Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) hormonlarının salgılanmasında anlamlı artışlar tespit edilmiş, bu artışın nöbetlerin frekans ve yoğunluğu üzerinde etkisi olduğu düşünülmüştür (Valdizan ve ark 1992).

Epilepsinin nörolojik parametrelerin tespitinde, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik olguların tespitinde ve öğrenme ve bellek üzerine yapılan çalışmalarda mazeler sıklıkla kullanılan gereçlerdir. Amaca uygun dizayn edilmiş farklı labirent modifikasyonları bulunmaktadır. Bunlardan bazıları şu şekildedir:

Şekil 2 Maze çeşitleri



Son yıllarda yapılan çalışmalarda GABAerjik sistem bozukluklarının epilepsinin çok önemli bir tetikleyicisi olduğu gerçeğini ortaya çıkartmıştır. Gamma-Aminobütirik Asitin (GABA) beyindeki en önemli inhibitör mekanizmalarından birini oluşturması, gerek reseptörleri olan GABA_A ve GABA_B'deki bozukluklar, gerek ise GABA sekresyon ve iletimindeki bozuklukların, epileptik krizlerin bir tetikleyicisi olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar sonucunda GABA_A'ya GABA'nın bağlanması ile hücre içine giren klor iyonları vasıtasıyla nöronlardaki elektriksel deşarjı inhibisyona uğrattı tespit edilse de GABA_B'ye bağlanan GABA'nın potasyum akımını arttırdığı belirlenmiş, fakat bu mekanizmanın epileptik nöbetler üzerindeki rolü tam olarak belirlenememiştir (Kang ve MacDonald 2009, Wallace 2002).

Diğer yandan, glutamat bilindiği üzere beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterdir ve bu özelliği de glutamaterjik sistemi epileptik nöbetlerden sorumlu hale getirmektedir. İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla beraber hayvanlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir ki, epileptik kişilerde glutamat ve aspartat düzeyi artış göstermektedir (Alexander ve Godwin 2006).

Birçok deneysel epilepsi modelinde postsinaptik glutamaterjik reseptörlerin uyarılması sonucu aşırı eksitabilitenin olduğu ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin güçlü antikonvulzan aktiviteye neden olduğu saptanmıştır (Badaw ve ark 2009, Tüfekçi 2010). Bunun yanı sıra, epileptik nöbetlerden sorumlu bir diğer konvulsan ajan olan kainate'nin reseptörleri olan "Kainate reseptörleri (KAR)" üzerine yapılan çalışmalar sonucunda glutamat bağımlı KAR'ların epileptik nöbetlerin tekrarlamasına yol açan bir diğer yolak olduğu saptanmıştır (Crepel ve Mülle 2015). Son olarak, kolinerjik aktivitenin de epileptik nöbetler üzerinde etkisi olabileceği ve epileptiform aktiviteyi ateşleyebileceğini destekleyen sonuçlar alınmaya başlanmıştır (Craig ve ark 2008).

Tüm yapılan çalışmaların sonucunda, epilepsinin fizyopatolojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. Epileptojenik süreçten sorumlu olan genler tam olarak bilinmemekte, konuyla ilgili çalışmalar sürmektedir. Bunun yanı sıra epileptik nöbetlerin ortaya çıkış durumları, önlenebilirlikleri, tedavi mekanizmaları da üzerine araştırmalar devam etmekte olan diğer konulardır (Bambal ve ark 2011).

1.1.4. EPİLEPSİNİN SINIFLANDIRILMASI

ILAE desteklediği çeşitli çalışmaların sonucunda, 1980'li yıllardan itibaren epilepsinin sınıflandırılması ve teşhis tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için sonuncusu 2014 yılında yayınlanmış olan, nöbet tipi, etyolojisi, nöbeti uyaran faktörler, başlangıç yaşı, tedavi seçimi gibi faktörleri de kapsayan bültenler yayınlamıştır (Bambal ve ark 2011, Fisher ve ark 2014).

İlki 1960 yılında uluslararası katımlı olarak başlayan bu bilimsel süreçte 1981 yılında nöbetler için ve 1989 yılında epilepsi için sınıflandırmalar güncellenmiş, son olarak 2014 yılında son haline kavuşturulmuştur. Sınıflandırmalar, gelişen görüntüleme teknikleri, modern genomik teknolojiler ve moleküler ve hücrel biyoloji esaslarına dayanmaktadır (Anne ve ark 2008, Bell ve ark 2014)

Epilepsinin sınıflandırılmasında farklı ölçütler kullanılabilir, bu ölçütlerden bazıları şu şekilde sıralanabilir: Etiyolojilerine göre: İdiyopatik(Primer) ve Semptomatik (Sekonder), Oluştukları yere göre, Klinik şekillere göre: Jeneralize ve Fokal, Mevcut sıklıklarına göre: İzole, Siklik, Tekrarlayıcı gibi, Elektrofizyolojik karşılıklarına göre. Temelde epileptik nöbetler 3 ana gruba ayrılmaktadırlar; bu gruplar jeneralize, parsiyel (fokal, lokal) ve sınıflandırılmayan nöbetlerdir. Jeneralize nöbetlerde epileptik nöbetin başlangıcı belli bir bölgededir, fakat hızla bilateral olarak dağılmaktadır. Dağılım bölgeleri kortikal ağları ve bazı subkortikal yapıları içerse de mevcut nöbetlerin arasında konumsal veya yönelim olarak bir düzen ve tutarlılık söz konusu değildir. Fokal nöbetlerde ise bu durumun aksine belirli bir yarı kürede, subkortikal yapılarda da başlayabilen nöbetler tercihli yayılım gösterir (Ropper ve ark 2008).

Epileptik nöbetlerin tanımlanmasında, altta yatan sebepler olarak üç temel başlık esas alınmıştır. Bunlar; genetik nedenler, yapısal ve metabolik nedenler ve bilinmeyen nedenlerdir. Bunun yanında epileptik nöbetlerin başlangıç yaşına göre gerçekleştirilen sınıflandırmalar, diğer sinirsel ve psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkilerine göre yapılan sınıflandırmalar da mevcuttur. ILAE'nin yaptığı sınıflandırmaya ek olarak günümüze dek başka bir sınıflandırma türü teklif edilmemiştir, araştırmacılara göre tür sayısını arttırmak yerine mevcut türlerin açıklanmasını sağlayarak kesin tanı ve tedavi yöntemleri geliştirmek çok daha önemlidir. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik (EEG) sınıflaması şu şekildedir (Tüfekçi 2010, Anne ve ark 2008, Bell ve ark 2014);

1-Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler

- A-Basit parsiyel nöbetler(bilinç durumun korunur)
 - a-Motor semptomlu
 - b-Somatosensoryal veya özel duyuusal semptomlu
 - c-Otonomik semptomlu
 - d-Psişik semptomlu
- B-Kompleks parsiyel nöbetler(bilinç bozukluğu gözlenir)
 - a-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu
 - b-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması
- C-Sekonder jeneralize nöbete dönüşen

2-Jeneralize nöbetler(konvülfif veya nonkonvülfif)

- A- Absans nöbetleri
- B- Myoklonik nöbetler
- C- Klonik nöbetler
- D- Tonik nöbetler
- E- Tonik-klonik nöbetler
- F- Atonik nöbetler

3-Sınıflandırılmamış epileptik nöbetler

1.1.5. DENEYSSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Epilepsinin 50'den fazla tipi olduğu düşünülmektedir. Gerek insanda epileptik çalışmalar yapılmasının zorluğu, gerek ise hastalığın etiyojisi ve tedavisi noktasında hayvanlarla çalışılmasının avantajları sebebiyle, günümüze dek pek çok deneysel epilepsi modeli tasarlanmıştır. Farklı epilepsi tiplerine benzer biçimlerde, gerek genetik modellemeler gerekse kimyasal ajanlar kullanılarak ve lezyonlar oluşturularak farklı modeller oluşturulmuştur.

Başlıca kullanılan ve geliştirilen epileptik nöbet modellerini; basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler, jeneralize absans nöbetler ve status epileptikus modelleri şeklinde sıralayabiliriz (Bambal ve ark 2011(a)).

Kimyasal ajanlar verilerek gerçekleştirilen nöbet modellerinde lokal uygulamaları olan kimyasalların basit parsiyel akut nöbetleri veya basit parsiyel kronik nöbetleri oluşturduğu tespit edilmiştir. Sistemik uygulanan kimyasalların ise kompleks parsiyel veya jeneralize tonik klonik nöbetlere neden olduğu belirtilebilir (McCandless ve Finesmith 1992). Aşağıdaki tabloda nöbet tipleriyle birlikte en sık kullanılan kimyasal ajanlar gösterilmiştir (Bambal ve ark 2011(a,b)).

Tablo 1: Kimyasallar kullanılarak oluşturulmuş epilepsi modelleri

Lokal Konvülsiyonlar		Sistemik Konvülsiyonlar	
Kimyasallar	Nöbet Modeli	Kimyasallar	Nöbet Modeli
Penisilin	Basit Parsiyel Akut	Bikukukin	Kompleks Parsiyel
Tetanus Toksini	Kompleks Parsiyel Kronik	Bemegrid	Jeneralize Tonik/Klonik
Striknin	Basit Parsiyel Akut	Isoniazid	Jeneralize Tonik/Klonik
Albümin	Basit Parsiyel Kronik	Methionin Sulfoksimin	Jeneralize Tonik/Klonik
Kobalt	Basit Parsiyel Kronik	Pentilentetrazol(PTZ)	Jeneralize Tonik/Klonik
Tungstik asit	Basit Parsiyel Kronik	Pikrotoksin	Jeneralize Tonik/Klonik
Demir	Basit Parsiyel Kronik	Flurotil	Jeneralize Tonik/Klonik

1.1.5.1. Basit parsiyel nöbetlerin hayvan modelleri:

- İnhibitör amino asit blokerlerinin (penisilin, bikukullin, pikrotoksin, sitriknin) bölgesel veya odaksal olarak uygulanması
- Kortikal olarak implante edilen metaller (alumin jel, kobalt, çinko, demir)
- Akut odaksal elektrik uyarımı
- Eksitator (glutamat agonistleri; kainat, domoik asit, quisqualat, NMDA, asetilkolin agonistleri, lityum±pilocarpin) ajanların bölgesel veya odaksal olarak uygulanması
- GABA yoksunluğu
- Kriyojenik hasar oluşturma

1.1.5.2. Kompleks parsiyel nöbet modelleri:

- Tetanus toksini
- Sistemik veya intrahipokampal kainik asit enjeksiyonu
- Sistemik quisqualik asit
- Sistemik domoik asit
- Sistemik pilokarpin veya soman uygulanımı
- Area tempesta enjeksiyonları
- Kindling
- Parsiyel nöbetleri gösteren diğer genetik modeller(Otx-/-fare, transgenik “jerky” fare, Ihara mutant sıçan ve diğer mutant fareler)

1.1.5.3. Jeneralize nöbet (tonik, tonik- klonik, absans) modelleri:

- Maksimal elektroşok nöbetleri (MES)
- Kimyasal konvülsanlar ile oluşturulan modeller
- Genetik modeller

1.1.5.4. Kimyasal konvülsanlar ile oluşturulan nöbetler:

- Glutamat agonistleri (domoik asit, NMDA, quisquialik asit, kainik asit)
- GABA antagonistleri (Pentilentetrazol-PTZ, bikukullin, piktotoksin)
- Glutamik asit dekarboksilaz inhibitörleri (tiosemikarbazid, 3-merkaptopropionik asit, alliglisin) ve diğer ajanlar (flurotil, oubain, risinin, 4-deoksipiridoksin, teofilin, sitriknin) kullanılmaktadır.

1.1.5.5. Genetik modeller:

- Fare modelleri (weaver, diğer mutant ırklar vb.),
- Sıçan modelleri (GEPRs, NODA, Flathead (fh/fh)) ve çeşitli hayvanlardan oluşan modeller
- (Drosophila mutantları, monogolian gerbil, epileptik köpekler) bulunmaktadır.

1.1.5.6. Jeneralize nöbetlerin alt sınıfında yer alan absans nöbet modelleri:

- Kimyasal olarak indüklenen hayvan modelleri (kedilerde penisilinin sistemik enjeksiyonu, gamma hidroksi bütirat (GHB), {4,5,6,7- tetrahidroisoksazolo[4,5,-c]piridine-3-ol} (THIP),sistemik düşük doz PTZ, bikukullin, CO2 yoksunluk nöbetleri, vb.)
- Tek gen mutasyonları ile oluşturulan fare modelleri (letharjik, stargezer, tottering, leaner, mocha, ducky)
- Poligenetik sıçan modelleri (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS), Wistar Albino Glaxo from Rijswijk (WAG/Rij) olmak üzere üç ana grupta toplanabilir (Bambal ve ark 2011(b), Sarkisian 2001).

1.2. PENTİLENETETRAZOL DENEYSSEL EPİLEPSİ MODELİ

Pentilentetrazol (PTZ), uzun yıllardır geliştirilmekte olan antiepileptik ve antikonvulzan ilaç denemleri sürecinde en çok kullanılan epileptik ajanlardan bir tanesi olmuştur. PTZ bir tetrazol türevidir ve fare, sıçan, tavşan, kedi ve primatlarda etki gösterir. PTZ uygulandıktan sonraki 20 dakikalık süre içerisinde önce miyojenik kasılmalara neden olur, ardından jeneralize, tonik klonik nöbetlerin gelişimi gözlenir (Marangoz 1997, Straw ve Mitchell 1967). Yapılan çeşitli çalışmalarda sıçanlarda PTZ verilerek akut olarak tonik klonik nöbet oluşturulması için verilen dozun tek seferlik 70 mg/kg olduğu tespit edilmiştir. Kronik epilepsi modelinin oluşturulması için sık kullanılan dozlar ise 25 – 45 mg/kg intraperitoneal (i.p.) şeklindedir.

PTZ'nin önce mezensefalondaki retiküler formasyonun nöronlarını ardından da korteks nöronlarını etkilediği saptanmıştır. Fare ve kobay denek hayvanları ile yapılmış çeşitli çalışmalar sonucunda PTZ ile oluşturulmuş epileptik nöbetler sonucunda, mamillar cisimciklerin, anterior talamusun ve mamillo talamik yolların epileptik nöbet oluşumunda önemli görevler aldığı düşünülmüştür, fakat konudaki eksiklikler devam etmektedir. Lokal olarak retiküler formasyon ve hipotalamusa verilen, GABA'nın parçalanmasını engelleyen gama-vinil GABA'nın epileptik nöbetleri durdurmuş olması, PTZ'nin etkisinin GABA parçalanmasını tetikleyici yönde olduğunu düşündürmektedir.

Farklı deneysel epilepsi çalışmalarında da PTZ ile GABA arasında olan zıt ilişki ortaya konulmuştur. Alexander ve Godwin (2006) çalışmalarında ise PTZ'nin glutamatın serbestleşmesini arttırdığını tespit etmişlerdir. PTZ üzerinden etki ederek nöbetleri durduran antikonvulsan ajanlara bakıldığında etosüksimidin sıçanlarda etkili bir antikonvulsan ajan olduğu saptanmıştır (Marangoz 1997, Faingold 1987). Son olarak PTZ ile indüklenmiş epileptik nöbetlerden absans nöbetlerinin oluşumunda talamokortikal döngünün rol oynadığı gösterilirken, klonik nöbetlerin serebral korteks ile ön beyinden kaynaklandığı, tonik nöbetlerin ise beyin sapından kaynaklandığı saptanmıştır (Andre ve ark 1998).

PTZ uygulanmasından sonra geçen 30 dakika içerisinde epileptik nöbet üzerine olan etkileri ortaya net şekilde çıkmaktadır ve maksimum şiddete yaklaşır. Yapılan çalışmalarda ilk 30 dakikanın ardından gözlenen hayvanlarda, hareketsizlik, anormal uzuv hareketleri ile keskin kuyruk hareketleri, ataksi, klonik/tonik kasılmalar, doğrulma

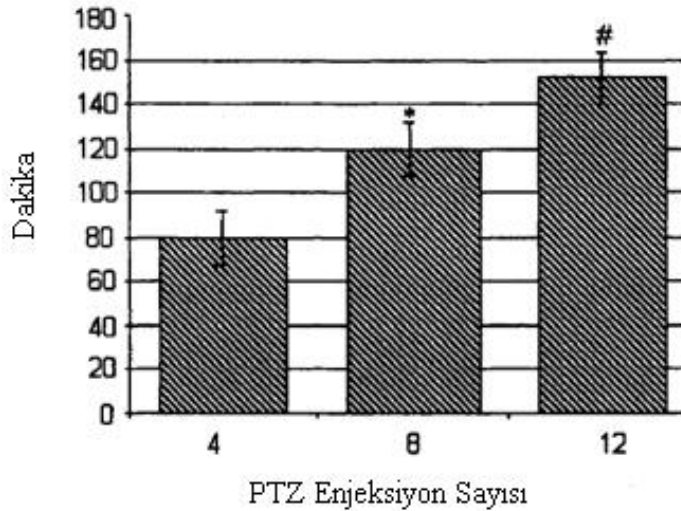
refleksinde kayıplar ve statik epilepsi durumları gözlenmektedir (Pinder ve ark 1977). Yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda, uygun dozda i.p. PTZ uygulaması gerçekleştirilen sıçanların %70'lik kısmında 10 – 12 enjeksiyon sonucunda kronik jeneralize epileptik nöbetlerin gözleendiği tespit edilmiştir (Racine ve ark 1999). 25 mg/kg PTZ verildikten 30 dakika sonra sıçanların beyinlerindeki sağ ve sol hemisferlerde meydana gelen elektriksel boşalım EEG kayıtları ile kaydedildiğinde Şekil 2'de görülen boşalım ortaya çıkmıştır. 25 mg/kg'lık PTZ enjeksiyonunun ikinci enjeksiyondan itibaren anlamlı jeneralize nöbetlerin oluştuğu gözlenmiş, enjeksiyon sayısı arttıkça boşalımın anlık şiddetinden ziyade süresinin arttığı gözlenmiştir (Shandra ve Godlevsky 2005).

Şekil 3: 25 mg/kg'lık iki enjeksiyonun sonrasındaki 1 saatlik EEG kaydı



PTZ'nin farklı dozlarda uygulandması sonucu ortaya çıkan etkileri çeşitli çalışmalarca gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre, etkili dozlardan bazıları; 10 mg/kg, 25 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg ve 75 mg/kg'dır (Shandra ve ark 2005). 75 mg/kg dozda yapılan çalışmada %70'lik ölüm oranı saptanmıştır (İlhan ve ark 2005). Uzun süreli kronik epilepsi modeli çalışmalarında tercih edilen dozlar ise ölüm oranı çok daha düşük olan 45 mg/kg'a kadar olan dozlardır (Monika ve ark 2011).

Şekil 4: 25 mg/kg'lık PTZ enjeksiyonunda artan enjeksiyon sayısı ve nöbet süresi ilişkisi



1.3. MELATONİN

Pineal bez konusunda geçmiş tarihlerde pek çok çalışma yapıldığı bilinmektedir; örneğin yaklaşık üç yüz yıl önce Fransız filozof Descartes pineal bezi “ruhun tahtı” olarak betimlemiştir. Bununla beraber MEL varlığı dermatolog hekim Lerner tarafından 1958 yılında ortaya konmuştur. Sığırlardan elde edilen pineal bez ekstralarının kurbağa derilerine uygulanması sonucunda Lerner tarafından deri renginde açılma gözlenmiştir ve yaptığı ileri çalışmalar sonucunda elde ettiği ekstrenin melanin bileşiklerini agregasyona uğrattığını belirlemiştir. Bu tespit sonucu melanine göndermede bulunarak, elde ettiği bileşene “melatonin” adını vermiştir (Brzezinski 1997, Yazıcı ve Köse 2004, Lerner ve ark 1958).

Karanlık, pineal bezden MEL’in yapılımlı ve salgılanmasını uyaran başlıca etmendir. Işık ise baskılayıcı rol oynamaktadır. Karanlık süreçte hipotalamustaki SCN fotoreseptörler tarafından uyarılır. SCN memelilerde biyolojik sirkadiyen saate karşılık gelmektedir. MEL, vücutta ritmik özelliğe sahip birçok biyolojik fonksiyon (solunum, vücut ısısı, dolaşım, üreme vb.) üzerinde etkilidir. Öyle ki biyolojik sistemlerin arasında adeta bir zamanlayıcı olarak görev üstlenmektedir (Yazıcı ve Köse 2004, Singh ve Jadhav 2014).

Pek çok canlı türünde MEL’in çeşitli fizyolojik olaylardaki adaptasyonlarda zamana uyumu düzenlediği düşünülmektedir. İnsanlar üzerinde MEL’in etkileri iki başlıkta incelenebilir. Bunlardan birincisi, vücutta büyük oranda pineal bez tarafından salgılanan MEL’in sirkadiyen ritmini kontrol edici ve düzenleyici etkisidir. MEL’in vücuttaki anabolik ve fizyolojik etkileri ise ikinci başlıkta incelenebilir. Melatonin düzeylerindeki yükselme, vücut ısısında azalma, artan ısı kaybı, düşmüş kalp debisi, uyanıklık durumunda bozulma ve artan immun duyarlılık ile birlikte gözlenmektedir (Altun ve ark 2001).

Nöroendokrin-reproduktif aksis üzerine, özellikle de gonadlar üzerine olan etkisi MEL’in dikkat çeken özelliklerinden ilkidir (Erlich ve Apuzzo 1985, Singh ve Jadhav 2014). MEL’in üretimi tamamlandıktan sonra hızlı bir şekilde önce kana, beyin omurilik sıvısı dahil olmak üzere tüm biyolojik sıvılara ve büyük ihtimalle de tüm dokulara dağıldığı ortaya konmuştur.

MEL’in kan ve dokulardan kaybı sonucunda, tümoral hastalıklar, psikosomatik bozuklar, immün zayıflamalar ve enfeksiyonlar gibi yaşa bağımlı bazı değişikliklerin

gerçekleştiği gözlenmektedir. İnsanlardaki yaşlanma süreci ve pineal süreçle beraber melatoninde ritim değişiklikleri gözlenmiştir. Bu önemli bir tespittir, çünkü bu sonuçlar doğrultusunda yaşlılık ve beraberinde gelen dejeneratif aktivitelere MEL ile yavaşlama ve savunma getirilmeye çalışılmaktadır (Palaoğlu ve Beşkonaklı 1998). Melatoninin biyolojik mekanizmalar üzerine olan etkileri pek çok farklı çalışma sonucunda ortaya konmuştur.

Bu etkiler, birbirleriyle bağımlı ve bağımsız pek çok organ sistem ve dokuyu kapsamaktadır. Bunlar bir başlık altında toplanacak olursa, ortaya şöyle bir tablo çıkar (Yazıcı ve Köse 2004, Brzezinski 1997, Singh ve Jadhav 2014).

Tablo 2: Melatoninin Biyolojik Sistemler Üzerindeki Rolü

Biyolojik Olay	Melatoninin etkisi	Etki mekanizması	Kaynak
UYKU	Hipnotik etki ve uykuya eğilimin artması (Uykuya dalış hızı ile uyku süre ve kalitesinin artması)	Hipotermik etki (farmakolojik dozlarda) Limbik sistem üzerinde reseptör aracılı etki	Plasebo kontrollü klinik araştırmalar
SİRKADİYEN RİTM	Sirkadien ritmlerin kontrolü Aydınlık-karanlık Siklusunu düzenlenme	Gözlerden ve suprakiazmatik nükleustan(SCN) gelen nöral uyarılara cevap olarak MEL salınımı Nöral ve periferel dokularda reseptör aracılı etkiler Termoregülasyon	Işığın ve aydınlık karanlık siklusunun MEL salınımına etkisini araştıran çalışmalar
DUYGU DURUM	Mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi siklik duygudurum hastalıkları üzerine düzenleyici etki	Bilinmiyor (Tedavide kullanılan tüm antidepresanlar MEL üretimini arttırdığı bilinmektedir)	MEL salınımı ile ilgili karşılaştırmalı klinik araştırma ve duygudurum bozukluklarında fototerapi çalışmalar
BAĞIŞIKLIK	Artmış immün yanıt	T-helper lenfositler tarafından interlökin yapımının artması Granülosit ve makrofağlarda, artmış koloni uyarıcı faktörün üretimi ile kemik iliği hücrelerinin apoptozisten korunması	İnsanlarda birkaç kontrolsüz araştırma
KANSER	Antiproliferatif etkiler	Direkt antiproliferatif etki (antimitotik aktivite) İmmünomodülatör etki (immün yanıtın artmasıyla tümör büyümesinin baskılanması) Antioksidan etki	Hayvanlar ve insanlarda neoplastik hücrelerle ve hücre soylarıyla <i>in vivo</i> ve <i>in vitro</i> çalışmalar; birkaç kontrolsüz araştırma
CİNSEL	Antigonadal, anovulatuvar etkiler	Hipotalamik-hipofizer gonadal eksenin baskılanması (serumda düşük LH ve yüksek prolaktin seviyeleri)	MEL salınımı ile ilgili karşılaştırmalı klinik çalışmalar

OLGUNLUK VE ÜREME		Seks steroidlerinin üretimi üzerine düzenleyici etki	
YAŞLANMA	Hücre hasarının önlenmesi ve diğer koruyucu etkiler	Antioksidan etki	Hayvanlarda <i>in vivo</i> ve <i>in vitro</i> araştırmalar

1.3.1. MELATONİNİN SENTEZİ VE METABOLİZMASI

MEL pineal bez, retina, Harder bezi, gastro intestinal mukoz membranı, megakaryosit ve plateletler gibi pek çok organ doku ve hücre tarafından çeşitli miktar ve oranlarda üretilen bir hormondur. Sıcaklık, üretim noktasının diğer organ ve dokularla olan ilişkisi ve hedef organın fonksiyonu, öncü aminoasiti olan triptofanın varlığı ve kullanılabilirliği gibi pek çok farklı değişken tarafından üretimi kontrol edilmektedir.

MEL, diğer adıyla, N-asetil-5-metoksitriptamin, sentezinin temelinde L-triptofanın hidroksillenmesi ve dekarboksillenmesi ile oluşmuş 5-hidroksitriptamin diğer adı ile serotonin yatmaktadır (Luigi ve Luciano 2006). Bu işlemin ardından, iki enzimin etkisi ile serotonin sentezlenmektedir. Bu enzimlerden birisi N-asetil transferazdır (NAT); bu enzim serotoninin asetile edilmesini sağlamaktadır. MEL sentezinde görevli diğer hormon ise hidroksiindol-o-metiltransferaz (HIOMT)'dır ve indol halkasının metile edilmesinde görevlidir.

MEL üretiminin gerçekleştiği ana merkez olarak kabul edilen pineal bezdeki serotonin miktarı ışık şiddeti ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Gündüz artan serotonin miktarı gece azalmaktadır. Bunun tersi şekilde, MEL miktarı ise gece artarken gündüz azalmaktadır. Serotoninin gün içinde artması gece MEL sentezi için hazırlık niteliğindedir. Geceleri MEL üretiminin artmasıyla kanda, serebrospinal sıvıda, idrarda yani metabolize olacağı, olduğu odaklarda melatonin miktarı artmaktadır. MEL'in üretim mekanizması ve kontrolünün yapılan pek çok çalışmayla memelilerde aynı şekilde gerçekleştiği saptanmıştır (Namıdur 2001).

Göz tarafından algılanan ışık şiddetindeki değişiklikler sempatik sinirler aracılığı ile pineal beze ulaşmakta ve sinir uçlarından salınan norepinefrin tarafından pineal bez hücreleri uyarılmaktadır. Beta adrenerejik reseptörlerin uyarımı ile siklik nükleotid sistemi aktiflenmekte, NAT enziminin sentezi tetiklenmekte veya mevcut NAT enzimi tetiklenmektedir. Böylece MEL sentezi başlamaktadır (Namıdur 2001). Yapılan

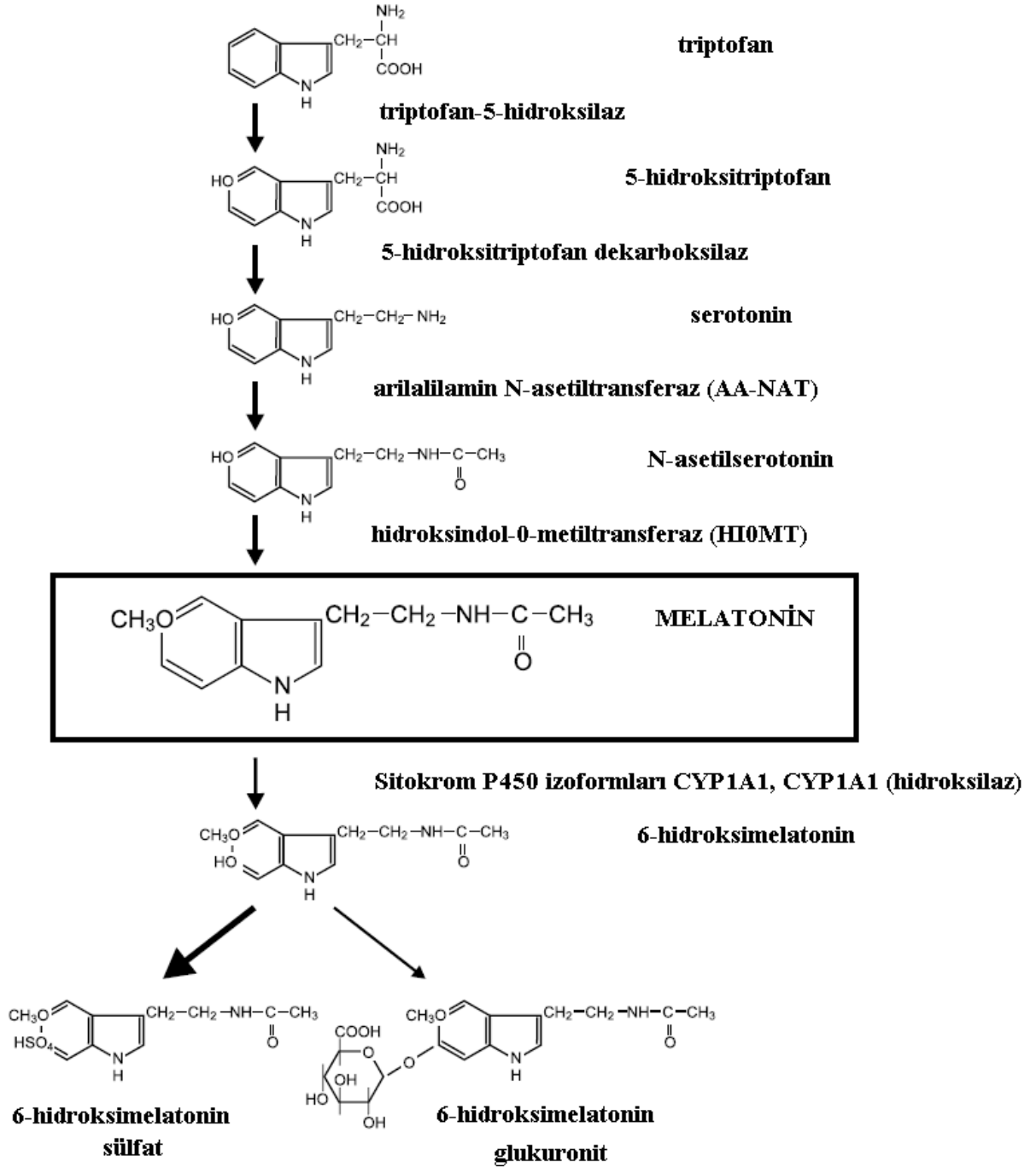
çalışmalar ile nöroendokrin sisteminin bir parçası olan Amine Precursor Uptake Deamin (APUD) hücreleri, gastrointestinal sistem elemanlarından enterokromaffin hücreleri bunlara ilaveten dalak, bağırsak, ovaryumlar, kan damarları, eritrosit, lökosit, timus, tiroid, plasenta, endometriyum ve neoplastik dokularda da bulunduğu gösterilmiştir (Reiter 1995(a,b), Lee ve ark 1995, Siu ve Reiter 1998, Reiter 1991).

MEL'in en önemli özelliklerinden birisi lipofilik karakterli olmasıdır, bu nedenle kolayca kan ve beyin omurilik sıvısı da dahil olmak üzere vücut sıvıları ve dokularına dağılabilmektedir. Dolayısı ile etki alanı son derece geniştir. Gündüz ve gece farklılığına bakılacak olunursa, geceleri gündüze kıyasla 3 ile 10 kat arasında kan ve dokularda artış olduğu gösterilmiştir. Sentez 21.00-22.00 saatlerinde başlayarak 02.00 - 04.00 arasında maksimum seviyeye ulaşır, ardından 07.00-09.00 arasında azalarak minimum seviyeye dek düşer. Yetişkin bireylerde plazma melatonin düzeyi 50–70 pg/ml'dir (Brzezinski 1995, Namiduru ve ark 2001, Reiter 1991, Reiter 1995(b), Reiter 1993(a)).

MEL'in etkisiz hale getirilmesi ve yıkımı, başlıca karaciğerde gerçekleşmektedir. İndol halkasının 6. konumundan hidroksile olan MEL, daha sonra sülfat veya glukuronik asitle birleştirilerek idrarla vücuttan atılmaktadır.

MEL'in idrardaki başlıca metaboliti 6-sülfatoksi MEL düzeyleri, MEL'in sentez ve yıkımı için iyi bir göstergedir (Yazıcı ve Köse 2004, Hardeland ve ark 1993). MEL'in vücuttan atılımı ve parçalanmasının net olarak tanımlanabilmesi, ritimsel MEL üretimi ve kullanımı hakkında bizlere bilgi vermektedir.

Şekil 5: Melatonin Sentez Basamakları



1.3.2. MELATONİNİN BİYOLOJİK SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ

1.3.2.1. Endokrin Ve Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

MEL'in tespit edilen ve klasik kaynaklara geçen ilk etkisi luteinize eden hormon inhibitörü olmasıdır. Bu etkisi özellikle mevsimsel üreme gösteren memelilerde önemlidir. Bu hayvanlarda yavrunun ilkbahar ve yaz aylarında doğması yaşamaları açısından hayati önem taşımaktadır. Kış aylarında uzun geceler olduğundan melatonin salınımı artar ve böylece gonadotropin salınımı baskılanır, dolayısıyla da cinsel aktivite azalır. Uzun günlerde ise bu etki ortadan kalkar ve gonadlar daha aktif hale gelir. İnsanlarda bu etki belirgin olmamakla beraber bebeklerde pineal bez daha gelişmiştir, puberte sonrası pineal bez gerilemeye başlar ve giderek kalsifikasyonlar gelişebilmektedir (Forsling ve ark 1993).

MEL, overler tarafından salgılanan ve prolaktin yapımını sağlayan estradiol salgısını baskılamaktadır. Serum melatonin düzeyi hipotalamik amenoreesi olan kadınlarda artmaktadır. Hipogonadotropik hipogonadizmlilerde de serum MEL düzeyi artarken, testosteron tedavisine yanıt olarak düşmektedir.

40 yaş sonrası MEL salınımının azalmaya başladığı ve ileri yaşlarda yarıya indiği gösterilmiştir. Pineal beze zarar veren tümörlerde erken puberte (puberte prekoks) görülmesi, bezin insanlarda da üreme fonksiyonları üzerinde rolü olduğunu desteklemektedir. Pineal bezin endokrin fonksiyonlar üzerine ve nongonadal endokrin organlar (tiroid, adrenal v.b.) üzerine olan etkileri bakımından iki ana başlıkta incelenebilmektedir (Erllich ve Apuzzo 1985,).

MEL'in hipotalamus üzerinde serbestleştirici etkisiye sahip olduğu düşünülmüştür. Yaptığı çalışmalar sonucunda Reiter ise MEL'in hipofiz bezini direkt olarak etkileyebileceği iddiasını ortaya atmıştır (Forsling ve ark 1993, Juszczak ve Guzek 1983). Yapılan tüm çalışmalarda açıkça ortaya konan şey, üreme döngüsü üzerinde MEL'in önemli görevleri olduğudur.

1.3.2.2. Melatoninin Serbest Radikal Bağlayıcı Özelliği

Evrin süreci boyunca korunmuş olan MEL insanlar da dahil olmak üzere tüm canlılar için temel seviyede bulunması gereken multifonksiyonel bir molekül olarak görev yapmaktadır. MEL başta olmak üzere esansiyel aromatik amino asitlerden türetilen

indoller temel bir etki olarak elektron transferini düzenlemekte, reaktif yapıdaki ara ürün radikalleri detoksifiye edebilmekte ve peroksidatif reaksiyon zincirlerini güçlü şekilde kontrol edebilmektedirler. MEL sahip olduğu antioksidan güç nedeniyle çok ilgi çekmektedir. Hücre ve doku bütünlüğünün korunması anlamına gelen bu antioksidan etki, aynı zamanda MEL'in en önemli özelliklerinden bir tanesidir. Oksidasyon ara ürünleri ve bunun sonucunda oksidatif stres oluşumu biyokimyasal süreçlerde kaçınılmazdır. Buna karşın oksidatif stres oluşumu kaçınılmaz olan bu biyokimyasal süreçlerin yaşandığı biyolojik sistemlerde etkili antioksidan koruma sistemleri de bulunmaktadır. Son zamanlarda gerçekleştirilen çalışmaların ardından, MEL'in endojen antioksidan maddeler arasında en güçlü olduğu gösterilmiştir (Reiter ve ark 1993(a,b), Reiter 1996).

MEL'in kolaylıkla oksitlenmeyen bir molekül olduğu bilinmektedir. MEL, otooksidasyona uğramadığı gibi redoks döngüleri ile hidroksil radikali üreten reaksiyonlara da katılmamaktadır. MEL molekülüyle birlikte, metabolitleri arasında hiçbir molekülün de prooksidatif aktivitesi yoktur. Hidroksil radikali nötrleştirme gücü bakımından MEL pek çok diğer bileşikten daha kuvvetlidir (5Xglutasyon, 15Xmannitol). Bunun yanında diğer bir radikal olan peroksiti tutucu özelliği açısından E vitamini ile karşılaştırıldığında 2 kat daha güçlü olduğu gözlenmiştir (Reiter 1996). MEL ile ilgili bu bilgilerin ışığında yaşlanma ile radikal patolojisi konusunda güçlü çıkarımlar yapılabilir. Öncelikle, MEL'in korunmuş bir molekül olduğu ve oksidatif strese engel olma açısından en önemli endojen koruyucu görev yaptığı söylenebilmektedir. Yaşlanma diye anılan süreçte MEL'in sentezinin ve salınımının azaldığı bariz biçimde ortaya konmaktadır. Yani vücut oksidatif strese karşı en güçlü kalesini kaybetmekte ve tehlikeli olabilecek bir prooksidatif durumun hakim olmasına neden olabilmektedir. Bu sürecin sonunda hücrelerin hatalı farklılaşması ortaya çıkabilmekte ve hatta hücrelerin dejenerasyonu ve ölümü gözlenebilmektedir (Palaoğlu ve Beşkonaklı 1998).

MEL eksikliği sonucunda ortaya çıkabilecek sorunlara karşı dışarıdan MEL uygulanması ve/veya yaşlanmaya paralel gözlenen bu süreçlere maruz kalımını engellemeye yönelik diyet değişiklikleri veya farmakolojik müdahaleler söz konusu olabilmektedir. Neticede, yaşlanma süreci konusunda öne sürülen yaklaşımlara mutlak suretle MEL yetmezliği ile radikal patolojisi de eklenmelidir (Palaoğlu ve Beşkonaklı 1998), Luigi ve Luciano 2006).

1.3.2.3. Melatoninin Bağışıklık Sistemine Etkisi

Fotoperiyodun bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri çeşitli laboratuvar ve saha çalışmalarında incelenmiştir. Fakat MEL'in bu bağlamda görev yapan doku ve hücreler üzerindeki doğrudan etkileri konusunda oldukça az sayıda çalışma yapılmış ve sonuca ulaşılmıştır (Hotchkiss ve Nelson 2002). Yapılan çeşitli laboratuvar çalışmalarında fotoperiyodun bağışıklık üzerine olan etkileri araştırılmış ve kısa günlerdeki immun fonksiyonun uzun günlerdekine göre daha etkili olduğu belirtilmiştir. Kısa günlerde MEL üretiminin uzun günlerden çok olduğu bilindiği için sonuçlar da MEL üretimindeki fazlalığa bağlanmaktadır (Demas ve Nelson 1998). Cerrahi müdahale ile pineal bezin çıkarılması sonucunda veya deneysel olarak MEL sentezinin engellenmesi sonucunda bağışıklık sistemi baskılanmaktadır. Müdahalenin ardından dışarıdan verilen MEL baskılanmış bağışıklık sisteminin yeniden aktive olmasını sağlamaktadır (Esquifino ve ark 2004). İmmün yetersizliklerin oluşmasına neden olan stres, viral hastalıklar, bakteriyel hastalıklar, kortikosteroid kullanımı veya ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek sorunlar da melatonin uygulanması ile önlenir (Maestroni 2001). Hemorajik şokun ardından veya travma sonrasında baskılandığı gözlenen bağışıklık fonksiyonları da MEL müdahalesi ile düzeltilebilmektedir (Wichmann ve ark 1996).

MEL'in özellikle yaşlanma süreciyle birlikte gelişen immun yetersizliklerde, immun yanıtı artırıcı etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Palaoğlu ve Beşkonaklı 1998). MEL'in immun sistem hücrelerini iki şekilde aktive ettiği düşünülmektedir; doğrudan melatonin reseptörleri aracılığıyla aktivasyon veya dolaylı olarak steroid hormonlardaki değişikliklere bağlı aktivasyon (Hotchkiss ve Nelson 2002, Çetin 2005).

1.3.2.4. Bir Antioksidan Olarak Melatonin

Kuvvetli antioksidan aktivitesi, MEL'in kanser oluşumunu engelleyebilmesini ve kanser oluşuktan sonraki süreçte de klinik tabloyu hafifsetebilmesini sağlayan bir başka önemli özelliğidir. Çok çeşitli kimyasal ajanlar ve/veya diğer bazı faktörlerle tetiklenebilen oksidatif stres reaksiyonları kanserleşme yönelimindeki DNA hasarlarına yol açabilmektedir. Güçlü antioksidan aktivitesi sayesinde MEL bu DNA hasarlarını önleyerek muhtemel bir kanser gelişimini engelleyebilir (Reiter 2004).

MEL'in bu antioksidan özelliği başlıca iki etki altında toplanabilir: İlki, reseptörden bağımsız olarak gerçekleşmektedir ve oksidan maddeye (reaktif oksijen türevi, serbest radikal vb.) elektron sağlanması yoluyla doğrudan süpürücü etki gösterir, ikincisinde ise endojen antioksidan mekanizmaları reseptör bağımlı olarak harekete geçirilir ki bu da melatoninin gösterdiği indirekt etkidir. Süpürücü nitelikteki doğrudan etkisiyle süperoksit (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksinitritler ($ONOO^-$) gibi radikal ve reaktif maddelerin MEL'in etkisiyle zararsız hale getirildiği gösterilmiştir (Topal ve ark 2009). İndirekt etkisinde ise katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi, radikallerle savaşımı gerçekleştiren, antioksidan enzimlerin DNA seviyesinde ekspresyonlarının artırıldığı gösterilmiştir. Ayrıca gösterilen bir diğer sonuçta şudur ki; peroksinitritlerin artışına neden olabilen indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enziminin inhibe edildiği ortaya konulmuştur.

MEL; C vitamini, E vitamini, β -karoten klasik antioksidanlardan pek çok farklı yönü ile ayrılmaktadır. Bahsedilen klasik antioksidanlar görevlerini yapıp etki göstermelerinin ardından prooksidan maddelere dönüşmektedirler. Yeni oluşan bu prooksidan maddeler savaştıkları oksidan maddelerden yalnızca biraz daha az zararlıdır. MEL'de ise diğerlerine olmayan bir özellik bulunmaktadır; ara basamaklarda ve sonuçta oluşan ürünler ilk durumdaki gibi antioksidan etkilidir. Bu özelliğin bir antioksidan ajan için neden çok değerli olduğu rahatlıkla anlaşılabilir. MEL bu özelliğinden ötürü "suicidal veya terminal antioksidan" olarak tanımlanmaktadır (Korkmaz ve ark 2009). MEL'in özellikle kanser gibi sürekli şekilde oksidatif stres oluşturan hastalıklarda, birçok farklı seviyede etki göstererek meydana çıkan kısır döngüyü engellediği tespit edilmiştir (Korkmaz ve ark 2008).

1.3.2.5. Melatoninin Uyku ve Sirkadiyen Ritim Üzerine Etkileri

MEL'in uyku süreçleri ve kalitesi üzerine de etkisi çeşitli çalışmalar sonucu tespit edilmiştir. Ekzojen MEL'in beyindeki elektriksel aktiviteleri dengeleyici bir etki gösterir (alfa beyin dalgasının oluşumunu artırmak suretiyle) ve uykuya dalma süresini kısaltır. Ayrıca toplam uyku periyodu sırasında uykudan ani uyanma sayısını azaltır; uyku kalitesinin artmasını sağlar ve hipnotik etkiler gösterir. Bununla beraber MEL, beyindeki monoamin nörotransmitter düzeylerinin de etkilenmesini sağlayarak uyku mekanizmalarını da aktive etmektedir. Özellikle yaşlılarda gözlemlenen uykuya dalma güçlüğünün serum

MEL konsantrasyonlarındaki yetersizlik ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Gece uykusundaki keskin artışlar ile idrarda 6-sülfoksimelatonin atılımı arasında gözlenen güçlü bağlantı elektrofizyolojik kayıtlarla da saptanmıştır (Dawson ve Encel 1993). MEL hayat boyu farklı seviyelerde üretilmekte ve kullanılmaktadır. Fetal dönemde anneden alınan MEL fetus tarafından kullanılır (Waddel ve ark 2012).

MEL'in diğer bir etki noktası olan uyku kalitesi oldukça karmaşık bir mekanizmadır, çünkü Rapid Eye Movement (REM) ve non-REM uyku üzerinde birçok parametrenin rol oynadığı bilinmektedir (Turek ve Gillette 2004). SCN başta olmak üzere benzeri biyolojik osilatörlerin bahsedilen mekanizma içinde önemli rolü vardır. Yapılan çalışmalarla, bahsedilen osilatörlerin sıfırlandığı gece vardiyası çalışmaları veya jet lag etkisinin fizyolojik mekanizması her geçen gün daha da netlik kazanmaktadır (Okamura 2003, Dijk ve Von Schantz 2003).

1.3.2.6. Melatoninin Kanser Mekanizması Üzerine Etkisi

MEL'in etkilerinden bir tanesi de kanser üzerinedir; yapılan çalışmalarda MEL'in kanser gelişmesini durdurma yönde etki gösterdiği belirlenmiştir. Mevsimlerin kanserin gelişmesi ve ilerlemesi üzerindeki etkisi de MEL ile ilişkilidir. Karanlık periyodun uzun olduğu, gecelerin uzun sürdüğü kış aylarında MEL üretimi uzun aydınlık peyiodu olan dönemlere göre artar ve bu dönemde tümör gelişmesi yavaşlar (Çetin 2005). İlkbahar ve yaz aylarında geceler kısadır ve MEL üretimi daha azdır; bu süreçte meme kanseri riski de artmaktadır (Hotchkiss ve Nelson 2002, Nelson ve Blorn 1994). Kanseri bağışıklık reaksiyonlarını baskılamaktadır. MEL'in bağışıklık fonksiyonu üzerindeki mekanizmaları nasıl değiştirdiği ve kanserin gelişmesini nasıl engellediği konusuna tam olarak açıklık getirilememiştir (Hotchkiss ve Nelson 2002, Maestroni 1993).

Kanserin tedavi sürecinde MEL, İnterlökin-2 (IL-2) ile beraber kullanılmaktadır. IL-2'nin antikanserojenik etkisi bilinmektedir; ancak bu etkiler çok yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır ve dolayısıyla ve tek başına kullanıldığında ciddi toksik etkileri bulunur. Oluşturulan MEL ve IL-2 kombinasyonunda, MEL'in IL-2'nin istenilen etkisini arttırmaktadır ve etkin IL-2 dozajının azaltılması sağlanmaktadır. Bu uygulama yöntemi metastatik akciğer kanseri, böbrek kanseri, metastatik kolorektal karsinom, metastatik endokrin, metastatik gastrik karsinom, metastatik hepatom tümörler, pankreatik tümörler ve meme kanserinde uygulanmıştır ve sonuçların başarılı olduğu ortaya konmuştur

(Lissoni ve ark 1995). Sağlıklı hücrelerde apoptozis oluşumunu engellemesi MEL'in bir diğer önemli görevidir (Maestroni 1998).

1.3.2.7. Melatoninin Kardiyovasküler Sistem Sirkadiyen Ritmi Üzerine Etkisi

İnsandaki fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonlar sonucu ortaya çıkan davranışlar 24 saatlik süreçte düzenli bir biçimde tekrarlamaktadır. Sürekli olarak maruz kaldığımız aydınlık-karanlık döngüsü, sirkadiyen ritmin kontrol edilmesindeki başlıca çevresel etkidir. Hipotalamusta bulunan SCN gerçekten de bir sirkadiyen saat olarak görevi yapmaktadır. Bu çekirdekteki MEL reseptörlerinin varlığı MEL'in sirkadiyen ritmin kontrolündeki önem ve gerekliliğini göstermektedir (Brzezinski 1997, Boutin ve ark 2000, Fourtillan ve ark 2001). Günün farklı saatlerinde farklı fizyolojik ya da çevresel koşullara göre kalp performansını değiştirir ve duruma uyum gösterir. Periferik ve santral kaynaklı pek çok nöronal ve hormonal faktör bu uyumda görev almaktadır (Scheer ve ark 1999).

Kardiyovasküler sistemde sirkadiyen ritm ile uyum gösteren başlıca parametreler kalp hızı, kan basıncı ve vasküler tonustaki değişikliklerdir. Karanlık dönemde, yani gece, kan basıncı, kalp hızı ve vasküler tonus azalmaktadır. Kardiyovasküler aktivitedeki bu yavaşlama/azalma kısmi olarak otonomik aktivite ile ilişkilidir (Burgess ve ark 1997, Panza ve ark 1991). Benzer şekilde, kardiyovasküler sistemde sirkadiyen ritme bağlı olarak belli bazı dönemlerde de kardiyak ve serebral olaylarda artış meydana gelebilmektedir (Huikuri ve ark 1992, Muller 1999).

1.3.2.8. Davranış, Mental Durum Ve Beyin Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Epidemiyolojik ve kronobiyojik göstergeler MEL seviyeleri ile pineal fonksiyon ve duygusal rahatsızlıklar arasındaki bağlantıyı güçlendirmiştir. Bu bireylere farklı dozlarda MEL (>1 g/gün) uygulanmasıyla geceleri nokturnal MEL seviyeleri yükseltilmiş ve saat genleri ile bipolar veya klasik depresyon durumlarında sentezi artan Per2 geninin ekspirasyonunun değiştirilmesi sonucu Mevsimsel Etkili Rahatsızlık (SAD) hastalarında iyileşme gözlenmiştir (Srinivasan ve ark 2006, Paul ve ark 2004). Sabah veya öğleden önce yüksek dozlarda yapılan uygulamalarda net etkinin görülmesi görülmemişken yardımcı olarak fototerapi uygulanması depresyondaki hastaların antidepresanlara daha hızlı yanıt vermesini sağlamıştır (Sep-Kowalikowa 2002). Yapılan diğer bazı çalışmalarda MEL uygulanmasının ardından beyin serotonin ve triptofan seviyelerindeki artış gösterilmiştir ve nöropsikiyatrik fenomen ile doğrudan bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (Young 1986). Serotonin indikatörü olan 5-hidroksi indol asetik asit ile tespit edilen

serebrospinal sıvıdaki merkezi serotonin seviyesinin azlığının; düşüncesizce davranma, agresiflik ve oto-agresyon, alkolizm, kumar bağımlılığı, aşırı yeme ve diğer obsesif kompulsif davranışlar ile alakalı olduğu tespit edilmiştir (Roy ve ark 1986). MEL'in sinir sistemi üzerine olan etkileri de tespit edilmiştir. Siyatik sinir ile yapılan çalışmada sinirsel iletim üzerine olan anlamlı etkileri ortaya konmuştur (Ek ve ark 2007).

MEL sentezi için β -reseptörün gerekliliği ve norepinefrinin MEL sentez ve salgılanmasındaki uyarıcı etkisinin tespit edilmiş olması melatonin ile depresyon arasında doğrudan bir bağın varlığını göstermektedir (Maestroni ve Conti 1989). Tüm bu sonuçların toplamında, ekzojen MEL uygulanmasının yaşlı insanların genel sağlığına etki ederek nörolojik rahatsızlıkları iyileştirdiği ortaya konmuştur (Karasek ve Winczyk 2006).

1.4. MELATONİN EPİLEPSİ İLİŞKİSİ

MEL, Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) elektriksel aktivitesini düzenleyici teskin edici eleman olarak bilinmektedir ve homeostatik dengenin sağlanmasında çok önemli rol oynamaktadır (Chowdhury ve ark 2008). Yapılan çalışmalar sonucunda ekzojen MEL uygulanmasının klasik endojen veya mevsimsel olmayan depresyon, insomnia, yemek yemenin baskılanması, iştahsızlık, SAD'ta uzamış uyku, sabah hipersomniası gibi nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılabileceği ortaya konmuştur. Bağlantılı olarak MEL ile epilepsi ilişkisini göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Carbollo ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları çalışmada, MEL'in kişiden kişiye farklılık gösteren bir etki seviyesinin olmasının yanı sıra yapılacak ileri çalışmalar ile epilepsi ile bağlantılı olarak net antikonvulsan etkisinin ortaya konabileceğini göstermişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada kontrolü zor epilepsiye sahip hastalarda MEL düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda, epileptik nöbetlerin endojen olarak üretilen bazı antikonvulsanların ekzojen uygulanması ile hafifletilebileceği saptanmıştır (Bazil ve ark 2000).

Tüm bu sonuçlar MEL'in epileptik nöbet süreçleri üzerinde etkili rol oynayabileceği sonucunu bizlere göstermektedir. Bu çalışmalara göre, duygu durum süreçlerinde ortaya çıkan MEL'in sahip olduğu teskin edici özelliğe benzer bir şekilde epileptik nöbet sırasında oluşan nöronal hiperaktivite esnasında devreye gireceği sonucu çıkmaktadır. Sonuç olarak, mevcut antioksidan özellikler ile epileptik nöbet sırasında ve sonrasında meydana gelecek oksidatif stres parametreleri de MEL sayesinde süpürülecektir.

2. MATERYAL METOT

2.1. MATERYAL

2.1.1. MATERYAL VE DENEYSEL EPİLEPSİNİN OLUŞTURULMASI

Bu çalışmada, 12–14 haftalık 250-350g ağırlıklarında 40 adet erkek Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Çalışma süresince hayvanlar Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Laboratuvarında ışık (12 saat gündüz ve 12 saat gece) ısı (25°C) kontrolünde, standart sıçan yemi ile ad libitum yemlere antiepileptik veya antikonvülf bir ajan karıştırılmadan verilerek, hayvanların takibi gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda genç erkek sıçanların kullanılmasının sebebi, sıçanlara uygulayacağımız tedavi edici ajan olan melatoninin endojen olarak salgılanması ve dişi hayvanlardaki hormonal dengenin erkek sıçanlara göre daha fazla olmasıdır. Hormonal dengesizlikleri telafi etmek ve cinsiyet içi bir farklılıktan kaçınmak için yalnızca erkek sıçanlar rastgele seçilerek gruplar oluşturulmuştur. Hayvanların temin edilmeden önce herhangi bir hastalığı veya duyarlılığı olmadığı tespit edilmiştir. Olası direnç durumları rastgele seçimden kaynaklı göz ardı edilmiştir. Sıçanların dış streslerden uzak tutulması çalışmanın sağlıklı olması için çok önem arz etmiştir. Bu nedenle sıçanların kontrolü her gün en az iki kez gerçekleştirilmiştir. Çalışma için gerekli görülmediği sürece yemler ve su ad libitum şeklinde verilmiştir.

Hayvanların kullanımı ile ilgili etik kurul raporu alınmıştır. Bu rapor; Adnan Menderes Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 2014 II. Oturumda, 64583101/2014/022 sayılı karar ile tarafımıza iletilmiştir.

Hayvanlar Kontrol, PTZ (Epileptik Grup), MEL 25 (Tedavi grubu, 25 mg/kg MEL) ve MEL 100 (Tedavi grubu, 100 mg/kg MEL) grubu olmak üzere (n=10) dört gruba ayrıldı. Çalışma öncesi tüm hayvanların ortalama açlık kan şekeri IME-DC kan şekeri ölçüm cihazıyla (Health, Almanya) ölçüldü ve mg/dl olarak tespit edilmiştir. Deneme öncesi (Safety 1st Model: 10431A, Amerika) termometre ile rektal olarak vücut sıcaklıkları ölçülmüştür ve ortalama $36,5 \pm 0,2$ C⁰ olarak tespit edilmiştir.

Deneysel epilepsi oluşturmak için PTZ (Santa Cruz, CAS 54-95-5, sc-203345) distile su içerisinde çözülerek 35 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak PTZ, MEL 25 ve MEL 100 gruplarına enjekte edilmiştir. PTZ enjeksiyonunun ardından 1 saat süre ile tüm sıçanlar takip edildi ve iki araştırmacı tarafından kör şekilde epileptik skorlama

gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonunda iki skor cetvelinin ortalaması alınarak sonuçlara dâhil edilmiştir.

Çalışmanın dahilinde gerçekleştirilen kan şekeri ölçümü ile vücut sıcaklığı ölçümleri gerekli çizelgeye kaydedilmiştir, kan şekeri ölçümü için gereken kanlar, sıçanların kuyruk venlerinden alınmıştır. Histolojik analizler için alınan örnekler %10'luk formaldehite alınarak saklanmıştır.

2.1.2. KULLANILAN CİHAZLAR

Analizler sırasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında bulunan cihazlara ilaveten; IME-DC(Almanya) kan şekeri ölçüm cihazı, Fakir-Scala marka tartı, Safety 1st Model: 10431A,(Amerika Birleşik Devletleri) marka termometre, CATIGA(CG-502) marka kronometre, hot plate cihazı, Açık uçlu t-maze, Kapalı uçlu t-maze kullanılmıştır.

2.1.3. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

DMSO(Santa Cruz, sc-257361), PTZ(Santa Cruz, sc-203345), MEL(CAS 73-31-4, sc-207848) Ksilazin(20 mg, %2), Ketamin(10 ml, %10), Formaldehit ve Hematoksilen eozin kullanılmıştır.

2.2. YÖNTEMLER

2.1. AĞIRLIK ÖLÇÜMLERİ

Ağırlık ölçümleri hayvanlar arasında herhangi bir farklılık söz konusu olmaksızın yem kısıtlamasına maruz bırakılmadan gerçekleştirilmiştir. Ağırlıklar Fakir-Scala(Almanya) marka tartı ile gram olarak, virgülden sonra bir basamak hassasiyetinde gram biriminde kaydedilmiştir. Ölçümler gruplar arasında eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir. Ağırlık ölçümlerine 0. gün yani enjeksiyon öncesi gün başlanmış ve 22. gün yani enjeksiyonların sona erdiği gün tamamlanmıştır. Ağırlık ölçümleri enjeksiyon günlerinde yani güneşarı gerçekleştirilmiştir. Ağırlık ölçümleri her gün saat 10.00'da gerçekleştirilmiştir. Ölçümlerin tamamı tek bir tartı ile gerçekleştirilmiştir. Böylece gruplar ölçümler arasında meydana gelebilecek farklılıklar engellenmiştir.

2.2. KANDA GLUKOZ SEVİYESİ ÖLÇÜMLERİ

Kandaki glukoz miktarının tayini için IME-DC kan şekeri ölçüm cihazı gerekli kalibrasyonlar gerçekleştirildikten sonra kullanıma hazır hale getirilmiştir. Elde edilen sonuçlar mg/dl birimiyle kaydedilmiştir. Kan şekeri ölçümü iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk ölçümler çalışmaya başlandığı gün hiçbir hayvana enjeksiyon ve tedavi uygulanmadan önce gerçekleştirilmiştir. İkinci ve son ölçümler ise 12. Enjeksiyon gününde (23. gün), yani çalışmanın sonunda gerçekleştirilmiştir. Kan şekeri ölçümleri 8 saatlik açlık kan şekeri ölçümleri şeklinde gerçekleştirilmiştir. Bu işlem için, gece boyu sınırsız yem yemelerine izin verilen sıçanların 09.30 itibari ile yem yemeleri engellenmiş, saat 17:00 de yapılan PTZ enjeksiyonundan 30 dk sonra kan şekeri ölçümleri yapılmıştır. Kan şekerlerinin tespiti sıçanların kuyruk veninin lanset ile delinip ilk çıkan silinmesinin ardından ikinci damla kanın şeker ölçümü için alınması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Sıçanların zarar görmesinin engellemek için sıçanlar için özel restrainerlar kullanılmıştır. Böylece kuyruk veni kolayca tespit edilmiş ve kan alma işlemi sıkıntısız şekilde gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde sıçanlar daha az strese girdikleri için hem kan glukoz seviyelerinin, hem de anksiyete ve depresyon benzeri duygu durum bozukluklarının önlenmesi sağlanmıştır.

2.3. REKTAL VÜCUT SICAKLIĞI ÖLÇÜMÜ

Vücut sıcaklığı ölçümünü gerçekleştirmek için Safety 1st Model: 10431A, Amerika marka termometre kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar C° birimiyle kaydedilmiştir.

Vücut sıcaklığı ölçümü üç aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk ölçümler çalışmaya başlandığı gün hiçbir hayvana enjeksiyon ve tedavi uygulanmadan önce gerçekleştirilmiştir. İkinci ölçümler çalışmanın ortasında, 6. enjeksiyon günü (11.gün) gerçekleştirilmiştir. Son ölçümler ise 11. enjeksiyon günü (21. gün), yani çalışmanın sonunda gerçekleştirilmiştir. Vücut sıcaklığı ölçümü rektal olarak gerçekleştirilmiştir. Rektal ölçüm gerçekleştirilmeden önceki 2 saat boyunca sıçanların yem yemesi engellenmiş, ölçüm yapılmadan hemen önce de 1 dakika süre ile kuyruktan hareket sağlanarak kalın barsağın boşalması sağlanmıştır. Bu yolla rektal vücut sıcaklığı ölçümü yapılırken sıçanların dışkılamasının önüne geçilmiştir. Uygulama PTZ enjeksiyonundan 30 dakika sonra gerçekleştirilmiştir.

2.4. HİSTOLOJİK BEYİNCİK TAKİBİ

Histolojik beyincik takibinde, hayvanlar feda edildikten sonra çıkartılan beyincikler %10'luk formaldehit içine alınmıştır. Ardından aşağıdaki prosedür izlenmiştir (Ateş ve ark 2004):

Akar su	1 gece
%70 alkol	1 saat
%80 alkol	1 saat
%96 alkol	1 saat
%100 alkol	1 saat
aseton	20saat
aseton	20 saat
Ksilen etüv içinde	1 saat
Ksilen etüv içinde	1 saat
parafin etüv içinde	1 saat
parafin etüv içinde	1 saat

Prosedürün tamamlanmasının ardından alınan kesitler ışık mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekilmiş ve kaydedilmiştir. Işık mikroskopunda gerçekleştirilen büyütmeleler 4X ve 10X şeklindedir.

2.5. HOT PLATE TESTİ

Hot plate testi rodentlerin ağrı eşiğinin değerlendirilmesinde günümüzde en çok kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Sıcak tabaka; ısı kaynağı, zamanlayıcı ve güç kaynağından oluşan, kare, dikdörtgen veya silindir şeklinde bir düzendir. Temel olarak 50–56°C'ye kadar ısıtılmış bir yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşur. Hayvanın, ısıtılan yüzey üzerinde belli bir bölge sınırlarında kalması için hareket kabiliyetini sınırlamayacak büyüklükte, cam veya pleksiglas silindirler kullanılır. Yüzeye bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesine kadar olan süre hesap edilir. Davranış sadece arka ayağın çekilmesi olabileceği gibi ayak çekme ve yalama, sallama veya sıçrama şeklinde olabilir. Bu tepkilerin verildiği ilk an kronometre ile tespit edilmiştir. Bu test 10. enjeksiyon günü (19. gün) gerçekleştirilmiştir. Normal reaksiyon süresi ortalama 5 ile 20 saniye arasında değişir. Çalışmamızda hayvanları oluşacak herhangi bir hasardan korumak için geri alma zamanı 30 sn olarak belirlenmiştir. Bu süreyi aşan bir denek söz konusu olmadığı için prosedür uygulanmamıştır.

2.6. EPİLEPTİK NÖBET ŞİDDETİ CETVELİ

Deneysel epilepsi modellerinde mevcut epileptik nöbetlerin yoğunluğunu tespit edebilmek için Racine Cetveli adında özel bir tanımlama cetveli oluşturulmuştur. Zaman içerisinde bu cetvelde modifiye edilmiş ve bugün tüm dünyada kabul edilen haline 2001 yılında kavuşturulmuştur. Bu cetvele göre epileptik ajana maruz bırakılan hayvanlar 30 dakika ile bir saat arasında kesintisiz gözlemlenir ve cetvelde yer alan belirtilere göre skora işleme gerçekleştirilir. Bu skora şu şekildedir:

Skor 0: Değişim Yok

Skor 1: Hiperaktivite, Tedirgin tavırlar, Bıyıklarda titreme, ifadesiz yüz

Skor 2: Kafa sallama hareketi, kafada titreme, hafif kas sarsıları

Skor 3: Tek veya çift taraflı uzuv kasılmaları

Skor 4: Ön ayaklar ve ön vücudun klonik sarsılması

Skor 5: Tüm vücudun klonik şoka girmesi

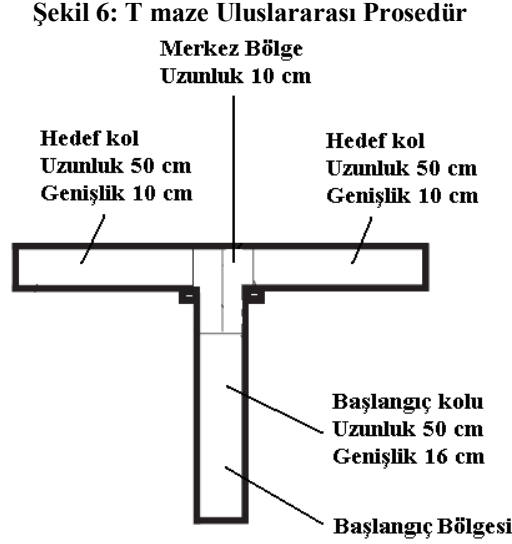
Skor 6: Ölüm

Bu skor cetveline göre değerlendirme PTZ enjeksiyonunu takiben hayvanların ayrı bölmelere alınıp 1 saat süre ile gözlemlenmesi şeklinde gerçekleştirilmiştir. Skora işleme çift araştırmacı ile kör olarak yapılmıştır. Çalışmanın sonuna dek skora değerleri araştırmacılar tarafından paylaşılmamış, çalışmanın sonlandırılması ile skorlar paylaşılmış, ortalamaları alınarak grup içi ve gruplar arası değerlendirmelerde bulunulmuştur.

PTZ enjeksiyonları ve skora işleme her işlem gün aynı saatte gerçekleştirilmiş, sirkadiyen ritim farklılıklardan doğacak hataların önüne geçilmiştir. Skora esnasında sıçanları strese sokacak diğer faktörler minimize edilmiştir (Epileptik krizleri tetikleyen yükses ses, parlak ışık, güçlü hava akımı, aşırı sıcak veya soğuk vb.). Bunun sebebi sıçanların olası epileptik direnç durumlarının veya verilen dozlardan kaynaklanan hassasiyet durumlarının hayvanların istem dışı epileptik nöbet geçirmelerine mani olmaktadır. Çalışmanın sonuna dek istenmeyen epileptik nöbet gerçekleşmemiştir.

2.7. T MAZE AÇIK KOLDAN KAÇIŞ

Çalışmamızda t labirent kullanılmıştır. Uluslar arası protokole göre t labirent düzenlenmiştir. Protokole göre t labirentin ölçüleri şu şekildedir:



Labirent uygun şekilde hazırlandıktan sonra hedef kolların üstü açık ve sıçanların etrafı rahatça görebileceği şekilde bırakılmıştır. Başlangıç kolunun ise ışık almayacak şekilde üstü kapatılmıştır. Çalışmanın 21. gününde üçer kez sıçanlar açık kollara bırakılmış ve buldukları yere alışmaları sağlanmıştır. Antrenman, sıçanların sırtları açık uçlardan birine gelecek şekilde yerleştirilmeleri ile başlatılmıştır. Bu işlem için CATIGA(CG-502) marka kronometre kullanılmıştır. Sıçanların dört ayakları ile labirentteki kapalı kola girme süreleri esas alınmıştır. Alınan sonuçlar, açık uçlarda geçen sürenin saniye cinsinden ifadesi şeklinde kaydedilmiştir.

2.8. T MAZE YEM BULMA

Sıçanların yem bulmaları için hazırlanmış düzenek, açık koldan çıkma denemesi için kurulan düzenek ile aynıdır. Tek farkı her üç kolun da kapalı olmasıdır. Bu kolların bir tanesine daha önceki 4 gün boyunca sıçanlara bir uyarı olarak sunulan peynirli cipslerden taze olarak konulmuştur. Kokunun dağılmasının engellenmesi için sıçan labirente konar konmaz labirentin üstü şeffaf plastik ile kapatılmıştır. Çalışmadan önceki gün yemler alikonularak 24 saat boyunca sıçanların yem yemesi engellenmiştir. Bu işlem için CATIGA(CG-502) marka kronometre kullanılmıştır. Alınan sonuçlar, labirentte geçen toplam süre, yemin bulunduğu hedef kolda geçen süre ve yüzdelik oran şeklinde kaydedilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. AĞIRLIK ÖLÇÜMLERİ

Sıçanların günâşırı vücut ağırlıkları ortalama değeri Tablo 3'te gösterilmiştir:

Tablo 3: Ölüm Günlerine Göre Ağırlık Değeri (gram)

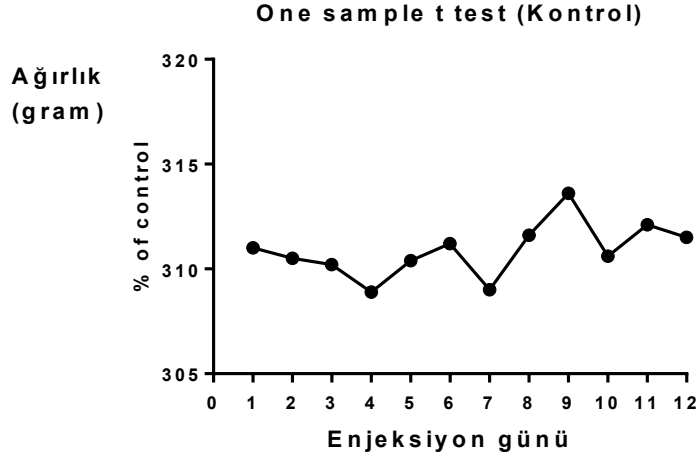
ORTALAMA	Kontrol	PTZ	MEL25	MEL100
1. gün	311,00	334,00	295,50	257,50
3. gün	310,50	334,80	297,60	255,20
5. gün	310,20	335,20	295,10	253,60
7. gün	308,90	334,90	294,50	254,80
9. gün	310,40	333,80	294,00	254,80
11. gün	311,20	333,20	292,10	247,80
13. gün	309,00	335,80	293,10	252,20
15. gün	311,60	332,60	295,70	250,00
17. gün	313,60	330,40	298,00	251,60
19. gün	310,60	331,60	298,40	251,50
21. gün	312,10	331,80	296,80	252,10
23. gün	311,50	332,60	297,50	252,50

Gruplar rastgele seçilen hayvanlar ile oluşturulmuştur. Bu yüzden 12 ölçümün sonucunda ortaya çıkan bu sonuçlar her grubun kendi içerisinde değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler One Sample t test istatistik analizi uygulanmış ve sonuçlarına göre:

Kontrol grubu için:

Minimum sonuç: 308,9, Maksimum sonuç: 313,6, Ortalama 310,9, Standart sapma:1,289, Standart hata: 0,3721, P değeri: 0,9993, Alfa 0,05'e göre anlamlılık yok.

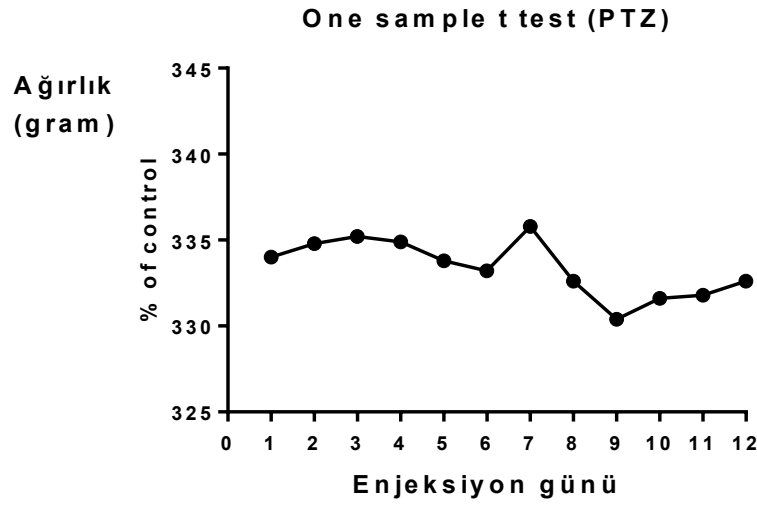
Şekil 7: Kontrol Grubu Ağırlık Ölçümü



PTZ grubu için:

Minimum sonuç: 328,6, Maksimum sonuç:339,8, Ortalama: 333,6, Standart sapma:4,04, Standart hata: 1,166, P değeri: 1,00, Alfa 0,05'e göre anlamlılık yok.

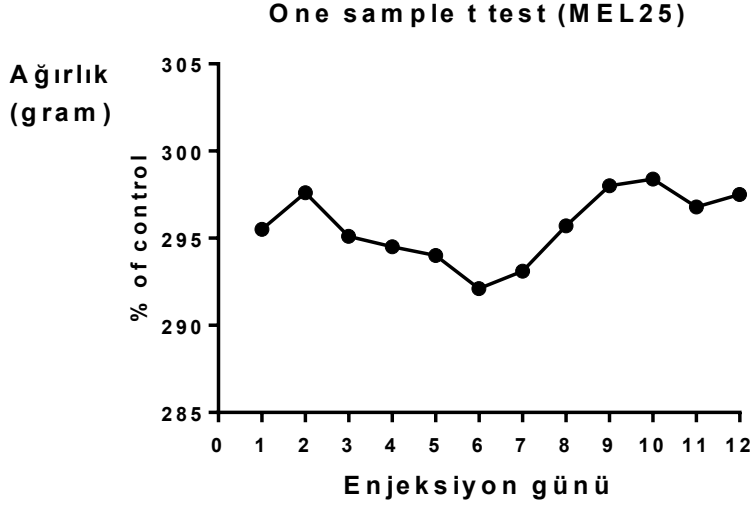
Şekil 8: PTZ Grubu Ağırlık Ölçümü



MEL25 grubu için:

Minimum sonuç: 292,1, Maksimum sonuç: 298,4, Ortalama:295,7, Standart sapma: 2,025, Standart hata:0,5845, P değeri: 0,9978, Alfa 0,05'e göre anlamlılık yok.

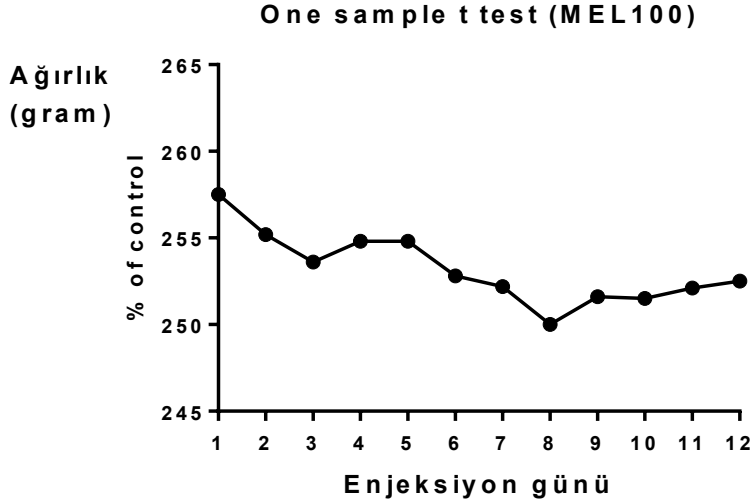
Şekil 9: MEL25 Grubu Ağırlık Ölçümü



MEL100 grubu için:

Minimum sonuç: 250,0, Maksimum sonuç: 257,5, Ortalama: 253,2, Standart sapma: 2,052, Standart hata:0,5924, P değeri: 0,9956, Alfa 0,05'e göre anlamlılık yok.

Şekil 10: MEL100 Grubu Ağırlık Ölçümü



3.2. KANDA GLUKOZ ÖLÇÜMÜ

Sıçanların kan glukoz seviyeleri ölçümleri iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk ölçümler çalışmaya başlandığı gün hiçbir hayvana enjeksiyon ve tedavi uygulanmadan önce gerçekleştirilmiştir. İkinci ve son ölçümler ise 12. Enjeksiyon gününde (23. gün), yani çalışmanın sonunda gerçekleştirilmiştir. Bu sonuçlar şu şekildedir:

Tablo 4: 0. ve 23. Gündeki Kan Glukoz Değerleri (mg/dl)

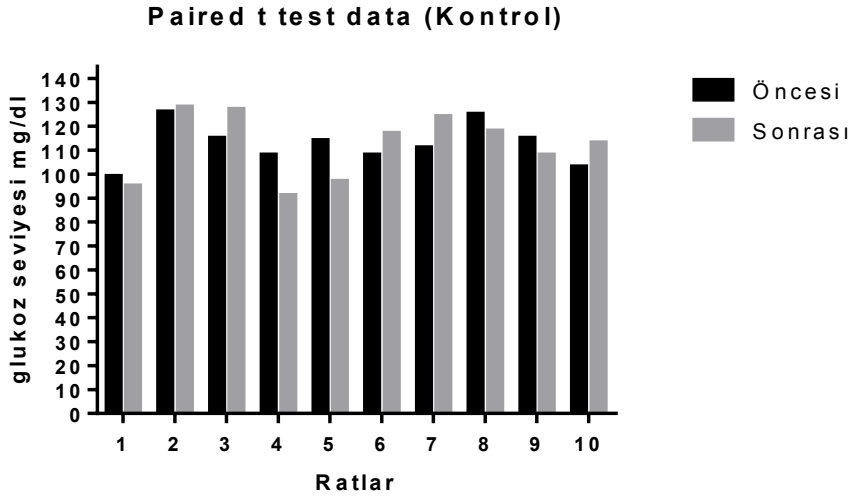
mg/dl	Kontrol		PTZ		MEL25		MEL100	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1. Sıçan	99	95	110	148	95	128	112	124
2. Sıçan	126	128	123	166	112	119	124	122
3. Sıçan	115	127	108	134	116	130	119	125
4. Sıçan	108	91	114	142	108	137	120	132
5. Sıçan	114	97	126	136	122	153	118	129
6. Sıçan	108	117	121	152	114	140	114	135
7. Sıçan	111	124	120	145	96	145	109	120
8. Sıçan	125	118	108	146	123	141	115	121
9. Sıçan	115	108	96	139	110	143	118	135
10. Sıçan	103	113	111	150	121	135	121	134

Bu sonuçlar önce grupların kendi içinde işlem öncesi ve işlem sonrası gruplar olarak karşılaştırılmıştır. Ardından işlem sonrası veriler gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalar için Paired t test istatistiksel analiz kullanılmıştır. Analiz sonuçları ve grafikleri şu şekildedir:

Kontrol grubu için:

Kontrol grubu için, işlem öncesi ve işlem sonrası grup içi karşılaştırmanın p değeri 0,8724 ($>0,05$) şeklinde bulunmuştur. Anlamlılık yoktur.

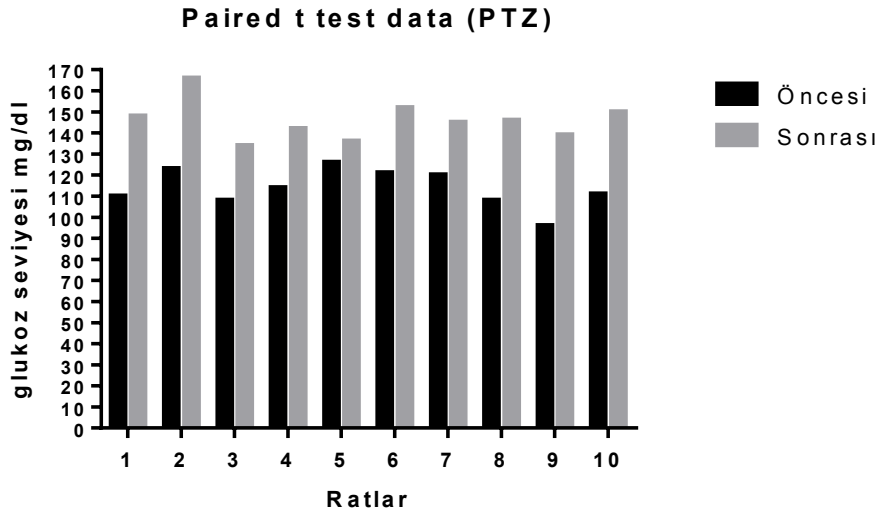
Şekil 11: Kontrol Grubu Glukoz Seviyesi



PTZ grubu için:

PTZ grubu için, işlem öncesi ve işlem sonrası grup içi karşılaştırmanın p değeri <0,0001 şeklinde çıkmıştır. Çok anlamlı bir sonuçtur.

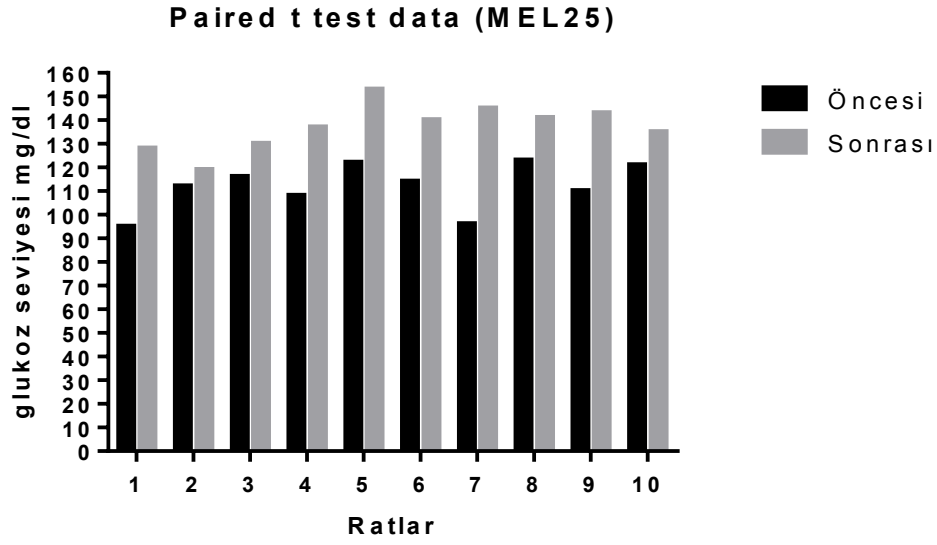
Şekil 12: PTZ Grubu Glukoz Seviyesi



MEL25 grubu için:

MEL25 grubu için, işlem öncesi ve işlem sonrası grup içi karşılaştırmanın p değeri 0,0001 şeklinde çıkmıştır. Çok anlamlı bir sonuçtur.

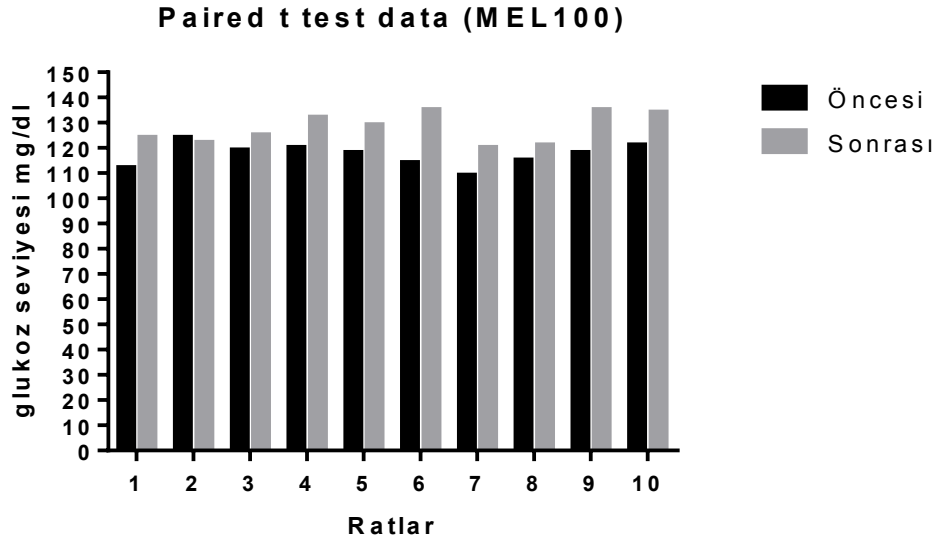
Şekil 13 MEL25 Grubu Glukoz Seviyesi



MEL100 grubu için:

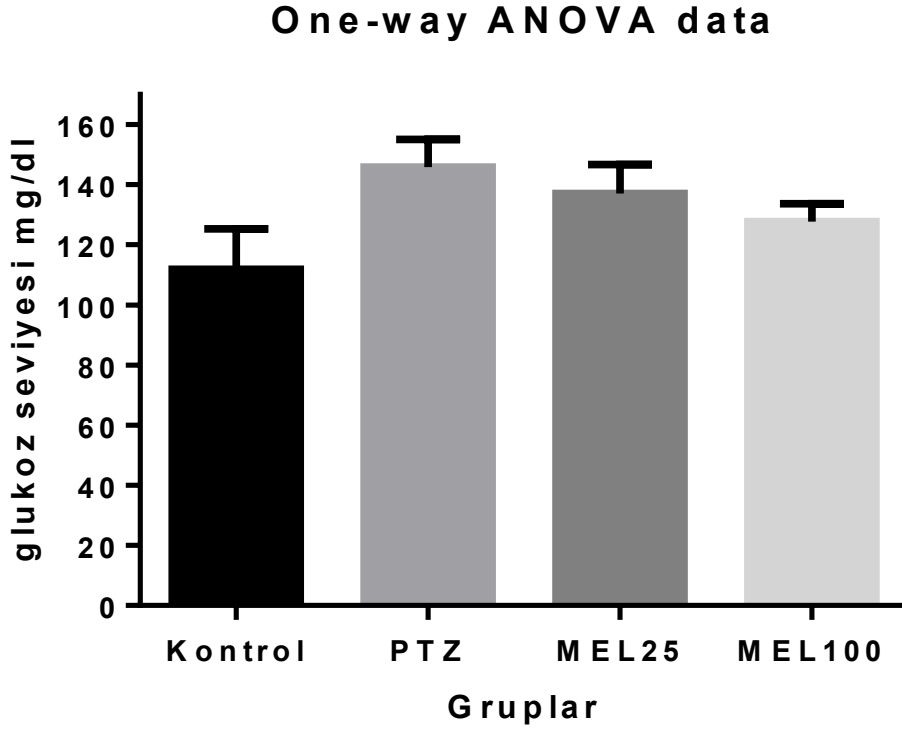
PTZ grubu için, işlem öncesi ve işlem sonrası grup içi karşılaştırmanın p değeri 0,0005 şeklinde çıkmıştır. Çok anlamlı bir sonuçtur.

Şekil 14: MEL100 Grubu Glukoz Seviyesi



Tüm gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre diğer gruplardaki sıçanlarda anlamlı şekilde kan glukoz seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Şekil 15: Glukoz Seviyesi Gruplar Arası Karşılaştırma



MEL100 grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,0033 çıkmış, glukoz seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır.

MEL25 grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,0001 çıkmış, glukoz seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır.

PTZ grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında p değeri <0,0001 çıkmış, glukoz seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır.

MEL100 grubu MEL25 grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,0175 çıkmış, glukoz seviyesinin MEL25 grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır.

MEL100 grubu PTZ grubuyla kıyaslandığında p değeri <0,0001 çıkmış, glukoz seviyesinin PTZ grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır.

MEL25 grubu PTZ grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,0541 çıkmış, glukoz seviyesinin değişiminde PTZ grubu ile MEL 25 grubu arasında anlamlılık saptanamamıştır.

3.3. VÜCUT SICAKLIĞI ÖLÇÜMÜ

Vücut sıcaklığı ölçümü Safety 1st marka termometre kullanılarak gerçekleştirilmiş, elde edilen sonuçlar C° birimiyle kaydedilmiştir. Vücut sıcaklığı ölçümü çalışmaya başladığı gün hiçbir hayvana enjeksiyon ve tedavi uygulanmadan önce, çalışmanın ortasında, 6. Enjeksiyon günü (11.gün) ve 11. Enjeksiyon günü (21. gün), yani çalışmanın sonunda rektal olarak gerçekleştirilmiştir. Buna göre elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

Tablo 5: 0.,11. ve 21. Gün Ölçülen Rektal Vücut Sıcaklıkları (C°)

C°	Kontrol			PTZ			MEL25			MEL100		
	İlk	İki	Son	İlk	İki	Son	İlk	İki	Son	İlk	İki	Son
1.	36,8	X	36,9	36,4	38,5	39,3	36,6	38,2	38,4	36,3	37,0	37,4
2.	36,5	X	36,5	36,3	38,6	38,9	36,2	37,9	38,2	36,6	37,1	37,3
3.	36,4	X	36,3	36,7	38,2	39,2	36,4	37,6	38,2	36,5	37,1	37,4
4.	36,4	X	36,5	36,6	38,2	38,8	36,2	38,0	38,5	36,6	36,9	37,2
5.	36,5	X	36,7	36,8	38,1	39,1	36,7	38,1	38,3	36,5	36,9	37,4
6.	36,6	X	36,5	36,2	37,9	39,0	36,3	37,9	38,2	36,3	37,0	37,1
7.	36,5	X	36,6	36,3	38,4	38,8	36,5	37,9	38,4	36,4	37,2	37,2
8.	36,6	X	36,4	36,4	38,2	38,9	36,6	38,1	38,4	36,5	36,9	37,4
9.	36,5	X	36,4	36,2	38,2	39,1	36,2	37,8	38,3	36,4	37,1	37,4
10.	36,4	X	36,5	36,6	38,3	39,2	36,4	37,6	38,1	36,3	37,0	37,3

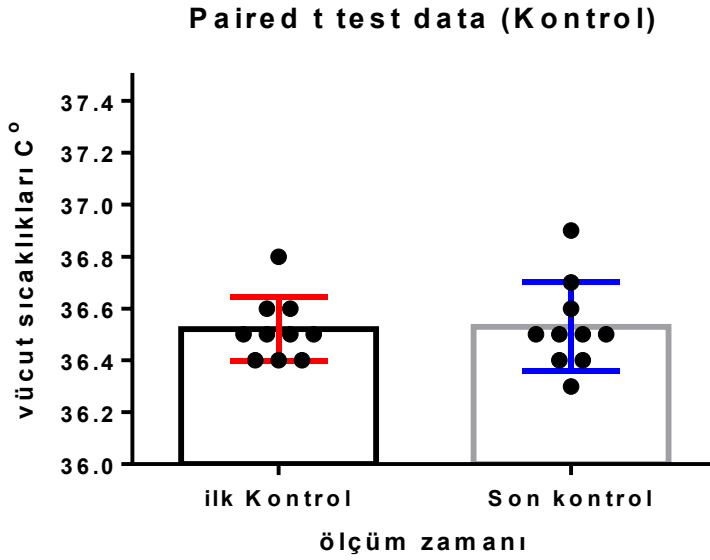
Tablo 6: Ortalama Vücut Sıcaklıkları

Ortalama C°	Kontrol	PTZ	MEL25	MEL100
1. Ölçüm	36,52	36,45	36,41	36,44
2. Ölçüm	X	38,26	37,91	37,02
3. Ölçüm	36,53	39,03	38,3	37,31

Gruplar önce kendi içlerinde ardından da birbirleri ile kıyaslanmıştır. Verilerin incelenmesinde paired t-test ve one-way anova testleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar anlamlılıklarına göre belirtilmiş ve grafik üzerinde gösterilmiştir. Buna göre sonuçlar şu şekildedir:

Kontrol grubu için:

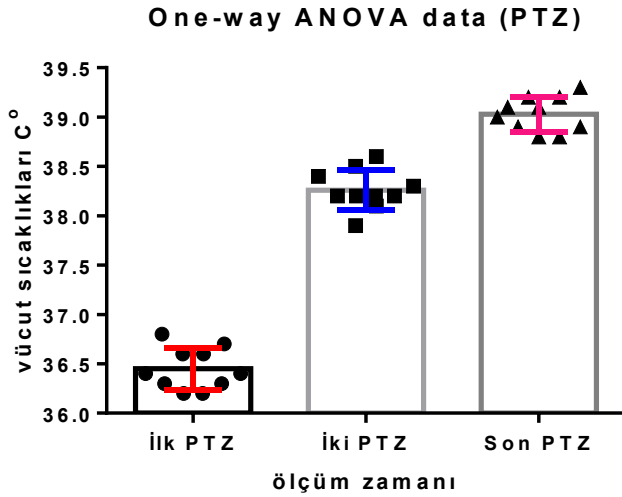
Şekil 16: Kontrol Grubu Vücut Sıcaklığı Karşılaştırma



Kontrol grubu örnekleri incelendiğinde çalışmanın başındaki ve sonundaki ölçümler arasında bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,8114$).

PTZ grubu için:

Şekil 17: PTZ Grubu Vücut Sıcaklığı Karşılaştırma

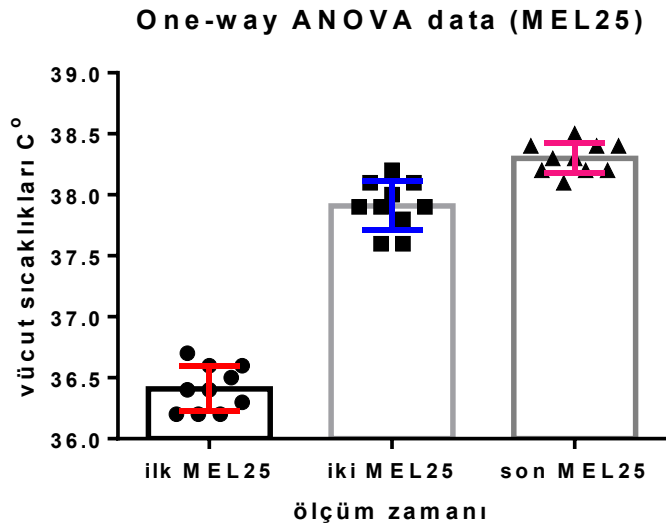


PTZ grubu için yapılan istatistiksel inceleme sonucunda vücut sıcaklıklarının artışında çok anlamlı sonuçlar bulunmuştur.

İlk ölçüm ile ikinci ölçüm karşılaştırıldığında $P<0.0001$, ilk ölçüm ile son ölçüm karşılaştırıldığında $P<0.0001$ ve ikinci ölçüm ile son ölçüm karşılaştırıldığında $P<0.0001$ değerleri saptanmıştır.

MEL25 grubu için:

Şekil 18: MEL25 Grubu Vücut Sıcaklığı Karşılaştırma

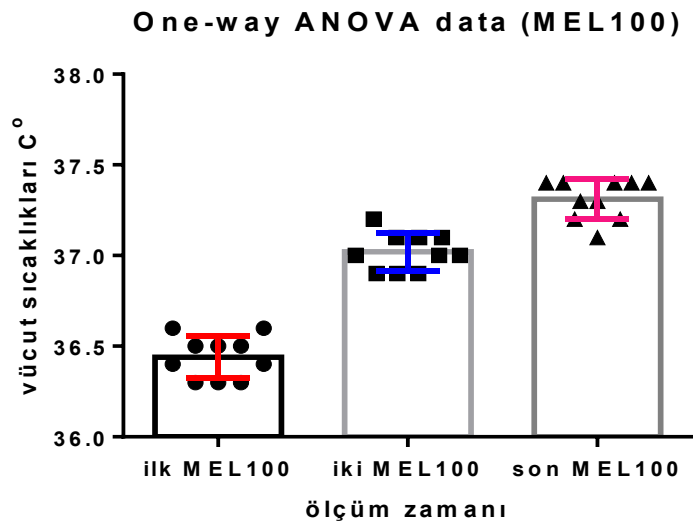


MEL25 grubu için yapılan istatistiksel inceleme sonucunda vücut sıcaklıklarının artışında çok anlamlı sonuçlar bulunmuştur.

İlk ölçüm ile ikinci ölçüm karşılaştırıldığında $P < 0.0001$, ilk ölçüm ile son ölçüm karşılaştırıldığında $P < 0.0001$ ve ikinci ölçüm ile son ölçüm karşılaştırıldığında $P < 0.0001$ değerleri saptanmıştır.

MEL100 grubu için:

Şekil 19: MEL100 Grubu Vücut Sıcaklığı Karşılaştırma



MEL25 grubu için yapılan istatistiksel inceleme sonucunda vücut sıcaklıklarının artışında anlamlı sonuçlar bulunmuştur.

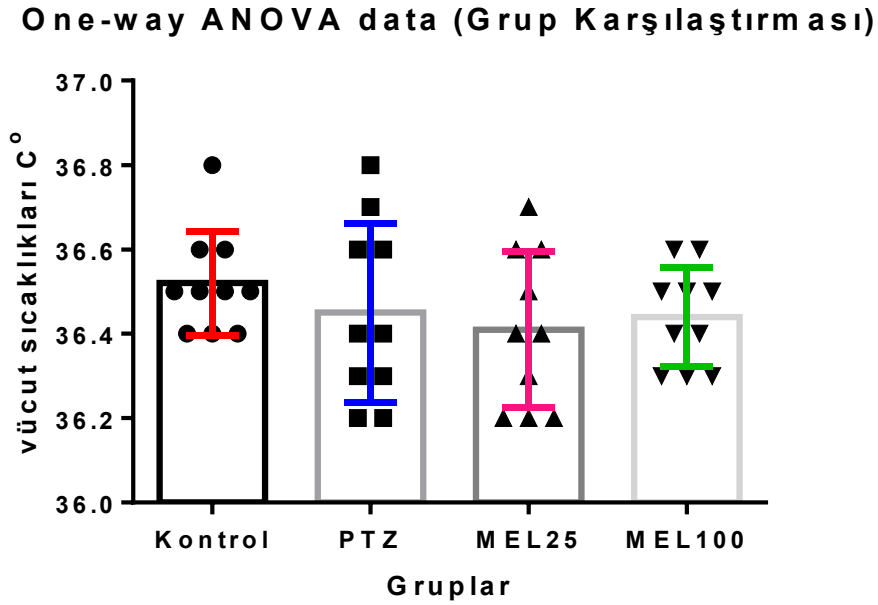
İlk ölçüm ile ikinci ölçüm karşılaştırıldığında $P < 0.0001$, ilk ölçüm ile son ölçüm karşılaştırıldığında $P < 0.0001$ ve ikinci ölçüm ile son ölçüm karşılaştırıldığında $P = 0,0003$ değerleri saptanmıştır.

Gruplar arası karşılaştırma:

Ölçüm zamanına göre gruplar karşılaştırıldıkları zaman ortaya çıkan sonuçlar şöyledir:

İlk Ölçüm Karşılaştırmaları:

Şekil 20: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması



One-way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılan gruplar arasında ilk ölçüm sonuçları açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

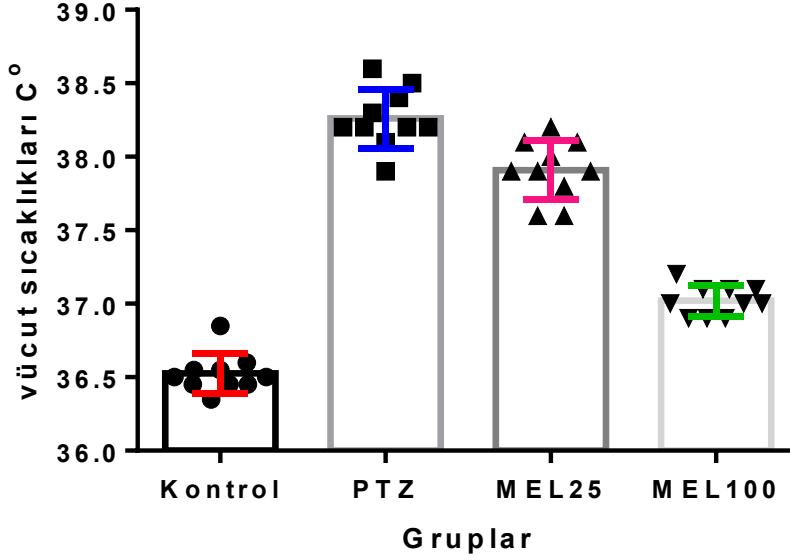
Tablo 7: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması

Karşılaştırılan Gruplar		P değerleri	Sonuç
Kontrol	PTZ	0,9229	Anlamsız
Kontrol	MEL25	0,6053	Anlamsız
Kontrol	MEL100	0,8653	Anlamsız
PTZ	MEL25	0,9952	Anlamsız
PTZ	MEL100	> 0,9999	Anlamsız
MEL25	MEL100	0,9990	Anlamsız

İkinci Ölçüm Karşılaştırmaları:

Şekil 21: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması İki

One-way ANOVA data (Grup Karşılaştırması)



NOT: Kontrol grubunun ikinci ölçümü olmadığı için ilk ve son ölçümlerinin aritmetik ortalamaları alınarak kullanılmıştır.

One-way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılan gruplar arasında ikinci ölçüm sonuçları açısından çok anlamlı farklılık bulunmaktadır. İkili karşılaştırmalar unpaired t-test kullanılarak hazırlanmıştır.

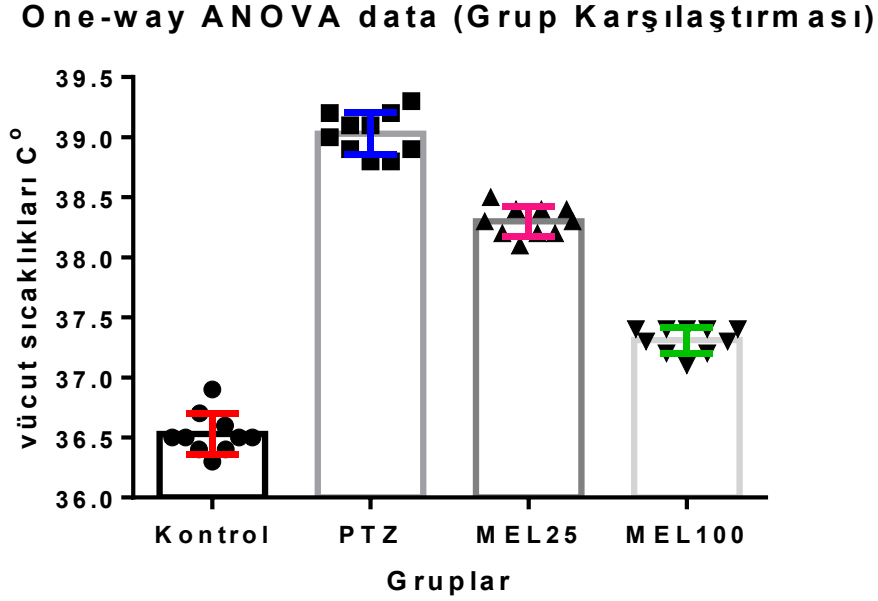
Tablo 8: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması İki

Karşılaştırılan Gruplar		P değerleri	Sonuç
Kontrol	PTZ	<0,0001	Anlamlı
Kontrol	MEL25	<0,0001	Anlamlı
Kontrol	MEL100	<0,0001	Anlamlı
PTZ	MEL25	0,0011	Anlamlı
PTZ	MEL100	<0,0001	Anlamlı
MEL25	MEL100	<0,0001	Anlamlı

Son Ölçüm Karşılaştırmaları:

One-way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılan gruplar arasında ikinci ölçüm sonuçları açısından çok anlamlı farklılık bulunmaktadır. İkili karşılaştırmalar unpaired t-test kullanılarak hazırlanmıştır.

Şekil 22: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması Son



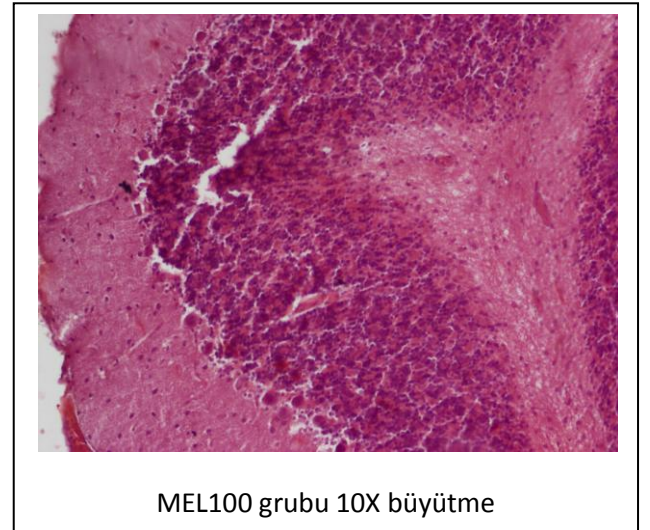
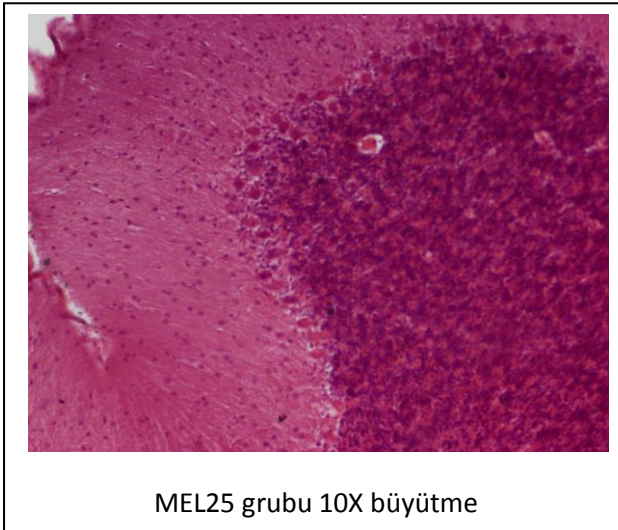
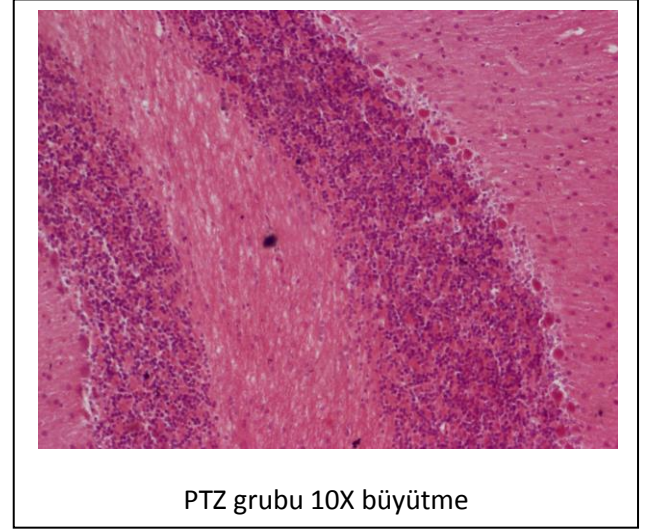
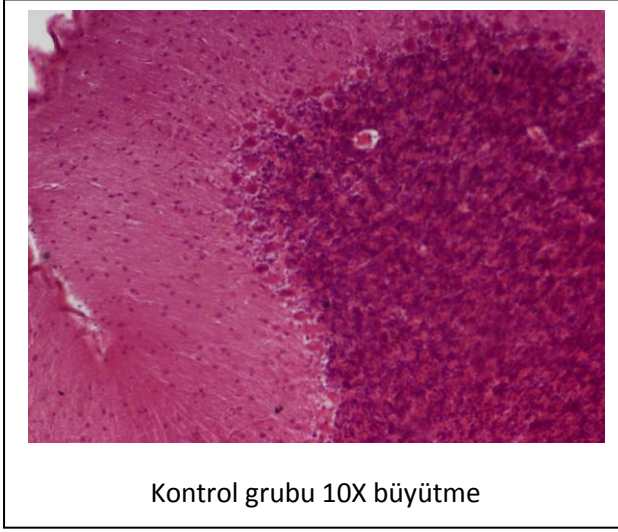
Tablo 9: Gruplar Arası Vücut Sıcaklığı Karşılaştırması Son

Karşılaştırılan Gruplar		P değerleri	Sonuç
Kontrol	PTZ	<0,0001	Anlamlı
Kontrol	MEL25	<0,0001	Anlamlı
Kontrol	MEL100	<0,0001	Anlamlı
PTZ	MEL25	<0,0001	Anlamlı
PTZ	MEL100	<0,0001	Anlamlı
MEL25	MEL100	<0,0001	Anlamlı

3.4. HİSTOLOJİK BEYİNCİK TAKİBİ

Histolojik takip sonucunda mevcut grupların beyincikleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. (Hematoksilen eozin ile boyanmıştır.)

Şekil 23: Beyincik Histoloji Görüntüleri



3.5. HOT PLATE TESTİ

Hot plate testi için 50C° sıcaklıktaki metal alana bırakılmış sıçanların ayaklarını ortamdan uzaklaştırdıkları zaman esas alınmıştır. Veriler saniye olarak kaydedilmiştir. Bu sonuçlar şu şekildedir:

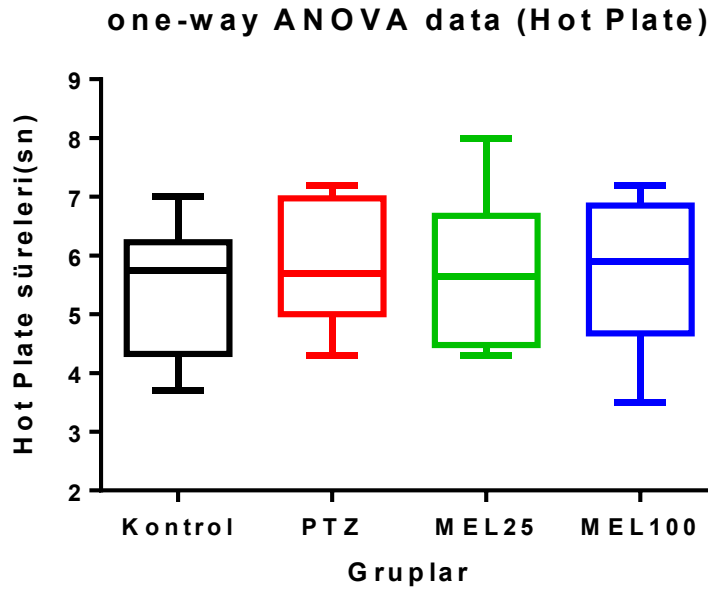
Tablo 10: Hot Plate Test Sonuçları (saniye)

Saniye	Kontrol	PTZ	MEL25	MEL100
1. Sıçan	6,2	5,1	5,9	5,9
2. Sıçan	5,5	4,3	4,5	6,8

3. Sıçan	6,2	6,9	6,4	7,0
4. Sıçan	7,0	5,4	4,4	7,2
5. Sıçan	3,7	4,7	5,4	5,9
6. Sıçan	5,5	7,2	4,3	6,8
7. Sıçan	6,0	7,2	7,5	4,0
8. Sıçan	6,3	6,2	5,0	3,5
9. Sıçan	3,8	5,2	8,0	4,9
10. Sıçan	4,5	6,0	6,2	5,2

Veriler kontrol grubuna göre PTZ, MEL25 ve MEL100 gruplarının kıyaslanması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde One Way ANOVA testi kullanılmıştır. Grupların toplu değerlendirilmesi Tukey's multiple comparisons test ile gerçekleştirilmiştir. Bu sonuçların hepsi bir arada incelendiğinde gruplar arasında anlamlılık tespit edilememiştir ($p=0,8795$).

Şekil 24: Hot Plate Gruplar Arası Karşılaştırma



Gruplar arası karşılaştırma için ikili olarak unpaired-t-test kullanılmıştır.

PTZ grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,4784 çıkmış, sıcaktan kaçma sürelerinde kontrol grubuna göre anlamlılık saptanamamıştır.

MEL25 grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,5974 çıkmış, sıcaktan kaçma sürelerinde kontrol grubuna göre anlamlılık saptanamamıştır.

MEL100 grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,6493 çıkmış, sıcaktan kaçma sürelerinde kontrol grubuna göre anlamlılık saptanamamıştır.

MEL25 grubu PTZ grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,9102 çıkmış, sıcaktan kaçma sürelerinde PTZ grubuna göre anlamlılık saptanamamıştır.

MEL100 grubu PTZ grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,8512 çıkmış, sıcaktan kaçma sürelerinde PTZ grubuna göre anlamlılık saptanamamıştır.

MEL100 grubu MEL25 grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,9455 çıkmış, sıcaktan kaçma sürelerinde MEL25 grubuna göre anlamlılık saptanamamıştır.

3.6. EPİLEPTİK NÖBET ŞİDDETİ CETVELİ

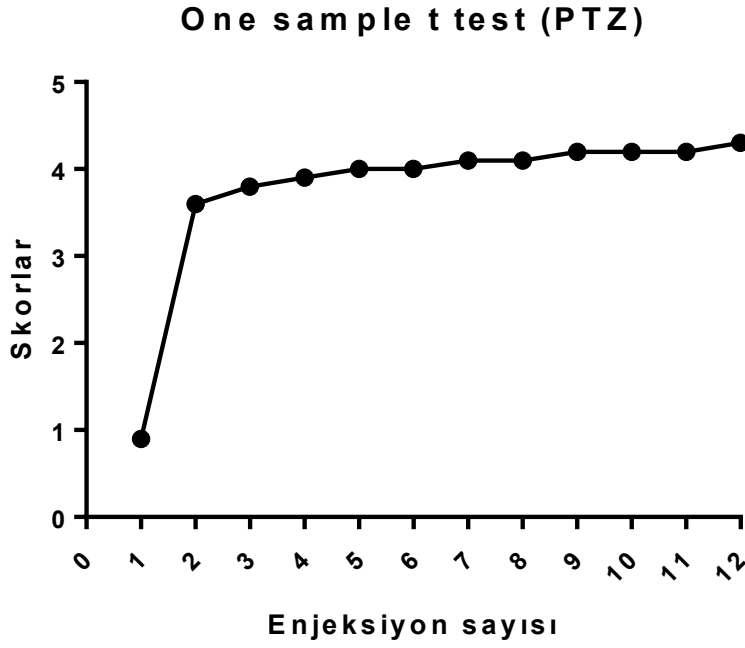
Epileptik krizlerin şiddetini belirlemek için hazırlanmış olan cetvel kullanılarak iki araştırmacı tarafından kör olarak tayin edilmiş olan her bir enjeksiyon sonrasında kaydedilen nöbet şiddeti değerleri çalışmanın bitmesinin ardından ortalamaları alınarak tablo haline getirilmiştir. Buna göre nöbet şiddeti değerleri şu şekildedir:

Tablo 11: Epileptik Nöbet Şiddeti Cetveli (Skor)

	Kontrol	PTZ	MEL25	MEL100
1. Enjeksiyon	0	0,9	1,0	0,7
2. Enjeksiyon	0	3,6	1,9	0,9
3. Enjeksiyon	0	3,8	2,0	1,1
4. Enjeksiyon	0	3,9	2,1	1,3
5. Enjeksiyon	0	4,0	2,6	1,4
6. Enjeksiyon	0	4,0	2,7	1,6
7. Enjeksiyon	0	4,1	2,8	1,7
8. Enjeksiyon	0	4,1	2,8	1,8
9. Enjeksiyon	0	4,2	2,9	1,9
10. Enjeksiyon	0	4,2	2,9	1,9
11. Enjeksiyon	0	4,2	2,9	2,0
12. Enjeksiyon	0	4,3	3,0	2,2

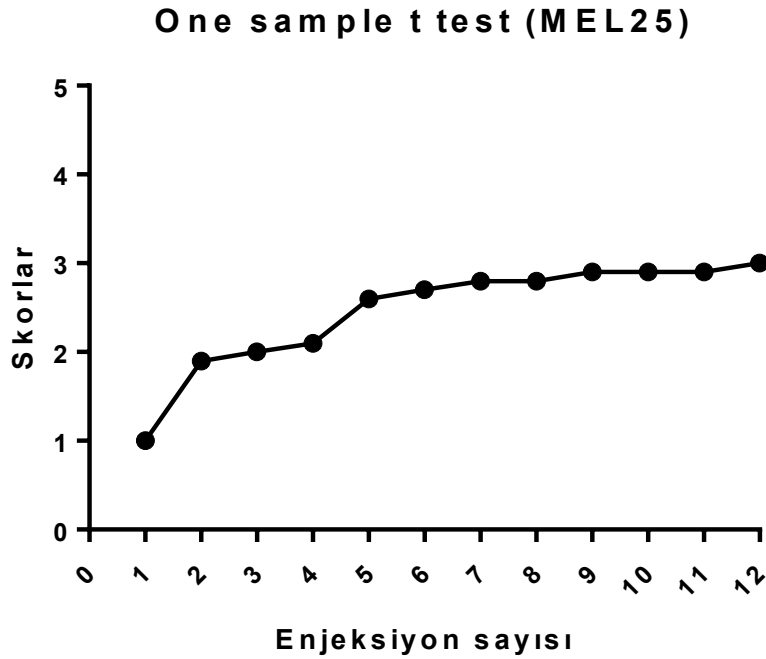
Öncelikle veriler grup içindeki skor değişimlerini gösterecek şekilde hazırlanmıştır:

Şekil 25: PTZ Grubu Skorlama



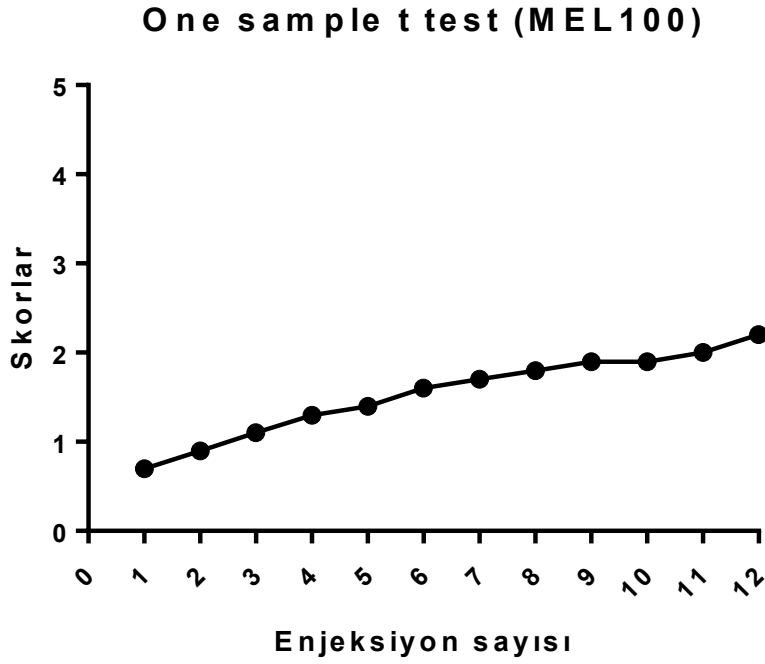
PTZ grubundaki epileptik nöbet skorları 2. Haftadan itibaren keskin şekilde yükselmiş, diğer enjeksiyonlarda ise artış göstermeye devam etmiştir.

Şekil 26: MEL25 Grubu Skorlama



MEL25 grubundaki epileptik nöbet skorları 12 enjeksiyon boyunca artış göstermiştir.

Şekil 27: MEL100 Grubu Skorlama

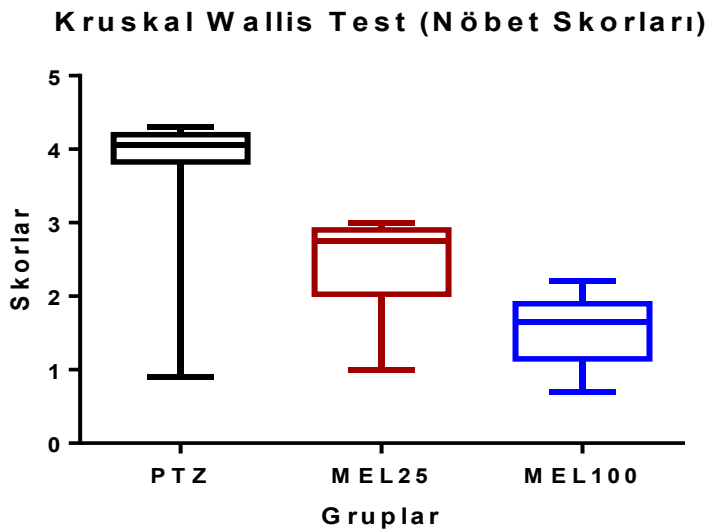


MEL25 grubundaki epileptik nöbet skorları 12 enjeksiyon boyunca artış göstermiştir.

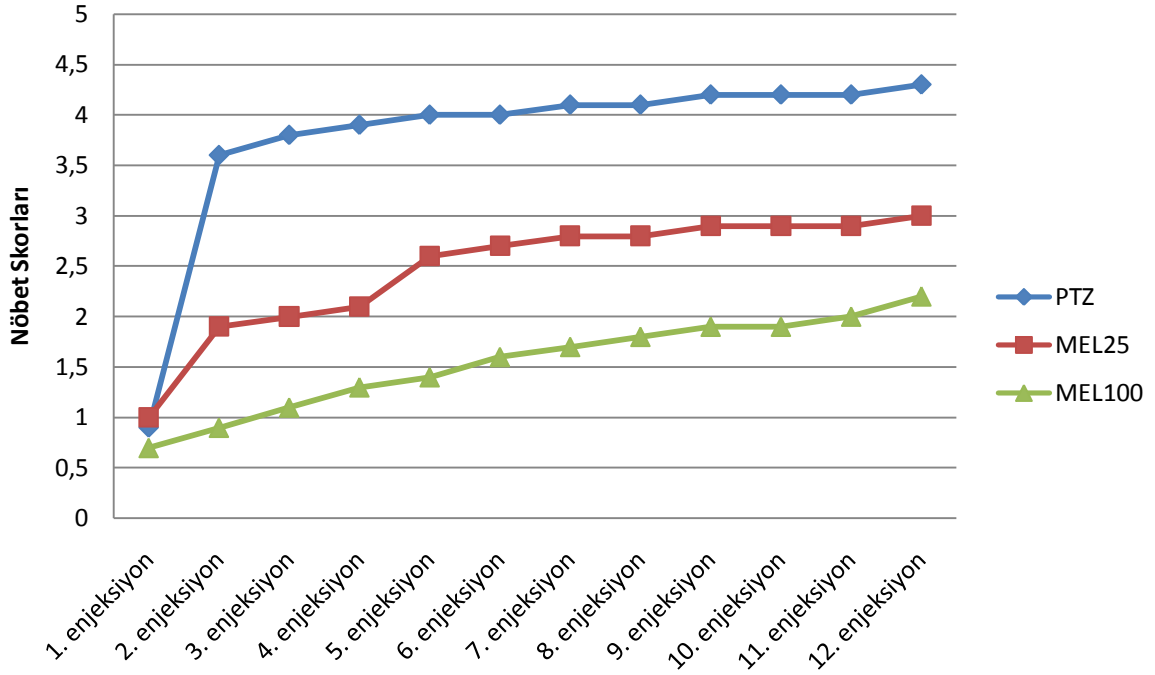
Sonuçlar öncelikle PTZ, MEL25 ve MEL100 grupları içerisinde değerlendirilmiştir. Bu verilerin analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bu sonuçlara göre;

Kruskal Wallis testinin sonuçlarına göre grupların arasında çok anlamlı skor farklılığı bulunmaktadır ($<0,0001$).

Şekil 28: Gruplar Arası Skor Karşılaştırma



Şekil 29: Gruplar Arası Skor Karşılaştırma-Enjeksiyon



Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise sonuçlar şu şekildedir;

MEL25 grubu PTZ grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,0002 çıkmış, epileptik nöbet skorunun PTZ grubuna göre anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır.

MEL100 grubu PTZ grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,0001 çıkmış, epileptik nöbet skorunun PTZ grubuna göre anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır.

MEL100 grubu MEL25 grubuyla kıyaslandığında p değeri 0,0005 çıkmış, epileptik nöbet skorunun PTZ grubuna göre anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır.

3.7. T MAZE AÇIK KOL KAÇIŞ

Bu çalışmanın sonuçları, açık kollarda geçen sürenin saniye cinsinden kaydedilmesi şeklindedir. Çalışma hazırlanırken uluslararası geçerliliği olan prosedürler kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar unpaired t-test ve one-way ANOVA testi ile istatistiksel olarak kaydedilmiştir.

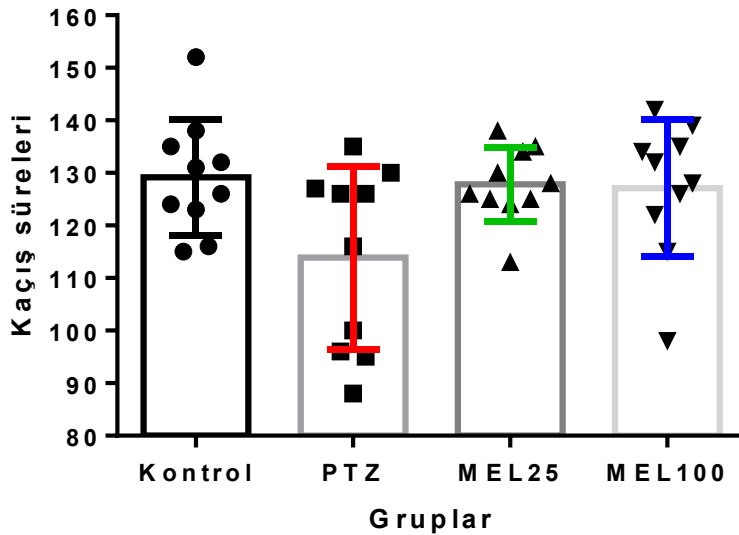
Tablo 12: T Maze Açık Kol Kaçış Süreleri (Saniye)

Saniye	Kontrol	PTZ	MEL25	MEL100
1. Sıçan	123	130	113	98
2. Sıçan	152	127	128	126
3. Sıçan	132	126	135	122
4. Sıçan	115	96	124	134
5. Sıçan	124	135	125	128
6. Sıçan	131	116	138	132
7. Sıçan	116	95	126	115
8. Sıçan	138	126	134	139
9. Sıçan	135	100	130	135
10. Sıçan	126	88	125	142
Ortalama	129,2	113,9	127,8	127,1

Gruplara normal dağılım gösterip göstermediklerini saptamak için D'Agostino & Pearson omnibus normality testi yapılmış ve normal dağılım gösterdikleri saptanmıştır.

Şekil 30: Gruplar Arası T Maze Kaçış Süre Karşılaştırma

One-way ANOVA data (Grup Karşılaştırması)



Unpaired t-test sonuçlarına göre:

Tablo 13: Gruplar Arası T Maze Kaçış Süreleri Anlamlılık

Karşılaştırılan Gruplar		P değerleri	Sonuç
Kontrol	PTZ	0,0303	Anlamlı
Kontrol	MEL25	0,7394	Anlamlı Değil
Kontrol	MEL100	0,7013	Anlamlı Değil
PTZ	MEL25	0,0308	Anlamlı
PTZ	MEL100	0,0702	Anlamlı Değil
MEL25	MEL100	0,8827	Anlamlı Değil

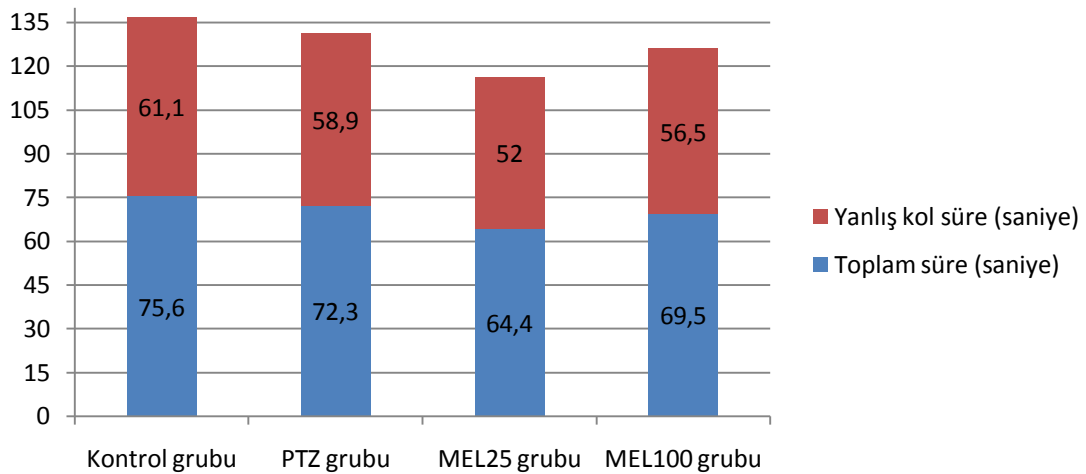
3.8. T MAZE YEM BULMA

Yem bulma çalışması sıçanların t labirentinde yemi bulmak için geçirdikleri toplam süre, yemin olduğu kolun dışındaki kollarda harcadıkları toplam sürelerin (yanlış kol süresi) saniye ile ifadesi ile yeme ulaşana dek yaptıkları süresel hataların yüzdelerinin karşılaştırılması şeklindedir. Bu işlemler sonucunda alınan veriler şu şekildedir:

Tablo 14: Gruplar Arası T Maze Yem Bulma Süreleri Karşılaştırma

Ortalama	Kontrol	PTZ	MEL25	MEL100
Yem Bulma Süresi	75,6	72,3	64,4	69,5
Yanlış kol süre	61,1	58,6	52,0	56,5
Hata %	80,8	81,1	80,7	81,3

Şekil 31: Gruplar Arası T Maze Yem Bulma Süreleri



Hataların yüzdesel değerleri Kruskal Wallis testi ile istatistiksel olarak analiz edildiğinde gruplar arasında anlamlılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

4. TARTIŞMA

Epilepsi, felçten sonra dünyadaki en yaygın nörodejenaratif hastalıktır ve epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki epilepsi hastalarının yaklaşık %30'u hiçbir mevcut farmakolojik tedaviye yanıt vermemektedir (Fisher ve ark 2005). Bu durum araştırmacıların sürekli yeni bileşenler ve mevcut bileşenlerin kombinasyonu oluşturmaya ve bu bileşenlerin kullanımını düzenlemesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar epilepsinin pek çok farklı organ ve doku üzerinde doğrudan ve dolaylı etkisi olduğunu göstermektedir (Pedley 1998).

Bu etkilerin açıklanması ancak multidisipliner çalışma ve farklı yorumlar getirilebilmesi ile mümkün olabilmektedir. Farklı antiepileptik ve antikonvulsan ajan denemeleri araştırmacıları etkisi farklı hastalıklar üzerinde saptanmış olan melatonin için ayrı bir başlık açmaya itmiştir. Çalışmamızda da melatoninin gerek sinir sistemi, gerekse metabolik parametreler üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

4.1. AĞIRLIK

Klinik veriler, retrospektif çalışmalar ve kesitsel çalışmalar göstermektedir ki uzun süreli alınan antiepileptik ilaçlar bazı metabolik değişikliklere neden olmaktadır. Aşırı kilo alınması ve aşırı kilo kaybı uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımı sonucu rapor edilen metabolik değişikliklerdendir. Bu ilaçların leptin, insülin adinopektin, ghrelin, galanin, nöropeptid-y gibi hormon ve/veya nöropeptidleri etkilediği düşünülmektedir (Sherifa 2015). Melatoninin geniş spektrumlu etkisi, yalnızca nörolojik bir fayda değil, aynı zamanda hormonal dengeyi koruması ve metabolik dengenin düzenlenmesini de sağlar. Bu durum uzun vadede antiepileptik ilaçların bozduğu hormon ve/veya nöropeptid dengesinin tekrar sağlanmasında faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Fiorenz ve arkadaşları (2015) farelerle yaptıkları bir çalışmada, genetik olarak RNA dicer adı verilen endonükleaz kaybına uğratılmış farelerde CA1 piramidal nöronların uyarımında artış, farklı ve keskin nöronal uyarımlar, epileptik nöbetlere yatkınlık gibi nörolojik etkilerin yanı sıra hiperfajiye karşılaşmışlardır. Hiperfajiye bağlı olarak defektli farelerin yalnızca birkaç haftada vücut ağırlıklarının iki katına çıktığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, besin alınımının düzenlenmesinde önemli rol oynayan hipotalamusun

mediobasal kısımdaki özelleşmiş yapılar olan arkuat nükleusun dicer yokluğunda tetiklenerek oreksijenik hali arttırdığını düşünmektedirler (Fiorenz ve ark 2015).

PTZ ile indüklenmiş epilepsi modelimizde jeneralize bir durum söz konusudur (Erakovic ve ark 2001). Dicer endonükleazının yoksunluğu söz konusu olmadan noktasal olarak arkuat nükleus bölgesini uyaracak epileptik nöbetlerin besin alınımını arttırarak obeziteye neden olabileceği düşünülebilir.

Yapılan bir diğer klinik çalışmada 100 epilepsi hastası bireyin vücut kitle indeksi, bel çevresi uzunluğu ve fiziksel aktiviteleri bilgileri alınmıştır. Çalışmanın sonucunda 100 kişiden 2'sinin normalin altında kiloda olduğu, 25'inin normalin üstü kiloda olduğu 13'ünün ise obez olduğu saptanmıştır. Bu oranların genel dağılıma uyması nedeniyle obezite ile epilepsi arasında bir anlamlılık kurulamadığı belirtilmiştir (Ladino ve ark 2014). Bu çalışmada obezite tespit edilen kişilerde ileri çalışma ile obezitenin nedeninin saptanmamış olması epilepsi ve/veya antiepileptik ilaçlar ile vücut ağırlığındaki değişimi yansıtamamıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre, epileptik nöbetlerin vücut ağırlıkları üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Vücut ağırlıklarında bazı ölçümlerde ufak artış veya düşüşler yaşandıysa da istatistiksel olarak bir fark ortaya çıkmamıştır.

Bu bilgilerin yanı sıra non-ketotik hiperglisemi ile epilepsi arasındaki ilişki açığa çıkartılmıştır (Hennis ve ark 1992). Hipergliseminin bir etkisi olarak kilo alımı da dolaylı olarak epileptik bireylerin karşılaştığı bir diğer durumdur.

Dolayısıyla kilo alma veya verme durumunda bu duruma etki edebilecek tüm parametrelerin incelenmesi gerekmektedir. Örneğin yeme bozukluğu olan kişilerin beyinlerinde singulat, frontal, temporal ve pariyetal korteks değişiklikleri olduğu yapılan görüntüleme çalışmaları ile tespit edilmiştir.

4.2. T MAZE KAÇIŞ VE YEM BULMA

Epilepsi ile bellek ve duygudurum arasındaki ilişkiyi tespit edebilmek için çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Franke ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada PTZ ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde açık alan araştırma aktivitesinin azaldığı ve anksiyete benzeri durumların söz konusu olduğu tespit edilmiştir (Franke ve Kittner 2001).

Epidemiyolojik alışmalar, epilepsi hastası bireylerin genel populusyona göre anlamlı şekilde yüksek psikiyatrik rahatsızlıklara sahip olduğunu göstermiştir. İşvete yapılan bir çalışmada epilepsi hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında depresif rahatsızlıkların epilepsi grubunda 7 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (Forsgren ve Nystrom 1990). Minnesota’da yapılan diğer bir çalışmada ise 55 yaş üstü epilepsi hastaları ile aynı yaş grubundan kontrol grubu karşılaştırıldığında 3,7 katlık bir farkın olduğu tespit edilmiştir (Hesdorffer ve ark 2000). Bununla birlikte yapılan diğer bazı çalışmalarda da anksiyeteyi ve benzeri duygu durum bozukluklarını destekleyici sonuçların alındığı gözlenmiştir (Mortavazi ve ark 2005, Erdoğan ve ark 2005). Bu konuda sürdürülen bazı deneysel hayvan çalışmaları da bulunmaktadır.

Hayvan modelleriyle psikiyatrik rahatsızlıklar ile epilepsinin ilişkilendirilmesi daha çok biyoaktif nöropeptidler, endokannobioidler ve immun sistem gibi nromodulatr mekanizmaların izahı ile yepılmaktadır (Hesdorffer ve ark 2000). Melatonin ile yapılan çalışmalarda melatoninin uyku düzeninin sağlanmasında ve duygudurum bozukluklarının giderilmesinde etkili bir ajan olduğu saptanmıştır (Karasek 2004).

Farklı hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar sonucunda da melatoninin benzeri sonuçları saptanmıştır. Örneğin Ekaterina ve arkadaşlarının (2014) sıçanlarda oluşturdukları Alzheimer hayvan modelinde melatonin uygulamasının pek çok olumlu etkisinin yanında sıçanlarda anksiyete gelişimini azalttığını, araştırma aktivitesini ve lokomotor aktiviteyi arttırdığını ortaya koymuşlardır (Ekaterina ve ark 2014).

Taryn ve arkadaşlarının (2014) yapmış olduğu hamster çalışmasında ise yendidoğan hayvanlarla fotoperiod değişiklikleri ve bunun stres ve anksiyete üzerine olan etkileri çalışılmış, erken dönemde melatonin uygulamasının melatoninin stres ve anksiyete üzerine etkili olduğu hem yüzme testi hem de histolojik verilerle desteklenerek gösterilmiştir.

Yapılan alışmalar, epilepsinin kaynaklarından birisinin de stres bağımlı nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıkların olabileceğini göstermiştir. Bu durumlarda sentezlenen çeşitli stres hormonları üzerinde yapılan alışmarla bunların doğrudan nöronal aktiviteyi etkilediğini ve nöronal uyarımı arttırdığını göstermiştir (van Campen ve ark 2014). Melatoninin en iyi belirlenmiş özelliklerinden birisi duygu durum ve stres faktörlerine karşı olan etkisidir (Brzezinski 1997).

MEL'in günlük kullanımının stres hormonlarındaki artışı önleyeceği ve sonucunda epileptik nöbetleri azaltacağı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda hem hayvanlarda hem de insanlarda MEL eksikliğinin aşırı stres ve dikkat ve motivasyon kaybı, agresiflik gibi bozukluklarına yol açtığı belirtilmektedir (Arendt 2006, Luigi ve Luciano 2006).

Elde ettiğimiz verilere göre, epileptik nöbetlerin yüksek skorlarda gözleendiği PTZ grubunda kapalı alana kaçma süresi kısalmış, fakat yem bulma konusunda herhangi bir farklılık tespit edilememiştir. Bu sonuçlar, daha önce gerçekleştirilmiş olan çalışmalardan alınan verilerle uyumludur.

4.3. VÜCUT SICAKLIĞI

Epileptik nöbetler, psikolojik ve fizyolojik durumlardan etkilenmektedir. Bunlardan birisi de sıcaklıktır. Sıcaklık hem epileptik nöbetleri etkileyen bir faktördür, hem de nöbetlerin ardından etkilenen bir faktördür. Tespit edilen klinik bir vakada, 9 yaşındaki bir erkek çocuğunda, sıcak su ile temas sonucunda kompleks parsiyel nöbet oluşumu gözlenmiştir. Bu vaka incelendiğinde sıcak su ile temasın nöbete neden olduğu ve vücut sıcaklığında aşırı bir artışın gözleendiği tespit edilmiştir (Vignoli ve ark 2014). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, 1799'dan 2005'e dek 7609 epilepsi vakası incelenmiş ve bunlardan 34 vakada sıcak su maruziyetinin epileptik krize neden olduğu ve vücut sıcaklığındaki artışın tetiklendiği saptanmış, iki taraflı sıcaklık artışı etkisi gözlenmiştir (Bebek ve ark 2006).

Hindistan'da yapılmış olan bir çalışmada hem hayvan modeli hem de insanlarda paralel bir çalışma düzenlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları hayvan modeli ve insan çalışması için paralel ve anlamlı çıkmıştır. Bu çalışma kapsamında epileptik sıçanlarda rektal vücut sıcaklığı ölçümü ve hippokampal sıcaklık ölçümü yapılmıştır. İnsanlarda ise oral vücut sıcaklığı ölçümü yapılmıştır. Sonuçlara göre kontrol sıçanlarda rektal sıcaklık 37C°, hippokampal sıcaklık ise 35,5C°'dir. Epileptik sıçanlarda bu değerler, rektal 41,5C°, hippokampal ise 37C° şeklinde ölçülmüştür. İnsanlarda ise kontrol grubundaki oral sıcaklık ile epileptik bireylerdeki oral sıcaklık değeri ortalamaları arasında 2,07 C°'lik farklılık tespit edilmiştir (Ullal ve ark 1996).

De Lima ve Rae (1991) soğuk stresinin nöbet eşiğini yükselttiğini tespit etmişlerdir. Melatoninin tespit edilmiş faydalarından birisi de vücut sıcaklığını düzenlemesidir. Aşırı yüksek dozlarda melatoninin vücut sıcaklığında ani düşüslere neden olduğu tespit

edilmiştir (Arendt 2006). Karasek ve Wincyzk (2006)'in yapmış olduğu çalışmaya göre, gün içinde melatonin eksikliğinin bir sonucu olarak vücut sıcaklığı artar ve gece bunun tersi şekilde artan melatonin konsantrasyonu vücut sıcaklığının azalmasına yol açar. Mevissen ve Ebert (1998) amigdala kindling modeli ile sıçanlarda kompleks parsiyel epilepsi modeli oluşturmuş ve farklı dozlarda melatonin vererek bu dozlarda vücut sıcaklığındaki azalmaları kaydetmiştir. Bu çalışmada 50, 75 ve 100 mg/kg'lık melatonin uygulaması yapılmış 75 ve 100 mg/kg'lık melatonin uygulamasının nöbet sonrası artan vücut sıcaklıklarını 0,7 ile 1,6 C° azaldığı tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise epileptik sıçanlar ile melatonin tedavisi görmüş sıçanlar arasında çok anlamlı sonuçlar bulunmuştur. 25mg/kg'lık alt doz ile 100 mg/kg'lık üst doz arasında ve her iki grubun PTZ ile kıyaslanmasında bu sonuçlar açıkça ortaya çıkmaktadır. Çalışmanın ortasında ve sonunda ölçülen rektal vücut sıcaklıkları arasında da giderek artan bir sıcaklık değeri saptanmıştır. 8. Enjeksiyondan sonra epileptik sıçanlarda kronik faza geçildiği daha önce gösterilmiştir (Shandra ve ark 2005). Bu durum yükselen vücut sıcaklıklarını açıklamaktadır. Bu noktada sıcaklık artışını açıklamak için çeşitli teoriler olsa da kesin bir çıkarım söz konusu olamamıştır.

Son yıllarda yapılan sıcaklık duyarlı iyon kanalları çalışmaları sıcaklık artışı ile nöbet arasındaki ilişkiye farklı bir bakış açısı sağlamıştır (Egri ve Ruben 2012). Ani meydana gelen nöronal hiperaktivite ve oluşan stresin de sıcaklık artışından sorumlu olabileceği düşünülebilir. 2010 yılında Fehir ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada serebral glukoz metabolizmasının serebral hemisferlerde ve beyin sapında, nötral sıcaklıktaki durumla karşılaştırıldığında hem sıcakta hem de soğukta arttığı gözlenmiştir (Fehir ve ark 2010). Nöronal hiperaktivite sonucunda ortaya çıkan ısı değişimleri glukoz ihtiyacını da arttırmaktadır. Bu çalışma sıcaklık değişimleri ile enerji metabolizması arasında bir bağlantı olabileceğini göstermektedir.

4.4. KAN GLUKOZ SEVİYESİ

Nomura ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada fokal epileptojenik kortekste beyin soğutmanın glukoz metabolizması üzerine etkileri araştırılmıştır (Nomura ve ark 2014). Bu çalışmada glukoz metabolizması kontrolle değil tedavi öncesi ve sonrasına göre kıyaslanmış, gerek denek sayısının azlığının, gerekse kontrol olmamasının anlamlı bir sonuç çıkmaması hususunda etkili olduğu düşünülmüştür.

Glukozun beyindeki en önemli substrat ve temel enerji kaynağı olduğu bilinmektedir (Maher ve ark 1994). Glukoz metabolizmasının epileptik nöbet oluşumunda çok önemli bir rol oynadığı ve özellikle jeneralize konvulsif nöbetlerin glukoz kullanımını arttırdığı saptanmıştır (Darbin ve ark 2005). Genetik Absans epilepsili sıçanlarla yapılan bir çalışmada metabolik aktivitelere artış olduğu saptanmıştır (Nehlig ve ark 1998). Farklı bir çalışmada ise beyin travması oluşturulan sıçan modelinde glukoz metabolizmasında artış saptanmıştır (Fowler ve ark 1999).

Erkanlı-Şentürk ve arkadaşlarının(2011) yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise glukoz-6-fosfataz aktivitesi genetik absans epilepsili sıçanlarda incelenmiş ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde epilepsigrubunun glukoz metabolizmasında artış saptanmıştır. Bu çalışmada anlamlı sonuç bulunmuş olması son derece önemlidir çünkü glukoz-6-fosfataz glukoneojenez ve glikolizis süreçlerinde çok önemli bir enzimdir. Beyinde oluşan glukoz ihtiyacına karşılık karaciğeri tetikleyerek glukoz metabolizmasını arttırdığı ve zaten azalmış serebral kan akışıyla beyne daha çok glukoz gönderebilmek için anahtar rolü olduğu düşünülebilir (Nehlig ve ark 1996). Ketotik olmayan hiperglisemi hastası bireyler incelendiğinde fokal epileptik nöbetler ile aralarında bir ilişki tespit edilmiş ve 1960'larda ortaya çıkan bu durumla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaya devam etmektedir.

Hipergliseminin epileptik nöbetleri tetiklediği tespit edilmiş, ayrıca altında hiperglisemi yatan nöbetlerin antikonvulsan tedaviye yanıt vermediği en iyi tedavi şeklinin metabolik hiperglisemi tedavisi olduğu saptanmıştır (Hennis ve ark 1992). Bu bilgiler ışığında epileptik nöbetler ve glukoz ihtiyacı daha net anlaşılmaktadır. Melatonin ile yapılan çalışmalarda pineal ekstrakt uygulamasının hipoglisemiye yol açtığı, glukoz toleransını arttırdığı, karaciğer ve kasta glikojenizi arttırdığı saptanmışken, pinealektomi yapılmış hayvanlarda ise bu durumun tersi şekilde glukoz toleransının azaldığı ve glukojenezin normalin altına düştüğü saptanmıştır (Milcu ve ark 1963, Rodriguez ve ark 1989).

Pinealektomi sonucu insülin direnci ve glukoz intoleransı gözlenen deneysel hayvanlarda bu mekanizmanın sorumlusunun GLUT4 üretiminin azalması olduğu belirlenmiştir (Cipolla-Neto ve ark 2014). 2014 yılında yapılmış bir çalışma açıkça melatoninin deneysel diyabet üzerindeki koruyucu ve tedavi edici özelliklerini göstermiş, glukoz metabolizmasındaki etkilerini açıkça sunmuştur (Yüzüak ve Aybak 2014). Yapılan

diğer bir çalışma da kronik melatonin uygulanmasının, sıçanlarda oluşturulan deneysel diyabetin yol açtığı karaciğer hasarını azalttığını göstermiştir (Cevat 2004).

Çalışmamızın sonuçları, diğer çalışma sonuçları ile tutarlılık göstermektedir. Kan glukoz seviyeleri grupların içinde ve gruplar arasında karşılaştırılmış, epileptik nöbetlerin kan glukoz seviyelerini yükseltici etki gösterdiği saptanmıştır. MEL bilinen bir glukoz metabolizması düzenleyicisi olarak bilinmektedir. MEL25 ve MEL100 grubunda PTZ grubuna göre anlamlı şekilde kan glukoz seviyelerinin düştüğü saptanmıştır. Hem grup içi hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttur.

Hem jeneralize epileptik nöbetler, hem de oluşan stres etmenleri nedeniyle artan glukoz seviyesi PTZ grubunda en belirgin şekilde görülmektedir. Doz bağımlı bir çalışma yaptığımız için düşük dozda kan glukoz seviyesinde bir düşme gözlenirse de yüksek dozda çok anlamlı bir sonuç saptanmıştır. Bu anlamlı sonucun glukoz metabolizmasındaki önemli düzenleyicilerden birisi olan melatoninin bir etkisi olduğunu söylememiz gerekmektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artışın olduğu gözlenebilir, fakat bu artışın nöronal hiperaktivitenin bir sonucu olduğunu belirtmemiz gerekmektedir.

4.5. EPİLEPTİK NÖBET SKORLAMA

PTZ, deneysel epilepsi modeli oluşturmak amacıyla sıklıkla kullanılan kimyasal bir ajandır. PTZ ile tetiklenen sıçanlarda primer jeneralize epilepsi oluşumu gözlenmektedir (Ono ve ark 1990). A tip GABAreseptörlerine bağlanarak inhibisyon mekanizmasını etkisiz hale getirdiği ve NMDA reseptörlerini aktifleyerek nöronal hiperaktiviteyi tetiklediği bilirse de PTZ'nin tüm yolak ve etki mekanizması hala net olarak bilinmemektedir (Macdonald ve Barker 1978, Velisek ve ark 1990). PTZ ile deneysel epilepsi yapılan hayvanlarda nöbetlerin şiddeti, Grecksch ve arkadaşları (1997) tarafından hazırlanan ve tüm dünyada kabul gören epileptik nöbet cetveli ile belirlenir:

Nöbetler arası geçiş, PTZ uygulanmasının süresine, dozuna, hayvanın genel durumuna, ortam şartlarına göre değişebilmektedir. Erdoğan ve arkadaşlarının (2006) yapmış oldukları çalışmada, enjeksiyonların erken döneminde 0 ve 1 skorlu nöbetler daha uzun sürerken, ilerleyen dönemlerde 4 ve 5 skorlu nöbetlerin sürelerinin arttığı saptanmış, ayrıca enjeksiyon sayısı arttıkça gözlenen epileptik deşarjların da arttığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada skor 5 nöbetlerin 10. Enjeksiyondan sonra ilk 6 enjeksiyona kıyasla anlamlı şekilde uzun olduğu saptanmıştır. İlbaý ve arkadaşlarının (1997) yapmış olduğu

çalışmada yüksek dozdan verilen tek bir intravenöz PTZ enjeksiyonunun, aynı dozdan günaşırı yapılan ard arda 6 PTZ enjeksiyonunun sonunda, kıyasla daha uzun nöbet aktivite süresi gözlendiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada tek dozluk grup ile 6. Enjeksiyonun gerçekleştirildiği grup arasındaki Kan Beyin engeli yıkımına bakılmış, tek enjeksiyon sonunda ciddi bir hasar oluşmuş, 6. Enjeksiyon sonunda hasar devam etmiş ancak şiddeti ilk günkü kadar ağır olmamıştır. Bu tespit bizim çalışmamızda gösterdiğimiz skor tablosunu desteklemektedir. PTZ grubunda ilk enjeksiyonların ardından meydana gelen uyarımlar birikerek ikinci enjeksiyon gününde logoritmik bir atış gözlenmiştir ve diğer hiçbir enjeksiyonun ardından bu artış tekrarlanmamıştır. Bu konuyu destekleyen diğer bir çalışmada da tek doz PTZ uygulamasının oksidatif stres parametrelerinde bir artışa yol amadığı ancak uzun süreli (>6doz) uygulamaların hayvanların korteksinde oksidatif hasara yol açtığı saptanmıştır (Rauca ve ark 1999).

Diğer yandan, melatonin ile ilgili antikonvulzan olarak yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bazil ve arkadaşarı (2000) dirençli epileptik bireylerde kontrolden d şuk melatonin seviyelerini rapor etmişlerdir. Bu ilginç bir tespittir, çünkü bazı klinik vakalarda epileptik krizlerin gece daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Diğer bazı çalışmalarda ise uykusuzluğun epileptik krizleri tetikleyen bir durum olduğu belirtilmektedir (Bingöl ve ark 2007). Bu durum melatonin eksikliğinden kaynaklı sirkadiyen ritm bozukları ile açıklanabilir. Melatonin ve epileptik kriz ilişkisini açıklamaya yönelik deneysel çalışmalar da bulunmaktadır. Mevissen ve Ebert (1998) amigdala kindled deneysel epilepsi modelinde melatoninin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada, 75 ve 100 mg/kg'lık melatonin uygulamasının epileptik nöbet eşiğini %200'e dek arttırdığını, böylece epileptik nöbetlerin gücünü ve süresini anlamlı şekilde azalttığını tespit etmişlerdir.

Melatoninin epilepsi üzerine olan etkileri doğrudan merkezi sinir sistemini koruyucu ve iyileştirici olabildiği gibi metabolizmayı düzenleyerek dolaylı olarak da epileptik nöbetlerin şiddetini azaltmakta, geri dönüşü hızlandırmaktadır (Cipolla-Neto ve ark 2014). Çalışmamızda mevcut literatür bilgilerini destekler şekilde melatoninin her iki dozunun da epileptik nöbetler üzerinde etkili olduğu saptanmış, metabolik veriler ve duyu duru m verileri de bu hipotezi doğrulamıştır.

4.6. BEYİNCİK HİSTOLOJİSİ

Epileptik krizlerin etkilerini araştırmak için düzenlenmiş olan çalışmalar genellikle korteks ve hipokampus üzerine yoğunlaşmıştır. Tam mekanizma hala tam olarak ortaya konamasa da epileptik krizlerin özellikle korteks ve hipokampus üzerine olan etkileri çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur (Fiorenz ve ark 2015).

Beyincik ve epileptik nöbetlerin ilişkisini ortaya koymak için yapılmış çalışmalar nispeten oldukça az olsa da çeşitli modellemeler ile bazı sonuçlara ulaşılmıştır. Beyincik bir motor organdır ve özellikle beceri gerektiren istemli hareketlerin koordinasyonundan, postür ve yürüyüşün kontrolünden, kas tonusunun düzenlenmesinden sorumludur (Cengiz ve Baysal 2006). Lomoio ve arkadaşları (2011), yüksek doz PTZ'nin subkutan uygulanması ile oluşturulmuş akut deneysel epilepsi modelinde 10 günlük sıçanlarda, erken dönem beyin gelişimini ve akut nöbet şokunun beyinciklerindeki purkinje hücreleri üzerine olan etkilerini incelemek istemişlerdir. Çalışmanın sonucunda beyincikteki purkinje hücrelerinin anlamlı şekilde azaldığı ve geri dönüşümsüz şekilde hasarların tespit edildiği bildirilmiştir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda erken dönemde meydana gelen epileptik nöbetlerin öğrenme yetisini azalttığı, entelektüel ve motor hasarlara yol açtığı ve serebral atrofi ile geri kalıcı nöron azalmasına yol açtığı tespit edilmiştir (Nairismagi ve ark 2006). Bu hasarların deneysel nöbeti oluşturmak için kullanılan kimyasallardan kaynaklandığı açık olsa da gelişimini tamamlayamamış beyinde koruma mekanizmalarının da erginlerdeki gibi gelişmiş olduğu söylenemez. Eloqayli ve arkadaşlarının (2003) genç ergin bireylerle yaptığı alışmaincelenecek olursa, tek ve akut dozda verilmiş olan 70 mg/kg'lık PTZ'nin beyincikte anlamlı bir defekte uğradığı saptandıysa da 20 mg/kg'lık PTZ uygulamasının beyincik üzerinde bu şekilde ciddi bir hasar oluşturmadığı saptanmıştır. Tabi yapılan bu çalışmalarda ifade edilen önemli konulardan bir tanesi de şudur ki; yüksek dozda uygulanan PTZ sonucu oluşan nöbetler kadar, yüksek dozda PTZ'nin yaratmış olduğu toksik etki de beyinciğe hasar veriyor olabilir. Bu asla göz ardı edilmemelidir (Lomoio ve ark 2011, Eloqayli ve ark 2003). En anlamlı sonuçların yüksek doz çalışmalarında bulunması, düşük doz çalışmalarında aynı sonuçların gözlenememesi epileptik nöbetlerin beyincik üzerine olan etkilerinin altında yatan mekanizmalara daha şüpheci bakılmasına neden olmaktadır. Bu konu hakkında, yapılan çeşitli hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarda, beyinciğin epileptik nöbetlerin inhibisyonunda rol oynadığı ve hiperaktivitenin kontrolünde etkili olduğu tespit edilmiştir (Parmeggiani ve ark 2003).

Recio ve arkadaşları(2007) da hem hayvan denemeleri, hem de insan klinik çalışmalarında beyinciğin nöbet aktivitesini düzeltici etkisini saptamış ve epileptik nöbetlerinin sürelerini kısalttığını saptamıştır. Bu çalışmada 2288 epilepsi hastası cerebral lezyonu olup olmadığına göre değerlendirilmiş ve sıklık %0,43 şeklinde tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda kullanılan 35 mg/kg'lık PTZ'nin 12 enjeksiyonu sonucunda alınan beyincikler histolojik olarak incelenmiş, ancak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir. İleri çalışmaların gerekliliği ortadadır.

4.7. HOT PLATE

Hayvanlardaki ağrı eşiği çalışmaları için sıkça kullanılan yöntemlerden bir tanesi hot plate testidir. Bu test çeşitli deneysel modellerdeki nöropatilerin tespiti, periferik sinir sistemi aktivasyonunun belirlenmesi için kullanılmaktadır (Kutlu ve ark 2005).

Epileptik durumlarda ağrı gözlenmesi çok sık rastlanılan bir durum değildir. Klinik bu konuyla ilgili çeşitli vakalar söz konusu olsa da deneysel hayvan modellerinde ağrı oluşumu ve yayılması konusunda literatür eksikliği bulunmaktadır. Çeşitli klinik durumlar incelenecek olursa, çeşitli araştırmacılar klinik vakalarla epilepsi ve migren ilişkisini incelemişler, fakat her iki konunun da başlangıç sebebi, tedavi yöntemi, moleküler süreçleri gibi karanlık noktaları çok olduğundan net bir tespitte bulunmamışlardır (Velioğlu ve Yüzgöl 2010, Ottman ve Lipton 1994).

Epileptik nöbetler sırasında ve sonrasında ağrı oluşumu çok nadir gözlemlenmektedir (Scotiniotis ve ark 2000). Klinikte ancak olgu sunumlarıyla karşılaştığımız bu ağrılar lateral, periferik, sefalik veya abdomen ağrıları olabilir. Bu durumlara bir örnek Taşdemir ve Tamam (2005)'in sunduğu abdominal epilepsi ile ilgili vakadan yola çıkarak hazırlanan çalışmada görülmektedir.

Bizim çalışmamızda gerçekleştirdiğimiz hot plate uygulamasında kontrol grubu ile epileptik grup ve tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Epilepsinin santral sinir sistemi olarak adlandırılması bu durumu bir parça açıklamakta olsa da ileride destekleyici çalışmalar ile altta yatan sebepler açığa çıkartılmalıdır. PTZ indüklemesi yerine parsiyel epilepsi modellerinin uygulanmasının bölgesel ağrı oluşumunu tetikleyebileceği düşünülmektedir.

5. SONUÇ

Bu çalışmada 12–14 haftalık erkek wistar albino sıçan kullanılmıştır. Hayvanların erkek ve erişkin olması vücutlarındaki hormonal dengesizliğin önüne geçebilmek, mevcut değişkenleri en aza indirebilmektir.

Hayvanlar kontrol, epilepsi, epilepsi ve düşük doz tedavi (25 mg/kg Melatonin) ile epilepsi ve yüksek doz tedavi (100 mg/kg Melatonin) gruplarına ayrılmıştır. Deneysel epilepsinin oluşturulması için Penylenetetrazole (PTZ) kullanılmış, kronik model oluşturulacağı için düşük doz (35 mg/kg) PTZ izotonik salinde çözülerek intraperitoneal olarak kontrol grubu dışındaki hayvanlara enjekte edilmiş, kontrol grubuna aynı stres parametrelerini oluşturmak için aynı zamanda salin enjekte edilmiştir. Tedavi unsuru melatonin ise gerekli dozlarda DMSO’da çözülerek gün aşırı, PTZ enjeksiyonundan yarım saat önce intraperitoneal olarak kontrol grubu dışındaki gruplara verilmiş, kontrol grubuna çözgen DMSO aynı seyreltmede verilmiştir.

Çalışmamız melatoninin farklı dozlarda epilepsi üzerine olası yararlı etkilerini incelemek olduğundan uygulamaya başlanmadan vücut sıcaklığı, ağırlık, kan şekeri parametreleri kaydedilmiştir.

Toplam 12 sefer PTZ ve melatonin enjeksiyonu yapılmıştır. Gün aşırı sıçanlarda kilo takibi yapılmış, grupların içerisinde yapılan analize göre, kilo değişimi anlamlı şekilde gerçekleşmemiştir.

Kan glukoz seviyeleri iki basamakta incelenmiş, çalışma başlamadan önce ölçülen değerler ile çalışmanın son günü olan 23. gündeki değerler grup içi ve gruplar arası değerlendirilmiştir. Bu sonuçlara göre, PTZ’nin kandaki glukoz seviyelerini yükselttiği anlamlı şekilde tespit edilmiş, gruplar arası incelemede ise melatoninin doz bağımlı şekilde glukoz metabolizması üzerine etki ederek kan glukoz seviyesini düşürdüğü saptanmıştır.

Vücut sıcaklığı ölçümü rektal olarak gerçekleştirilmiş ve üç basamakta tamamlanmıştır. Çalışma öncesinde, çalışmanın ortasında ve sonunda üç kez vücut sıcaklığı ölçülmüş, grup içi ve gruplar arası değerlendirmelerde bulunulmuştur. Bu sonuçlara göre, epileptik kriz anında vücut sıcaklığında bir artış gözlenmiş, melatoninin doz bağımlı olarak vücut sıcaklığını düşürdüğü saptanmıştır. Çalışmanın sonunda beyincik dokuları alınarak histolojik takip yapılmıştır. Bu incelemenin sonucunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Nosiseptif bir test olan ve periferik sinir sistemindeki olası olumsuz sonuçları gösteren hot plate uygulaması, çalışmamızın 19. gününde gerçekleştirilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bir diğer periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi bağlantısını inceleyen test olan yem bulma çalışmasında da hot plate sonuçlarına benzer şekilde bir anlamlılık tespit edilememiştir. Her PTZ uygulama gününde enjeksiyondan sonra en az bir saat süre ile sıçanlar ayrı bir ortama alınarak incelenmiş ve epileptik nöbet skorlaması iki araştırmacı tarafından kör olarak yapılmıştır. Skorlama sonuçlarına göre, melatonin doz bağımlı şekilde anlamlı şekilde epileptik nöbetlerin skorlarını azaltmakta, gücünü düşürmektedir.

Son denememiz olan t maze açık koldan kaçış çalışması, sıçanlarda meydana gelen fizyolojik değişimlerin duygu durum ve öğrenme üzerine olan etkileriyle ilişkilidir. Bu denemenin sonuçları incelendiğinde PTZ grubunun açık koldan kaçışı kontrol ve düşük doz melatonin grubuna göre daha anlamlı şekilde hızlı bulunmuştur. Bu durum sıçanlarda anksiyete benzeri duygu durum ve stresi yansıtmaktadır.

Yaptığımız bu çalışmanın tüm sonuçları bir araya getirilerek incelendiğinde, PTZ uygulaması sonucunda oluşan deneysel epilepsinin vücut sıcaklığı, kan glukoz seviyesi, duygu durum ve nöronal hiperaktivite üzerine anlamlı etkileri bulunduğu saptanmıştır. Pek çok farklı sistem üzerine olan koruyucu ve tedavi edici özellikleri saptanmış olan melatoninin farklı iki dozda uygulanması bize hem melatoninin etkili olup olmadığı hem de dozlar arasındaki farklılıkları saptamamızı sağlamıştır.

Bu sonuçlara göre melatoninin epileptik krizlerin şiddetini azalttığı, artan glukoz metabolizmasını dengelediği, termoregulator olarak işlev yaptığı saptanmış, duygu durum dengeleyici olarak görülebileceği tespit edilmiştir. Dozlar arasındaki farklar incelendiğinde gün aşırı 25 mg/kg melatonin alan grubun gün aşırı 100 mg/kg melatonin grubuna göre koruyucu etkisinin düşük kaldığı saptanmıştır.

İleri çalışmalarla bu koruyucu etkinin altında yatan moleküler mekanizmaların açıklanması için girişimlerde bulunulabilir. Değerlendirmeler sonucunda belirlenecek dozlar, epilepsi hastaları bireylerin kullanımına sunulabilir. Mevcut kullandığımız dozlara ilave olarak ara dozların eklenmesi daha net bir tablonun ortaya çıkacağı ve moleküler çalışmalar ile tedavi mekanizmalarının belirleneceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Adams, R.D., Victor, M, Principles of Neurology, 1989, p.258.

Aktin , E.: Epilepsinin Tarihçesi. Nöropsikiyatri arşivi 1969; VI: 57–65.

Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 71(1):1–22.

Alexey A., Shandra, Leonid S.Godlevsky, Pentylene-tetrazol-Induced Kindling As A Model Of Absence And Convulsive Forms Of Epilepsy, *Advances in Behavioral Biology Volume 55* 2005; pp 49–59.

Altun A. , Vardar A. , Uğur Altun B. Melatonin ve Kardiyovasküler Sistem. *Ana Kar Der* 2001; 1: 283–288.

Andre, V., Pineau, N., Motte, J.E., Marescaux, C., Nehlig, A., Mapping of neuronal networks underlying generalized seizures induced by increasing doses of pentylene-tetrazol in the immature and adult rat: a c-Fos immunohistochemical study. *Eur J Neurosci*, 1998; 10(6): 2094–106.

Andres M. Kanner & Andrey Mazarati & Matthias Koepp, Biomarkers of Epileptogenesis: Psychiatric Comorbidities (?), *Neurotherapeutics* 2014; 11: 358–372.

Anne, T. Berg. ve çalışma ekibi, Epilepsilerin organizasyonu için Terminoloji ve Kavramların Gözden Geçirilmesi: Sınıflama ve Terminoloji Komisyon raporu, *Epilepsi* 2009; 15(2), 77-86.

Arendt J: Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int*, 2006; 23: 21–37.

Ateş U., Uyanıkgil M., Baka Y., Yurtseven M.e, Akısü M., Histological Study Of Liver Tissue From Newborn Rats Of Mothers With Epileptic Seizures During Pregnancy. *Ege Tıp Dergisi* 2004; 43(2) :73 – 77.

Badawy, R.A., A.S. Harvey, and R.A. Macdonell, Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *J Clin Neurosci*, 2009; 16(3):355-65.

Bambal G., Çakıl D., Ekici F., Epilepsi Oluşum Mekanizmaları. *Konuralp Tıp Dergisi* 2011;3(3) :42–45.(a)

Bambal G., Çakıl D., Ekici F., Models of experimental epilepsy, *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi /* 2011; 2 (1): 118–123.(b)

Banach M., Gurdziel E., Jędrych M., Borowicz K.K., Melatonin in experimental seizures and epilepsy, *Pharmacological Reports* 2011; 63, 1(11): 1734–1140.

Banerjee P.N., Filippi D. and Hauser W.A., The descriptive epidemiology of epilepsy-a review, *Epilepsy Res.* 2009 Jul; 85(1): 31–45

Bazil C.W., Short D., Crispin D., and Zheng W., Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures, *Neurology* 2000;55: 1746–1748.

Bebek N., Baykan B., Gürses C., Emir Ö., , Gökyiğit A., Self-induction behavior in patients with photosensitive and hot water epilepsy: A comparative study from a tertiary epilepsy center in Turkey, *Epilepsy & Behavior* 2006; 9: 317–326.

Bell G.S., Neligan A. and Sander J.W., Commentary: Epilepsia's Survey on the Prevalence of Epilepsy. 2014; DOI: 10.1111/epi.12875.

Bingöl C.A., Aktekin B., Ağan K., Arman F., Aslan K., Aykutlu E., Baklan B., Baykan B., Bebek N., Bilir E., Bora İ., Bozdemir H., Gürses C., Kayrak N., Özkara Ç., Saygı S., Velioglu S., *Epilepsi Rehberi Türk Nöroloji Derneğiepilepsi Çalışma Grubu*,2007

Boutin J.A., Delagrang P., Rettori M.C. Melatonin: molecular pharmacology and therapeutic applications. *Medicographia* 2000; 22: 72-80.

Breadley, W.G., Daroff, R.B., Finechel, G.M., Jankovic, J., *Neurology in Clinical Practice*. Butterworth Heinemann. 4 th Ed. 2004; 1954.

Brzezinski A. Melatonin in Humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186–195.

Burgess H.J., Trinder J., Kim Y., Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol* 1997; 273: H1761-8.

Cengiz B., Baysal A.. İnkoordinasyon ve diğer serebellar fonksiyon bozuklukları. Adams and Victor's Principles of Neurology kitabı 2006; Sekizinci baskı.

Cevat Y., Kader K. Melatonin: karanlığın antioksidan gücü melatonin. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004;13: 56–65.

Chowdhury I., Sengupta A., Maitra S.K., Melatonin: fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. , *Indian J Biochem Biophys*. 2008 Oct;45(5): 289–304.

Cipolla-Neto J., Amaral F. G., Afeche S. C., Tan D. X. and Reiter R. J., Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review, *J. Pineal Res*. 2014; 56: 371–381

Cockerell O.C., Shorvon S.D. Epilepsy: Current concepts. *Current Medical Literature*, London 1996.

Craig L.A., Hong N.S., Kopp J., McDonald R.J. Reduced cholinergic status in hippocampus produces spatial memory deficits when combined with kainic acid induced seizures. *Hippocampus* 2008;18(11):1112–21.

Crepel V. and Muller C., Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. *Pharmacology* 2015, 20:83–88

Çetin E. Melatonin ve Bağışıklık Sistemi. *J Fac Vet Med Univ Erciyes* 2005; 2(2): 119–123.

Darbin O., Risso J.J., Carre E., Lonjon M., Naritoku D. Metabolic changes in rat striatum following convulsive seizures. *Brain Res* 2005; 1050:124–129.

Dawson D. and Encel N. Melatonin and sleep in humans. *J Pineal Res* 1993; 15: 1–12

De Lima T.C., Rae G.A. Effects of cold-restraint and swim stress on convulsions induced by pentylenetetrazol and electroshock: influence of naloxone pretreatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40(2): 297–300.

Demas G.E., Nelson R.J., Exogenous melatonin enhances cell mediated but not humoral immune function in adult male deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *J Biol Rhythms*. 1998; 13: 245–252.

Dijk D.J., Von Schantz M. Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *J Biol Rhythms* 2005; 20(4): 279-290

Egri C. and Ruben P.C., Temperature sensitive sodium channelopathies, A hot topic, *Channels* 2012; 6(2): 75–85.

Ek RO, Zencirci SG, Dost T, Birincioglu M, Bilgin MD., Effects of melatonin supplementary on the sciatic nerve conduction velocity in the ovariectomized-aged rat., *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Oct;28(5):666-70.

Elçioğlu Ö.Ş., Hipokrat'tan Günümüze Epilepsi, Online Makale, Düşünen Adam Dergisi, ISSN: 1309 – 5749.

Eloqayli, H., Dahl, C.D., Gotestam, K.G., Unsgard, G., Hadidi, H., Sonnewald, U., Pentylentetrazole decreases metabolic glutamate turnover in rat brain. *J. Neurochem* 2003; 85: 1200–1207

Erakovic, V., Zupan, G., Varljen, J., Laginja, J., Simonic, A., 2001. Altered activities of rat brain metabolic enzymes caused by pentylenetetrazol kindling and pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsy Res*. 2001 Feb;43(2):165–73.

Erdoğan F., Gölgeli A., Arman F., Ersoy A.Ö., The effects of pentylenetetrazole-induced status epilepticus on behavior, emotional memory, and learnings in rats. *Epilepsy Behav* 2005 Jun; 6(4): 537–42.

Erdoğan F., Küçük A., Gölgeli A., Pentilentetrazol İle Oluşturulan Kindling Modelinde Nöbet ve EEG Özelliklerinin Değerlendirilmesi, *J.Neurol. Sci*. 2006; 23:(2) 7; 84–92.

Erkanlı-Şentürk G., Midillioğlu Ş., Bolkent Ş., Arbak S., Genetik Absans Epilepsili Sıçanların (GAERS) Hipokampusunda Glukoz–6-Fosfataz'ın Histokimyasal Olarak Dağılımı, *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Ocak* 2011; 2(1): 26–30.

Erlich S.S., Apuzzo M.L.J., The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. *J Neurosurg* 1985; 63: 321–41.

Esquifino A.I., Perumal S.R.P., Cardinali D.P., Circadian organization of the immune response: A role for melatonin. *Clin Appl Immunol Rev.* 2004; 4: 423–433.

Eşkazan E., Tarihte epilepsi ve Epileptolojinin kısa tarihçesi, *Epilepsi*, ed. Yeni, S.N., Bora, İ., Gürses, C., Nobel Tıp kitapevleri, 2008; 3-10.

Faingold C.L., Seizures induced by convulsant drugs In: Jobe JP and Laird II HE, *Neurotransmitters and Epilepsy*, Clifton The Humana Press, 1987, pp 215–276.

Fechir M., Klega A., Buchholz H. G., Pfeifer N., Balon S., Schlereth T., Geber C., Breimhorst M., Maihöfner C., Birklein F. and Schreckenberger M., Cortical control of thermoregulatory sympathetic activation, *European Journal of Neuroscience* 2010; 31: 2101–2111.

Fiorenz A., Lopez-Atalaya J.P., Rovira V., Scandaglia M., Gejo-Barrientos E. and Barco A., Blocking miRNA Biogenesis in Adult Forebrain Neurons Enhances Seizure Susceptibility, Fear Memory, and Food Intake by Increasing Neuronal Responsiveness, *Cereb. Cortex* 2015; doi: 10.1093/cercor/bhu332

Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E., Engel J. Jr., Forsgren L., French J.A., Glynn M., Hesdorffer D.C., Lee B.I., Mathern G.W., Moshé S.L., Perucca E., Scheffer I.E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S., ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Apr;55(4):475-82

Fisher R.S., Boas W. van Emde, Blume W. et al., “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.

Forsgren L., Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990; 6: 66–81.

Forsling M.L., Stoughton R.P., Zhou Y., The role of the pineal in the control of the daily patterns of neurohypophysial hormone secretion. *J Pineal Res* 1993;14: 45–51.

Fourtillan J.B., Brisson A.M., Fourtillan M., Ingrand I., Decourt J.P., Girault J., Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. *Am J Physiol - Endocrinology and Metabolism* 2001; 280: E11-E22.

Fowler J., Volkow N., Cilento R., Wang G.J., Felder C., Logan J. Comparison of brain glucose metabolism and monoamine oxidase B (MAO B) in traumatic brain injury. *Clin Positron Imaging* 1999; 2: 71–79.

Franke H., Kittner H. Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylenetetrazol-kindled rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;70: 291–303.

Grecksch G., Becker A., Rauca C. Effects on age on pentylenetetrazol-kindling and kindling-induced impairments of learning performance. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997 Apr; 56(4): 595–601.

Hardeland R., Reiter R.J., Poeggeler B., Tan D.X., The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: Antioxidative protection and formation of bioactive substances. *Neurosci Biobehav Rev* 1993, 17: 347–357.

Hennis A., Corbin D., Fraser H., Focal seizures and non-ketotic hyperglycaemia, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992; 55: 195–197.

Hesdorffer D.C., Hauser W.A., Annegers J.F., Cascino G., Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246–249.

Hotchkiss A.K., Nelson R.J., Melatonin and immune function: Hype or hypothesis? *Crit Rev Immunol.* 2002; 22: 351–371.

Huikuri H.V., Linnaluoto M.K., Seppanen T., et al. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70: 610–5.

Hüseyinoğlu N., Özben S, Arhan E, Palanci Y, Gunes N., Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in eastern Turkey. *Pediatr Neurol.* 2012 Jul;47(1):13-8.

İlbay G., , Ateş N., Şahin D., Esen N., Karson A., Tek ve Tekrarlanan Pentilentetrazol Dozlarıyla Oluşturulan Konvulsiyonlarda Epileptik Aktivite ve Kan-Beyin Engeli Permeabilite Değişikliklerinin Araştırılması, *Epilepsi*, 1997; 3(1–3): 11–15.

İlhan A., Gürel A., Armutcu F., Kamışlı S., Iraz M., Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Neuropharmacology* 2005; 49:456–464.

Juszczak M., Guzek J.W., The content of vasopressin and oxytocin in the hypothalamus and neurohypophysis of pinealectomized male rats. *Acta Physiol Pol* 1983; 34: 41–6.

Kang J.Q., Macdonald R.L., Making sense of nonsense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med* 2009;15(9):430–8.

Karasek M., Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1723–1729.

Karasek M., Winczyk K., Melatonin in human, *J physiol Pharmacol* 2006; 57: 19–39.

Korkmaz A., Reiter R.J., Topal T., Manchester L.C., Oter S., Tan D.X. Melatonin: An established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med* 2009;15: 43–50.

Korkmaz A., Topal T., Oter S., Tan D.X., Reiter R.J., Hyperglycemia-related pathophysiologic mechanisms and potential beneficial actions of melatonin. *Mini Rev Med Chem.* 2008; 8: 1144–53.

Kutlu S., Özcan M., Canpolat S., Sandal S., Aydın M., Kelestimur H., Effect Of Ghrelin On Pain Threshold In Mice, *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10(3): 89–91

Ladino L.D., Hernández-Ronquillo L., Téllez-Zenteno José F., Obesity and its association with generalised epilepsy, idiopathic syndrome, and family history of epilepsy, *Epileptic Disord.* 2014 Sep;16(3):343–53. doi: 10.1684/epd.2014.0677.

Lee P., Shiu S.Y., Chow P.H., Regional and diurnal studies of melatonin and melatonin binding sites in the duck gastrointestinal tract. *Bio Signals* 1995;4: 212–224.

Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Lee T.H., Mori W., Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958; 80: 2587.

Lissoni P., Barni S., Tancini G., Mainini E., Piglia F., Maestroni G.J., Lewinski A., Immunoendocrine therapy with low dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin of locally advanced or metastatic endocrine tumors. *Oncology.* 1995; 52: 163-166.

Lomio S., Necchi D., Mares V., Scherini E., A single episode of neonatal seizures alters the cerebellum of immature rats. *Epilepsy Res.* 2011; 93: 17–24

Luigi D.B. and Luciano G., Key aspects of melatonin physiology: Thirty years of research, *Neuroendocrinol Lett* 2006; 27(4):425–432.

Macdonald R.L., Barker J.L., Different actions of anticonvulsant and anesthetic barbiturates revealed by use of cultured mammalian neurons. *Science.* 1978; 200: 775–777.

Maestroni G.J., The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001; 10: 467–476.

Maestroni G.J., The immunoendocrine role of melatonin. *J Pineal Res.* 1993; 14: 1–10.

Maestroni G.J., The photoperiod transducer melatonin and the immune hematopoietic system. *J Photochem Photobiol B.* 1998; 43: 186–192.

Maestroni G.J., Conti A., Beta endorphin and dynorphin mimic the circadian immunoenhancing and anti stress effects of melatonin, *Int J Immunopharmacol* 1989; 11: 333–340.

Maher F., Vannucci S.J., Simpson I.A., Glucose Transporter protein in brain. *FASEB J* 1994; 8: 1003–1011.

Marangoz C., Deneysel Epilepsi Modelleri, O.M.Ü. *Tıp Dergisi* 1997; 14(3): 147–186.

McCandless D.W., FineSmith R.B., Chemically induced models of seizures. *Animal Models of Neurological Disease, II Metabolic Encephalopathies and the Epilepsies.* 1992: Vol 22.

Merritt, H.H., *Historical Review of Pharmacological Approach to the Treatment of Epilepsy.* Grunea Stratton, New York 1947; 36(1):15–26.

Mevissen M., Ulrich E., Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats, *Neuroscience Letters* 1998; 257: 13–16.

Milcu I., Nanu L., Marcean R. Et Al., The action of pineal extract and epiphysectomy on hepatic and muscular glycogen after prolonged infusion of glucose. *Stud Cercet Endocrinol* 1963; 14: 651–655.

Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Reiter Russel J., Sánchez-Forte M., Moreno-Madrid F., Rufo-Campos M., Molina-Font J.A. and Acuna-Castroviejo D., Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: Two years' experience. *Journal of Pineal Research* 1997; 23(2): 97–105.

Mortavazi F., Ericson M., Story D., Hulce V., Dunbar G., Spatial learning deficits and emotional impairments in pentylenetetrazole- kindled rats. *Epilepsy Behav.* 2005; 7: 629–638.

Muller J.E., Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J* 1999; 137: S1–8.

Nairismagi, J., Pitkanen, A., Kettunen, M., Kauppinen, R., Kubova, H., Status epilepticus in 12-day-old rats leads to temporal lobe neurodegeneration and volume reduction: a histologic and MRI study. *Epilepsia* 2006; 47: 479–488.

Namıduru E.S., Meram İ., Tarakçıoğlu M., Melatonin, *Kocatepe Tıp Dergisi* 2001; 2: 139–146.

Nehlig A., Vergnes M., Boyet S., Marescaux C., Local cerebral glucose utilization in adult and immature GAERS. *Epilepsy Res* 1998; 32: 206–212.

Nehlig A., Vergnes M., Waydelich R., Hirsh E., Charbonne R., Marescaux C., Seylaz J., Absence seizures induce a decrease in cerebral blood flow: human and animal data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 147–155.

Nelson R.J., Blorn J.M., Photoperiodic effects on tumor development and immune function. *J Biol Rhythms.* 1994; 9: 233–249.

Okamura H., Circadian and seasonal rhythms: Integration of mammalian circadian clock signals from molecule to behavior. *J Endocrinol* 2003; 177: 3–6.

Ono J., Vieth R.F., Walson P.D., Electroencephalographical observation of seizures induced by pentylenetetrazol injections in rats. *Funct Neurol.* 1990; 5: 345–352.

Ottman R., Lipton R.B., Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; 44(11): 2105–10.

Palaoğlu S.Ö., Beşkonaklı E., Pineal Gland And Aging, *Turkish Journal of Geriatrics* 1998;1(1): 13–18.

Panza J.A., Epstein S.E., Quyyumi A.A., Circadian variation in vascular tone and its relation to a-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991; 325: 986–90.

Parmeggiani A., Posar A., Scaduto M.C. Epilepsy, intelligence, and psychiatric disorders in patients with cerebellar hypoplasia. *J Child Neurol* 2003; 18: 1–4.

Paul M.A., Gray G., MacLellan M., Pigeau R.A., Sleep inducing pharmaceuticals; a comparison of melatonin, zolpidem, zopiclone and temazepam, *Aviat Space Environ Med* 2004; 75: 512–519.

Pedley T.A., *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven, 1998.

Pinder R.M., Brogden R.N., Speight T.M., Avery G.S., Sodium Valproate: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Epilepsy, February 1977; 13(2): 81–123.

Racine R.J., Steingart M., and McIntyre D.C., Development of kindling- prone and kindling- resistant rats: selective breeding and electrophysiological studies, *Epilepsy Res.* 1999; 35(3): 183–195.

Rauca, C., Zerbe, R., Jantze, H., Formation of free hydroxyl radicals after pentylentetrazol-induced seizure and kindling. *Brain Research* 1999; 847: 347–351.

Recio M.V., Gallagher M.J., McLean M.J. Clinical features of epilepsy in patients with cerebellar structural abnormalities in a referral center. *Epilepsy Res.* 2007; 76: 1–5.

Reiter R.J., Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. *J Pineal Res* 2004; 37: 213–14.

Reiter R.J., Functional diversity of the pineal hormone melatonin: its role as an antioxidant. *Exp clin endocrinol*, 1996; 104: 10–16.

Reiter R.J., The pineal gland and melatonin relation to aging. A summary of the theories and of the data. *Exp Gerontol* 1995; 30: 199–212.(a)

Reiter R.J., Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16: 383-415.(b)

Reiter R.J., Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Braz J Med Bioi Res* 1993; 26(11): 1141–55.(a)

Reiter R.J., Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12 (2) : 151–180.

Reiter R.J., Poeggeler B., Tan D., Antioxidant capacity of melatonin: A novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol lett*, 1993; 15: 103–116.(b)

Reynolds E.H., Milestones in epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(3):338–42.

Rodriguez V., Mellado C., Alvarez E. et al. Effect of pinealectomy on liver insulin and glucagon receptor concentrations in the rat. *J Pineal Res* 1989; 6: 77–88.

Ropper A.H., Brown, R.H., Adams and Victor's. *Principles of Neurology*. McGraw-Hill Medical Publishing Division. 8 th Ed. 2005; 270–83.

Rowland, L.P., *Merrit's Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins. 11 th Ed. 2005; 990.

Roy A., Virkkunen M., Guthrie S., Linnoila M., Indicise of serotonin and glucose metabolism in violent offenders, arsonists and alcoholics, *Ann NY AcadSci* 1986; 487: 202–220.

Rudnitskaya E.A., Maksimova K.Y., Muraleva N.A., Logvinov S.V., Yanshole L.V., Kolosova N.G., Stefanova N.A., Beneficial effects of melatonin in a rat model of sporadic Alzheimer's disease, 2014, *Biogerontology* DOI 10.1007/s10522–014–9547–7(Basım aşamasında).

Sadahiro N., Masami F., Takao I., Yeting H., Yuichi M., Hiroyasu K., Eiichi S., Hirochika I., Hideyuki I., Fumiaki O., Mishiya M., Yuji O., Takeshi Y., and Michiyasu S., Changes in glutamate concentration, glucose metabolism, and cerebral blood flow during focal brain cooling of the epileptogenic cortex in humans. *Epilepsia* 2014; 55(5): 770–776.

Sarkisian M.R., Overview of the current animal models for human seizure and epileptic disorders. *Epilepsy Behavior* 2001;2: 201–216.

Scheer F.A., Van Doornen L.J., Buijs R.M., Light and diurnal cycle affect human heart rate: possible role for the circadian pacemaker. *J Biol Rhythms* 1999; 14: 202–12.

Scotiniotis I, Stecker M, Deren J.J., Recurrent nausea as part of the spectrum of abdominal epilepsy. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1238–40

Sep-Kowalikowa B., Phototherapy as a supporting treatment in depressive patients, *Psychiatr Pol.* 2002; 36: 99–108.

Shandra A.A., Godlevsky L.S., Pentylentetrazol-Induced Kindling As A Model Of Absence And Convulsive Forms Of Epilepsy, *Advances in Behavioral Biology* 2005; 55: 49–59.

Sherifa A.H., Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy, *January* 2015, 8(1): 103–114.

Shneker B.F., Fountain N.B., *Epilepsy. Dis Mon* 2003;49(7):426–78.

Singh M., Jadhav H.R., Melatonin: functions and ligands. *Drug Discov Today.* 2014 Sep;19(9):1410-8.

Siu A.W., Reiter R.J., The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *J Pineal Res* 1998; 24:239 -244.

Srinivasan V., Smith M., Spence W., Lowe A.D., Kayumov L., Pandi-Perumal S.R., Parry B., Cardanali D.P., Melatonin in mood disorder, *World J Biol Psychiatry* 2006; 7: 138–151.

Stafstrom C.E., Severe epilepsy syndromes of early childhood: the link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. *J Child Neurol* 2009; 24(8 Suppl):15–23.

Straw R.N., and Mitchell C.L., The effect of Pentylenetetrazol on bioelectrical activity recorded from cat brain. *Arch Int Pharmacodyn* 1967; 168: 456–466.

Taryn G., Aubrecht, Zachary M. Weil, Randy J. Nelson, Melatonin treatment during early life interacts with restraint to alter neuronal morphology and provoke depressive-like responses, *Behavioural Brain Research* 2014; 263: 90–97.

Taşdemir N., Tamam Y., Bir Olgu Nedeniyle Abdominal Epilepsi, *Dicle Tıp Dergisi*, 2005; 32(1): 31–35

Topal T., Öter Ş., Korkmaz A., Melatonin ve kanserle ilişkisi. *Genel Tıp Derg* 2009;19(3).

Turek F.W., Gillette M.U., Melatonin, sleep and circadian rhythms: rationale for development specific melatonin agonists. *Sleep Medicine* 2004; 5: 523–532.

Tüfekçi A., Ratlarda Pentilentetrazol İle Oluşturulan Epileptik Nöbet Modelinde Pregabalinin Beyin Korteksinde Oksidatif Stres Üzerine Etkileri, *Tıpta Uzmanlık Tezi*, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 2010.

Ullal G.R., Satishchandra P. and Shankars S.K., Hyperthermic seizures: an animal model for hot-water epilepsy. *Seizure* 1996; 5: 221–228

Üzüm G., Epileptik nöbet oluşumunda hücrel mekanizmalar, *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 1998; 61(4): 512–516.

Valdizan, J.R., Vergara, J.M., Rodrigez, J.P., Guallar, A., Garcia, C.; Nocturnal prolactin and growth hormone levels in children with complex partial and generalized tonic clonic seizures. *Acta Neurol Scan* 1992 Aug;86(2):139–41.

van Campen J.S., Jansena F.E., de G.Pierre N.E., Kees P.J., Joels M., Early life stress in epilepsy: A seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis, *Epilepsy & Behavior* 2014 Sep;38: 160–71.

Velioğlu S.K., Yüzcül N., The Association Between Epilepsy and Migraine, *Epilepsi* 2010;16(3):167-172

Velisek L., Kusa R., Kuluvana M., Mares P., Excitatory amino acid antagonist and pentylenetetrazol-induced seizures during ontogenesis: I. The effects of 2-amino-7phosphonoheptonate. *Life Sci.* 1990;46: 1349–1357.

Vignoli A, Savini M.N., La Briola F., Chiesa V., Zambrelli E., Peron A., Canevini M.P., Hot water epilepsy: a video case of European boy with positive family history and subsequent non-reflex epilepsy, *Epileptic Disord.* 2014; 16(1): 96–100.

Waddell B.J., Wharfe M.D., Crew R.C., Mark P.J., A rhythmic placenta? Circadian variation, clock genes and placental function. *Placenta.* 2012 Jul;33(7):533-9.

Wallace R., Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1(4):212.

Wichmann M.W., Haisken J.M., Ayala A., Chaudry I.H., Melatonin administration following hemorrhagic shock decreases mortality from subsequent septic challenge. *J Surg Res.* 1996; 65: 109–114.

Yapıcı A., Güvenç C., Ceylan M.E., Kılınç E., Oğuz N., Epilepsili Hastalarda Psikiyatrik Bozukluklar, *Düşünen Adam*; 2003; I 6(4):240–248.

Yazıcı C., Köse K., Melatonin: The Antioxidant Power Of Darkness, *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü.Journal of Health Sciences)* 2004; 13(2): 56–65.

Young S.N., The clinical psychopharmacology of tryptophan, *Nutr Brain* 1986; 7: 49–88.

Yüzüak H., Aybak M., The possible protective effect of melatonin on streptozotocin induced experimental diabetes, *JCEI / 2014; 5 (4): 592–598*

Zaidel, D.W., Esiri, M., Oxbury, J.M.: Regional Differentiation of cell densities on the left and right hippocampi of epileptic patients, *J Neorol* 1993 May;240(5):322-5.

ÖZET

DENEYSEL TONİK-KLONİK EPİLEPSİ MODELİNDE MELATONİN UYGULAMASININ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada Pentylenetetrazole (PTZ) ile deneysel epilepsi oluşturulmuş sıçanlarda Melatonin(MEL) tedavisi uygulanmış ve kontrol grubu, epilepsi grubu ve iki tedavi grubunda(25mg/kg ile 100mg/kg) meydana gelen merkezi sinir sistemi, metabolik değişimler ile periferik sinir sistemi parametrelerinin değişimi grupların içinde ve gruplar arasında incelenmiştir.

Yöntem: Çalışmamızda 12-14 haftalık 40 adet erkek Wistar albino sıçan 4 farklı gruba ayrılmıştır (Kontrol, PTZ, MEL25, MEL100). Kontrol grubuna yalnızca çözgen enjeksiyonu yapılırken, PTZ grubuna 35mg/kg dozunda PTZ gün aşırı toplam 23 günde 12 kez uygulanmıştır. MEL25 grubuna 35 mg/kg PTZ+25 mg/kg Melatonin, MEL100 grubuna ise, 35 mg/kg PTZ+100 mg/kg Melatonin günaşırı uygulanmıştır. Melatonin PTZ uygulanmadan yarım saat önce uygulanmış ve PTZ uygulanmasının ardından sıçanlar bir saat gözlem altında tutulmuştur. Enjeksiyonların tamamı intraperitoneal yapılmıştır. Çalışmamızda takibi yapılan parametreler, vücut ağırlığı ölçümü(gram, her enjeksiyon günü), kan glukoz seviyesi ölçümü(mg/dl, ilk ve son gün), rektal vücut sıcaklığı(C°, ilk gün, 11. Gün ve 21. gün), histolojik beyincik takibi(4X ve 10X mikroskopik fotoğraf, son gün dekapitasyon sonrası), hot plate nosiseptif analiz testi(saniye, 19. gün), epileptik nöbet şiddeti cetveli(skor, her enjeksiyon günü), t maze açık alan kaçış(saniye, 21. gün), t maze yem bulma(saniye 21. gün).

Bulgular: Rektal vücut sıcaklığı, kan glukoz seviyesi, nöbet skorları ve t maze açık kol terk etme sürelerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Ağırlık ölçümü, beyinciklerin histolojik takibi, hot plate nosiseptif testi ve t maze yem bulma testinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir(Anlamlılık değeri= $p<0,05$). Sonuçlar değerlendirilirken grup içi ve gruplar arası ayırım ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerde one sample t-test, paired t-test, unpaired t-test, Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test, One Way ANOVA testleri kullanılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamız melatoninin epilepsinin neden olduğu fizyolojik değişimlere karşı koruyucu ve iyileştirici bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Anlamlılık ifade eden tüm analizlerde MEL100 grubunun MEL25 grubuna göre daha etkili olduğu saptanmış, bu

da dozun koruma ve iyileştirmede çok etkili olduğu sonucunu doğurmuştur. Çalışmamızın metabolik, nörolojik ve duygu durum verilerini birlikte kapsaması açısından sonuçlarının alanında etkin olacağı dşnlmektedir.

Anahtar Kelimeler: Deneysel Epilepsi, PTZ, Melatonin, Metabolizma, Sıçan

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF MELATONIN APPLICATION AT EXPERIMENTAL TONIC-CLONIC EPILEPSY MODEL

Purpose: The purpose of this study is to examine of central nervous system changing parameters, metabolic changing parameters and peripheric central ssystem changing parameters between control group, epileptic group whhich is induced by Pentylenetetrazole(PTZ) and melatonin treatment groups(25mg/kg and 100 mg/kg). The examinations were done both intragroups and intergroups.

Method: 40 wistar albino rat that are male and 12–14 week old divided into 4 groups(Kontrol, PTZ, MEL25, MEL100). Only solvent was injected to rats from Kontrol group and 35mg/kg dose of PTZ was injected to rats from PTZ group every other day total 23 days and 12 injections. 25mg/kg melatonin+35mg/kg dose PTZ was injected to rats from MEL25 group and 100mg/kg melatonin+35mg/kg dose PTZ was injected to rats from MEL100 group. Melatonin was injected half hour before PTZ injection and after PTZ injection rats were monitored for one hour. All doses injected intraperitoneally. The parameters that we looked for were; body weight(gram, every PTZ injection days), blood glucose levels(mg/dl, the first and last day), rectal body temperature(C^o, the first,11th and 21th days), histologically cerebellum evaluation(4X and 10X microscobic photograph, last day after decapitation), hot plate nociceptive test(second, 19th day), epileptic seizure power scale(scores, every PTZ injection days), t maze open field escape(second, 21th day), t maze food finding(second, 21th day).

Results: We found statically significant data for rectal body temperature, blood glucose levels, seizure scores and t maze open field escape. However there is no significant data for the tests of body weight, histological evalution of cerebellum, hot plate nociceptive test and t maze food finding test(Significans value= $p < 0,05$). Results were evaluated as both intragroup and intergroup data. Statical test that we used are; one sample t-test, paired t-test, unpaired t-test, Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test, One Way ANOVA test.

Conclusion: Our study showed that, melatonin has protective and healing power against physiological changes that caused by epileptical seizures.MEL100 group data is much more significant when these data compared with the data from MEL25 group; this means

melatonin has different protective and healing power at different doses. Our study is important to contains results from metabolic, neurologic and mood data together.

Keywords: Experimental Epilepsy, PTZ, Melatonin, Metabolism, Rat

ÖZGEÇMİŞ

Ferhat ŞİRİNYILDIZ, 11.08.1989 Balıkesir’de doğdu. İlk ve orta öğretimini Balıkesir’de tamamladı. Yüksek öğrenimini Ege Üniversitesi Biyoloji Bölümü’nde 2012 yılında tamamladı. Aynı yıl Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Ekim 2012’de Fizyoloji (Tıp) Yüksek Lisansa başladı. 2013 yılında evlendi. Halen Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

TEŞEKKÜR

Fizyoloji (Tıp) yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda destek olan, yardımlarını asla esirgemeyen, artık ailem diyebileceğim değerli hocalarım; sayın danışmanım Prof.Dr. Rauf Onur EK, her zaman yanımda olduğunu bildiğim Doç.Dr. Gökhan CESUR ve doğru yönlendirmeleri ve tavsiyeleri ile yönümü çizmemde çok etkisi olan Doç.Dr. Yüksel YILDIZ'a, teşekkürü borç bilirim.

Bana olan güveni ile tarafımı gururlandıran danışmanım Prof.Dr. Rauf Onur EK'e bunun için ayrıca saygılarımı sunmak isterim.

Çalışmalarım sırasında, bilgi, tavsiye ve teknik destekleri ile sürekli yanımda hissettiğim değerli hocam Prof.Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN'e, yardımları için değerli asistan arkadaşım Araş. Gör. Ergün Cem KÖKEN'e ve manevi olarak yanımda hissettiğim tüm saygıdeğer hocalarım ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikte yola çıktığım değerli kardeşim Yüksek Moleküler Biyolog Batuhan YEŞİLYURT'a,

En baştan sonuna kadar her adımda yanımda olan, kahrımı çeken, bana güç veren değerli eşim Gıda Müh. Derya DENİZ ŞİRİNYILDIZ'a,

Desteklerini esirgemeyen aileme,

2228/2210 Kodlu burs programı ile tarafıma maddi imkânlar sağlayan TÜBİTAK'a,

Güler yüzü ve sürekli yardımları nedeni ile Uzman Tuğba AKIN ve tüm ADÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü yönetimi ve personeline,

Sonsuz saygı ve sevgilerim ile teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Araş. Gör. Ferhat ŞİRİNYILDIZ