



**SIÇANLARDA PENİSİLİNLE İNDÜKLENMİŞ
EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE
ADROPİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Yusuf Ziya DOĞRU
Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi. Tuncer NACAR

Doktora Tezi – 2018

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA PENİSİLİNLE İNDÜKLENMİŞ
EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ADROPİNİN
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Yusuf Ziya DOĞRU

**Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi. Tuncer NACAR**

**ERZURUM
2018**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA PENİSİLİNLE İNDÜKLENMİŞ EPİLEPTİFORM
AKTİVİTE ÜZERİNE ADROPİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Yusuf Ziya DOĞRU

Tez Savunma Tarihi: 07.12.2018

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Tuncer NACAR (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Mustafa GÜL (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Prof. Dr. İsmail MALKOÇ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Ebru BARDAŞ (Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Dr. Öğr. Üyesi Cebail GÜRSUL (Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM - 2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLOLAR DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2. 1. Epilepsi	4
2. 2. Epilepsinin Tarihçesi	4
2. 3. Epilepsinin Temel Mekanizmaları.....	6
2. 4. Epilepsinin Oluşumuna Neden Olan Güçlü Hipotezler	7
2. 5. Epilepsinin Epidemiyolojisi.....	8
2. 6. Epilepsinin Etiyolojisi.....	8
2. 7. Epilepsinin Genetik Nedenleri.....	9
2. 8. Yaşlılarda Epilepsi.....	10
2. 9. Epilepsi ve Mortalite.....	10
2. 10. Epilepsinin Prognozu.....	11
2. 11. Epilepsinin Sosyal Yönleri	12
2. 12. Epilepsi ve Gebelik.....	12
2. 13. Epilepsi ve Meslek Seçimi.....	13
2. 14. Epilepsi ve Askerlik.....	13
2. 15. Epilepsi ve Araç Kullanımı.....	14

2. 16. Epilepsi ve Spor	14
2. 17. Epilepsinin Farmakolojik Tedavisi	15
2. 18. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizması	18
2. 19. Epilepsinin Cerrahi Tedavisi	18
2. 20. Vagal Sinir Stimülasyonu	19
2. 21. Epilepsinin Deneysel Modelleri.....	19
2. 22. Basit Parsiyel Nöbetlerin Hayvan Modelleri	20
2. 23. Kompleks Parsiyel Nöbet Modelleri.....	20
2. 24. Jeneralize Nöbet (Tonik, Tonik-Klonik, Absans) Modelleri	20
2. 25. Kimyasal Konvülsanlar İle Oluşturulan Nöbetler	21
2. 26. Genetik Modeller	21
2. 27. Epilepsi Nöbetleri	21
2. 28. Epilepsi Nöbetlerinin Sınıflandırılması	23
2. 29. Parsiyel Nöbetler.....	23
2. 30. Basit Parsiyel Nöbetler	23
2. 30. 1. Kompleks Parsiyel Nöbetler	23
2. 30. 2. Sekonder Jeneralize Nöbetler	24
2. 31. Jeneralize Nöbetler	24
2. 31. 1. Absans (Petit Mal) Nöbetler	24
2. 31. 2. Miyoklonik Nöbetler.....	25
2. 31. 3. Atonik Nöbetler	25
2. 31. 4. Tonik Nöbetler	25
2. 31. 5. Tonik-Klonik Nöbetler (Grand Mal)	25
2. 31. 6. Sınıflandırılmamış Nöbetler	26
2. 32. Sinir Sistemi.....	27

2. 32. 1. Merkezi (Santral) Sinir Sistemi	27
2. 32. 2. Beyin.....	27
2. 32. 3. Beyin Korteksi (Serebral Korteks)	29
2. 33. Korteksin Fonksiyonel Sahaları.....	30
2. 34. Periferik Sinir Sistemi.....	31
2. 35. Sinir Hücreleri.....	31
2. 35. 1. Nöronlar	32
2. 35. 2. Glia Hücreleri	33
2. 35. 3. Astrositler (Yıldız Hücreleri)	33
2. 36. Kan-Beyin Bariyeri.....	34
2. 37. Sinapsların Morfolojisi	34
2. 38. Nörotransmitterler.....	36
2. 39. Nörotransmitterlerin Sınıflandırılması.....	38
2. 39. 1. Asetilkolin.....	38
2. 39. 2. Dopamin.....	39
2. 39. 3. Glutamat.....	40
2. 39. 4. Gama-Aminobutrik Asit (GABA)	41
2. 39. 5. GABA-A Reseptör Kompleksi	42
2. 39. 6. GABA-B Reseptör Kompleksi	43
2. 39. 7. GABA-C Reseptörü.....	43
2. 39. 8. Glisin.....	43
2. 40. Nöronların Uyarılması Ve İyon Kanalları	44
2. 41. Aksiyon Potansiyeli	45
2. 42. Santral Sinir Sistemi'nde Aksiyon Potansiyellerinin Özellikleri	46
2. 43. İlaçların Etki Yeri Ve Mekanizmaları	46

2. 44. L-Arjinin($C_6H_{14}N_4O_2$)	48
2. 45. Etki Mekanizması	49
2. 46. Nitrik Oksit (NO).....	50
2. 47. NO (Nitrik Oksit) ve Epilepsi.....	51
2. 48. Adropin	51
2. 49. Penisilin	53
2. 50. Üretan.....	55
2. 51. Elektroansefalografinin (EEG) Temelleri.....	56
3. MATERYAL VE METOD	59
3. 1. Deney Hayvanları	59
3. 2. Kullanılan Malzemeler	59
3. 3. Kimyasal Maddeler ve Uygulama Şekilleri.....	62
3. 4. Deney Grupları	63
3. 5. Anestezi ve Cerrahi İşlemler.....	64
3. 6. Elektrofizyolojik Kayıtlar	66
3. 7. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi	67
3. 8. İstatistiksel Analiz.....	69
3. 9. Spike Frekansı ve Amplitüdü	69
3.10. Diken Dalga Kompleksi.....	70
4. BULGULAR.....	71
4. 1. Spike	71
4. 2. Spike Yüzde Değişim	74
4. 3. Amplitüd(Genlik).....	76
4. 4. Amplitüd Yüzde Değişim	79
5. TARTIŞMA.....	82

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	90
KAYNAKLAR	91
EKLER	102
EK-1. ÖZ GEÇMİŞ	102
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	103



TEŞEKKÜR

Hem yüksek lisans hem de doktora tez çalışmam süresince bilgi, birikim ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Dr.Öğr. Üyesi Sayın Tuncer NACAR ‘a şükranlarımı sunarım.

Her zaman desteğini gördüğüm Fizyoloji Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa GÜL hocamıza, doktora tez sırasında yürüttüğüm çalışmayı **PRJ 2015/280** proje numarası ile maddi olarak destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğüne, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü yönetici ve çalışanlarına teşekkür etmeyi bir borç bilirim

Benim eğitilmiş bir insan olmam için hiçbir maddi ve manevi desteği esirgemeyen fakat bu günleri göremeden fani dünyadan ayrılan rahmetli babam Mustafa DOĞRU’yu rahmet ve özlemle anıyorum.

Ayrıca her zaman koşulsuz yanımda olan annem Fatma DOĞRU’ya kardeşlerim Musa, İsa ve Ayşe DOĞRU’ya sevgili eşim Hacer DOĞRU’ya, hayatımıza girdikleri günden beri her şeyi daha anlamlı kılan oğullarım Muhammed Mustafa ve Melikşah, sevgili kızım Fatma Zehra’ya sonsuz teşekkürler.

Yusuf Ziya DOĞRU

ÖZET

Sıçanlarda Penisilinle İndüklenmiş Epileptiform Aktivite Üzerine Adropinin Etkilerinin İncelenmesi

Amaç: Bir nöropeptit olan adropinin merkezi sinir sisteminden de salgılanıyor olması nedeniyle sıçanlarda penisilinle indüklenmiş epileptiform aktivite üzerine etkilerinin elektrofizyolojik olarak incelenmesidir

Materyal ve Metot: Çalışmada 40 adet 16-18 haftalık 280-300 g. dişi Wistar albino cinsi sıçan her grupta 8 adet olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır.

İlk gruptan sadece anestezi altında ECoG kayıtları 250 dk. süre ile alındı. Penisilin grubuna penisilin 500 IU (2.5µL) i.c olarak verildi. Arjinin grubuna L-arjinin 1250 mg/kg i.p. olarak verildi. Adropin grubuna 300 IU (10g/10µL) i.p. adropin enjekte ederek ve penisilin, L-arjinin, adropin'in beraber verildiği etkileşim grubuna penisilin 500 IU (2.5µL) i.c. olarak adropin 300 IU (10g/10µL)) i.p. ve L-arjinin 1250 mg/kg i.p. olarak verilip ECoG kayıtları 250 dk. süreyle alındı. Alınan kayıtlar bilgisayar ortamında değerlendirilerek istatistiksel veriler elde edildi.

Bulgular: Değerlendirme spike frekans, amplitüd değerleri, spike yüzde değişim, amplitüd yüzde değişim olarak yapıldı. Penisilinle oluşturulan akut epilepsi üzerine yapılan analizler sonunda verilen maddelerin epilepsi nöbetlerinin hem sayısını hem de şiddetini azatlıkları tespit edilmiştir. Arjinin diğerlerine göre çok daha epilepsi üzerine etkili olduğu ikinci sırada etkileşim grubu ve üçüncü sırada adropinin etkili olduğu görülmüştür.

Sonuç: Adropin hormonunun L-arjinin ile birlikte verildiğinde antiepileptik aktivite yönünden daha etkili olduğu gözlenmiştir. Tek başına verildiğinde ise L-arjininin adropinden daha fazla etki oluşturduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adropin, Penisilin, L-arjinin, Epilepsi

ABSTRACT

An Investigation of Adropin Effects on Penicillin Induced Epileptiform Activity in Rats

Purpose: Since adropine, a neuropeptide, is also released from central neural system, the current study aims at an electrophysiological investigation of its effects on penicillin-induced epileptiform activity in rats.

Material and Method: In the study, 40 Wistar albino rats 16-18 weeks old female of 280-300 g. were divided into five groups 8 in each. From the first group ECoG records were taken for 250 minutes only under anesthesia. The penicillin group was given penicillin 500 IU (2.5 μ L) i.c. The arginine group was given L-arginine 1250 mg/kg i.p. The adropin group was injected 300 IU (10g/10 μ L) i.p. adropin, and the interaction group which was given penicillin, L-arginine and adropin altogether was given penicillin 500 IU (2.5 μ L) i.c. adropin 300 IU (10g/10 μ L) i.p. and L-arginine 1250 mg/kg i.p. and their records were taken for 250 minutes. The records were assessed in computer environment, and statistical data were obtained.

Results: The assessment was made in spike frequency, amplitude values, spike percentage change, and amplitude percentage change. It was detected that at the end of the analyses of acute epilepsy caused by penicillin, all the substances given decreased both the number and the intensity of epileptic attack. It was seen that arginine was much more effective on epilepsy than the other ones were; the interaction group was ranked as the second and adropin as the third.

Conclusion: It was observed that the adropin hormone was more effective when given together with L-arginine. It was detected that L-arginine was more effective than adropin when given alone.

Key words: Adropin, Penicillin, L-arginine, Epilepsy

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μL	: Mikrolitre
μV	: Mikrovolt
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolin Esteraz
AEİ	: Antiepileptik İlaçlar
B-KA	: Beyin Kan Akımı
DDD	: Diken Dalga Deşarjları
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Elektrokortikogram
EEG	: Elektroensefalografi
EPSP	: Eksitator Postsinaptik Potansiyel
GABA	: Gama Amino Bütrik Asit
HPV	: Hiperventilasyon
Hz	: Hertz
i.c	: İntrakortikal
i.p	: İntraperitoneal
I U	: Internal Unite
JTK	: Jeneralize Tonik Klonik
İLAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
İPSP	: İnhibitör Postsinaptik Potansiyel
KA	: Kainik Asit
K-BB	: Kan-Beyin Bariyeri
MES	: Maksimal Elektroşok Nöbetleri
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
PE	: Penisilin ile Oluşturulan Epilepsi Modeli
PZT	: Pentilentetrazol
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VEGFR2	: Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör 2

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması	23
Şekil 2.2. Tonik-Klonik kasılma pöstürü.....	26
Şekil 2.3. Jeneralize, fokal, sekonder jeneralize nöbetlerin yayılması	26
Şekil 2.4. İnsan beyninin şematik yapısı ve bazı bölgeleri.....	28
Şekil 2.5. İnsan beyninin sagittal kesiti.	29
Şekil 2.6. Kortikal tabakada bulunan hücre şekilleri.....	29
Şekil 2.7. Kortikal hücre tabakalarının görünümü	30
Şekil 2.8. Genel bir nöronun yapısı ve sinaptik boşluk	32
Şekil 2.9. Glia hücresi.....	33
Şekil 2.10. Astrositler	33
Şekil 2.11. Nöronların kavuşum ve ayrışım durumları	35
Şekil 2.12. Sinapsın genel yapısı	36
Şekil 2.13. Asetilkolin biyosentezi	39
Şekil 2.14. Glutamik asitten, glutamik asit dekarboksilaz sentezi	41
Şekil 2.15. GABA-A, GABA-B reseptör kompleksi	43
Şekil 2.16. Aksiyon potansiyeli oluşumu	46
Şekil 2.17. İlaçların etki yeri ve mekanizmaları.....	48
Şekil 2.18. Arjinin ve üre döngüsü	48
Şekil 2.19. L arjininden nitrik oksit'in meydana gelişi	50
Şekil 2.20. Adropinin aminoasit dizilimi.....	52
Şekil 2.21. Penisillin G'nin kimyasal yapısı.....	53
Şekil 2.22. Normal EEG'de Alfa, Beta, Teta ve Delta dalgaları	58
Şekil 3.1. Stereotaksi cihazı.....	60

Şekil 3.2. Mikrotur cihazı	60
Şekil 3.3. Elektrokortigografi cihazı.....	61
Şekil 3.4. Mikroenjektör	61
Şekil 3.5. Somatomotor korteks üzerindeki yumuşak dokunun uzaklaştırılması.....	65
Şekil 3.6. Stereotaksi cihaza sıçanın sabitlenmesi ve elektrotların yerleştirilmesi	66
Şekil 3.7. Bazal aktivitenin kayıt görüntüsü.....	68
Şekil 3.8. Penisilin enjeksiyonu yapıldıktan sonra alınan görüntü.....	68
Şekil 3.9. EEG kayıtlarının monitörden görüntüsü	68
Şekil 3.10. Frekans, Amlitüd(genlik) grafiği.....	70
Şekil 4.1. Gruplara göre epileptiform aktiviteye ait spike frekans değişimlerin çizgi grafikte gösterimi.....	74
Şekil 4.2. Gruplara göre epileptiform aktiviteye ait spike frekans değişimlerin çubuk grafikte gösterimi.....	74
Şekil 4.3. Tüm gruplara göre spike yüzde değişimlerin çubuk grafiği ile gösterimi	76
Şekil 4.4. Tüm gruplara göre spike yüzde değişimlerin çizgi grafiği ile gösterimi	76
Şekil 4.5. Tüm gruplarda epileptiform aktiviteye ait ortalama amplitüd değerlerinin çizgi grafik ile gösterimi.....	78
Şekil 4.6. Tüm gruplarda epileptiform aktiviteye ait ortalama amplitüd değerlerinin çubuk grafik ile gösterimi.....	79
Şekil 4.7. Tüm gruplarda epileptiform aktiviteye ait ortalama amplitüd yüzde değişimin çubuk grafikte gösterimi	80
Şekil 4.8. Tüm gruplarda epileptiform aktiviteye ait ortalama amplitüd yüzde değişiminin çizgi grafikte gösterimi	81

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Bazı kullanılan AEİ'lar ve etkileri.....	16
Tablo 2.2. Bazı antiepileptiklerin etkili oldukları nöbet tipleri.....	17
Tablo 2.3. Klasik ve yeni antiepileptik ilaçların kullanılmaya başlama yılları.....	17
Tablo 2.4. G.Bambal ve ark. tarafından oluşturulan deneysel epilepsi modelleri.....	21
Tablo 2.5. Nörotransmitterlerin sınıflandırılması	38
Tablo 2.6. Ratlara gram başına verilen ürethan miktarı.....	55
Tablo 3.1. Gram başına ratlara verilen ürethan ve L-arjinin dozları.....	65
Tablo 4.1. Penisilin, arjinin, adropin ve etkileşim grubunun epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının(spike/dk) ortalamaları, medyan minimum, maksimum, standart sapma, P değerleri (*p<0.05) ve Post- hoc karşılaştırma tablosu.....	72
Tablo 4.2. 10 dk aralıklı gruplara göre ortalama spike frekansı(spike/dk)	72
Tablo 4.3. Penisilin, arjinin, adropin, etkileşim gruplarının epileptiform aktiviteye ait spike yüzde değişim değerleri.....	75
Tablo 4.4. Tüm gruplara ait amplitüd değerlerinin ortalama, standart sapma, maksimum minimum, post-hoc chi- square ve P değerlerinin karşılaştırma tablosu	77
Tablo 4.5. Gruplara göre 10 dakika aralıklı ortalama amplitüd düzeyleri (µV)	77
Tablo 4.6. Tüm gruplarda epileptiform aktiviteye ait ortalama amplitüd yüzde değişim verilerinin karşılaştırılması.	79

1.GİRİŞ

Epilepsi, her cinste her yaşıta her coğrafyada tarihin her döneminde görülebilen sinir sistemi hastalığıdır. Tarihsel veriler özellikle büyük nöbetin (Grand Mal) çok eski dönemlerden beri çeşitli toplumlar tarafından fark edildiğini göstermektedir. Bulaşıcı olmayan, klinik olarak sinir hücrelerinin anormal deşarj olmasıyla tekrarlayan nöbetlerle kendini gösteren ve dünya nüfusunun yaklaşık %1-3'ünü etkileyen bir hastalıktır.¹ Epilepsinin prevalansı ve insidansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere nazaran daha düşüktür. Bununla beraber bilimsel çalışmalar toplumların %10'unu yaşamın bir döneminde birden fazla bir şekilde nöbet geçirdiğini ortaya koymaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılı raporunda dünya'da 50 milyon civarında epilepsi hastası olduğu belirtilmiştir² Gelişmiş ülkelerde yaklaşık olarak 6/1000, gelişmekte olan ülkelere ise 19/1000 oranında epilepsi hastası olduğu bu raporlarda yer almaktadır.²

Dünya çapında her yıl 2.4 milyon kişiye epilepsi teşhisi konulmaktadır.² Yine bu raporlara göre 10 hastalıktan 6'sı nın nedeni bilinmeyen (idiyopatik) olduğu vurgulanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yıllık vaka sayısı 100.000 kişi içinde epilepsi hastası 30 ile 50 arasındadır, gelişmekte olan ülkelere bu oran bunun iki katı olabilir. Özellikle son dönemlerde gelişen teknolojiyle birlikte tanı yöntemlerinde, nöbetlerin sınıflandırılmasında, epilepsinin moleküler ve genetik temellerinin anlaşılmasında önemli gelişmeler olmasına rağmen, etkin bir tedavinin ortaya konulamamış olması bu konuda çalışma yapan bilim insanlarının daha çok araştırma yapmalarını zorunlu kılmaktadır. Ayrıca günümüzde üçüncü nesil diye adlandırılan anti-epileptik ilaçlar kullanılmasına rağmen epilepsi nöbetlerinin %20-30'u kontrol altına alınamamaktadır. Epilepsi konusunda insanlar üzerinde yapılabilecek çalışmaların zorluğu dikkate alındığında bu konuda yapılan çalışmalarda deney hayvanlarını kullanmak kaçınılmaz olmuştur. Epilepsi çalışmalarında çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. Penisilin tetanus toksini, alüminyum, kobalt, alkol

vs kullanılarak lokal akut epilepsi oluşturulmaktadır. Bunlardan en çok kullanılan deneysel epilepsi modeli penisilin kaynaklı epilepsi modelidir.³

Penisilin 1928 yılında Londra’da *Alexander Fleming* tarafından keşfedilen antibiyotiktir. Penisilin sistematik yoldan uygulanabildiği gibi enjeksiyonla direk cerebral korteks içine verilerek de epileptik nöbetler oluşturulmaktadır.

Penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli (PE), penisilin’in gama-aminobutirik asit (GABA) sistemi ile etkileşmesi sonucunda, GABA’nın inhibisyon etkisini ortadan kaldırarak, kortikal nöronlarda aşırı deşarjların sonucunda akut fokal epilepsinin meydana gelmesine neden olmaktadır. Penisilin modeli epilepsi fokal olarak başlayıp yayılarak jeneralize olması nedeniyle de klinikteki grand mal epilepsiye benzetilmektedir.^{4,5} Antiepileptik ilaçlar (AEİ) hastaların nöbet geçirmeden yaşamına devam etmesini sağlamak için geliştirilmişlerdir. Fakat AEİ nöbetleri geciktirmekten başka yan etkilerinin olduğu gerçeği de unutulmamalıdır.⁶ Bu kadar epilepsi üzerinde bilimsel çalışma yapılmış olmasına rağmen istenilen seviyelerin yakalanılmamış olması daha çok farklı maddelerin epilepsi çalışmalarında araştırılmasını zorunlu hale getirmiştir.

Bu çalışmada şu ana kadar deneysel epilepsi modellerinde hiç kullanılmamış bir madde olan adropin kullanılmıştır. Adropin ilk kez 2008 yılında *Kumar* ve arkadaşları beyin ve karaciğer dokusundan elde edilmiştir.⁷ Adropinin Merkezi Sinir Sistemi (MSS)’de hipotalamik alanlarda ekspresyonu başlangıçta beslenme davranışları üzerine etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Lovren ve arkadaşları, adropinin, Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör2 (VEGFR2) ve Fosfatidilinozitol3-kinaz-Akt üzerinden endotelyal nitrik oksit (NO) sentezini ayarladığını göstermişlerdir. SSS’ de adropin ekspresyonunun nöropeptid olarak bir role sahip olduğu öne sürülmektedir. NO’nin sinaptik iletideki etkileri incelendiğinde, sinaptik iletiyi artırıyor olması Adropinin epilepsi üzerinde bir etkisi var mı sorusunu akla getirmektedir.⁸

Bir başka MSS için önemli madde nitrik oksit (NO) 1988 yılında beyinden izole edilince yeni bir medyatör olarak değerlendirilmiştir.⁹ NO bazı periferik sinir liflerinde iletici veya düzenleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir.¹⁰ Nitrik oksit 30 daltonluk ağırlığa sahip olan küçük bir moleküldür. Lipofilik yapısından dolayı özgün reseptörlere bağlanmadan hücre zarından kolaylıkla geçebilen bir maddedir.¹¹ Arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile NO, protein, ornitin, kreatin üre ve diğer bir ürün olan sitrülün sentez edilir.¹⁰ Arjinin esansiyel bir aminoasittir.¹² NO aynı zamanda güçlü bir vazodilatasyona sahiptir. Nitrik oksit sentaz (NOS)'ın aktivitesini anjininden elde edilen asimetrik dimetil arjinin (ADMA) inhibe etmektedir. L-arjinin ile NO birlikte deney hayvanlarına verildiği zaman, Diken Dalga Deşarjları (DDD) anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir.¹³

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Epilepsi

Merkezi sinir sistemindeki pek çok farklı bozukluğun neden olduğu anormal, tekrarlayıcı aşırı nöronal deşarjla karakterize bir durumdur. Normal koşullar altında, nöronal deşarj ritmik ve tekrarlayıcı eksitator ve inhibitör etkileşimlerin bir sonucudur. Epileptik aktiviteyi tek bir sebeple açıklamak mümkün değildir. Kalıtsal hastalıklar, konjenital bozukluklar, beyin sarsıntısı, skar doku oluşumu, infeksiyon hipoksi, hipoglisemi tümör, serebral infarkt, vaskülit ve ya dejeneratif hastalıklar gibi pek çok bozukluk epilepsiye neden olabilirler.¹⁴

Epileptik nöbetler ise beyinde istemsiz olarak ortaya çıkan ve kendiliğinden sonlanan ritmik nöronal deşarjla kendini gösteren paroksizmal olaylardır.³ Epilepsi nöbetleri uygunsuz hatta tehlikeli zamanda meydana gelebilir. Epilepsi nöbetin süresi beş dakikadan daha kısa bir zamanda tamamlanır. Tek bir epileptik nöbet epilepsi olarak kabul edilmez. Bir günde meydana gelen birden çok epileptik nöbet epilepsi olarak tanımlanır.^{15, 16}

2. 2. Epilepsinin Tarihçesi

Epilepsinin tarihi eski dönemlere kadar giden birkaç hastalıktan biridir. Tarihsel veriler özellikle büyük nöbetin çok eski dönemlerden beri çeşitli toplumlar tarafından fark edildiğini göstermektedir. Toplumlar bu hastalığa çeşitli isimler koymuşlar. Epilepsi sözcüğü Yunanca'da 'yakalamak' 'kavramak' anlamlarına gelen (**επιλαμβάνειν**) 'Epilambanein' eyleminden türetilmiştir.¹⁷

Gününüzde epilepsi karşılığı olarak kullanılan 'sar'a sözcüğü 'yere serme' anlamına gelen Arapça bir kelimedir.¹⁷ Türklerin tarihinde epilepsiyi tanımlamakta kullandıkları ilk sözcük 'talğan' ya da '*talğan ig*' olup XI. Yüzyılda Kaşgarlı Mahmut tarafından yazılan '*Divanü Lûgat-it Türk*' adlı sözlükte yer almaktadır.¹⁸

Epilepsi ile ilgili bilinen en eski kayıtlar Mezopotamya uygarlığına aittir.¹⁹ Ünlü Babil kralı Hammurabi'nin (M.Ö. 1750) yaptırdığı 'Hammurabi Yasaları' olarak bilinen yasanın 278. Maddesinde şöyle denilmektedir. "Eğer bir kişi erkek ya da kadın bir köleyi satın alır ve bir ay geçmeden kölede epilepsi (bennu) hastalığı ortaya çıkarsa, köleyi satıcısına geri verecek ve ödenmiş olan parayı geri alacaktır."¹⁷

Aydınlanma döneminde batıda epilepsiyi konu alan ilk kitap *Tissot*' un (1728-1797) ' *Traité de l'épilepsie* ' (Epilepsi'nin tedavisi) adlı 1170 yılında yazdığı eseridir. Yazar bu Kitabı'nda kendinden önceki mistik düşünceleri reddetmiş hurafelere son vermiştir.²⁰ XIX yüzyılın ortalarından itibaren İngiltere'de Almanya'da ve New York' ta epilepsi ile ilgili kurumlar açılmaya başlanmıştır. Epilepside modern gelişimin temellerini İngiliz hekim J. Hughlings Jackson'un çalışmaları oluşturmuştur. Jackson 'Epilepsiler beynin bir bölümünün gri maddesinin ani, aşırı bir deşarjıdır; şeklinde fokal epilepsiyi açıklar.²¹

Ülkemizde tıbbın batıya yönelişi ile başlayan modern dönem 1827 yılında Mustafa Behçet'in başhekimliği sırasında *Tıphâne-i Âmire* ' nin kurulmasıyla başlar.²² Ülkemizde epilepsi ile ilgili çalışmalar yapan ilk dernek "Türkiye saralılar koruma derneği" adıyla 1968 yılında Ankara'da kurulmuştur.

Günümüzde tüm üniversitelerimizin nöroloji, fizyoloji, farmakoloji, gibi anabilim dallarında epilepsi ile ilgili birçok çalışma yapılmakta sonuçlar gerek ulusal gerek uluslararası kongre ve konferanslarda sunulmakta, ayrıca tüm bilimsel dergilerde de bu çalışmalar yayınlanmaktadır. Özellikle son dönemlerde gelişen teknolojiye paralel olarak epilepsinin genetik ve moleküler temelleri daha iyi anlaşılır hale gelmiş çok sayıda epileptik sendromun genetik yönü açığa çıkarılmıştır.¹⁷ Tüm bu gelişmelere rağmen diğer konularda olduğu gibi epilepsi konusunda da aydınlatılmaya muhtaç birçok mesele varlığını sürdürmektedir.

2. 3. Epilepsinin Temel Mekanizmaları

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle kendini gösteren anlamsız sinir boşalmalarıdır. Epilepsi üzerine günümüzde çok sayıda çalışmalar sürdürülmekle beraber alta yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. İlaçla yapılan tedavinin kısa süre içinde sadece epileptik nöbetleri baskılamak ya da ertelemekten başka bir etkisi yoktur.

Epileptogenez normal bir nöronal ağın kronik olarak hiperekzite olabilen bir hale dönüşmesi veya epilepsinin gelişimi anlamına gelen bir terimdir. Epilepsiyi anlamak tedavi açısından esas teşkil etmektedir. İnsanlar üzerinde epileptogenez çalışmak kolay olmadığından hayvan modelleri üzerinde çalışmalar zorunlu hale gelmektedir.

Epilepsinin oluşum mekanizmaları idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik epilepsiler için farklı değerlendirilmektedir.¹⁷ İdiyopatik epilepsilerde genetik bozukluk sorumlu tutulurken, semptomatik epilepsilerde yapısal bir lezyonun yani organların yapısında ki bozuklukların sebep olduğu kabul edilmektedir. Bu lezyonlar içinde;

- 1-Dendritik dallanmaların ve iyon kanallarının bozulması,
- 2-Sinaptik terminallerin tahrip olması,
- 3-Afferent girdilerde yapısal ve fonksiyonel değişmelere bağlı spesifik transmitterlerin kullanımının değişmesi,
- 4-Moleküler düzeyde protein yapısındaki değişmeler,
- 5-İyon pH ve su dengesinin değişmesin sinaptik bağlantıları etkilemesi gibi birçok sebep sayılabilir.²³

Epileptogenez oluşumuyla ilgili moleküler mekanizmalar arasında voltaj bağımlı Na⁺ kanallarının aktivasyonu, GABA alımının inhibisyonu, başta GABA-A reseptörü olmak üzere çeşitli uyarıcı aminoasit reseptörlerinin modülasyonu, adenosin metabolizmasında ki düzenleme ile ortaya çıkan değişiklikler de yer alır.²⁴

2. 4. Epilepsinin Oluşumuna Neden Olan Güçlü Hipotezler

1-Nöronal reseptörlerin yeniden organize olarak dağılımlarının değişimi (up veya down regülasyonu).

2-GABAerjik(Gaba aracılığı ile etkileyen, GABA'yı nörotransmitter olarak kullanan) inhibisyonun epileptogenezi baskılamak yerine paradoksal olarak fonksiyonel değişimler oluşturması ve epileptik aktiviteyi artırması olarak kabul edilir.

Epileptogenezi kavramak için nörofizyolojinin temel kavramları olan EPSP(Eksitator Postsinaptik Potansiyel) ve İPSP(Inhibitör Postsinaptik Potansiyel) olaylarını anlamak gereklidir. Kortikal eksitabilite, eksitasyon ve inhibisyon arasındaki hassas denge ile sağlanır. Korteksteki temel eksitator nörotransmitterler glutamat ve aspartat, inhibitör nörotransmitterler ise GABA ve glisindir. Beyinde oluşan spontan nöbetler inhibitör süresine oranla eksitator süresinin uzaması ile meydana gelir. Absans nöbetlerde durum tam tersine gerçekleşir. Bu durumda da aşırı düzensiz inhibasyon sonucunda absans nöbetler meydana gelir.²⁵ Epilepside tekrarlayıcı nöbetler çok sayıda nöronda senkronize ve tekrarlatıcı aksiyon potansiyellerinin başlamasıyla olur. Nöbetler artmış eksitabilite, azalmış inhibisyon ve artmış nöronal hipersenkronize sonucu ortaya çıkar.²⁶ Glutamat ve reseptör etkileşimi sonucunda Na^+ ve Ca^+ kanallarının bozuklukları kortikal nöronların membran potansiyelinde ve ateşleme şekillerinde 'Paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK)' olarak bilinen bozukluklara neden olmaktadır. Epileptojenik odak olarak adlandırılan bölgelerde ise "pacemaker" hücreler yer almaktadır ve bu hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle, artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği göstermektedirler, daha sonra postsinaptik potansiyel anormal şekilde uzar ve büyür. Bu durum postsinaptik membran üzerinde depolarizasyon meydana getiren eksitator gibi etki gösterir. Bunun sonucunda membran potansiyeli eşik değere daha yakın bir noktaya gelir, aksiyon potansiyelinin hızla ateşlenmesine yol açar. Gelişen aksiyon potansiyeli etrafında ki sağlıklı nöronlar

üzerinde de yayılma göstererek guruplar halinde ateşlenebilirler. Bu şekilde sağlıklı nöronlarda bu duruma katılarak epilepsi nöbetlerin gelişmesine neden olurlar.²⁷

2. 5. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi en sık rastlanan nörolojik bozukluklardan birisidir. Toplumda nüfusun yaklaşık % 7-8'i yaşamında en az bir kez epilepsi nöbeti geçirir. Toplumda epilepsi prevalansı % 0,5-1 dir.²⁸ Bu oran gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre gelişmiş ülkelerde epilepsi prevalansı 6/1000 gelişmekte olan ülkelerde ise 18.5/1000 oranında olduğu saptanmıştır.²⁹ Dünyada yaklaşık olarak 50 milyon civarında epilepsi hastası olduğu bilimsel çalışmalarda belirtilmiştir.³⁰ Tüm dünyada her yıl yaklaşık 2.4 milyon kişiye epilepsi tanısı konulmaktadır.³¹

2. 6. Epilepsinin Etiyolojisi

Epilepsi etiyolojik bakımdan idyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak sınıflandırılır.³² Santral sinir sistemi (SSS) patolojisi olmaksızın ortaya çıkan, olası herediter yatkınlık gösteren epilepsiler idyopatik (primer) epilepsiler olarak isimlendirilir. Kriptojenik epilepsiler ise olası bir nedeni var fakat vücutta herhangi bir lezyona neden olmadan ortaya çıkan epilepsilerdir.³² Semptomatik epilepsiler ise geniş alana yayılmış beyin hasarından kaynaklanan epilepsilerdir.³³

Doğum sırasında yaralanma semptomatik epilepsinin en sık karşılaşılan nedenidir. Ayrıca inme, beyin enfeksiyonu nadiren beyin tümörleri de somatik epilepsilerin nedenleri arasında sayılmaktadır. Birçok genetik, çevresel fizyolojik faktör epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasında ve epilepsi gelişiminde rol oynayabilir. Epilepsi de pozitif aile öyküsünün varlığı risk faktörlerini artırmaktadır. Epilepside en sık rastlanan patoloji temporal lobda görülen hipokampusu içeren SSS'de travma, toksik viral veya iskemik nedenlerle meydana gelen hasarlı bölgede normal dokunun yerine bağ dokunun alması sonucunda oluşan gliozis ve hücre kaybı ile karakterize hipokampal sklerozdur. Genellikle tek bir

hipokampusu tutar manyetik rezonanslı görüntüleme tekniği (MRI) çekimlerinde hipokampal skleroz görülebilir. Epilepsi etiyolojisi idiyopatik veya primer jeneralize epilepsilerde genetikdir. Tek bir genin neden olduğu epilepsiler olduğu gibi poligenik kalıtsal geçişlerle ortaya çıkan epilepsilerde mevcuttur. Ayrıca genetik geçiş gösteren nörolojik hastalıklardan epilepsi ile seyredenler de mevcuttur. Erişkin dönemde ortaya çıkan epilepsilerin çoğu semptomatik epilepsilerdir. Epilepside etiyolojiler kafa travması (%3.2), serebrovasküler hastalık (%3.9), konjental (%4.4), perinatal sebepler tümörler, enfeksiyonlar, dejeneratif, genetik ve idiyopatik olarak sınıflandırılmışlardır.³⁴

2. 7. Epilepsinin Genetik Nedenleri

Epilepside genetik eğiliminin varlığı Hipokrat döneminden beri bilinmektedir. Günümüzde genetik araştırmalar gözde bilimsel çalışmalar haline gelmiştir. Avrupa Birliği 6. Çerçeve Projesi kapsamında ülkemizin de içinde yer aldığı Fonksiyonel Genomik ve Epilepsi Nörobiyolojisi (EPICURE) projesi buna önemli bir örnek oluşturmaktadır. Tüm epilepsilerin %40-60'ının etiyolojisinde genetik faktörler rol oynamaktadır. Genel olarak toplumdaki epilepsi prevalansı % 0.5 iken idiyopatik absans nöbetleri olan anne veya babanın çocuğunda epilepsi olasılığı % 9 oranındadır.³⁵ Epileptik olguların akrabalarında epilepsi olasılığının artmasının yanı sıra % 50'ye varan oranlarda elektroensefalografi (EEG) anomalisi varlığı da bildirilmektedir. 1980'lerden sonra devam eden insan genom projesi ile insan DNA'sının yapısı, düzeni ve işlevleri konusunda birçok bilgi elde edilmiştir. Örneğin KCNQ2(20Q13.3), KCNQ3(8Q24) olarak adlandırılan genler Voltaj kapılı potasyum kanalı alt birimleri üzerinde mutasyonlar meydana getirerek potasyum akımlarında % 20-40 azalma ya sebep olarak repolarizasyonda olumsuzluğa yol açmaktadırlar.

2. 8. Yaşlılarda Epilepsi

Yaşlılarda epilepsi insidansı, çocuk genç ve orta yaş bireylerden çok daha fazladır. Kırk yaş civarında 30/100.000 olan insidans 80 yaşında 140/100. 000 düzeyine çıkar.³⁶ Yaşlı hastaların yarısı semptomatik diğer yarısı idiopatik olarak değerlendirilir. En sık neden serebrovasküler nedenlerdir. Bunu alzheimer hastalığı, kafa travması, hepatik ve renal yetmezlik gibi durumlar takip eder. Bu yaş grubundaki nöbetler genellikle kompleks parsiyel türden olup sıklıkla sekonder jeneralizeye dönüşür. Primer jeneralize tonik-klo-nik nöbetler seyrekir.³⁶

Yaşlı epilepsi hastalarının ilaç tedavisi en hassas konulardan biridir. Yaşlılığın getirdiği diğer hastalıklar nörolojik, kardiyolojik, psikolojik vs dikkate alınarak ilaç se-çimi ve takibi ona göre yapılmalıdır. Antiepileptik tedavinin yakından takibi gerekir. Fe-nitoin ile ataksi, karbamazepin ile diplopi, valproat ile tremor, barbiturat ile sedasyon gelişebilir.³⁷

2. 9. Epilepsi ve Mortalite

Epilepsi hastaları nöbetlerle ilk karşılaştıkları sıralarda en fazla endişelendikleri ölüm korkusudur. “Ben bu durumdan dolayı ölecek miyim, bu olaylar beni öldürecek mi ?” gibi endişelere kapılırlar. Epilepsi hastalarının ölüm oranının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu kanaati yaygındır.³⁸ Mortalite yaşa, etyolojiye, nöbet tipine coğrafi bölgelere, ülkelerin ekonomik ve sosyal gelişmişlik düzeylerine sekonder faktörlere göre değişiklikler arz eder.³⁹ Mortalitenin ölçümü, gözlemlenen ölüm sayısı beklenen ölüm sayısına bölünmesi ile hesaplanır. Buna standardize mortalite oranı (SMO) denir. Yaş ve cinse bağlı mortalite çalışmalarında, kadınlarda bu oran erkeklere göre daha yüksek ol-duğu bildirilmiştir.⁴⁰ Epilepsi süresi ve mortalite konusunda İngiltere’de SMO epilepsi teşhisi sonrasındaki ilk dört yılda özellikle ilk yılda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁴¹

Nöbet türü ve mortalite konusunda ise veriler çok güvenilir değildir. Rochester çalışmalarında idiyopatik jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetlerde mortalite oranında anlamlı yükseliş saptanmasına rağmen tüm çalışmalar bunu desteklememektedir. Yine aynı şekilde semptomatik epilepsilerde ani ölümlerin daha sık olduğu bildirilmişse de bunu destekleyen veriler olduğu gibi desteklemeyen verilerde vardır. Miyoklonik nöbetlerde mortalite anlamlı artma gösterirken absans nöbetli hastalarda ölüm gözlenmemiştir.³⁸

2. 10. Epilepsinin Prognozu

Prognoz bir hastalıktan iyileşme oranı olarak ifade edilir. Hastalık teşhisi konduktan sonra antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine başlanır. Yaklaşık 1. 2. 3. 5. yılda remisyona girip girmediği yani hastalık belirtilerinin azalması ve ya ortadan kalkması durumu gözlemlenir. Hastaların çoğu uzun sürede remisyona girerler. Çalışmalarda bir yıllık remisyon oranları % 65-80 arasında rapor edilmektedir. Parsiyel nöbetli hastalarda prognoz iyi değildir. Kompleks parsiyel nöbetlerde sadece %16-43'ünde nöbetler kontrol altına alınmaktadır. Bir yıllık zaman içinde sekonder jeneralize nöbetlerinin % 48-53'ü kontrol altına alınmaktadır.

Hastane temelli çalışmalarda yeni tanı konmuş epilepsi hastalarının % 60-70'inde AEİ ile kontrol altına alınırken %30-35'inde tedaviye rağmen nöbetler devam etmektedir. Bu türden epilepsilere 'ilaç tedavisine dirençli epilepsiler' denir. Böyle hastalar ise kronik epilepsili hastalar olarak isimlendirilir. Eğer epilepsi tanısı sonrası 4 yıl boyunca nöbetler kontrol altına alınamazsa, bundan sonra remisyona girme şansı sadece %10 civarındadır.⁴² Epileptik atak geçiren hastaların % 20-30'u çok iyi, % 30-40'ı iyi, % 20' si kötü, % 10-20'si ise prognozu belli olmayan gruplar içinde yer alırlar.¹⁷

Kötü prognoz grubunu; nörolojik defisit (nörolojik yetmezlik) , birçok organı birden tutan genetik bir hastalık olan % 40 oranında otozomal dominant gen olarak bulunan tuberoskleroz, Struge–Weber sendromu, arterovenöz(AV), malformasyonlar, serebral palsili (beyin felci) hastalar oluşturur.¹⁷

2. 11. Epilepsinin Sosyal Yönleri

Epilepsi ile birlikte hafıza bozukluğu, öğrenmede güçlükler, davranışsal sorunlar ortaya çıkmaktadır. Erişkinlerde en sık görülen olumsuzluk; mental yavaşlama, hafıza da bozulma dikkat eksikliğidir.

Epilepsinin sosyoekonomik durumu oldukça değişkendir. Epilepsi hastaları arasında sosyal adaptasyonun bazı yönleri bilimsel olarak çalışılmıştır. İş bulma, araba kullanma, eğitim, gelir kazanç ve evlilik gibi sosyal adaptasyonlar ile nöbet sıklığı yakından ilişkilidir. Nöbet sayısı az olan hastaların sosyal adaptasyonu daha kolaydır.⁴³

2. 12. Epilepsi ve Gebelik

Epilepsi ve gebelik birçok yönden etkileşim içinde olmasına rağmen epilepsili anne normal çocuk doğurur. Ancak epilepsi nedeniyle bazı riskler de vardır. Hamilelik öncesi anne ve baba olası riskler konusunda doğru bilgilendirilmelidir. Gebelik sırasında nöbet frekansı kadınların % 50’inde değişmez, % 30’unda artar ve % 20’sinde azalır. Bu durum SSS’ deki endokrin etkilere ve kullanılan ilaçlara bağlanmaktadır. Epilepsi hastası annelerden doğan çocuklarda fetal anormallikler insidensi % 5-6 iken sağlıklı kadınlarda %2-3’tür. İnsidensin yüksek olmasında kısmen AEİ’ların neden olduğu düşünülmektedir.

Kullanılan ilaç sayısı artıkça malformasyon riski artar, örneğin üç ilaç kullanıldığında malformasyon riski % 10’dur. Başlangıçta yarık dudak, yarık damak, kardiyak defektler, parmak hipoplazisi, tırnak displazisinden oluşan sendromun fenitoin kaynaklı olduğu düşünülmüş ancak daha sonra valproik asit ve karbamazepin de bu olumsuzluklara neden olduğu bildirilmiştir.

Fenitoin, fenobarbital ve primidon gibi enzim indükleyen ilaçlar yenidoğan bebeklerin yaklaşık % 50'sinde vitamin K'ya bağımlı pıhtılaşma faktörlerinde geçici ve geri dönüşümlü bir eksikliğe sebep olurlar. Epilepsi hastası kadınlarda antiepileptik ilaçlar belirli oranlarda kana geçer. Anne sütündeki ilaç konsantrasyonunun serumdakine oranı etosuksimid yaklaşık % 80, fenobarbital % 40-60, karbamazepin % 40, fenitoin için %15 ve valproik asit için % 5'tir. Emzirme durumunda bu ilaçların bebekte kalıcı ve uzun süreli zarar verdiğine dair bir bilgi yoktur, epilepsi hastası anneler emzirmeye teşvik edilmektedir.¹⁷

2. 13. Epilepsi ve Meslek Seçimi

Epilepsi hastaların çoğu çalışma hayatına katılabilmektedirler. Epilepsi hastalarının yaklaşık %60'nın bir iş sahibi olduğu, bazılarının kısmı bazılarının tüm gün çalıştıkları bilimsel çalışmalarda bildirilmektedir. Fakat sık nöbet geçiren hastalar nöbet riski nedeniyle başarılı olabilecekleri işlere girememektedirler. Kazanç düzeyi de normal popülasyona göre daha düşüktür.⁴³

Uyku düzenini bozan meslekler, yüksek risk oluşturabilecek iş makineleri, yüksekte çalışmalar anı bilinç kaybı ve kontrol kaybı nedeniyle nöbet kontrolü sağlanmadan çalışılması tehlikeli olan işlerdir. Epileptik bir çocuğun mental sorunu yoksa eğitim hayatını sürdürmesi ve başarılı olmasına engel bir neden yoktur. Epilepsi hastaları aşırı korumacılık, gereksiz sosyal çekinceler sosyal açıdan izole kalmasına eğitim eksikliği nedeniyle de iş bulma konusunda sıkıntılar yaşamaktadırlar.

2. 14. Epilepsi ve Askerlik

Aktif epilepsi hastaları askerlik yapamazlar. Askerlik yoklaması sırasında sağlık raporları askeri hastane hekimleri tarafından değerlendirilerek askerlik yapıp yapamayacağı konusunda karar verirler.

2. 15. Epilepsi ve Araç Kullanımı

Epilepsinin en önemli sıkıntılarından biri ne zaman geleceği belli olmayan nöbetler nedeniyle nöbetsiz dönemde rahatça yapabildiği aktiviteleri yapamamasıdır. Araç kullanma, iş bulma gibi aktiviteler bunların başında gelir. Araç kullanırken nöbet tutması hayati tehlike yaratmaktadır. Ülkemizde epilepsi hastalarının araç kullanması ehliyet alması kanunen yasaktır. Bu konu da kanunlar ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Bazı ülkelerde son nöbetten sonra 1-2 yıl nöbetsiz geçmesi durumunda araç kullanmaya müsaade edilirken bazı ülkelerde tamamen yasaklanmıştır.

2. 16. Epilepsi ve Spor

Egzersiz esnasında nöbet geçirme pek nadir olmasına rağmen aileler egzersiz sırasında nöbet oluşur endişesiyle gereksiz aktivite kısıtlamasına giderler. Nöbetler egzersizden 15 dakika ile 3 saat sonra görülür. Özellikle nöbetlerin yapısal beyin lezyonuna bağlı olduğu hastalarda egzersizin nöbetleri kötüleştirici etkisi olduğu saptanmıştır.⁴⁴ Egzersiz yapmanın nöbetler üzerinde olumlu etkiler de gözlenebilir. Hiperventilasyon (HPV) sırasında EEG'de epileptiform aktivite artmakla beraber, egzersiz sırasında EEG'deki epileptik deşarjların azaldığı gösterilmiştir. Yani ters olarak egzersiz sırasında yapılan HPV EEG'yi düzeltmektedir, bunun nedenin egzersiz sırasındaki oksijen alımındaki artış olduğu düşünülmektedir. Antiepileptik ilaçlar, yorgunluk, uykuya eğilim, görme bozuklukları, konsantrasyon güçlüğü, koordinasyon bozukluğu gibi yan etkilere neden olabilir. Bundan dolayı egzersiz performans üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Ayrıca bazı ilaçlar kilo artışına da yol açabilirler, bu yan etki düzenli fizik egzersizle aşılanabilir. Spor aktivitesine katılma kararı alındığında egzersiz sırasında nöbetler üzerine olumsuz etkileri de kaçınılmazdır, bu olumsuz etkiler şunlardır. Aşırı yorgunluk, uykusuzluk, tuz kaybı, su kaybı, aşırı fiziksel aktivite ile bağlantılı tuz fazlalığı, aktiviteden önce az beslenme nedeniyle kan şekeri düşme sayılabilir.⁴⁴

2. 17. Epilepsinin Farmakolojik Tedavisi

Epilepsi, tarihi eski dönemlere kadar giden birkaç hastalıktan biridir. Tarihsel veriler özellikle büyük nöbetin çok eski dönemlerden beri çeşitli toplumlar tarafından fark edildiğini göstermektedir. O dönemlerden günümüze kadar çeşitli maddeler kullanılarak hastalığın tedavi edilmesi amaçlanmıştır. Başlangıçta mistik anlayış ile tedavi etme çabaları daha sonra bitkilerden yapılan bazı karışımlarla devam eden tedavi anlayışı gerçek bir tedaviden çok bir gayret bir anlayışın ötesine geçememiştir. Bilimsel olarak ilk kez 1857 yılında potasyum bromür epilepsi nöbetlerini engellemek maksadıyla kullanılmıştır. 1912 yılında fenobarbitalin, 1937 yılında ise fenitoinin bulunmuştur. Günümüzde birçok antikonvulzan madde klinikte kullanılmaktadır. 1990 yılından önce bulunan antiepileptik ilaçlar 1. jenerasyon veya klasik ilaçlar, 1990'dan sonra bulunanlar 2. jenerasyon ya da yeni ilaçlar olarak adlandırılmaktadır.⁴⁵

Aşağıda bazı antiepileptik ilaçların adları, etki mekanizmaları, etkili olduğu nöbet tipleri ile beraber klasik ve yeni ilaçların kullanılmaya başlandığı tarihler tablo halinde verilmiştir.

Tablo 2. 1. Bazı kullanılan AEİ'lar ve etkileri.

İLAÇ	ETKİ MEKANİZMASI
Karbamazepin	Sodyum kanal blokajı, NMDA, Monoamin, asetil kolin reseptörleri üzerinden etkili
Etosuksimid	T tipi kalsiyum kanal inhibisyonu
Gabapentin	N tipi kalsiyum kanal modülasyonu
Fenitoin	Sodyum kanal inhibisyonu, sodyum, potasyum ve klor ileti inhibisyonu
Primidon	GABA-A reseptörünün aktivitesini artırmak glutamat azaltma, sodyum, potasyum ve kalsiyum hücreye girişinin azaltılması
Topiramet	Sodyum kanal blokajı, GABA-A reseptör modülasyonu,
Valproat	GABA glutamaterjik etki, Voltaj bağımlı Na kanalı inhibisyonu
Zonisamid	Sodyum, potasyum, kalsiyum bloğu, glutamat inhibisyonu
Vigabatrin	GABA transaminaz inhibisyonu
Lamotrijin	Voltaja bağımlı sodyum iletim bloğu
Okskarbazpin	Sodyum kanal blokajı, potasyum iletim artışı

Tablo 2.2. Bazı antiepileptiklerin etkili oldukları nöbet tipleri.

İlaç	Fokal	Sekonder jeneralize	Tonik-Klonik	Apsans	Miyokloni
Karbamazepin	+	+	+	-	-
Etosuksimid	0	0	0	+	0
Gabapentin	+	+	?+	0	?+
Fenitoin	+	+	+	-	-
Primidon	+	+	+	0	?+
Valproat	+	+	+	+	+
Zonisamid	+	+	?+	?+	?+
Vigabatrin	+	+	+	-	-
Lamotrijin	+	+	+	+	+/-
+= etkinliği kanıtlanmış, ?+= muhtemel etkili, 0= etkisiz, - = nöbetleri kötüleştirir ?= bilinmiyor					

Tablo 2.3. Klasik ve yeni antiepileptik ilaçların kullanılmaya başlama yılları

Klasik Antiepileptikler	Yıl	Yeni Antiepileptikler	Yıl
Fenobarbital	1912	Okskarbazin	1990
Fenitoin	1938	Vigabatrin	1990
Primidon	1952	Lamotrijin	1991
Etosuksimid	1958	Gabapentin	1992
Karbamazepin	1963	Felbamat	1993
Valproik asit	1967	Zonisamid	1995
		Topiramad	1996
		Tiagabin	1997
		levetirasetam	2000

2. 18. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizması

Antiepileptik ilaçlar etkilerini ya iyon kanallarını ya da nörotransmitterlerin aktivitesini modifiye ederek gösterirler. Genellikle etkileri şu şekilde sıralanabilir.

1- Na^+ ve Ca^+ influksunun(hücreye girişinin) azaltılması,

2- K^+ çıkışının artırılması,

3-GABA-A/benzodiazepin reseptör kompleksinin aktive edilmesi ve Cl^- kondüksiyonunun yani hücreye girişinin artırılması(Benzodiazepinler gibi).

4-Adenozinerjik sistemin aktivasyonu sonucunda glutamerjik sinapsların inhibisyonu (Karbamazepin AEİ gibi).

5-Eksitator antikonvülzanlar ile antiepileptik ilaçların etkileşmesini sağlamak,

6- Na^+ - K^+ ATPaz stimülasyonu hiperpolarizasyona neden olarak eksitabilitede azalmaya neden olurlar.

7-Ayrıca fenitoin, karbamazepein, lamotrijin, topiramet, zonisamid voltaj kapılı Na^+ , Ca^+ kanallarının inhibisyonunu gerçekleştirirken, lamotrijin GABA reseptör bağlanma süresini artırarak fonksiyonunun daha uzun bir süre etkili olarak Cl^- girişini artırır. Absans nöbetler için en etkili ilaç etosuksimid ve valproik asit muhtemelen talamik nöbetlerdeki T-tipi Ca^+ kanallarını inhibe ederek etki gösterirler.

8-Eksitator nörotransmitter olan glutamat'ı inhibe etmek.

2. 19. Epilepsinin Cerrahi Tedavisi

Medikal tedaviye refrakter yani ilaç tedavisine cevap vermeyen dirençli hastalar epilepsi cerrahisine aday hastalardır. Bu hastalar cerrahi uygulaması olan epilepsi tedavi merkezlerine yönlendirilmelidir. Epilepsiye dirençli hasta tanımında bir birliktelik yoktur. Farklı tanımlamalar yapılmaktadır. En fazla kabul gören tanım ise yılda en az bir nöbet geçiren ve en az 3 tane majör antiepileptik ilaca yeterli yanıt alınamayan kişilere epilepsiye dirençli hasta denir.⁴⁶

Kronik ve tedaviye dirençli lezyonel epilepsiler, mezial temporal skleroz, düşük gradeli neoplazmlar, vasküler malformasyonlar, strok, travmaya bağlı ensefalomalaziler ve kortikal displaziler cerrahiye aday kişilerdir.

Epileptik odak; görme ve işitme gibi hayati önem arz eden bölgelere yakın değilse hastaya cerrahi müdahale edilerek epileptik odak çıkartılmaktadır.

2. 20. Vagal Sinir Stimülasyonu

İlaç tedavisinde beklenen netice alınamayan, cerrahi zorunluluk olmayan hastalarda alternatif bir tedavi şekli olarak ortaya çıkmaktadır. Sol vagus sinirinin orta servikal kısmına cilt altından yerleştirilen bir bipolar elektrik stimülatörü elektrot ile uyarı göndererek nöbet sayısını azaltan bir yöntemdir. Bu elektrot da infraklaviküler bölgede küçük bir jeneratöre bağlıdır ve jeneratör vagus sinirine aralıklı elektriksel pulse'ler verecek şekilde programlanmıştır.

2. 21. Epilepsinin Deneysel Modelleri

İnsanlarda meydana gelen farklı epilepsi tipleri ile benzer görünümde olan, gerek genetik gerekse kimyasal ajanlar kullanılarak çok sayıda farklı deneysel model geliştirilmiştir.⁴⁷ Günümüzde hayvan modellerinde daha çok sıçanlar kullanılmaktadır. Hayvan modelleri üzerinde hem normal hem anormal beyin fonksiyon mekanizmalarını araştırmak üzere çalışmalar yapılmaktadır. Epilepsinin hücrel mekanizmalarını araştıran çalışmalar, hipersenkronizasyon mekanizmasının ve hücrelerin uyarılabilirliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.⁴⁸ Elliden fazla nöbet modeli bulunmakla birlikte başlıca kullanılan nöbet modellerini; **basit parsiyel nöbetler, karmaşık parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler, jeneralize absans nöbetler ve status epileptikus** modelleri olarak sınıflandırabiliriz.⁴⁹

2. 22. Basit Parsiyel Nöbetlerin Hayvan Modelleri

*İnhibitör aminoasit brokerlerinin (penisilin, bikukullin, pikrotoksin, sitrikinin) bölgesel veya odaksal olarak uygulanması,

*Kortikal olarak implante edilen metaller (alüminyum jel, kobalt, çinko, demir)

*Akut odaksal elektrik uyarımı,

*Eksitator (glutamat agonistleri; kainat asit, domoik asit, quisqualat, N-metil-D-Aspartat-NMDA, asetilkolin agonistleri, lityum pilokarpin) ajanların bölgesel veya odaksal olarak uygulanması,

*GABA yoksunluğu,

*Kriyojenik hasar oluşturma,⁵⁰

2. 23. Kompleks Parsiyel Nöbet Modelleri

*Tetanus toksini,

*Sistemik veya intrahipokampal kainik asit enjeksiyonu,

*Sistemik quisqualik asit,

*Sistemik domoik asit,

*Sistemik pilokarpin veya soman uygulaması,

*Area tempesta enjeksiyonları,

*Kindling,

*Parsiyel nöbetleri gösteren diğer genetik modeller, (Otx-/-fare, transgenik ‘‘jerky’’ fare, Ihara mutant sıçan ve diğer mutant fareler)⁵⁰

2. 24. Jenerealize Nöbet (Tonik, Tonik-Klonik, Absans) Modelleri

*Maksimal Elektroşok Nöbetleri,(MES)

*Kimyasal konvülsanlar ile oluşturulan modeller,

*Genetik modeller,

2. 25. Kimyasal Konvülsanlar İle Oluşturulan Nöbetler

*Glutamat agonistleri (domoik asit, NMDA, quisqualik asit, kainik asit)

*GABA antagonistleri (pentilentetrazol-PTZ, bikukullin, piktotoksin)

*Glutamik asit dekarboksilaz inhibitörleri(tiosemikarbazid, 3merkaptopropionik asit, alliglisin) ve diğer ajanlar (flurotil, oubain, risinin,4-deokspiridoksin, teofilin, sit-riknin) kullanılmaktadır.⁵⁰

Tablo 2.4. G. Bambal ve ark. tarafından oluşturulan deneysel epilepsi modelleri

Lokal Konvülsanlar		Sistemik Konvülsanlar	
Nöbet Modeli	Kimyasallar	Nöbet modeli	Kimyasallar
Basit parsiyel akut	Penisilin	Kompleks parsiyel	Kainik Asit
Kompleks parsiyel kronik	Tetanus toksini	Jeneralize-klonik/tonik	Bikukullin
Basit parsiyel akut	Striknin	Jeneralize-klonik/tonik	Bemegrid
Basit parsiyel kronik	Alümin	Jeneralize-klonik/tonik	Isoniazid
Basit parsiyel kronik	Kobalt	Jeneralize-klonik/tonik	Methionin
Basit parsiyel kronik	Tungstik asit	Jeneralize-klonik/ tonik	Pentilentetrazol
Basit parsiyel kronik	Demir	Jeneralize-klonik/tonik	Pikrotoksin
		Jeneralize-klonik/tonik	Flurotil

2. 26. Genetik Modeller

Fare modelleri (weaver, diğer mutant ırklar vb.),sıçan modelleri (GEPRs, NODA, Flathead) ve çeşitli hayvanlardan oluşan modeller (Drosophila mutantları, monogolian gerbil, epileptik köpekler) bulunmaktadır.⁵⁰

2. 27. Epilepsi Nöbetleri

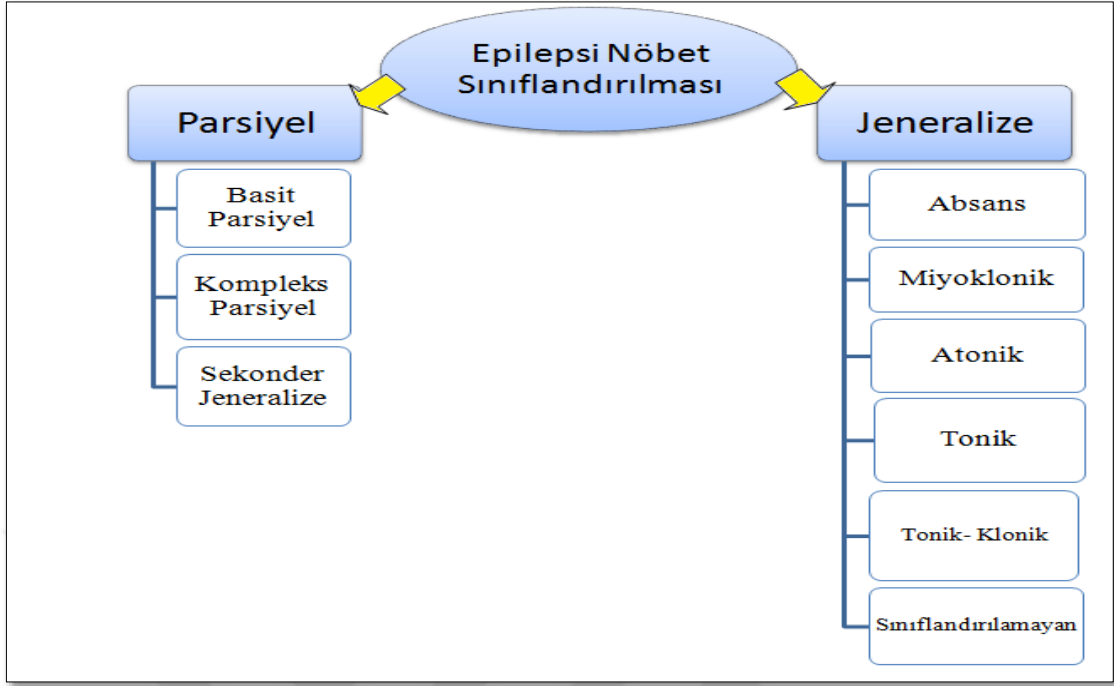
Nöbet latince ‘ele geçirme’ anlamına gelen sacire kelimesinden gelmektedir. Be-yinde istemsiz olarak ortaya çıkan ve de kendiliğinden sonlanan ritmik nöronal deşarjla kendini gösteren paroksizmal olaylardır.³ Nöbetler SSS içinde eksitasyon ve inhibisyonun

normal dengesinde ki bir kaymanın sonucudur.⁵¹ Epilepsi nöbetleri uygunsuz hatta tehlikeli zamanda meydana gelebilir. Epilepsi nöbetin süresi beş dakikadan daha kısa bir zamanda tamamlanır. Tek bir epileptik nöbet epilepsi olarak kabul edilmez. Yirmi dört saatlik sürede meydana gelen birden çok epileptik nöbet epilepsi olarak tanımlanır.^{15, 16} Uygun tedavinin seçilmesi ve prognoz hakkında bilgi sağlanması için nöbet tipinin belirlenmesi önemlidir.

1930'da Hans Berger'in öncülüğünde EEG, epileptik sendromların tanısında güvenilir tanı aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁵¹ Epilepsi nöbetlerin sınıflandırma çalışmalarına ilk kez 1967 yılında yapılmış, 1981 yılında toplanan Uluslar Arası Epilepsi Birliği(ILAE) epileptik nöbetlerin sınıflandırmasını modifiye ederek tekrar yayınlamıştır. Günümüzde bu sınıflandırma kullanılmaktadır. Temel ilişki şudur; nöbetler ya parsiyel ya da jeneralizedir. **Parsiyel (fokal) nöbetlerde** tutulma serebral korteksin ayrıık bölgelerinde meydana gelirken, **jeneraliye nöbetlerde** tutulma beyin yaygın bölgeleri eş zamanlı tutulur. Jeneralize nöbetler her iki hemisfere yayılmasıyla meydana gelen nöbet tipidir.

Kortikal ve subkortikal bölgelerin etkilenmesi sonucu bilinç kaybı vardır. Birkaç şekilde sınıflandırılır.

2. 28. Epilepsi Nöbetlerinin Sınıflandırılması



Şekil 2.1. Epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması

2. 29. Parsiyel Nöbetler

Fokal veya parsiyel nöbetler sırasında bilinç etkilenmezse basit parsiyel nöbet bilinç etkilenirse kompleks parsiyel nöbet olarak adlandırılır.

2. 30. Basit Parsiyel Nöbetler

Basit parsiyel nöbetlerde hasta bilincinin tümüyle açık olmasıdır. Ancak bu kişinin nöbeti, kontrol altına alabileceği veya durdurabileceği anlamına da gelmez. Bu nöbet çeşidinde hastada olan elektriksel aktivite bozukluğu beynin çok küçük bir kısmında meydana gelir. Hastalık beynin farklı bölgelerini etkileyerek kişide farklı durumlar ortaya çıkar.⁵²

2. 30. 1. Kompleks Parsiyel Nöbetler

Bu parsiyel nöbette bilinç etkilenmesi olur. Bilincin etkilenmesi hastada her zaman bayılmaya neden olmaz ama hasta hiçbir şekilde geçirdiği nöbeti hatırlamaz. Hastalarda hafıza kusuru oluşur. Kompleks parsiyel nöbetler hastada otomatizimler ile beraber seyredebilir. Kompleks parsiyel nöbetlerde hastada yutkunma, çiğneme, yalanma, şaşkın bakışlar, elbiselerini çekiştirme gibi belirtiler gözlemlenebilir.⁵²

2. 30. 2. Sekonder Jeneralize Nöbetler

Bazen basit veya kompleks parsiyel şeklinde başlayan bir nöbet tüm beyne yayılarak tonik-klonik nöbete dönüşür. Bu durum sekonder jeneralizasyon olarak bilinmektedir.⁵² Basit parsiyel nöbetlerin semptomları çok farklı şekilde kendini gösterir.

- **Motor semptomlar:** Motor kortekste başlayan klonik hareketler(ritmik kasılıp gevşemeler)
- **Somatosensoryel ve özel sensöryel semptomlar:** Uğultu şeklinde sesler, flaş şeklinde ışıklar, uyuşma, karıncalanma şeklinde hisler, vertigo (baş dönmesi) sık rastlanan semptomlardır.
- **Otonomik semptomlar:** Cilt renginde değişiklik, renk solukluğu, kan basıncı ve kalp hızında değişiklik görülür.
- **Psişik ve kognitif semptomlar:** Disfazi, zaman kavramının bozulması, eski anıların hatırlanması, korku, depresyon, öfke, ses ilizyonları, halüsinasyonlar görülür.

2. 31. Jeneralize Nöbetler

Epilpeptik nöbetlerin başlamasıyla birlikte her iki hemisfere yayılan nöbetlerdir. Kortikal ve subkortikal nöbetleri tutmasına bağlı olarak bilinç kaybı olur. Jeneralize nöbetler 6 sınıf olarak incelenmiştir.^{15, 53}

2. 31. 1. Apsans (Petit Mal) Nöbetler

Absans nöbetlerinin etyolojisi bilinmemekle birlikte bir genetik yatkınlık söz konusudur.⁵⁴ Ataklar birkaç saniye çoğu kez de 30 saniyeden kısa sürer aniden biter. Hasta boş bakar bazen de gözlerinde bir miktar yukarı deviasyon meydana gelir. Konuşmalar yavaşlar veya kesilir. Hastaların % 65’inde nöbetler sonlanır ancak bir kısmında jeneralize tonik-klonik nöbetler veya juvenil miyoklonik epilepsi gelişir.⁵⁵ EEG’de özellikle frontalde irregüler diken dalga deşarjlarına rastlanabilir.

2. 31. 2. Miyoklonik Nöbetler

Vücudun bir kısmını ya da tamamını tutabilen kas kasılmaları şeklinde kendini gösterir. Bu nöbetin en belirgin fizyolojik formu uykuya dalarken ani sıçrama hareketidir. Çok kısa sürmesi nedeniyle bilinç etkilenmesinden söz edilemez. EEG’de çoklu diken dalgalar olarak kendini gösterir.

2. 31. 3. Atonik Nöbetler

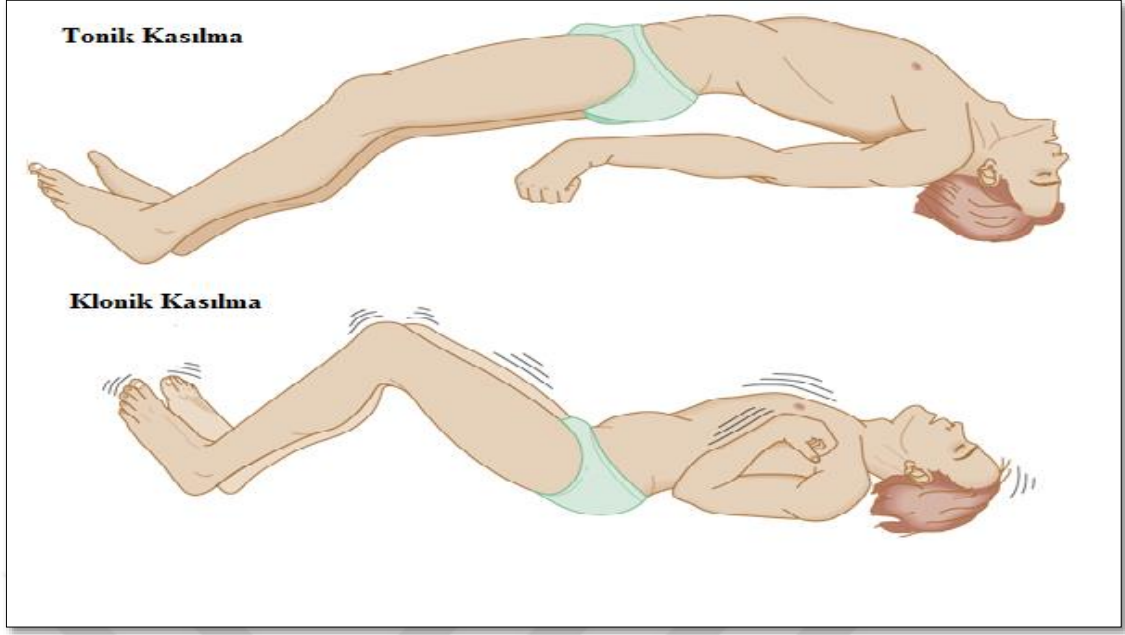
Kasılma yerine kaslarda gevşeme olur ve kişi yere yıkılır. Ani yere yıkılmaya rağmen hızla tekrar kalkmayı başarır. Bu düşmeler genellikle öne doğru olur ve kişi başını yere vurabilir. Bu kasılmalar en fazla el, kol, yüz bölgesinde görülür.

2. 31. 4. Tonik Nöbetler

Klonik faz olmaksızın, ani tonus artışı ile seyreden 60 sn altında süren nöbetlerdir. Tonik nöbet sırasında tüm kaslar kaskatı olur ve hasta yere düşer. Bilinç kaybolur, düşme sonunda yaralanmalar söz konusudur. Genellikle serebral hasara bağlı gelişir.

2. 31. 5. Tonik-Klonik Nöbetler (Grand Mal)

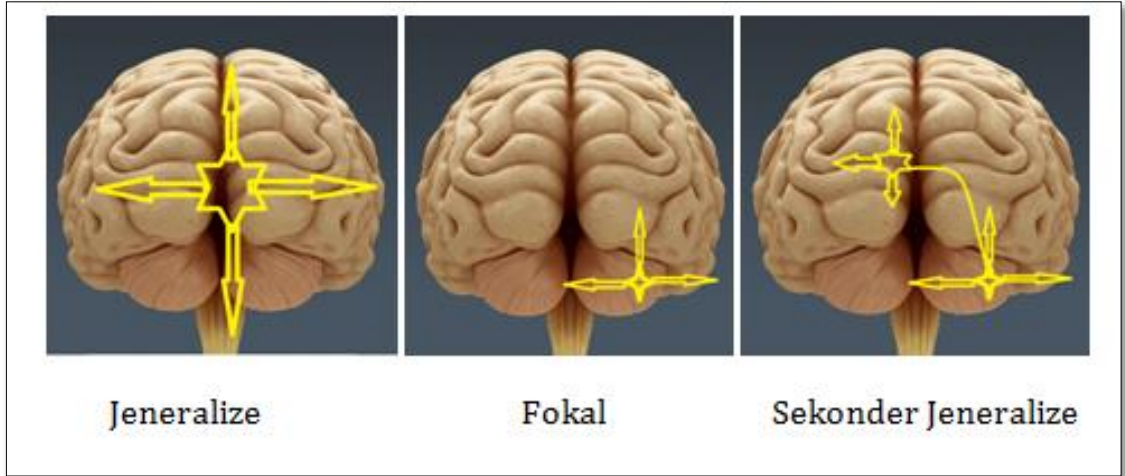
Bu nöbet tüm epilepsi hastalarının %10’unda asıl nöbet tipidir. Sara hastalığı denince bu nöbetler akla gelir. Tonik-klonik nöbetler tanısı en kolay olan epilepsilerdir. Bazı kişilerde, nöbet başlamadan hemen önce daha önce yaşamıştım hissi, midede tuhaf bir duygu ya da tuhaf tat ve koku gibi ön belirtiler (**aura**) görülebilir. Nöbetlerin başlangıç evresi genellikle vücuttaki tüm kasların tonik kasılmasıdır. Bu kasılma solunum kaslarında tutar tonik daralma sonucu kişide siyanoz gelişebilir ve kişi yere düşerek yaralanmalara yol açabilir. Çene kaslarında oluşan kasılma dilin ısırılmasına sebep olabilir. Sempatik tonustaki artış kalp hızı, kan basıncı, pupil büyüklüğünde artışlara sebep olur. Hasta yaklaşık bir dakika sonra gevşeme evresine girer ağızda artan sekresyon solunum yollarının tıkanmasına neden olabilir.



Şekil 2.2. Tonik-Klonik kasılma pöstürü⁵⁶

2. 31. 6. Sınıflandırılmamış Nöbetler

Tüm nöbet tipleri parsiyel ya da jeneralize olarak sınıflandırılmaz. Bu durum özellikle yenidoğan bebeklerde oluşan nöbetlerde doğrudur. Bu erken yaşlardaki nöbetlerin ayırt edici fenotipleri kısmen immatür SSS arasında nöronal farklılıklardan kaynaklanır.⁵¹



Şekil 2.3. Jeneralize, fokal, sekonder jeneralize nöbetlerin yayılması

2. 32. Sinir Sistemi

Sinir sistemi; sinir hücrelerinin sinir dokusunu, siniri dokusunun sinir sistemini oluşturduğu yapılardan meydana gelir. İnsanda bulunan birçok organ ve sistemler (kas, sindirim, solunum dolaşım vb.) bağımsız çalışma olanağına sahip değildir. Sistemlerin birbirlerinden haberdar olmaları koordineli bir şekilde çalışmalarını sağlıklı kalmanın en önemli şartlarından biridir. Sistemler arasında koordinasyonu sinir sistemi ve endokrin sistem beraber gerçekleştirir.⁵⁷ Bu iki sistemin bir başka temel görevi hem iç hem de dış ortamdan gelen uyarılara uygun cevaplar vererek homeostasis'in korunmasını sağlamaktır.⁵⁷ Sinir sistemi özelleşmiş sinir hücrelerinden meydana gelir. Sinir hücreleri arasında astrosit ve glia denilen başka hücrelerle desteklenmektedir.

Sinir sistemi santral (merkezi) ve periferik (çevresel) olmak üzere iki ana bölüme ayrılır.

2. 32. 1. Merkezi (Santral) Sinir Sistemi

Santral sinir sistemi beyin ve omurilik (medulla spinalis) ten meydana gelir.

2. 32. 2. Beyin

Yapısal işlev bakımından beyin, **beyin sapı** (turuncus cerebri), **beyincik** (cerebellum), **beyin yarımküreleri** (cerebrum) şeklinde üç bölüm de incelenir.⁵⁸

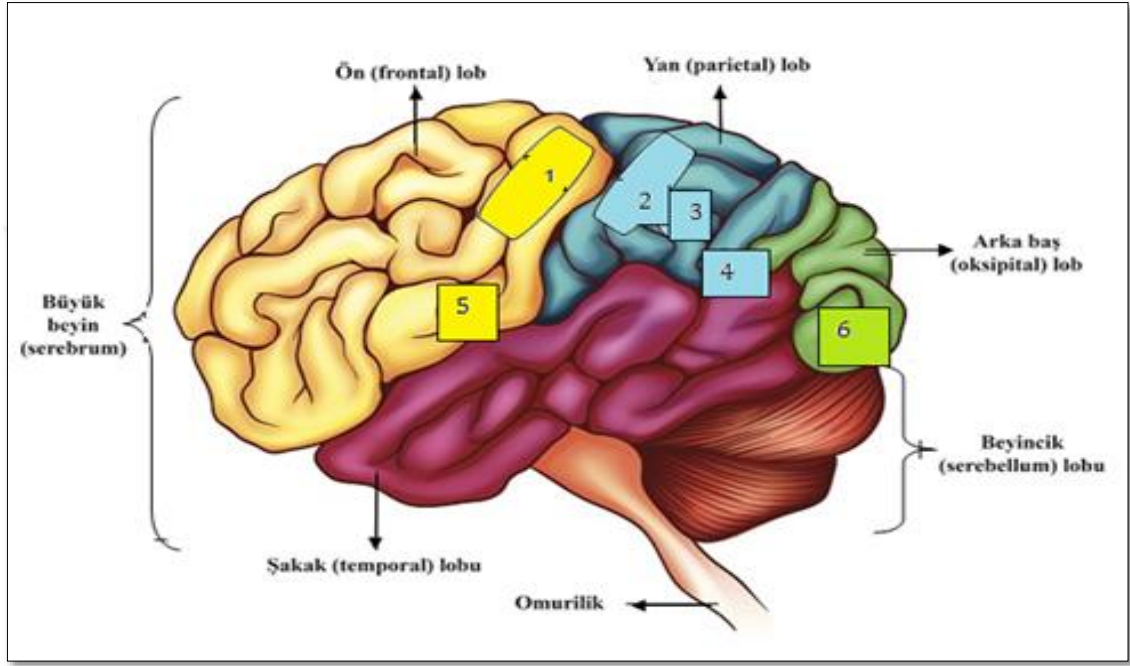
Beyin sapı, omuriliğin uzantısı şeklindedir. Aşağıdan yukarıya doğru üç kısma ayrılır.

1-Medulla oblongata, solunum, kalp ve böbrek fonksiyonlarının yer aldığı bölgedir.

2-Pons, Beyincik, omurilik ve beyin kabuğu arasında bağlantı kurar.

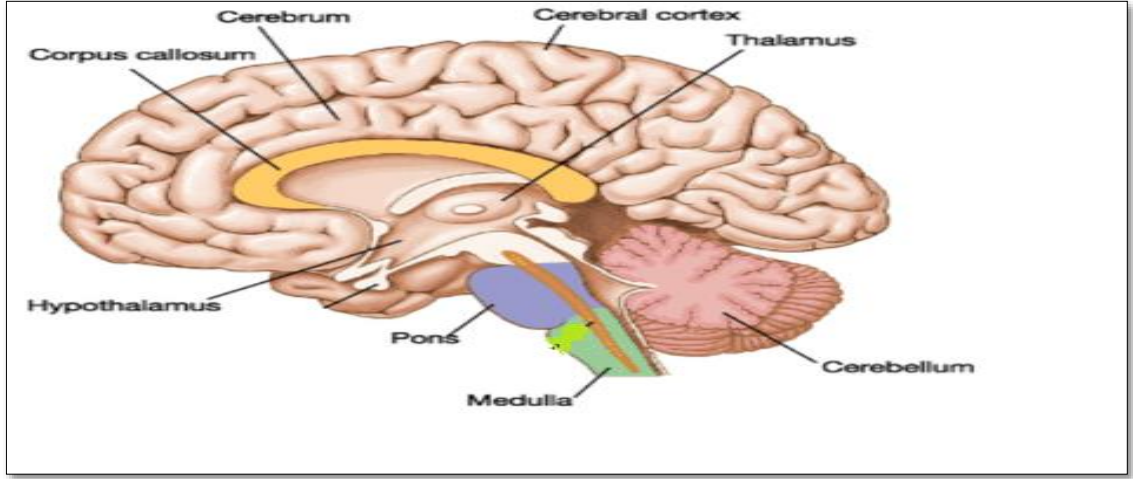
3-Mesencephalon, Orta beyin olarak da adlandırılan bu kısmın biraz üstünde thalamus ve hypothalamus bulunur.⁵⁷ Thalamus hem duyuşal hem de motor uyarıların değerlendirildiği kısımdır. Hypothalamus ise otonom sistem ile endokrin sistemi kontrol ve integre eder.⁵⁸ Örneğin vücut sıcaklığı kan basıncı, nabız vs.

Beyincik(cerebellum), İstemli hareketlerin koordinasyonu, beyin sapı ile beyin kabuğu arasında işbirliğini sağlar. Örnek olarak duruşun korunması kafa ve göz hareketlerini uyumlu şekilde hareket etmesi verilebilir. Beyin (cerebrum) orta beyin, thalamus ve hypothalamusun üstünü tamamen sarar. Nöronların yaklaşık $\frac{3}{4}$ ünü içerir. Dış yüzeyi beyin kabuğu olarak adlandırılır. Bütün duyuşal bilgiler beyin kabuğunda değerdendirilir.



Şekil 2.4. İnsan beyninin şematik yapısı ve bazı bölgeleri

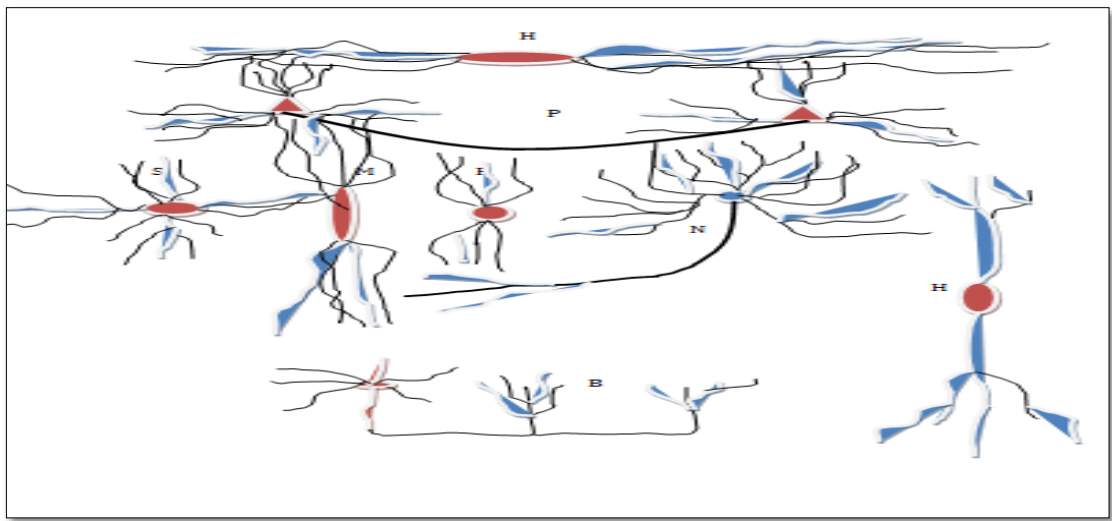
1-Motor Alan, 2: Somato Duyusal Alan, 3: İşitme Alanı, 4: Konuşma Alanı 5: Sözcük Seçimi ve Konuşma Alanı 6: Görme Alanı



Şekil 2.5. İnsan beyninin sagital kesiti

2. 32. 3. Beyin Korteksi (Serebral Korteks)

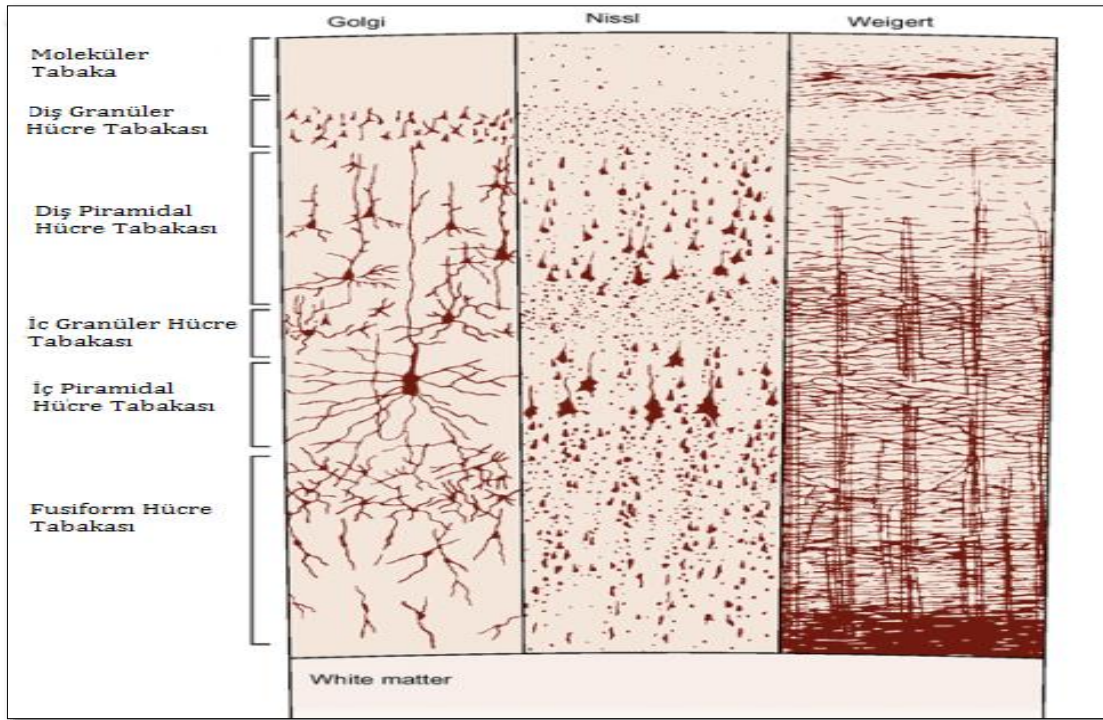
Bilinçli hareketler, konuşma, öğrenme ve bellek ile ilgilidir.⁵⁹ Beyin korteksi hemisferleri çevreleyen dış tabakadır. Gri cevher yapısında olan korteksin alanı beyin yüzeyinde ki girinti ve çıkıntılar sayesinde genişlemiştir. Beyin korteksinin kalınlığı 1.5 ile 4.5 mm arasında değişmektedir.⁶⁰ Beyin korteksi de diğer yerlerde ki gri cevherler gibi sinir hücreleri, sinir lifleri, nöroglia ve kan damarlarından oluşur. Sinir hücreleri de başlıca piramidal, yıldız, fuziform, horizontal(cajal) ve Martinotti hücreleri gibi farklı şekillerden meydana gelmiştir.



Şekil 2.6. Kortikal tabakada bulunan hücre şekilleri

P- Piramidal Hücre, H- Horizontal Hücre, B- Sepet Hücre, M-Martinotti Hücreleri F- Fusiform Hücre, N- Norogliiform Hücre, S- Satelit(uydu) Hücre

Korteks serebri olarak da adlandırılan beyin korteksinin hacmi 300cm^3 , alanı 2500cm^2 kadardır. Bunun $1/3$ görünen, $2/3$ görünmeyen kısımda bulunur. Burada ortalama 10 milyar (en az 2.4 milyar en fazla 14 milyar) hücre bulunur. $1 \times 1 \times 2.5\text{mm}^3$ lük bir gri cevherde 60.000 nöron bulunur. Bu bölgede bir nöronun 600 nöronla sinaps yaptığı bilinmektedir.⁶⁰ Korteks serebri altı tabakadan oluşur. Bu tabakalar intrauterin hayatın yaklaşık yedinci ayından itibaren ayırt edilebilir ve pia materden alta doğru şu şekilde sıralanırlar.



Şekil 2.7. Kortikal hücre tabakalarının görünümü⁶¹

2. 33. Korteksin Fonksiyonel Sahaları

İnsan beyin korteksinin histolojik yapıları liflerin dizilim şekilleri ve miyelinli olup olmaması ile ilgili çalışmaların yanında bazı bölgelerin fonksiyonel önemi lokal anestezi altında tespit edilmiştir.⁶⁰

Brodmann, Niss boyama tekniği ile yaptığı histolojik çalışma sonucunda, beyin korteksinin 52 farklı sahaya ayırmıştır.⁶² Vogts, miyelinli liflere dayanarak yaptığı çalışma

sonucunda, 200 kadar farklı saha tarif etmiştir. Von Economo, 5 temel yapı üzerinden 109 bölgeye ayırmıştır. Hem fonksiyonel hem de topografik olarak bu bölgelerden faydalanılmaktadır.⁶³

Serebral Korteks işlevi duyuşal, motor ve asosiyasyon olarak üç ana bölüme ayrılır.

a) Duyusal: Duyu organlarından alınan bilgiyi değerlendirir, Birincil duyuşal alanlar doğrudan talamustan gelen bilgiyi işler.

b) Motor: Motor emirlerin planlanması ve yürütülmesi ile ilgilidir. Birincil motor alanlar hareketleri yürütür, başlatır ve ya sonlandırır.

c) Asosiyatif: Karmaşık duyuların değerlendirildiği alanlardır. Kişiyeye özel davranışların ortaya konulması gibi daha üst düzey fonksiyonların gerçekleştirildiği bölgelerdir.⁵⁹

2. 34. Periferik Sinir Sistemi

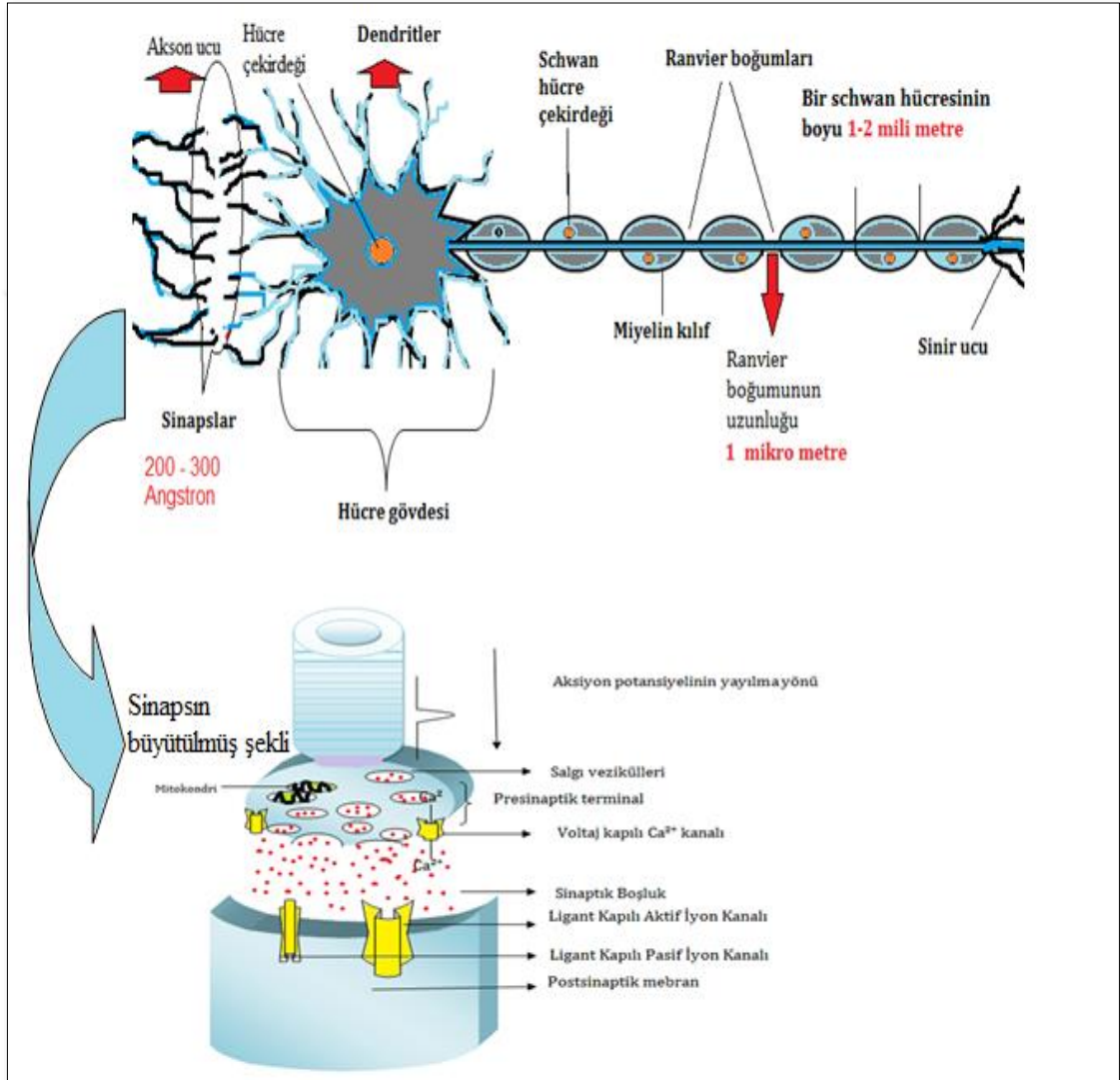
Periferik sinir sistemi santral sinir sistemine giren ve çıkan sinirlerden ve gangliyonlardan meydana gelir, Periferik sinir sisteminde 12 çift kranyal sinir, 31 çift spinal ve bunların gangliyonlarından oluşur.⁶⁴ Periferik sinir sistemi duyuşal (afferent) ve motor (efferent) olarak iki bölüme ayrılır. Periferik afferent sinir sistemi reseptörlerden santral sinir sistemine, motor (efferent) nöronlar ise santral sinir sisteminden kaslara ve ya salgı bezlerine uyarı taşıyan sinirlerdir. Afferent (duyuşal) ve efferent (motor) nöronlar otonom duyuşal ve somatik duyuşal olarak iki bölümde incelenir.⁶⁵ Somatik duyuşal nöronlar istemli hareket eden iskelet kaslarını, otonom duyuşal nöronlar ise istem dışı çalışan organları(düz kas, kalp kası, salgı bezleri vb.) inerve eder. Medulla spinalisten çıkan 1. sırasinirlere preganglionik 2. sıra postganglionik sinirler olarak isimlendirilir. Periferik kısım sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak iki bölüme ayrılır.

2. 35. Sinir Hücreleri

Sinir hücreleri nöronlar, glia hücreleri ve asteroitler olarak üçe ayrılır.¹⁷

2. 35.1. Nöronlar

Sinir sisteminin temel fonksiyonel hücrelerini nöronlar meydana getirir. Sadece merkezi sinir sistemi 100 milyardan fazla nörondan oluşmuştur.⁶⁶ Bir nöron dendrit, hücre gövdesi ve akson gibi üç kısımdan meydana gelir.



Şekil 2.8. Genel bir nöronun yapısı ve sinaptik boşluk

Sinir sistemi duyuşal reseptörlerden gelen uyarılarla aktive edilir. Bu uyarılar ani reaksiyonlara neden olabildiği gibi yıllarca depo edilerek de saklanırlar.⁶⁶ Dendritler diğer sinir hücrelerinden gelen sinyalleri alan, aksonlar ise diğer nöronlara sinyalleri ileten yapılardır.¹⁷ Nöronlar sinyalleri iletmeyin yanında salgı hücreleri olarak da görev yaparlar. Belirli kimyasal maddeleri sentezleyip akson sonlanması yoluyla serbestlerler.¹⁷

2. 35. 2. Glia Hücreleri

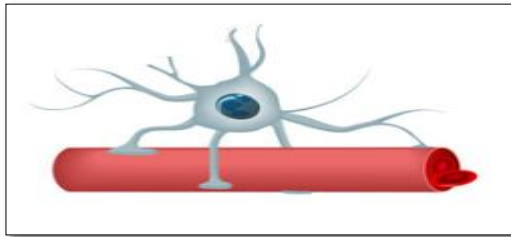
Aksiyon potansiyeli üretemeyen kendini yenileyebilen hücrelerdir.⁵⁹ Nöronlarla sıkı bir bağlantı içindedirler. Nöronlara destek sağlayarak onların sabit kalmasına yardımcı olurlar. Ayrıca nöronlara besin maddesi sağlarlar. Nöronların salgıladığı maddeleri absorbe ederek temiz bir ortamın oluşmasına katkı sunarlar.⁶⁷



Şekil 2.9. Glia hücresi

2. 35. 3. Astrositler (Yıldız Hücreleri)

Bu hücreler glia hücrelerin en büyükleri olarak bilinirler, yıldız şeklinde oldukları içinde bu ad verilmiştir. Uzantıları ile çevredeki dokulara tutunarak onlara destek görevi sağlarlar. Kan beyin bariyerinin oluşmasında görev alırlar. Travma sonunda oluşan hasarların oluşturduğu boşlukları doldurarak iyileşmeye yardımcı olurlar.⁶⁸ Beyin dokusu için gerekli iyonlar, koroid pleksus epiteli ve kan beyin bariyerinin önemli bir yapısını oluşturan beyin kapiller endotel hücreleri aracılığı ile kandan beyine aktif taşıma ile sağlanır. Beyindeki iyon dengesini korumada özellikle astrositler rol oynar.⁶⁹



Şekil 2.10. Astrositler

2. 36. Kan-Beyin Bariyeri

İlk kez 1180 yılında Paul Ehrlich diğer organlarda olmayan yalnız kan ile beyin arasında mevcut olan bir bariyer olduğunu ileri sürmüş daha sonraki deneylerinde de bunu kanıtlamıştır. Kan-beyin bariyeri beyin damar kapillerinin hemen dışında endotel hücresi altında bazal lamina ve asteroitlerin son ayak uzantılarından meydana gelir. Kan-beyin bariyeri nedeniyle, metabolitler beyne direk ulaşmaz. Sadece yağda çözünen maddeler su ve gazlar beyne geçebilir.⁷⁰

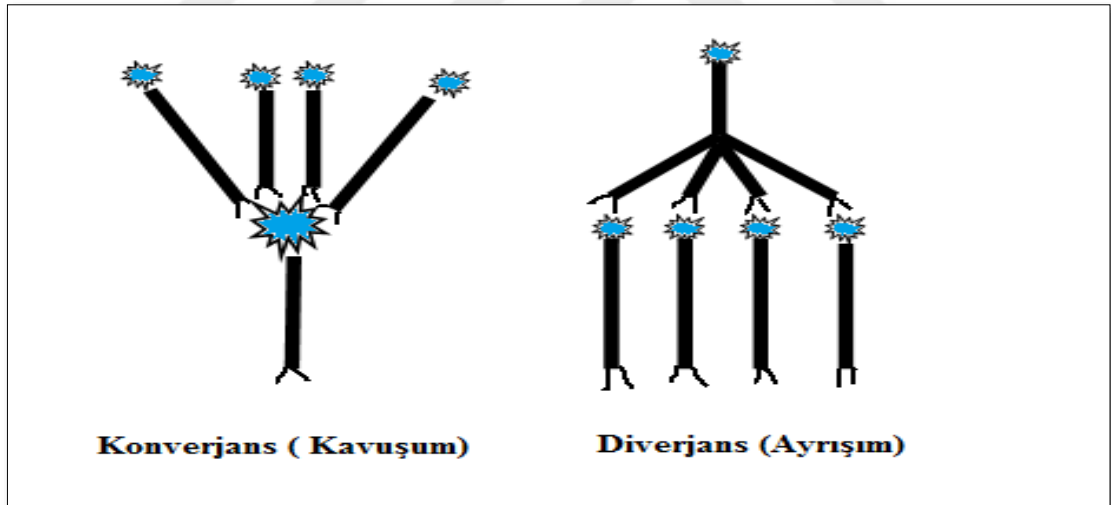
2. 37. Sinapsların Morfolojisi

Sinaps; nöronların (sinir hücrelerinin) diğer nöronlarla ya da kas veya salgı bezleri gibi nöron olmayan hücrelerle bağlantı kurduğu özelleşmiş noktalara denir. Eğer sinaps bir motor nöron ile kas hücresi arasında ise **kimyasal sinaps**, aynı zamanda da nöromusküler bağlantı olarak da adlandırılır. Bilgi bir nörondan diğer nörona, nörondan kas dokusuna veya nörondan salgı bezi gibi yapılara sinaps adı verilen özelleşmiş yapılarca aktarılır.⁶⁸ Sinapsı oluşturan birinci nörona presinaptik ikinci nörona postsinaptik nöron denir. Presinaptik nöron transmitter maddelerin sentezlenmesi, depolanması sinaptik boşluğa serbestlemesini sağlarken, postsinaptik nöron presinaptik nörondan gelen uyarıyı almak ve bu uyarıyı iletmekle ilgili görevi vardır.^{71, 72}

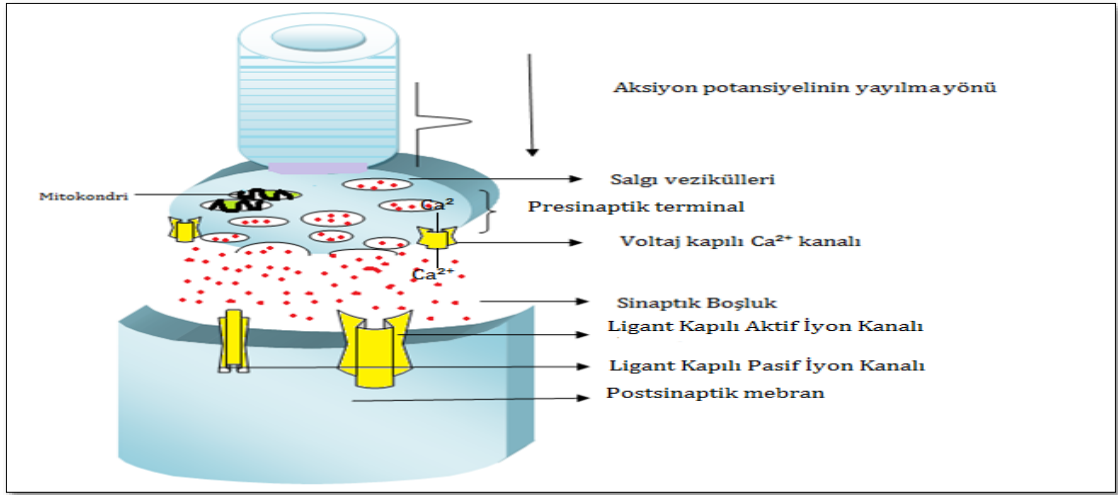
Presinaptik zar ile postsinaptik zar arasında 200-300 Å (angstrom) genişlikte bir aralık bulunur, bu boşluğa sinaptik boşluk ya da sinaptik aralık denir.⁶⁸ Bilginin ya da uyarının işlenmesinde sinapsların çok özel görevi vardır.

Sinapslar sinir sinyallerinin dağılma yönlerinin belirlendiği alanlardır. Çoğu kez sinyalleri tek bir yöne değil çeşitli yönlerle gönderir. Sinir sisteminin öteki alanlarından gelen kolaylaştırıcı ya da inhibe edici sinyallerinin kontrol edildiği yerlerdir.⁶⁶ Ayrıca sinapslar zayıf sinyallerin geçişini inhibe edip, kuvvetli uyarıların geçişine izin vererek seçici bir faaliyet gösterir.⁶⁶ Sinapslar kimyasal ve elektriksel sinaps olarak ikiye ayrılır. İnsan sinir

sisteminde kullanılan sinapsların tamamı kimyasal sinapslardır. İlk nöron sinaps bölgesine nörotransmitter madde salgılar. Bu transmitter madde post sinaptik nöronun membranında bulunan reseptörler üzerinde eksite ve ya inhibe etkisi meydana getirir.⁶⁶ Şimdiye kadar 40'tan fazla transmitter maddesi bulunmuştur. Bunlar arasında asetilkolin, norepinefrin, histamin, gama-aminobutirik asit (GABA) glisin, serotonin ve glutamat en çok bilinenlerdir.⁶⁶ Elektriksel sinapslar düz kas ve kalp kasında aksiyon potansiyelinin bir hücreden diğerine geçiş yaptığı bağlantı yerlerinde bulunur. Kalp kasındaki gap junctionlar elektriksel sinapslara verilebilecek en iyi örnektir.⁶⁶ Sinapslarda ileti daima presinaptik nörondan postsinaptik nörona doğrudur. Buna tek yönlü ileti denir.⁶⁶ Sinaps birçok presinaptik nöronla bir postsinaptik nöron arasında ise kavuşum (konverjans) bir presinaptik hücre pek çok postsinaptik hücre arasında ise ayrışım (diverjans) sinaps olarak adlandırılırlar.⁷³(Şekil.2.11)



Şekil 2.11. Nöronların kavuşum ve ayrışım durumları



Şekil 2.12. Sinapsın genel yapısı

2. 38. Nörotransmitterler

İmpulsun presinaptik uçtan postsinaptik membrana geçişini sağlayan ve postsinaptik zarda aksiyon potansiyeli oluşturduktan sonra ortamdaki uzaklaştırılan maddelerdir.⁷⁴ Nörotransmitterler nöron somasında ve post sinaptik uca sentezlenir. Salındıktan sonra ya metabolize olurlar ya da geri alma anlamına gelen re-uptake edilirler. Nörotransmitterler postsinaptik membran üzerinde iki genel etki meydana getirir. Bu etkiler polarizasyona neden olan **EPSP**(Eksitator Postsinaptik Potansiyel) ve hiperpolarizasyona neden olan **İPSP** (İnhibitör Postsinaptik Potansiyel)dır.⁷⁵ Beyinde sinaptik haberleşme genellikle iki nörotransmitter sayesinde gerçekleşir. Bunlardan biri hızlandırıcı kolaylaştırıcı anlamına gelen eksitator nörotransmitterler örneğin glutamat, diğeri baskılayıcı engelleyici anlamına gelen GABA gibi inhibitör nörotransmitterlerdir.⁷⁵ Bilgi taşımaktan çok düzenleyici etki gösteren nörotransmitterlerde vardır. Örneğin asetilkolin sekresyonu serebral korteksi aktive ederek öğrenmeyi kolaylaştırırken, öğrenilmiş bilgilerin iletilmesini glutamat ve GABA salgılayan nöronlar gerçekleştirir.⁷⁵ Ağrı tespitinde görev alan nöronlar ise peptid salgılayarak bu görevlerini yerine getirirler. Nörotransmitterler etki mekanizmasına göre genelde üçe ayrılır.

1-Nörohormon: Antidiüretik gibi hormon olup aynı zamanda sinyal iletiminde de bulunan maddelerdir.

2-Nöromodülatör: Adenozin, Prostaglandin ve Nitrik oksit gibi sinyal iletimini ayarlayan maddelerdir.

3-Nöromedyatör: cAMP ve cGMP gibi postsinaptik cevabın oluşmasında rol oynayan maddelerdir. Sempatik sinir sisteminin reseptörü α ya da β 'dir. Dolayısıyla nörotransmitteri noradrenalin'dir. Adrenal medula istisnadır; adrenal meduladan, daha çok adrenalın nörotransmitteri salgılanır. Parasempatik sinir sisteminin organ düzeyinde reseptörü muskarinik reseptördür. Dolayısıyla nörotransmitteri asetilkolindir. Tüm otonom gangliyonlarda (sempatik ve parasempatik sistemde) ve adrenal medula da nöromusküler kavşakta reseptör nikotinik, nörotransmitter ise asetilkolindir.⁷⁶

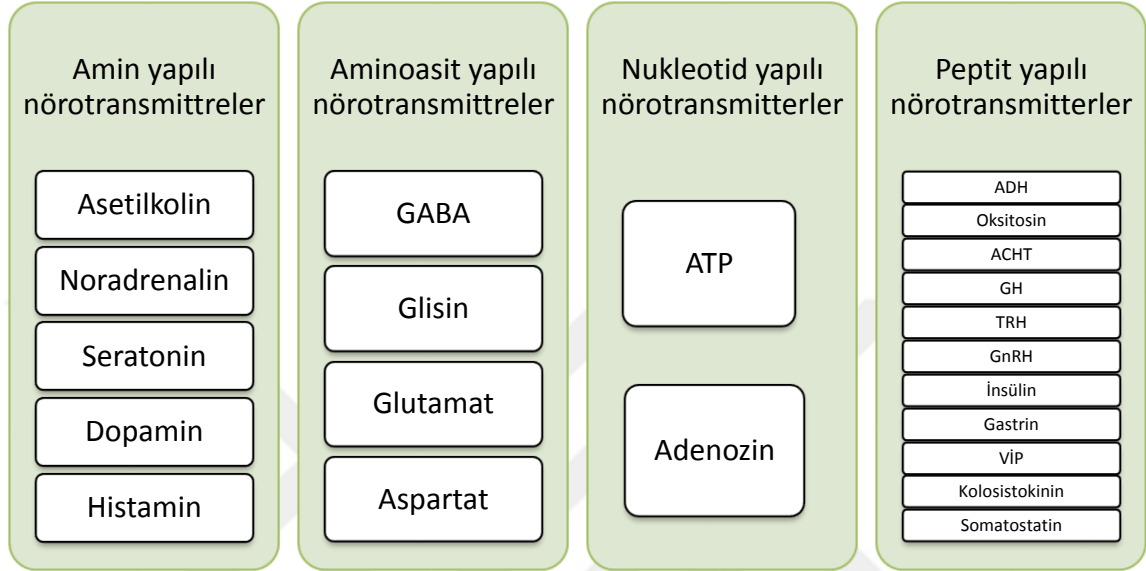
Eksitatör nörotransmitterler: Hücre içine Na^+ ve Ca^{2+} geçişini arttırarak hücrenin depolarizasyonuna neden olurlar. Eksitatör nörotransmitterler hücrenin depolarizasyonuna neden olurlar. Asidik aminoasitlerdir. Glutamat, aspartat, N-Metil aspartat örnek olarak verilebilir.

İnhibitör nörotransmitterler: Hücre içine Cl^- geçişini veya hücre dışına K^+ çıkışını arttırarak veya hücre membranında ki Na^+ ve Ca^{2+} kanallarını kapatıp hücre içine Na^+ ve Ca^{2+} girişini azaltarak hücrenin hiperpolarizasyonuna neden olan maddelerdir. GABA, glisin, taurin örnek olarak verilebilir. Glutamat aksiyon potansiyelini, İyonotropik reseptörler ve metabotropik reseptörler üzerinden oluştururlar. İyonotropik reseptörler, **1-AMPA** (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propiyonate) **2-NMDA** (N-metil-D-aspartat) **3-Kainat**(kainik asit) reseptörleridir. Bunlar Na^+ iyonunu hücre içine, K^+ iyonunu hücre dışına doğru taşımasını sağlayarak aksiyon potansiyelinin meydana gelmesini sağlarlar.

2. 39. Nörotransmitterlerin Sınıflandırılması

Nörotransmitterler kimyasal yapılarına göre amin yapılı, aminoasit yapılı, nukleotit yapılı ve peptit yapılı olarak sınıflandırılırlar.¹²

Tablo 2.5. Nörotransmitterlerin sınıflandırılması



Asetilkolin, Dopamin, Norepinefrin, Serotonin, Gama-Aminobutrik Asit, GABA, Glutamat, Glisin, Opioid peptitler gibi nörotransmitterler merkezi sinir sisteminde salgılanır. Burada bazı önemli nörotransmitterler hakkında genel bilgi verilmektedir.

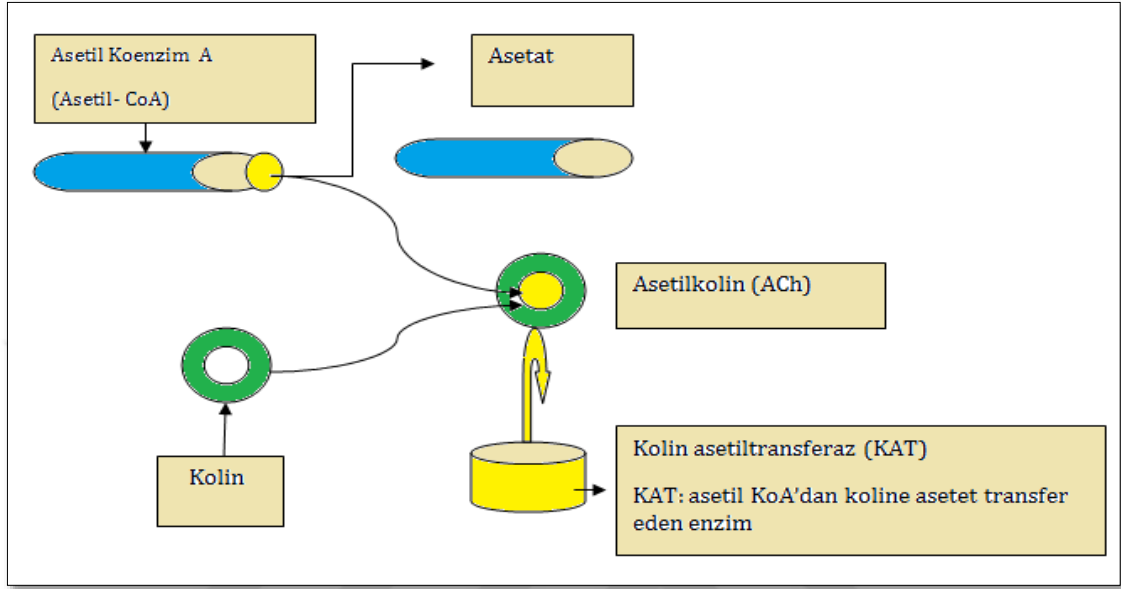
2. 39. 1. Asetilkolin

Asetilkolin, merkezi sinir sisteminin efferent (motor) aksonları tarafından salgılanan başlıca nörotransmitterdir.

Tüm kas hareketleri asetilkolin sayesinde gerçekleşir. Asetilkolin genellikle kolaylaştırıcı etkiler oluşturur. Asetilkolin lipid yıkımından meydana gelen kolin ile sirke asiti olarak da bilinen asetik asit yani asetat maddesinden meydana gelir.

Karadul örümcek zehiri ile botulinum toksini asetilkolin salınımını engelleyen maddelerdir.²² Asetilkolin (ACh) salındıktan sonra postsinaptik membranda bulunan ase-

tilkolinesteraz (AChE) tarafından asetat ve kolin iyonlarına ayırarak etkisizleştirir. Asetiltilkolinesteraz inaktif edilirse sinir kas kavşağı uyarılmış olur. Hareket, dikkat, öğrenme gibi çeşitli işlevlerde kullanılır.



Şekil 2.13. Asetilkolin biyosentezi

2. 39. 2. Dopamin

En ilginç nörotransmittrelerden biri olan dopamin hem eksitatör hem inhibitör etkiye sahiptir. Trozin aminoasitinden önce L-dopa sonra dopamin en sonunda da norepinefrin oluşur. Dopaminin yıkımından ise melanin meydana gelir. Parkinson hastalığı olan kişilere dopamin beyin kan bariyerini(B-KB) geçemediği için dopamin'in öncülü olan L-dopa verilir. L-dopa beyin kan bariyerini geçerek beyne ulaşır, dopaminerjik nöronlar tarafından alınarak dopamine dönüştürülür. Sonuç olarak hastalık belirtileri azalır.²²

2. 39. 3. Glutamat

Beyin ve omurilikte ana eksitatördür. Glutaminden glutaminaz enzimi ile yıkılarak glutamat elde edilir. Aslında glutamat glukozdan türetilip tekrar glukozla çevrilen madde-
dir. En basit canlılarda bile bulunması nedeniyle ilk ortaya çıkan aminoasitler olarak de-
ğerlendirilmektedir. Postsinaptik reseptörler üzerinden postsinaptik potansiyel oluşturun-
lar.

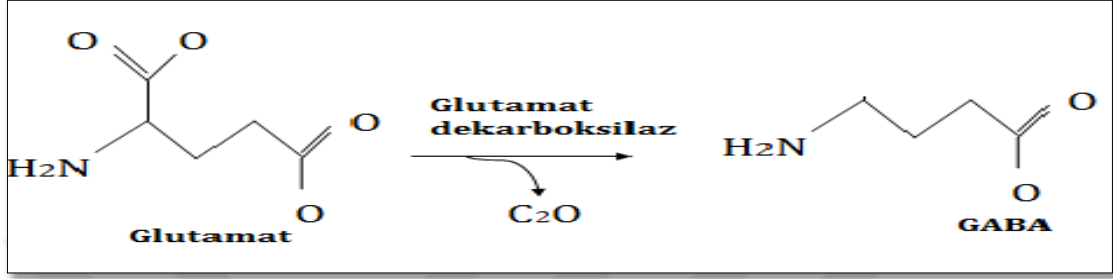
Aksonlar üzerinde de glutamik asit ile uyarıcı, GABA ile de baskılayıcı etkiler
gösterir.⁵⁶ Bu nörotransmitter; beyinde EPSP ve 'long-term potentiation' oluşumunda ana
rol oynar. Bu olay öğrenme ve bellek oluşumunun en önemli mekanizması olduğu tahmin
edilmektedir. Araştırmacılar dört farklı glutamat reseptörünün varlığından söz
etmektedir.

Bunlar, **1. N-metil-D-aspartat(NMDA)**: iyon kanalı özelliğine sahip bir reseptör-
dür. Bu reseptör Ca^{2+} kanallarını kontrol eder. Post sinaptik membranda istirahat potan-
siyeli sırasında glutamat bu kanallara bağlandığında Mg^{2+} de bu kanallara bağlanır ve hü-
creye Ca^{2+} girişini engeller. Zarın depolarizasyonu sırasında reseptörden Mg^{2+} iyonları
bağlandıkları kanal ağzından ayrılır ve Ca^{2+} iyonları hücreye geçer. Ca^{2+} hem bir ikinci
haberci olarak kabul edilir hem de uzun süreli potansiyel oluşumda görev alır. Bu durum
NMDA hem nörotransmitter hem de voltaj bağımlı iyon kanalları olduğunu gösterir.⁷⁵

2. α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionicacid(AMPA): Na kanalın kont-
rol eden en yaygın görülen iyonotropik reseptördür. Bu reseptöre glutaminin bağlanması
sonucu Na iyonlarının hücre içine girmesi neticesinde EPSP'ler ortaya çıkar Kainat re-
septörü de aynı etkiye sahiptir. **3. Kainat reseptörü: kainik asit** tarafından uyarılır.
4.Na, K, Ca kanal tipi reseptörleridir. Glutamat gibi **aspartat** da eksitatör aminoasitler-
dendir. **Glutamik asit** sadece beyinin değil omuriliğin de eksitatör nöromedyatörüdür.
Glutamik asit dekarboksilaz enziminin inhibitörü **izonizaid ve silkoserindir**.⁵⁷

2. 39. 4. Gama-Aminobutirik Asit (GABA)

İlk olarak 1883 yılında bulunmuştur. Beynin ana inhibitör mediyatörüdür. GABA salgılayan nöronlar beyin tamamına daha az olarakta omuriliğe yayılmıştır. Gama-aminobutirik asit (GABA), Glutamik asitten glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi tarafından bir mol C_2O çıkartılarak sentezlenir.



Şekil 2.14. Glutamik asitten, glutamik asit dekarboksilaz sentezi

Bilindiği gibi beyin içindeki nöronlar birbirleriyle sinapslar vasıtasıyla bağlantı kurarlar. Uyarıcı ve inhibe edici sinapslar sayesinde anlamlı bilgi iletimi sağlanır. İnhibe edici sinapslar olmasaydı beyin anlamsız uyarıları komşu nöronlara, onlarda diğer nöronlara aktararak bir çok nöronun kontrolsüz şekilde ateşlenmesine neden olacaktı. Epilepsi nöbetleri bu durumun en önemli örneğidir. Beyinde GABA salgılayıcı nöronlar sayesinde bu anlamsız nöron boşalmaları engellenmektedir. Glutamat ve GABA aminoasitleri en basit canlılarda bile bulunmaktadır. Glutamat uyarıcı, GABA baskılayıcı özellikleri olan maddelerdir. Sinaptik aralığa salınan GABA'nın inaktivasyonu esas olarak re-uptake yoluyla olur. GABA transaminaz enzimi tarafından süksinik semialdehite kadar yıkılır. Vigabatrin, valporik asittir, glutamat, GABA ve glisin merkezi sinir sisteminin kullandığı en yaygın nörotransmitterlerdir. Bu maddeler sinaps aralığa salındıktan sonra geri alınımı glia hücreleri tarafından sağlanır. Glia hücreleri sinapsı çevreleyen ayaksı çıkıntıları sayesinde nörotransmitterlere afinitesi yüksek olan bölgeleri kullanarak transmitterleri sinaptik aralıktan hızla geri alır.⁵⁹ GABA'nın halkasal yapısı küçük molekülü $OOCC-CH_2-CH_2-CH_2-NH_3$ şeklindedir.⁷⁷ GABA'nın GABA-A, GABA-

B ve GABA-C olmak üzere üç farklı reseptör üzerinden etkisini gösterir. GABA-A ve GABA-C iyon kanalı şeklinde ki reseptörlerdir, GABA-B ise G proteini üzerinden etki yapar.⁷⁷ GABA-A ve GABA-B reseptörlerinin ikisinde inhibitör niteliktedir.⁷⁸ GABA-A Klor kanalını açar (iyon kanalı) GABA-A'nın agonisti musimal, alkol anatagonisti ise bikukulin, pikrotoksin ve pentinentetrazol gibi maddelerdir. Bu maddeler GABA reseptörü üzerinde bulunan Cl^- kanalını bloke ederek GABA'nın etkisini göstermesini engeller. Bikukulin, pikrotoksin ve pentinentetrazol deneysel epilepsi oluşturmak için de kullanılır. Epileptik sendromları olan hastaların beyin omurilik sıvısında GABA konsantrasyonunun önemli miktarda azaldığı belirtilmektedir.⁷⁹

2. 39. 5. GABA-A Reseptör Kompleksi

GABA reseptörü postsinaptik membranda bulunur. Bu reseptör bir Cl^- kanalı, 2 alfa, 2beta, 1gama diye isimlendirilen proteinlerden meydana gelen 5 alt birime sahiptir. GABA, kendi reseptöründe β subünitesine bağlanır ve reseptör uyarıldığında Cl^- kanalları açılır. GABA-A reseptörleri GABA ve glisin ile aktive edilince İPSP'lerin ortaya çıkmasına yol açar. GABA-A genellikle dentrit ve hücre gövdesine yerleşmiş halde bulunur. GABA-A hücre içine Cl^- geçişini artırır, bunun sonucunda post sinaptik bölgede negatif yüklü Cl^- iyonları hücre içini daha da negatif yaparak hiperpolarizasyona neden olur.¹⁶ Hiperpolarizasyon sinaptik inhisyon demektir. Fakat embriyal dönemde GABA-A voltaj kapılı Ca^{+} kanallarının açılmasına hatta aksiyon potansiyelinin başlamasına neden olabilir. GABA-A, GABA-B reseptör kompleksi (Şekil 2.15) görülmektedir. Hipnosedatif denilen ilaçlar da bu reseptör üzerinden etkisini gösterir. Bu reseptörün ortasında bulunan klor kanalını açar. Hücre içinin daha negatif olmasına neden olur. Çizgili kas gevşetici olan benzodiazepenler ve GABA'dan bağımsız olarak klor kanallarını direk olarak açabilen barbituratlar örnek olarak verilebilir. Bunlar da GABA-A reseptörünü kullanır. GABA-A üzerinde ki herhangi bir bozukluk genetik epilepsi ile

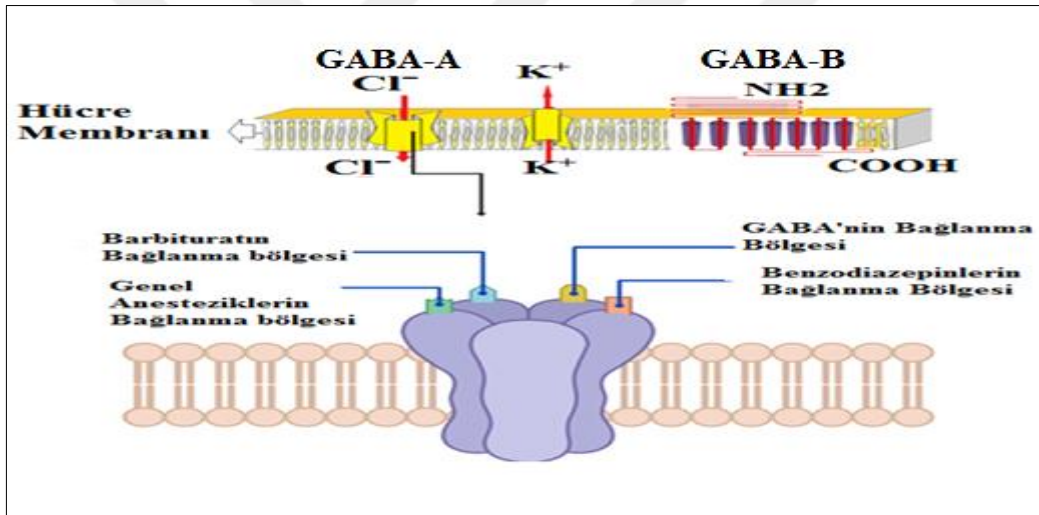
ilişkilendirilmektedir. Pikrotoksin ve pentilentetrazol Cl^- kanalı antagonistidir. Deneysel epilepsi oluşturmak için kullanılır.⁵⁷

2. 39. 6. GABA-B Reseptör Kompleksi

G proteini ile kenetli bir reseptördür. İyon kanalı niteliği taşımaz. Benzodiazepin ve barbituratlar tarafından etkilenmez. Baklefon tarafından aktive edilir. Hayvan Modellerinde epilepsi nöbetlerinin ortaya çıkmasında GABA-B reseptörlerinin ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁸⁰

2.39.7. GABA-C Reseptörü

GABA-C Reseptörü clor kanal reseptörüdür, gözde bulunur.



Şekil 2.15. GABA-A, GABA-B reseptör kompleksi

2. 39. 8. Glisin

Özellikle medula spinaliste gri cevherdeki ara nöronlarda bulunur. Omurilik ve beyin sapının en önemli inhibitör nöromediyatörüdür. Glisin-A ve Glisin-B reseptörleri- üzerinden etkilidir. Glisin-A GABA-A reseptörü gibi klor kanalıdır. Glisin-B reseptörü NMDA üzerinde bulunur, Glisin-A reseptöründen farklı olarak eksitasyon oluşturur.⁵⁷

2. 40. Nöronların Uyarılması Ve İyon Kanalları

Duyusal hücrelerin, sinir ve kas hücrelerinin uyarılabilirliği çeşitli uyaranlara bağlıdır. Uyarılabilirlik Na^+ , K^+ , Ca^{+2} ve Cl^- gibi inorganik iyonların plazma zarından düzenli geçişlerini sağlayan iyon kanalları ile gerçekleştirilir.¹²

Derişimleri birbirinden farklı iki çözelti geçirgen bir zarla birbirlerinden ayrıldığında her iki bölmede derişimler eşit olana kadar çok yoğun ortamdan az yoğun ortama doğru **basit difüzyonla** madde geçişleri olur. Zıt yüklü iyonlar geçirgen bir zarla ayrıldığında, **zar potansiyeli** diye adlandırılan transmembran elektriksel gradyan meydana gelir.¹² Zar potansiyelinin birimi milivolt olarak ifade edilir, V_m ile gösterilir.

Bunun bir sinir hücresinde meydana geldiğini düşünürsek pozitif bir iyonun membranın içinden dışına doğru hareket etmesi doğal olarak hücre içini hücre dışına göre daha negatif yapar. Hücre dışında Negatif bir iyon gradyeni varsa bu sefer de negatif iyonlar hücre dışından hücre içine doğru hareket eder hücre dışını hücre içine göre daha pozitif yapar. Yapılan çalışmalarda hücre içi hücre dışına göre daha negatif bir değer taşımaktadır. Yani vücudun bütün hücrelerinde membranın iki tarafında potansiyel bir fark vardır. Buna membran istirahat (dinlenim) potansiyeli denir. Bu potansiyel hücrelerin uyarılabilirliğini sağlar.

Membran istirahat potansiyeli nöronlarda -70 $-90 V_m$, iskelet ve kalp kası hücrelerinde $-90 V_m$, düz kas hücrelerinde ise $-50 V_m$ dur. Hücre membranının her iki tarafında iyon yoğunluğunun farklılık göstermesi istirahat membran potansiyelini meydana getirir.⁶⁶ Membran istirahat potansiyelinin oluşmasını sağlayan etmenler şunlardır.

1-Hücre içi ile hücre dışı iyon yoğunluğunun farklı olması,

2- Na^+ - K^+ ATPaz pompası,

3- K^+ iyonuna membran geçirgenliğinin diğer iyonlara göre daha fazla olması (K^+ sızma kanalları),

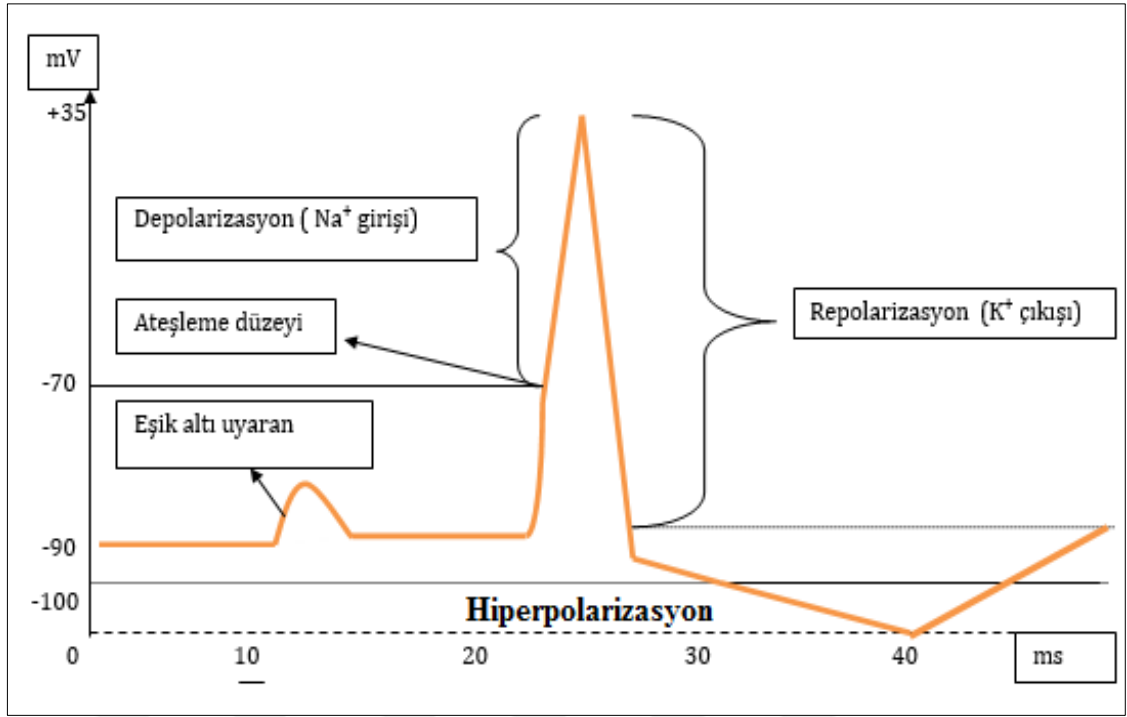
4- Hücre içi anyonların hücre membranını geçememeleri,

5- Her bir iyonun elektriksel yükünün farklı olması, donnan etkisi gibi faktörler sayılabilir.⁸¹

Deri hücreleri gibi uyarılmayan hücrelerde de hücre içi ile hücre dışı arasında -10 mV ile -20 mV luk bir potansiyel fark vardır. Ancak bu değerlerin düşük olması nedeniyle bu hücreler uyarılmazlar.⁶⁶

2. 41. Aksiyon Potansiyeli

Sinir veya kas hücresi mekanik, kimyasal, termal ya da elektriksel bir uyarı ile uyarılırsa, membranın geçirgenliği bir miktar artar ve hücre içine bir miktar Na^+ sızar. Bu durum membran potansiyelinin negatifliğini azaltır. Na^+ sızma kanallarından sızan Na^+ membran potansiyelini eşik değere taşıyamazsa aksiyon potansiyeli gelişmez. Hücre içine yeterli miktarda Na^+ sızar, bu da membran istirahat potansiyelini 15 ile 20 mV kadar artırarak -70mV gibi bir eşik değere taşır bu değerlerde voltaj kapılı Na^+ kanalları açılır. Na^+ elektrokimyasal gradyentine bağlı olarak hızla hücre içine girer ve membran potansiyelini +35 mV kadar yükseltir. Bu olaya aksiyon potansiyelinin depolarizasyon dönemi denir.⁷³ Membran potansiyelinin +35 mV luk değerinde voltaj kapılı Na^+ kanalları kapanır, voltaj kapılı K^+ kanalları açılır. Hücre içinde hücre dışına göre daha yoğun olarak bulunan K^+ şimdi hücre içinin hücre dışına göre daha pozitif olmasının yardımıyla da hızla hücre dışına doğru difüzyona uğrar. Bu durumda membran potansiyeli hızla istirahat halinde durumunda ki değerine geri döner. Bu duruma repolarizasyon denir. K^+ kanalları yavaş kapandıkları için bir süre daha K^+ çıkışı devam eder ve potansiyel istirahat değerinden daha negatif bir düzeye iner. Bu safhaya da hiperpolarizasyon denir. Depolarizasyon repolarizasyon birlikte aksiyon potansiyelini oluşturur. Aksiyon potansiyeli nöron aksonlarının bilgiyi uzak mesafelere taşımakta kullandığı temel mekanizmadır.⁶⁸



Şekil 2.16. Aksiyon potansiyeli oluşumu⁶⁶

2. 42. Santral Sinir Sistemi'nde Aksiyon Potansiyellerinin Özellikleri

Santral sinir sisteminde periferden farklı olarak **EPSP** (Eksitator Postsinaptik Potansiyel) ve **İPSP** (İnhibitör Postsinaptik Potansiyel) bulunmaktadır. EPSP veya İPSP'ler birikir. EPSP veya İPSP ler belli bir eşik değerini geçerse aksiyon potansiyeli oluşur. Eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) genellikle sodyum ya da kalsiyum kanallarının açılmasıyla oluşur. Bazı sinapslarda, potasyum kanallarının kapanmasıyla da benzer potansiyeller oluşabilir. İnhibitör postsinaptik potansiyel (İPSP) potasyum ve ya klor kanallarının açılmasıyla meydana gelir.⁷⁶ EPSP oluşumunda glutamat, İPSP oluşumunda GABA primer rol oynar.

2. 43. İlaçların Etki Yeri Ve Mekanizmaları

Santral sinir sistemi (SSS) ilaçları esas olarak sinapslarda nöromedyatörlerin düzenlenmesine yönelik olayları etkiler. Bu ilaçların etkiledikleri başlıca olaylar şu şekildedir.⁷⁶

1-Nöromedyatör biyosentezinin inhibisyonu: (Hücre içine Ca^{2+} girişi engellenirse nörotransmitter salınımı durur).

2-Sinaptik aralıkta nöromedyatörün re-uptake edilmesinin (presinaptik nörona geri alınmasının) engellenmesi: Amfetamin, kokain,(TAD)Trisiklik, antideprasanlar gibi.

3-Nörotransmitter metabolizmasının engellenmesi: MAO(Monoamin Oksidaz) inhibitörleri sonucu transmitter yoğunluğu ve salınımı artar.

4-Postinaptik membrandaki reseptörlerin bloke edilmesi: Dopaminerjikleri bloke eden fenotiyazinler gibi.

5-Presinaptik uçta bulunan ve buradan nörotransmitterlerin salıverilmesini etkileyen reseptörlerin aktivasyonu veya bloke edilmesi: Örneğin kolinerjik uçlarda bulunan opioid reseptörleri asetilkolin salınımını inhibe etmesi.

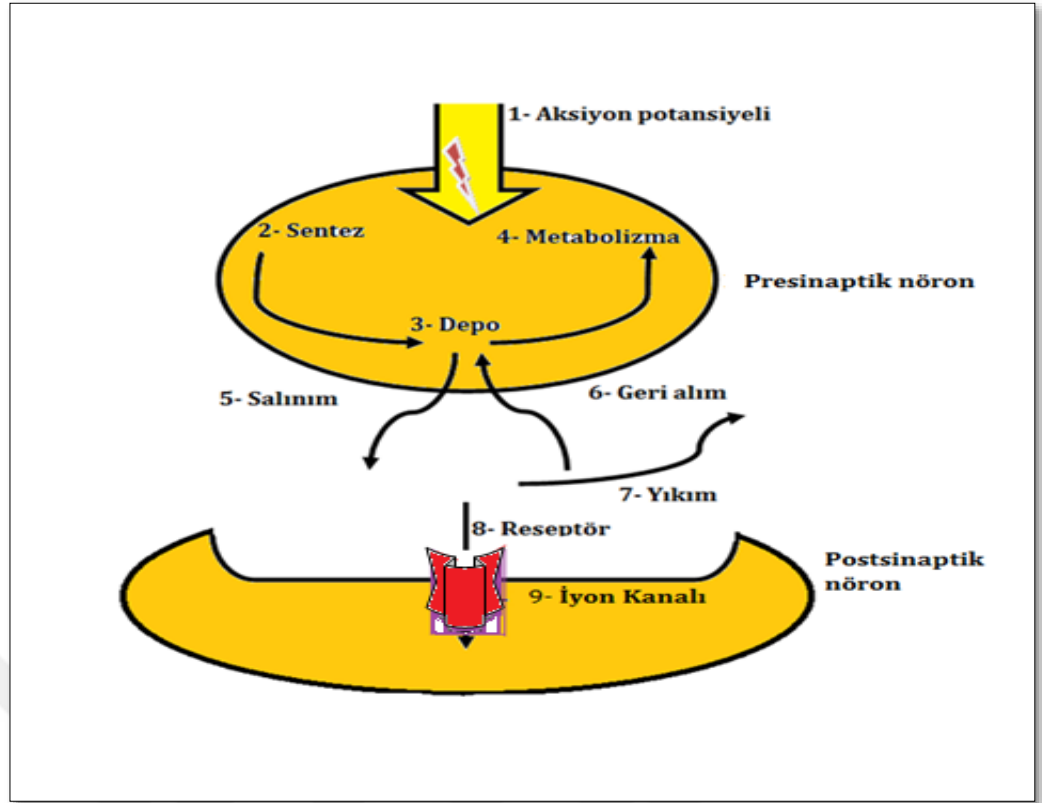
6-Reseptör desensitizasyonu: Agonist ilaçlarla yapılan tedavi sırasında reseptörlerin afinitesi ve dolayısıyla nöromedyatörlerin duyarlılığı azalabilir.

7-Reseptör afinitesi veya sayısının artması: Antagonist nitelikteki bir ilacın uzun süren tedaviden sonra ilaç kesilmesi reseptörlerin bağlama kapasitesini artar.

8-Eksitasyon veya inhibisyondan sorumlu iyon kanallarının reseptör dışı mekanizmalarla bloke edilmesi veya fasilasyonu: (Barbitüratlar iyon kanallarının açılmasını kolaylaştırarak nöronlarda hiperpolarizasyon oluştururlar, ayrıca genel anestezikler de iyon akışını değiştirerek etki gösterirler.)

9-İlacın presinaptik uçta nöromedyatör biyosentezi ile ilgili kademelerde substrat yerine geçmesi: L-dopa, dopaminerjik sinapslarda dopamine dönüşerek etki gösterir.⁷⁸

Bir sinaps bölgesinde meydana gelen olayların şematize edilmiş hali aşağıda (Şekil 2.17) de görülmektedir.

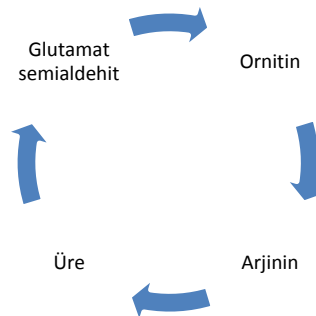


Şekil 2.17. İlaçların etki yeri ve mekanizmaları⁷⁶

2. 44. L-Arjinin($C_6H_{14}N_4O_2$)

L-arjinin (L-Arj), kimyasal formülü $C_6H_{14}N_4O_2$, molekül ağırlığı 174.20 dalton olan alkolde az çözünen, eterde çözünmeyen, solüsyonları havanın CO_2 'ini absorbe eden bir yarı esansiyel aminoasittir.⁸²

Arjinin glutamattan sentez edilir. Üre döngüsü tepkimelerinde ornitin arjinine arjinin üreye çevrilir.



Şekil 2.18. Arjinin ve üre döngüsü

L-arjinin antiepileptik ilaç olarak kullanılan GABA, valproik asit, agmatin ve nitrik oksit in de öncülüdür. L-arjinin de tek başına epilepsi nöbet sayısında azalmalara neden olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir.⁸³ Diğer taraftan L-arjinin, insülin, büyüme hormonu, glukagon ve prolaktin gibi hormonların salınımını stimüle eder.⁸⁴ L-arjinin, başta böbrekler olmak üzere bağırsaklarda karaciğerde sentezlenmektedir.⁸⁵ Diyetle alınan arjinin hızla ince bağırsaklardan emilir. Yaklaşık olarak yarısı bağırsaklarda arjinaz enzimi ile ornitine çevrilir. Bu işlem arjinaz enzimi ile gerçekleşir.⁸⁶

L-arjinin NO, kreatin, agmatin ve ornitine dönüşmesinin yanı sıra t-RNA ile birleşerek protein sentezine de katılabilir.⁸⁷ 1998 yılında Nobel Ödülü, arginin'in nitrik oksit oluşumunda yaptığı etkiyi bulan bilim insanlarına verilmiştir. Yarılanma ömrü verilen doz miktarına bağlı olmakla beraber 76 ± 9 dakika olduğu ifade edilmiştir.⁸⁸

2. 45. Etki Mekanizması

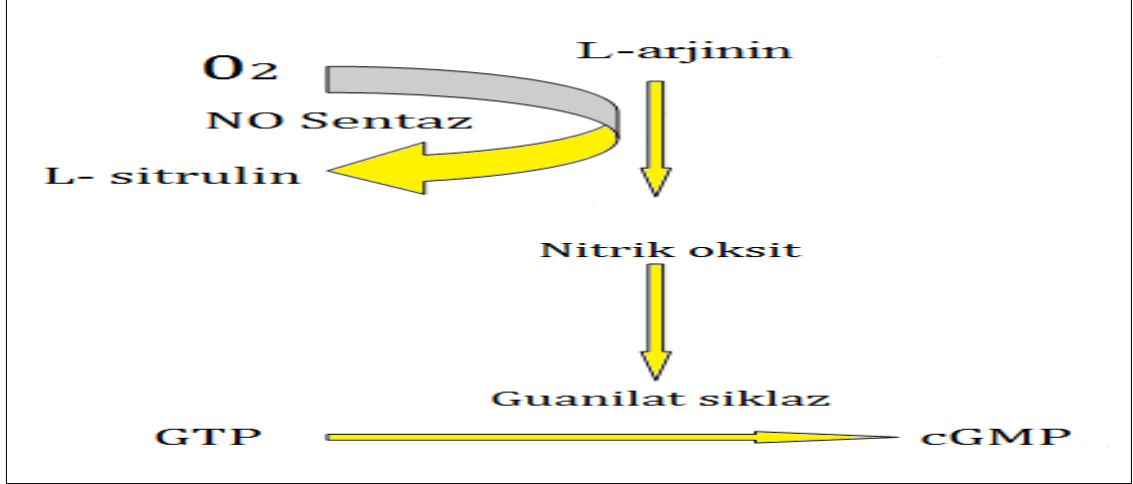
L-arjininin en önemli etkisi vücutta NO'e dönüşerek NO üzerinden fizyolojik olaylara etki etmesidir. NO sentaz enzimi sayesinde önce sitrülün daha sonra nitrik oksit meydana gelir. Guanilat siklaz enzimi ile cGMP yolağına katılır.

L-arjinin alımının katekolaminlerin, insülinin, glukagonun, prolaktinin ve büyüme hormonunun salımını arttırdığı bilinmektedir.⁸⁹ L-arjinin etkili bir immünomodülatördür. L-arjinin takviyesi kanser hastalarında bağışıklık sistemini güçlendirir ve ameliyat sonrası enfeksiyonları azaltır.⁹⁰

Meme kanserli hastalara üç gün, günde 30 g. L-arjinin verilmiş, doğal öldürücü (NK) hücrelerin sayısını, lenfositlerin mitojenik aktivitesini ve lenfokin aracılı öldürücü hücre sitotoksitesini belirgin şekilde arttırmıştır.^{91, 92}

L-arjinin kan glukoz seviyesini kontrol eden hormonları modüle ederek glikozun tükenmesini geciktirdiği belirtilmiştir.⁹³

Arjininin en önemli fizyolojik özelliklerinden bir de nitrik oksit oluşumunda görev alan nitrik oksit sentaz enziminin tek substratı yani nitrik oksit sentaz enziminin etki ettiği tek kimyasaldır.⁹⁴ Ciddi bir yan etkisi de yoktur.⁹⁵



Şekil 2.19. L-arjindən nitrik oksit'in meydana gelişi

2. 46. Nitrik Oksit (NO)

Vasküler tonus nöral ve hümorale birçok faktör tarafından düzenlenir. Bu faktörler arasında yer alan endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF)'ün varlığı ilk defa 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşeme ile gösterilmiştir.⁹² Daha sonra Palmer ve arkadaşları EDRF'nin kimyasal yapısının NO olduğunu ortaya koymuşlardır.⁹⁶

Günümüzde NO'nın vasküler endotelden sürekli olarak salıverildiği ve böylece vasküler tonusun regülasyonunda önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Nitrik oksit düz kas, endotel hücresi ve diğer birçok memeli hücresinde L-arjinin aminoasitinden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentez edilir. Sentez için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), oksijen, kalmodulin ve dört ko-faktöre (hem, flavin mononükleotid, flavin adenin dinükleotid ve tetrahidrobiyopterin) ihtiyaç duyulmaktadır.⁹⁷

NO, vazodilatasyon, sinirsel ileti ve bağımsıklık sisteminin tümör hücrelerini ve parazitleri öldürme gibi özellikleri olan bir maddedir.⁷⁷ Nitrik oksit sentaz enzimi makrofajlarda bulunan formu ile hücrenin parazit ve tümör hücreleri üzerine sitotoksik etki yapar. Sinir dokusu, damar endoteli ve trombositlerde bulunan şekliyle de vazodilatasyon ve sinir iletiminden sorumludur.⁷⁷

Hedef hücrelerde NO çözünür ve guanilat siklazi aktif hale getirir, bu da hücrelerde cGMP(3,5-döngüsel GMP) düzeyinin artmasına neden olur. MSS de hem araşidonik asit hem karbon monoksitin retrograd(geriye doğru) haberci olduğunu destekleyen birçok kanıt bulunmaktadır. Yani NO postsinaptik uçtan sentezlendikten sonra presinaptik uçtan nörotransmitter salınımını etkileyebilmektedir. Buna retrograd haberci denir.⁷⁷

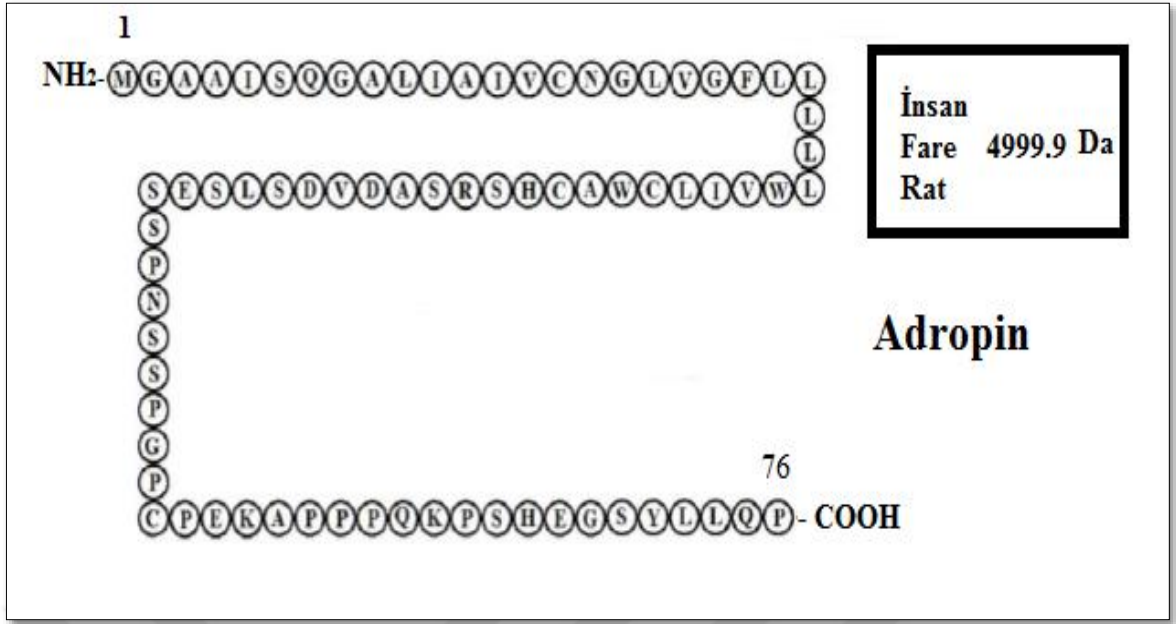
2. 47. NO (Nitrik Oksit) ve Epilepsi

Nitrik oksit sinaptik iletiyi artırmaktadır. Bunu 4 temel yolla gerçekleştirmektedir.

- 1-Hücre içindeki cGMP seviyesini artırarak hücrenin uyarılabilirliğini etkilemesi,
- 2-Kalsiyum iyon dengesini değiştirmesi,
- 3-G proteinlerini ribozillemek suretiyle aktivitelerini etkilemesi,
- 4-Protein fosforilasyonuna neden olarak hücre aktivitesinde değişiklikler yapması.³

2. 48. Adropin

Adropin terimi latince ateş anlamındaki adura ve katı veya sıvı yağlar anlamındaki pinquis kelimelerinin ilk üç harflerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Adropin ilk kez 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından beyin ve karaciğer dokusundan elde edilmiştir.⁷ Adropin enerji homeostazisiyle ilişkili 9. kromozomda bulunan enerji dengesi ile ilgili enerji genleri (**Energy-Homeostasis-Associated (ENHO)**) tarafından kodlanmış,⁷⁶ aminoasit içermekte ve 4499.9 dalton (Da) molekül ağırlığına sahip protein yapısında olan bir bileşiktir. İnsan fare ve sıçanlarda adropinin aminoasit dizilimi tamamen aynıdır.



Şekil 2.20. Adropinin aminoasit dizilimi

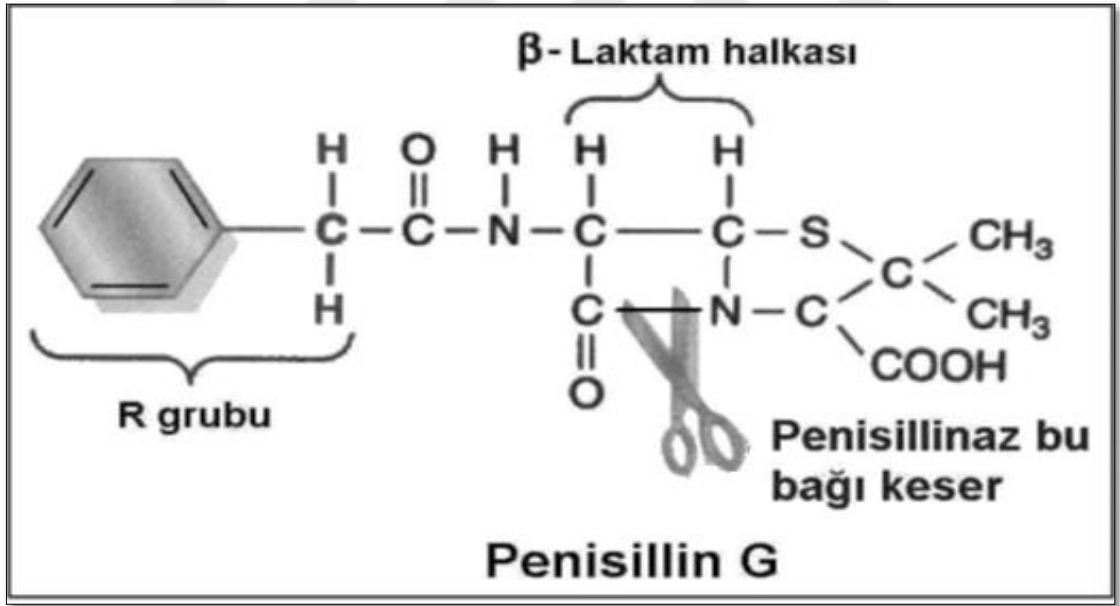
Adropin Merkezi Sinir Sistemi (MSS)’de hipotalamik alanlarda ekspresyonu başlangıçta beslenme davranışları üzerine etkileri olabileceği araştırılmıştır. Lovren ve arkadaşları, adropinin, Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör2 (VEGFR2) ve Fosfatidilinozitol-3kinaz-Akt üzerinden endotelial nitrik oksit (NO) sentezini ayarladığını göstermişlerdir. Kalp, böbrek, akciğer, pankreas ve umbilikal ven gibi çeşitli organların dışında merkezi sinir sisteminden de sentezlenmektedir.²² Santral sinir sisteminde adropin salgılanması nöropeptid olarak bir role sahip olduğuna öne sürülmektedir. Metabolik homeostaziste örneğin glukoz homeostazisi, yağlı karaciğer ve obeziteden kaynaklanan dislipidemi (kanda doğal olarak bulunan kan yağlarının normalden fazla bulunması) iyileştirdiği, diyetin tetiklediği obeziteyi geciktirdiği belirtilmektedir.⁷

Adropin eksikliğinde kilo alma ve insülin rezistansında artış olduğu görülmüştür.⁹⁸ Adropin’in dolaşımına beyne geldiği, beyin sapı gibi çeşitli bölgelere beslenme durumuyla ilgili uyarılar göndererek enerji dengesini ayarladığı bilinmektedir. Kandaki normal adropin konsantrasyonu 3.1 ng/ml (nanogram/mililitre) ile 4.5 ng/ml arasında değişir.⁹⁹

İnsan sütündeki normal adropin konsantrasyonu yaklaşık 9-14.5 ng /mL arasındadır.¹⁰⁰ Adropinin yarılanma ömrü ise 3-30 dakika arsında olabileceği bildirilmiştir.⁹⁹

2. 49. Penisilin

Penisilin terimi kimyasal olarak benzer yapıda bir grup antibiyotik için kullanılmaktadır. Moleküler formülü $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ şeklinde gösterilir. *Penicillium* cinsi küflerin kültürlerinden elde edilen penisillinlere doğal penisilinler adı verilir. Bütün penisilinlerin prototipi penisilin G olup Alexander Fleming (1881-1955) tarafından 1928 yılında Londra’da keşfedilen ilk antibiyotiktir. *Penicillium chrysogenum* tarafından üretilen penisilin G oldukça dar bir spektrumu olmasına rağmen β -laktamaz üretmez. Diğer tip doğal penisilinler ise aynı organizmanın değişik besiyerlerinde üretilmesiyle elde edilirler. Üretilen antibiyotiğin yan zinciri(R grubu) besiyerinde bulunan farklı maddelere göre değişir.¹⁰¹



Şekil 2.21. Penisillin G’nin kimyasal yapısı¹⁰¹

Penisilinin çekirdek yapısına farklı kimyasal gruplar eklenmek suretiyle doğal olarak rastlanmayan çok sayıda değişik penisilin elde etmek mümkündür. Bunlara semisenetik penisilinler adı verilir.¹⁰¹

Semisentetik penisilinlerin doğal penisilinlere göre değişik avantajları vardır. Meselâ bunlar doğal penisilinlere göre asitlere daha dayanıklıdır. Dolayısıyla oral olarak alınmaları mümkündür. Ayrıca β -laktamaz aktivitesine dirençli ve doğal penisilinlere göre çok daha geniş spektrumludur. Bunlardan ampisillin, penisilin V, oksasillin aside dayanıklı semisentetik penisilinlerdir. Bunlar ağız yoluyla verilebilirler.

Metisillin ve nafsillin ise β -laktamaza dayanıklı olan yarı sentetik penisilinlerdir. Bunlar penisilin G'ye göre çok daha az etkili olmalarına rağmen penisillinaz üreten bakterilere karşı kullanılmaları tavsiye edilir. *Streptomyces clavuligerus* tarafından üretilen bir β -laktam bileşiği olan klavulanik asit antimikrobiyal etki olarak fazla güçlü olmayan ancak β -laktamazları güçlü şekilde inhibe eden bir maddedir. Bu maddeye benzer olarak sulbaktam adı verilen yarı sentetik bir madde daha üretilmiştir. Bu maddeler β -laktamaza duyarlı olan ampisillin, amoksisillin gibi antibiyotiklerle kombine edilmek suretiyle β -laktamazdan dolayı bu antibiyotiklere dirençli olan mikroorganizmalara karşı uygulanmaktadır.¹⁰¹

Penisilinler en az toksik olan antibiyotiklerdir. Ancak bu ilaçları alan hastaların yaklaşık 1/20'sinde allerjik reaksiyonlar gelişmektedir. Bu reaksiyonlar genellikle hafif şekilde kızarıklıklar halinde görülür. Ancak bazen çok ciddi şekilde anafilaksi gelişebilir ve hasta 15 dakika içerisinde kaybedilebilir.¹⁰¹

Günümüzde en çok kullanılan deneysel epilepsi modeli penisilin kaynaklı epilepsi modelidir.³

Penisilin sistematik yoldan uygulanabildiği gibi enjeksiyonla direk cerebral korteks içine verilerek de epileptik nöbetler oluşturulmaktadır.¹⁰¹ Penisilinle epilepsi oluşturmayı ilk kez Walker ve Johnson denemiştir.¹⁰²

Penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli (PE), penisilin'in gama-aminobutirik asit (GABA) sistemi ile etkileşmesi sonucunda, GABA'nın inhibisyon etkisini ortadan kaldırarak, kortikal nöronlarda aşırı deşarjların sonucunda akut fokal epilepsinin meydana gelmesine neden olmaktadır. Penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite fokal olarak başlayıp jeneralize epilepsiye dönüşür.^{4,5}

2. 50. Üretan

$\text{NH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ formülüyle gösterilen beyaz kristal yapıda karbamik asitin esteri olan katı maddedir. Özellikle tavşan, kobay, sıçan ve kuşlar gibi labartuvar hayvanlarında genel anestezi madde olarak kullanılmaktadır. Rat için dozu i.p. 780 mg/kg'dır. Anestezi hızlı başlar, süresi uzundur (+24 saat), ağrılı uyaranlara yanıt minimaldir, analjezi orta ve belirgin ağrılı işlemler için yeterlidir.¹⁰³ Aşağıdaki tabloda ratlarda gram başına verilmesi gereken üretan miktarları gösterilmektedir.

Tablo 2.6. Ratlara gram başına verilen üretan miktarı³

Üretan % 25 lik solüsyon şeklinde hazırlanır, 25 g üretan 100 cc disitile su ile dilüe edilir.		
Hayvan Ağırlığı(g cinsinden)	Üretan Dozu(cc cinsinden)	Üretan Dozu(g cinsinden)
180 g	0.90 cc	0.2250 g
190 g	0.95 cc	0.2375 g
200 g	1.00 cc	0.2500 g
210 g	1.05 cc	0.2625 g
220 g	1.10 cc	0.2750 g
230 g	1.15 cc	0.2875 g
240 g	1.20 cc	0.3000 g
250 g	1.25 cc	0.3125 g
260 g	1.30 cc	0.3250 g
270 g	1.35 cc	0.3375 g
280 g	1.40 cc	0.3500 g
290 g	1.45 cc	0.3625 g
300 g	1.50 cc	0.3750 g
310 g	1.55 cc	0.3875 g
320 g	1.60 cc	0.4000 g
330 g	1.75 cc	0.4125 g
340 g	1.80 cc	0.4250 g
350 g	1.75 cc	0.4375 g

2. 51. Elektroansefalografinin (EEG) Temelleri

Hayvanlarda beyin, merkezi kontrol organ olarak tüm diğer organların işlevlerini denetler ve yönetir. Bu işlevlerini elektriksel aktivitenin eşlik ettiği birçok olaylarla meydana getirir. Bu elektriksel aktivitenin kafatası çevresine yerleştirilen elektrotlar yardımı ile kayıt alınmasına ya da yazdırılmasına elektroansefalografi(EEG) denir.

EEG ile ilgili ilk çalışma 1875 yılında Hans Berger (1873–1941), Richard Caton (1842–1926), adında iki Alman bilim insanı tarafından yapılmış. Kayıtlar ise 1924 yılında Hans Berger tarafından gerçekleştirilmiştir. Beyin faaliyeti sırasında kendiliğinden oluşan sürekli ritmik elektriksel potansiyel değişimlerin kaydedilmesi beyin fonksiyonları hakkında önemli bilgilerin göstergesidir.¹⁰⁴

EEG serebral korteks üzerine yerleştirilen elektrotlar arasında kalan nöron grubunun sinapslarında ki EPSP ve İPSP lerin toplamını verir. EEG normalde EMG, EKG gibi vektörel bir büyüklüktür. Vektörlerin birçok özelliklerini taşımaktadır. EEG bir başka ifadeyle serebral korteks yüzeyine yerleştirilen iki elektrot arasında kalan alanda zaman içinde oluşan sinir hücrelerinin potansiyel farklarının kaydedilmesidir.³ Fiziksel anlamda tam periyodik değildirler. Ancak ritmik olarak meydana gelen bu potansiyel dalgalanmaların frekansları, 0.5-70 Hz, genlikleri ise 5-400 μ V arasında değişir.⁵⁸

EEG eğrilerinin biçimi ise beynin fizyolojik ve psikolojik koşullarına bağlı olarak değişiklikler gösterir. Beyin kabuğuna elektrotları yerleştirerek veya mikroelektrotlarla beyin dokusu içine girerek sinyallerin 3-4 kat daha büyük genliklerle kaydetmek mümkündür. Bu şekildeki kayıt biçimine (ECoG) adı verilir.⁵⁸ Beynin sağ ve sol tarafından alınan kayıtlar aynı değildir farklılık arz ederler.⁶⁵

2.52. EEG Dalgaları

Normal bir EEG sinyali birçok frekans içerse de herhangi bir anda belirli bir frekans bölgesi başattır. Beyin aktivite düzeyi yükseldikçe EEG dalga frekansı da yükselmekte, genlikleri (amplitude) ise azalmaktadır. Yeni doğanlarda 3-4 Hz frekanslar egemen iken 2-3 yaş aralığında egemen frekanslar 6-7 Hz arasında, yetişkinlerde ise 8-12 Hz arasında oluşmaktadır.⁵⁸

EEG dalgaların EKG de olduğu gibi özel biçimleri yoktur. Rastgele potansiyel değişimleri andırır. EEG dalgaları değerlendirilirken en önemli iki parametre olan 1-Frekans, 2-Genlik çok önemlidir. EEG spektrumu, dalgaların içerdikleri başat frekansa göre adlandırılır.⁵⁸

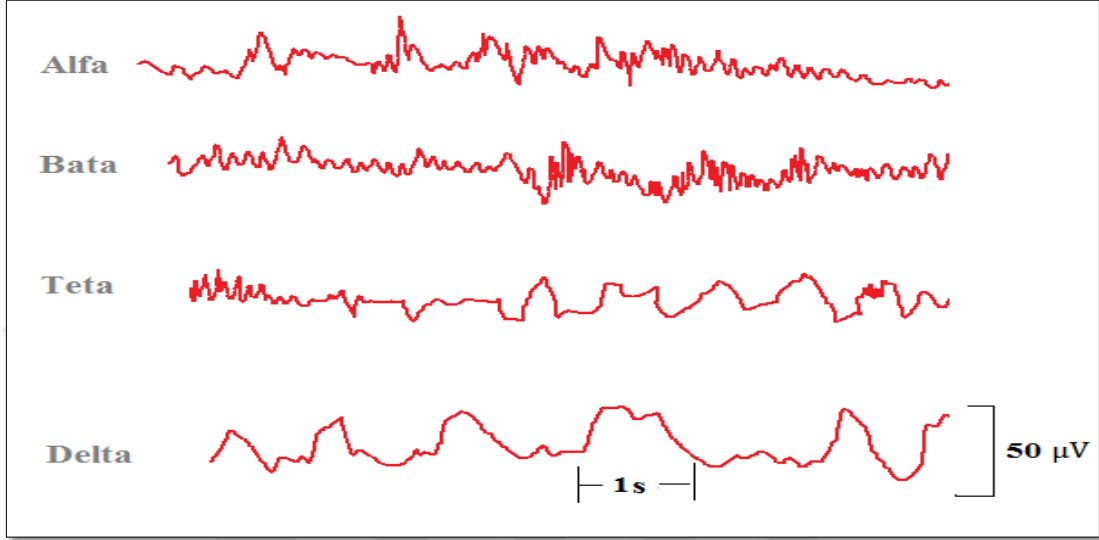
Bunlar Alfa (α), Beta(β), Teta (θ), Delta (δ) dalgalarıdır.

Alfa (α) dalgaları; Frekansları 8-13Hz genlikleri 2-10 μ V arasında olan dalgardır. Uyanık bireylerin dış uyaranların olmadığı gözlerin kapalı olduğu durumlarda ortaya çıkar. Oksipital bölgeden alınan kayıtlar de en belirgin biçimde görülür. Derin uykuda iken alfa dalgaları görülmez.⁵⁸

Beta (β) dalgaları; Frekansları 13 Hz den daha yüksek, genlikleri 1-5 μ V arasında olan bu dalgalara herhangi bir durum karşısında dikkat kesilme esnasında, zihinsel iş yapmada, duyuşal bilgilerin işlenmesi sırasında, hızlı göz hareketlerinde rastlanmaktadır. Beynin periyetal ve frontal bölgelerinden alınan kayıtlarda çok belirgin gözükür. Beynin en yüksek aktivite durumuna karşılık gelir.⁵⁸

Teta(θ) dalgaları; Frekansları 4-8Hz, genlikleri 5-100 μ V arasında olan bu dalgalar bireylerde rüyalı uyku, orta derinlikte anestezi durum gibi beynin düşük aktivite durumlarında ve stres altında iken karşılaşılmaktadır. Çocuklarda belirgindir.⁵⁸

Delta(δ) dalgaları; Frekansları 0.5-4Hz, genlikleri 20-400 μ V arasındadır. Bu dalgalara derin uyku genel anesteziik durum gibi beynin çok düşük aktivite gösterdiği durumlarda karşılaşılr.⁵⁸ Süt çocuklarında ve ciddi beyin hasarlarında ortaya çıkar.⁵⁸



Şekil 2.22. Normal EEG’de Alfa, Beta, Teta ve Delta dalgaları

3. MATERİYAL VE METOD

3. 1. Deney Hayvanları

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun **22.02.2018/2-30** nolu kararıyla ve Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğün **PRJ 2015/208** nolu proje desteği alındıktan sonra başlanılmıştır. Çalışmada 40 adet 16-18 haftalık 280-300 g. dişi Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan sıçanlar T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Erzurum Veteriner Kontrol Enstitüsü Deney Hayvanları Biriminden alınmıştır. Deneysel çalışmalar ise Atatürk Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalındaki Fizyoloji araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan sıçanlara yem ve su kısıtlanmasına gidilmeden yeterli miktarda içme suyu ve standart yem verilmiştir.

3. 2. Kullanılan Malzemeler

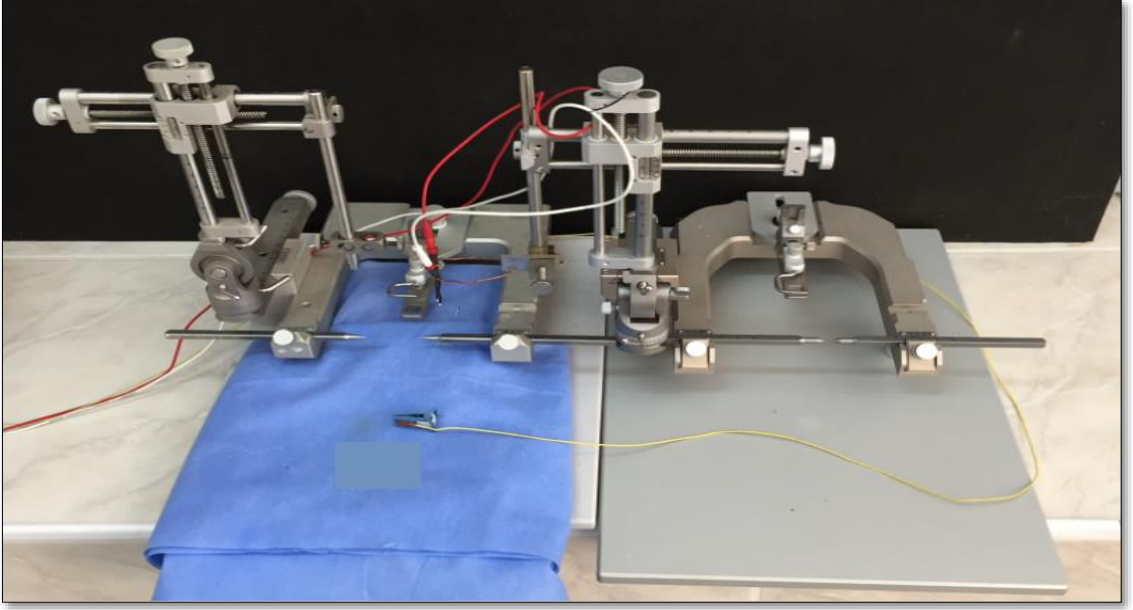
Stereotaksi Cihazı: Rodent Stereotaxic Instruments,[®] Harvard Apparatus.

Amerika Birleşik Devletleri(ABD) (Şekil 3.1)

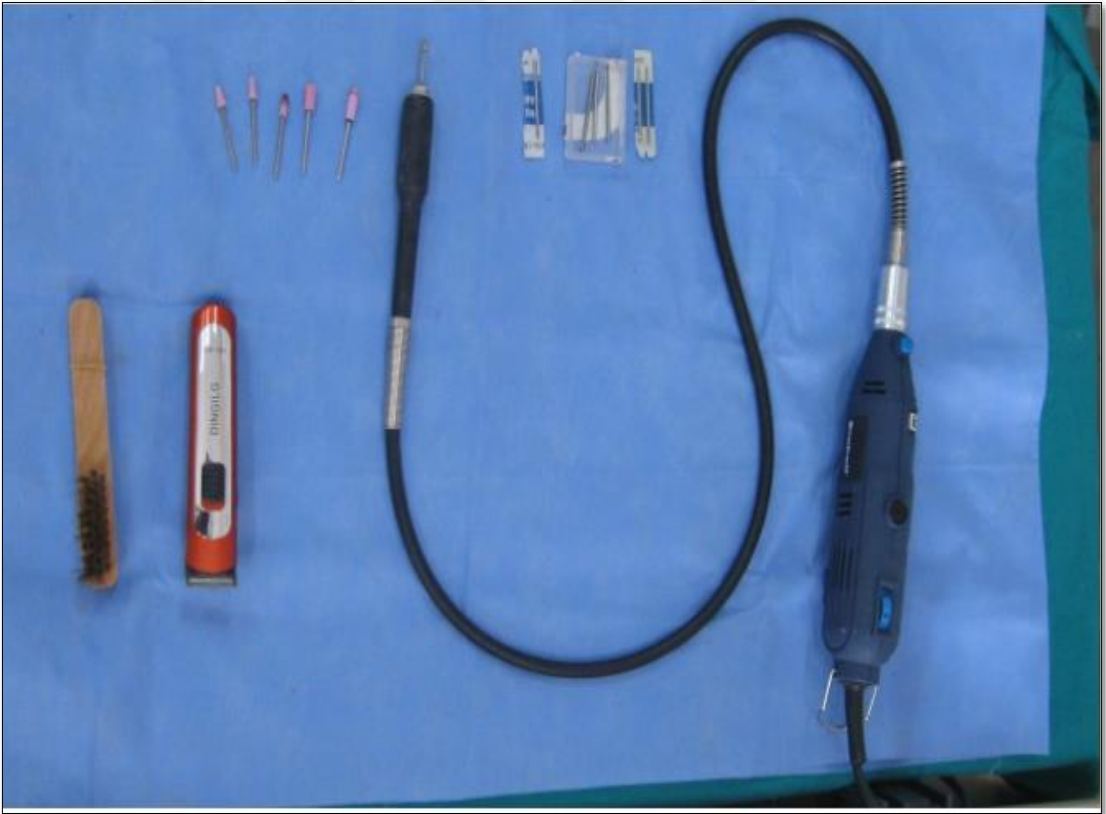
Mikrotur Cihazı: Einhell BT-MG 135, Germany (Şekil 3.2)

Elektrokortigografi Cihazı: Biopac System MP 100, ABD (Şekil 3.3)

Mikroenjektör: Hamilton 10µL 710SNR Syringe, ABD (Şekil 3.4)



Şekil 3.1. Stereotaksi cihazı



Şekil 3.2. Mikrotur cihazı



Şekil 3.3. Elektrokortigrafi cihazı



Şekil 3.4. Mikroenjektör

3. 3. Kimyasal Maddeler ve Uygulama Şekilleri

Üretan:

Moleküler Formülü: $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Moleküler ağırlığı: 89.09 g/mol

Uygulama şekli: 1 g üretan tartılıp 4cc distile suda çözüldükten sonra cerrahi işlem uygulamasından önce 1.25g/kg. dozda % 25'lik çözelti hazırlanıp, intraperitoneal (i.p) yolla uygulandı. Sıçanlara uygulanan üretan miktarı (Tablo 3.1) de gösterilmiştir.

Penisilin G Potasyum:

Moleküler formülü: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{KN}_2\text{O}_4\text{S}$

Molekül ağırlığı: 372.48 g/mol

Uygulama şekli: Epileptiform aktivite oluşturmak üzere toz halindeki penisilin-den 67 mg tartılıp 0.5 cc distile su ile çözüldükten sonra 500 IU (2.5 µl) doz 2.5 µL hacimde olacak şekilde intrakortikal(i.c.) yoldan uygulandı. Sol kortekse, bregma'dan 3mm laterale 2 mm, posteriyora 2mm ventrale olacak şekilde koordinat belirlenerek hamilton mikroenjektör kullanılarak verildi.

Adropin:

Moleküler formülü: 76 aminoasit içermekte

Molekül ağırlığı: 4499.9 dalton (Da)

Uygulama şekli: 300 g'lık hayvanlar için 300 µl enjeksiyon (10 g/10µl) şeklinde hamilton mikroenjektör kullanılarak verildi.

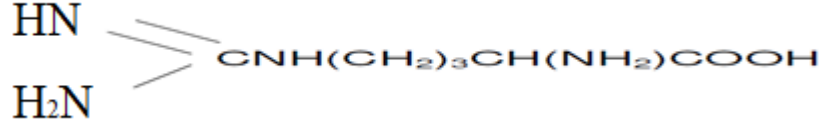
Çalışmada Kullanılan adropin hormonu Phoenix pharmaceuticals (USA) firmasından temin edilmiştir. Çalışma zamanına kadar -20°C de buzdolabında saklanmıştır. Çalışma günü her gün için uygulanacak miktarda çıkarılarak saf su ile çözeltisi hazırlanmıştır.

L-arjinin:

Moleküler formülü: C₆H₁₄N₄O₂

Molekül ağırlığı: 174.20 g/mol

Kimyasal yapısı:



Uygulama şekli: Bu çalışmamızda kullandığımız L-arjinin Havan İlaç ve Kimya Sanayiden elde edilmiştir. Arjinin antiepileptik ilaç olan Valproik asit ve Nitrik oksit'in öncülüdür. Dozlar daha önce incelenen literatüre göre belirlendi. 4 g. L-arjinin tartılıp 4 cc distile suda çözüldükten sonra 1250 mg/kg i.p. olacak şekilde bazal kayıt sonrası uygulandı.¹⁰⁵ L-arjininin sıçanlara verilme miktarları (Tablo 3.1) gösterilmiştir.

3. 4. Deney Grupları

1. Kontrol Grubu(n=8): Anestezik madde olan üretan 1.25g/kg dozda %25'lik çözelti hazırlanıp, 1.500 µl intraperitoneal (i.p) yolla uygulandı bu şekilde ECoG kayıtları 250 dk. süre ile alındı.

2. Penisilin Grubu(n=8): Penisilin 500 IU (2.5µL) i.c olarak verildi, bunlardan da ECoG kayıtları 250 dk. olarak alındı.

3. Penisilin+Adropin Grubu(n=8): Penisilin 500 IU (2.5µL) i.c ve adropin 300µL(10g/ 10µl) i.p olarak verilip 250 dk. ECoG kayıtları alındı.

4. Penisilin+L-arjinin Grubu(n=8): Penisilin 500 IU (2.5µL) i.c. ve L-arginin 1250 mg/kg i.p. olarak verildi ve ECoG kayıtları 250 dk. olarak alındı.

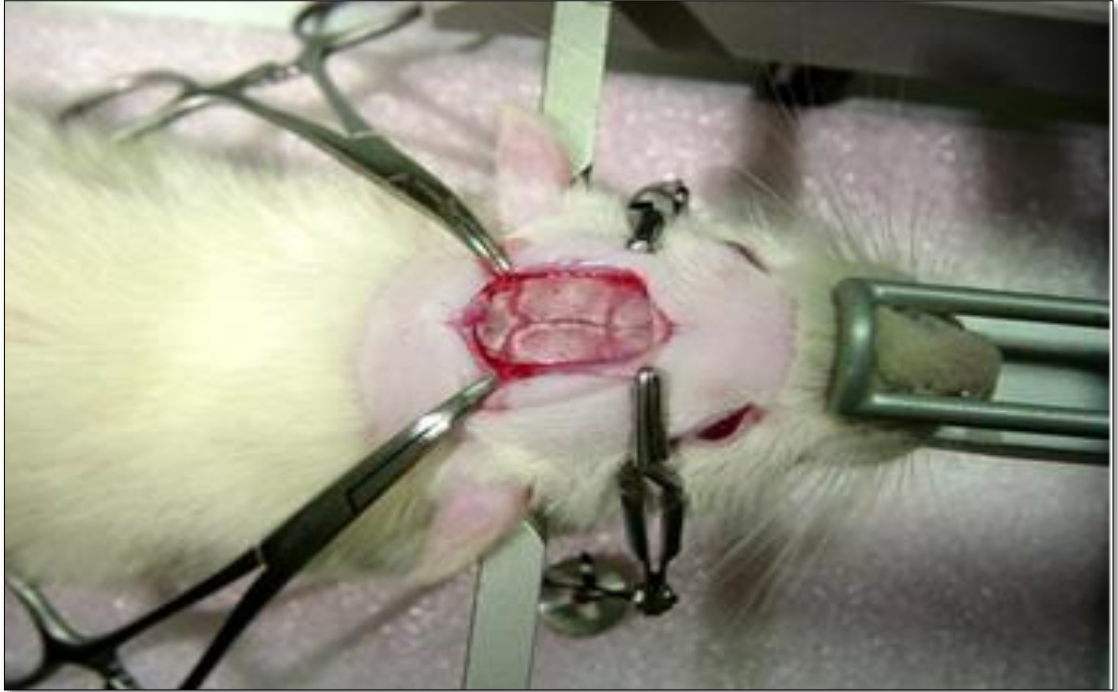
5. Etkileşim Grubu(n=8): Penisilin 500 IU (2.5µL) i.c, L-arjinin 1250 mg/kg. i.p. ve adropin 300µL(10g/ 10µl) i.p. olarak verilip ECoG kayıtları 250 dk. süreyle alındı.

3. 5. Anestezi ve Cerrahi İşlemler

Operasyondan bir gün önce Erzurum Veteriner Kontrol Enstitüsü Deney Hayvanları Biriminden alınan sıçanlar Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalındaki Fizyoloji araştırma laboratuvarına nakledildi. Deney sürecinde sıçanlar doğal aydınlık/karanlık döngüsü olan sabit ısı (22 ±3°C) odada sınırsız yem ve su sağlanarak tutuldu. Deney öncesinde hazırlanan %25'lik üretan çözeltisinden aşağıdaki tabloda belirtilen hayvan ağırlıklarına göre i.p. yoldan kasık bölgesinden verilerek anesteziye alındılar. Sıçanların baş bölgesinin üst kısmında ki tüyler temizlendi. Operasyon masasına alınan sıçan cerrahi aletler yardımıyla önce kafa derisi rostrokaudal düzlemde, ortalama 3 cm uzunluğunda açıldı. Sol somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldı. Daha sonra kafatası kemiği mikrotur cihazı ile inceltirilerek kaldırıldı. Zamanla sürtünmeden kaynaklanan ısıyı düşürmek için serum fizyolojik sıvıya batırılan spançlar ile açılan kafatası bölgesine tampon uygulanarak ısı düşürüldü. Kafatası kemiği uzaklaştırıldıktan sonra hemen altında bulunan duramater zar beyin dokusuna zarar vermeden kaldırıldı. Kanamalarda da aynı şekilde tampon uygulanarak önlenmeye çalışıldı. Beyin dokusuna kadar inildikten sonra Stereotaksi cihaza sıçanın sabitlenmesi sağlandı.(Şekil.3.6) Stereotaksi cihazına sabitlenen hayvanın beyin dokusu üzerine +, - elektrotlar yerleştirildikten yaklaşık 1-2 dakika bu haliyle bazal aktivite kayıtları alındı.(Şekil 3.7) 1-2 dakika sonra i.c. olarak mikro enjektörle penisilin verildi. Penisilin verilen tüm hayvanlarda bazal EEG aktivitesinin baskılandığı ECOG kaydı gözlemlendi. Bu dönemden 6-10 dakika sonra başlayan epilepsi ataklarının devam ettiği 60. dakikada bir kararlılık düzeyine ulaştığı görüldü .(Şekil-3.8) Kayıtlar Biopac MP 100 modülü ile gerçekleştirildi.(Şekil 3.9)

Tablo 3.1. Gram başına ratlara verilen üretan ve L-arjinin dozları

Üretan % 25 lik solüsyon şeklinde hazırlanır, 25 g üretan 100 cc disitile su ile dilüe edilir.		
Hayvan Ağırlığı(g cinsinden)	L-arjinin Dozu (cc cinsinden)	L-arjinin Dozu (g cinsinden)
180 g	0.90 cc	0.2250 g
190 g	0.95 cc	0.2375 g
200 g	1.00 cc	0.2500 g
210 g	1.05 cc	0.2625 g
220 g	1.10 cc	0.2750 g
230 g	1.15 cc	0.2875 g
240 g	1.20 cc	0.3000 g
250 g	1.25 cc	0.3125 g
260 g	1.30 cc	0.3250 g
270 g	1.35 cc	0.3375 g
280 g	1.40 cc	0.3500 g
290 g	1.45 cc	0.3625 g
300 g	1.50 cc	0.3750 g
310 g	1.55 cc	0.3875 g
320 g	1.60 cc	0.4000 g
330 g	1.75 cc	0.4125 g
340 g	1.80 cc	0.4250 g
350 g	1.75 cc	0.4375 g



Şekil 3.5. Somatomotor korteks üzerindeki yumuşak dokunun uzaklaştırılması¹⁰⁶



Şekil 3.6. Stereotaksi cihaza sıçanın sabitlenmesi ve elektrotların yerleştirilmesi

3.6. Elektrofizyolojik Kayıtlar

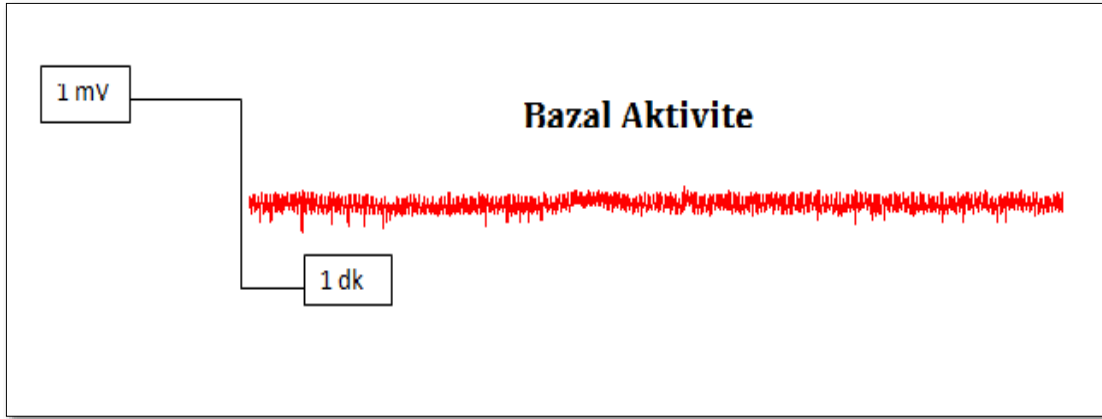
Operasyon sonrası sıçanlar stereotaksik cihazına sabitlendi. (Şekil 3.6) Açılan beyin dokusunun üzerine biri + diğeri – olmak üzere 2 adet Ag top elektrot, 1 adet ise klemp şeklinde toprak elektrotlar kullanıldı. Pozitif olan elektrot bregmanın ön tarafına negatif olan elektrot ise bregmanın 3-4 mm arka tarafına yerleştirildi. Toprak elektrot jel sürülerek sağ kulağa takıldı. Açılan beyin dokusu üzerine elektrotlar yerleştirildikten sonra Ag elektrotları çevre dokudan yalıtmak için sıvı vazelin açık beyin dokusu üzerine damlatıldı. Elektrotlarla alınan kayıtlar önce MP 100 EEG modülüne aktarılarak yükseltilecek sinyaller MP 100 A-CE (Biopac Systems, USA) veri kayıt sistemine aktarıldı. MP 100 ile alınan analog kayıtlar sayısal hale dönüştürüldükten sonra AcqKnowledge 3.9.1 (Biopac Systems, USA) yazılımı ile bilgisayara aktarıldı. Aktarılan bu veriler daha sonra istatistiksel değerlendirmelerde kullanılmak üzere saklandı.

Kayıt işlemleri için sıçan hazırlanıp stereotaksik cihaza takıldıktan sonra elektrotlar bağlanıp kayıt alınmaya başlandı. Bazal aktivite kaydı için 1-2 dakika kadar beklenildi.

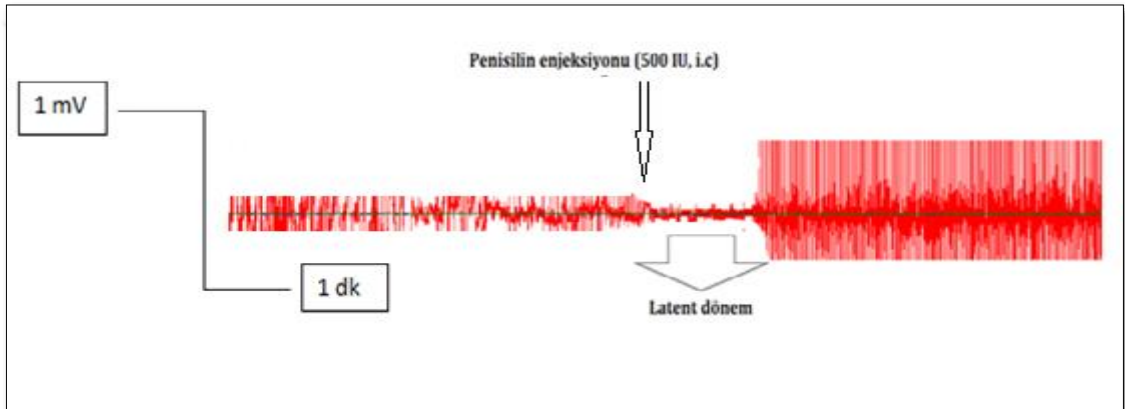
Sonrasında penisilin 2.5µL i.c. olarak verilerek, ilk epilepsi dalgasının oluşması için 4-5 dk. beklendikten sonra adropin ve L-arjinin i.p. olarak belirlenen dozlarda verildi ve ECoG kayıtları 240 dk. olarak alındı. Beyine i.c olarak uygulanan tüm enjeksiyonlar Bregma'dan 3mm sol laterale, 2mm posteriyora ve 2mm ventrale doğru gerçekleştirildi.

3. 7. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

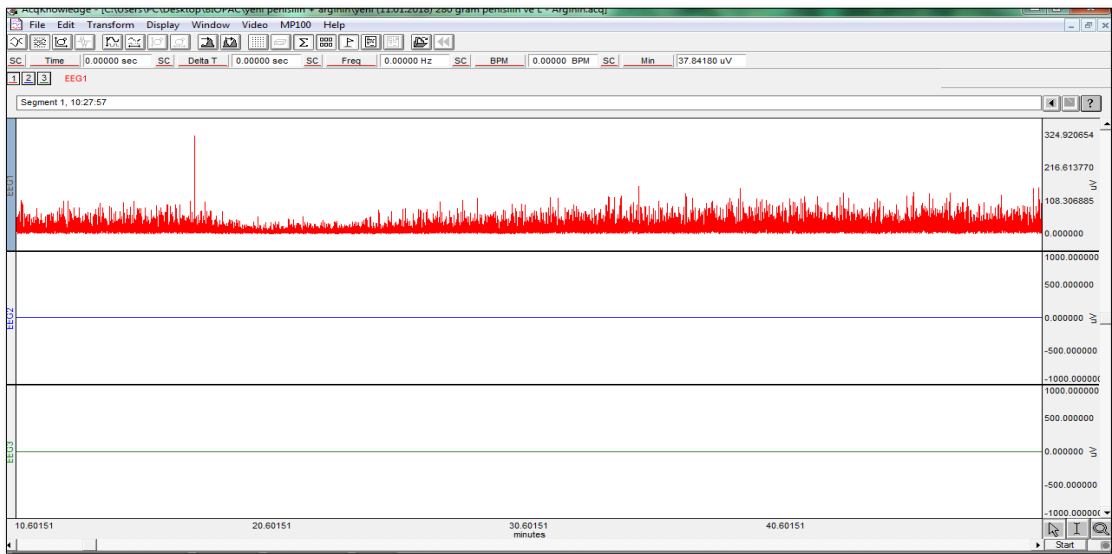
Deneylere başlarken bütün sıçanlardan ilk olarak 1-2 dk bazal aktivite kayıtları alındı. Daha sonra penisilin 500 IU (2.5 µl) i.c. enjeksiyonundan sonra 4-5 dk arasında ilk spike-dalga kompleksleri ile karakterize olan epileptiform aktivite oluştu. Spike dalgaları oluşmaya başladıktan sonra adropin grubuna adropin 300µL i.p. L-arjinin grubuna 1250 mg/Kg.i. p. olarak, etkileşim grubuna ise belirtilen miktarlarda penisilin adropin, arjinin birlikte verildi. Spike dalgalarının yaklaşık 60 dakika sonra kararlı bir düzeye ulaştığı görüldü. Deneylerde ECoG aktivitesi penisilin enjeksiyonundan itibaren 250 dakika süreyle kaydedildi. Spike frekansı ve amplitüd değerleri 10 dakikalık dönemlerin sonunda ki veriler dikkate alınarak hazırlanmıştır. İstatistiksel değerlendirme için 10 dk'da bir alınan, bu değerler kullanıldı.



Şekil 3.7. Bazal aktivitenin kayıt görüntüsü¹⁰⁷



Şekil 3.8. Penisilin enjeksiyonu yapıldıktan sonra alınan görüntü¹⁰⁷



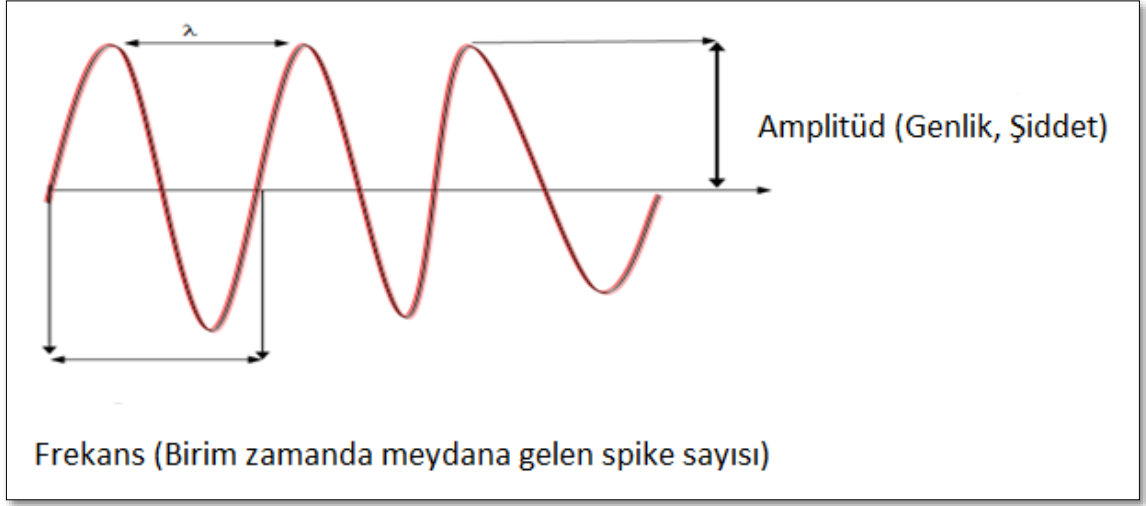
Şekil 3.9. EEG kayıtlarının monitörden görüntüsü

3. 8. İstatistiksel Analiz

Biopac MP 100 modülü ile alınan veriler AcqKnowledge 3.9.1 yazılımı ile sayısal verilere dönüştürüldü. Her saniye kayıt alındı, ancak saniyeler dakikalık, dakikalarda on dakikalık bölümlerde gruplandı. On dakikalık bölümler üzerinden spike(epileptiform nöbet dalgaları) sayısını gösteren delta değerleri ile spike'lerin ortalama amplitüdleri ya da genlik (peak to peak) değerleri okunarak rakamsal veriler elde edildi. Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler; ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, spike frekansı amplitüd ve P değerleri olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İkiiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için, Kruskal Wallis testi, sonrasında post-hoc testleri kullanıldı. İkiiden fazla bağımlı grup değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda Repeated Measures ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Friedman testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

3. 9. Spike Frekansı ve Amplitüdü

Frekans: Birim zamanda (genellikle dakika olarak alınır) oluşan dalga ya da diken sayısına denir. Bu çalışmada epilepsi kayıtları alındığı için epilepsi dalgası epilepsi dikenini anlamına gelen spike terimi kullanılmaktadır. Diken süresi 50-80 ms olan EEG dalgasıdır. Birim zaman (genellikle birim dakika) içinde meydana gelen spike sayısına spike frekansı denir. Aynı zamanda oluşan epilepsi dalgalarının şiddetine de amplitüd ya da genlik denir. Genlik: Bir dalga çukuru ile dalga tepesi arasında ki mesafenin yarısına denir. Dalgaların genliği arttıkça şiddeti artar.(Şekil 3.10)



Şekil 3.10. Frekans, Amlitüd(genlik) grafiği

3.10. Diken Dalga Kompleksi

Diken dalga kompleksi süresi 70 ms olan bir diken dalga ile süresi 200-500 ms arasında olan bir başka diken dalga çiftine denir. Süresi 70-200 ms olan dalga keskin dalga, süresi 125 ms' den fazla olan dalga yavaş dalga, birlikte gelen çoklu diken dalgalara ise diken dalga kompleksi denir. Epileptik nöbetleri durduran kimyasal maddeler için anti-konvülsan, epilepsi tablosunun ortaya çıkmasını önleyen maddeler için ise anti-epileptojenik terimleri kullanılmaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmalarda ilk önce sadece anestezi altında bazal aktivite kayıtları alındı. Daha sonra penisilin intrakortikal olarak enjekte edildi. Çalışmanın devamında penisilin-arjinin, penisilin-adropin ve etkileşim grupları üzerinde spike frekansı ve amlitüd değerlendirmeleri için EEG kayıtları yapıldı. Bazal aktivite de beklenildiği gibi herhangi bir spike oluşmadı. Daha önceden hazırladığımız penisilin'den 500IU (2.5µL) İntracortikal (beyin içine) enjekte edildikten sonra 4-5 dakika içinde epileptiform aktivitenin başladığı görüldü. Daha sonra epileptik aktivitenin başlamasıyla birlikte hangi grup üzerinde çalışıyorsak ilgili madde verildi ve tüm grupların spike ve amplitüdlere kayıt yapıldı. Bu çalışma da epileptiform aktivitenin yaklaşık 60.dakika sonrasında kararlı bir düzeye ulaştığı gözlemlendi. 4 saat süreyle alınan kayıtlarda 90.dakikadan sonra hem epileptiform aktivitenin frekansı hem de amlitüd değerlerinin azaldığı, 250.dakika sonunda ise epileptiform aktivitenin 3spike/dakika düzeylerine indiğini söyleyebiliriz. ECoG aktivitesi penisilin enjeksiyonundan sonra 250 dakika kaydedildi. Elektrotların yerleştirilmesinden sonra 10'ar dakikalık dönemlerin spike frekansının ve amlitüd değerlerinin median, minimum, maksimum, frekans ortalaması, amlitüd ortalaması, standart sapma ve yüzde değişim hesapları yapıldı. Epileptiform aktivitenin frekans ortalamaları, amlitüd ortalamaları ayrıca frekans ve amlitüd değerlerinin yüzde değişimleri hem tablo hem de grafikler halinde verilmiştir.

4.1. Spike

Penisilinle indüklenmiş epileptiform aktivite dalgalarının 10.20.30....250. dk. lık periyotlarda meydana gelen sayılarına spike frekansı denir. Spike frekans değerlerinin ortalamaları (Tablo 4.1), (Tablo 4.2) de grafikleri (Şekil 4.1) ve (Şekil 4.2)de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Penisilin, arjinin, adropin ve etkileşim grubunun epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının(spike/dk) ortalamaları, medyan minimum, maksimum, standart sapma, P değerleri (*p<0.05) ve Post-hoc karşılaştırma tablosu

Dakika	Penisilin		Penisilin+Arjinin		Penisilin+Adropin		Etkileşim		Chi-Square	p	post-hoc
	ort±std	dyan(min-m)	ort±std	edyan(min-ma)	ort±std	dyan(min-m)	ort±std	dyan(min-m)			
d10	0,5±1,07	3(0-3)	0,0013±0,35	0(0-1)	0,88±0,99	1(0-3)	9,00±0,00	1(9-9)	22,46	0,00	5-2, 5-3, 5-4
d20	3,88±2,95	7(2-11)	2,38±1,30	1(1-5)	1,5±0,93	2(0-3)	46,00±0,00	4(46-46)	22,63	0,00	5-4, 5-3
d30	8,75±6,23	15(3-20)	3,25±2,38	3(1-6)	2,38±3,07	5(0-8)	33,00±0,00	7(33-33)	22,73	0,00	5-4, 5-3
d40	31,75±20,32	20(1-29)	5,75±3,88	4(2-11)	9,00±12,75	5(1-40)	27,00±0,00	15(27-27)	13,70	0,00	5-4, 5-3
d50	32,50±19,38	25(3-32)	13,75±9,97	6(3-27)	18,38±17,02	7(2-57)	28,00±0,00	20(28-28)	11,11	0,01	5-3
d60	34,63±19,30	35(7-75)	20,25±10,21	10(7-31)	28,38±15,76	14(8-52)	35,00±0,00	25(35-35)	8,68	0,03	5-3
d70	32,50±19,38	35(9-73)	22,38±11,11	11(0-30)	34,00±23,95	15(0-76)	41,00±0,00	25(41-41)	10,48	0,01	5-3
d80	34,63±19,30	34(9-75)	23,25±11,59	11(0-30)	32,25±22,56	16(0-75)	38,00±0,00	27(38-38)	8,83	0,03	5-3
d90	36,25±19,71	36(14-79)	25,00±10,03	10(5-35)	30,63±16,67	15(5-60)	36,00±0,00	27(36-36)	8,04	0,05	5-3
d100	37,13±15,51	34(23-70)	21,38±10,69	10(7-36)	30,63±15,50	14(8-58)	35,00±0,00	24(35-35)	6,57	0,09	
d110	39,00±14,54	36(25-60)	20,38±12,83	9(4-39)	29,63±17,34	14(8-57)	33,00±0,00	25(33-33)	6,07	0,11	
d120	38,13±13,66	33(23-58)	18,63±11,33	7(6-36)	28,13±18,77	12(8-56)	32,00±0,00	24(32-32)	7,92	0,05	3-2
d130	34,25±13,91	30(16-48)	17,25±10,55	6(8-34)	27,38±19,27	11(9-60)	30,00±0,00	23(30-30)	8,50	0,04	3-2
d140	31,25±13,35	29(13-48)	15,50±11,28	6(2-33)	25,75±16,30	11(12-60)	29,00±0,00	23(29-29)	8,79	0,03	3-2
d150	26,75±11,54	27(10-39)	13,00±11,40	5(1-29)	21,00±17,23	13(9-60)	27,00±0,00	22(27-27)	6,80	0,08	
d160	20,88±10,43	22(8-36)	10,00±9,10	4(1-22)	17,75±13,55	12(10-50)	27,00±0,00	20(27-27)	13,99	0,00	5-3
d170	17,00±9,99	15(7-35)	7,13±8,15	3(0-20)	15,88±13,92	12(8-50)	26,00±0,00	13(26-26)	14,61	0,00	5-3
d180	16,25±10,22	14(7-35)	4,13±6,49	2(0-19)	14,5±14,38	10(8-50)	25,00±0,00	10(25-25)	17,60	0,00	5-3
d190	12,75±9,68	12(3-34)	3,38±5,45	1(0-16)	10,13±8,13	7(6-30)	10,00±0,00	10(10-10)	11,52	0,01	5-3, 3-2
d200	17,13±20,82	10(3-66)	1,63±2,77	1(0-8)	8,5±6,89	6(4-25)	9,00±0,00	9(9-9)	17,56	0,00	5-3, 3-2
d210	8,50±4,21	9(3-14)	1,13±2,10	0(0-6)	7,13±6,81	6(2-23)	7,00±0,00	7(7-7)	17,74	0,00	5-3, 3-2
d220	6,13±3,76	6(2-12)	0,75±1,39	0(0-4)	6,00±6,76	5(0-22)	6,00±0,00	6(6-6)	16,48	0,00	5-3, 3-2
d230	5,50±3,66	4(2-11)	0,63±1,41	0(0-4)	4,63±5,32	40-17	1,00±0,00	1(1-1)	17,59	0,00	5-2, 3-2, 3-4
d240	4,38±2,62	3(2-9)	0,50±1,07	0(0-3)	2,50±2,33	3(0-7)	0,00±0,00	1(0-0)	19,39	0,00	5-2, 5-4, 3-2
d250	4,25±2,31	3(2-9)	0,13±0,35	0(0-1)	1,75±1,58	2(0-5)	0,00±0,00	0(0-0)	24,33	0,00	5-2, 3-2
Ort = Ortalar		Std = Standart sapma	Max =Maksimum	Min= Mir	2= Penisilin Grb.		3= Arjinin Grb				
					4= Adropin Grb.		5=Etkileşim Grb.				

Tablo 4. 2. 10 dk aralıklı gruplara göre ortalama spike frekansı(spike/dk)

Dakika	Penisilin Grubu	Etkileşim Grubu	Penisilin+Adropin Grubu	Penisilin +Ar-jinin Grubu
10dk	3	1	1	0
20dk	7	4	2	1
30dk	15	7	5	3
40dk	20	15	5	4
50dk	25	20	7	6
60dk	36	25	14	10
70dk	35	25	15	11
80dk	34	27	16	11
90dk	36	27	15	10
100dk	34	24	14	10
110dk	36	25	14	9
120dk	33	24	12	7
130dk	30	23	11	6
140dk	29	23	11	6
150dk	27	22	13	5
160dk	22	20	12	4
170dk	15	13	12	3
180dk	14	10	10	2
190dk	12	10	7	1
200dk	10	9	6	1
210dk	9	7	6	0
220dk	6	6	5	0
230dk	4	1	4	0
240dk	3	1	3	0
250dk	3	0	2	0

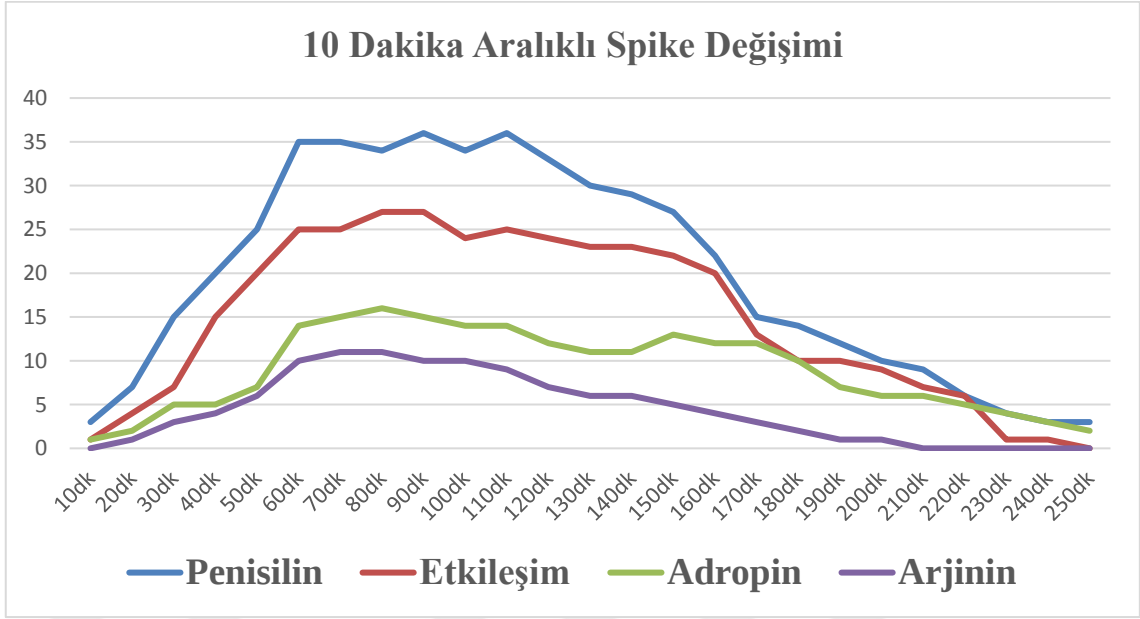
Penisilin grubu; beklenildiği gibi en çok spike sayısının meydana geldiği grup olarak görülmüştür. Spike sayısı 60.dakika civarında bir kararlılık düzeyine ulaşmış bu dakika da spike sayısı ortalama 36 spike/dak. düzeylerine çıkmıştır. 200.dakikanın sonunda spike frekansı 10 spike/dak. düzeylerine inmiştir. (Tablo 4.2)

Etkileşim grubu; etkileşim grubu epileptiform aktivite üzerine en az etkili grup olmuştur. 50. dakikada kararlı bir düzeye ulaşmış, 170.dakikaya kadar kararlı bir şekilde devam ettikten sonra 200.dakikanın sonunda spike frekansı 9 spike/dak. düzeylerine inmiştir.

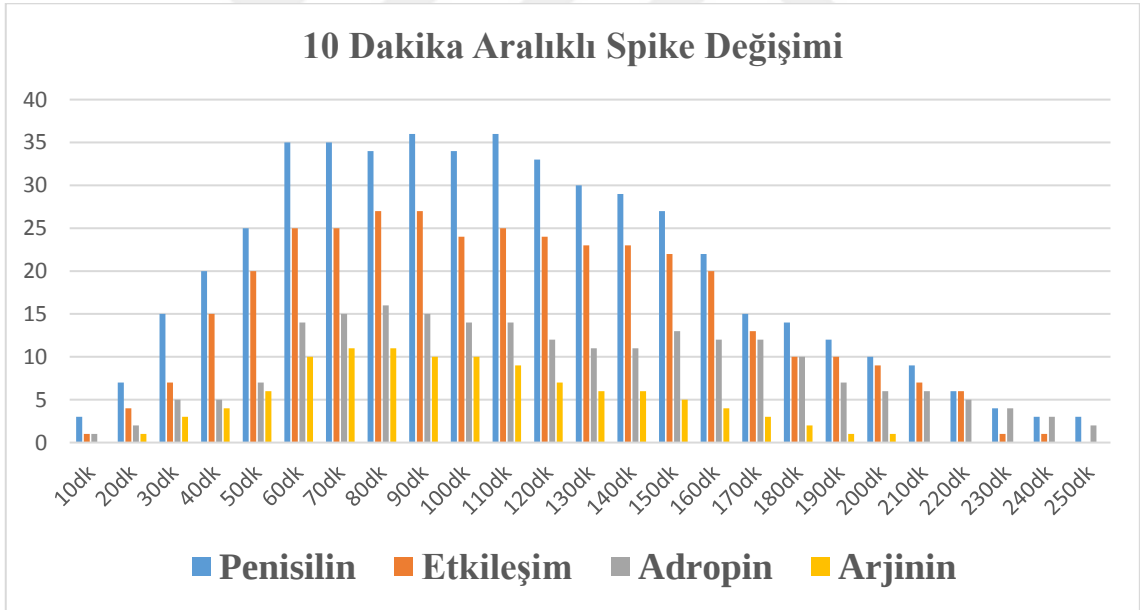
Spike frekansı 250. dakikalık kayıt periyodu içinde tüm gruplarda 10 dakikalık zaman dilimleri dikkate alındığında 100,110 ve 150.dakika hariç diğer tüm zamanlarda tüm gruplar arasında anlamlı bir şekilde azaldığı, P değerleri 0.00 ile 0.05 arasında olduğu ve 170.dakikadan itibaren tüm gruplarda düşüş olduğu görülmektedir. (Tablo 4.1).

Adropin grubu; arjininden sonra epileptiform aktivitesini en çok baskılayan grup olarak ortaya çıkmıştır. Kararlılık seviyesi bunda da 60.dakika civarında gerçekleşmiştir. 120. dakikadan itibaren spike sayısı düşmeye başlamış, 200.dakikadan sonra ise spike frekansı 6 spike/ dak. düzeylerine inmiştir (Şekil 4.1).

Arjinin grubu; Bu çalışmada epileptiform aktivite üzerine en etkili olan grup olduğu görülmüştür, en az spike sayısının olduğu gruptur. 60.dakikada kararlı bir düzeye ulaşmış, 120.dakikadan sonra spike sayıları düşmeye başlamış, 200.dakikada spike frekansı 1 spike/dakika düzeylerine indiği görülmüştür (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Gruplara göre epileptiform aktiviteye ait spike frekans değişimlerin çizgi grafik ile gösterimi



Şekil 4. 2. Gruplara göre epileptiform aktiviteye ait spike frekans değişimlerin çubuk grafik ile gösterimi

4. 2. Spike Yüzde Değişim

Spike yüzde değişimi 60. 90. 120. 150. 180. 210. dakikalar üzerinden değerlendirilmiştir. Tüm gruplar ortalama olarak 60.dakikadan sonra kararlı bir duruma geçtikleri

için 60.dakika verileri ayrı ayrı yüzde yüze oranlanmış, bundan sonraki dakikalarda yüze oranlanan 60.dakika verileri üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 4.3. Penisilin, arjinin, adropin, etkileşim gruplarının epileptiform aktiviteye ait spike yüzde değişim değerleri

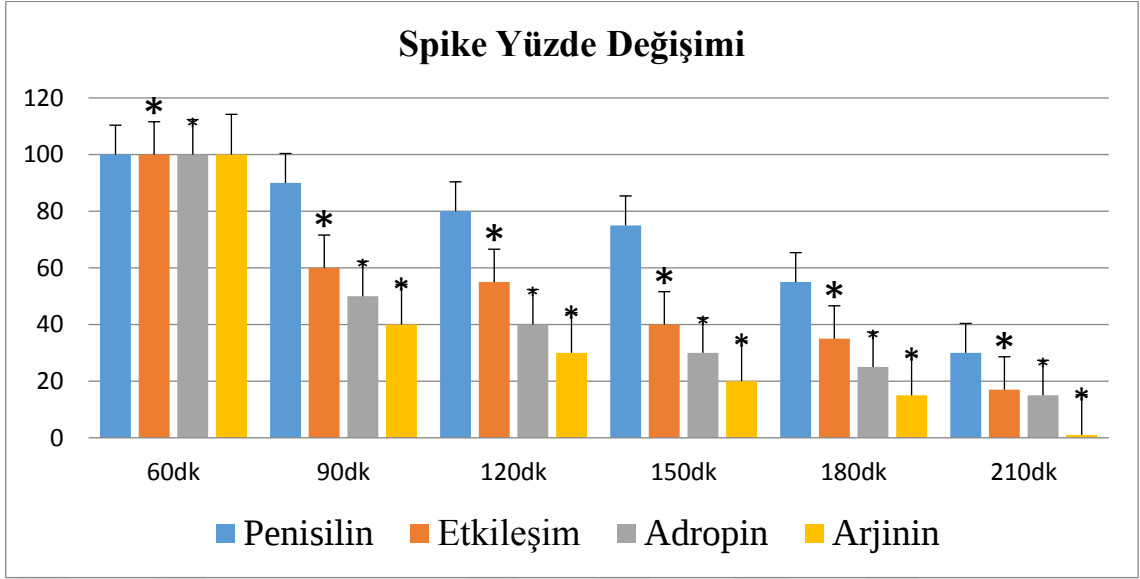
Spike Yüzde Değişimi								
Gruplar	60dk	90dk	120dk	150dk	180dk	210dk	Kİ-KARE	P
Penisilin	100±0	90±6	80±6	75±6	55±6	30±3	25,217	<0,001
Etkileşim	100±0	60±4	55±4	40±4	35±5	17±0	40,000	<0,001
Adropin	100±0	50±5	40±8	30±5	25±4	15±4	19,301	<0,001
Arjinin	100±0	40±3	30±3	20±4	15±2	1±5	29,079	<0,001

Penisilin grubunda; Özellikle 120.dakikadan itibaren 30 dakika aralıklı değerlendirilmede anlamlı düşüş var. 210.dakikanın sonunda spike sayısında düşüş %30 düzeylerine kadar inmiştir (*p=0.01<0.05).

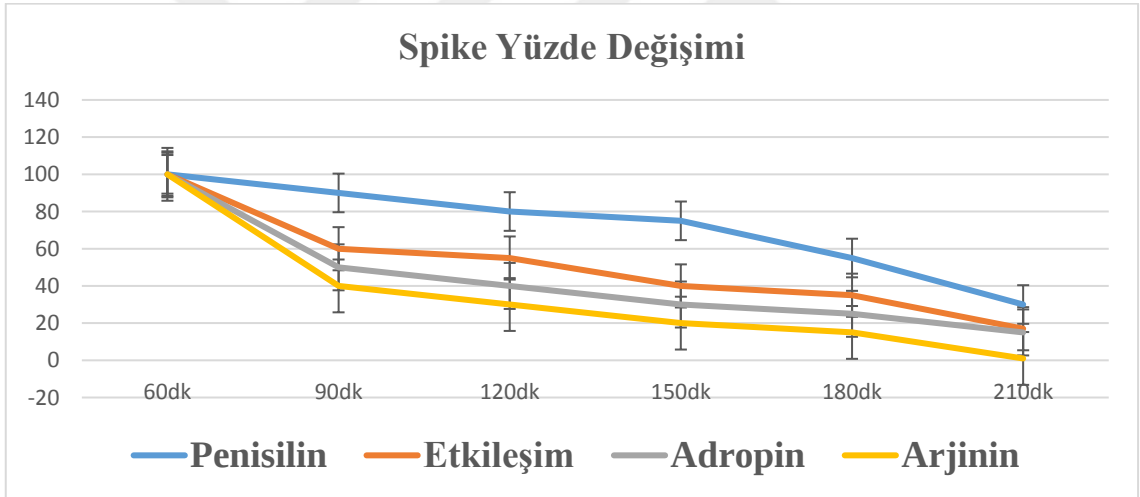
Etkileşim grubu; Özellikle 120.dakikadan itibaren düşüş göstermiş, 210.dakika sonunda %17 düzeylerine kadar inmiştir (*p=0.01<0.05).

Adropin grubu; 120. dakikadan itibaren yüzde değişim çok daha fazladır. 210. dakikada %15 düzeylerine kadar düşüş göstermiştir (*p=0.01<0.05).

Arjinin grubu; En fazla yüzde değişim gösteren bu gruptur. 90.dakikadan itibaren anlamlı düşüş göstermiş 210.dakika sonunda %1 düzeylerine kadar inmiştir (*p=0.01<0.05).



Şekil 4.3. Tüm gruplara göre spike yüzde değişimlerin çubuk grafiği ile gösterimi



Şekil 4.4. Tüm gruplara göre spike yüzde değişimlerin çizgi grafiği ile gösterimi

4.3. Amplitüd(Genlik)

Amplitüd penisilinle indüklenmiş epileptiform aktivite dalgalarının genliği olarak tanımlanmaktadır. Amplitüdler 10.20.30. 40.....250 dakikaya kadar 10 dakikalık periyotlara üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Amplitüd değerlerinin ortalamaları (Tablo 4.5)de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Tüm gruplara ait amplitüd değerlerinin ortalama, standart sapma, maksimum minimum, post-hoc chi- square ve P değerlerinin karşılaştırma tablosu

	Penisilin		Penisilin+Arjinin		Penisilin+Adropin		Etkileşim		Chi-Square	p	post-hoc
	ort±std	hedyan(min-mak)	ort±std	hedyan(min-mak)	ort±std	hedyan(min-mak)	ort±std	hedyan(min-mak)			
p10	17,13±16,67	5(3-449)	3,25±3,65	1(0-9)	13,13±7,55	1(2-21)	16,13±11,13	1(2-32)	11,347	,010	3-2, 3-4, 3-5
p20	51,38±49,36	15(7-133)	14,00±11,49	5(1-27)	13,00±7,84	7(0-21)	17,50±19,88	8(5-65)	6,660	,084	
p30	60,63±47,74	50(6-126)	9,00±1,77	18(5-11)	15,75±10,7	20(2-39)	19,50±19,14	38(6-63)	9,521	,023	3-2
p40	81,63±66,53	85(6-155)	11,38±8,50	18(0-24)	15,25±7,61	26(3-22)	24,75±21,22	40(2-60)	5,591	,133	
p50	116,38±72,63	90(7-200)	14,50±10,49	20(4-29)	13,25±6,48	30(3-20)	28,75±20,01	40(8-54)	9,095	,028	3-2
p60	135,13±77,26	92(12-200)	16,13±11,18	24(4-30)	14,88±6,49	40(3-20)	28,13±18,35	56(4-56)	10,579	,014	2-3, 2-4
p70	133,63±77,01	93(11-200)	16,00±12,15	24(2-30)	13,75±7,89	40(1-20)	25,63±19,76	57(4-57)	8,974	,030	2-3
p80	130,50±76,38	95(11-200)	31,88±38,71	36(3-25)	13,63±7,74	43(1-20)	24,13±18,68	56(5-58)	8,030	,045	2-4
p90	138,63±72,34	90(24-200)	17,88±6,56	36(7-26)	17,38±7,65	45(3-24)	22,88±17,84	64(5-58)	14,197	,003	2-3, 2-4, 2-5
p100	142,38±65,85	90(40-200)	17,25±6,80	36(8-25)	21,38±13,6	48(3-41)	21,38±17,70	65(3-58)	15,977	,001	2-3, 2-4, 2-5
p110	142,63±69,82	91(28-200)	17,25±7,81	34(7-26)	17,50±7,87	43(3-25)	21,00±15,71	64(3-51)	16,160	,001	2-3, 2-4, 2-5
p120	130,75±73,66	78(11-200)	17,25±7,03	25(9-25)	14,13±6,51	40(3-20)	19,63±14,91	63(3-44)	12,173	,007	2-3, 2-4, 2-5
p130	125,75±72,72	75(10-200)	15,50±6,57	25(9-24)	13,50±6,11	35(3-20)	19,13±15,52	56(2-46)	12,381	,006	2-3, 2-4, 2-5
p140	119,50±73,70	73(11-200)	14,38±7,71	23(1-22)	13,75±5,04	33(4-19)	15,63±12,34	56(2-36)	12,357	,006	2-3, 2-4, 2-5
p150	117,13±74,46	73(13-200)	13,25±6,90	22(1-22)	13,63±4,90	30(3-19)	15,63±11,76	52(2-37)	12,663	,005	2-3, 2-4, 2-5
p160	111,25±71,07	66(14-200)	9,38±6,09	20(0-16)	12,13±4,45	26(3-17)	12,50±9,81	52(2-32)	15,841	,001	2-3, 2-4, 2-5
p170	113,63±72,70	65(12-200)	7,63±5,26	19(0-13)	11,75±4,83	24(3-19)	11,88±8,32	40(2-27)	15,396	,002	2-3, 2-5
p180	106,88±75,76	63(11-200)	6,13±4,58	18(0-10)	10,75±5,68	24(2-19)	10,63±9,65	40(0-27)	17,082	,001	2-3, 2-5
p190	87,25±67,28	55(12-189)	5,75±4,27	16(0-9)	10,88±5,51	24(2-18)	10,50±9,68	32(0-28)	16,949	,001	2-3, 2-5
p200	69,50±51,68	46(11-179)	4,25±3,45	8(0-8)	10,50±5,40	24(2-18)	8,88±7,79	28(0-19)	17,724	,001	2-3, 2-5
p210	63,63±48,48	41(12-163)	3,38±3,11	4(0-7)	11,50±6,16	22(2-19)	7,63±9,32	28(0-22)	16,722	,001	2-3, 2-5
p220	60,25±46,78	35(13-160)	3,13±3,04	4(0-7)	11,38±6,35	16(2-20)	6,25±8,15	25(0-22)	19,303	,000	2-3, 2-5
p230	59,13±47,88	28(11-161)	3,13±3,31	4(0-8)	9,63±5,24	12(2-18)	5,38±7,13	16(0-20)	19,828	,000	2-3, 2-5
p240	60,50±52,64	22(11-178)	3,13±3,31	2(0-8)	7,88±5,14	8(1-18)	3,63±4,21	13(0-9)	19,519	,000	2-3, 2-5
p250	59,63±53,07	20(9-178)	3,00±3,21	2(0-8)	7,13±5,03	6(2-17)	3,63±4,21	10(0-9)	18,892	,000	2-3, 2-5
Ort = Ortalama; std = Standart sapma; Max = Maksimum; Min = Minimum;							2= Penisilin Grb.	3= Arjinin Grb.			
							4= Adropin Grb.	5=Etkileşim Grb.			

Tablo 4.5. Gruplara göre 10 dakika aralıklı ortalama amplitüd düzeyleri (µV)

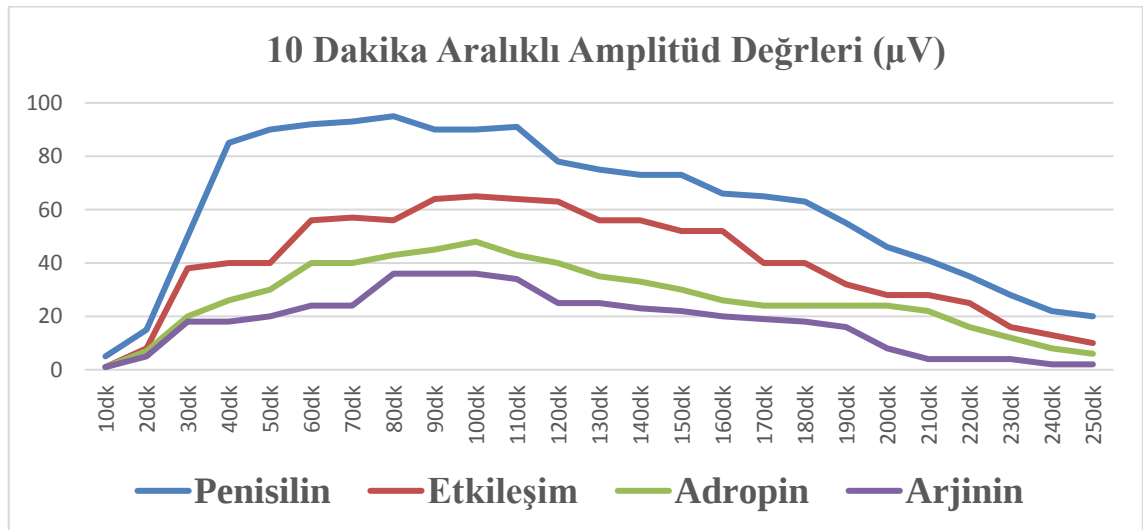
Dakika	Penisilin Grubu	Etkileşim Grubu	Penisilin+Adropin Grubu	Penisilin+Arjinin Grubu
10dk	5	1	1	1
20dk	15	8	7	5
30dk	50	38	20	18
40dk	85	40	26	18
50dk	90	40	30	20
60dk	92	56	40	24
70dk	93	57	40	24
80dk	95	56	43	44
90dk	90	64	45	36
100dk	90	65	48	36
110dk	91	64	43	34
120dk	78	63	40	34
130dk	75	56	35	30
140dk	73	56	33	30
150dk	73	52	30	22
160dk	66	52	26	22
170dk	65	40	24	19
180dk	63	40	24	18
190dk	55	32	24	16
200dk	46	28	24	8
210dk	41	28	22	4
220dk	35	25	16	4
230dk	28	16	12	4
240dk	22	13	8	2
250dk	20	10	6	2

Penisilin grubu; Beklenildiği gibi amplitüd düzeyi en yüksek gruptur. Ortalama 160 μV düzeylerine kadar çıkmıştır. Özellikle spike frekansları ile de paralel olarak 60. dakikalarda karalı bir düzeye ulaştığı görülmektedir. 120.dakikadan itibaren genliğinin azalmaya başladığı, 200.dakikada 46 μV düzeylerine indiği ve anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir (* $p<0.05$).

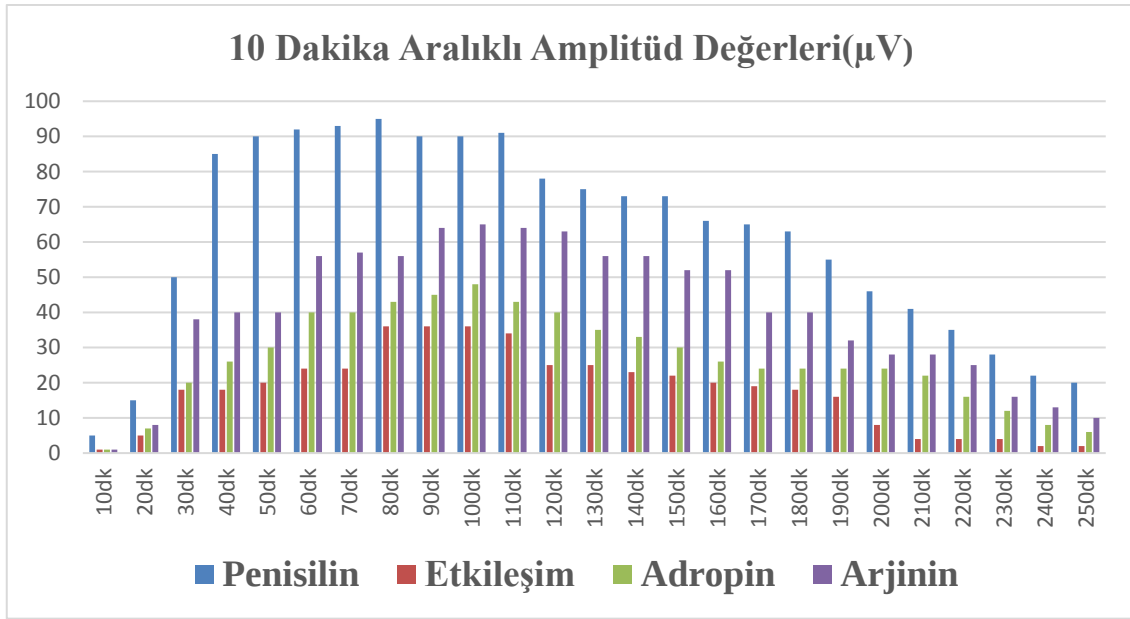
Etkileşim grubu; Penisilin grubundan sonra en fazla genlik değerine sahip grup olmuştur. 50.dakikadan itibaren kararlı bir düzeye ulaşmış, 40 μV ' düzeyine çıkmıştır. Özellikle 170.dakikadan itibaren amplitüd değeri düşmeye başlamış, 200.dakikanın sonunda 28 μV düzeylerine kadar anlamlı düşüş gerçekleştirmiştir(* $p=0.00<0.05$).

Adropin grubu; 60.dakikadan itibaren kararlı bir düzeye ulaşmıştır. Bu grubun amplitüd değerleri ortalama en fazla 48 μV düzeylerine çıkmış, 200.dakikanın sonunda ortalama 24 μV düzeylerine kadar anlamlı olarak azalmıştır(* $p=0.00<0.05$).

Arjinin grubu; Amplitüd değeri en düşük olan gruptur. Amplitüd değeri en fazla ortalama olarak 44 μV seviyelerin kadar çıkmış, 200.dakikanın sonunda amplitüd değeri ortalama olarak 8 μV değerlerine kadar anlamlı inmiştir (* $p=0.00<0.05$).



Şekil 4.5. Tüm gruplarda epileptiform aktiviteye ait ortalama amplitüd değerlerinin çizgi grafik ile gösterimi



Şekil 4.6. Tüm gruplarda epileptiform aktiviteye ait ortalama amplitüd değerlerinin çubuk grafik ile gösterimi

4. 4. Amplitüd Yüzde Değişim

Amplitüd yüzde değişimi 60. 90. 120. 150. 180. 210. dakikalar üzerinden değerlendirilmiştir. Tüm gruplar ortalama olarak 60.dakikadan sonra kararlı bir duruma geçtikleri için 60.dakika verileri kabul edilmiş, bundan sonraki dakikalarda yüzde yüze oranlanan 60.dakika verileri üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 4.6. Tüm gruplarda epileptiform aktiviteye ait ortalama amplitüd yüzde değişim verilerinin karşılaştırılması.

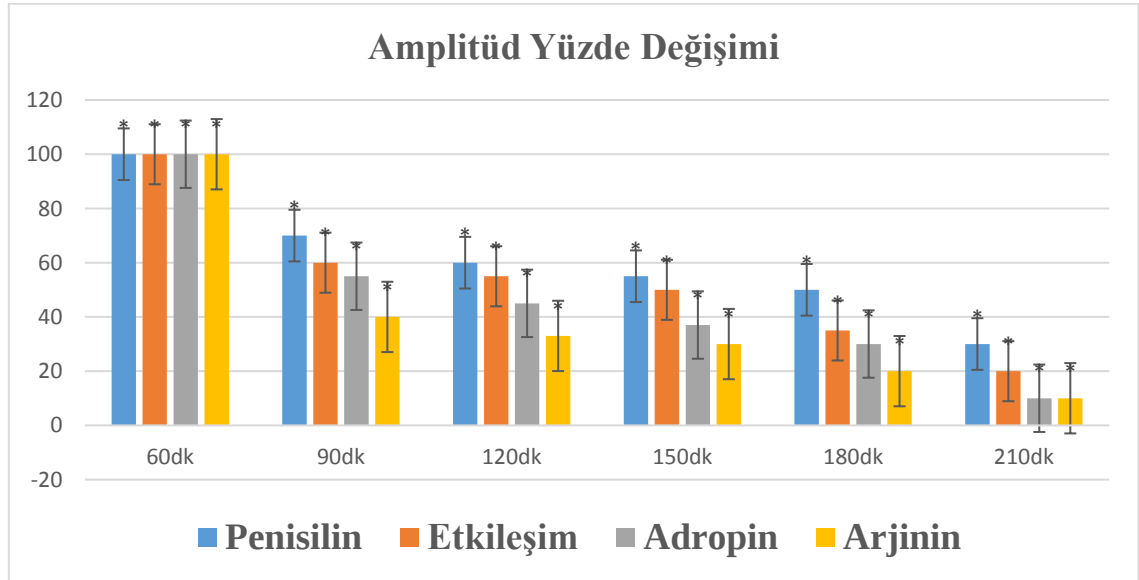
	Amplitüd Yüzde Değişimi							
Gruplar	60dk	90dk	120dk	150dk	180dk	210dk	Kİ-KARE	P
Penisilin	100±0	70±6	60±6	55±4	50±4	30±5	17,705	<0,001
Etkileşim	100±0	60±5	55±4	50±3	35±2	20±5	21,784	<0,001
Adropin	100±0	55±5	45±5	37±2	30±4	10±5	22,022	<0,001
Arjinin	100±0	40±3	33±5	30±2	20±2	9±2	31,642	<0,001

Penisilin grubu; Özellikle 90.dakikadan itibaren 30.dakika aralıklı değerlendirilmede anlamlı düşüş var. 210.dakikanın sonunda düşüş % 30 düzeylerine kadar inmiştir (*p=0.01<0.05).

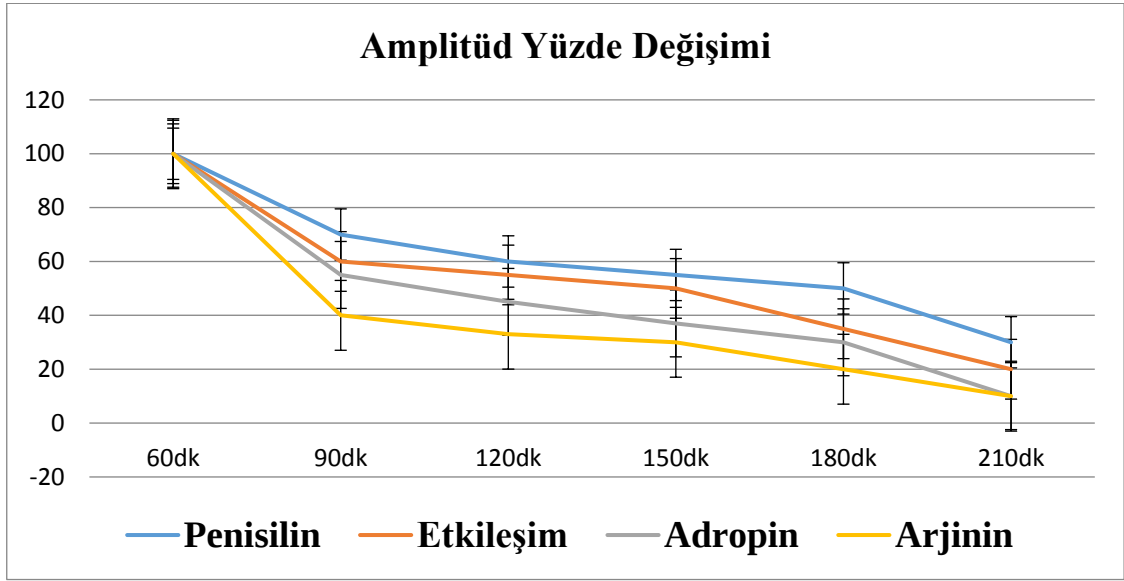
Etkileşim grubu; Arjinin grubu ile paralellik göstermektedir. Özellikle 120. ile 150. dakika arasında anlamlı düşüş olmamış, 150.dakikadan itibaren hızlı bir şekilde anlamlı düşüş gerçekleşmiştir. 210.dakika sonunda %20 düzeyine kadar inmiştir (*p=0.01<0.05).

Adropin grubu; En az yüzde değişim gösteren adropin olmuştur. 120.dakikadan itibaren yüzde değişim çok daha fazladır. 210.dakikada %10 düzeyine kadar anlamlı azalma göstermiştir (*p=0.01<0.05).

Arjinin grubu; Etkileşim grubu ile beraber en fazla yüzde değişim gösteren gruptur. 120.dakikadan itibaren anlamlı düşüş göstermiş, özellikle 150.dakikadan itibaren düşüş hızlanmıştır. 210.dakika sonunda %9 düzeylerine kadar anlamlı düşüş göstermiştir (p=0.01<0.05).



Şekil 4.7. Tüm gruplarda epileptiform aktiviteye ait ortalama amplitüd yüzde değişimin çubuk grafik ile gösterimi



Şekil 4.8. Tüm gruplarda epileptiform aktiviteye ait ortalama amplitüd yüzde değişimin çizgi grafik ile gösterimi

5. TARTIŞMA

Epilepsi merkezi sinir sisteminden kaynaklanan en yaygın hastalıklardan biridir. Dünyada 50 milyondan fazla insan bu hastalık ile mücadele etmektedir. Dünya çapında her yıl 2,4 milyon kişiye epilepsi teşhisi konulmaktadır.² Bu konuda tüm dünyada epilepsi üzerine çok farklı çalışmalar sürdürülmektedir. Bu konuda oldukça mesafe alınmış olmasına rağmen epilepsinin mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Günümüzde kullanılan antiepileptik ilaçlar bazı nöbetleri baskılamakla birlikte, hastalığın ortadan kaldırılmasına dair bir etkileri yoktur. Epileptik mekanizmaların nedenini tam olarak anlamak ve daha etkili tedaviler geliştirmek için çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bu modellerin etkili olanlarından birisi penisilinle indüklenmiş epilepsi modelidir.¹⁰⁸ Bu çalışmada penisilinle indüklenmiş epileptiform aktivite üzerine adropinin etkilerini araştırdık. Çalışmada 40 adet 16-18 haftalık 280-300 g. dişi Wistar albino cinsi sıçanlar kullandık. Hayvanlar, her grupta 8 adet olmak üzere; anestezi, penisilin, arjinin, adropin ve etkileşim grubu olarak beş gruba ayrıldı.

Anestezi grubuna sadece anestezi altında 1.25 g/kg dozda %25'lik çözelti hazırlanıp, 1.500 µl intraperitoneal (i.p) yolla uygulandı, 250 dk. süre ile ECoG kayıtları yapıldı. Penisilin grubuna penisilin 500 IU (2.5µL) i.c. L-arjinin grubuna, arjinin 1250mg/Kg. i.p. adropin grubuna adropin (10g/10 µl) i.p. olarak verildi. Penisilin, arjinin, adropin'in birlikte verildiği etkileşim grubuna penisilin 500 IU (2.5µL) i.c., adropin 300 µl i.p. ve L-arjinin 1250mg/Kg i.p. olarak verilip, 250 dk. süreyle ECoG kayıtları alındı. Alınan kayıtlar bilgisayar ortamında değerlendirilerek istatistiksel veriler elde edildi. Adropin'in epileptiform aktivite üzerine etkileri konusunda bir araştırma olmadığından verilecek adropin miktarını literatürdeki diğer sinir sistemi üzerinde adropinle yapılmış çalışmaları referans alarak belirledik. Penisilinle epilepsi oluşturmayı ilk kez Walker ve Johnson denemiştir¹⁰². Penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde (PE), penisilin'in gama-

aminobutrik asit (GABA) sistemi ile etkileşmesi sonucunda, GABA'nın inhibisyon etkisini ortadan kaldırarak kortikal nöronlarda aşırı deşarjların sonucunda akut fokal epilepsinin meydana gelmesine neden olmaktadır. Penisilin modeli başlangıçta fokal epilepsi olarak başlayıp daha sonra jeneralize epilepsiye dönmektedir. Penisilin glutamat salgısını da artırmaktadır.¹⁰⁹ Epilepsi modellerinin yaygın olanlarından penisilinle indüklenmiş epilepsi modelinde mevcut olması gereken özellikler şöyle sıralanabilir; 1- Nöbetler insanlardaki nöbetlere benzer şekilde kendiliğinden tekrarlamalı, 2-Nöbetlerin frekansı ölçülebilir nitelikte olmalı. 3-Antiepileptik ilaçların farmakogenetiği insanlardaki ile aynı olmalı.¹⁰⁹ Deneysel epilepsi modelleri genel olarak; 1- Refleks epilepsi modelleri, 2- Konvulsan kimyasal maddelerle oluşturulan epilepsi modelleri, 3- İdiopatik modeller olmak üzere üç sınıf altında toplanmaktadır. Antiepileptik ilaçların araştırılmasında daha çok konvulsan kimyasallarla oluşturulan epilepsi modelleri kullanılmaktadır. Bazı hayvanlarda ışık, ses, refleks epilepsiye neden olmaktadır. Köpeklerde idiyopatik reflekslere rastlanmaktadır.¹⁰⁹ Yapılan çalışmanın başarıya ulaşması, uygun olan en iyi epilepsi modelinin seçimine bağlıdır. Fokal penisilin modelinde konvulsan madde bir antibiyotik olan penisilindir. Penisilin ile oluşturulan epilepsi modelinde ortaya çıkan dikenler insandaki dikenlere benzemektedir.¹¹⁰ Aynı zamanda penisilin ile oluşturulan topikal epilepsi modeli epilepsinin nasıl yayıldığı hakkında araştırma yapılabilecek uygun bir modeldir. Akut penisilin modeli çalışmalarından yüksek dozdan ise düşük dozların GABA üzerine etkili olduğu yüksek dozların pek etkili olmadığı gösterilmiştir.¹¹¹ Sistemik penisilin modeli denilen modelde yüksek doz penisilin kullanılarak oluşturulur. Kediye verilen 200.000-400.000 IU/kg penisilin 30-60 dakika sonra jeneralize, bilateral diken dalga modelinin belirmesine yol açar ve bu durum 3-5 saat sürer.¹¹²

Penisilin deney hayvanlarına intrakortikal(i.c), intramüsküler(i.m.), intraperitoneal(ip.), intraserebroventriküler(i.c.v.), intravenöz(i.v.) şeklinde kabul gören ve uygulanan yollardan verilmektedir. Hayvanlara verilen penisilin dozları da epileptiform aktivite oluşumunda farklılık göstermektedir. Dragic ve Pavlovic adında iki bilim insanı 50 IU (2.5 µl) penisilin ile epileptiform aktivite oluştuğunu hatta 100 IU olarak verilen penisilinden daha fazla etkili olduğunu göstermişlerdir.¹¹³ Epilepsinin meydana gelmesinde bir diğer faktör kalsiyum iyonlarıdır. Epileptiform aktivite sırasında hücre içine çok miktarda Ca^{++} iyonlarının geçtiği bildirilmektedir.¹¹⁴ Kalsiyumun hücre içine girişini engelleyen maddelere kalsiyum blokerleri denir. Bazıları hücre içinde kalsiyumu inaktif tutar, bazıları da hücre dışına çıkmasını tetikler. Ekstrasellüler ortamdan kalsiyum uzaklaştırıldığında ise hücre ölümünün azaldığını ifade etmişlerdir. Birçok bilimsel çalışmada aşırı Ca^{++} birikimi ile nöron ölümü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Nekrotik hücrelerde çok miktarda Ca^{++} biriktiği tespit edilmiştir.¹¹⁵ Hücre içine giren kalsiyum epileptik olayların ilk basamağını oluşturur. Hücre içine giren kalsiyum glutamat başta olmak üzere eksitator nörotransmitterlerin salınmasına neden olur. Glutamat kimyasal kapılı iyon kanallarını özellikle N-metil D-aparatı uyarak hücre içine Na^+ ve Ca^{++} girişini artırır ve bu nöron deşarjını başlatan ilk tetik olduğu vurgulanmaktadır. Nöbet esnasında ekstrasellüler ortamda Ca^{++} 'un azaldığı intrasellüler Ca^{++} miktarının arttığı gösterilmiştir.¹¹⁶ Kalsiyum blokerlerinin deneysel epilepsiyi baskılaması Ca^{++} 'un etkilerini doğrulamaktadır. Günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılan fenitoinin nörotransmitter salınımını, kalsiyum ortamında yürütülen birçok reaksiyonları bloke ettiği belirtilmektedir. Fenitoin karbamazepin, benzodiazepinler ve sodyum valproat ile yapılan deneysel çalışmalarda nöbet oluşumu ve yayılmasında kalsiyum kanal blokajlarının önemi vurgulanmıştır.¹¹⁷ Bu çalışmada penisilin grubuna penisilin 500 IU (2.5µL) i.c olarak verildi. Penisilin oluşturduğu spike sayısı ve amplitüd değerleri en yüksek olan grup olarak gözükmektedir.

Spike ve amplitüd yüzde değişimin en az görüldüğü grup olarak da karşımıza çıkmaktadır. 10'ar dakikalık aralıklarla oluşturulan ölçümlerle yapılan analizde spike sayısında 60.dakikadan sonra 120.dakikaya kadar kararlı bir durum, 120.dakikadan sonra ise anlamlı bir düşüş görülmektedir (*p=0.001< 0.005).

Penisilin grubu en fazla 36 spike/dak düzeylerinden 200.dakikanın sonunda 10 spike/dakika düzeyine inmiştir. Amplitüd değerleri ise 95µV seviyelerinden 200.dakika sonunda 46 µV düzeylerine anlamlı indiğı görülmektedir. Ayrıca penisilin grubunda spike ve amplitüd yüzde değişimlerinde de anlamlı 120. dakikadan sonra anlamlı bir düşüş olduğı gözükmemektedir 210.dakikanın sonunda penisilin grubunun spike sayısı 9 spike/dakika amplitüd ise 41µV düzeyine inmiştir(*p=0.001< 0.005).

Bu çalışmada kullanılan bir diğerk madde L-arjinindir. L-arjinin metabolizması sonucu meydana gelen üç ürün transmitter görevi görür. Bunlar NO, glutamat ve agmatindir. Arjinin bazı hormonların salıverilmesini artırır. Bu hormonlar içinde insülin, büyüme hormonu, glukagon ve prolaktin sayılabilir.¹¹⁸

Epilepsi nöbetleri kısa süreli de olsa beyinde ve vücutta birçok uzun süreli ve geri dönüşümsüz hasarlara yol açmaktadır.¹¹⁹

L-arjinin antiepileptik ilaç olarak kullanılan GABA, valproik asit, agmatin ve nitrik oksitin de öncülüdür. L-arjinin tek başına epilepsi nöbet sayısında azalmalara neden olduğı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir.⁸³

L-arjininin kan glukoz seviyesini kontrol eden hormonları modüle ederek glikojenin tükenmesini geciktirdiğı belirtilmiştir.⁹³

Arjininin en önemli fizyolojik özelliğı de nitrik oksit oluşumunda görev alan nitrik oksit sentaz enziminin tek substratı yani nitrik oksit sentaz enziminin etki ettiğı tek kimyasaldır.⁹⁴ Ciddi bir yan etkisi de yoktur.⁹⁵ Bu çalışmada kullanılan arjinin epileptiform aktivite üzerine etkisi en fazla olan madde olarak gözlemlenmiştir. Arjinin 300 gr hay-

vanlar için 1250 mg/Kg. i.p. olarak verilip 250 dk kayıt yapılmıştır. Bu çalışmada epileptik aktivitenin en çok azaldığı grup olarak tespit edilmiştir. 120. dakikadan sonra spike sayıları düşmeye başlamış, 200. dakikanın sonunda spike frekansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1 spike/dk düzeyine inmiştir (* $p < 0.05$). Amplitüd değeri olarak da en düşük olan gruptur. Amplitüd değeri en fazla ortalama olarak 44 μ V düzeyine kadar çıkmış, 200.dakikanın sonunda amplitüd değeri ortalama olarak 8 μ V değerlerine kadar anlamlı düşüş göstermiştir (* $p=0.00 < 0.05$).

Arjinin amplitüd yüzde değişimi olarak da en fazla düşüş gösteren gruptur. Aktivitenin kararlılık düzeyine ulaştığı 60.dakikasında penisilin grubu verileri %100 kabul edilmiş diğer grupların verileri penisilinin 60.dakikasında ki verilere oranlanarak % değişim hesaplanması yapılmıştır. Bu hesaplamalarda arjininin amplitüd % değişim oranı 120. dakikadan itibaren anlamlı düşüş göstermiş, 210.dakika sonunda %9, Spike % değişim ise % 1 düzeyine inmiştir (* $p=0.01 < 0.05$).

Bu çalışmada kullanılan bir diğer kimyasal ise adropindir. Kumar ve arkadaşları beyin ve karaciğer dokularında enerji dengesi ile ilgili enho geni tarafından kodlanan bir protein olduğunu bulmuşlardır.⁷

Ayrıca merkezi sinir sisteminden de sentezlenmesi nedeniyle bir nöropeptid sayılan adropinin periferik dokulardaki otokrin/parakrin etkilerinin de olduğu belirtilmektedir. Santral sinir sistemi (SSS)'inde adropin ekspresyonunun nöropeptid olarak bir role sahip olduğu öne sürülmektedir. Nöropeptitler protein ile aminoasit arasında bir yapıya sahip bileşiklerdir ve de nörotransmitter gibi davranmaktadırlar. Adropinin bu özelliğinden dolayı epileptiform aktivite üzerini etkisi ilk kez bu çalışmada değerlendirilmiştir. Literatür de bugün kadar adropinin epileptiform aktivite üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu durumun hem avantajı hem de dezavantajı vardır. Adropin'in birçok hastalık için önemli bir nöropeptit biyomarker olduğu onaylanmıştır.¹²⁰

Adropin'in dolaşım sistemi ile beyne gelerek, beyin sapı gibi bazı bölgelerde beslenme ile ilgili enerji dengesini düzenlediği bilinmektedir.¹²¹

Lauren ve arkadaşları adropinin endotel üzerine etkisini ilk olarak 2010 yılında çalışmışlar, eNOS(endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz) biyoaktivitesini ve endotelyal fonksiyonları düzenlediklerini göstermişlerdir.¹²² Ateroskleroz olan hastaların kan serumundaki adropin miktarı önemli ölçüde azalmıştır.¹²³ Lian ve arkadaşları kalp yetmezliğinin patogenezinde yüksek adropin düzeyinin rol oynadığını söylemişlerdir.¹²⁰

Yine Lauren ve arkadaşları yapmış oldukları hayvan deneyleri çalışmalarında, iskemik dokuya sentetik adropin peptidi vererek, adropinin reperfüzyon yaparak iskemik dokuda iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Adropin eNOS'u aktive ederek NO (Nitrik Oksit) salınımını artırmakta ve damar duvarında vazodilatasyona neden olmaktadır. Başka bir çalışmada ise fareler üzerinde arka bacak iskemi modeli oluşturulmuş ve adropin tedavisi uygulanmış bunun sonunda hücre perfüzyonu ve kılcal damar yoğunluğunun arttığı gözlemlenmiştir.¹²²

Kan beyin bariyeri ile epilepsinin yakından ilişkisi vardır. Kan beyin bariyeri beyin damar endotel hücrelerinden meydana gelir. Kan beyin bariyerinin görevleri şu şekilde özetlenebilir. **1-**Beyin intertisyel sıvısındaki elektrolitlerin sürekli olarak belirli bir değerde tutulmasında rol oynar ve aynı zamanda, beyin ekstrasellüler sıvısının stabil olmasına katkı sağlar. **2-**Nöronların homeostatik bir ortamda çalışmasına katkıda bulunur. **3-**Kan ile beyin arasındaki madde değişimini düzenler.¹²⁴ Epilepsi nöbetlerinin kan beyin bariyerinde hasara neden olduğu bilimsel makalelerde vurgulanmıştır.¹²⁵

Epileptik nöbetler; beyin kan akımı(B-KA), kan basıncı, metabolizma hızı, sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırırken, kan beyin bariyerinin yıkımına yol açmaktadır.¹²⁶

Epileptik hastalarda, serebrospinal sıvıda serum albumin ve beyin hasarı için bir marker olan enolaz düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Epileptik nöbetler sırasında oluşan

nöronal hasarın patofizyolojisinde kan beyin bariyeri fonksiyonundaki düzensizlikler önemli bir rol oynamaktadır.¹²⁷

Normal şartlarda kan beyin bariyerinden beyne geçemeyen büyük molekül ağırlıklı bileşikler, proteinler, nörotransmitter ve benzeri maddelerin epileptik nöbet sırasında beyne geçişine izin verilir. Beyin kapiller endotel hücreleri, pentilentetrazol (PTZ), bikükülin, kainik asit veya elektroşok uygulanmasıyla da geçirgen hale gelir. Kan beyin bariyerinin bozulmasına neden olan en büyük etmen ise nöron kayıplarıdır. Son zamanda yayınlanan bir makale de adropinin kan beyin bariyerini koruduğu belirtilmektedir.¹²⁸ Bu çalışmada kullanılan adropinin epileptiform aktivite üzerine olan etkisi arjininden sonra yer almaktadır. Bu durumun nedeni adropinin yarılanma ömrünün arjininden çok daha kısa olması olabilir. Adropin grubunda 120.dakikadan itibaren spike sayısı düşmeye başlamış, 200.dakikadan sonra ise spike sayısı 6 spike/dakika düzeylerine inmiştir(*p< 0.05). Ayrıca adropin grubunun amplitüd değerleri en fazla 48µV düzeylerine çıkmış, 200.dakika sonunda amplitüd değeri 24µV düzeylerine inmiştir. Adropin spike yüzde değişim ise 210.dakikada %15 düzeylerine inmiştir (*p=0.01<0.05). Adropin amplitüd yüzde değişim verilerine baktığımızda ise 210.dakikada %10 µV düzeylerine kadar düşmüştür(*p=0.01<0.05).

Etkileşim grubu, epileptiform aktivite üzerine etkisi en düşük değerlere sahiptir. Adropin-arjinin etkileşimi yönünden değerlendirildiğinde birbirlerinin etkinliklerini anti-epileptik aktivite açısından baskılamış olabilecekleri düşünülebilir. Ayrıca yarılanma ömürlerinin de farklı olması göz önünde tutulmalıdır. Adropin'in yarılanma ömrü 3-30 dakika, arjininin ise 70±9 dakika civarındadır. Etkileşim grubu spike değerleri, 200. dakikanın sonunda 9spike/dakika düzeyine inmiştir(*p<0.05). Spike yüzde değişim özellikle 120.dakikadan itibaren düşüş göstermiş, 200.dakika sonunda %17 düzeylerine kadar inmiştir(*p=0.01<0.05). Çalışmamızı planlarken adropinin nitrik oksit sistemi üzerinden epilepsi üzerinde bir etkisinin olup olmadığını ve literatürde etkisini nitrik oksit sistemi

üzerinden gösterdiği düşünölen L-arjinin ile birlikte kullanılmasıının bu etkiyi potansiye-
lize edip etmeyeceğı düşünötesi üzerinden böyle bir etkileşimin sonuçlarını araştırmayı
düşündük. Ancak çalışmamızın sonuçları dikkate alınınca adropinin epilepsi açısından
santral sinir sistemi üzerindeki etkisinin farklı bir mekanizma üzerinden olma ihtimali
artmış gözükmeötedir.

Etkileşim grubu amplitüd değeri is e penisilin grubundan sonra en fazla genlik
değeri ne sahip grup olmuş, amplitüd değeri 65µV kadar çıkmıştır. 50.dakikadan itibaren
kararlı bir düzeye ulaşmış özellikle 170.dakikadan itibaren amplitüd değeri düşmeye baş-
lamış, 200.dakikanın sonunda 28µV düzeylerine kadar anlamlı düştüğü görölmekte-
dir(*p=0.00<0.05). Etkileşim grubu spike yüzde değışim 210.dakika sonunda %17, amp-
litüd değeri lerinin yüzde değışimi %20 düzeylerine kadar inmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde adropin kontrol grubuna göre anlamlı olarak epileptiform aktiviteyi azaltmıştır. Yine L-arjinin epileptiform aktivite üzerinde anlamlı olarak azaltıcı etki göstermiştir. Gruplar karşılaştırıldığında L-arjininin etkisi, hem adropin hem de etkileşim grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.

Adropin ve L-arjinin ayrı ayrı uygulandıklarında epileptiform aktivite üzerindeki azaltıcı etkileri, birlikte gösterdikleri etkilerinden daha fazladır. Birbirlerinin antiepileptik aktivitelerini kümülatif olarak arttırmamışlardır. Buna adropinin ve L-arjininin yarılanma ömürlerinin çok farklı olması ve birbirleri üzerinde antiepileptik aktivite yönünden baskılayıcı etki göstermeleri neden olmuş olabilir. Farklı mekanizmalar üzerinden antiepileptik etki gösterdikleri ve bu mekanizmaların aynı yolak üzerinden olmadığı çalışmamızın muhtemel sonuçlarından birisidir.

Bu sonuçlar ışığında; her iki maddenin epilepsi üzerinde hangi mekanizmalar üzerinden etki gösterdikleri ve muhtemel etkileşimlerinin hangi yoldan olduğunu anlamak açısından yeni ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Adropinin epilepsi üzerindeki etkisi konusunda literatür de mevcut bir bilgi olmaması çalışmamızın sonuçlarını önemli hale getirmekle birlikte, bu nöropeptitin daha farklı dozlar ve uygulama yolları (örneğin i.c.v.) ile ileri çalışmalarda kullanılması epilepsi hastalığının fizyopatolojisinin aydınlatılması konusunda faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Banerjee PN, Filippi D, Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy. *Epilepsy*, 2009, 85: 31-45.
2. www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy. Épilepsie. 2018.
3. Nacar T. Penisilin Modeli Deneysel Epilepside Farklı Antikonvulsan Ajanların Etkileri. Doktora tezi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun*, 2008.
4. Lindsay KW , Callender R. Neurology and Neurosurgery Illustrated. *Edinburgh, London, Philadelphia, Churchill Livingstone. Third edition*, 1997: 92-97.
5. Purpura DPPJ, Tower DB, Woodbury DM, Walter RD. Experimental Models of Epilepsy. *New York . Raven Pres*, 1972, 39-87.
6. Henshall DC HH, Pastercamp RJ, Goldstein DB, Kjems J, Prehn JHM, Schorge S, Lamottke K, Rosenow F. Micro RNAs in eppilpsy pathophysiology and clinical utility. *Lancet Neurol*, 2016: 1368-1376.
7. Kumar K, Lam DD, at all. İdendification of adropin as a secreted, factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab*, 2008, 8: 468-481.
8. Marangoz C. Nitrik oksit ve deneysel epilepsi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 1996, 13: 165-183.
9. Berner MBM, Ricou B, Rauge JC, Pretne R, Friedli B. Relief of severe pulmonary hypertension after clousure of a large ventricular septal defect using low dose inhalednitric oxide synthase indicating aneural role for nitric oxide . *Nature*, 1990, 347: 768-370.
10. Moncada S. The L-arginin nitric oxide pathway. *N Engl J Med*, 1993, 329-312.
11. MoncadaSP, PalmerR M. & Higgs EA. Nitric oxide: physiology,pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 1991, 43:109-142.

12. David L, Nelson M. *Lehninger Biyokimyanın İlkeleri*. Baskı. İstanbul, Palme Yayıncılık, 2005: 441-483.
13. Pape H. Nitric oxide controls oscillatory activity in thalamo-Cortical neurons. *Neuron*, 1992: 441-448.
14. Sloviter R. The fonksiyonal organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *ann neurol*, 1994, 35: 640.
15. Bolluk B. Epileptolojide sınıflamalar. *Türkiye Klinikleri J neurol*, 2004, 2: 102.
16. Cloix JF, Hevor T. *Epilepsy, Regulation of Brain Energy Metabolism and Neurotransmission*. Baskı. 2009.
17. Bora İ, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
18. Mahmud K. *Divanü Lûgat-it Türk*. Baskı. Ankara, 1998: 438.
19. Stol M. *Epilepsy in babilonia*. Baskı. Gronogien, Gronogien STYX Publications, 1993.
20. Temkin O. The falling Scikness *The J ohns Hopkins Unyversity Pres*, 1971, 2. ed 476.
21. John Hughling J. In the origins of concepts of positive and negative symptoms in psychology and psychiatry. *Selected wiritings Arts & Boeve Nijmegen*, 1996, 1: 94.
22. Bayat A. *Tıp Tarihi*. Baskı. İzmir Sade Matbaaası, 2002.
23. Avoli M, Williamson A. Functional and pharmacological properties of human neocortical neurons maintained in vitro. *Prog Neurobiol*, 1996, 48: 519-554.
24. Avoli M, Louvel J, Pumain R, at all. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the humain brain. *Prog Neurobiol*, 2005, 77(3): 166-200.
25. Öztekin NS. Epilepsi fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri J neurol*, 2004, 2(22): 97-101.
26. Lippincott W. *Epilepsy*. Baskı. A comprehensive Textbook volume3, 2008.

27. Shepherd GM The synaptic organisation of the brain. *Oxford Universty Press*, 2009.
28. Hauser WA, Annegers JF, Kurland L. Incidence of epilepsy and unproved seizures in Rochester, Minnesota. *Epilepsia*, 1993, 34: 453-468.
29. Bora İ Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi Türkiye Klinikleri J neurol*, 2008, 1(2): 9-16.
30. Walker LE, Mirza N, Yip VLM, Marson AG, Pirmohamed M. Personalized medicine approaches in epilepsy. *J.intern Med*, 2015, 218: 234-277.
31. Dünya Sağlık Örgütü, DSÖ. Epilepsy-Fact Sheet. 2017.
32. Aygün D. Epilepsi hastaların incelenmesinde Manyetik Resonans görüntülemenin yeri. *Ondokuz Mayıs üniversitesi Tıp Fakültesi Noröloji Anabilimdalı, Uzmanlık tezi. Samsun*.1999: 45.
33. Çelik S. İdiopatik Jeneralize Epilepsili Hastalarda Talamik Volumetri ve MR Spektroskopik İncelemeler. Uzmanlık Tezi. *Bakırköy Prof. Dr. Mashar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Noröloji kliniği, İstanbul* 2008: 80.
34. Kuzniecki R, Jack C J. Magnetic resonance imaging in cerebral devolepmental malformations and epilepsy. *Neuroimaging in epilepsy, Principles and Practice, Butter- Wrth- Heinemann Boston*, 1996: 51-63.
35. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults expert opinion. *Epilepsy Behav*, 2005, 332-335.
36. Häuser W. Seizure disorders; the changes with age. *Epilepsia*, 1992, 37(suppl 4): 56.
37. Willmore L J. Management of epilepsy in the elderly. *Epilepsia*, 1996, 37(suppl 6): 23-56.
38. Hauser WA. Mortality in people with seizures and epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(11): 1-2.

39. Carpio A, Bharucha NE, Jallon P. Mortality of epilepsy in devoloing countries. *Epilepsia*, 2005, 46 (S11): 28-32.
40. Brorson LO, Wranne L. Long term prognosis in chilhood epilepsy ,survival and seizures prognosis. *Epilepsia*, 1987, 28: 324-330.
41. Cockerell O, Johnson A, Sander JW at all. Mortality from epilepsy :results from a prospective population based study. *Epilepsia*, 1994, 40: 1388-1393.
42. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patient with epilepsy. *Epilepsia*, 1979, 37 (suppl 4):56: 729-737.
43. Lindsten H, Stenlund H, Edlund C, at all. Prognosis after a newly diagnosed unproveked epileptic seizure in adults. *Epilepsia*, 2000, 43(10): 1239-1250.
44. TEİS Derneği. www.turkepilepsi.org.tr, 2018.
45. Sonat FA. Atiepileptikler ve yeni bir antiepileptik olan topiramatin epilepsi tedavisindeki yeri ve önemi. *Kafkas Üniv Vet Hak Derg* 2009, 16(6): 987-992.
46. Camfield PR, Camfield CS. Antiepileptic drug therpy: whwn is epielpsy truly intractable. *Epilepsia*, 1996, 37 (suppl 1): 60.
47. Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J. Experimental models in epilepsy. *Neurologia*, 2010, 25: 8-181.
48. Contreras D. Experimental models in epilepsy. *Elsevier Academic Press, USA. Revista de Neurologia*, 2000, 30: 370-376.
49. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*, 1989, 14: 245-278.
50. McCandless DW, FineSmith RB. Chemically induced models of seizures. Animal Models of Neurological Disease, II Metabolic Encephalopathies and the Epilepsies. *Epilepsies*, 1992, 22.
51. Stephen L, Hauser WA Horrison Nöroloji. *Nobel Tip Kitabevleri*, 2009: 187-212.
52. TEİS Derneği Epilpsinin sınıflandırılması. www.turkepilepsi.org.tr, 2018.

53. Epilepsy. CoCaTotİLA. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981, 22: 489-501.
54. Porter RJ. The absence epilepsies (review). *Epilepsia*, 1993,34: 42.
55. Wirrell EC, Camfield Cs, Camfield PR, at all. Longterm prognosis of typical childhood absence epilepsy, remission of progrwssion to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 1996: 47-912.
56. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon PR. *Clinical Neorology*. Baskı. McGraw- Hill Education. inc. McGraw- Hill Education, 2012.
57. Yıldırım M. *Resimli İnsan Anatomisi*. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002.
58. Pehlivan F. *Biyofizik* Baskı. Ankara, Haccettepe-Taş Kitapçılık, 1997: 147- 158.
59. Robin R, Preston TEW. *Physioilogy Lippincott Williams & Wilkins*. Baskı. 2014.
60. Kaplan A. *Anatomi*. Baskı. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2006: 302-303.
61. Barr M, Kiernan JC. *The human nervous system*. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2014: 66-90.
62. Brodmann K. *Brodmann's 'Localisation in the cerebral cortex*. Baskı. London, United Kingdom by Simith Gordon Company Limited.1994.
63. Richard S, Snell MD. *Clinical Anatomy*. Baskı. İstanbul, Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 1998.
64. Köylü H. *Tıbbi Fizyoloji*. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp kitabevleri, 2014: 19-98.
65. Marc S, Breedlove MRR, Neil V. *Psychobiologie*. Baskı. Varesa, la Tipografica varese S. p.A de boeck. 2012.
66. Guyton H. *Textbook of Medical Physiology*. Baskı. İstanbul, Nobel tip Kitabevleri Ltd. Şti 2016.
67. William T, Keeton JLG. *Biological Science*. Baskı. 2000: 995.
68. Frank H, Netter M. *The Netter Collection of Medical Illustrations Nervous System*. Baskı. 2007: 152-165.

69. Kandel ER , Schwartz JH, Jessel TM. *Principal of Neural Scince*. Baskı. USA, he McGraw-Hill Companies Inc, 2000: 124-252.
70. Köksel T. Kan-Beyin Bariyeri. *MersinÜniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2001, 1: 94-99.
71. Hussi HWM, Choudhary JS. Proteomic analysis of NMDA receptor-adhesion protein signaling complexes. *Nat Neurosci*, 2000: 633-635.
72. Grant SG, Page KL , Cumiskey MA, Armstrong JD. Synapse proteomics of multiprotein complexes en route from genes to nervous system diseases. *Hum Mol Genet*, 2005: 225-234.
73. Eric P, Widmaier HR, Kevin T. *Vander's Human Physiology*. Baskı. McGraw -Hill Companies, In, 2013: 135-167.
74. joel G, Hardman LEL, Goodman&Gilman's. *The Pharmacological Basis Of Therapeutics Goodman&Gilman's*, 2006.
75. Neil R, Carslon PD. *Fondations of Behavioral Neuronscience*. Baskı. 2011.
76. Sarıyıldız O. *Farmakoloji*. Baskı. Pelikan Tus Serisi, 2006: 56-57.
77. Colleen Smith P, Allan D , Marks MD, Michael L. *PhD. Marks' Basic Medical Bchiochemistry A Clinical Approach*. Baskı. İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri, 2007: 185-897.
78. Uçar A. *Farmakoloji*. Baskı. İstanbul, Klinisiyen Tıp kitabevleri, 2007: 126-222.
79. Kocsis JD, Mattson RH. GABA levels in the brain: a target for new antiepileptic drugs. *Neuroscientist*, 1996, 6: 326-334.
80. Prosser HM, Gill CH, Hirst WD, Grau E, Robbins M, Calver A, Soffin EM. Epileptogenesis and enhanced prepulse inhibition in GABAB1-deficient mice. *Mol Cell Neurosci*, 2001, 17: 1059-1070.
81. William F, Ganong M. *Review of Medical Physiology. Librairie du Liban*, 1987: 22-24.

82. Coskun T. *Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları*. Baskı. Ankara, 2003: 43-73.
83. Coenen AM, Van Luijcklaar EL. Genetic animal models for absence epilepsy a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet*, 2003, 33: 635-655.
84. Wu G MM. Arginine metabolism nitric oxide and beyond. *Biochem J*, 1998,336:1-17.
85. Murray RK, Mayes PA, Rodwell VW, Granner DK. *Harper's Biochemistry*. Baskı. London, -Prentice-Hall International 2003.
86. Castillo L, Sanchez M, Vogt J, at all. Plasma arginine, citrulline and ornithine kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis. *Am J Physiol*,1995, 268: 360-367.
87. Appleton J. Arginine clinical potential of a semi-essential amino acid. *Alt Med Rev*, 2002, 7: 512-522.
88. Stefanie M, Bode-BögerH, Rainer Böger H, Andrea Galland DT, Jürgen C. L-arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic–pharmacodynamic relationship. *Br J Clin Pharmacol*, 1998,46(5): 489–497. .
89. Merime TJ, Lillicrap DA, Rabinowitz D. Effect of arginine on serum levels of human growth hormone. *Lancet Neurol*, 1965, 2: 668-670.
- . Brittenden J, Heys SD, Ross J, at all. Natural cytotoxicity in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: effects of L-arginine supplementation. *Eur J Surg Oncol*, 1994, 20: 467-472.
91. Brittenden J, Park KGM, Heys SD, at all. L-arginine stimulates host defensesin patients with breast cancer. *Surgery*, 1994, 115: 205-212.
92. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980: 288-373.

93. Pamer JP, Walter RM, Ensink JW. Arginine stimulated acute phase of insulin and glucagon secretion.1. in normal men. *Diabetes*, 1975, 24: 735-740.
94. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 1987: 524-526.
95. Boger RH, Bode - Boger SM. The clinical pharmacology of L-arginine *Annu rev Pharmacol Toxicol*, 2001, 41: 79-99.
96. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988, 333: 644-666.
97. Morris SM, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol*, 1994, 39: 266-829.
98. Ganesh Kumar K ZJ, Gao S RJ, McGuinness OP, Halem HH. Adiponin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. . *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20: 1394-1402.
99. Butler AAL, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, St-Onge MP, Ravussin E, Havel PJ. Low circulating adiponin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3783-3791.
100. Aydin S. Copeptin, adiponin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides*, 2013: 47-66-70.
101. İsmet H, Selamı Y. *Mikrobiyoloji*. Baskı. Erzurum, *K.K Eğitim fakültesi yayınları*, 2002: 463-465.
102. Walker AE, Johnson HC. Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch. Surg*, 1945, 50: 69-73.
103. Eroğlu F, Erol Eroğlu H. Ratlarda analjezi ve anestezi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2018: 1-10.

104. Aminof MJ. Electroencephalography. *General Principles and Clinical Applications*, 1992: 1-50.
105. Przegaliniski E, Baran L, Siwanowicz J. The role of nitric oxide in the kainate-induced seizures in mice. *Neurosci Lett*, 1994, 170: 74-76.
106. Richard K, Cooley C, Vanderwolf H. MUN Psychology Dept. After leaving Memorial Richard Cooley R. *Cooley published a pictorial guide to stereotaxic surgery*, 1990.
107. Anatomy Of Rats Brain Rat At Best And Physiology Learn. *neurosurg focus*, 2005.
108. Hori S, Kurioka S, Matsuda M, Shimada J. Inhibitory effect of cephalosporins on gamma- aminobutyric acid receptor binding in rat synaptic membranes. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, 27(4): 650-651.
109. Marangoz C. Deneyisel Epilepsi Modelleri. *O.M.Ü.Tip Dergisi*, 1997: 147-186.
110. De DeynPP, D'Hooge R, Marescau B, et al. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res*, 1992, 12: 87-110.
111. Ayala GF, Vasconsetto C. Penicilin as an epileptogenic agent Its effect on an isolated neuron. *Science*, 1970, 170: 1257-1260.
112. Gloor P. Electrophysiology of generalized epilepsy. *London Academic Press*, 1984: 107-136.
113. Dragic S, Pavlovic V. penicilin epilepsy in rats. *Acta Medica Medianae*, 2004, 43(4): 19-23.
114. Walden J, Straub H, Speckmann EJ. Contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1992, 150: 41-46.
115. Farber JL. The role of calcium in cell death life. *Sci*, 1981, 29: 1289-1295.
116. Bağırıcı F. Kompleks parsiyel epilepsi oluşum mekanizmaları. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 1999, 16: 325-333.

117. Katz AM. Basic cellular mechanisms of action of the calcium channel blockers. *AM J Cardiol*, 1985, 55: 2-9.
118. Wu G, Morris M. Arginine metabolism nitric oxide and beyond. *Biochem J*, 1990, 336: 1-17.
119. Hauser WA. Status epilepticus epidemiologic considerations. *Neurology*, 1990, 40: 49-13.
120. Lian WL, Gu XS, Qin YW, et al. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern. Med*, 2011, 50(15): 1523-1527.
121. Abizaid A, Gao Q, Horvath TL. Brain mechanisms and peripheral energy balance. *Neuron*, 2006, 51: 691-702.
122. Lauren FPY, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*, 2010, 122: 92-185.
123. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther*, 2013, 31: 8-174.
124. Abbott NJ, Revest PA. Control of brain endothelial permeability. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1991, 3:39.
125. Chwiej J, Dulinska J, Janeczko K, Appel K, Setkowicz Z. Variations in elemental compositions of rat hippocampal formation between acute and latent phases of pilocarpine-induced epilepsy: an X-ray fluorescence microscopy study. *J Biol Inorg Chem*, 2012, 17(5): 9-731.
126. Rigaud AS, Pinard E, Borredon J, Seylaz J. Effect of chronic cervical sympathectomy on local cerebral blood flow during limbic seizures in rat. *Brain Res*, 1990: 347-532.
127. Nitsch C, Goping G, Laursen H, Klatzo I. The blood-brain barrier to horseradish peroxidase at the onset of bicuculline-induced seizures in hypothalamus, pallidum,

hippocampus, and other selected regions of the rabbit. *Acta Neuropatho*, 1986, 169:1.

128. Changjun Y, Kelly M, et al. Age-Dependent Decrease in Adropin is Associated with Reduced Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Increased Oxidative Stress in the Rat Brain. *Aging and Disease*, 2018: 322-330.



EKLER

EK-1. ÖZ GEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Yusuf Ziya DOĞRU Doğum tarihi: 03.02.1965 Doğum yeri: Artvin / Yusufeli Medeni hali: Evli, 3 çocuk Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel: 05340582508 Faks: 0442 344 66 14 E-mail: yziya@atauni.edu.tr
Eğitim
Lise: Bursa Yıldırım Bayazıt Lisesi (1986) Lisans: Atatürk Üniversitesi K.K Eğitim Fakültesi (1986-2001) Yüksek lisans: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı (2007-2011) Doktora: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji. Anabilim Dalı (2014-2018)
Yabancı Dil Bilgisi
Fransızca: Orta derecede (ÜDS 58.75, Ekim 2011) Almanca: Rusça:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
Türk Fizyoloji Bilimler Derneği.....
İlgi Alanları ve Hobiler
.....

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1800069782
Konu : HADYEK Kararı.

23.02.2018

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 16.02.2018 tarihli ve 42190979-945-E.1800059026 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 22.02.2018 tarih ve 2 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 30 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 22.02.2018

Toplantı Sayısı : 2

KARAR NO 30: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Tuncer NACAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Sıçanlarda Penisilinle İndüklenmiş Epileptiform Aktivite Üzerine Adropinin Etkileri" isimli araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 16.02.2018 tarih ve 42190979-945-E.1800059026 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğuna, çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/?birim=veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@ku01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vtfak@atauni.edu.tr



1 / 2

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
<https://ubys.atauni.edu.tr/ERMS/Record/Confirmation/Confirmation?code=2E87B71>