

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GENETİK EPİLEPSİLİ WAG/RIJ IRKI SIÇANLARDA ALKOL
TÜKETİMİNİN VE NÖBET ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE
WISTAR IRKI SIÇANLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Şevki Yavuz YILMAZ

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Fizyoloji Programı için Öngördüğü

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ

2022

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GENETİK EPİLEPSİLİ WAG/RIJ IRKI SIÇANLARDA ALKOL
TÜKETİMİNİN VE NÖBET ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE
WISTAR IRKI SIÇANLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Şevki Yavuz YILMAZ

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Fizyoloji Programı için Öngördüğü

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Doç. Dr. Gül İLBAY

Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinasyon (BAP) Birimi

Proje No:2572

Etik Kurul Onay No: KOÜ/HADYEK 4/6-2021

KOCAELİ

2022

ÖZET

Genetik Epilepsili WAG/Rij Irkı Sıçanlarda Alkol Tüketiminin ve Nöbet Özelliklerinin İncelenmesi ve Wistar Irkı Sıçanlarla Karşılaştırılması

1. Amaç: Bu çalışmanın amacı genetik epilepsili WAG/Rij ırkı sıçanlarda alkol kullanımının etkilerini incelemek ve Wistar ırkı sıçanlarla alkol tüketimi ve alkol tercihlerinde fark olup olmadığını araştırmaktır.

2. Yöntem: Alkol alımı ve tercihlerin değerlendirilmesinde 2 şişeli seçenek yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde şişelerin birinde şebeke suyu diğerinde ise %10'luk etanol çözeltisi bulunmaktadır. Çalışma sürekli erişim ve aralıklı erişim olmak üzere 2 süreci kapsamaktadır. Sürekli erişimde alkol çözeltisi ve su içeren 2 şişe 21 gün boyunca kafeste sürekli tutulmuştur. Her gün saat 11.00 ve 13.00 arasında hayvanlar ve şişeler tartılarak alkol, su tüketimi ve ağırlık değişimi ölçmüştür. Bu verilere göre de tercih ve alkol alımı hesaplanmıştır. Tercih hesabı yapılırken alkol tüketimi toplam sıvı tüketimine bölünüp 100 ile çarpılmıştır. Alım hesabında ise mutlak alkol tüketimi hesaplanmıştır. Tüketilen alkol miktarı hazırlanan çözelti yüzdesi olan 0,1 ile çarpılıp kilogram olarak hayvan tartısına bölünerek alım hesaplanmıştır. Aralıklı erişim sürecinde ise alkol şişesi pazartesi çarşamba ve cuma günleri 24 saat olacak şekilde kafeslere konulmuştur. Bu günlerdeki alkol tüketimi ölçülerek sürekli alımdaki yöntemle alım ve tercih hesabı yapılmıştır. Nöbetlerin değerlendirilmesinde anahtar sesi yöntemi kullanılmıştır. Alkol alımlarının kesilmesini takip eden 24 saat içerisinde hayvanlar teker teker şeffaf kafeslere alınarak 1 dakika süre boyunca anahtar sesine maruz bırakılmış ve nöbet aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ağrı eşiklerindeki değişimin takibi için hot plate modeli kullanılmıştır. 55 santigrat derece sıcaklığa ayarlanan hot plate sistemi üzerine hayvanlar bırakılarak ayak yalama ya da zıplamaya kadar geçen süreler değerlendirilmiştir. Alkol intoksikasyonunun değerlendirilmesi ise LORR metodu ile gerçekleştirilmiştir. İntraperitoneal alkol enjeksiyonu sonrası RR kaybına uğrayan hayvanlar sırt üstü yatırılmış ve 1 dakika içinde hayvanların peş peşe 2 kez 4 ayak üstü pozisyona geçiş süreleri ölçülmüştür. SWD aktivitesi takibi amacıyla hayvanların beyinlerine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla EEG ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

3. Bulgular: Geç adolesan grupta sürekli erişim sürecinde alkol alımında WAG/Rij ırkı daha fazla alkol tüketmekle beraber p değeri 0,05 ten küçük değildir. Tercih sonuçları ise istatistiksel olarak anlamlı olup WAG/Rij ırkı daha fazla alkol tercih etmiştir. Geç adolesan aralıklı erişim sürecinde ise hem alkol tüketimi hem de tercihte istatistiksel olarak WAG/Rij ırkı daha fazla alım ve tercihte bulunmuştur. Erişkin sürekli ve aralıklı erişim süreçlerinde Wistarların alkol tercihi istatistiksel olarak daha fazladır. Erişkin grubunun alkol alımı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte değerler Wistar ırkı için daha yüksektir.

4. Sonuç: Alkol alımı sadece geç adolesan aralıklı erişim grubunda anlamlı olarak ırksal farklılığa sahipken, alkol tercihlerinde tüm gruplarda istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Geç adolesan gruplarda tercihte WAG/Rij ırkı daha yüksek tercih yüzdesine, erişkin grubunda ise Wistar ırkı daha fazla tercih yüzdesine sahiptir. WAG/Rij ırkı için ilerleyen süreçte epilepsinin daha fazla belirginleşmesi ve buna bağlı depresyon, anne bakımının WAG/Rij ırkında daha az olması ile sosyal izolasyon bu sonuçların oluşmasında gz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Szckler: WAG/Rij, Wistar, Epilepsi, Alkol Tüketimi, LORR, Hot Plate, EEG

ABSTRACT

Investigation of Alcohol Consumption and Seizure Traits in WAG/Rij Rats with Genetic Epilepsy and Comparison with Wistar Rats

1. Objective: The aim of our study is to examine the effects of alcohol use in WAG/Rij rats with genetic epilepsy and to investigate whether there is a difference in alcohol consumption and alcohol preferences with Wistar rats.

2. Method: The 2-bottle option method was used to evaluate alcohol intake and preferences. In this method, one bottle contains mains water and the other 10% ethanol solution. The study includes two processes, continuous access and intermittent access. 2 bottles containing alcohol solution and water in continuous access were kept in the cage continuously for 21 days. Between 11:00 and 13:00 every day, animals and bottles were weighed to measure alcohol, water consumption and weight change. According to these data, preference and alcohol intake were calculated. While calculating the preference, alcohol consumption was divided by the total liquid consumption and multiplied by 100. Absolute alcohol consumption was calculated in the intake calculation. The intake was calculated by multiplying the amount of alcohol consumed by 0,1, which is the percentage of the prepared solution, and dividing it by the weight of the animal in kg. During the intermittent access period, alcohol bottles were placed in cages for 24 hours on monday, wednesday and friday. By measuring alcohol consumption these days, intake and preference calculations were made using the method of continuous intake. Key tone method was used to evaluate seizure activity. Within 24 hours following the cessation of alcohol intake, the animals were individually placed in transparent cages and exposed to the key sound for 1 minute and their seizure activity was evaluated. The hot plate model was used to monitor the change in pain thresholds. The animals were left on the hot plate system set at 55 degrees Celsius, and the time taken until foot pulling or jumping was evaluated. Evaluation of alcohol intoxication was carried out with the LORR method. After intraperitoneal alcohol injection, animals that lost RR were placed on their backs and the

transition times of animals to the 4 prone position were measured 2 times in a row in a minute. EEG measurements were carried out with the help of electrodes placed in the brains of the animals in order to monitor the seizure activity.

3. Results: Although the WAG/Rij race consumed more alcohol in the continuous access period in the late adolescent group, the p value was not less than 0,05. The preference results were statistically significant, and the WAG/Rij race preferred more alcohol. In the intermittent access period, the WAG/Rij breed found statistically higher intake and preference both in alcohol consumption and preference. Alcohol preference of Wistars is statistically higher in adult continuous and intermittent access processes. Although the alcohol intake of the adult group is not statistically significant, the values are higher for the Wistar breed.

4. Conclusions: While alcohol intake had a significant racial difference only in the late adolescent intermittent access group, there was a statistically significant difference in alcohol preferences in all groups. In the late adolescent groups, the WAG/Rij breed has a higher preference percentage, and in the adult group, the Wistar breed has a higher preference percentage. The fact that epilepsy becomes more pronounced in the future for the WAG/Rij breed, and the resulting depression of less maternal care in the WAG/Rij breed and social isolation should be considered in the formation of these results.

Keywords: WAG/Rij, Wistar, Epilepsy, Alcohol Intake, LORR, Hot Plate, EEG

ORİJİNALLİK BİLDİRİMİ

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “ Genetik Epilepsili WAG/Rij Irkı Sıçanlarda Alkol Tüketiminin ve Nöbet Özelliklerinin İncelenmesi ve Wistar Irkı Sıçanlarla Karşılaştırılması ” başlıklı tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, şekil, tablo ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimde yer alan deneysel çalışmalar / araştırmalar bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yapılmıştır. Tezimin fikir / hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususlar bir intihal programı (Turnitin) kullanılarak test edilmiş olup, doğruluğunu beyan ederim.

26/5/2022

Şevki Yavuz YILMAZ

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. NÖBET VE EPİLEPSİ TANIMLARI	1
1.2. EPİLEPSİ TİPLERİ.....	1
1.3. PATOFİZYOLOJİ.....	2
1.4. NÖBET ETİYOLOJİSİ	4
1.4.1.Yapısal Etiyoloji	4
1.4.2.Genetik Etiyoloji.....	4
1.4.3.Enfeksiyöz Etiyoloji.....	4
1.4.4.Metabolik Etiyoloji	4
1.4.5.İmmun Etiyoloji	5
1.5. STATUS EPİLEPTİKUS	5
1.6. ALKOL VE ETKİLERİ	5
1.6.1.Etanolün Direk Moleküler Hedefleri	5
1.6.2.Etanolün Dolaylı Moleküler Hedefleri	7
1.6.3.Nöronal Ateşleme Üzerindeki Etkiler.....	7
1.6.4.Hızlı İnhibitör Sinaptik İletim.....	9
1.6.5.Hızlı Uyarıcı Sinaptik İletim.....	10
1.7. ALKOL ve EPİLEPSİ	10
1.8. ALKOL TÜKETİM NEDENLERİ	11
1.9. IRK VE ALKOL TÜKETİMİ	12
2. AMAÇ 13	
3. YÖNTEM	14
3.1. Hayvanlar	15
3.2. Nöbet Duyarlılığı	17

3.3. Hot Plate	18
3.4. Loss of Righting Refleksi	19
3.5. Cerrahi, EEG Kayıtları ve Absans Nöbetlerinin Değerlendirilmesi.....	20
3.6. Veri Analizi, Kullanılan İstatistiksel Testlerin ve Hesaplamaların Tanımlanması	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. GEÇ ADOLESAN GRUBU ALKOL ALIMI (INTAKE)	23
4.1.1. Sürekli Erişim Süreci	23
4.1.2. Aralıklı Erişim Süreci	23
4.2. GEÇ ADOLESAN GRUBU ALKOL TERCİHİ (PREFERENCE).....	24
4.2.1. Sürekli Erişim Süreci	24
4.2.2. Aralıklı Erişim Süreci	25
4.3. ERİŞKİN GRUBU ALKOL ALIMI (INTAKE)	25
4.3.1. Sürekli Alım Süreci	25
4.3.2. Aralıklı Alım Süreci.....	26
4.4. ERİŞKİN GRUBU ALKOL TERCİHİ (PREFERENCE)	26
4.4.1 Sürekli Erişim Süreci	26
4.4.2. Aralıklı Erişim Süreci.....	27
4.5 HOT PLATE SONUÇLARI.....	27
4.5.1. Geç Adolesan WAG/Rij Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri	27
4.5.2. Geç Adolesan Wistar Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri	28
4.5.3. Geç Adolesan WAG/Rij ve Wistarların Maruziyet Öncesi Hotplate Süreleri.....	29
4.5.4. Geç Adolesan WAG/Rij ve Wistarların Yoksunluk Hotplate Süreleri.....	29
4.5.5. Erişkin WAG/Rij Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri	30
4.5.6. Erişkin Wistar Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri	30
4.5.7. Erişkin WAG/Rij ve Wistarların Maruziyet Öncesi Hotplate Süreleri.....	31
4.5.8. Erişkin WAG/Rij ve Wistarların Yoksunluk Hotplate Süreleri.....	31
4.6. LORR SONUÇLARI.....	32
4.7. ODYOJENİK NÖBET	32
4.8. EEG SONUÇLARI.....	33
4.8.1. Adolesan Dönemde Alkol Alan WAG/Rij Sıçanların EEG Sonuçları	33
5. TARTIŞMA	36
5.1. ALKOL ALIMI (İNTAKE) GEÇ ADOLESAN GRUP SÜREKLİ VE ARALIKLI ERİŞİM	36

5.2. ALKOL ALIMI (INTAKE) ERİŞKİN GRUP SÜREKLİ VE ARALIKLI ERİŞİM.....	37
5.3. ALKOL TERCİHİ (PREFERENCE)	38
5.4. LOSS OF RIGHTING REFLEKSİ (LORR)	38
5.5. EEG AKTİVİTESİ	39
5.6. ODYOJENİK NÖBETLER.....	39
5.7. HOT PLATE.....	40
6. SINIRLILIKLAR.....	41
6.1. Yer ve Zaman.....	41
6.2. Maddi Kaynak ve Kişi Sayısı	41
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
8. KAYNAKLAR	43

SİMGELER ve KISALTMALAR

AC: Adenilat Siklaz

AMPA: A-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-Izoksazolpropiyonik Asit Reseptörü

AUD: Alcohol Using Disorder

BK: Ca²⁺ ile Aktive Olan K⁺ Kanalı

Cea: Merkezi Amigdala

CRF: Kortikotropin Releasing Faktör

DDD: Diken Dalga Deşarjı

EEG: Elektro Ensefalo Gram

FSI: Fast Spiking Inter Nöron

GABA: Gama-Aminobütirik Asit

GIRK: G-Protein-Bağlı K⁺ Kanalı

GlyR: Glisin Reseptörleri

HTKS: Hata Kontrol Kafesi Sulukları

ILAE: International League Against Epilepsy

İp: İntraperitoneal

KCNQ2: Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily Q Member 2

KCNQ3: Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily Q Member 3

LORR: Loss of Righting Refleksi

MGluR: Metabotropik Glutamat Reseptörü

MSN: Middle Spike Nöron

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NAC: Nükleus Akumbens

NAchR: Nikotinik Asetilkolin Reseptörü

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

PKC: Protein Kinaz C

SK2: Düşük İletkenli Ca^{2+} Bağımlı K^{+} Kanalı

SWD: Spike Wave Discharge

TM3: Transmembran 3

MTA: Ventral Tegmental Alan

5HT3: 5 Hidroksi Triptamin / Serotonin

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Alkol Tüketimi ve Epilepsi Riski İlişkisi

Şekil 3.1. Barınma Şartları

Şekil 3.2. Hayvan Tartımları

Şekil 3.3. Sıvı Tartımı

Şekil 3.4. Hotplate Uygulaması

Şekil 3.5. LORR Uygulaması

Şekil 3.6. Elektrot Hazırlığı

Şekil 3.7. Elektrot Yerleşimi

Şekil 3.8. EEG Kayıtlarının Alınması

Şekil 4.1. Geç Adolesan Alım Sürekli Erişim

Şekil 4.2. Geç Adolesan Alım Aralıklı Erişim

Şekil 4.3. Geç Adolesan Tercih Sürekli Erişim

Şekil 4.4. Geç Adolesan Tercih Aralıklı Erişim

Şekil 4.5. Erişkin Alım Sürekli Erişim

Şekil 4.6. Erişkin Alım Aralıklı Erişim

Şekil 4.7. Erişkin Tercih Sürekli Erişim

Şekil 4.8. Erişkin Tercih Aralıklı Erişim

Şekil 4.9. Geç Adolesan WAG/Rij Maruziyet Öncesi ve Sonrası Hotplate Süreleri

Şekil 4.10. . Geç Adolesan Wistar Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri

Şekil 4.11. Geç Adolesan WAG/Rij ve Wistarların Maruziyet Öncesi Hotplate Süreleri

Şekil 4.12. Geç Adolesan WAG/Rij ve Wistarların Yoksunluktaki Hotplate Süreleri

Şekil 4.13. Erişkin WAG/Rij Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri

Şekil 4.14. Erişkin Wistar Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri

Şekil 4.15. Erişkin WAG/Rij ve Wistarların Maruziyet Öncesi Hotplate Süreleri

Şekil 4.16. Erişkin WaAG/Rij ve Wistarların Yoksunluk Hotplate Süreleri

Şekil 4.17. Lorr Sonuçları

Şekil 4.18. Alkol Öncesi ve Sonrası SWD Süreleri

Şekil 4.19. Alkol Öncesi ve Sonrası SWD Sayıları

Şekil 4.20. Alkol Öncesi ve Sonrası Ortalama SWD Süreleri

Şekil 4.21. Alkol Öncesi EEG

Şekil 4.22. Alkol Sonrası EEG

Şekil 4.23. Alkol Sonrası EEG

TABLÖLAR

Tablo 1.1. Çeşitli Sıçan Irklarının Alkol Alımları Karşılaştırması

Tablo 3.1. Odyojenik Nöbetler

Tablo 4.1. Çalışma grubumuzdaki WAG/Rij ve Wistarlardaki Odyojenik Nöbet Şiddeti

1. GİRİŞ

1.1.NÖBET VE EPİLEPSİ TANIMLARI

Epilepsi dünya üzerinde yetmiş milyondan fazla insanı etkilemektedir (Olivé-Gadea M ve ark., 2019). Nöbetler, kortikal nöron gruplarındaki anormal, aşırı ve senkron elektrik deşarjlarının neden olduğu sonlu bozulmuş serebral fonksiyon epizodları olarak tanımlanmaktadır. Gözlem yoluyla çeşitli klinik fenomenler görülmekle birlikte nöbetler subklinik olabilir ve bu nedenle de klinik olarak belirsiz kalabilirler (Mosewich RK ve ark., 1996). Tonik terimi, genellikle birçok nöbete eşlik eden kasların sürekli sertleşmelerini ifade eder. Klonik, ritmik hareketler veya kasların sarsılması anlamına gelir. Bu nedenle, tonik-klonik ifadesi, vücudun ve ekstremitelerin başlangıçta sertleşmesi ve ardından kas gruplarının ritmik kasılmalarının görüldüğü bir konvülsiyonu tanımlar. Yaygın olarak, hastanın bir nöbetten önce deneyimlediği herhangi bir uyarıcı öznel semptom veya hisse aura denir (Luders HO ve ark., 1993).

Epilepsi terimi, tekrarlayan, provoke edilmemiş nöbetleri olan bir hastanın klinik durumunu ifade eder. Akut metabolik durumlar veya akut merkezi sinir sistemi (MSS) hasarlarının neden olduğu nöbetleri kapsamaz. Örneğin, kafa travması nedeniyle veya tanımlanabilir bir neden olmaksızın spontan tekrarlayan nöbetler epilepsi olarak kabul edilirken, nöbetleri yalnızca hiponatremi veya etanol yoksunluğu ile tetiklendiğinde tekrarlayan bir hasta epilepsi olarak kabul edilmez (J. Stephen Huff ve ark., 2011)

1.2.EPİLEPSİ TİPLERİ

International League Against Epilepsy (ILAE)’ye göre 4 tip epilepsi mevcuttur. Bunlar fokal, jeneralize, kombine jeneralize ve fokal, bilinmeyen tip epilepsilerdir. Pek çok epilepsi farklı nöbet tiplerini içerebilir. Jeneralize epilepsinin tanısı için EEG’de diken dalga deşarjlarının gösterilmesi gerekir. Jeneralize epilepsi iki hemisferi de kapsar. Jeneralize epilepsi de absans, miyoklonik, atonik, tonik ve tonik klonik nöbetler görülebilir. Absans nöbetleri, nöbet sırasında karakteristik bir EEG paterni gösterir (jeneralize tipik 3-Hz ani ve yavaş dalga kompleksleri) ve klinik olarak kısa bakış atakları veya davranışta durma ile kendini gösterir.

Jeneralize tonik-klonik veya grand mal, nöbetler, jeneralize nöbet türlerinin en yaygın olanlarıdır. Diğer jeneralize nöbet tipleri, miyoklonik (kısa, ani kas kasılmaları), klonik (tonik faz olmaksızın tekrarlayan sarsıntılar) ve tonik (ritmik aktivite olmaksızın sert kas kasılmaları) şeklindedir. Atonik nöbetler (kas tonusu kaybı) genellikle korunmasız yere düşme ile kendini gösterir.

Fokal epilepsiler, tek odaklı ve çok odaklı bozuklukların yanı sıra bir hemisferi içeren nöbetleri içerir.

Nöbet tipleri; fokal uyanık, fokal bozulmuş farkındalık, fokal motor, fokal non-motor, ve fokal bilateral tonik klonik nöbetlerdir. İnteriktal dönemde EEG de tipik epileptiform deşarjlar görülür.

Parsiyel nöbetler ayrıca üç gruba ayrılabilir: (1) basit parsiyel nöbetler, (2) kompleks parsiyel nöbetler ve (3) tüm beyni kapsayacak şekilde sekonder olarak jeneralize parsiyel nöbetler. Basit parsiyel nöbetlerde beynin küçük bir bölümünü etkilediği için bilinçte bir değişikliğe neden olmaz. Kompleks parsiyel nöbetlerde ise bilinç bozuktur.

Yeni grup olan kombine jeneralize ve fokal epilepsilerde hem fokal hem de jeneralize nöbetler görülür. Tanı EEG bulguları ve klinikle konulur. İnteriktal EEG’de hem jeneralize diken dalga deşarjları hem de fokal epileptiform deşarjlar görülebilir. İki tip nöbetin görüldüğü yaygın örnekler Dravet ve Lennoc Gastaut sendromlarıdır (ILAE classification of the epilepsies 2017).

1.3.PATOFİZYOLOJİ

Provoke nöbetler epilepsiden farklı olarak herkeste ortaya çıkabilir. İkincil nöbetler veya akut semptomatik nöbet terimleri bazen elektrolit anormallikleri, toksinler ve tümörler gibi çeşitli tanımlanabilir nedenlerden kaynaklanan nöbetleri açıklamak için kullanılmaktadır. Epilepsi tanısı, nöbetlere kalıcı bir eğilim nedeniyle, provoke edici bir faktör olmadan nöbet meydana geldiğinde mümkündür. Değişmiş beyin fizyolojisi, epilepsili hastalarda her zaman mevcuttur, ancak nöbetler bilinmeyen nedenlerle ve rastgele meydana gelir. Bununla birlikte, altta yatan nöbet eğilimine neden olan bazı temel fizyolojik anormallikler bilinmektedir.

Nöronal fizyoloji nöronal membranların stabilitesini koruduğu ve nöbeti başlatan senkron deşarjların hızlı transferini engellediği için normal şartlar altında nöbetler kendiliğinden oluşmaz. Normal mekanizma, sinaptik bilgi transferinin bir parçası olarak bir nörondan diğerine bir zaman aralığında yalnızca tek bir aksiyon potansiyelinin geçmesine izin verir. Normal bir beyinde bu dengeyi bozan koşullar nöbetlere neden olabilir. Örneğin, hiponatremi gibi iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler, hücre zarları boyunca stabiliteyi korumak için gerekli olan normal elektrokimyasal gradyanların kaybına neden olur; benzodiazepin, barbitürat gibi ilaçların ve özellikle alkolün ani kesilmesi inhibitör GABA_A reseptörlerinin hassaslaşmasına neden olarak normalde zararsız olan nöronal aktivitenin nöbeti tetiklemesine neden olur. Benzer şekilde hipoglisemi de hücresel metabolizmayı değiştirerek nöbete neden olabilir. Nöbet geçirme eğilimi, hemen hemen her durumu etkileyen anormalliklerden kaynaklanabilir. Sinir sisteminin düzeyi - iyonlar, reseptörler, hücreler, ağlar veya tüm beyin bölgeleri - ve nöbet tipi veya epilepsi sendromu ile değişebilir. Jeneralize tonik-klonik nöbetler, sodyum kanallarındaki anormallikler nedeniyle bazı “idiyopatik jeneralize epilepsi” türlerine sahip hastalarda ortaya çıkarken, başka bir epilepsi sendromu olan “otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi” asetilkolin reseptöründeki mutasyonlarla ilişkilidir.

Jeneralize tonik-klonik nöbet patofizyolojisinin temel önermesi, nöbetlerin, duyarlı epileptik serebral nöronların güçlü bir uyarımı ile başlamasıdır; bu, giderek daha büyük bağlı nöron gruplarının senkronize deşarjlarına yol açar ve sonunda beynin bir bölümünü etkiler ve bu da klinik belirtilere yol açar. Tetikleyici olaylar tamamen bilinmemekle birlikte, aşırı uyarım ve azalmış inhibisyon arasındaki dengesizliğin bir nöbeti sürdürdüğü açıktır (Fountain NB ve ark., 1995). Glutamat en yaygın uyarıcı nörotransmitterdir ve N-metil-D-aspartat (NMDA) alt tipi yoluyla aşırı uyarıma aracılık eder. Gama-aminobütirik asit (GABA) en yaygın inhibitör nörotransmitterdir. GABA_A alt tipi reseptörünün aktivasyonu yoluyla GABA normal koşullar altında nöronların aşırı uyarılmasını önler. Bazı hastalarda GABA inhibisyonu bozulabilir ve GABA_A'yı artıran ilaçlar dengeyi yeniden sağlar. İnhibisyon başlangıçta bozulmamış olsa bile, bir nöbet sırasında veya nöbetleri önlemek için GABA_A inhibisyonunu arttırmak nöbetin aşırı uyarılmasını engellemede faydalıdır. Benzodiazepinler, barbitüratlar, propofol ve bazı anestezikler gibi GABA_A'yı güçlendiren ilaçlar, devam eden uyarımı bastırdıkları için nöbetleri bir kez başladıktan sonra durdurmada oldukça etkilidir. Ne yazık ki, hastalar genellikle inhibisyon arttırıcı ilaç etkisine karşı toleranslı hale geldikleri için, uygun uzun

vadeli ajanlar değildirler. Bu muhtemelen GABA reseptörlerinin düzenlenmesinden veya reseptör duyarlılığındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. (J. Stephen Huff ve ark., 2011).

1.4.NÖBET ETİYOLOJİSİ

Yapısal bozukluğa ek olarak beş etiyoloji tanımlanmıştır. Bunlar; genetik, enfeksiyöz, metabolik, immun ve bilinmeyen gruptur. Hastanın epilepsisi birden fazla etiyolojik kategoriye ait olabilir. Örnek olarak tuberoz sklerozda hem yapısal hem de genetik etiyoloji vardır.

1.4.1. Yapısal Etiyoloji

Nöro-görüntüleme yardımıyla görüntülenen yapısal anormallikleri kapsar. Felç, travma veya genetik malformasyonlar nedeniyle gelişmiş olabilir (Gaillard WD ve ark., 2009).

1.4.2. Genetik Etiyoloji

Genetik mutasyona bağlı bozukluğun semptomu olarak nöbetlerin bulunduğu epilepsilerdir. Örneğin, benign ailesel neonatal epilepsi sendromunda, çoğu aile potasyum kanal genlerinden biri olan KCNQ2 veya KCNQ3'ün mutasyonlarına sahiptir (Grinton BE ve ark., 2015).

1.4.3. Enfeksiyöz Etiyoloji

Dünya çapında en yaygın epilepsi etiyolojisidir. Menenjit veya ensefalit gibi akut bir enfeksiyon epilepsiye neden olur. Yaygın örnekler tüberküloz, HIV, serebral malarya, toksoplazma, zika virüs ve sitomegalovirüstür (Vezzani A ve ark., 2016).

1.4.4. Metabolik Etiyoloji

Metabolik epilepsi kavramı, nöbetlerin bozukluğun temel semptomu olduğu bilinen veya varsayılan bir metabolik bozukluktan doğrudan kaynaklanmasıdır. Metabolik nedenler, porfiri, üremi, aminoasidopatiler veya piridoksine bağlı nöbetlerle veya biyokimyasal değişiklikler ile iyi tanımlanmış bir metabolik kusurla ilişkilidir. Çoğu durumda, metabolik bozuklukların temelinde genetik bir kusuru bulunmaktadır ancak bazen de serebral folat eksikliği gibi edinsel olabilir.

1.4.5. İmmun Etiyoloji

Nöbetlerin immün bozukluğun ana semptomu olduğu epilepsiyi ifade eder. Otoimmün aracılı merkezi sinir sistemi inflamasyonu görülebilir (Lancaster E ve ark., 2012).

1.5.STATUS EPİLEPTİKUS

SE genellikle, kendiliğinden durması muhtemel olmayan kalıcı nöbet aktivitesi olarak tanımlanmıştır. Geleneksel SE tanımı, nöbetler arasında bilincin tam olarak düzelmediği 30 dakikalık sürekli nöbet aktivitesi veya 2 veya daha fazla nöbettir (Lowenstein DH ve ark., 1999).

1.6.ALKOL VE ETKİLERİ

Vücuttaki ve beyindeki etanol dağılımı suya benzer, içildikten birkaç dakika sonra organlar ve hücreler boyunca denge sağlanır. Bu özellik, etanolün etkilerinin çoğunun, membran proteinlerindeki su dolu boşlukları işgal ederek fonksiyon değişikliğine neden olduğu fikrini desteklemektedir. Etanol beyindeki nöronlarda ve sinapslarda çok sayıda moleküler hedef üzerinde etki eder.

Kan etanol düzeyi yaklaşık 12 mM düzeyindeyken anksiyolitik ve öforik etkiler görülürken 18 mM düzeylerinde yavaşlayan reaksiyon süreleri, motor koordinasyon bozukluğu ve bilişsel bozulma görülür. 50 mM'ye kadar olan konsantrasyonlarda lokomotor bozulma, bilişsel bozulma ve sedasyon artar. Bu seviyenin üzerinde, güçlü sedasyon ve solunum depresyonu komaya veya ölüme neden olabilir. (Alifimoff ve ark., 1989).

1.6.1. Etanolün Direk Moleküler Hedefleri

Etanol, eksitatör ve inhibitör sinaptik iletimde yer alan proteinlerin işlevi üzerinde hızlı akut etkilere sahiptir. Etanol genellikle GABA_A ve glisin reseptörleri (GlyR) gibi cys-loop ligand kapılı iyon kanallarını güçlendirir ancak iyonotropik glutamat reseptörlerini inhibe eder (Söderpalm ve ark., 2017).

Etanol ayrıca nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) fonksiyonunu alt birime özgü bir şekilde modüle eder (Rahman ve ark., 2016) ve 5HT₃ reseptörlerini güçlendirir (McBride ve ark., 2004).

Bu etanole duyarlı kanalların alt birimlerinin ekspresyon alanlarını ve hücrel etkilerini belirlemek, etanolün moleküler etkisinin nöron ve devre fonksiyonuna nasıl dönüştüğünü anlamada önemlidir.

Etanolün GlyR işlevi üzerindeki etkileri, çeşitli beyin bölgelerinde tanımlanmıştır. Ayrıca etanol tarafından güçlendirilebilen bir glisinerjik yol veya kararlı durum reseptör aktivasyonu için kanıtlar vardır.

GlyR alfa 2 alt biriminden yoksun farelerde etanol alımında azalma görülürken, GlyR alfa 3 geni nakavt farelerde artan etanol alımı görülmüştür.

NMDA reseptörü ve etanol etkileşiminin, reseptör alt birimlerinin N-terminali ve transmembran 3 (TM3) alanlarını içerdiği görülmektedir. TM3 mutasyonu NMDA reseptöründe etanol inhibisyonuna neden olmaktadır. Etanole dirençli TM3 mutasyonlarında alkolle ilişkili davranışlarda değişiklikler gözlemlenmiştir.

Etanolün büyük iletkenliğe sahip Ca²⁺ ile aktive olan K⁺ kanalı (BK kanalı) ile doğrudan etkileştiği varsayılmakla birlikte akut etanolün BK kanal fonksiyonunu güçlendirdiği gösterilmiştir. Kanal oluşturan α alt biriminde bir etanol algılama bölgesi karakterize edilmiştir. Etanol α ve $\alpha\beta 4$ BK kanalının açılma olasılığını güçlendirirken yalnızca α alt birimi içeren bir BK kanalda hızlı tolerans gelişmesine neden olur. BK kanallarının genetik manipülasyonunu kullanan çalışmalar, bu kanalların *C. elegans*'ta etanolün neden olduğu depresif davranışta, *Drosophila*'da toleransta ve kemirgenlerde çeşitli davranışsal tepkilerde rol oynadığını belirlemiştir (Bettinger ve Davies, 2014). Presinaptik plazma zarında BK kanalına bağlı transportu bloke etmek, *C. elegans*'ta etanol ile indüklenen lokomotor depresyonu değiştirirken, BK kanallarının membrandan Wnt/ β -katenin-sinyal bağımlı alışverişi, hücrel düzeyde etanol toleransına katkıda bulunur.

Etanol duyarlılığına sahip başka bir iyon kanalı, G-protein-bağı K⁺ kanalıdır (GIRK). Etanol, GIRK kanal fonksiyonunu artırır. Genetik çalışmalar, etanolün bu etkisi için çok önemli olan

43 amino asitli bir C-terminal bölgesi tanımlamıştır. GIRK kanalında missens bir mutasyon taşıyan fareler, etanol kaynaklı analjezi kaybı gösterirken GIRK3 alt birimi olmayan fareler, kontrollerde bulunmayan; farklı, etanolla ilişkili davranışlar göstermişlerdir.

Etanol ayrıca protein kinaz C (PKC) ve adenilat siklaz (AC) gibi hücre içi sinyal molekülleri dahil olmak üzere iyon kanalı olmayan hedeflerle doğrudan etkileşime girebilir.

1.6.2. Etanolün Dolaylı Moleküler Hedefleri

Dolaylı etanol hedefleri, iyon kanalı alt birimlerini, hücre içi sinyal proteinlerini, büyüme faktörlerini, transkripsiyon faktörlerini, gen ekspresyonunun epigenetik düzenlenmesinde yer alan proteinleri ve hatta membran lipidlerini içerir. Çoğu durumda, bir etanol bağlanma bölgesine veya akut etanolün bu moleküllerin ekspresyonunu veya işlevini değiştirdiğine dair net bir kanıt yoktur, ancak bunlar, kronik etanol maruziyeti ve alımını takiben belirgin değişiklikler gösterirler.

Etanol, heterolog bir ekspresyon sisteminde SK2 (düşük iletkenli Ca^{2+} bağımlı K^{+} kanalı) kanal akımlarını inhibe eder (Dreixler ve ark., 2000), ancak bu kanalla doğrudan etanol etkileşimlerine dair bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, bir dizi çalışma, kronik etanol maruziyetinin ve yoksunluğun ventral tegmental alan (VTA) dopamin nöronları ile hipokampal CA1 ve kortikal nöronlarda SK kanal fonksiyonunu azalttığını göstermektedir.

Ayrıca, etanol kullanımından sonra nükleus akumbens (NAc) çekirdeğinde azalmış SK kanalı ekspresyonu ve fonksiyonu gözlenmiştir. Bu etki, daha fazla etanol arayışı ile ilişkilendirilmiş ve yoksunluğun ardından NAc'ye bir SK kanal aktivatörünün uygulanmasıyla bu etki bloke edilmiştir. Benzer şekilde, NAc SK kanalı inhibisyonu, farelerde etanol alımını artırarak SK kanalları ve etanol alımı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Özetle, SK kanalı, etanol ile ilgili davranışları değiştiren nöroadaptasyonlarda önemli rollere sahiptir.

1.6.3. Nöronal Ateşleme Üzerindeki Etkiler

Kemirgenlerde dopamin, etanolün neden olduğu lokomotor etkilerde ve motivasyon artışlarında belirgin rol oynar. Motivasyon artışı etanol tüketimine katkıda bulunmaktadır (Melis ve ark., 2007).

Etanol, orta beyin dopamin nöronlarının aksiyon potansiyeli ateşlemesini kolaylaştırır ve VTA'daki ekstra selüler dopamin seviyelerini artırır. Bu etanol potansiyalizasyonunun altında yattığı düşünölen fizyolojik mekanizmalar baryuma duyarlı potasyum ve M tipi akımların azaltılmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, GIRK kanalları ve hiperpolarizasyonla aktive olan ve siklik nükleotid kapılı (HCN) kanal akımı (I_h), etanolün dopamin nöron ateşlemesini uyarmasında etkili olabilir (Nimitvilai ve ark., 2016b).

Sinaptik mekanizmalar da bu uyarıcı etanol etkisine katkıda bulunur. Opioid, GABA, kolinerjik ve serotoninerjik iletim, etanolün, VTA dopamin nöronlarının uyarımını modöle eder. VTA dopamin nöronları heterojen olup, etanolün etkilerine karşı daha fazla duyarlılığa sahip bir VTA dopamin nöron alt kümesi tanımlanmıştır (Avegno ve ark., 2016).

Tekrarlanan in vivo etanol, dopamin nöronlarındaki I_h yoğunluğunu düşürür ve dopamin D2 reseptörü ve GIRK kanallarında adaptasyonları indökler. Bu nedenle, dopamin nöron ateşlemesindeki değışiklikler etanolün en tutarlı etkileri arasında yer alır (Perra ve ark., 2011).

Dopamin nöron ateşlemesindeki akut etanol kaynaklı artış, kemirgenlerde ve insanlarda artan NAc dopamin seviyeleri ile ilişkilidir. Aktif ve pasif etanol uygulaması, NAc dopamin seviyelerinde benzer artışlara neden olurken bu durum taurin, GlyR ve opiat reseptörlerine bağlanmaktadır. Buna karşılık, yüksek etanol konsantrasyonları, striatumda hızlı taramalı siklik voltametri ile ölçölen terminallerden dopamin salınımını azaltır. Etanolün striatal dopamin üzerindeki bu görünüşte çelişkili etkileri, etanol dozuna bağlıdır; daha düşük dozlar orta beyindeki eylemler yoluyla dopamini artırır ve daha yüksek dozlar salınımı inhibe eder. Kronik etanol maruziyeti, dopamin salınımında adaptasyonlara neden olurken opioid sisteminin de etkileri görölür. Spesifik olmayan bir opioid reseptörü antagonisti, NAc'de etanol tüketiminin neden olduğu dopamin salınımını bloke eder. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, etanolün neden olduğu dopamin artışının, kısa süreli yoksunluktan sonra, kappa opiat reseptörlerinin aşırı duyarlılığı ile ilişkili olabilecek bir dopamin düşüşüne dönüştüğünü de göstermiştir. Striatal D2 dopamin reseptörlerinin azalması AUD (alkol kullanım

bozukluğu) ile ilişkilidir (Volkow ve ark., 2017), bu da kronik etanol maruziyetinden sonra kısa süreli yoksunluklarda daha az dopamin cevabı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, akut etanol yoksunluğu sırasında dopamin seviyeleri azalırken, kemirgenlerde uzun süreli yoksunluğa dopamin artışının eşlik ettiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle, genel eğilim, kronik etanol kullanımı ve yoksunluktan sonra dopaminerjik iletimde bir azalma olsa da, bu durum yoksunluk süresine bağlı olabilmektedir.

Kendiliğinden ateşlenen nöronlar, birçok beyin bölgesinde bir tonik aktivite ritmi belirler. Etanol, bu "tonik olarak aktif" nöronların farklı tiplerinin aktivitesini değiştirir. Etanol, dopamin nöronlarının ateşlenmesini güçlendirse de, orta beyin GABAerjik nöronlarının ateşlenmesini inhibe eder. Striatum internöronları da akut etanolden farklı şekilde etkilenir. Etanol, striatumdaki kolinerjik internöronların tonik ateşleme sıklığını azaltır, bu da orta dikenli nöronların (MSN'ler) aktivitesini etkiler (Adermark ve ark., 2011b). Bu bulgular, etanolün intrensek uyarılabilirlik üzerindeki etkilerinin bölgeye ve hücre tipine özgü olduğunu göstermektedir. Globus pallidus dış segmentinde, akut etanol, yüksek frekanslı ateşlemeleri azaltmazken düşük frekanslı ateşlemeyi azaltır. Düşük frekanslı ateşleyen nöronların etanol ile indüklenen inhibisyonu, BK kanalının etanol aktivasyonuna bağlanabilir (Abraham ve ark., 2017).

Etanol ayrıca tonik olarak aktif olmayan nöronların uyarılabilirliğini farklı şekilde etkiler. Örneğin, düşük eşikli sivri uçlu striatal internöronlar, akut etanol kaynaklı hiperpolarizasyon gösterir, ancak hızlı yükselen internöronlar (FSI'ler), önemli bir etanol kaynaklı membran depolarizasyonu gösterir. İn vivo elektrofizyolojik kayıtlar, akut etanolün, in vitro gözlemlenen depolarizasyonla ilişkili olabilecek NAc'deki FSI'lerin ateşleme hızını arttırdığını göstermektedir. Merkezi amigdalada (CeA), akut etanol farklı nöronların ateşlenmesini artırabilir veya azaltabilir (Herman ve Roberto, 2016).

1.6.4. Hızlı İnhibitör Sinaptik İletim

Akut etanol bazı beyin bölgelerindeki sinapslarda GABAerjik iletimi artırırken, bu etkiler genellikle beklenmedik presinaptik güçlenme gösterir. Serebellum ve bazolateral amigdalada spontan GABA salınan nöronlar bulunur ve etanol, zehirlenme ile ilgili konsantrasyonlarda bu spontan salınımı güçlendirir.

Bazı sinapslardaki presinaptik etanol etkileri, nöromodülatörlerin salınımına ikincildir. Örneğin CeA, etanolden etkilenen bir dizi nöropeptidi (kortikotropin salma faktörü [CRF] dahil) ifade eder ve bu bölgedeki peptitler, caydırıcı uyaranların ve duygusal belirginliğin işlenmesinde rol oynar. Bu nedenle, CeA, uyuşturucu ve alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığına eşlik eden olumsuz duygu durumlarında kritik bir rol oynar. CRF, presinaptik CRF1 reseptörleri aracılığıyla CeA'daki GABAerjik iletimi arttırır. Akut etanol ayrıca bu iletimi arttırır ve bu etki CRF1'e bağlıdır, bu da etanolün dolaylı olarak yerel CRF salınımını kolaylaştırarak GABA salınımını arttırmak için etki ettiğini gösterir. Dorsolateral striatumda etanol, enkefalin salınımını ve presinaptik delta opiat reseptör aktivasyonunu artırarak GABA salınımını inhibe eder. Bu nedenle, etanol kaynaklı nöropeptit salınımı, sinapsa özgü bir şekilde GABA salınımını modüle eder (Karina P. ve ark., 2019).

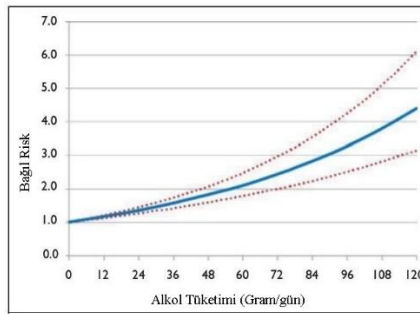
1.6.5. Hızlı Uyarıcı Sinaptik İletim

Etanolün glutamaterjik iletim üzerinde çeşitli etkileri vardır. Akut etanol, tüm glutamat reseptörlerini inhibe eder. Bu etkiler, diğer beyin bölgeleri arasında hipokampus, ön korteks ve CeA'da meydana gelir (Kirson ve ark., 2017). Etanolün glutamat salınımı üzerindeki akut etkilerinin eksitator veya inhibitör yönde olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.

Kronik etanol maruziyeti NMDAR'ları, kainat reseptörlerini, AMPA reseptörlerini ve metabotropik glutamat reseptörlerini (mGluR'ler) etkileyebilir. Spesifik beyin bölgelerindeki bu etanol etkileri, etanol ile ilgili farklı fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. Örneğin, kronik etanol tarafından indüklenen BLA'da artan glutamaterjik iletim, yoksunluk kaygısı benzeri davranışla ilişkilidir. Ek olarak, kortikal internöronlarda GluN2B NMDAR alt biriminin seçici delesyonu etanol arayışını azaltır. Kronik etanol maruziyeti, çeşitli beyin bölgelerinde hücre dışı glutamat seviyelerini yükselterek, alkol kullanım bozukluğuna katkıda bulunduğu düşünülen bir "hiperglutamaterjik" durumu indükler. Bu artan glutamaterji kronik etanol veya glutamat geri alım inhibisyonu tarafından indüklenen hücre dışı NAc glutamat artışıyla, farelerde etanol tüketimini teşvik etmiştir (Abraham ve ark., 2017).

1.7.ALKOL ve EPİLEPSİ

Acil servise başvuran nöbetli hastaların %20 ila %40'ında alkol kötüye kullanımına bağlı nöbetler vardır. Epilepsi nöbetlerinin nedenlerinin arasında alkol kullanımı ve/veya yoksunluğu gösterilebilir (Beghi E ve ark., 2015). Alkol kullanımı epilepsi ilaçlarına karşı direnç gelişimine neden olabilmektedir (Joanna G. ve ark., 2022). Alkol, status epileptikuslu hastaların %15 ila %24'ünde nedensel bir faktördür. Alkol kullananların %5-15'inde epileptik nöbetler görülür. Çoğunluk, aşırı alkol tüketiminden sonra yoksunlukla ilişkilidir, ancak bu nöbetler altta yatan yapısal bir hastalığın göstergesi olabilir. Erişkinlerde yeni teşhis edilen epilepsilerin %20'sinden fazlası alkolik epilepsilerdir ve bu durum alkolik hastaların %10'undan daha azını ilgilendirmektedir. Aşırı alkol kullanımı epileptiklerde nöbetlere neden olabilirken, orta düzeyde veya ara sıra alkol kullanımı zararlı olmayabilir (Marchal C. 1999). Alkol tüketimi ile epilepsi/provokasyonsuz nöbetler arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki olmakla birlikte günlük tüketilen alkol miktarı ile epilepsinin başlama olasılığı arasında da bir doz-yanıt ilişkisi bulunmaktadır (Şekil 1.1 Andriy V. Samokhvalov ve ark., 2010). Düşük miktarlarda alkol tüketimiyle epilepsi başlama riski paralel artış gösterirken, miktar arttıkça epilepsi riski tüketilen alkol miktarının katları şeklinde artış göstermektedir (Andriy V. Samokhvalov ve ark., 2010).



Şekil 1.1. Alkol Tüketimi ve Epilepsi Riski İlişkisi

1.8.ALKOL TÜKETİM NEDENLERİ

Alkol tüketimiyle ilgili etiyolojik literatür, hem stres azaltma ile ilişkili psikolojik faktörlerin hem de model alma ile ilişkili sosyal faktörlerin alkol tüketimi ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Abbey ve ark., 1990). Kişi çevre uyumu, alkol tüketim güdüsü de alkol tüketimini etkileyebilecek diğer faktörlerdir. (French ve ark., 1974, Sadava ve ark., 1987).

Alkol tüketimi sıklıkla cinsiyet, etnik köken ve yaş gibi sosyodemografik faktörlerle de ilişkilendirilmiştir (Cahalan ve ark., 1969; Clark ve ark., 1982; Hilton, 1987).

Genel olarak erkekler kadınlara oranla ve gençler de yaşlılara oranla daha fazla alkol tüketmektedir. Bununla birlikte stres ve sosyal çevrenin etkisinin, kişinin kendini sınırlandırma potansiyeliyle birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Literatürde genç erişkinlerin stresle başa çıkmada korele şekilde stresle artan miktarda alkol aldığı vurgulanmaktadır. Sosyal çevre, rol model arayışı ve zayıf güdü kontrolünün bu yaş aralığında ön planda olduğu da bilinmektedir (Antonia ve ark., 2015).

1.9.İRK VE ALKOL TÜKETİMİ

Alkol tüketim nedenleri arasında da bahsedilmekle birlikte yapılan hayvan deneylerinde pek çok tür arasında ırksal farklılıklar görülmektedir. Aşağıdaki tabloda da gösterildiği üzere 2016 yılında Priddy BM ve ark., tarafından yayınlanan bir çalışma mevcut ırksal farklılıkları listelemektedir (Tablo 1.1. Priddy, B. M. ve ark., 2017).

Tablo 1.1. Çeşitli Sıçan Irklarının Alkol Alımları Karşılaştırması

Yazar	Tür	Barınma	Model	Sonuçlar	Yorumlar
Li ve Lumeng, 1984	NIH heterojen stok sıçanları ve türetildikleri sekiz kendilenmiş ırk	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Alım, sıçan ırkına bağlı olarak değişti. İrklara %10 (h/h) alkole 24 saat/gün erişim hakkı verildi.
Lancaster ve Spiegel, 1992	Long-Evans	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara %5 ve %10 (belirsiz-muhtemelen v/v) biraya günde 24 saat erişim verildi.
Lancaster ve ark., 1996	Sprague-Dawley	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara %5 (h/h) biraya 24 saat/gün erişim hakkı verildi.
Almeida ve ark., 1998	Wistar	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Dişilerin erkek benzeri bir fenotip üretmek için yenidoğan östrojenizasyonu, içmede cinsiyet farklılıklarını ortadan kaldırdı. Ne hadım etme ne de yumurtalık ameliyatı alkol alımını etkilemedi. Sıçanlara 23 saat/gün %2-12 (h/h olup olmadığı belirsiz) alkole erişim verildi.
Juárez ve Barrios de Tomasi, 1999	Wistar	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara %6 (h/h) alkol + %2 sakkaroz 24 saat/gün erişim verildi.
Cailhol ve Mormede, 2001	Wistar Kyoto, Wistar Kyoto Hiperaktif ve Spontan Hipertansif Sıçan	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Gonadektomi alkol alımını değiştirmede. Sıçanlara %2-10 (h/h) alkole 24 saat/gün erişim verildi.
Cailhol ve Mormede, 2002	Wistar Kyoto, Wistar Kyoto Hiperaktif, ve Spontan Hipertansif Rat (HSH)	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara %15 (h/h) alkole 24 saat/gün erişim verildi.
Vendruscolo ve ark., 2006	Lewis, HSH ve bir Lewis/HSH intercross'undan türetilen dört ırk	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara %2,5-20 (h/h) alkole günde 24 saat erişim verildi.
Vendruscolo ve ark., 2008	(HSH)	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara %10 (h/h) alkole 24 saat/gün erişim hakkı verildi.
De la Torre ve ark., 2015	Wistar	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara 23 saat/gün %2-10 (belirsiz-muhtemelen v/v) alkole erişim verildi. Sıçanlara 23 saat/gün %2-10 (belirsiz-muhtemelen v/v) alkole erişim verildi. Naif kadınlarda alkol alımı, saf erkeklerle göre daha yüksekti. Alkole önceden maruz kalmış erkeklerde alkol alımı, önceden alkole maruz kalmış kadınlara göre daha fazlaydı.
Dhaher ve ark., 2012	Yüksek alkol tüketen replike soylar	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara, bir yalametre (lickometer) düzeneğinde %15 (v/v) alkole 22 saat/gün erişim verildi. HAD-1 erkek ve dişi sıçanlar benzer miktarlarda alkol içerken, HAD-2 dişi sıçanlar HAD-2 erkek sıçanlardan daha fazla alkol alımı sergilediler.
Bell ve ark., 2006	Alkol Tercih eden T sıçanlar	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi=Erkek	Sıçanlara, bir yalametre düzeneğinde %15 (v/v) alkole 22 saat/gün erişim verildi.
Schramm-Sapota ve ark., 2014	CD (Sprague-Dawley türevi)	Tek	İki şişeli seçenek	Dişi=Erkek	Sıçanlara pazartesi, çarşamba ve cuma günleri %20 (v/v) alkole 24 saat/gün erişim hakkı verildi.
Walker ve ark., 2008	Wistar	Grup	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara, %5 (hacim/hacim olup olmadığı belirsiz) alkol + %0,125 sakarin + %3 glukoz ile sınırlı erişim (1 saat/gün) verildi. Testler yeni kafeslerde yapıldı.
Vetter-O'Hagen ve ark., 2009	Sprague-Dawley	Grup	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara, %0,1 sakarin ile %6-10 (h/h) alkole sınırlı 2 saat/gün erişim hakkı verildi. Sıçanlar, kafes başına ikiye tane yerleştirildi ve alkol içimi için test edilirken bir ağ ayırıcı onları ayırdı.
Maldonado-Devincenzi ve ark., 2010	Sprague-Dawley	Grup	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara %10 (v/v) alkol + %0,5 sakarine sınırlı erişim (farklı kafeslerde 30 dakikalık/günlük seanslar; yani, kendi kafeslerinde değil) verildi. Östrus döngüsünün aşamaları alkol alımını etkilemedi.
Sluyter ve ark., 2000	Wistar	Grup	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara, %2-10 (h/h) alkol konsantrasyonlarına 24 saat/gün aralıklı (her gün) erişim verildi.
Varlinskaya ve ark., 2015	Sprague-Dawley	Grup	İki şişeli seçenek	Dişi>Erkek	Sıçanlara yeni kafeslerde aralıklı (iki günde bir) sınırlı erişim (30 dakika/gün) seansları, %10 (v/v olup olmadığı belirsiz) alkol + %0,125 sakarin + %3 sakaroz verildi. Aynı farelere tek başına üç içme seansı verildi ve üç sosyal (grup halinde) içme seansı ile dengelendi. Her iki cinsiyetten yetişkin sıçanlar, sosyal bir ortamda alkole erişim izni verildiğinde daha fazla içti.
Morales ve ark., 2015	Long Evans	Tek	İki şişeli seçenek ve alkol buharı maruziyeti	Dişi>Erkek	Sıçanlara 5 hafta boyunca pazartesi, çarşamba ve cuma günleri %20 (v/v) alkole 24 saat/gün erişim hakkı verildi. Sıçanlar daha sonra 10 gün boyunca alkol buharına (12 saat açık/12 saat kapalı; kan alkol seviyeleri ~190-260 mg/dl) veya havaya maruz bırakıldı. Sıçanlara, alkol buharından çıkarıldıktan 96 saat sonra başlayan su ile tekrar serbest seçimde %20 (h/h) alkole erişim verildi. Alkol buharına maruz kalma, erkek sıçanlarda içmeyi artırdı, ancak dişi sıçanlarda değil.
Moore ve Lynch, 2015	Alkol tercih eden T sıçanlar	Tek	Üç şişeli seçenek. Oral kendi kendine uygulama	Dişi=Erkek	Sıçanlara ilk önce 24 saat/gün erişimli üç şişe seçeneği verildi (su, %8 [v/v] ve %16 [h/v] alkol). Sıçanlar daha sonra 1 saatlik/günlük edimsel oturumlarda alkol (%10, v/v) kendi kendine tatbikat için sabit oranlı 1 ve ilerleyici oranlı takviye programlarında test edildi.
Blanchard ve ark., 1993	Long-Evans	Belirsiz	Oral kendi kendine uygulama	Dişi>Erkek	Sıçanlar, sabit oranlı 3 takviye programında 30 dakikalık/günlük seanslarda test edildi.
Van Haaren ve Anderson, 1994	Wistar	Grup	Oral kendi kendine uygulama	Dişi>Erkek	45 dakikalık/günlük seanslarda program kaynaklı polidipsi. Sıçanlar yemekten mahrum kaldı.

2. AMAÇ

Etil alkol 2 karbonlu bir monoalkol olup renksiz ve uçucu bir sıvıdır. Alkollü içeceklerde kullanılan tek alkol türüdür. Etanol kullanımındaki ırksal farklılıkların ortaya konulması ve bu farklılıkları etkileyen parametrelere deneysel olarak katkı sağlamak ve epilepsi üzerine alkolün etkilerini göstermek bu çalışmanın temel amacıdır. Çeşitli sıçan türleri arasında yapılan deneylerde pek çok sıçan ırkı arasında alkol tercihlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Mevcut literatür tarandığında WAG/Rij ve Wistar ırkını karşılaştıran bir çalışma bulunmamakla birlikte genetik epilepsili WAG/Rij'lar üzerinde de alkolün etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu yönüyle yapılan araştırma özgün olup günümüzde özellikle gençler arasında artan alkol tüketiminin epilepsili bireyler üzerinde ne tür sonuçlar doğurabileceğini ortaya koyan deneysel bir gözlemdir. Çalışma gruplarını oluşturan genç ve yetişkin gruplar, sürekli ve aralıklı alım modelleri, yoksunluk ve intoksikasyon değişkenleri çalışmanın boyutunu da genişleterek popülasyonun büyük kısmını modellemeyi amaçlamaktadır. Elde edilen gözlemler epilepsili bireylerde ölümle sonuçlanabilecek veya nöbet sıklığını artırabilecek durumları objektif olarak ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda epilepsili bireylerin alkol tüketim alışkanlıklarının yeniden şekillenmesi, gençlerin sonuçlar hakkında bilgilendirilmesi ve insan deneylerinin yapılması gibi yeni yaklaşımlar hayata geçirilebilir. Çalışma süresince işlenen model gereği aralıklı alımlarda anlamlı farklılıkların artışı dikkat çekmektedir. Hot plate çalışmaları kronik etanol tüketimi ve yoksunluğunun ağrı eşiklerinde artışa neden olduğunu göstermektedir. LORR süreci ise intoksikasyon ve metabolizmadaki farklılıkları ortaya koymakta ve çalışmanın kazanımlarından başlıcalarını oluşturmaktadır.

3. YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Çalışmamızda genetik absans epilepsili WAG/Rij ve Wistar ırkı sıçanlar kullanılmıştır. Tüm hayvanlar Kocaeli Üniversitesi DETAB bünyesinde üretilmiş ve barındırılmıştır (Şekil 3.1.). Bütün hayvanlar tekli kafeslerde 20 artı/eksi 4 derece sıcaklığında, aydınlık karanlık döngüsü olacak şekilde yiyecek ve suya sınırsız erişimle muhafaza edilmiştir.



Şekil 3.1. Barınma Şartları

Çalışmanın ilk iki ayı içerisinde öncesinde hiç alkol almamış; 8 aylık 8 adet WAG/Rij ve 8 adet Wistardan oluşan erişkin grup üç haftalık alım ve üç haftalık tercih süreçlerine tabi tutuldu. Çalışmanın ikinci ayında çalışmaya dahil olan öncesinde hiç alkol almamış 1,5 aylık 9 WAG/Rij ve 10 Wistardan oluşan geç adolesan grup bu tarihten itibaren iki ay içinde altı haftalık alım ve tercih süreçlerine tabi tutuldu.

Hayvanların etanol alımları 2 şişeli seçenek yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde hayvanların kafeslerine günlük olarak tartılan 2 şişe konulmuştur. Şişelerin birinde şebeke suyu bulunurken diğerinde kütlece %10'luk etanol çözeltisi bulunmaktadır. Yöntem kendi

içerisinde (intermitan) aralıklı ve (continue) sürekli olmak üzere iki şekilde uygulanmıştır. Uygulama süreleri her bir işlem için (sürekli/aralıklı) 21'er gündür. Sürekli uygulamada 21 gün boyunca tüm kafeslere iki şişe konulurken, aralıklı uygulamada alkol şişesi pazartesi, çarşamba ve cuma günleri 24 saat kafeslerde kalacak şekilde konulmuş su şişesi sürekli olarak kafeslerde mevcut tutulmuştur. Şişelerin tarafı hayvanların öğrenmesini engellemek amacıyla günlük olarak değiştirilmiştir. Karışıklığı engellemek amacıyla alkollü şişeler kırmızı nokta ile işaretlenmiştir. Alkol şişeleri sadece alkol muhafazasında, su şişeleri ise sadece su muhafazasında kullanılmış olup su ve alkol şişeleri tek bir hayvana ait olacak şekilde içen hayvan ile eşleştirilmiştir. %10'luk alkol çözeltisi hazırlanırken %99,9 saflıkta etil alkol ve şebeke suyu kullanılmıştır. Hesaplama yöntemi 1000 gramlık çözelti için 100 gram %99,9 saflıkta etil alkole 900 gram şebeke suyu olacak şekildedir. Kullanılan teknik hayvanların sıvı tüketiminde kullandıkları şişe seçiminin kendi tercihlerine bırakıldığı "kişisel uygulama (self-administration)" tekniğidir. Hayvanlar hangi şişedeki sıvıyı tüketeceklerine kendileri karar vermiştir. Daha öncesinde hayvanlara alkole alıştırmak için herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Gereç olarak bilyeli suluklar kullanılmıştır. Tüketilen sıvılar 24 saatlik aralarla bilyeli suluklar tartılarak hesaplanmıştır (Şekil 3.3). Boş sulukların ağırlıklarındaki ufak farklardan etkilenmemek için tüketim günlük farkın hesaplanması yoluyla bulunmuştur. Her tartım saat 11.00 ile 13.00 arasında gerçekleştirilerek kaydedilmiştir (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Hayvan Tartımları

Tüketilen sıvıyı değerlendirmede hatayı en aza indirmek amacıyla hayvanların muhafaza edildiği kafeslerin aynısına, hayvanların kullandığı sulukların aynıları, aynı sıvıları içerecek

şekilde yerleştirilmiş kafes boş bırakılmıştır. Bu kafesteki suluklardan hata kontrol kafesi sulukları “htks” olarak bahsedilecektir. Htks’nin amacı sulukların ölçüm amacıyla kafeslerden alınması esnasında oluşabilecek kayıpların, hayvanların tüketim miktarlarından ayrılmasını sağlayarak hatayı en aza indirmektir. Bu amaçla hayvanların kullandığı suluklardan tartım alınan tüm ölçüm günlerinde htksler de tartılmıştır. Htkslerdeki fark “tüketim dışı/çalışmacıya bağlı kayıp” olarak tüketim miktarından düşülerek gerçek tüketim miktarına ulaşılmıştır. Suluklardaki harekete bağlı oluşabilecek kayıpları en aza indirmek amacıyla hayvanlar çalışma boyunca aynı odada muhafaza edilmiş hot-plate, anahtar sesi, elektrot implantasyonu gibi nakil gerektiren durumlarda suluklar kafeslerden ayrılarak akıtmaları engellenmiştir. Benzer şekilde temizlik esnasında kayıp oluşmaması için temizlik saatleri ve tartım saatleri denk gelecek şekilde planlanmış, suluklar kafeslerden alındıktan sonra temizlik işlemi gerçekleştirilmiştir. 2 şişeli seçenek yöntemi; benzer çalışmaları içeren literatür taraması neticesinde belirlenmiştir. Bu yöntem 1975 yılından itibaren binin üzerinde araştırmada kullanılmıştır. Tercihin (preference) değerlendirilmesinde güvenilirliği ispatlanmış bir yöntemdir. Yapılan araştırma deneysel bir çalışma olup Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi bünyesinde gerçekleştirilmiştir. Örneklem büyüklüğü literatür taraması sonucunda belirlenmiştir. Çalışmadaki bağımsız değişkenler metabolizma hızı, ağrı eşiği, anne bakımı, yaş, cinsiyet, hayvan ağırlıkları ve ırktır. Bağımlı değişkenler ise alkol alımı (intake), alkol tercihi (preference), nöbet sayısı, SWD sayı ve süresi, LORR süresi, EEG analizi ve hot plate süresidir.



Şekil 3.3. Sıvı Tartımı

3.2. Nöbet Duyarlılığı

Çalışmanın beşinci ayında yaklaşık 5 aylık olan ve 6 hafta boyunca alkol almış olan geç adolesan 9 adet WAG/Rij ve 10 adet Wistar sıçanlarda etanol yoksunluğundan 12 saat sonra odyojenik nöbet duyarlılığı değerlendirildi. Odyojenik nöbetler ses uyarıları ile başlatıldı. Ses uyarıları, gözlem kutusunun zemininden (60 cm x 60 cm x 60 cm) 50 cm yükseklikte tutulan bir grup anahtarın (metal bir anahtarlık üzerinde 6-10 metal kapı anahtarı) manuel sallanmasıyla sağlandı. Sesin frekansı ve şiddeti Biopac MP36 Veri Toplama Sistemi (St Barbara, CA, ABD) ile ve ses seviyesi Lutron SL-4012 (Taipei, Tayvan) ile ölçüldü. Ses stimülasyonunun tepe frekansı 6,7 kHz civarındaydı. Sesin yoğunluğu 80 ila 90 dB arasında değişmektedir. Odyojenik nöbeti değerlendirilmesinde her seferinde kutuya bir sıçan yerleştirildi diğer hayvanlar sesten izole edildi deneye alınan hayvana en fazla 60 saniye boyunca ses stimülasyonu uygulandı. Bu ses uyarısının bir sonucu olarak nöbet ortaya çıktığında nöbet şiddetinin değerlendirilmesinde 4 seviyeli bir skala kullanıldı (Tablo 3.1.) [Dillioğlu MO , Midzyanovskaya IS, Kuznetsova GD].

Tablo 3.1. Odyojenik Nöbetler

0	Odyojenik nöbet yok;
1	Vahşi / yabani koşu
2	Klonik nöbetler, hayvan karnı üzere yatarken (bu faz yabani koşudan sonra görülür.)
3	Klonik nöbetlerin devamı, hayvan yan döner
4	Tonik fazla nöbetlerin son bulması.

3.3. Hot Plate

Çalışmanın başlangıcında alkol almadan önce ve ikinci ayında 6 hafta alkol aldıktan sonraki 12 saatlik yoksunluk döneminde 8 aylık erişkin 8 adet WAG/Rij ve 8 adet Wistardan oluşan erişkin grup hotplate tabi tutuldu. 1,5 aylık 9 WAG/Rij ve 10 Wistardan oluşan geç adolesan grup çalışmanın ikinci ayında hiç alkol almamışken ve altı hafta alkol aldıktan sonraki 12 saatlik yoksunluk döneminde hotplate sürecine tabi tutuldu.



Şekil 3.4. Hotplate Uygulaması

Ayar sıcaklığı 55 artı eksi 0,5 santigrad derece olarak belirlenmiştir. Alkol yoksunluğunu takip eden 12 saat içinde hayvanlar hot plate cihazına her seferinde tek hayvan olacak şekilde yerleştirildi. Hot plate cihazına ait kronometre ve harici kamera yardımıyla hayvanların ayak yalama (Şekil 3.4.) ya da zıplama hareketleri gözlenene kadar geçen süreler ölçülerek bu değerler prism programı yardımıyla karşılaştırıldı.

3.4. Loss of Righting Refleksi

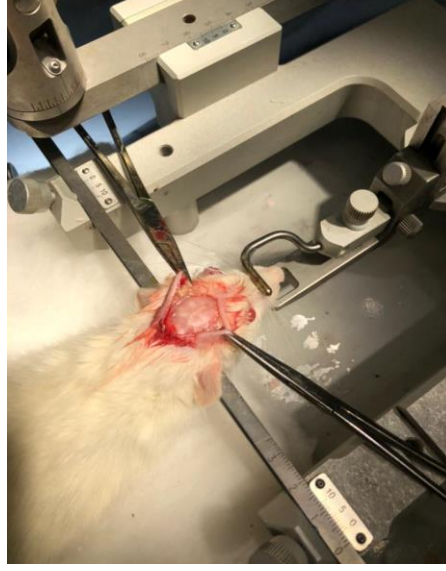
Çalışmanın dördüncü ayı içerisinde 6 hafta alkol almış ve daha sonra derlenme sürecine tabi tutulmuş ve 1 yaşına yaklaşmış olan erişkin gruptan 4 WAG/Rij ve 7 Wistar LORR değerlendirmesine tabi tutuldu. Loss of righting refleksinin değerlendirilmesi amacıyla hayvanlara 3 g/kg alkol intraperitoneal olarak enjekte edildi. Hayvanlar intoksikasyon belirtileri göstermeye başladıktan sonra kendi kafesleri üzerine sırt üstü yatar (Şekil 3.5.) pozisyona getirilerek 1 dakika içinde peş peşe iki kez üst üste 4 ayak üzerine geçebildikleri zamana kadar geçen süre ölçüldü. Tüm deney süreci görsel olarak kayıt altına alındı.



Şekil 3.5. LORR Uygulaması

3.5. Cerrahi, EEG Kayıtları ve Absans Nöbetlerinin Değerlendirilmesi

6 aylık olduklarında absans epilepsiyi değerlendirmek için, geç adolesan dönemde alkol alan 7 adet WAG/Rij ve 7 adet Wistar elektrotlar yerleştirildi. Frontal (AP 2,0 mm, L 3,5 mm), parietal (AP -6,0 mm L 4,0 mm) ve serebellar korteks (referans elektrot) üzerine stereotaksik olarak tripolar elektrotlar (MS3333/2A; Plastic One, Amerika Birleşik Devletleri) yerleştirildi. İşlem Xylazin (5 mg/kg ip) ve Ketamin (60 mg/kg ip) anestezisi altında gerçekleştirildi. Cilt altına kesi ve tıraş öncesi 2 cc lidokain enjekte edildi. Frontal ve parietal lob kranium üstü tıraşlandıktan sonra kesi yapıldı. Doku temizlenip oksijenli su yardımıyla debrisler uzaklaştırıldı (Şekil 3.6.).



Şekil 3.6. Elektrot Hazırlığı

Dril yardımıyla frontal, parietal kortekslere ve serebelluma kafatasına açılan 3 adet delik üzerinden 3 adet elektrot yerleştirildi. Akrilik 2 kat olacak şekilde kullanılarak elektrotlar sabitlendi. Tek süturla cilt kapatıldı (Şekil 3.7.). Hayvanlara intraperitoneal hidrasyon ve topikal analjezi uygulandı.



Şekil 3.7. Elektrot Yerleşimi

2 haftalık iyileşme sürecinden sonra hayvanlar EEG kayıt sistemi MP150'ye bağlandı. Serbest hareket eden sıçanlar 1 saat kayıt koşullarına alıştırdıktan sonra her denekten 12.00-16.00 saatleri arasında 4 saat süreyle EEG kayıtları alındı (**Şekil 3.8.**). 3 hafta alkol alımından sonra tekrar EEG kaydı alındı. Süreleri 1 saniyenin üzerindeki, frekansları 7-10 Hz. arasında olan diken ve dalgaya sahip ve arka plan aktivitesine göre iki kat genliğe sahip SWD'lerin sayıları, toplam süreleri ve ortalama süreleri hesaplandı.



Şekil 3.8. EEG Kayıtlarının Alınması

3.6. Veri Analizi, Kullanılan İstatistiksel Testlerin ve Hesaplamaların Tanımlanması

Çalışmamızda elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart hata (SEM) ve ortalama $\pm$ standart sapma (Std sapma) olarak değerlendirmiştir. Sonuçlar GraphPad Prism 8,0,2 (ABD) istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde t testi, Kolmogorov Smirnov testi ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır. Tüm gruplar normal dağılıma uymaktadır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ şeklinde belirlenmiştir.

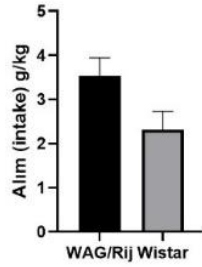
4. BULGULAR

4.1. GEÇ ADOLESAN GRUBU ALKOL ALIM (INTAKE)

4.1.1. Sürekli Erişim Süreci

Etanol alımı sürekli ve araklı olmak üzere iki süreç halinde değerlendirildi. Sürekli alım sürecinde 21 gün boyunca alkol ve su kafeslerde sürekli tutuldu. P değeri 0,0511 olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmanın 2. Ayında toplamda 19 adet 1,5 aylık erkek sıçandan 9 adet WAG/Rij ve 10 adet Wistar bu grubu oluşturdu. Eşleştirilmemiş t testi kullanılarak analiz yapıldı (Şekil 4.1.). WAG/Rij ortalama alım (intake) miktarı 3,540 iken Wistarlar için 2,316 olarak alım (intake) hesaplandı.

Geç Adolesan Sürekli Erişim Süreci



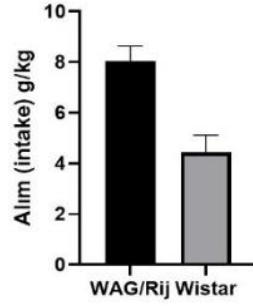
Şekil 4.1. Geç adolesan alım sürekli erişim

p=0,0511 eşleştirilmemiş t testi

4.1.2. Aralıklı Erişim Süreci

Sürekli erişim ve derlenme sürecinden sonra çalışmanın 3. ayında 2,5 aylık olan geç adolesan 9 WAG/Rij ve 10 Wistar aralıklı erişim sürecine tabi tutuldu. Bu süreçte suluklar kafeslerde sürekli bulunurken alkol şişeleri pazartesi çarşamba ve cuma olmak üzere 3 gün kafeslerde 24 saat süreyle tutuldu. Kütlece yüzde 10'luk alkol çözeltisi kullanıldı. Analiz eşleştirilmemiş t testi kullanılarak yapıldı (Şekil 4.2.) ve p değeri 0,0009 ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. WAG/Rij için ortalama intake 8,048 iken Wistarlar için ortalama 4,446 şeklinde hesaplandı.

Geç Adolesan Aralıklı Erişim Süreci



Şekil 4.2. Geç adolesan alım aralıklı erişim

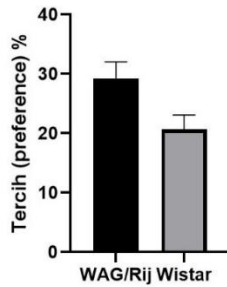
$p=0,0009$ eşleştirilmemiş t testi

4.2. GEÇ ADOLESAN GRUBU ALKOL TERCİHİ (PREFERENCE)

4.2.1. Sürekli Erişim Süreci

Çalışmanın 2. ayında, 1,5 aylık 9 adet erkek WAG/Rij ve 10 adet erkek Wistar kullanıldı. Tüketilen alkol gramı toplam tüketilen sıvı yani su ve alkol toplamına bölünerek 100 ile çarpıldı ve preference hesaplandı. WAG/Rij'lar için ortalama yüzde 29,26 bulunurken Wistarlar için yüzde 20,68 bulundu (Şekil 4.3.). P değeri 0,0304 olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Geç Adolesan Sürekli Erişim Süreci

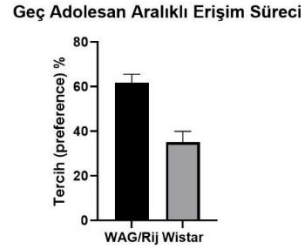


Şekil 4.3. geç adolesan tercih sürekli erişim

$p=0,0304$ eşleştirilmemiş t testi

4.2.2. Aralıklı Erişim Süreci

Çalışmanın 3. ayında sürekli erişim sürecindeki 9 WAG/Rij ve 10 Wistar derlenme süreleri bitiminde 2,5 aylık olduklarında bu sürece alındı. Tüketilen alkol gramı toplam tüketilen sıvı yani su ve alkol toplamına bölünerek 100 ile çarpıldı ve preference hesaplandı. WAG/Rij’lar için ortalama yüzde 61,70 bulunurken Wistarlar için yüzde 35,03 bulundu (**Şekil 4.4.**). P değeri 0,0006 olup istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 4.4. Geç adolesan tercih aralıklı erişim
p=0,0006 eşleştirilmemiş t testi

4.3. ERİŞKİN GRUBU ALKOL ALIM (INTAKE)

4.3.1. Sürekli Alım Süreci

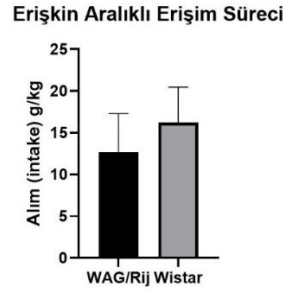
Çalışmanın 1. ayında 8 aylık, 8 adet erkek WAG/Rij ve 8 adet erkek Wistardan oluşan grubun 21 gün boyunca sürekli olarak alkol ve suya erişimi sağlandı. WAG/Rij’ların ortlaması 2,954 iken Wistaların ki 3.841 olarak hesaplandı (**Şekil 4.5.**). P değeri 0,2023 olarak bulundu.



Şekil 4.5. erişkin alım sürekli erişim
p=0,2023 eşleştirilmemiş t testi

4.3.2. Aralıklı Alım Süreci

Çalışmanın 2. ayında Erişkin sürekli alım sürecindeki hayvanlar derlenme süresi sonunda 9 aylıkken bu sürece tabi tutuldu. Kayıplardan dolayı bu süreçte 6 adet erkek WAG/Rij ve 6 adet erkek Wistar kullanıldı. Mutlak alkol tüketim miktarı hesaplandı. WAG/Rijlar için ortalama 12,67 Wistarlar için 16,23 şeklinde bulundu p değeri 0,1942 olup (Şekil 4.6.)istatistiksel olarak anlamlı değildi.

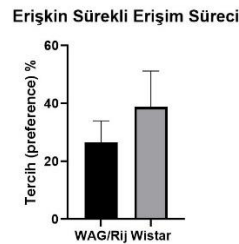


Şekil 4.6. Erişkin alım aralıklı erişim
p=0,1942 eşleştirilmemiş t testi

4.4. ERİŞKİN GRUBU ALKOL TERCİHİ (PREFERENCE)

4.4.1 Sürekli Erişim Süreci

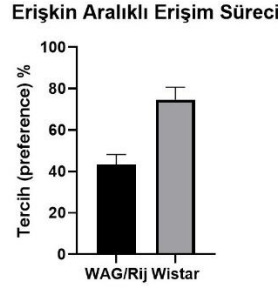
Çalışmanın 1. ayında sürekli alım sürecindeki 8 aylık, 8'er erkek WAG/Rij ve Wistarın verileri kullanılarak hesaplanmıştır. WAG/Rijlar için ortalama yüzde 26,67 iken Wistarlar için yüzde 38,83 olarak hesaplandı. P değeri 0,0318 olup (Şekil 4.7.) istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 4.7. Erişkin tercih sürekli erişim
p=0,0318 eşleştirilmemiş t testi

4.4.2. Aralıklı Erişim Süreci

Çalışmanın 2. ayında aralıklı alım sürecindeki 9 aylık 6'şar erkek WAG/Rij ve Wistarın verileri kullanılarak hesaplanmıştır. WAG/Rijlar için ortalama yüzde 43,34 ve Wistalar için 74,69 olarak bulundu (**Şekil 4.8.**). P değeri 0,0023 olup istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 4.8. Erişkin tercih aralıklı erişim
p=0,0023 eşleştirilmemiş t testi

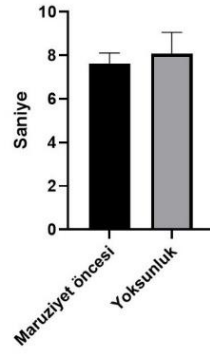
4.5 HOT PLATE SONUÇLARI

Etanol maruziyetinden önce tüm hayvanlar bazal süreleri hesaplamak amacıyla hotplate deneyine tabi tutuldu. Etanol maruziyeti sonrasındaki yoksunluk sürecinde hotplate deneyi tekrarlandı. Deney düzeneği şeffaf üzeri açık tabanında hotplate cihazı bulunan silindirden oluşmaktadır. 55 artı eksi 0,5 santigrad derece sıcaklık için genç ve yaşlı hayvan verileri saniye cinsinden hesaplandı. Hiçbir hayvan 30 saniye üzerinde ısıya maruz bırakılmadı. Zıplama ya da ayak yalama gözleendiği an sayaç durdurularak hayvan platformdan uzaklaştırıldı.

4.5.1. Geç Adolesan WAG/Rij Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri

Geç adolsesan 9 WAG/Rij'in çalışmanın 2. Ayında 1,5 aylıkken maruziyet öncesi ve 6 haftalık alkol alımı sonrası yaklaşık 3 aylıkken yoksunluktaki hotplate süreleri karşılaştırıldığında; alkol yoksunluğunda hot plate üzerinde daha fazla zaman geçirdikleri görülmektedir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (**Şekil 4.9.**).

Geç Adolesan WAG/Rij Hotplate

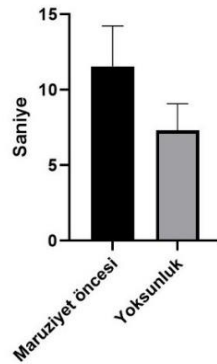


Şekil 4.9. Geç adolesan WAG/Rij maruziyet öncesi ve sonrası hotplate süreleri
p=0,6358 eşleştirilmiş t testi

4.5.2. Geç Adolesan Wistar Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri

Geç adolesan 10 Wistar'ın çalışmanın 2. Ayında 1,5 aylıkken maruziyet öncesi ve 6 haftalık alkol alımı sonrası yaklaşık 3 aylıkken yoksunluktaki süreleri aşağıdaki şekilde verilmiştir. WAG/Rijların tersine Wistarlar maruziyet öncesinde hotplate üzerinde daha fazla zaman geçirmektedir. Benzer şekilde burdaki sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Şekil 4.10.**).

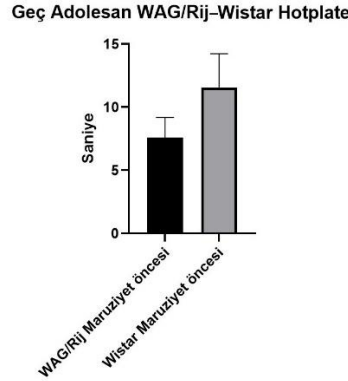
Geç Adolesan Wistar Hotplate



Şekil 4.10. Geç Adolesan Wistar Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate
Süreleri
p=0,0107 eşleştirilmiş t testi

4.5.3. Geç Adolesan WAG/Rij ve Wistarların Maruziyet Öncesi Hotplate Süreleri

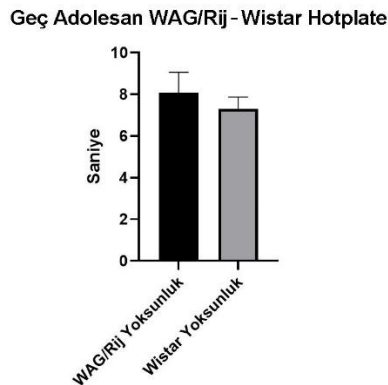
Çalışmanın 2. ayındaki geç adolesan 1,5 aylık 10 Wistar ve 9 WAG/Rij'in etanol maruziyeti öncesindeki hot plate süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup $p=0,008$ dir (Şekil 4.11.). Wistalar daha uzun hotplate sürelerine sahiptir.



Şekil 4.11. Geç Adolesan WAG/Rij ve Wistarların Maruziyet Öncesi Hotplate Süreleri
 $p=0,008$ eşleştirilmemiş t testi

4.5.4. Geç Adolesan WAG/Rij ve Wistarların Yoksunluktaki Hotplate Süreleri

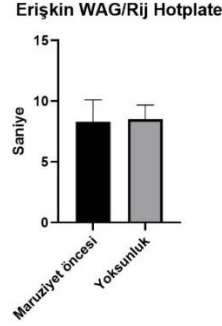
Çalışmanın 4. ayında 3,5 aylık olan geç adolesan 9 WAG/Rij ve 10 Wistarın yoksunluktaki süreleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.12.). Ancak WAG/Rijlar daha uzun hotplate süresine sahipti.



Şekil 4.12. Geç Adolesan WAG/Rij ve Wistarların Yoksunluktaki Hotplate Süreleri
 $p>0,05$ eşleştirilmemiş t testi

4.5.5. Erişkin WAG/Rij Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri

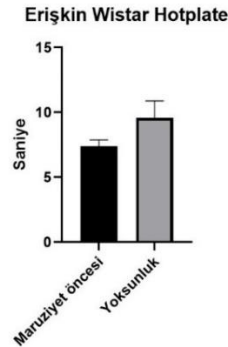
Çalışmanın 1. ayında 8 aylık erişkin 8 WAG/Rij için maruziyet öncesi ve çalışmanın 3. ayında 6 hafta alkol almış, 10 aylık olan 6 WAG/Rij (2'si öldü) için yoksunluk süreleri karşılaştırıldığında; yoksunluktaki süreler, maruziyet öncesine göre daha uzun olup fark anlamlıdır (Şekil 4.13.).



Şekil 4.13. Erişkin WAG/Rij Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri
 $p=0,0313$ Wilcoxon

4.5.6. Erişkin Wistar Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri

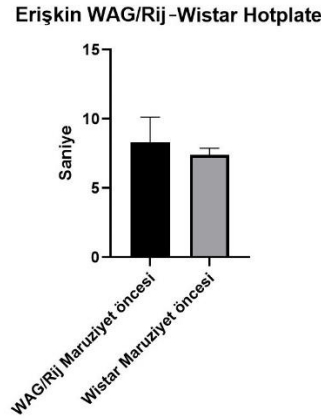
Çalışmanın 1. ayında 8 aylık olan 8 erişkin Wistarın maruziyet öncesi ve çalışmanın 3. ayında 10 aylık olan 6 erişkin Wistarın (2'si öldü) yoksunluk süreleri karşılaştırıldığında; yoksunluktaki süreler daha uzun olup fark anlamlıdır (Şekil 4.14.).



Şekil 4.14. Erişkin Wistar Etanol Maruziyeti Öncesi ve Yoksunluk Hotplate Süreleri
 $p=0,002$ Wilcoxon

4.5.7. Erişkin WAG/Rij ve Wistarların Maruziyet Öncesi Hotplate Süreleri

Çalışmanın 1. ayında 8 aylık 8 adet WAG/Rij ve 8 adet Wistar maruziyet öncesi hot plate süreleri karşılaştırıldığında; Erişkin WAG/Rijlar daha uzun süreye sahip olup fark anlamlı değildir (Şekil 4.15.).

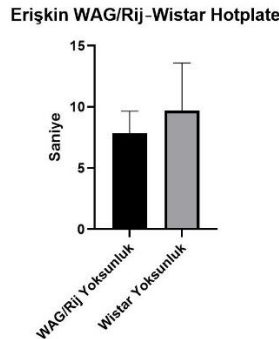


Şekil 4.15. Erişkin WAG/Rij ve Wistarların Maruziyet Öncesi Hotplate Süreleri

$p>0,05$ eşleştirilmemiş t testi

4.5.8. Erişkin WAG/Rij ve Wistarların Yoksunluk Hotplate Süreleri

Çalışmanın 3. ayında 10 aylık olan erişkin grupta yoksunluk süreleri WAG/Rij ve Wistarlar için karşılaştırıldığında bu defa Wistarlar daha uzun sürelerle sahip olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 4.16.).

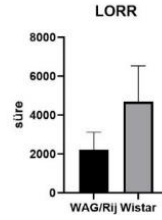


Şekil 4.16. Erişkin WAG/Rij ve Wistarların Yoksunluk Hotplate Süreleri

$p>0,05$ eşleştirilmemiş t testi

4.6. LORR SONUÇLARI

Çalışmanın 4. ayında 1 yaşındaki 4 WAG/Rij ve 7 Wistar intraperitoneal olarak 0,1 lik alkol çözeltisi enjekte edilip; hayvanlar tamamen refleks kaybına uğradıktan sonra, 1 dakika içinde sırtüstü pozisyondan 4 ayak üzerinde 2 kez peşpeşe geçiş yapabilene kadar geçen süreler ölçüldü. Sonuçlar Prism ile analiz edildi. Eşleştirilmemiş t testi kullanıldı (**Şekil 4.17.**). P değeri 0,0347 olup istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 4.17. LORR SONUÇLARI

p=0,0347 eşleştirilmemiş t testi

4.7. ODYOJENİK NÖBET

Çalışmanın 5. ayında 4,5 aylık olan geç adolesan 9 WAG/Rij ve 10 Wistar sıçan düzenli alkol alımından 12 saat sonraki yoksunlukta ses uyaranlarına karşı ilk 60 saniye içerisinde değişen şiddet ve oranlarda nöbet geçirdiler. WAG/Rij sıçanların %66'sı ses uyaranı ile nöbet geçirirlerken bu oran Wistar sıçanlarda %30 idi (**Tablo 4.1.**). Sıçanlarda nöbet şiddeti skorları tabloda görüldüğü gibi orta şiddette idi. Sadece bir Wistar sıçan tonik nöbete (skor=4) ilerledi.

Tablo 4.1. Çalışma grubumuzdaki WAG/Rij ve Wistarlardaki Odyojenik Nöbet Şiddeti

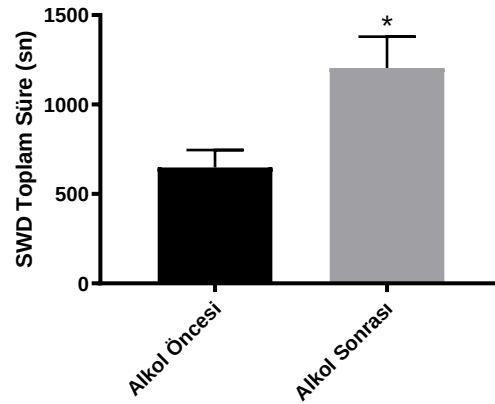
		Skor				
	n	0	1	2	3	4
WAG/Rij	9	3/9	4/9	1/9	1/9	-
Wistar	10	7/10	2/10	-	-	1/10

4.8. EEG SONUÇLARI

4.8.1. Adolesan Dönemde Alkol Alan WAG/Rij Sıçanların EEG Sonuçları

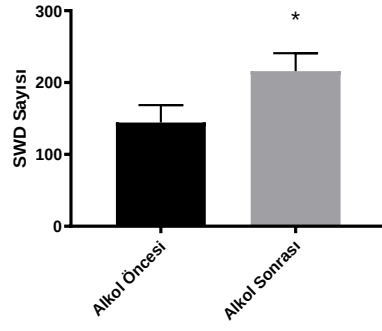
Çalışmanın 8. ayında 7-10 Hz. frekanslı tekrarlayan kompleksler olan EEG arka planında SWD'ler tespit edildi (Şekil 4.21, 4.22, 4.23.) SWD'lerin sayısı, toplam süresi ve ortalama SWD süresi, geç adolesan dönemde alkol aldıktan sonra 6 aylıkken alkol alımı kesilen 7 adet 7 aylık Wistar ve 7 adet 7 aylık WAG/Rij sıçanlarında 4 saat boyunca toplandı. Daha sonra bu WAG/Rij sıçanlara 3 hafta boyunca iki şişe yöntemi ile tekrar sürekli alkol seçeneği sunuldu. Üç haftanın sonunda tekrar EEG kayıtları alındı ve alkol öncesi ile eşleştirilmiş t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Erişkin dönemde alkol SWD toplam süre (Şekil 4.18.) ve sayısında (Şekil 4.19.) istatistiksel anlamlı artış oluştururken, ortalama nöbet süresi değişmedi (4.20).

Wistar grubu sıçanların EEG'lerinde herhangi bir SWD aktivitesine rastlanmadı (n=3).

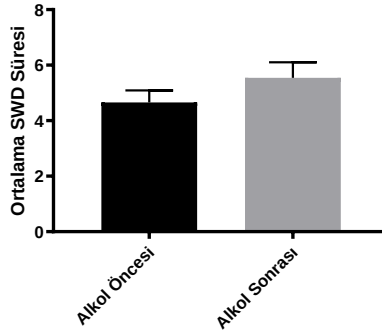


Şekil 4.18. Alkol öncesi ve sonrası swd süreleri

p <0,04 , eşleştirilmiş t test.

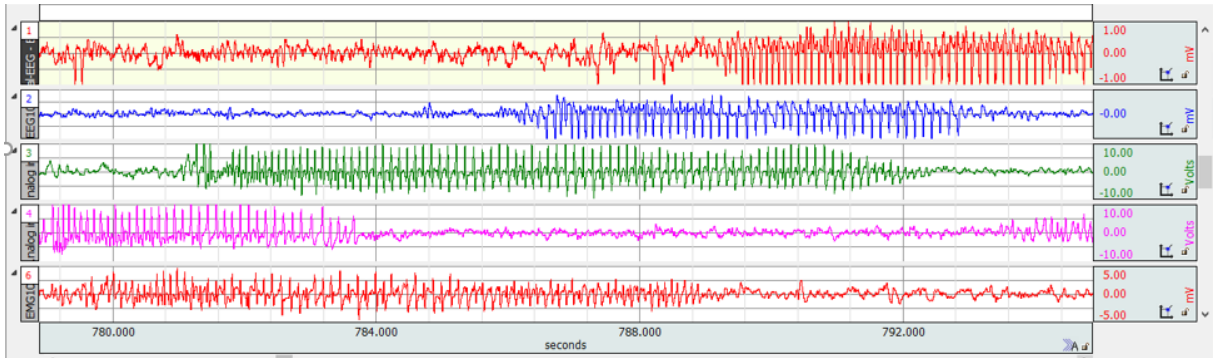


Şekil 4.19. Alkol öncesi ve sonrası SWD sayıları
 $p < 0,04$, eşleştirilmiş t testi



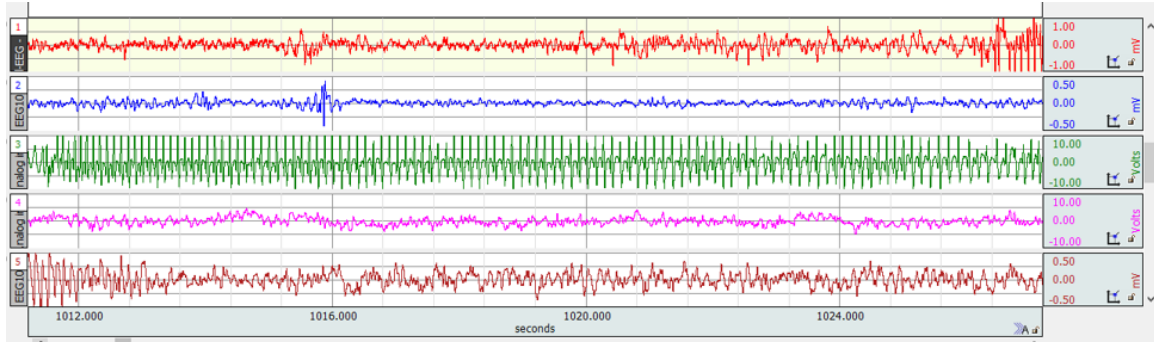
Şekil 4.20. alkol öncesi ve sonrası ortalama swd süreleri
 $p > 0,05$ eşleştirilmiş t testi

A. Alkol öncesi



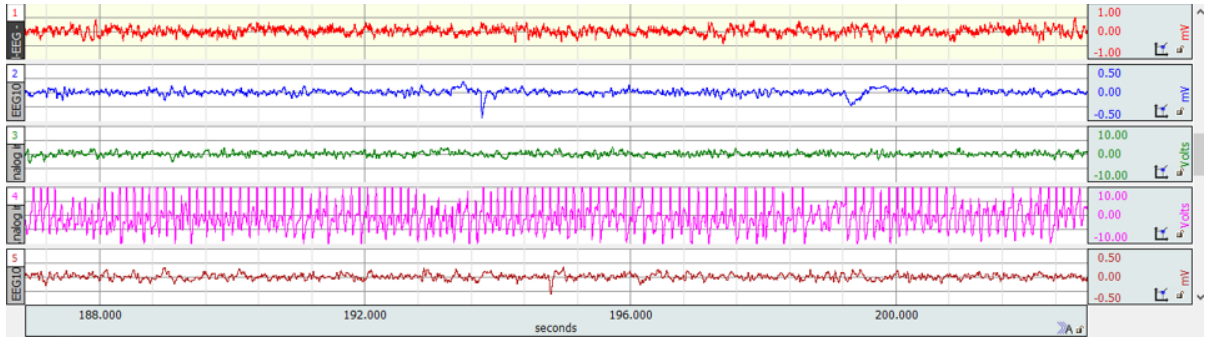
Şekil 4.21. Alkol Öncesi EEG

B. Alkol sonrası



Şekil 4.22. Alkol Sonrası EEG

C. Alkol sonrası



Şekil 4.23. Alkol Sonrası EEG

5. TARTIŞMA

Bu çalışma geç adolesan ve erişkin WAG/Rij ve Wistar ırkı sıçanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma bahsedilen 2 ırk arasındaki; 2 şişeli seçenek yöntemi ile alkol alım (intake) ve tercihlerinin (preference) karşılaştırılması, LORR süreleri ile alkol intoksikasyonu ve metabolizması değerlendirilmesi, hot plate aracılı davranış değerlendirilmesi ile EEG ve odyojenik yöntem ile nöbet değerlendirilmesi süreçlerini kapsamaktadır. Söz konusu süreçler kendi içerinde alt başlıklar halinde ilerleyen bölümlerde detaylandırılarak tartışılacaktır.

5.1. ALKOL ALIM (İNTAKE) GEÇ ADOLESAN GRUP SÜREKLİ VE ARALIKLI ERİşİM

Bu grup kendi içerisinde sürekli erişim ve aralıklı erişim olmak üzere 2 süreci kapsamaktadır. Elde edilen veriler sürekli erişim sürecinde WAG/Rijların Wistarlara oranla daha fazla mutlak alkol tükettiğini göstermektedir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte p değeri 0,0511'dir. Çalışma daha yüksek hayvan sayısıyla tekrarlandığında p değeri istatistiksel olarak anlamlı olabilir (Villarroel Del Pino L., 2021). Bu yüzden daha yüksek mevcutlu gruplar içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilindięi zere WAG/Rij anneler yavrularına Wistar ırkına oranla daha az anne bakımı sunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar geçen yaştaki anne bakımı yetersizliğinin erişkinlikte artan etanol tüketimine neden olduğunu belirtirken (Fbio C Cruz ve ark., 2008), bazı çalışmalar yetersiz anne bakımının etanol tüketiminde herhangi bir etkisinin olmadığını ne sürmektedir (Daoura, Haaker, & Nylander, 2011; Lancaster, 1998; Peñasco ve ark., 2015). Deney boyunca günlük kayıtlarda WAG/Rijlar nöbet geçirdikleri günlerde daha az alkol alımına sahiptir. Nöbet öncesinde ve nöbetten iyileşmeden sonra daha fazla etanol alımı görülebilmektedir bu durum da nöbet kaynaklı stresin alımdaki (intake) artışın nedeni olduğunu desteklemektedir (Abbey ve ark., 1990; Collins ve ark., 1985.; Pearlin & Radabaugh, 1976; Sher & Walitzer, 1986). Anne bakımının olması LORR sürelerini kısaltmasına rağmen (Daniel O. Popoola ve ark., 2018) gram başına aynı miktarda uygulanan etanolden kaynaklı RR kaybından en hızlı düzelen tür WAG/Rijlardır. Bu nedenle metabolik toleransın WAG/Rij

ırkı için, yapılan LORR deneylerinde, daha yüksek oranda olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Metabolizmadaki toleransın WAG/Rij'lar lehine daha fazla olduğu çıkarımı ileri ki kısımlarda bahsedilecek olan yetişkin grubun alkol alımlarındaki azalmayla da desteklenmektedir. Bunların yanında genetik olarak farklı olabilecek reseptör alt birimleri de etanolün metabolizması üzerinde iki ırk için fark oluşturabilir (Seif ve ark., 2013). Bu grup değişkenler ile kendi içinde değerlendirildiğinde metabolik avantaj ve stresörler WAG/Rij ırkı için alım yönünde katkı sağlamıştır.

Geç adolesan gruptaki etanol alımındaki (intake) ikinci süreç olan aralıklı erişimde WAG/Rijların etanol alımı istatistiksel olarak da anlamlı olarak Wistarlara oranla daha fazladır. Bu durum metabolik olarak “kırılganlık göstermeden” nöbet altyapısına rağmen WAG/Rij’ların etanole daha toleranslı olduğunu gösterebilir. Wistar ırkı nöbet ve yetersiz anne bakımı gibi stresörleri barındırmamaktadır (Sarkisova ve ark., 2016). Üstelik LORR deneylerinde de görüldüğü üzere etanole toleransı WAG/Rij'lara göre daha düşüktür. İlerleyen süreç boyunca nöbet hasarı ve sosyal izolasyon da kronik depresyona neden olarak, aralıklı alkol tüketim süreçlerinde artan farklar şeklinde görülmesine neden olmuş olabilir (Abbey ve ark., 1985). İki ırk arasındaki farkı açıklamada stresörlerin yoksunluğu ve metabolik dezavantaj deneysel olarak bu yolla gösterilmeye çalışılmıştır. Neticede bu sayede; stres varlığında metabolizması müsaade ettiği ölçüde nöbetleri tetiklemeden WAG/Rij'lar, Wistarlara oranla daha fazla etanol tüketebilmişlerdir.

Bu grubun literatür genelinden farkı ise alımda da istatistiksel olarak anlamlı fark göstermesidir.

5.2. ALKOL ALIM (INTAKE) ERİŞKİN GRUP SÜREKLİ VE ARALIKLI ERİŞİM

Bu grup da sürekli ve aralıklı erişim olmak üzere iki süreç şeklinde değerlendirilmiştir. Bu grupta kullanılan hayvanlar literatür genelinden farklı olarak adolesan dönemde alkol maruziyeti bulunmayan erişkin ratlardır. Genç gruptan farklı olarak bu kez Wistar ırkı daha yüksek etanol alımına sahip olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde aralıklı erişim sürecinde de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Wistarlar daha fazla mutlak etanol alımına sahipti. Geç adolesan ve erişkin gruplar arasındaki bu fark incelenen değişkenler göz önüne alındığında yetersiz anne bakımı (Sarkisova ve ark., 2016), metabolik

avantaj ve kronik depresyon (Quinn ve Andreski, 1990) WAG/Rij’lar için etanol tüketiminde artışa neden olması gereken faktörlerdi. Ancak deney sürecinde etanol alımını gençlerdeki düzeyde tutan WAG/Rijlar yaşamını yitirdi. Bu durum ise yaşla birlikte artan epilepsi nöbet duyarlılığının (Willian Lazarini-Lopes ve ark., 2022.) WAG/Rijların alkol tüketimine ilerleyen dönemde kısıtlama getirdiği şeklinde yorumlandı. Dikkat çeken bir diğer nokta Wistarların genç ve erişkin gruplarının etanol alım miktarları birbirlerine yakinken, WAG/Rijların erişkinleri gençlere oranla daha az etanol alımına sahipti. Bu durum WAG/Rijların metabolizması izin vermesine rağmen, nöbetlerden dolayı görülen hassasiyet artışına bağlandı. Neticede iki ırk arasındaki fark Wistarlardaki alım genç ve erişkinde benzerken, WAG/Rijdaki erişkinlerin daha az alıma gitmesi nedeniyle oluşmuştur.

5.3. ALKOL TERCİHİ (PREFERENCE)

Tercih, alımdaki (intake) gibi sürekli ve aralıklı erişim olmak üzere iki süreçte incelenmiştir. WAG/Rij’ların şebeke suyuna kıyasla etanol tercihleri (preference) Wistarlara oranla istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır. Aralıklı erişim sürecindeki yoksunluğa bağlı olduğu düşünülen “daha yüksek p değerleri” literatürle uyumlu biçimde bu grup içinde mevcuttur. WAG/Rijların etanol tercihlerinin Wistarlara oranla daha yüksek olması alımdaki nedenlerle açıklanabilir. Ancak alkol alım ve tercihinin her zaman birbirine paralellik göstermediği de göz önünde bulundurulmalıdır (Vincent N. Marty ve ark., 2020). Çalışmaya alınan hayvanlara daha öncesinde herhangi bir alıştırma süreci uygulanmadığı göz önünde bulundurulduğunda hem Wistarlar hem de WAG/Rijlar su ile birlikte alkol tüketmeyi tamamen kendi kendilerine tercih etmişlerdir. WAG/Rijların nöbet stresi, yetersiz anne bakımı ve sosyal izolasyonu mevcutken, Wistarlarda sadece sosyal izolasyon bulunmaktadır. Bu durumda incelenen tüm alkol tüketim nedenleri arasında 2 ırk arasındaki tek ortak nokta sosyal izolasyondur (Maria Giuseppina Pisu ve ark., 2008). Ancak litaratürde eş halinde barındırılan hayvanlarında gönüllü etanol tercihinde bulunduğu belirtilmektedir (Hayden Scott ve ark., 2020).

5.4. LOSS OF RIGHTING REFLEKSİ (LORR)

Saniye cinsinden süreleri karşılaştırıldığında Wistaların daha uzun refleks kaybına sahip olduğu görüldü. Nörolojik olarak epilepsiye bağlı hassasiyetleri nedeniyle WAG/Rijların daha uzun süre etanol anestezisinde kalmaları beklenirken (Bruce H. Mandt 2017) tam tersine

Wistarlara oranla daha kısa sürede 4 ayak üzerine dönmüşlerdir. Bu durum WAG/Rij'ların etanolü daha hızlı metabolize ettiği yönünde yorumlanmıştır.

5.5. EEG AKTİVİTESİ

Alkol alımını takip eden süreçte SWD sayı ve süresi WAG/Rijlarda artmıştır. Önceki çalışmalarla uyumlu şekilde (Bruce H. Mandt 2017) etanolün nörolojik hassasiyeti artırdığı düşünülmektedir. Adolösan beyinler yapısal olarak gelişmeye devam ederler ve kronik alkol alımına duyarlı olabilirler. Ethanol bir MSS depresanıdır ve beyinde eksitatör ve inhibitör denge ayarını bozar. Etanol gama-aminobutirik asit nörotransmisyonunu (GABA) artırır ve indirek olarak N-Metil -D-Aspartat (NMDA) reseptörlerindeki eksitatör transmisyonu bloke eder. Böylece anksiyolitik ve sedatif etkiler oluşturur. Sıçanlarda kronik etanol uygulamanının kortikal nöronlarda nörokimyasal dengesizlik yarattığı bilinmektedir. Bu nedenle etanol yoksunluğu sırasında eksitatör sonuçlar oluşturur. Kronik kullanım sonucunda etanole tolerans gelişir ve fiziksel bağımlılık yoksunluk olarak ortaya çıkar. Kronik alkol erişimi sonucunda absans epileptik nöbetlerdeki artış eksitatör ve inhibitör dengenin ince ayarının bozulduğunu ve alkol maruziyetinin absans nöbetleri kötüleştirdiğini göstermiştir. Akut alkolün anksiyolitik etkilerinin alkol bağımlılığında etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Wistar ve WAG/Rij sıçanlardaki tercih ve alım farkı aynı zamanda bu iki ırk arasındaki bağımlılık gelişme özelliklerindeki farklılıkları düşündürmektedir. Ayrıca yakın zamanda yapılan bir çalışma kronik aralıklı alkol uygulamanının hem genç hem de erişkin sıçanlarda anksiyete oluşturabileceği gösterilmiştir (Matovu D. ve ark., 2018).

5.6. ODYOJENİK NÖBETLER

Etanol yoksunluğuna bağlı olarak epilepsisi olmayan Wistarlarda nöbet görülmüştür. Bu durum etanolün inhibitör ve eksitatör metabolizmayı etkilediği şeklinde literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (J. Stephen Huff 2011). Aynı şekilde WAG/Rijların mevcut epilepsinin de nöronal hassasiyetlerini artırdığı düşünülmektedir (Bruce H. Mandt 2017). Neticede ek olarak inhibisyon azlığının da belirmesi ile bir eksitatör uyaran olan sesin nöbet sıklığını artırdığı görülmüştür.

5.7. HOT PLATE

Etanolün ağrı kesici ve antinosiseptif etkileriyle uyumlu şekilde (Vera Combs Campbell ve ark., 2006) genç Wistarlarda yoksunlukta hotplate üzerinde geçen sürenin kısalması inhibisyonun azalmasıyla açıklanabilir. Ancak bu durum genç WAG/Rij’larda görülmemiştir. Metabolizmalarının daha hızlı olduğu varsayıldığından yoksunlukta görülmesi beklenen inhibisyon azlığı normale dönen nörotransmitter konsantrasyonlarına bağlanabilir. Ancak bu durum da odyojenik nöbetlere tezat oluşturmaktadır. Çünkü yoksunluğun WAG/Rij’larda odyojenik nöbetlerin sıklığını artırdığı düşünülmektedir. Farklı olarak metabolizma değişkeni nöbet öncesinde ve nöral hassasiyet de nöbet anında etkilidir gibi bir varsayım bu durum her iki süreçte kapsayacak şekilde aydınlatılabilir fakat daha ileri klinik çalışmalarla desteklenmelidir. Ses uyarısı nöbete neden olurken ısı ağrıya yanıtı tetiklemektedir ve kronik alkol tüketimi ve yoksunluğu da ağrı eşiğini artırmaktadır (Ainhoa Bilbao 2019). Bu durumu destekleyen bir diğer veri de WAG/Rij’ların erişkinlerinin daha fazla nöbet sıklığına ve nöbet hassasiyetine sahipken hotplate sürelerinin daha uzun olmasıdır. Ayrıca erişkin Wistarlar da gençlerden farklı olarak yoksunlukta daha uzun hotplate sürelerine sahiptir. Sonuç olarak hotplate süresini etkileyen faktörler nöronal hassasiyet, kronik alkole bağlı ağrı eşiği yükselmesi ve etanolün ağrı kesici etkilerinin toplamıdır denilebilir.

6. SINIRLILIKLAR

Çalışmadaki sınırlılıklar yer, hayvan sayısı, maddi kaynak ve kişi sayısı başlıkları altında toplanabilir.

6.1. Yer ve Zaman

Çalışmaya katılan hayvan sayısı artırıldığında hayvanların tekli kafeslerde barındırılmasından dolayı ihtiyaç duyulan alan ve kafes, suluk, raf gibi demirbaşlar artmaktadır. Aynı anda pek çok çalışanın kullandığı ortak alanlar ve malzemeler de ekstra kısıtlılık nedenleridir.

6.2. Maddi Kaynak ve Kişi Sayısı

Hayvan sayısı artırılmaya çalışıldığında bakım ve alım ücretlerindeki artışlar proje desteklerinin bütçeleri ile sınırlandırılmaktadır.

Deney süresince günlük belli zaman aralıklarında alınması ve hesaplanması gereken ölçümler daha yüksek hayvan sayılarında tek kişinin yapabileceğinden daha uzun zaman almaktadır. Proje bütçesi dahilinde çalışan ücretleri olmaması hayvan sayılarının daha az tutulmasına neden olmaktadır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanabilir;

- 1- WAG/Rij ve Wistar ırkı sıçanlarda etanol tercihlerinde (preference) hem erişkin hem de adolesan dönemde ırksal farklılık bulunmaktadır. Genç WAG/Rijlar Genç Wistarlara oranla daha fazla, yetişkin Wistarlar da yetişkin WAG/Rijlara göre daha fazla etanol tercih etmiştir.
- 2- WAG/Rij ve Wistar ırkı sıçanlarda alkol alımında (intake) adolesan dönemde ırksal fark varken erişkin dönemde fark bulunmamaktadır. Adolesan WAG/Rijlar daha fazla etanol alımına sahiptir.
- 3- Kronik alkol kullanımı, yoksunluktaki hotplate sürelerini uzatmış ağrı eşiğini artırmıştır.
- 4- WAG/Rij ırkı loss of righting refleksinde daha hızlı derlenme özelliğine sahiptir.
- 5- WAG/Rijlarda kronik etanol tüketimi / yoksunluk halinde odyojenik nöbet sıklığı artmaktadır.
- 6- WAG/Rijların kronik alkol tüketimi swd sayı ve sıklığını artırmaktadır.

Çalışmaya genetik analiz, moleküler düzeyde reseptör analizi, patolojik örnekleme ve bilgisayar tabanlı modelleme eklenerek ırksal farklılığa neden olan değişkenler daha detaylı şekilde araştırılabilir.

8. KAYNAKLAR

- Abbey, A., Scott, R. O., Oliansky, D. M., Quinn, B., & Andreski, P. M. (1990). Subjective, social, and physical availability. II. Their simultaneous effects on alcohol consumption. *The International journal of the addictions*, 25(9), 1011–1023. [doi: 10.3109/10826089009058869](https://doi.org/10.3109/10826089009058869)
- Abbey, A., Smith, M. J., & Scott, R. O. (1993). The relationship between reasons for drinking alcohol and alcohol consumption: an interactional approach. *Addictive behaviors*, 18(6), 659–670. [doi: 10.1016/0306-4603\(93\)90019-6](https://doi.org/10.1016/0306-4603(93)90019-6)
- Abraham, K. P., Salinas, A. G., & Lovinger, D. M. (2017). Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*, 96(6), 1223–1238. [doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.032](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.032)
- Adermark, L., Clarke, R. B., Söderpalm, B., & Ericson, M. (2011). Ethanol-induced modulation of synaptic output from the dorsolateral striatum in rat is regulated by cholinergic interneurons. *Neurochemistry international*, 58(6), 693–699. [doi: 10.1016/j.neuint.2011.02.009](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.02.009)
- Adermark, L., Söderpalm, B., & Burkhardt, J. M. (2014). Brain region specific modulation of ethanol-induced depression of GABAergic neurons in the brain reward system by the nicotine receptor antagonist mecamylamine. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 48(5), 455–461. [doi: 10.1016/j.alcohol.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.06.004)
- Alifimoff, J. K., Firestone, L. L., & Miller, K. W. (1989). Anaesthetic potencies of primary alkanols: implications for the molecular dimensions of the anaesthetic site. *British journal of pharmacology*, 96(1), 9–16. [doi: 10.1111/j.1476-5381.1989.tb11777.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb11777.x)
- Avegno, E. M., Salling, M. C., Borgkvist, A., Mrejeru, A., Whitebitch, A. C., Margolis, E. B., ... Harrison, N. L. (2016). Voluntary adolescent drinking enhances excitation by low levels of alcohol in a subset of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Neuropharmacology*, 110(Pt A), 386–395. [doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.031](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.07.031)
- Beghi, E., Giussani, G., & Sander, J. W. (2015). The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 17(3), 243–253. [doi: 10.1684/epd.2015.0751](https://doi.org/10.1684/epd.2015.0751)
- Bettinger, J. C., & Davies, A. G. (2014). The role of the BK channel in ethanol response behaviors: evidence from model organism and human studies. *Frontiers in physiology*, 5, 346. [doi: 10.3389/fphys.2014.00346](https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00346)
- Bilbao, A., Leixner, S., Wei, S., Cantacorps, L., Valverde, O., & Spanagel, R. (2019). Reduced sensitivity to ethanol and excessive drinking in a mouse model of neuropathic pain. *Addiction biology*, 24(5), 1008–1018. [doi: 10.1111/adb.12784](https://doi.org/10.1111/adb.12784)
- Bozan, Ö., Atış, Ş. E., Çekmen, B., Şentürk, M., İslam, M. M., Ünver, S., & Kalkan, A. (2021). Factors Predicting the Frequency of Second Seizures in Patients Presenting to the Emergency Department With Seizures: A Prospective Observational Study. *Cureus*, 13(11), e19271. [doi: 10.7759/cureus.19271](https://doi.org/10.7759/cureus.19271)
- Cahalan, D., Cisin, I.H. (1976). Drinking Behavior and Drinking Problems in the United States. In: Kissin, B., Begleiter, H. (eds) Social Aspects of Alcoholism. Springer, Boston, MA. [doi: 10.1007/978-1-4757-9495-3_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9495-3_3)

- Cailhol, S., & Mormède, P. (2001). Sex and strain differences in ethanol drinking: effects of gonadectomy. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 25(4), 594–599.
- Campbell, V. C., Taylor, R. E., & Tizabi, Y. (2006). Antinociceptive effects of alcohol and nicotine: involvement of the opioid system. *Brain research*, 1097(1), 71–77. doi: [10.1016/j.brainres.2006.04.054](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.04.054)
- Collins, R. L., Parks, G. A., & Marlatt, G. A. (1985). Social determinants of alcohol consumption: the effects of social interaction and model status on the self-administration of alcohol. *Journal of consulting and clinical psychology*, 53(2), 189–200. doi: [10.1037//0022-006x.53.2.189](https://doi.org/10.1037//0022-006x.53.2.189)
- Cruz, F. C., Quadros, I. M., Planeta, C., & Miczek, K. A. (2008). Maternal separation stress in male mice: long-term increases in alcohol intake. *Psychopharmacology*, 201(3), 459–468. doi: [10.1007/s00213-008-1307-4](https://doi.org/10.1007/s00213-008-1307-4)
- Daoura, L., Haaker, J., & Nylander, I. (2011). Early environmental factors differentially affect voluntary ethanol consumption in adolescent and adult male rats. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 35(3), 506–515.
- Dillioglulugil, M. O., Kir, H. M., Demir, C., Ilbay, G., Sahin, D., Dillioglulugil, ... Ates, N. (2010). Effect of pentylentetrazole and sound stimulation induced single and repeated convulsive seizures on the MDA, GSH and NO levels, and SOD activities in rat liver and kidney tissues. *Brain research bulletin*, 83(6), 356–359. doi: [10.1016/j.brainresbull.2010.09.007](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.09.007)
- Dreixler, J. C., Jenkins, A., Cao, Y. J., Roizen, J. D., & Houamed, K. M. (2000). Patch-clamp analysis of anesthetic interactions with recombinant SK2 subtype neuronal calcium-activated potassium channels. *Anesthesia and analgesia*, 90(3), 727–732. doi: [10.1097/0000539-200003000-00040](https://doi.org/10.1097/0000539-200003000-00040)
- Fountain, N. B., & Lothman, E. W. (1995). Pathophysiology of status epilepticus. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 12(4), 326–342.
- French, JRP., Rodgers, W.; Cobb, S. 1974. Adjustment as person-environment Coelho, GV.; Hamburg, DA.; Adams, JE., editors. Coping and adaptation. New York: Basic Books; p. 316-333.
- Gaillard, W. D., Chiron, C., Cross, J. H., Harvey, A. S., Kuzniecky, R., Hertz-Pannier, L., Vezina, L. G., & ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric (2009). Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*, 50(9), 2147–2153. doi: [10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x)
- Gesche, J., Cornwall, C. D., Delcomyn, L., Rubboli, G., & Beier, C. P. (2022). Pseudoresistance in idiopathic/genetic generalized epilepsies - Definitions, risk factors, and outcome. *Epilepsy & behavior : E&B*, 130, 108633. doi: [10.1016/j.yebeh.2022.108633](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108633)
- Grinton, B. E., Heron, S. E., Pelekanos, J. T., Zuberi, S. M., Kivity, S., Afawi, Z., ... Berkovic, S. F. (2015). Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*, 56(7), 1071–1080. doi: [10.1111/epi.13020](https://doi.org/10.1111/epi.13020)
- Herman, M. A., & Roberto, M. (2016). Cell-type-specific tonic GABA signaling in the rat central amygdala is selectively altered by acute and chronic ethanol. *Addiction biology*, 21(1), 72–86. doi: [10.1111/adb.12181](https://doi.org/10.1111/adb.12181)
- Huff, J. S., & Fountain, N. B. (2011). Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. *Emergency medicine clinics of North America*, 29(1), 1–13. doi: [10.1016/j.emc.2010.08.001](https://doi.org/10.1016/j.emc.2010.08.001)
- Hwa, L. S., Chu, A., Levinson, S. A., Kayyali, T. M., DeBold, J. F., & Miczek, K. A. (2011). Persistent escalation of alcohol drinking in C57BL/6J mice with intermittent access to 20% ethanol. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 35(11), 1938–1947. doi: [10.1111/j.1530-0277.2011.01545.x](https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01545.x)
- Kirson, D., Oleata, C. S., Parsons, L. H., Ciccocioppo, R., & Roberto, M. (2018). CB₁ and ethanol effects on glutamatergic transmission in the central amygdala of male and female mSP and Wistar rats. *Addiction biology*, 23(2), 676–688. doi: [10.1111/adb.12525](https://doi.org/10.1111/adb.12525)

- Krushinski LV, Molodkina LN. Fless. 1974. The functional studies of the brain during sonic stimulation. Welch BL, Welch AA, editors. *Physiological effects of noise*. New York. s. 159–83
- Kuznetsova, G. D., Petrova, E. V., Coenen, A. M., & Van Luijcklaar, E. L. (1996). Generalized absence epilepsy and catalepsy in rats. *Physiology & behavior*, 60(4), 1165–1169. doi: [10.1016/0031-9384\(96\)00175-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(96)00175-8)
- Lancaster F. E. (1998). Sex differences in voluntary drinking by Long Evans rats following early stress. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 22(4), 830–836.
- Lancaster, E., & Dalmau, J. (2012). Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature reviews. Neurology*, 8(7), 380–390. doi: [10.1038/nrneurol.2012.99](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.99).
- Lees, B., Meredith, L. R., Kirkland, A. E., Bryant, B. E., & Squeglia, L. M. (2020). Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 192, 172906. doi: [10.1016/j.pbb.2020.172906](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172906)
- Li, J., Chen, P., Han, X., Zuo, W., Mei, Q., Bian, E. Y., Umeugo, J., & Ye, J. (2019). Differences between male and female rats in alcohol drinking, negative affects and neuronal activity after acute and prolonged abstinence. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(4), 163–176.
- Lowenstein, D. H., Bleck, T., & Macdonald, R. L. (1999). It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*, 40(1), 120–122. doi: [10.1111/j.1528-1157.1999.tb02000.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02000.x)
- Lüders, H. O., Burgess, R., & Noachtar, S. (1993). Expanding the international classification of seizures to provide localization information. *Neurology*, 43(9), 1650–1655. doi: [10.1212/wnl.43.9.1650](https://doi.org/10.1212/wnl.43.9.1650)
- Maldonado-Devincci, A. M., & Kirstein, C. L. (2020). Chronic Ethanol Exposure during Adolescence Increases Voluntary Ethanol Consumption in Adulthood in Female Sprague Dawley Rats. *Brain sciences*, 10(12), 900. doi: [10.3390/brainsci10120900](https://doi.org/10.3390/brainsci10120900)
- Mandt, B. H., Larson, C., Fay, T., Bludeau, P., Allen, R. M., Deitrich, R. A., & Radcliffe, R. A. (2018). Quantitative trait loci for sensitivity to acute ethanol and ethanol consummatory behaviors in rats. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 66, 55–67. doi: [10.1016/j.alcohol.2017.08.002](https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2017.08.002)
- Marchal C. (1999). Alcool et épilepsie [Alcohol and epilepsy]. *La Revue du praticien*, 49(4), 383–386.
- Marty, V. N., Farokhnia, M., Munier, J. J., Mulpuri, Y., Leggio, L., & Spigelman, I. (2020). Long-Acting Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Suppress Voluntary Alcohol Intake in Male Wistar Rats. *Frontiers in neuroscience*, 14, 599646. doi: [10.3389/fnins.2020.599646](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.599646)
- Matovu, D., & Alele, P. E. (2018). Seizure vulnerability and anxiety responses following chronic co-administration and acute withdrawal of caffeine and ethanol in a rat model. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 29(1), 1–10. doi: [10.1515/jbcpp-2017-0018](https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0018)
- McBride, W. J., Lovinger, D. M., Machu, T., Thielen, R. J., Rodd, Z. A., Murphy, ... Johnson, B. A. (2004). Serotonin-3 receptors in the actions of alcohol, alcohol reinforcement, and alcoholism. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 28(2), 257–267. doi: [10.1097/01.alc.0000113419.99915.da](https://doi.org/10.1097/01.alc.0000113419.99915.da)
- McMicken, D., & Liss, J. L. (2011). Alcohol-related seizures. *Emergency medicine clinics of North America*, 29(1), 117–124. doi: [10.1016/j.emc.2010.08.010](https://doi.org/10.1016/j.emc.2010.08.010)
- Melis, M., Enrico, P., Peana, A. T., & Diana, M. (2007). Acetaldehyde mediates alcohol activation of the mesolimbic dopamine system. *The European journal of neuroscience*, 26(10), 2824–2833. doi: [10.1111/j.1460-9568.2007.05887.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05887.x)

- Midzyanovskaya, I. S., Kuznetsova, G. D., Vinogradova, L. V., Shatskova, A. B., Coenen, A. M., & van Luijckelaar, G. (2004). Mixed forms of epilepsy in a subpopulation of WAG/Rij rats. *Epilepsy & behavior : E&B*, 5(5), 655–661. doi: [10.1016/j.yebeh.2004.06.021](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.06.021)
- Mosewich, R. K., & So, E. L. (1996). A clinical approach to the classification of seizures and epileptic syndromes. *Mayo Clinic proceedings*, 71(4), 405–414. doi: [10.4065/71.4.405](https://doi.org/10.4065/71.4.405)
- Nimitvilai, S., You, C., Arora, D. S., McElvain, M. A., Vandegrift, B. J., Brodie, M. S., & Woodward, J. J. (2016). Differential Effects of Toluene and Ethanol on Dopaminergic Neurons of the Ventral Tegmental Area. *Frontiers in neuroscience*, 10, 434. doi: [10.3389/fnins.2016.00434](https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00434)
- Olivé-Gadea, M., Requena, M., Fonseca Hernández, E., Quintana, M., Santamarina, E., Abaira Del Fresno, ... Toledo, M. (2019). Etiology, seizure type, and prognosis of epileptic seizures in the emergency department. *Epilepsy & behavior: E&B*, 92, 327–331. doi: [10.1016/j.yebeh.2018.12.008](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.008)
- Pearlin, L. I., & Radabaugh, C. W. (1976). Economic strains and the coping functions of alcohol. *AJS; American journal of sociology*, 82(3), 652–663. doi: [10.1086/226357](https://doi.org/10.1086/226357)
- Peñasco, S., Mela, V., López-Moreno, J. A., Viveros, M. P., & Marco, E. M. (2015). Early maternal deprivation enhances voluntary alcohol intake induced by exposure to stressful events later in life. *Neural plasticity*, 2015, 342761.
- Perra, S., Clements, M. A., Bernier, B. E., & Morikawa, H. (2011). In vivo ethanol experience increases D(2) autoinhibition in the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(5), 993–1002. doi: [10.1038/npp.2010.237](https://doi.org/10.1038/npp.2010.237)
- Pisu, M. G., Mostallino, M. C., Dore, R., Mura, M. L., Maciocco, E., Russo, E., ... Serra, M. (2008). Neuroactive steroids and GABAA receptor plasticity in the brain of the WAG/Rij rat, a model of absence epilepsy. *Journal of neurochemistry*, 106(6), 2502–2514. doi: [10.1111/j.1471-4159.2008.05538.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05538.x)
- Popoola, D. O., & Cameron, N. M. (2018). Maternal care-related differences in males and females rats' sensitivity to ethanol and the associations between the GABAergic system and steroids in males. *Developmental psychobiology*, 60(4), 380–394. doi: [10.1002/dev.21607](https://doi.org/10.1002/dev.21607)
- Priddy, B. M., Carmack, S. A., Thomas, L. C., Vendruscolo, J. C., Koob, G. F., & Vendruscolo, L. F. (2017). Sex, strain, and estrous cycle influences on alcohol drinking in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 152, 61–67. doi: [10.1016/j.pbb.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.08.001)
- Rahman, S., Engleman, E. A., & Bell, R. L. (2016). Recent Advances in Nicotinic Receptor Signaling in Alcohol Abuse and Alcoholism. *Progress in molecular biology and translational science*, 137, 183–201. doi: [10.1016/bs.pmbts.2015.10.004](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.10.004)
- Samokhvalov, A. V., Irving, H., Mohapatra, S., & Rehm, J. (2010). Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 51(7), 1177–1184. doi: [10.1111/j.1528-1167.2009.02426.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02426.x)
- Sarkisova, K. Y., Tanaeva, K. K., & Dobryakova, Y. V. (2016). *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni I P Pavlova*, 66(2), 229–241.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, ... Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. doi: [10.1111/epi.13709](https://doi.org/10.1111/epi.13709)
- Scott, H., Tjernström, N., & Roman, E. (2020). Effects of pair housing on voluntary alcohol intake in male and female Wistar rats. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 86, 121–128. doi: [10.1016/j.alcohol.2019.12.005](https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.12.005)

- Seif, T., Chang, S. J., Simms, J. A., Gibb, S. L., Dadgar, J., Chen, B. T., ... Hopf, F. W. (2013). Cortical activation of accumbens hyperpolarization-active NMDARs mediates aversion-resistant alcohol intake. *Nature neuroscience*, 16(8), 1094–1100. doi: [10.1038/nn.3445](https://doi.org/10.1038/nn.3445)
- Serra, M., Pisu, M. G., Mostallino, M. C., Sanna, E., & Biggio, G. (2008). Changes in neuroactive steroid content during social isolation stress modulate GABAA receptor plasticity and function. *Brain research reviews*, 57(2), 520–530. doi: [10.1016/j.brainresrev.2007.06.029](https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.06.029)
- Sher, K. J., & Walitzer, K. S. (1986). Individual differences in the stress-response-dampening effect on alcohol: a dose-response study. *Journal of abnormal psychology*, 95(2), 159–167. doi: [10.1037//0021-843x.95.2.159](https://doi.org/10.1037//0021-843x.95.2.159)
- Spear, L. P. (2018). Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(4), 197–214. doi: [10.1038/nrn.2018.10](https://doi.org/10.1038/nrn.2018.10)
- Vezzani, A., Fujinami, R. S., White, H. S., Preux, P. M., Blümcke, I., Sander, J. W., & Löscher, W. (2016). Infections, inflammation and epilepsy. *Acta neuropathologica*, 131(2), 211–234. doi: [10.1007/s00401-015-1481-5](https://doi.org/10.1007/s00401-015-1481-5)
- Villaruel Del Pino L. (2021). Impacto sobre el tamaño de las muestras en estudios nacionales si cambiara el nivel de significación estadística de $\alpha = 0,05$ a $\alpha = 0,005$ [The impact on sample sizes of studies if the significance level is changed from an α of 0.05 to 0.005]. *Revista medica de Chile*, 149(1), 45–51. doi: [10.4067/S0034-98872021000100045](https://doi.org/10.4067/S0034-98872021000100045)
- Volkow, N. D., Wiers, C. E., Shokri-Kojori, E., Tomasi, D., Wang, G. J., & Baler, R. (2017). Neurochemical and metabolic effects of acute and chronic alcohol in the human brain: Studies with positron emission tomography. *Neuropharmacology*, 122, 175–188. doi: [10.1016/j.neuropharm.2017.01.012](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.012)