

86379

T.C.
Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**KAİNİK ASİT İLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİ MODELİNDE
GLİAL REORGANİZASYONUN
İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK GÖSTERİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Neşe Tuncer

86379

Danışman

Doç.Dr.Canan Aykut-Bingöl
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İstanbul, 1999

**T.C. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Epileptik Foküs ve Nöronların Elektrokimyasal Özellikleri.....	4
Epileptik Aktivitenin Yayılımı ve Senkronizasyon.....	12
Temporal Lob Epilepsi.....	14
Limbik Sistem.....	17
Hipokampus Anatomisi.....	19
Hipokampal Bağlantılar.....	20
Mossy Liflerde Dallanma ve Sinaptik Reorganizasyon.....	23
Epilepsi Hayvan Modelleri.....	24
Temporal Lob Epilepsi Modeli.....	26
Kainik Asit Modeli.....	28
Tarihçe.....	28
Klinik Bulgular.....	29
Elektriksel Aktivite.....	30
Etki Mekanizmaları.....	32
Hasar Mekanizmaları.....	33
Histopatolojik Değişiklikler.....	34
Nörokimyasal Değişiklikler.....	35
Glial Hücreler.....	43
Astrositlerin Fonksiyonları.....	45
YÖNTEM	50
BULGULAR.....	54
TARTIŞMA.....	75
SONUÇ.....	83
ÖZET.....	85
SUMMARY.....	87
KAYNAKLAR.....	90
EK.....	106

GİRİŞ:

Serebral korteks nöronlarının; anormal, spontan, paroksizmal ve senkronize boşalmaları sonucu ortaya çıkan geçici serebral disfonksiyon belirtileri epileptik nöbetleri oluşturur ¹. Epileptik nöbetler, kaynaklandığı kortikal alanlara göre değişik klinik belirtiler göstererek genellikle birkaç dakikada kendiliğinden sonlanır, bunu serebral depresyona bağlı diffüz veya lokalize klinik bulgular veren postiktal dönem izler ². Nöbetler farklı etyolojik nedenlerle değişik oranda ve tipte nöron guruplarını içine alacak şekilde ortaya çıkar ³. İstatistiksel veriler her 100 kişiden 10'unun yaşam süresince bir kez nöbet geçirdiklerini ancak bir ya da iki kişide epilepsi gelişimi olduğunu vurgulamaktadır ². Toplumda 20 yaş üzerinde yaklaşık olarak %1 oranında epilepsi görülmektedir ⁴. Epileptik nöbetlerin 2/3'ü çocukluk çağında başlar ve 60 yaş üzerinde görülme sıklığı tekrar artar ⁵. Türkiye için epilepsi görülme insidansı 7/1000 olarak belirtilmektedir ⁶.

Epilepsi; sık yineleyen nöbetler, yaşamı tehdit eden nöbet tipleri, tedavide kullanılan ilaçların olumsuz etkileri ile yaşam kalitesini düşüren bir durumdur. Epilepsi tedavisinde nöbet tipinin belirlenmesi ve nöbet tipine uygun tedavi yaklaşımı ile nöbet sıklığının azaltılması amaçlanır. Epileptik nöbetler, klinik ve EEG bulgularına dayanılarak kabul edilen uluslararası sınıflama ile parsiyel ve jeneralize olmak üzere başlıca iki gruba ayrılır ^{7,8,9}(EK 1).

Erişkinlerde en sık parsiyel nöbetler görülmektedir ve bu nöbetlerin %50'den fazlasını temporal lob kaynaklı nöbetler oluşturmaktadır ¹⁰. Hipokampus ve diğer limbik sistem yapılarında yeralan tümörler, enfeksiyonlar, gelişimsel anomaliler ve hipokampal skleroz temporal nöbetlere neden olabilirler ^{11,12}.

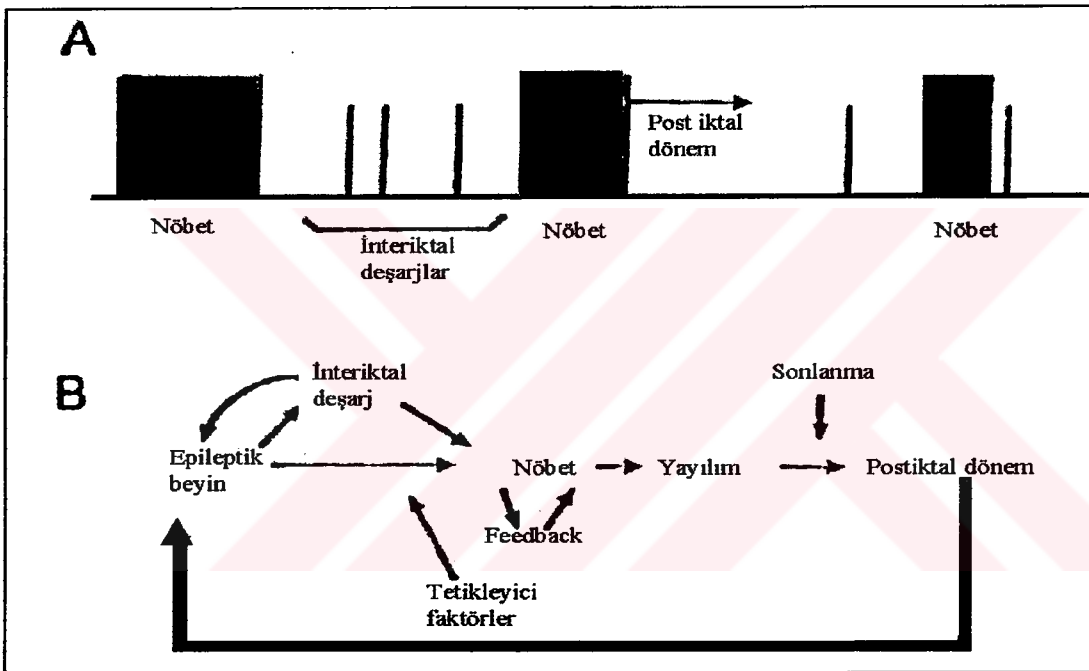
Temporal lob epilepsi fizyopatogenezinin ortaya konulabilmesi amacıyla deneysel hayvan modelleri üzerinde çalışılmaktadır¹³. Bir eksitatör aminoasit glutamat reseptör agonisti olan kainik asit (KA) ile geliştirilen temporal lob epilepsi modelinde, sıçanlarda hipokampus CA₁/CA₃ alanlarında, piriform ve entorinal kortekste nöron zedelenmesi olduğu gösterilmiştir.^{14,15,16}

Nöron düzeyinde gerçekleşen değişikliklerin ortaya konulmuş olmasına karşın, santral sinir sistemi işleyişinde dinamik ve interaktif rol oynayan astrositlerin, epileptogenezdeki rolleri açıklıkla ortaya konulamamıştır¹⁷. Son yıllarda deneysel epilepsi modelleri ve insan doku örneklerinde yapılan çalışmalarda astrosit reaktivasyonu, reaktif olmuş astroglial hücrelerin göstergesi olarak kabul edilen glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonu ile araştırılmaktadır¹⁸.

Temporal lob epilepsi fizyopatogenezinde, astrositlerin reorganizasyon ve dağılımlarını, limbik sistemde histopatolojik yöntemle incelemek ve bu yolla parsiyel nöbet fizyopatolojisini nöron ve glia düzeyinde bir bütün olarak ortaya koyabilmek amacıyla yapılan bu çalışmada kimyasal bir yöntem olan kainik asit ile temporal lob epilepsi modeli oluşturuldu. Akut ve kronik dönemde hipokampal yapılarda, amigdala, entorinal / piriform korteks, substantia nigra ve talamusta, reaktif astrositler GFAP ile gösterilerek epileptogenezdeki rolleri klinik korelasyon kurularak incelendi.

GENEL BİLGİLER

Epilepsinin, hücresel düzeyde mekanizmaları, birçok faktörün rol aldığı karışık bir süreç olması nedeniyle tam bilinmemektedir^{19,20,21,22,23}. Nöron hipereksitabilitesinin doğuşu, yayılımı ve sonlanması ile giden hücre düzeyinde pek çok dinamik süreçten oluşmuş komplike bir durum olan epilepsi ile ilgili deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler bugünkü sınırlı bilginin kaynağını oluşturmaktadırlar (Şekil 1).



ŞEKİL 1: A) İki tip epileptik paroksizim nöbet ve interiktal deşarj oluşumu
B) Paroksizmal epileptik deşarjların doğuşu, yayılımı ve sonlanışı.
(Lothman ve ark.³⁵ dan değiştirilerek alınmıştır)

Epilepsi fizyopatogenezi iki basamakta incelenebilir;

1. Epileptik odaktaki nöronun kimyasal ve elektrik özellikleri
2. Epileptik nöronlardan normal nöronlara uyarının yayılması ve senkronizasyon.

Epileptik Foküs ve Nöronların Elektrokimyasal Özellikleri:

Bir epileptik foküste kimyasal ve metabolik olarak da değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikleri vurgulamadan önce normal nöron fizyolojisini gözden geçirecek olursak;

İstirahat halindeki bir nöronun membranında hücre içi ve dışındaki iyonların konsantrasyon farkından ileri gelen negatif bir potansiyel farkı mevcuttur^{24,25}. Hücre içinde K^+ iyonları ile protein yapılı ve büyük moleküllü anyonlar yüksek konsantrasyonlarda bulunurlarken hücre dışında düşük konsantrasyonlardadırlar^{26,27}. Bunun tersine Na^+ iyonları hücre dışında yüksek, içinde ise düşük konsantrasyonlarda bulunurlar^{19,24}. Hücre zarının istirahat halinde ve aksiyon potansiyeli sırasında farklı iyonlara karşı geçirgenliği değişmektedir²⁵. İstirahat membran potansiyelinin oluşumu, hücre membranı boyunca yüksek konsantrasyonlardaki Na^+ un dışarıda bulunuşu ile birlikte hücre içi yüksek konsantrasyonda anyonların bulunmasından dolayıdır¹⁹. İstirahat halindeki hücre membranından potasyum (pasif voltaj gradienti ile) ve klor iyonları serbestçe geçebilirken sodyum iyonları geçemezler^{25,27}. Na^+ iyonunun membran boyunca dağılımı ve hareketi ise K^+ iyonunun tam tersi yönünde olmaktadır. Bu işleyişi sağlayan Na-K Pompası, Na^+ un dışarıya, K^+ un içeriye akışı ilkesiyle çalışmaktadır^{19,26,27}. Bu sırada membran polaritesini korumak amacıyla Cl^- ve su molekülleri de dışarıya atılmaktadır^{19,24,25}.

Bir nörona gelen uyarı, membranda iyon ve polarite değişikliğine neden olur. Na^+ iyonuna karşı membran permeabilitesinin ani olarak artışı Na^+ iyonlarının içeri akışına, K^+ ve Cl^- iyonlarının dışarı sızmasına neden olur²⁸. Bunun sonucunda hücre içi pozitifleşip, hücre dışı negatifleşerek hücre membranının depolarize olması

sağlanır^{19,24,26}. Depolarizasyon sırasında kalsiyum iyonları akson terminaline girerek vesiküllerden sinaptik aralığa nörotransmitter salınımına neden olur²⁹. Bu aracı maddeler dendrit veya somanın postsinaptik membranındaki reseptör moleküllerle birleşirler²⁹. Eğer transmitter inhibitör özellikte ise, potasyum ve klor için membran permeabilitesini artırır ve membranı stabilize eder, buna ‘ inhibitör postsinaptik potansiyel’ (IPSP) denir²⁸. Transmitter eksitatör ise, postsinaptik membranın Na⁺ permeabilitesini artırır ve membran potansiyeli düşer (depolarize olur), ‘eksitatör postsinaptik potansiyel’ (EPSP) oluşur^{19,28}. Uyaran bir eşik düzeye gelince depolarizasyon komşu nöronlara elektron akımı ile yayılarak aksiyon potansiyeli doğmasına neden olur²⁸. Depolarizasyon sürecinin sonunda, iyon hareketlerinin tersine oluşumu ile membran potansiyeli istirahat değerine ulaşarak repolarizasyonu gerçekleşir²⁸.

Fizyolojik koşullarda bu döngünün sürmesi ile elektriksel aktivite sürdürülür^{19,28} (Tablo 1). Epileptik nöronda gözlenen paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS) ise, anormal nöronal membran potansiyeline bağlı gelişen aksiyon potansiyeli boşalımı olarak tanımlanabilir¹⁹. Eksitatör postsinaptik potansiyele benzeyen ancak çok daha geniş amplitüdü olan PDS çok hızlı ve çok sayıda aksiyon potansiyeli yaratır^{19,24}. Eksitatör postsinaptik potansiyel oluşuktan bir süre sonra meydana gelen PDS foküs içindeki nöronlar arası uyarıcı bir döngü sonucu olup iktus öncesi durumdur^{19,25}. Çok sayıda nöronun PDS göstermesiyle ekstrasellüler negativite belirgin bir şekilde artar¹⁹. Paroksizmal depolarizasyon şifti, glutamat ve aspartat ile regüle edilen eksitatör sinaptik devrelerin ve özellikle kalsiyum olmak üzere voltaj bağımlı depolarizan devrelerin etkisi ile ortaya çıkar^{27,28}. Depolarizasyon şiftini takip eden hiperpolarizasyondan ise voltaj

bağımlı potasyum, kalsiyum bağımlı potasyum, klor devreleri gibi intrinsik membran devreleri sorumludur²⁸. Paroksizmal depolarizasyon şiftinin yarattığı yüksek frekanslı ardısıra uyarılar epileptik nöbet aktivitesini simgeleyen diken aktivitesini başlatırlar^{26,30}. Paroksizmal depolarizasyon şiftini takiben uzamış bir hiperpolarizasyon, onu da çok uzun süreli bir ard-depolarizasyon izler^{28,30}. Ard-depolarizasyonda da aksiyon potansiyeli akışı devam eder ve nöron tekrar hiperpolarize olur^{30,31}. Bu olaylar zinciri foküs içindeki birçok nöronda ve sinaptik bağlantılar nedeni ile uzaktaki normal nöronlarda da hiperaktivitenin yayılmasına neden olarak 'hipersenkronizasyon' u oluşturur^{19,31}. Nöron aksonlarının kısa süreli, yüksek frekanslı uyarılarla ardısıra uyarılmaları, sinapsların stimülasyonuna ve EPSP'nin güçlü bir şekilde ortaya çıkmasına neden olur buna 'uzun süreli potensiasyon' denir^{19,26,31}.

TABLO 1: Nöronun elektriksel aktivitesinde görev alan iyonlar

<u>Nöronal Aktivite</u>		<u>Sorumlu İyonlar</u>
İstirahat membran potansiyeli	→	Potasyum
Aksiyon potansiyeli	→	Sodyum
EPSP	→	Sodyum, potasyum
IPSP	→	Klor
Voltaj bağımlı deşarjlar	→	Kalsiyum
NMDA iyon kanalları blokajı	→	Magnezyum

Nöronlar arasındaki sinaptik bağlantılarda, eksitasyon-inhibisyon dengesi sözkonusudur. Bilinen klasik Na^+ un hücre içine ve K^+ un hücre dışına akışını sağlayan devre dışında nöronların elektriksel deşarjlarını sağlayan pek çok devre tanımlanmıştır^{26,28,31,32,33} (Tablo 2).

TABLO 2: İyon kanalları

İSTİRAHAT POTANSİYELİ \longleftrightarrow **AKSİYON POTANSİYELİ**
DEPOLARİZASYON \longleftrightarrow **HİPERPOLARİZASYON**
 (Na+) (K+)

İYON KANALLARI

Na+ Kanalları

⇒ İstirahat Hali

⇒ Aktif durum

⇒ İnaktif durum

K+ Kanalları

⇒ Voltaj bağımlı

⇒ Sodyum bağımlı

⇒ Kalsiyum bağımlı

Ca++ Kanalları

⇒ T tip kanallar (düşük eşikli)

Ritmik deşarjda senkronizasyon

⇒ L tip kanallar (yüksek eşikli)

Paroksizmal depolarizasyon şifti oluşumu

⇒ N tip kanallar (orta eşikli)

Presinaptik nörotransmitter salınımı

Geçici ve kalıcı Na^+ devreleri dışında en az iki farklı Ca^{+2} devresi vardır³⁴.

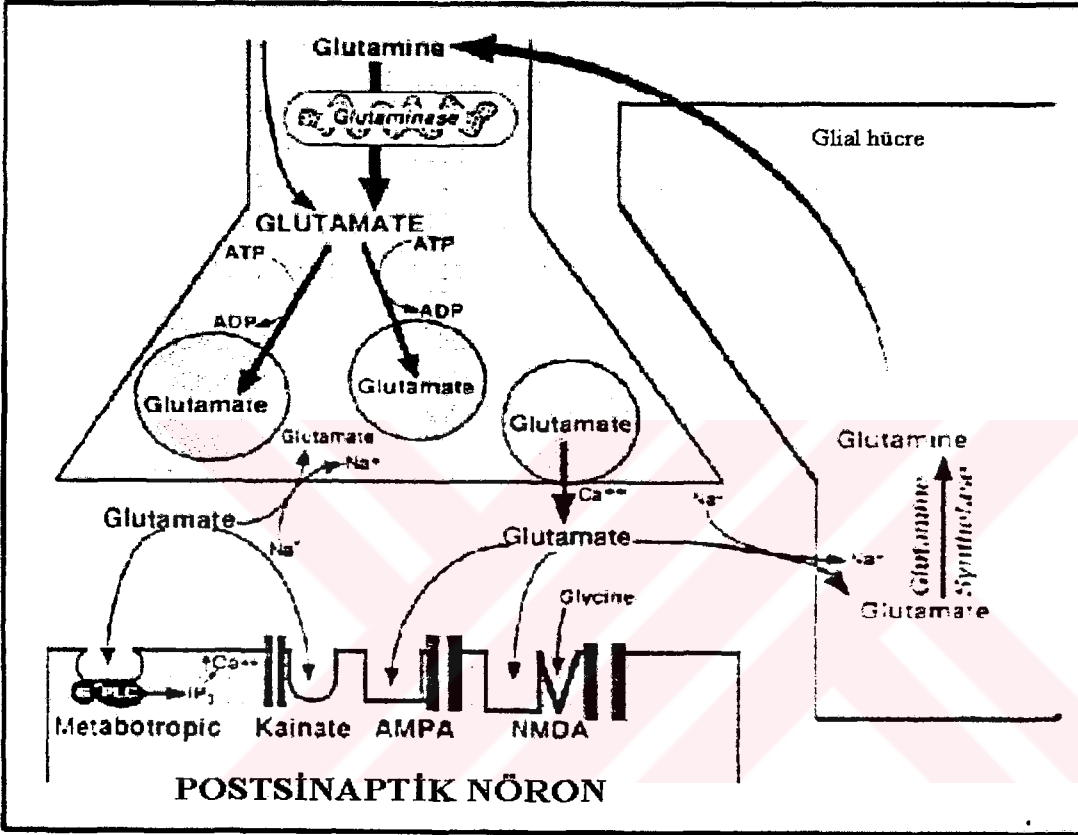
Kalsiyum devreleri, nöronal eksitasyonda başlıca rol oynayan yapılar olup aynı zamanda eksitabilitenin kontrolünü de sağlarlar³⁴. Kalıcı Ca^{+2} devreleri aktivasyonu yüksek eşikli

ve inaktivasyonu oldukça yavaş olan sistemlerdir ³⁵. Geçici kalsiyum devreleri aktivasyonları için düşük eşik aktivitesi gerektiren devrelerdir ^{34,35}. Bu voltaj bağımlı devreler sekonder habercileri kullanırlar. Bu depolarizan devreler dışında, hiperpolarizan, Ca⁺² bağımlı Cl⁻ ve K⁺ devreleri, voltaj kontrollü K⁺ devreleri vardır ^{28,34,35}. Bu hiperpolarizan ve depolarizan devreler arasındaki stabil dengenin bozulması nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olur ^{28,35}.

İyon kanalları transmembran voltajı veya iyonik konsantrasyonlar dışında nörotransmitterler ve nöromodülatörlerle de regüle edilmektedirler ^{24,25,26}.

Santral sinir sisteminde glutamat ve aspartat başlıca eksitatör, GABA ise inhibitör nörotransmitterlerdir ^{28,29,31,36,37,38,39}. Eksitatör araçların beyinde metabotropik ve iyonotropik olmak üzere iki tür reseptörü tanımlanmıştır ⁴⁰. Metabotropik reseptörler, G proteinleri ile birleşip, inositol trifosfat, kalsiyum ve siklik nükleotidler gibi ikincil habercileri modüle ederek etkili olurken direkt membran iyon kanallarına bağlanabilme özelliği olan iyonotropik reseptörlerin ise, NMDA(N-Metil-D Aspartate), AMPA (3-amino-3 hidroksi-5 methyl -4-isoxazolepropionate) ve Kainik Asit(KA) olmak üzere alt gurupları vardır ^{29,36,37,38}. Glutamat, glutamaterjik vesiküllerce ATP bağımlı bir işlemle alınır ve konsantre edilir ²⁹ (Şekil 2). Glutamaterjik sinir terminali depolarize olduğu zaman glutamat, Ca⁺² bağımlı bir işlem ile sinaptik aralığa salınır ³⁶. Sinaptik aralığa salınan glutamat postsinaptik nöron ve glial hücrelerde bulunan yüksek affiniteli glutamat taşıyıcılar ile Na⁺ bağımlı bir işlemle hücrelerce alınır ^{36,37}. Glial hücrede glutamat, glutamin sentetaz enzimi ile glutamine dönüşür. Glutamin, glutamaterjik sinir terminaline geri döner ve mitokondrial enzim fosfatla aktive olmuş glutaminaz ile glutamata dönüşerek siklusu sürdürür ²⁹. Glutamatın sinir terminalinden salınır

postsinaptik iyonotropik reseptörlerle bağlanması, katyon kanallarının açılmasına neden olur. NMDA reseptörleri etkisiyle uzun süreli hücre içi Ca^{++} artışını sağlarlar²⁶. Bu, membran depolarizasyonu ve aksiyon potansiyeli oluşumuna neden olur^{25,36}.



ŞEKİL 2: Eksitator nörotransmitter glutamatın sinaptik aralığa salınımı. (Greenamyre ve ark²⁹, dan değiştirilerek alınmıştır)

Kainik asit, reseptöre yüksek affinite gösteren siklik bir glutamat analogudur⁴⁰. AMPA reseptör antagonistleri yüksek konsantrasyonlarda genellikle KA reseptörlerini de antagonize ederler⁴⁰. Farmakolojik ve fizyolojik özellikleri farklı olan Glu R5- Glu R7, KA₁, KA₂ olarak değişik alt tipleri içerir^{40,41}.

Kainik asitin, beyinde spesifik, yüksek ve düşük afiniteli bağlanma alanları mevcuttur ^{14,15,16,42}. Beyinde en yüksek spesifik bağlanma alanı mossy lifler tarafından innerve edilen hipokampus CA₃ tabakası olup, kainik asitin eksitator ve toksik etkilerinden en çok etkilenen alandır ^{14,16}. Hipokampusta CA₃' e göre CA₁ ve fascia dentatada düşük affiniteli bağlanma alanları mevcuttur ^{42,43,44}. Yüksek affiniteli KA bağlanma alanları bundan başka lateral septumda, ön beyinde amigdala, piriform korteksin derin tabakaları, talamus retiküler nükleusta, olfaktor bulbusta, striatumda, nükleus accumbente, düşük affiniteli bağlanma alanları ise pons ve medullada bulunur ^{14,15,16,42}. Ön beyinde KA reseptörlerinin lokalizasyonları tartışılmakla birlikte yapılan deneysel çalışmalarda elde edilen veriler presinaptik olduğu yönünde yoğunlaşmaktadır ^{42,43}. GABA santral sinir sisteminde, özellikle ön beyinde ana inhibitör nörotransmitter olup IPSP'in doğmasına neden olur ^{45,46}. Beyinde hiyerarşik yapılanmış bir inhibisyon söz konusudur (Tablo 3).

TABLO 3: İnhibisyonda görevli sistemler

Hızlı inhibitör postsinaptik potansiyel	⇒	IPSP, GABA A Reseptörü
Yavaş inhibitör postsinaptik potansiyel	⇒	Gecikmiş hiperpolarizan potansiyel, LHP, GABA B
After-hiperpolarizasyon	⇒	AHP, Kalsiyum aracılı potasyum
İyonik hiperpolarizan pompalar	⇒	Sodyum-potasyum pompası

İnhibitör postsinaptik potansiyel, hızlı ve yavaş olmak üzere iki komponente ayrılmıştır; yavaş komponent geç hiperpolarize edici potansiyel (LHP) olarak

adlandırılır. Postsinaptik düzeyde GABA-A reseptörleri erken ve hızlı inhibisyona, GABA-B reseptörleri ile de yavaş ve geç inhibisyona neden olurlar^{28,47,48}. Bu reseptörler, GABA membran kondüktansını arttırarak denge potansiyele yaklaştırmaya veya membran istirahat potansiyelinden daha negatif bir değere getirmeye çalışarak nöronun hiperpolarize olmasına neden olup, nöronal ateşlemeyi engeller²⁸.

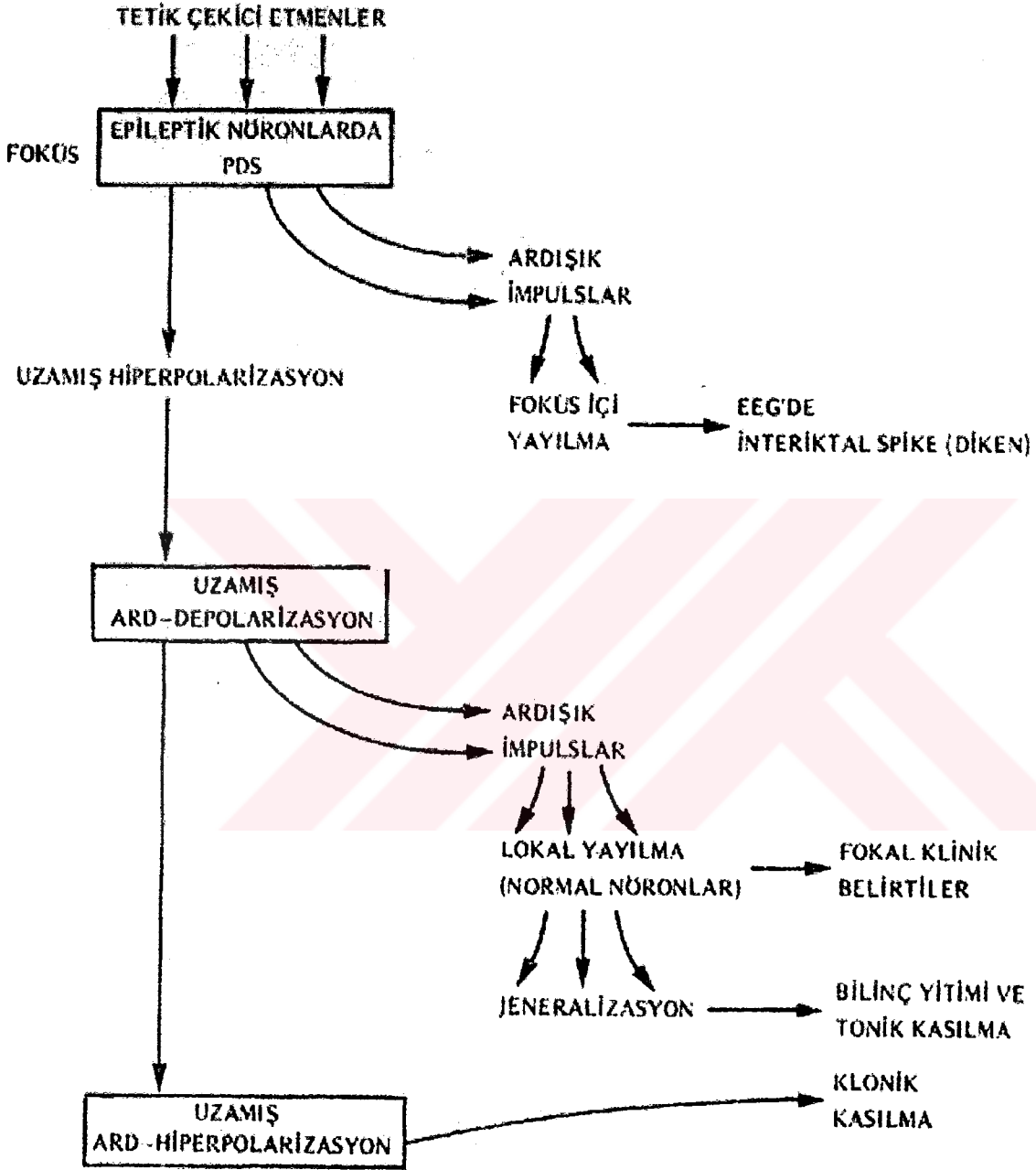
After-hiperpolarizasyon (AHP), beyindeki inhibisyon evrelerinden biri olup, nöron içinde potasyumun dış ortama akışı ile gerçekleşir²⁸. Nöron içinde birçok potasyum kanalı olmasına rağmen, intrasellüler serbest kalsiyum düzeyi bu kanalların aktif hale gelmesine neden olur. Başka bir deyişle AHP kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları ile sağlanır²⁸. Nöronal aktivite sırasında artmış kalsiyum akışı ve hücre içi artışı, potasyumun dışarı çıkmasına ve membranın hiperpolarize olmasına neden olur. Potasyum akışı istirahat membran potansiyeli olan -90mV ' a ulaşılana kadar devam eder²⁴. İnhibisyonun bundan sonraki evresinde, sodyum-potasyum pompası devreye girer²⁵. Bu ATP bağımlı pompa, nöron içi iyonik kararlı hale ulaşıncaya kadar, nöronal aktivitede gelişenin tersine sodyumun nöron içine transportuna ve potasyumun nöron dışına çıkışına neden olur^{1,24,28}. GABA-A reseptörleri Cl^- , GABA-B reseptörleri ise K^+ kondüktansını arttırarak etki gösterirler⁴⁷. GABA-A reseptörü vasıtası ile transmembranal Cl^- gradienti regüle edilir. Klor denge potansiyeli averaj membran istirahat potansiyeli altındaysa, klor kanallarının açılması hücre hiperpolarizasyonuna, eğer averaj üzerinde ise depolarizasyona neden olur³¹. GABA-B reseptörleri K^+ kanallarını aktive eder⁴⁸. Bununla birlikte GABA-B reseptör agonistleri, presinaptik Ca^{+2} devrelerini bloke ederek eksitatör postsinaptik potansiyel amplitüdünde düşüşe neden olur⁴⁹.

Epileptogenezde GABA sentez, salınım, transport ve reseptör aktivasyonu düzeyinde meydana gelen değişiklikler inhibitör postsinaptik potansiyel kaybına neden olur ⁴⁶. Uzamış elektriksel aktivite ve statusun hipokampal dentat granüle hücrelerde GABA-A reseptörlerinde fonksiyon değişikliğine neden olduğu gösterilmiştir ⁵⁰.

Epileptik Aktivitenin Yayılımı ve Senkronizasyon

Elektriksel olarak uyarılan bölgede, önce komşu nöronlara olası bir feed-back nöron bağlantısı ile ya da normal nöron eksitabilite eşiğini düşürebilecek iyon ve maddelerin birikimi sonucu eksitasyon yayılır ¹⁹ (Şekil 3).

Kortikal nöronlar ayrıca assosiasyon lifleri ve interhemisferik lifler ile korpus kallosumdan karşı hemisfere ve subkortikal alanlara bağlantı içindedir. Hiperaktivitenin bu bağlantılarla yayılması ile 'jeneralizasyon' meydana gelir. Korteksten doğarak üst beyin sapı ve diensefalik yapıları ikincil olarak aktive ederek tekrar kortikal eksitasyonun sağlanmasına 'Sekonder Bilateral Hipersenkroni', subkortikal yapılardan başlayıp dolaysız olarak eksitasyonun kortekse yayılımına 'Primer Bilateral Hipersenkroni' denir ¹⁹.



ŞEKİL 3: Epileptik nöronlardan elektriksel aktivitenin yayılımı
(Ertekin C. Nöropatolojide Fizyopatoloji ve Tedavi , ref.19'dan alınmıştır)

TEMPORAL LOBE EPİLEPSİ:

Temporal lob nöbetlerde epileptiform aktivite oluşumundaki iktal olaylar çoğunlukla, mesial temporal limbik yapılardan kaynaklanırlar ve yükselen epigastrik his, emosyonel değişiklikler, koku ve tad hallüsinasyonları gibi bu bölgenin fonksiyonel anatomisi ile ilişkili semptomlarla başlayıp, bakakalma, hareketsizlik, yanıtızlık, oroalimanter ve davranış otomatizmi gibi bulgularla seyrederler ^{10,51,52,53,54}.(Tablo 4)

TABLO 4: Temporal lob epilepside semptomlar

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Duysal semptomlar: Görsel, koku, tat, duysal 2. Mental semptomlar: Dalma, bakakalma, hallüsinasyonlar, deja vu 3. Visseral semptomlar: Epigastrik duyumlar, salivasyonla birlikte çiğneme hareketi, oral otomatizm. 4.Somatomotor semptomlar: Tonik klonik hareketler |
|---|

Temporal lob epilepsisi, idiyopatik (primer) ve semptomatik (sekonder) olarak ikiye ayrılmıştır ^{28,55}. İdiyopatik epilepsiler etyolojinin belli olmadığı, genetik geçişliliği olan, yaşla ilişkili diğer nörolojik hastalıklar ve yapısal patolojilerin bulunmadığı, genellikle daha iyi klinik seyir gösteren tablolar oluştururken, semptomatik epilepsiler spesifik serebral yapısal patolojilere bağlı olarak ortaya çıkarlar ^{51,52,56} (Tablo 5).

Temporal lob epilepsisine neden olan patolojiler içinde en sık rastlananı hipokampal sklerozdur ⁵⁷. Tedaviye dirençli, anterior temporal rezeksiyon yapılmış kompleks parsiyel epilepsi olgularının %60-70'inde hipokampal skleroz saptanmıştır ^{58,59}. Hipokampal sklerozda başlıca CA₁ daha az oranda CA₃

nöronları, dentat girus etkilenir. Bu alanlardaki hücre kaybına anormal sinaptik reorganizasyon eşlik eder⁵⁸. Dentat moleküler tabakada mossy liflerin kollateraller oluşturarak dallanmalar gösterdiği ve aberran innervasyona neden oldukları saptanmıştır. Mekanizması tam olarak açıklanamasa da febril konvüzyonların hipokampüste skleroz gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Öyküde febril konvüzyon görülme olasılığı %90'a kadar çıkmaktadır^{28,59}.

Temporal lob nöbetlerde, limbik sistem içinde yeralan, hipokampus, amigdala, singulat, dentat ve subkallosal giruslar, entorinal korteks yapıları epileptogeneze katılmaktadırlar.

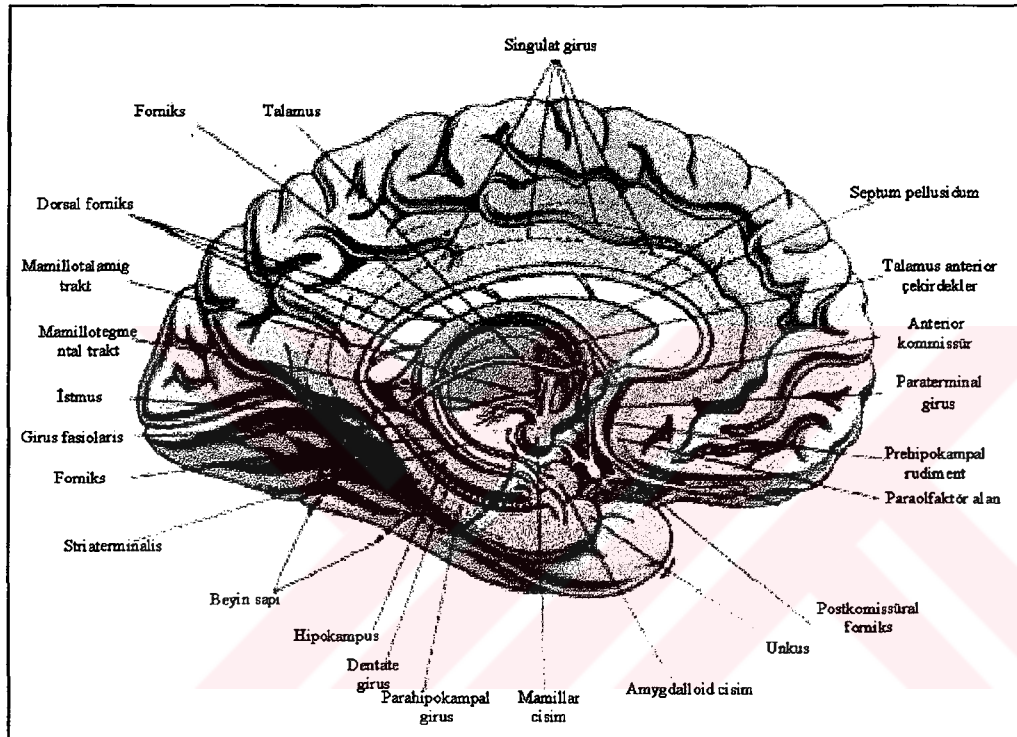


TABLO 5: Temporal Lob Nöbetlere Neden Olan Patolojiler

1. Ammon Horn Sklerozu
 - A. Klasik form
 - B. End-folium sklerozu
2. Neoplastik Lezyonlar
 - A. Mikst tümörler
 - a. Ganglioglioma
 - b. Disembryoplastik nöroepitelyal tümörler
 - c. Mikst glial tümörler
 - B. Gliomlar
3. Ailesel ve Metabolik Hastalıklar
 - a. Fokal lezyonlarla giden fokamotosis
4. Malformatif Lezyonlar
 - A. Kortikal displazi
 - a. Fokal kortikal displazi
 - b. Mikrodisgenezis
 - B. Vasküler malformasyonlar
 - a. Arteriovenöz malformasyonlar
 - b. Kavernöz malformasyonlar
5. Serebrovasküler hastalıklar ve travma
6. Enfeksiyonlar
 - a. Fulminan ensefalit/ menenjit
 - b. Kronik Ensefalit/ menenjit
 - c. Rasmussen Ensefaliti
7. Nonspesifik Lezyonlar

LİMBİK SİSTEM:

Limbik sistem, Paoul Brocca'nın ortaya attığı limbik lob kavramından doğan kortikal ve subkortikal yapıları içeren kompleks fonksiyonları olan bir sistemdir²⁴. Bu lobda parahipokampal, singulat, subkallosal giruslar, hipokampal formasyon ve üzerini örten korteks yer alır (Şekil 4).



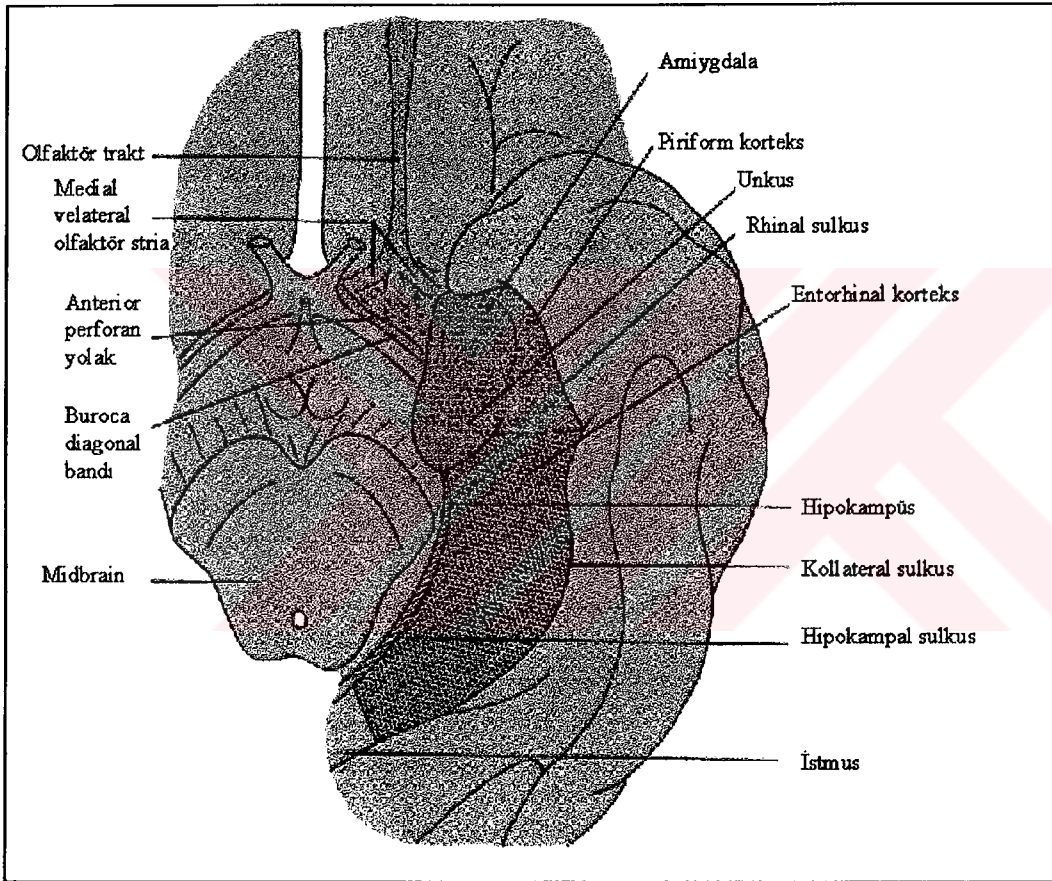
ŞEKİL 4: Medial serebral hemisfer yarıkesitinde ana limbik sistem yapıları (Williams ve ark.⁶⁰ dan değiştirilerek alınmıştır)

Limbik korteks, frontal lobların alt yüzündeki orbitofrontal alandan başlar, korpus kallosumun önünden ve üzerinden uzanıp serebral hemisferlerin iç yüzünde singuler girusa uzanır, korpus kallosumun arkasından temporal lobun ventromedial yüzünde hipokampal girus, piriform korteks ve unkusla devam eder⁶⁰ (Şekil 5).

Limbik sistemin kortikal komponentleri hemisferin medial yüzünde ve beyin sapı çevresinde bir halka oluşur tarzda düzenlenmiş olup bu yapılar, paraolfaktör alan,

subkallosal girus, singulat ve parahipokampal giruslardır ^{35,60}. Parahipokampal girus amigdaloid nükleuslar üzerinde uzanan unkus ile sonlanır.

Limbik sistem içinde yer alan subkortikal yapılar ise hipotalamus, hipokampus, amigdala, preoptik alan, septum, paraolfaktor alan, epitalamus, talamusun ön çekirdekleri, basal ganglionların bir bölümüdür ³⁵. Limbik sistemde kortikal ve subkortikal yapılar arasında yoğun bağlantılar mevcuttur.



ŞEKİL 5: Temporal lob ventromedial kesitinde parahipokampal girus, piriform ve entorhinal korteks yapıları. (Burt A.M.Textbook of Neuroanatomy ref.60' dan değiştirilerek alınmıştır)

Hipokampal formasyon, hipokampus, dentat girus, subikulumu içerir ⁶⁰.

Temporal lobun derinliklerinde bulunan hipokampus ve dentat girus, parahipokampal girusa paralel uzanır ve bu yapıdan hipokampal sulkus ile ayrılır. Subikulum ,

hipokampus ile entorhinal korteks arasında kortikal-subkortikal alan geçiş sınırını oluşturur⁶⁰.

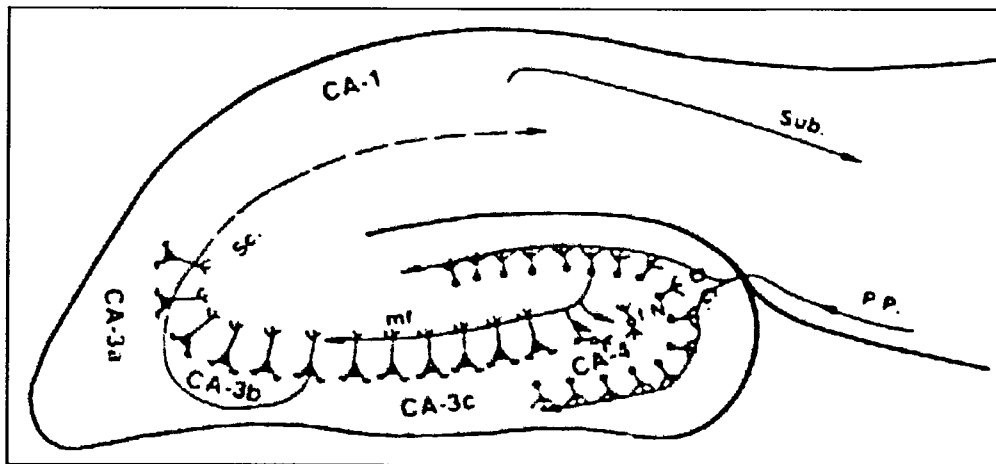
Assosiasyon korteksinden gelen mesajları alan entorinal korteks, neokorteks ve limbik sistem arasında bir kavşak görevi yapmaktadır²⁴. Hipokampus ana uyarıları perforan yol aracılığı ile entorinal korteksten alır^{35,61}.

HİPOKAMPUS ANATOMİSİ:

Hipokampus temporal lobun mesial kısmında parahipokampal girusla örtülü bir anatomik yapıdır, başlıca dentate girus, Ammon Horn, subikulumdan oluşmuştur^{16,24}.

Dentat girus üç tabaka halinde yoğun nöronların bulunduğu dar bir bant şeklindeki oluşumdur⁶⁰. Bunlar dıştan içe moleküler tabaka, ortada granüler tabaka ve en içte hilustur. Granüle hücre dendritleri moleküler tabakaya uzanır. Hilusta ayrıca piramidal, satellit, basket nöronlar bulunmaktadır.

Ammon Horn hilusundan başlayıp dentat girus çevresinde subiculumla devam eden ve CA₁, CA₂, CA₃, CA₄ olmak üzere dört piramidal nöron tabakası içeren bir yapıdır^{35,60,61}. (Şekil 6).



ŞEKİL 6: Hipokampus piramidal nöronları ve perforan yolak. (Holmes G.L ve ark..⁴⁵ den değiştirilerek alınmıştır)

Piramidal nöronların arasında internöronlar bulunmaktadır⁶². Bu internöronlar GABA başta olmak üzere kalretinin, parvalbümin, kalbidin, kolesistokinin, somatostatin, vazoaaktif intestinal polipeptid, nöropeptid Y gibi nörotransmitter ve nöropeptidler içermektedirler^{62,63,64}.

Subikulum, parahipokampal girus içinde CA₁ nöronları sınırından başlayıp, entorhinal korteksle devam eden dar bir bant şeklinde kortikal bir yapıdır⁶⁰. Fonksiyonu bilginin, hipokampal formasyondan hipotalamus ve neokortekse iletilmesidir^{35,60}. Entorhinal korteks temporal ve ekstrapetal kortekslerden gelen zengin afferent ve efferent bağlantılar içerir^{35,60}.

HİPOKAMPAL BAĞLANTILAR:

Hipokampus ana uyarıları entorinal korteksten alır³⁵. Entorinal korteks perforan yol adı verilen akson demeti ile hipokampusa uyarı gönderir^{28,35,61}. Perforan yol aksonları dentate girus nöronları ile sinaps yaparlar³⁵. Dentate girus nöronlarından çıkan aksonlara mossy lifler de denir, bu lifler CA₃ nöronlarıyla da sinaps yaparlar^{35,61}. CA₃ aksonlarının bir kolu forniks yoluyla hipokampusa giderken diğer dal olan Schaffer kollateralleri CA₁ nöronları ile sinaps yaparlar³⁵.

İNTRİNSİK BAĞLANTILAR:

Hipokampal devre entorhinal korteksteki nöronlardan başlar^{60,65}. Bu nöronlar aksonlarını, subikulumdan geçen perforan yol ile dentate girus moleküler tabakaya gönderirler⁶⁶. Perforan yolağın iki ana dalı vardır. Bunlardan ilki hipokampal fissürden geçerek dentate girusa girer, diğeri CA₃ ve CA₁'deki piramidal nöronlarla bağlantı kurmak üzere Ammon Hornunda kalır^{35,60}. Bu iki yolun diğer adları temporodentate ve

temporoammonik yolaklardır³⁵. Temporodentate yolakta ilk olarak granüle hücreler uyarılır (birinci sinaps), aksonları olan mossy lifler stratum lucidumdaki CA₃ proksimal apikal dendritleri ile sinaps yaparak CA₃ piramidal nöronları uyarır (ikinci sinaps)³⁵. Buradan da CA₁ piramidal nöronlarına Schaeffer kollateralleri ile eksitatör aksonlarını yollar (üçüncü sinaps)³⁵. Böylece trisinaptik devre tamamlanmış olur (Şekil 6). Entorhinal korteks nöronları, temporodentate dalın ana kaynağını oluştururlar³⁵. Temporoammonik daldaki nöronlar ise Ammon Hornunun moleküler tabakasında sinaps yaparlar³⁵.

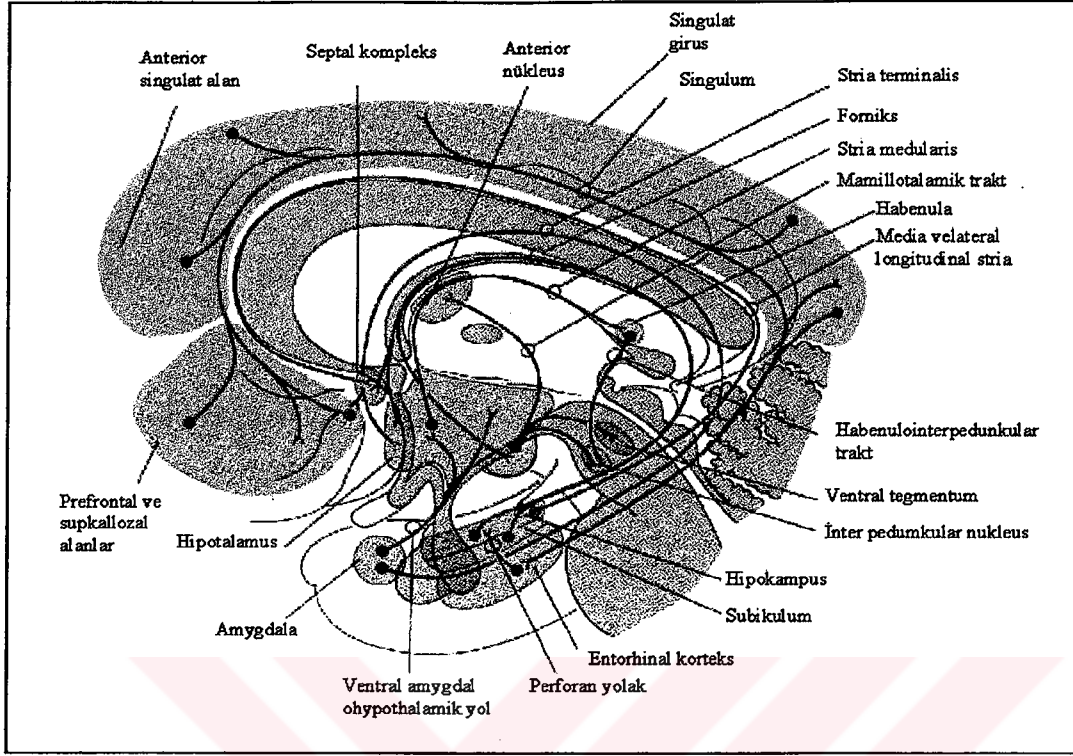
Dentat girus hilusu, mossy lifler ve assosiyonel- komissüral lifleri oluşturan hilar mossy hücreleri olmak üzere iki aksonal sistem içerir^{35,60}. CA₃ hücreleri, mossy liflerden yoğun uyarılar alır ve iki major projeksiyon yolağı oluşturur: Longitudünel assosiyasyon demeti ve trisinaptik bağlantının CA₁ nöronları ile olan üçüncü sinapsını yapan Schaeffer kollateralleri^{35,60,68,69}.

CA₁ nöronları da ipsilateral subiculuma, ipsilateral entorhinal kortekse projeksiyonlar gönderir. Subikulum CA₁'den inputlar alırken presubiculum, aksonlarını entorhinal korteks tabaka I ve II ye parasubiculum da tabaka II'ye gönderir^{35,58,67}.

Bu bağlantılardan yola çıkılarak lamellar organizasyon teorisine varılmıştır^{65,67}. Bu teoriye göre hipokampus septo-temporal uzun aksis boyunca trisinaptik fonksiyonel bütünlüğü olan tabakalı yapı sisteminden oluşmuştur^{35,67}.

EKSTRİNSİK BAĞLANTILAR:

Hipokampal-parahipokampal yapılar arasındaki iç bağlantılar dışında hipokampus ekstrapokampal pekçok yapı ile de ilişki içindedir (Şekil 7).



ŞEKİL 7: Hipokampüsün dış bağlantıları (Burt A.M. Textbook of Neuroanatomy ref. 60'dan değiştirilerek alınmıştır).

Entorinal korteks hipokampüsle olan bağlantılarda bir istasyon görevi görmektedir³⁵. İpsilateral piriform korteks, singulat girus ve prefrontal korteks daha az oranda da kontralateral yapılarla bağlantılıdır^{35,60}.

Subiculum, lateral ve posterior septal nükleuslara, amigdalaya, orta ve ön talamik nükleuslara, mamiller cisimlere, hipotalamik nükleuslara, nukleus accumbens ve singulat kortekse projeksiyonlar gönderir^{35,60}. İnter temporal ve piriform korteksten, entorinal korteksten, CA₁ alanından uyarılar alır³⁵. Pre ve parasubiculum ise duysal ve assosiyonel kortikal alanlar, vizüel, parietal, singulat ve prefrontal korteksler ile ilişkilidir³⁵. Ammon Hornu, lateral septal nükleusa projeksiyonlar yollayarak bir döngü oluşturur³⁵;

Hipokampus→ Lateral septum→ Medial septum→ Hipokampus

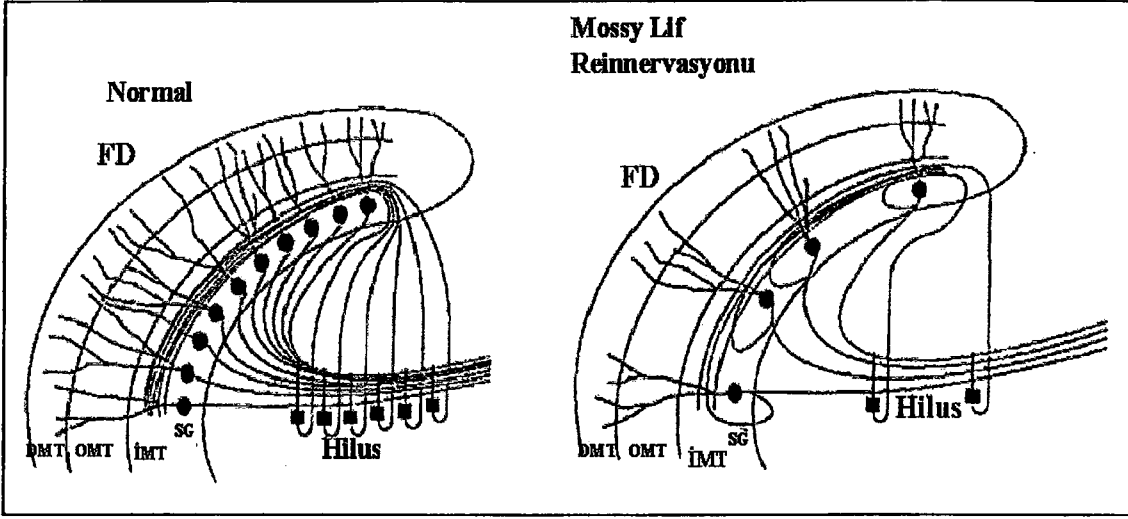
Ammon Hornundaki diğer afferent sinapslar, amigdala ve orta talamik nükleuslardandır ³⁵.

KOMİSSURAL BAĞLANTILAR:

Hipokampal ve parahipokampal bölgede, ventral ve dorsal iki komissural bağlantı vardır ³⁵. Ventral komissür, dentate girus ve Ammon Hornundan lifler taşıırken , dorsal komissür ise parahipokampal yapıların bağlantılarını sağlar ⁷⁰.

MOSSY LİFLERDE DALLANMA VE SİNAPTİK REORGANİZASYON:

Hipokampal devrelerin fizyopatogenezinin araştırıldığı insan ve deneysel hayvan çalışmalarında, aksonların aberran eksitator sinapslar oluşturduğu saptanmıştır ^{71,72,73,74,75,76,77,78}. Aksonlarda meydana gelen hipertrofik değişiklikler; akson boyunda, dal sayısında artışla karakterize aksonal dallanma reaksiyonunu meydana getirmektedir ^{72,73} (Şekil 8). Hipokampusta eksitotoksik nöron hasarından sonra, hilar nöronlardan dentat moleküler tabakaya uzanan komissural-assosiyonel yolakta dejenerasyon olur ⁷³. Dejenerasyonu takiben dentat granüle hücrelerin mossy liflerinde dallanma artışı gözlenir ⁷⁴. Bu yeni gelişen sinaptik reorganizasyon eksitabilitenin artmasına neden olur.



ŞEKİL 8: Epileptogenezde mossy liflerde aberran sinaptik dallanmalar (Engel J.ve ark. ⁵⁷'den değiştirilerek alınmıştır)

EPİLEPSİ HAYVAN MODELLERİ:

Hücresel ve moleküler düzeydeki oldukça karmaşık epileptogenez mekanizmaları, farklı nöbet tipleri için deney hayvanlarında geliştirilen model sistemler üzerinde çalışılarak araştırılmaktadır ^{13,79,80,81,82,83,84,85,86} (Tablo 6). Bir çok model sistemin geliştirilmiş olmasının nedeni, klinik epilepsiye en yakın benzerlik gösterecek model arayışı ve modellenen pekçok nöbet tipinin varolmasıdır ¹³.

Generalize Nöbet Hayvan Modelleri:

Primer jeneralize epilepsileri laboratuvar şartlarında oluşturabilmek amacıyla değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar, genetik modeller, yüksek dozda elektroşok ve sistemik konvülzan uygulanımı yöntemleridir ⁸⁰. Maksimal elektroşok yönteminde nöbet neokorteks kaynaklıyken, sistemik konvülzantlardan sık kullanılan pentylentetrazole uygulamasında diensefalondan kaynaklanmakta olup, her iki yöntemde ilaç etkisini incelemek amacı ile sıklıkla tecih edilmektedirler ^{13,80}. Fotosensitif nöbetler

için geliştirilen Papio papio baboon'lar, odyojenik nöbet modelleri, mongolian gerbil gibi geliştirilmiş yeni türler genetik geçişliliği olan primer jeneralize epilepsi sendromlarını laboratuvar koşullarında inceleyebilmek amacı ile kullanılmaktadırlar ⁸¹.

Parsiyel Nöbet Epilepsi Modelleri:

Akut basit parsiyel nöbet modelleri, klinikte akut elektriksel aktiviteyi başlatan travma, apse, hematoma gibi patolojilerde gelişen epileptogenez sürecini deneysel olarak yaratmak amacı ile geliştirilmişlerdir ³⁵. Bu amaçla topikal konvülzanlardan penisilin, bicuculline, pikrotoksin, sitrikin gibi ajanlar kullanılmaktadır ^{13,35}. Kimyasal yöntemler dışında, bipolar elektrotlarla yineleyici elektriksel uyarı ile oluşturulan stimülasyon ritmik, keskin deşarjlara neden olmakta ve belli lokalizasyonlardaki odak varlığında elektriksel aktivitenin yayılımını incelemede kullanılmaktadır ^{13,74}. GABA infüzyonunu takiben yoksunluk yaratılması da aynı amaçla kullanılan bir yöntemdir ^{13,35}.

Kronik basit parsiyel nöbet modelleri yaratmak amacı ile, sıklıkla kortikal metal implantasyonu (alüminyum hidroksit), dondurma yöntemi, gangliosid antikorunu enjeksiyonu, kronik radyasyonu takiben bicuculline uygulaması yapılmaktadır ve sıklıkla metal implantasyonları tercih edilmektedir ^{13,35}.

Kompleks parsiyel nöbetler sıklıkla, hipokampus, amigdala daha az sıklıkla da temporal neokorteks ya da ekstratemporal yapılardan kaynaklanıp kainik asit, tetanus toksini, kindling ve invitro hipokampal kesit yöntemleri en sık tercih edilen modellerdir ^{13,80,81}. Eksitabilitede uzun süreli plastik ve nörokimyasal değişiklikleri araştırmada en sık kullanılan yöntem olan kindlingde, amigdala veya önbeyin yapılarına yerleştirilen bipolar elektrotlar yoluyla yineleyen elektriksel uyarılar yapılarak spontan elektriksel deşarjların oluşması sağlanmakta ve parsiyel başlayıp sekonder jeneralizasyon

gösteren ve progresif seyreden nöbetleri incelemede oldukça uygun bir yöntem oluşturmaktadır ⁷⁴.

Temporal Lob Epilepsi Modeli:

Temporal lob epilepsi modellerinde, hipokampus ve diğer limbik alanlarda, özellikle amigdala ve komşu korteks ile projeksiyon alanlarında anatomik ve/veya fonksiyonel değişiklik yaratılarak kronik epileptiform aktivite oluşturulur ¹³.

İnsan temporal lob hayvan modeli oluşturulurken şu kriterlere uyumuna önem verilmiştir ^{13,35};

- a) Hipokampus, amigdala ve diğer limbik yapılar semptomatolojide esas rolü oynamalıdır.
- b) Ammon Horn sklerozuna benzer beyin hasarı yaratılmalıdır.
- c) Temporal lobdan kaynaklanan spontan ve tekrarlayan deşarjlar oluşturulabilmelidir.
- d) İnsan temporal lob epilepsisinde olduğu gibi ilaca dirençli olmalıdır.

Bu kriterler ışığında, seçici olarak hipokampusü etkileyen, kronik dönemde spontan yineleyici nöbetlerin ortaya çıkmasını sağlayan ve bu etkisiyle de insan temporal lob epilepsisi ile yakın benzerlik gösteren histopatolojik değişikliklere neden olan kainik asit modeli deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır ¹³.

TABLO 6: Epilepsi Hayvan Modelleri**Basit parsiyel (Akut)**

Topikal Konvülzanlar
 Penisilin
 Bicuculline
 Pikrotoksin
 Sitriknin
 Kolinerjikler
 Akut elektriksel stimülasyon
 GABA yoksunluğu
 Neokortikal beyin kesitleri

Basit Parsiyel (Kronik)

İmplantte kortikal metallere
 Alüminyum Hidroksit
 Tungsten
 Çinko
 Kriyojenik hasar
 Gangliosid anikoru
 Sistemik fokal epileptogenez

Jeneralize tonik-klonik

Genetik
 Fotosensitif baboon
 Mongolian gerbil
 Genetik model
 Maksimal elektroşok
 Kimyasal konvülzanlar
 Pentilentetrazol
 Bemegrid
 Pikrotoksin
 Bicuculline
 Metionin sülfoksimid
 Penisilin
 Metabolik değişiklik
 Hipoksi
 Hipoglisemi
 Hiperbarik oksijen
 Üremi
 İlaç yoksunluğu
 Yüksek ısı

Kompleks Parsiyel

KAİNİK ASİT
 Tetanus toksini
 Area tempesta enjeksiyonu
 Kindling
 Beyin kesitleri
 Rodent hipkampal kesitler
 İzole hücre preparatları
 İnsan cerrahi materyali

Jeneralize Absans

Talamik stimülasyon
 Bilateral kortikal fokus
 Sistemik penisilin
 İntraventriküler opiatlar

Status Epileptikus

Lityum-Pilokarpin
 Kobalt-Homosistin
 Rekürren sitümülasyon

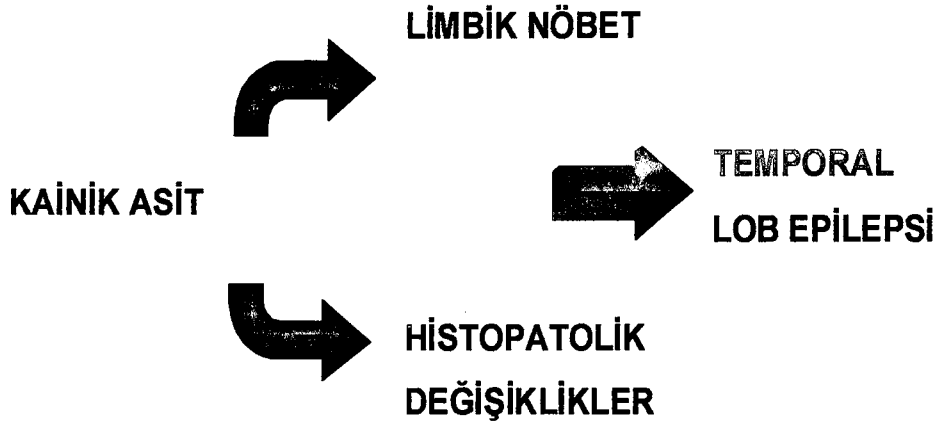
KAINİK ASİT MODELİ:

TARİHÇE:

Eksitatör bir glutamat analogu olan kainik asit yaklaşık 50 yıl önce Digenea Simpleks adlı deniz canlısından isole edilmiş ve savaş sonrası Japonlar tarafından diğer aktif biyolojik ekstraktlar ile (domoic ve quisqualic asit) birlikte askariasis eradikasyonunda kullanılmıştır ^{14,16}. İlk kez Konishi ve Shinozaki 1970'de kainik asitin, memeli santral sinir sisteminde kortikal nöronlar üzerinde , uzamış diken deşarjları ile giden potent eksitatör bir etki gösterdiğini saptamışlardır ^{14,15,16}. Bir çok glutamat analogunun yapıları, eksitatör özellikleri ve toksik etkileri karşılaştırılmış, dendrosomatotoksik aktivite ile eksitasyona neden oldukları ve artmış depolarizasyon yaratarak nöron ölümüne, eşlik eden glial elemanlarda hiperplaziye yolaçtıkları gözlenmiştir ^{14,15,16,87,88,89,90}.

Kainik asit uygulanması, sıçanlarda, kedilerde ve fotosensitif baboonlarda limbik nöbetlere neden olmaktadır ^{14,15,16,41,87,89,90,92,93,94}. Kainik asit sıçanlarda, davranış değişikliği ile giden limbik nöbetlere neden olmakta ve lokal olarak aksonun korunduğu, sekonder etki olarak ise limbik yapılarda hasar yaratan lezyonlar oluşturmaktadır ^{14,15,16,91,94,95}.

Kainik asit, akut dönemde yineleyici parsiyel, sekonder jeneralize nöbetlere neden olurken, kronik dönemde spontan parsiyel nöbetlerle giden limbik nöbet/beyin hasarı sendromuna neden olur ^{14,15,16,41,89,90}. Bu model, klinik özellikler ve doku, hücre düzeyinde yarattığı histopatolojik, elektrofizyolojik değişiklikler ve klinik özellikleri ile insan temporal lob epilepsisine yakın benzerlik göstermekte ve bu nedenle deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır ^{14,96} (Şekil 9).



ŞEKİL 9 : Sıçanlarda kainik asitle indüklenen nöbetler insan temporal lob epilepsisine benzer klinik ve histopatolojik değişiklikler yaratmaktadır.

KLİNİK BULGULAR:

Kainik asitin, intravenöz veya intraperitoneal veriminden 5-10 dakika sonra katotonik postür ve bakakalma, 20-30 dakika içinde baş hareketi, silkelenme ile giden 30 dakikalık birinci fazdan sonra uygulamanın birinci saatinde ikinci faza geçilir^{14,16,89,90,91}. Bu dönemde yineleyici motor nöbetler görülür, bu nöbetler amigdala veya diğer limbik yapıların elektriksel uyarımı ile ortaya çıkan nöbetlere benzeyip, mastikatör ve fasial hareketler, ön ayaklarda tremor, iki ayak üzerinde havaya kalkma ve postural tonus kaybı, ajitasyon, sıçrama, kendi etrafında dönme ile giderler. Takiben nöbetlerin interiktal aralığı kısalarak daha progresif, kompleks ve uzamış hale gelirler^{89,90}. Bundan sonra gelişen 1-2 saatlik sürede 'limbik motor sendrom' adı verilen status epileptikus tablosuna girerler^{14,15,16}.

Akut status epileptikusun sonlanmasından ve hipokampal hasarın oluşmasından sonra kronik dönemde haftalar sonra spontan motor nöbet oluşumu sıçanlarda gözlenmiştir^{14,15,16,93,97,98}. Kainik asite bağlı gelişen geç dönem spontan nöbet aktivitesi

hipokampal hasara ve/veya sinaptik plastisiteye bağlıdır ^{43,99,100,101,102,103,104}. Hipokampus CA₃, CA₄ alanları hipereksitabile hale gelerek, spontan, senkronize epileptiform deşarjlar üretebilme yeteneğine sahip olurlar ^{96,98}. Kainik asit aynı zamanda genel nöbet eşliğini düşürür ⁹⁸. Kainik asit uygulananı takiben 1-3 aylık takiplerde deney hayvanlarında amigdala ve hipokampusta paroksizmal elektriksel deşarjlarla giden limbik nöbetler izlenir ⁹⁸. Klinik bulgulara eşlik eden epileptiform deşarjlar elektroensefalografik kayıtlarla saptanabilir ⁹⁸.

ELEKTRİKSEL AKTİVİTE:

Kainik asit ile oluşturulan epileptiform aktivite, entorinal korteksten başlayıp, hızlı bir şekilde hipokampus CA₃ nöronlarına ve amigdaloid komplekse yayılır, bu aktivite silkelene ile giden klinik nöbetlerin başladığı erken evredir ¹⁴. Epileptiform aktivite takiben diffüz serebral korteks yayılımı göstermeden median talamik korteks, CA₁ alanı, medial frontal korteks gibi diğer limbik yapılara yayılır ⁹⁰. Status epileptikus sırasındaki elektriksel aktivitede ise entorinal korteks, amigdala ve hipokampusta doğan senkronize deşarjlar nonlimbik beyin alanlarına yayılım gösterirler ^{105,106}. Motor semptomların sonlanmasından sonra progresif olarak ritmik diken aktivitesi azalmakla birlikte, amigdalada günler sonra bile deşarjlar saptanabilir ^{89,90}. Kortikal ve subkortikal alanlardan yapılan elektrografik kayıtlarda ^{106,107,108},

- a) Hipokampusta lokalize paroksizmal deşarjlar
- b) Amigdala başta olmak üzere diğer limbik yapılarda etkilenme
- c) Non-limbik yapılara jeneralizasyon görülür.

Unilateral amigdalaya uygulanan KA'ten, 5-10 dakika sonra lokal olarak sürekli karakterde diken deşarjları kaydedilmeye başlanır, 30 dakikada amigdaloid nöbetler görülür ve 5-8 dakikada bir tekrarlar, 40 dakikada da ipsilateral hipokampus ve motor kortekse yayılırlar ^{15,89,90}. Elektrografik aktivitenin başlamasıyla birlikte çiğneme, salivasyon, donakalma gibi limbik nöbet bulguları gözlenir. Beş-altı saatte nöbet agreve olur, rotasyonel hareketler ve ön ekstremitelerde klonus başlar ^{14,16,89,90,110}.

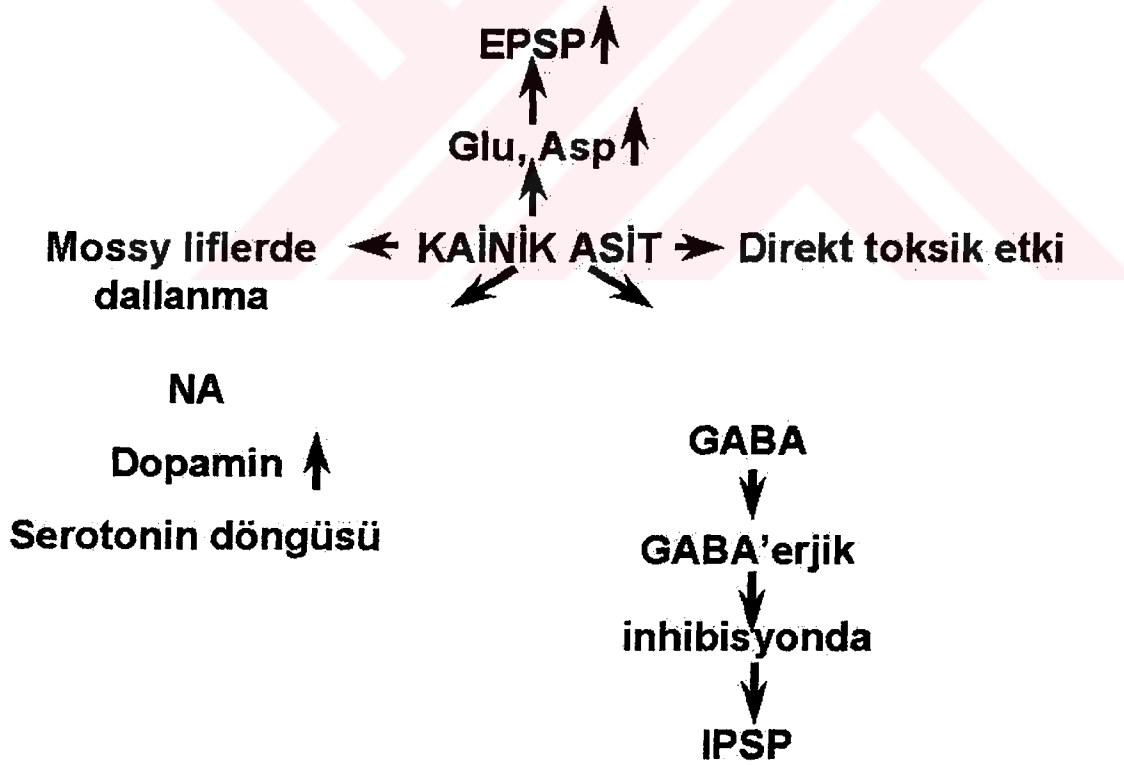
Yirmidördüncü saatte nöbet sıklığı azalır, kaybolur. İnteriktal dönemde sıçanlarda normal davranış paterni gözlenmesine rağmen amigdaladaki enjeksiyon alanında periodik interiktal deşarjlar görülür ¹⁶. Bu deşarjlar spontan olarak ipsilateral hipokampus ve serebral kortekse de yayılım gösterebilirler ¹⁶. Enjeksiyondan 10-14 gün sonra, yüksek voltajlı interiktal deşarjlar ve takiben kısa süreli diken deşarjlar gözlenebilir ¹⁶. Onyediyirmibeş gün sonra spontan limbik nöbetler yeniden başlarlar ve haftada 2-3 kez görülürler ^{14,16}. Enjeksiyondan sonraki 2. ayda limbik nöbetler sekonder jeneralize olarak devam etme eğilimindedirler ¹⁴. Limbik nöbetler, kontralateral dönme, ekstremitte klonusu, ayağa kalkma, postural tonus kaybı ve düşme, jeneralize tonik klonik nöbet ile devam ederler ^{14,16}. Yani unilateral amigdala veya hipokampuse KA mikroenjeksiyonu ile 3 günlük limbik statusu takiben, geçici nöbetsiz dönemler ve ardından yavaş progresif limbik nöbetlerin ve sekonder jeneralizasyonun gözlendiği konvülziyonlar görülür ^{14,16}.

İlk 24 saatte görülen sık limbik nöbetler KA'in direkt toksik etkisi ile ilişkilidir, spontan yineleyici limbik nöbetler ve sekonder jeneralizasyon ise direkt toksik etki ile açıklanamaz ^{14,15,16}. Tekrarlayan interiktal deşarjlar ve spontan klinik nöbet, hipokampus özellikle piramidal tabakada gelişen dejenerasyona bağlıdır ^{14,16}. Bu modelde gözlenen hipokampal değişiklikler KA'in direkt etkisine bağlı değildir;

intraamigdaloid KA enjeksiyonundan önce verilen diazepamın nöbeti ve hasarı engellemesi bunun bir kanıtıdır ¹⁶. Nöron kaybı KA'in direkt etkisine bağlı olmayıp, KA ile indüklenen artmış epileptiform aktivitenin bir sonucudur ¹⁰⁶.

KAINİK ASİTİN ETKİ MEKANİZMALARI:

Kainik asitin hipokampuse uygulanımı piramidal hücrelerin ateşleme hızını artırır ^{14,15,16,41,87,89,90,91,92,93}. Hipokampus CA₃ piramidal nöronları, kainik asitten en çok etkilenen nöronlardır ^{14,15,16,87,91,94,98,100}. Kainik asit direkt toksik etkisine bağlı lokal zedelenme ve paroksizmal deşarjlarla giden konvülziyonların neden olduğu uzun süreli etki ile hasara neden olur (Şekil 10).



ŞEKİL 10 : Kainik asitin etki mekanizmaları

HASAR MEKANİZMALARI:

Kainik asite bağlı hasar mekanizmaları kompleks etyolojili olup hala tartışılmaktadır, özetle olası mekanizmalar ^{14,15,16};

1. Nöronal yollar üzerinde direkt eksitatör etkilidir ¹⁰⁹.
2. Glutamatla indüklenen depolarizasyonu potansiye eder. Mossy lifler üzerindeki KA reseptörleri glutamat salınımını arttırarak eksitasyona indirekt olarak da katkıda bulunurlar ^{110,111,112,113,114,115,116}.
3. Sinaptik düzeyde inhibitör ve eksitatör postsinaptik potansiyellere etki eder ^{117,118}. Presinaptik GABA salınımını azaltarak inhibisyonu azaltır ¹¹⁴.
4. Neden olduğu nöbetler sonucu gelişen hipoksi, hipoglisemi, ödem gibi patolojilere sekonder gelişen nöropatolojik etkiyle de sekonder beyin hasarı gelişimine neden olur.

KA'e hassas yapılarda, sistemik veya intraserebral uygulanımında aksonların korunduğu lezyonlara neden olur ^{14,16,106,109}. Kainik asitin neden olduğu eksitotoksik ve nörodejeneratif etkiye en duyarlı yapılar yüksek KA reseptörü içeriklerikleri ile CA₃ piramidal nöronlar, dentate hilus internöronları takiben daha az oranda CA₁ piramidal nöronlarıdır ^{14,15,16,68,92,93,94,99,106,107,108,109,110,116}. Aksonların dayanıklılığı, amino asit reseptörlerinden yoksun oluşları ile açıklanmaktadır ^{43,119,120,121}. Postsinaptik reseptör nöronda meydana gelen hipereksitasyonla CA₃ piramidal hücre deşarjları ile başlayan nöbetler hedef nöronlarda eksitotoksik zedelenmeye neden olur ^{41,89}. Nöbetlere bağlı artan intrasellüler Ca⁺² tamponlanamamakta ve hücre içi serbest Ca⁺² artışı olmakta ve nöron hasarı gelişmektedir ^{112,113}.

Kainik asit, hedef nöronlara lokal etkisi dışında eksitatör yolların etkilenmesi ile de uzak beyin bölgelerinde de eksitotoksik etki göstererek hasara neden

olur ^{14,16,92}.

Beyin hasarı nöbete bağlı gelişen hipoksi, hipoglisemi, ödem gibi nöropatolojik nedenlerle de ikincil olarak da ortaya çıkabilir. Kainik asite bağlı gelişen artmış aktivite, su ve metabolit salınımına ve ödeme neden olur, drenaj damarlarının kompresyonu ile lokal kan akımı bozulur ve anoksik, iskemik değişiklikler ortaya çıkar ⁹⁵. Buna bağlı olarak nöron ve diğer hücrelerde masif ödem, hemorajiler ve nekroz görülür ^{90,91}.

Tüm epileptik nöbetlerde görüldüğü gibi sistemik KA enjeksiyonundan sonra ilk 24 saatte önbeyin, septum, talamus ve amigdalada kan beyin engeli permeabilitesi artar ^{14,16,41,90,122}. Kan- beyin engeli geçirgenliğindeki artış, doz ve artmış metabolik aktivite ile ilgili olmayıp serebrovasküler kan akımı ve yüksek kan basıncı ile ilişkilidir ^{95,122}. Lokal hasar kan beyin engeli ile zayıf olarak korunan yapılarda gelişir ¹⁶. Nöronal ölümdaki eksitotoksik hipoteze göre, diğer eksitator aminoasitlerle olan ilişkide olduğu gibi KA -reseptör ilişkisi depolarizasyonu indükleyerek enerji bağımlı hemostatik mekanizmaların iyonik balansı değiştirici şekilde çalışmasına ,enerji depolarının boşalıp hücre ölümünün gerçekleşmesine neden olur ^{14,41}.

HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER:

Kainik asit verildikten sonra, 3.saat- 24.saatler arasında beyin ödeminin yoğunlaştığı gözlenmiş olup, perinöral ve perivasküler astroglialardaki masif şişme ile karakterizedir ^{14,15,16,90,91}. Etkilenmiş beyin alanlarında 3 saat sonra görülen astroglial şişme lokal mikrosirkülasyonu bozar ^{16,91}. Serebral damarlarda yaygın permeabilite artışı ile sitotoksik tipte beyin ödemi gelişir ⁹⁵. Kainik asite bağlı hasarlanmış bölgede sadece nöronlar değil, miyelin, oligodendrositler, astrositler de etkilenir ^{90,99}.

Kainik asit enjeksiyonundan 1 saat sonra, generalize nöbetlerin başlamasından sonraki birkaç dakika içinde beyin makroskopik olarak normal görünümündedir. Sinir hücreleri hiperkromatik ve büzüşmüş görülür⁹⁹. Kainik asit uygulandıktan 2 saat sonra astrositlerdeki şişlik daha belirginleşir, ileri dönemdeki değişiklikler korteksin derin tabakalarında olup moleküler tabaka genellikle etkilenmemiştir¹⁰⁹.

Astroglial ödem perinöral, perivasküler vakuolizasyona neden olup, kapiller ve venüller kollabe olur, diğer kan damarlarının lümenlerinde eritrositler, küçük fokal hemorajiler görülür^{16,95}. Yirmidört saat sonra makroskopik ödem belirgindir, sinir hücreleri şiş ve vakuolize görünümündedir^{89,90,91,92}. Hücre membranlarında defektler, miyelinli aksonlarda distrofik değişiklikler, küçük kanama alanları izlenir^{90,91}. Ödemden maksimal olduğu dönemde mikrosirkülasyondaki bozulma, serebral parenkim nekrozu yanında damar duvarında hasara neden olur⁹⁵. Hemorajiler ağır ödematöz alanların olduğu yerlerdedir. Kainik asit uygulandıktan sonra 6. günde lezyon tamiri ve skar oluşumu başlar^{91,95}.

Kalıcı doku değişiklikleri hipokampus, amigdala ve piriform korteks ve medial talamusta nöron kaybı ile gelişir^{14,15,16,123}. Geç dönemde temporobasal beyin alanlarında total / subtotal doku nekrozu görülür^{14,15,16}.

KAINİK ASİT İLE İNDÜKLENEN NÖROKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER:

Kainik asitle oluşturulan hayvan modellerinde bir çok nörokimyasal değişikliğin olduğu gösterilmiştir (Tablo 7)

TABLO 7: Kainik Asit Etkisiyle Gelişen Nörokimyasal Değişiklikler

Metabolik aktivite, kan akımı ve oksijen tüketimi artışı

Isı şoku proteinleri ve gen ekspresyonu

Reseptör değişiklikleri

Poliamin sentezi artışı

Nörotransmitter değişiklikleri

Aminerjik Sistem

Kolinerjik Sistem

Glutamaterjik Sistem

GABA'erjik Sistem

Nöropeptidler

Taşikininler

Kolesistokinin ve Nörotensin

Prostaglandin ve Lökotrienler

Nöral plastisite ve büyüme faktörü değişiklikleri

Ontogenetik etki

A) Metabolik Aktivite Kan Akımı ve Oksijen Tüketimi Değişiklikleri:

Kainik asitle ile indüklenen nöbet sırasında metabolik aktiviteyi saptamak için 2-deoksiglukoz (2DG) ile yapılan otoradyografik çalışmalarda, hipkompal formasyon ve diğer limbik yapılarda artmış metabolik aktivite gözlenir ^{14,15}. Hücre hasarı artmış nöron aktivitesi ve metabolizma ile bağlantılıdır. 2-deoksiglukoz ile yapılan otoradyografik çalışmalarda, hipokampal formasyonun temporal kısmının en fazla etkilendiği

gözlenir ^{14,15,16}. Limbik motor nöbetlerin, gözlendiği ikinci evrede, limbik sistemde 2DG tutulumu artar ^{15,16}. Metabolizma artışı, yoğun direkt aksonal bağlantıların bulunduğu hipokampal formasyon, amigdaloid kompleks, mediodorsal talamik kortekste gözlenir ¹⁶. Glukoz tüketimi hedef yapılar olan hipokampal formasyonun pre ve post efferent projeksiyonlarında (accumbens, ventral pallidum ve klastrum, anterior talamik nükleus ve infralimbik korteks), entorhinal korteks ve amigdalada artar ¹⁵. Son olarak limbik korteks yapılarında amigdaloid kompleks ve mediodorsal nükleus projeksiyonlu yapılar olan agranular insuler, retrosplenial ve peririnal kortekslerde glukoz kullanımı artar ^{15,16}. Hücresel düzeyde metabolizmanın arttığı merkez alanlar amigdala, hipokampal formasyon, mediodorsal talamustur ^{14,15,16}.

Sıçanlarda yapılan kan akımı ve oksijen tüketimi ölçüm çalışmalarında, özellikle etkilenen CA₃ hücrelerinde lokal kan akımında ve oksijen tüketimindeki artışı kompanse etmeye yönelik artış saptanmış ve bu nedenle doku PO₂ ve PCO₂ düzeyleri normal limitler içinde bulunmuştur ^{14,15,16}.

Manyetik rezonans spektroskopik (MRS) incelemede, iktal ve erken postiktal dönemde ortaya çıkan laktat oranlarında artış, KA eksitotosisitesine bağlı gelişen artmış hücresel aktivite ve metabolizma sonucudur ¹²⁴.

B)Gen Ekspresyonu ve Isı Şoku Proteinleri:

Isı şoku veya stres proteinleri orta ve ağır hücre hasarı durumunda ekspresyon edilen ve hücre tamir mekanizmalarını düzenleyen proteinlerdir, hasarlı nöronların göstergesi olarak düşünülürler ¹²⁵. Kainik asit intraperitoneal enjeksiyonundan sonra striatum, temporal korteks, hipokampus, dorsomedial talamik nükleusta ve lateral amigdalada bu proteinlerden hsp 70 immünoreaktivitesinin artışı görülmüştür ¹²⁶.

Bunun dışında bu proteinleri kodlayan c-fos, c-jun, c-myc, zif-268 gibi genlerin ekspresyonuna neden oldukları gösterilmiştir ^{125,126,127}. Bu genler spesifik proteinlerin, nöropeptidlerin ve büyüme faktörlerinin sentezini indüklerler ^{125,126,127}. Kainik asit i.p uygulandıktan sonra elektrografik aktivite, 2DG akümüasyonu ve bölgesel c-fos ekspresyonu arasında bir korelasyon saptanmıştır ¹²⁵. Kainik asit enjeksiyonundan sonra limbik motor nöbetlerin görüldüğü 90.dakikada fascia dentata granüle hücreleri ve internöronlarda, c-fos gen üretiminin en yüksek düzeylere çıktığı, altı saat sonra ise tüm hipokampal ve ön beyin yapılarında ekspresyonun arttığı, takiben uygulanan GABA-A reseptör agonisti Muscimol ile bu artışın önlendiği görülmüştür ¹²⁸. Fos ekspresyonu hipokampus dışında talamus, kaudat, putamen ve diğer subkortikal yapılarda da görülür ^{127,128,129,130,131,132}.

C) Reseptör Değişiklikleri:

Kainik asitle indüklenen epileptiform aktivite sırasında, dentate girusta glutamat reseptörlerinden Glu₂, Glu₃ reseptörleri artış, hipokampus CA₃, CA₄ alanlarında GABA reseptörlerinde azalma saptanmıştır ¹¹⁴. Bu glutamat patojenitesinde artışı ve inhibitör transmisyonun azalmasını vurgular niteliktedir.

D) Poliamin Sentezi:

Hızlı büyüyen veya hasara uğramış dokularda poliaminlerin sentezi artar ¹⁴. Ornitinkarboksilaz poliamin sentezinde hız kısıtlayan enzimdir. İskemi modelinde olduğu gibi striatuma lokal KA enjeksiyonundan sonra ornitin dekarboksilaz aktivitesinin ipsilateral kortekste artış gösterdiği saptanmıştır ¹⁶. Ornitin dekarboksilaz, nöropeptid ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu regüle eder ¹⁶. Poliaminler ise hücre membranına Ca⁺² akışını düzenlerler ¹⁶.

E) Nörotransmitter Değişiklikleri:

1. Biyojenik Aminler:

Kainik asit dozuna bağlı olarak 3.saatte serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit, dopamin metaboliti homovanilik asit düzeylerinde artış ve noradrenalin düzeylerinde azalma görülür ^{16,41}. Dokuz gün sonra bile amigdala, hipokampus, piriform kortekste serotonin döngüsünün devam ettiği görülüp, bir ayda normale döner ¹⁶. Bu durum, aminerjik sistemde artmış aktiviteyi gösterir ^{16,41}.

2. Kolinerjik Sistem:

Kolinerjik nöronların bir çok hayvan temporal lob epilepsi modelinde limbik nöbetlerin doğmasını indükledikleri saptanmıştır ^{16,41}. Kolinerjik nöronların nörokimyasal markeri olan kolinasetil transferaz aktivitesinin basal nükleus, amigdala, piriform kortekste KA'den 3 gün sonra azaldığı gösterilmiştir ¹⁶.

3. Glutamat:

Kainik asit, presinaptik reseptörlerden glutamat salınımını indükler ^{14,15,16}. Akut KA nöbetleri sırasında hipokampüste glutamat, taurin ve fosfoetanolamin , piriform kortekste ise glutamat salınımının arttığı gözlenmiştir ^{115,133}. Bunun yanısıra glutamat geriliminin, amigdala, piriform korteks, hipokampus ve lateral septumda % 40-70 oranında azaldığı saptanmıştır ¹¹¹.

4. GABA'erjik Sistem:

GABA ve glutamat dekarboksilaz:

Parenteral KA uygulanmasından sonra glutamattan GABA oluşumunu katalizleyen glutamat dekarboksilaz aktivitesinde azalma ve GABA'erjik inhibisyon kaybı olur ^{14,16,111,114}. Kainik asite bağlı nöronal hasar dağılım alanında GABA

nöronlarının kaybı görülür ¹⁶. Yirmidört saat sonra başlayan ve 2 günde maksimum düzeye ulaşan bu azalma, hipokampus ve amigdalada başlamış, striatum ve frontal kortekste gözlenmemiştir ¹⁶.

5. Nöropeptidler:

Opioid Peptidler:

Sistemik KA enjeksiyonundan sonra akut dönemde, hipokampuste dinorfin düzeyi belirgin olarak azalıp, 24-36 saatte met-enkefalin ve dinorfin düzeylerinde maksimal artış olur ¹³⁴. Bu peptidlerin nöbet sırasında mossy liflerden salgılandığı ve met-enkefalinin prokonvülzif etki gösterdiği ve silkelene hareketinin patofizyolojisinde rol aldığı bildirilmiştir ¹³⁴.

Somatostatin ve Nöropeptid Y:

Sistemik KA enjekte edilen ratlarda, akut nöbetler sırasında beyin dokusunda somatostatin düzeylerinde artış olur ¹⁴. İyileşme dönemindeki birkaç gün içinde amigdalada görülen % 40-50 oranındaki azalma bu alanda somatostatin içeren nöronların kaybına bağlıdır ^{14,16}. Kainik asitten 30-60 gün sonra frontal kortekste somatostatin düzeyi, %60 oranında artar ¹⁶. Korteks ve hipokampus GABA'erjik nöronları içinde somatostatinle eş lokalizasyon gösteren Nöropeptid Y, hipokampuste kronik dönemde 60.günde %150 oranında artar ¹³⁵. Artmış nöropeptid aktivitesi, nöronal ateşleme artışına bağlıdır ¹³⁵.

Düşük dozlarda uygulanan KA veya hafif şiddetteki nöbetlerde, granüle hücre aktivitesini kontrol eden inhibitör internöronlarda aktivite artışı görülür ¹³⁵. Hilar internöronlar sinaptik aktivasyona karşı düşük eşişe sahiptirler ¹³⁵. Aylar sonra dahi

piriform korteks ve amigdalada nöropeptid Y ve somatostatin mRNA aktivitesi artışına rastlanır ¹³⁵.

6. Taşikininler:

Kainik asite bağlı taşikinin, substans P, nörokinin A ve nörokinin B mRNA aktivitesindeki değişiklikler de araştırılmış; Substans P ve nörokinin aktivitesinde bir fark saptanmazken, nörokinin B mRNA'da hipokampusta, nöropeptid Y'deki zaman aralığı ve benzer anatomik yapılarda artış olduğu gözlenmiştir ¹³⁶.

7. Kolesistokin ve Nörotensin:

Kainik asit uygulaması sonrası kolesistokin ve nörotensinin, striatum ve substantia nigra'da artış gösterdiği saptanmıştır ^{14,16}.

8. Prostoglandin ve Lökotrienler.

Akut dönemde KA uygulamasından sonraki 10 dakikada Prostoglandin F_{2a} düzeylerinde artış olurken, 60-120. dakikalarda generalize nöbetlerle birlikte tüm prostoglandin düzeylerinde belirgin artış görülür ¹⁴. Kainik asit uygulamasından 4-6 saat sonra midbrainde, kortekste ve hipokampusta lökotrien konsantrasyonlarında artış görülmüştür ^{14,16}.

F) Nöral Plastisite ve Büyüme Faktörü Değişiklikleri:

Kainik asite bağlı oluşan nöbetlerde dentat girusta mossy liflerde dallanma artışı olur ^{93,94,97,103,104,137,138}. Limbik sistemdeki reorganizasyonla birlikte büyüme faktörleri ekspresyonunda artış saptanmıştır, büyüme faktörlerinin astrosit proliferasyonunda ve reaktif hale gelmelerinde de rol oynadıkları gösterilmiştir ^{135,139,140}.

G) Ontogenetik Etki:

3 haftalık sıçanlarda KA tonik-klonik nöbetlere neden olurken, limbik motor nöbetler görülmemektedir ¹²³. Limbik motor nöbetlerin ilk görülme zamanı 3.haftanın sonudur ¹²³. Limbik nöbetlerin ve histopatolojik değişikliklerin gerçekleşmesi için matür bir mossy lif sistemi gereklidir ^{123,141,142}. CA₃ ve CA₁ bölgesindeki nöronları erken dönemde etkilenebildiği ancak amigdala nöronlarının 3. haftanın sonundan itibaren etkilendiği gözlenmiştir ^{123,141,142,143,144}. Kainik asite bağlı nöbet aktivitesi ilk kez CA₃'te gözlenir, güçlü GABA'erjik inhibisyon senkron paroksizmal deşarjları artırır ¹⁴².

Deşarjlar uzadıkça entorinal korteks ve lateral septuma yayılırlar.

Kainik asite bağlı mossy liflerde dallanma artışı en erken postnatal 7.günde başlamakta ve 15.günde belirgin artış göstermektedir ¹⁰⁰. İmmatür ratlar KA'e bağlı kognitif etkilenim göstermezler ¹⁴³.

GLİAL HÜCRELER :

Vertebralı santral sinir sisteminde nöronlardan 10-50 kat fazla bulunan glial hücreler, yapı ve fonksiyon açısından mikroglia ve makroglia olarak iki ana gruba ayrılırlar²⁴. Makroglial hücreler; oligodendrositler, Schwann hücreleri ve astrositlerden oluşmuşlardır²⁴. Mikroglialar ise inflamasyon, travma, iskemi, toksik etki gibi patolojik durumlarda makrofajlardan kaynaklanarak fagositoz ile yara iyileşmesi ve skar oluşumunda görevli hücrelerdir^{145,146,147,148,149,150,151}.

Astrositler, santral sinir sisteminin işleyişinde dinamik ve interaktif rol oynayan nöronların fiziksel ve trofik desteğini sağlayan hücreler olup nöroprotektif ve nörodestrüktif rolleri ile bir çok nörodejeneratif hastalığın patogenezinde rol almaktadırlar^{17,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155}. Glial hücrelerin nöronal hasardaki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber bir çok immün mediatör (toksik serbest radikaller, sitokinler, glutamat, nörotoksin) salabilme yetilerine bağlanmaktadır^{146,153,154,156}. Son yıllarda nöronal rejenerasyon sırasında nöronlar ve astrositler arasındaki anatomik ve fizyolojik ilişkinin varlığı ve mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır^{17,153,157,158}. Astrositler, beyin hasarı, iskemi, ödem, yaşlanma gibi pek çok durumda yapısal ve fonksiyonel değişikliğe uğrarlar^{24,145,146}.

Astrositler gelişim sürecinde vimentin ve glial fibriler asidik protein (GFAP) olmak üzere iki farklı filaman eksprese ederler^{17,159,160}. Vimentin, immatür astrositlerden gelişimin erken evrelerinde eksprese edilirken matürasyonla birlikte yerini astrositlere yapısal ve fonksiyonel olarak bir stabilite sağlayan GFAP alır¹⁷. Erişkin hayvanlarda sadece kan damarları, ependimal hücreler nadiren hipokampal hücrelerde vimentin saptanırken, hipokampusta değişik düzeylerde bulunur¹⁶⁰. Astrositler, fiziksel, kimyasal,

immünolojik ve bakterial uyarımlarla aktive edilirler¹⁷. Gliosis astrositik bir süreç olup, hücre gövdesinde hipertrofi ve hiperplazi ile karakterizedir^{17,145,146,147}. Moleküler düzeyde astrosit aktivasyonu GFAP düzeyindeki artış ile karakterizedir^{17,18,145,161,162,163}. Reaktif astrositlerin hasar sonrası beyinde ekstrasellüler alandaki iyonik ve moleküler dengeyi kontrol ve monitörize ettiği düşünülmektedir^{164,165}.

Astrositlerin reaktif yanıtında, hipertrofi ve proliferasyonla giden, glial filamanların sayısında ve GFAP düzeylerinde dramatik bir artış olur, öncelikle GFAP mRNA'yı takiben GFAP artar^{18,145,146,161}. Hücre dejenerasyonunun glial yanıtı tetiklemede en güçlü sinyal oluşunun yanısıra, denervasyonla giden lezyonlarda, fonksiyonel aktivite ve metabolizma artışında nöronal hasar olmaksızın, yoğun nöronal aktivite ile birlikte GFAP düzeylerinde artış olur^{18,161,168}. Epilepsi ve nöral plastisite ile ilgili bir çok hipotez nöronal eksitabilite kontrolünde glial hücrelerin rol oynadığını vurgulamakta ve bu süreçte nöronlardan astrositlere olası sinyallerin, nöronlardan salgılanan iyon ve/veya nörotransmitterler veya peptid yapılı büyüme faktörleri aracılığı ile iletildiği ve bu yolla GFAP gen ekspresyonunun indüklendiği düşünülmektedir^{18,153,160,163,166,167,169}. Astrositlerce kontrol edilen beyin homeostazında önemli rol oynayan potasyumun ekstrasellüler yüksek konsantrasyonları glial hücrelerde membran depolarizasyonu olmasına, bu durum hücre içi pH artışı ile birlikte glial hücrelerdeki anabolik süreçlerin başlamasına neden olabileceği tartışılmaktadır^{17,18}.

Astrositlerin Fonksiyonları:

Astrositler, iyonik dengeyi sağlayarak, nörotransmitter ve nöromodülatör düzeyinde etkileri ile epileptogenezde eksitabilite ve plastisiteyi aktif olarak kontrol etmektedirler.

Başlıca fonksiyonları;

1. Beyin parenkimi ile intravasküler ve serebrospinal sıvılar arasındaki iyonik hemostazda, özellikle ekstrasellüler potasyum konsantrasyonunu düzenleyerek artmış ekstrasellüler potasyum konsantrasyonu ile membran depolarizasyonuna neden olurlar ¹⁶⁵.

2. Astrositler eksitotoksositeye karşı nöron yanıtını düzenleyerek, eksitabilite ve plastisiteyi kontrol ederler ¹⁴⁵. Aminoasit transmitterler ekstrasellüler alandan astrositik geri alım mekanizmaları ile uzaklaştırılırlar ^{145,170}. Glutamatın metabolizmasında yer alan glutamin sentetaz ve glutamat dehidrogenaz selektif olarak astrositlerde lokalize olmuştur ¹⁴⁵. Monoamin transmitter metabolizmasını düzenleyen glialar ile nöronlar arası sinyaller, nöron koruyucu etkisi olan grup II metabotropik glutamat reseptörlerini arttırmakta ve kültürlerde yapılan çalışmalar astrositlerin bu yolla NMDA toksisitesine karşı koruyucu etkileri olduğunu ancak AMPA nörotoksitesini indüklediklerini göstermektedirler ^{152,153,171}. Nörotransmitter reseptör ekspresyonu yaparlar ¹⁷².

3. Astrositler GLAST ve GLT-1 gibi glutamat taşıyıcıları ekspresse ederler ¹⁷⁰.

4. Nöron fonksiyonu ve canlılığını sağlayan nörotrofik faktörlerin ana kaynaklarından ve bu yolla protein sentezini indüklerler ¹⁴⁵. NGF(nerve growth factor), FGF(fibroblast growth factor), TNF (tumor necrosis factor), IGF-1(insulin like growth factor) eksprese edebilme yetisindedirler ¹⁴⁵.

5. Rejenerasyonda da rol oynayan ekstrasellüler matriks elemanlarının (fibronektin, laminin, kondrotin sülfat, proteoglikanlar) ekspresyonunu sağladıkları düşünülmektedir ^{145,173}. Fibronektin, mossy liflerin gelişimi ve rejenerasyonunda görev alır, mikroglialarla birlikte aksonal dallanmayı sağlar ¹⁶⁶.

6. Hücre dejenerasyonunda etkin olan proteazların ve proteaz inhibitör komplekslerinin işleyişinde rol alırlar ¹⁴⁵.

7. Lipid transportu ve metabolizmasında önemli rol oynayan Apolipoprotein E'yi üretirler ¹⁴⁵.

8. Kan-beyin engelinin sürekliliğinde rolleri vardır ¹⁴⁵.

9. Migrasyon sırasında immatür nöronlara öncülük ederler ¹⁴⁵.

10. Reaktif astrositlerin sitoplazmik membranlarında saptanan nöral hücre adhezyon molekülü (NCAM) epileptogenezde trofik etkili olup, mossy liflerin dallanmasını, büyümesini ve sinaptogenezini sağlamaktadır ¹⁷⁴.

11. Kalmodulin ekspresyonunda artış: Kalmodülün beyinde önemli fonksiyonlarda rol oynayan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Bu protein esas olarak nöronal hücrelerden eksprese edilirken, reaktive olmuş astrositlerin bu proteinin üretimini arttırdığı ve kalmodulinin de glial proteinlerin yapımını ve mikroglial hücre proliferasyonunu indüklediği gösterilmiştir ¹⁷⁵.

12. Karbondioksitin hidrolizi ve bikarbonat üretiminde görev alarak anyon ve asit-baz dengesini regüle ederen ve dolayısıyla, nöron- glia metabolik ilişkisinde önemli rol oynayan karbonik anhidrazın oligodendrositler dışında astrositlerde de varolduğu tartışılmaktadır ¹⁴⁵.

13. GFAP beyaz cevher gelişimi ve miyelinizasyonda görevlidir ¹⁵⁹.

14. Reaktif astrositlerdeki hücre iskeleti proteinleri, nöron hasarı etrafında bulunan dokuyu stabilize ederek yara iyileşmesine katkıda bulunur ¹⁴⁵.

15. Mikroglialarla interaksiyonları nedeni ile immün yanıtta rol alırlar ¹⁴⁵. Major histokompatibilite kompleks antijenleri ve intersellüler adhezyon molekülü 1 ve inflamasyonda MCP-1(monocyte chemoattractant protein) gen ekspresyonunu indükleyerek üretimlerinde artışa neden olurlar ¹⁵⁶.

16. Astrositlerin antioksidan savunma sisteminde fonksiyonları vardır ^{145,146,154}. Potent antioksidanlardan bilürubin ve biliverdinin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan Hem oksijenaz(HO-1), antioksidan üretiminde rol oynayan apolipoprotein D, antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz ve katalaz astrositlerce eksprese edilirler ¹⁵⁴. Hem nekrotik hem apopitotik hücre ölümü, oksidatif stres ile tetiklenebilir ¹⁵⁴. Akut hücre hasarından sonra gelişen nekrotik hücre ölümünde plazma membranı permeabilitesi artar, hücre şişer ve lizis olur ¹⁵⁴. Serbest radikaller ile Na-K ATP'ase inhibe edilir, transmembran sodyum, potasyum gradienti bozular ¹⁵⁴. Hücrelerde hidrojen peroksit nedeniyle Na- K ATP'ase transport aktivitesi azalır ve membran lipid oksidasyonu artar ¹⁵⁴. Apopitotik hücre ölümü, endojen proteazların aktivasyonu, DNA fragmantasyonu, hücre iskeleti hasarı, hücre büzülmesi ile karakterizedir. Apopitozu indükleyen ajan mitokondrial membran potansiyelini azaltır ve serbest radikallerin üretimini arttırır ¹⁵⁴. Kainik asitle indüklenen nöbetler beyinde oksidatif stresi başlatan nedenler arasındadır ¹⁵⁴. Kainik asitin sistemik olarak uygulanması yineleyen nöbetlerle birlikte hücrel ve bölgesel beyin hasarı yaratır. Aynı zamanda hipokampüste lipid oksidasyonuna neden olur.

Astrositler, oligodendrosit ve nöronlara göre oksidatif strese çok daha dayanıklıdır. Metal bağlayıcı proteinlerden metallothionein 1 serbest radikalleri etkisiz hale getirirler, bunlar astrositlerde bulunurken oligodendrosit ve nöronlarda yoktur¹⁵⁴.

Hücre kültürlerinde astrositlerin, reaktif oksijen türlerinin nöronlar üzerindeki öldürücü etkilerini azalttıkları gösterilmiştir¹⁵⁴. Astrositler seruloplazmin sentezlerler, bu metalleri bağlayarak metallerle katalizlenen serbest radikal oluşumuna mani olur¹⁵⁴. Astrositler ekstrasellüler sıvıyı glutamattan, plazma membranındaki sekonder aktif transport mekanizması ile temizler¹⁵⁴.



Tablo 8: Astrosit Fonksiyonları

İyonik Dengenin Sağlanması

Eksitabilite ve Plastisite Kontrolü

Nörotrofik Faktör Üretimi

Hücre Rejenerasyonu

Hücre Dejenerasyonu

Kan-Beyin Engeli Sürekliliği

Nörotoksinlerin Kontrolü

Lipid Metabolizması ve Transportu

Anyon, Asit- Baz Dengesi Kontrolü

Nöral Hücre Adhezyon Molekülü Kaynağı

Glutamat Taşıcılarının Ekspresyonu

Beyaz Cevher Gelişimi ve Miyelinizasyon

Yara İyileşmesi

Kalmodulin Üretimi

İmmün Yanıt

Antioksidan Savunma Sistemi Fonksiyonu

YÖNTEM

Çalışmaya 16-18 haftalık 50 adet ağırlıkları 200-250 gr. arasında olan Spraque Dawley türü erkek sıçan alındı. Deney süresince Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Hayvan Araştırma Laboratuvarında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ve 25°C sabit ısı ortamında kafeslerde tutuldular.

Deney grubu sıçanlar 10mg./kg dozda KA i.p uygulandıktan sonra 6 saat boyunca izlendiler. Tüm sıçanların ayrı ayrı, dalgınlık, bakakalma, durgunluk belirtileri ile giden mental; mastikatör hareket, çiğneme, salivasyon artışı, oral otomatizm ile giden visseral; ekstremitte otomatizmi, myoklonik jerk, silkelene, tonik-klonik hareket, status epileptikus ile sonlanan somatomotor nöbetleri izlendi. Nöbetlerin ortaya çıkış ve devam ediş süreleri, klinik özelliklerine göre 'Nöbet Davranış Skalası' ile sınıflandırıldılar⁹¹.

Nöbet Davranış Skalası:

- 0 : Normal davranış
- 1 : Hareketsizlik, bakakalma, silkelene
- 2 : Silkelenede artış, baş ve ön bacakları etkileyen nadir otomatik hareketler
- 3 : Silkelene, dört ekstremitede artmış otomatik hareketler, postural kontrol kaybı, artmış salivasyon
- 4 : Uzamış jeneralize tonik-klonik nöbet
- 5 : Jeneralize nöbet ile ölüm

Çalışmamızda Nöbet Davranış Skalasının 1, 2 ve 3. derecelerinde olan belirtiler limbik nöbet, 4. derecede sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet ve 5. derecedeki grupta ise status epileptikus ve ölüm olarak tekrar sınıflandırıldı.

Çalışmamızda nöbetlerin başlangıcından incelemenin yapıldığı süreye göre iki grup ve bir kontrol grubu oluşturuldu.

1. Akut dönem gurubu (n=20): 10mg/kg dozda i.p. KA uygulandıktan sonra 24.saatte incelenen grup.
2. Kronik dönem grubu (n=20): 10mg/kg dozda i.p. KA uygulandıktan sonra 3.haftada incelenen grup.
3. Kontrol gurubu (n=10): Eşit volumda i.p. %0.9 NaCl uygulanarak inceleme.

Gruplar süreleri bitiminde 50 mgr/kg pentotal ile uyutulup, doku perfüzyonu ve dekapitizasyon işlemine alındılar.

Doku Perfüzyonu ve Fiksasyonu:

Anestezi altında göğüs kafesi disseksiyonundan sonra, sol ventrikül kateterize edilip, bu yolla intraaortik kanül yerleştirildikten sonra 4°C'de 100cc, % 0.9 NaCl 20 dakikada dolaşıma verildi. İşlemin ilk 3 dakikasında, sağ atrium disseke edilerek sirkülasyon sağlandı. Takiben aynı yolla 400 ml.0.1M, ph: 7.4 fosfat tamponu içinde % 4 paraformaldehit, % 0.1 pikrik asit ve % 15 sükröz içeren perfüzyon solusyonu uygulandı. Perfüzyon fiksasyonunu takiben dekapitizasyon yapıp çıkarılan beyin dokular, % 10 tamponlu nötral formaldehitte fikse edildiler. Rutin formol parafin takibinden sonra her örnekten mesial temporal yapıları (hipokampus, amigdala, piriform ve entorinal korteks), talamus ve sustantia nigrayı içine alan ardışık 5 mikronluk kesitler yapıldı. Örneklerden yapılan 5µ'luk kesitler APES' le (3- amynopropyl-triethoxilane) kaplanmış lamlara alınıp birer lam hematoksilen eozin ile boyandı, diğer kesitler 37°C'de bir gece boyunca deparafinize edildi. Xylene ve dereceli alkol serileri ile hidrate

edilen kesitler TBS (Tris Buffer Saline) ph 7.2'ye alındı. Oda ısısında bir saat boyunca anti-mouse GFAP uygulandı. TBS ile 2x5 dakika yıkandı. Biotinlenmiş anti-mouse Ig ile oda ısısında 20 dakika muamele edilip, TBS ile 2x5 dakika yıkandı. Peroksidaz konjuge Streptavidin ile 20 dakika muamele edildi. TBS ile 2x5 dakika yıkandı, DAB (dietyl aminobenzidin) ile 5 dakika boyandı. Akan su ile yıkanan kesitlere Mayer hematoksilen uygulandı. Dereceli alkollerle dehidratasyondan sonra Xylene alındı, Eukitt ile kapatıldı. Hematoksilen eozin ve immünhistokimya uygulanan koronal kesitlerde mezial temporal yapılar (hipokampus, amigdala, entorinal ve piriform korteksler), talamus, substantia nigra yapıları hematoksilen eozinle boyanmış preparatlar aşağıdaki kriterlere göre hafif, orta, ağır etkilenim olarak sınıflandırıldı:

HAFİF : Hipokampus CA₃/ CA₄' te minimal nöron kaybı, lokal ödem.

ORTA : Hipokampus, amigdala, entorinal / piriform kortekslerde artmış nöron kaybı, artmış ödem, astroglial proliferasyon, perivenöz hemoraji.

AĞIR: Hipokampus, amigdala, entorinal / piriform korteks, talamusta yoğun nöron kaybı, yaygın, çok artmış doku ödemi, astroglial proliferasyon, sık hemorajik alanlar, nekroz.

Aynı alanlarda işaretlenmiş GFAP ise boyanma şiddeti ve anatomik dağılımına göre aşağıdaki kriterlere uygun olarak +, ++ veya +++ olarak değerlendirildi.

HAFİF (+) : Hipokampüste minimal intrasitoplazmik ve aksonal immünreaktivite;

ORTA (++) : Hipokampüste ve entorinal kortekste intrasitoplazmik, aksonal ve matrikste belirgin immünreaktivite;

AĞIR (+++): Hipokampus, entorinal ve piriform kortekste, talamusta intrasitoplazmik, aksonal ve matrikste çok belirgin, kuvvetli immünreaktivite

Histopatolojik değişiklikler, GFAP boyanma şiddeti, akut-kronik gruplar arasında ve Nöbet Davranış Skalasındaki nöbet şiddetine göre istatistiksel olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:

Akut ve kronik dönem gruplarında, limbik ve jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren deneklerin histopatolojik değişiklikleri ve GFAP boyanma şiddeti arasındaki karşılaştırma her grubun kendi içinde Ki-Kare Eşdeğerlilik Testi ile yapıldı. Histopatolojik bulgularla GFAP ekspresyonu korelasyonu karşılaştırması ise üç katagoriyi içeren Stuart Maxwell testi ile yapıldı ^{176,177}. Hesaplanan ki-kare değerleri herbir grupta sabit χ^2 (2 standart deviasyonda $\alpha=0.5$) = 5.99 tablo değeri ile karşılaştırıldı. Tüm testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR:**KLİNİK BULGULAR:**

Kainik asit uygulamasından sonra sıçanlarda, Nöbet Davranış Skalasına göre limbik veya jeneralize tonik-klonik nöbetler gözlemlendi epileptik nöbet geçirmeyen denek olmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Nöbet Davranış Skalasına göre akut ve kronik dönem grubu denek sayıları

Davranış Skalası	Akut (n=20)	Kronik (n=20)
0	0	0
1	1	2
2	5	1
3	4	5
4	7	7
5	3	5

Nöbet Davranış Skalasında 1-3. derecelerdeki nöbetler limbik; 4 ve 5.derecelerdeki nöbetler sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet olarak değerlendirildi (Tablo 10). Sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerin status epileptikusla devam etmesi sonucu akut gruptan 3, kronik gruptan ise 5 denek kaybedildiler. Bu 12 denekten 5 tanesi klinik olarak ilk 90 dakikada, 7 denek ise 24 saat içinde kaybedildiler. Kainik asit 10mg/kg dozda ölüm oranı ilk 24 saat içinde % 20' iken 24 saat sonra oran % 0 olarak bulundu.

Tablo 10: Akut ve kronik dönem grubu deneklerin limbik ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet tiplerine göre ayırımı.

Nöbet Tipi	Histopatolojik Değerlendirmeler	
	Akut Dönem Grubu (n=20)	Kronik Dönem Grubu (n=20)
Limbik Nöbet	10	8
Sekonder Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet	7	7

Tüm deneklerin % 20'si kaybedilirken, % 45'i limbik, %35'i sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdiler.

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR:

Histopatolojik inceleme 24.saat ve 3. haftada hematoxilen eozinle boyanan koronal beyin kesitlerine ışık mikroskobu ile yapıldı. Hipokampus, entorinal ve piriform korteks amigdala, talamus, substantia nigra yapıları değerlendirildi. Histopatolojik bulgular heriki grupta da yöntemde belirtilen hafif, orta, ağır sınıflaması ile ayrıldı.

Akut ve kronik dönem gruplarında nöbet tipi gözetmeksizin tüm deneklerin % 31'inde hafif, % 38'inde orta ve % 31'inde ağır histopatolojik değişiklikler görüldü.

Akut dönem grubunda limbik nöbet geçiren deneklerin % 50'sinde hafif, % 50'sinde orta derecede histopatolojik değişiklik gözlenirken ağır etkilenim saptanmadı. Akut grupta jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren deneklerin doku incelemelerinde hafif histopatolojik değişiklik saptanmazken, % 71 denekte ağır, % 29 denekte ise orta derecede doku değişikliği saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: İlk nöbet oluştuktan 24 saat sonra incelenen akut dönem grubunda histopatolojik bulguların dağılımı.

Nöbet Tipi	Histopatolojik Değerlendirmeler		
	Hafif	Orta	Ağır
Limbik Nöbet	5	5	0
Sekonder Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet	0	2	5

Akut dönemde ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren deneklerin histopatolojik bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, limbik nöbet geçiren deneklerde sekonder jeneralize-tonik-klonik nöbet geçiren deneklere göre anlamlı olarak daha hafif histopatolojik değişikliklerin olduğu saptandı ($p < 0.005$).

Kronik dönemde limbik nöbet geçiren deneklerin % 63'ü hafif, % 25'i orta ve % 12'sinin ağır histopatolojik değişiklik gösterdiği saptanırken, sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren kronik dönem sıçanlarda % 58 ağır, % 42 orta dereceli etkilenim gösterdikleri ve hafif histopatolojik değişikliğin izlenmediği gözlemlendi (Tablo 12).

Tablo 12: İlk nöbet oluştuktan 3 hafta sonra incelenen kronik dönem grubunda histopatolojik bulguların dağılımı.

Nöbet Tipi	Histopatolojik Değerlendirmeler		
	Hafif	Orta	Ağır
Limbik Nöbet	5	2	1
Sekonder Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet	0	3	4

Kronik dönem deneklerde sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçirenlerin daha fazla bölgede nekrozla giden ağır ve yaygın doku değişiklikleri ve istatistiksel olarak da anlamlılık gösteren ağır dejenerasyon bulguları saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 12).

Tüm gruplarda limbik nöbetlerle sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler karşılaştırıldığında, jeneralize tonik klonik nöbetlerde istatistiksel yöntemle anlamlı olarak yaygın ve ağır histopatolojik bulgular saptandı ($p < 0.0005$) (Tablo 13).

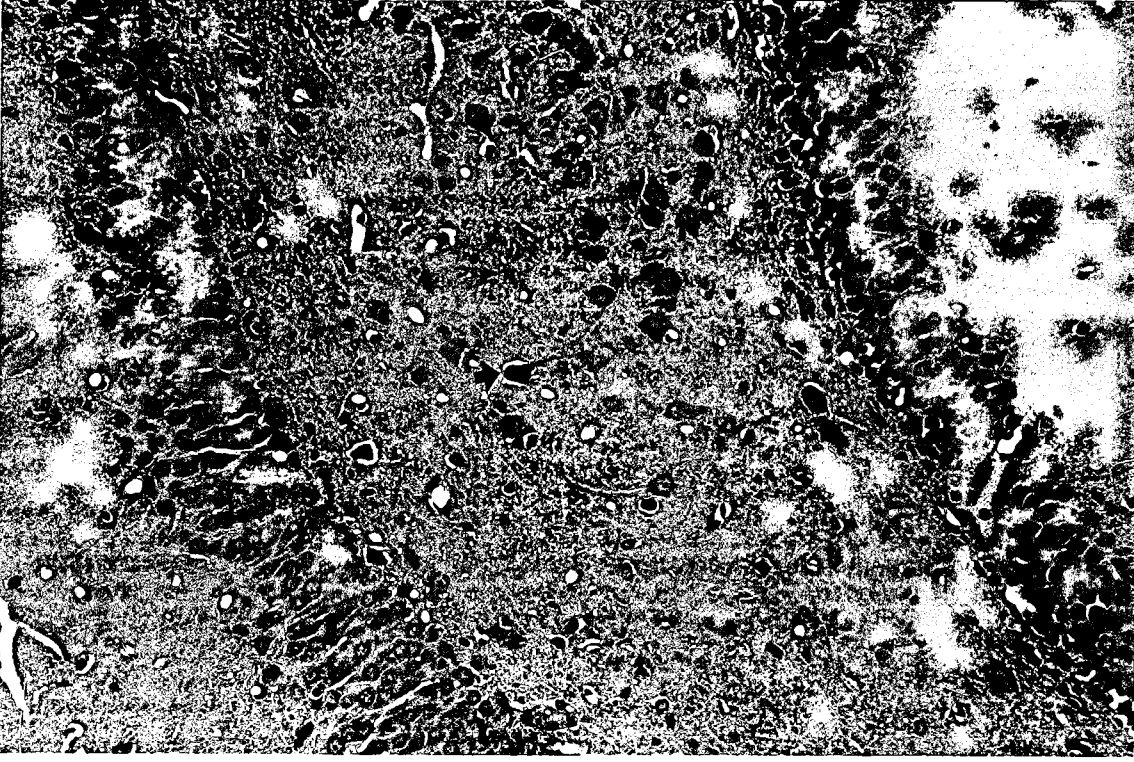
Tablo 13: Akut ve kronik gruplardaki tüm limbik ve jeneralize tonik klonik nöbet geçiren deneklerde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin nöbet tipine göre dağılımı .

Nöbet Tipi	Histopatolojik Değerlendirmeler		
	Hafif	Orta	Ağır
Limbik Nöbet	10	7	1
Sekonder Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet	0	5	9

Nöbet tipine göre histopatolojik değişiklikler anlamlı olarak farklılık gösterirken, nöbet tipi farkı gözlemlenmesinin akut ve kronik dönemin histopatolojik değişiklikleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: İlk nöbet sonrası 24.saat (akut) ve 3.haftada (kronik) tüm deneklerin histopatolojik incelemelerinin akut-kronik süreçlerde dağılımı.

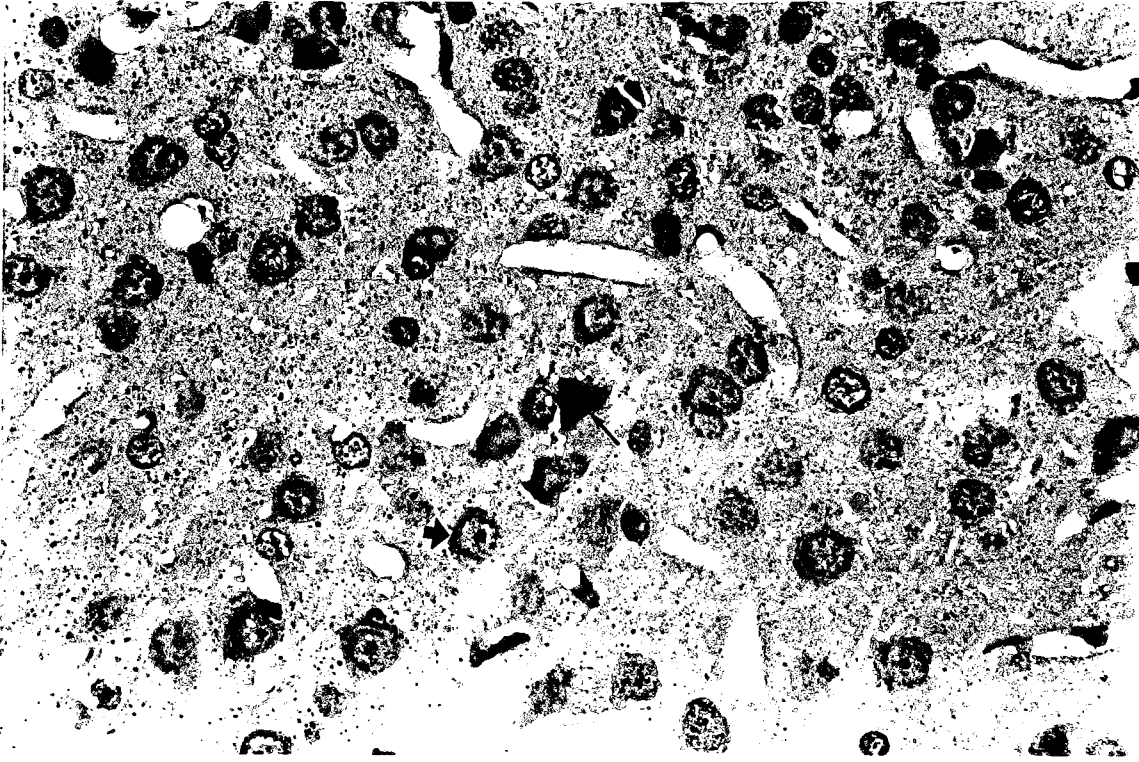
Nöbet Sonrası Geçen Süre	Histopatolojik Değerlendirmeler		
	Hafif	Orta	Ağır
Akut (24.saat)	5	7	5
Kronik (3.hafta)	5	5	5



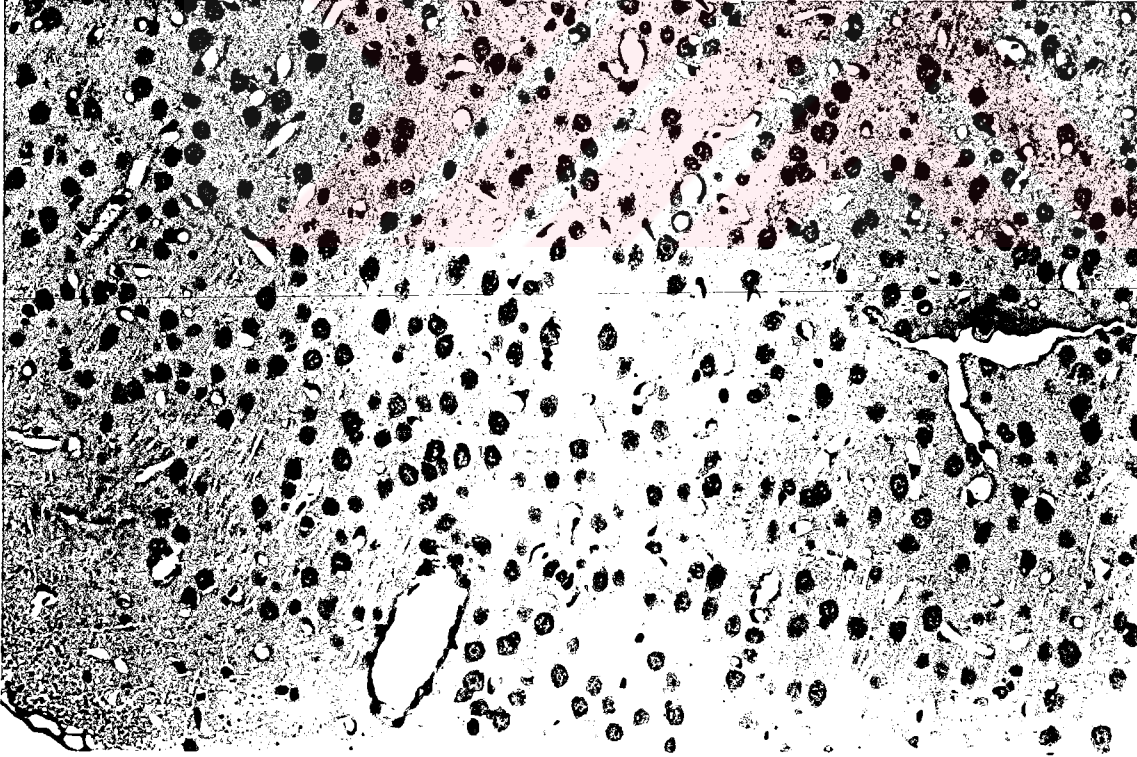
Resim 1: Hipokampus CA3 nöronlarında minimal kayıp (→), hafif derecede histopatolojik değişiklik (H&E×200).



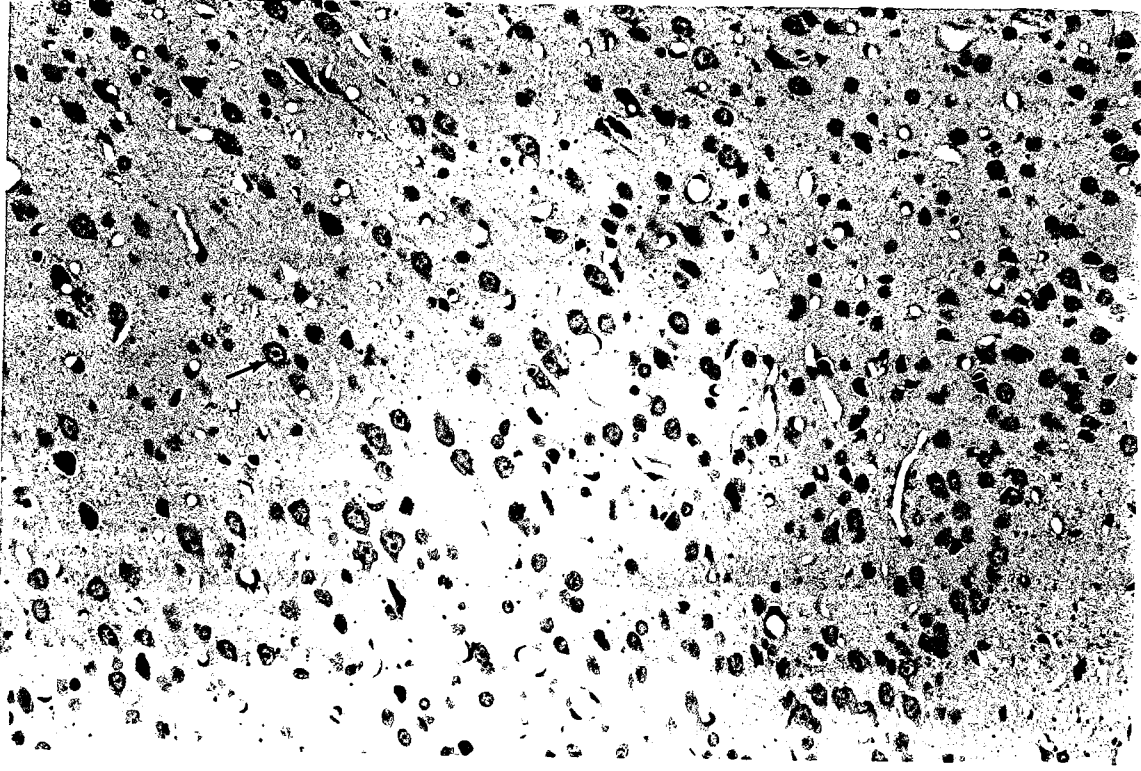
Resim 2: Hafif etkilenim gösteren hipokampus kesitlerinde immünohistokimyasal olarak GFAP ekspresyonu (B-SA×200).



Resim 3: Histopatolojik olarak etkilenme göstermeyen entorinal kortekste ortada tek bir ölü nöron (→) ve çevre dokuda yoğun canlı nükleolus içeren nöronlar (↗) (H&E×400).



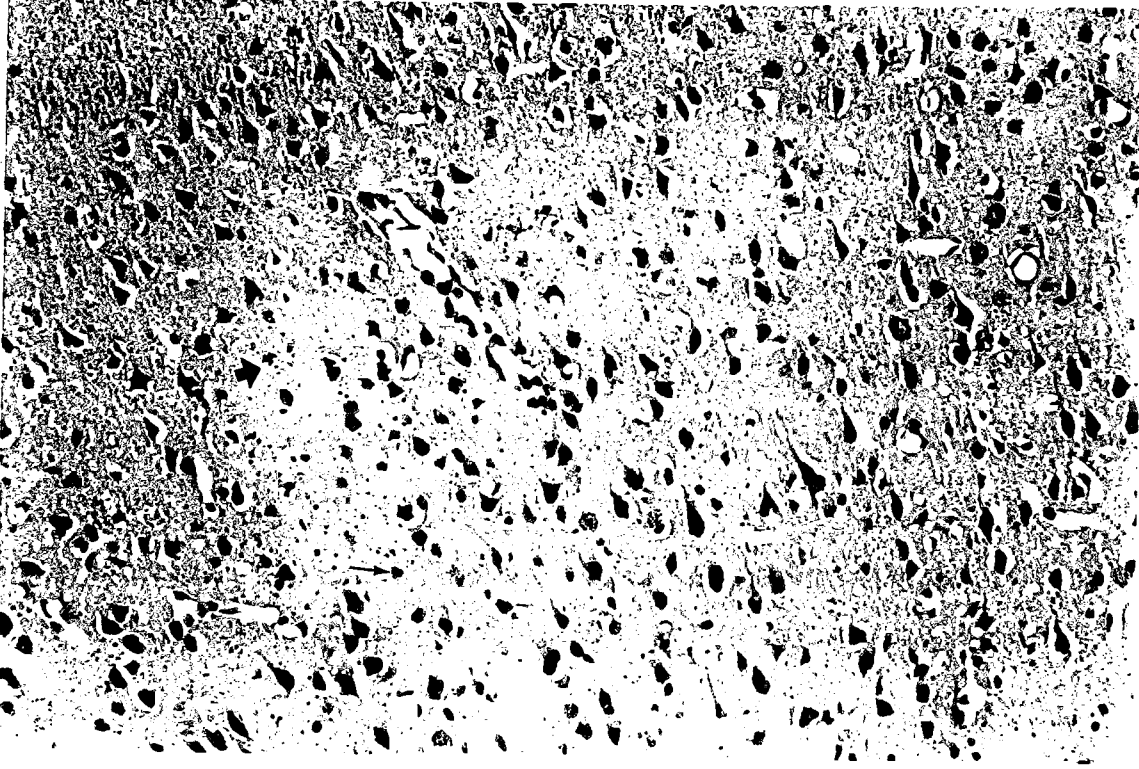
Resim 4: Haif derecede etkilenmiş grubun entorinal korteks kesitinde GFAP immünoekspresyonu (B-SA×200).



Resim 5: Histopatolojik olarak hafif derecede etkilenmiş denekte talamik kesitlerde nükleol içeren düzgün sınırlı canlı nöronlar (→) (H&E×200).



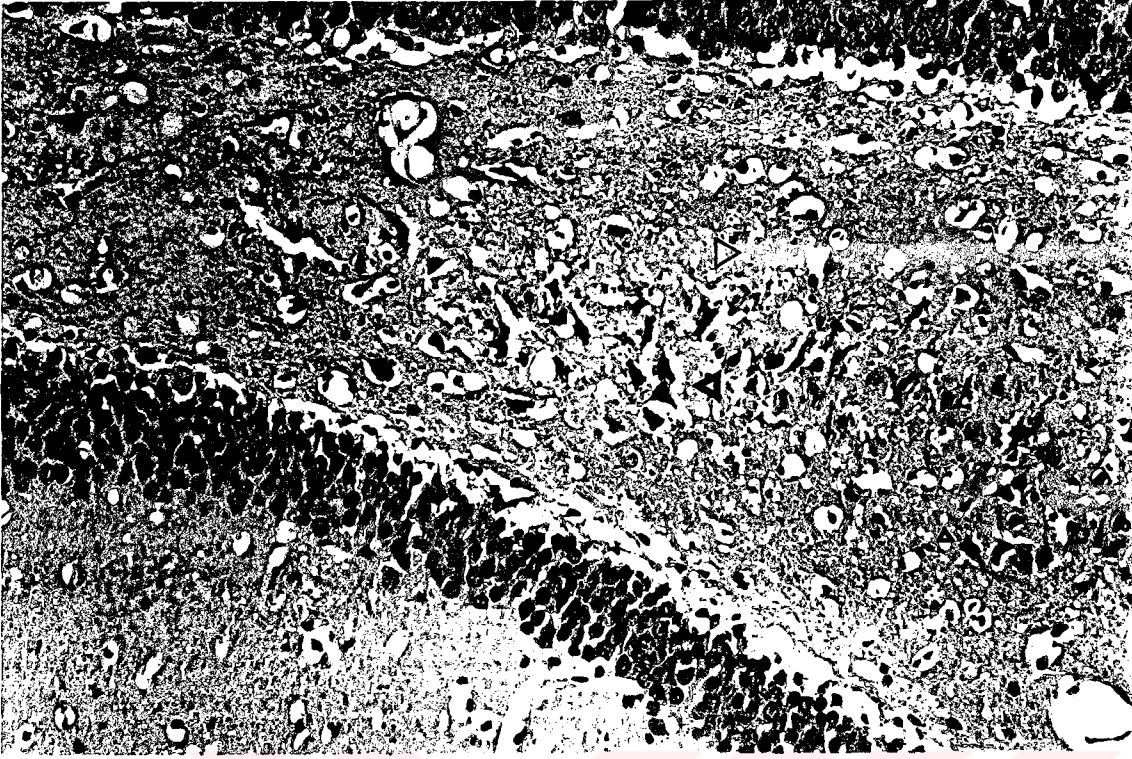
Resim 6: Hafif dereceli etkilenim grubunda normal talamik doku örneği, reaktif astrogliosis gözlenmemekte (B-SA×200).



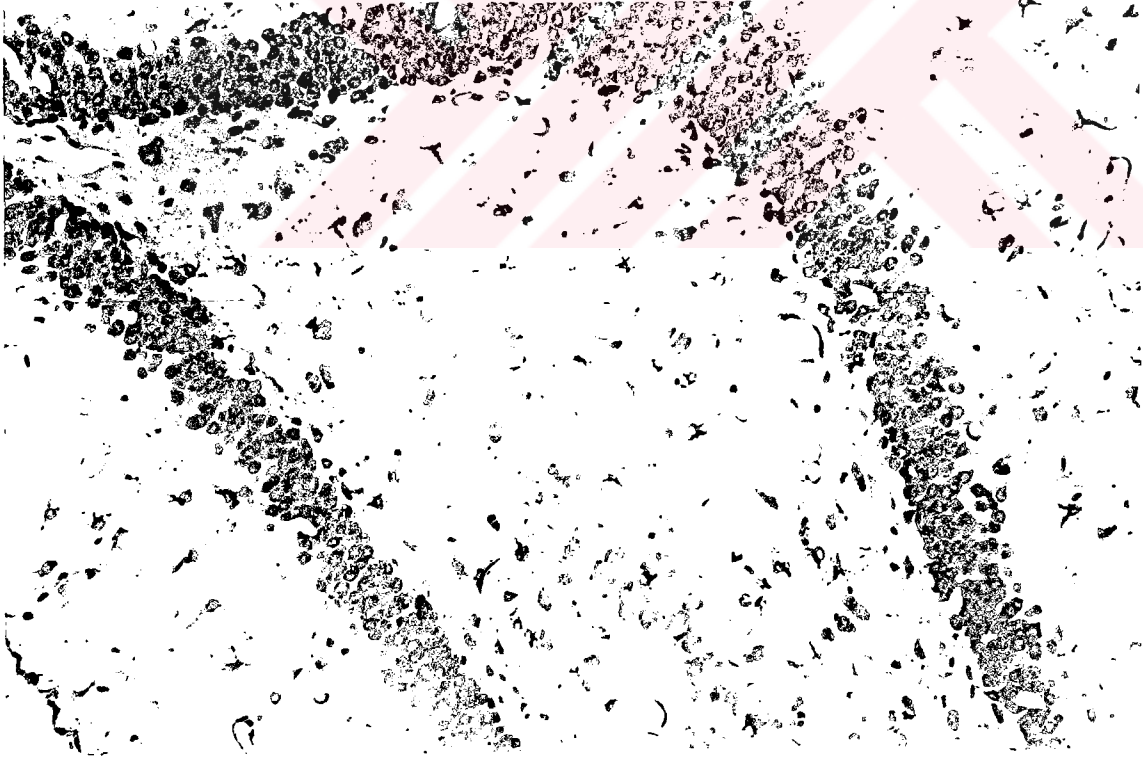
Resim 7: Entorinal korteks kesitlerinde orta derecede ödem (➡), nöron kaybı (—➔) ve hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu izleniyor (H&E×200).



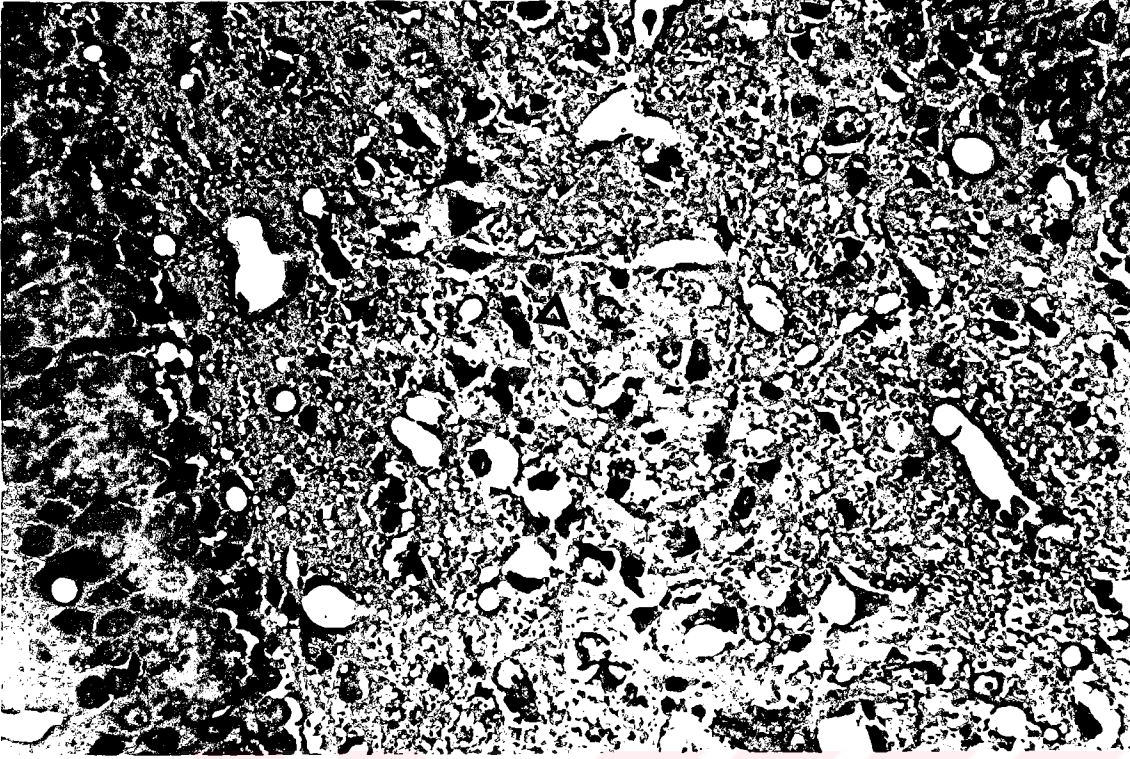
Resim 8: Entorinal kortekste orta derecede (++) immünoaktivite gösteren GFAP immünoekspresyonu (➡) (B-SA×200).



Resim 9: Orta derecede etkilenim gösteren hipokampal doku kesitlerinde, CA₃ nöronlarında kayıp (▶), ödem (▷), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (H&E×200).



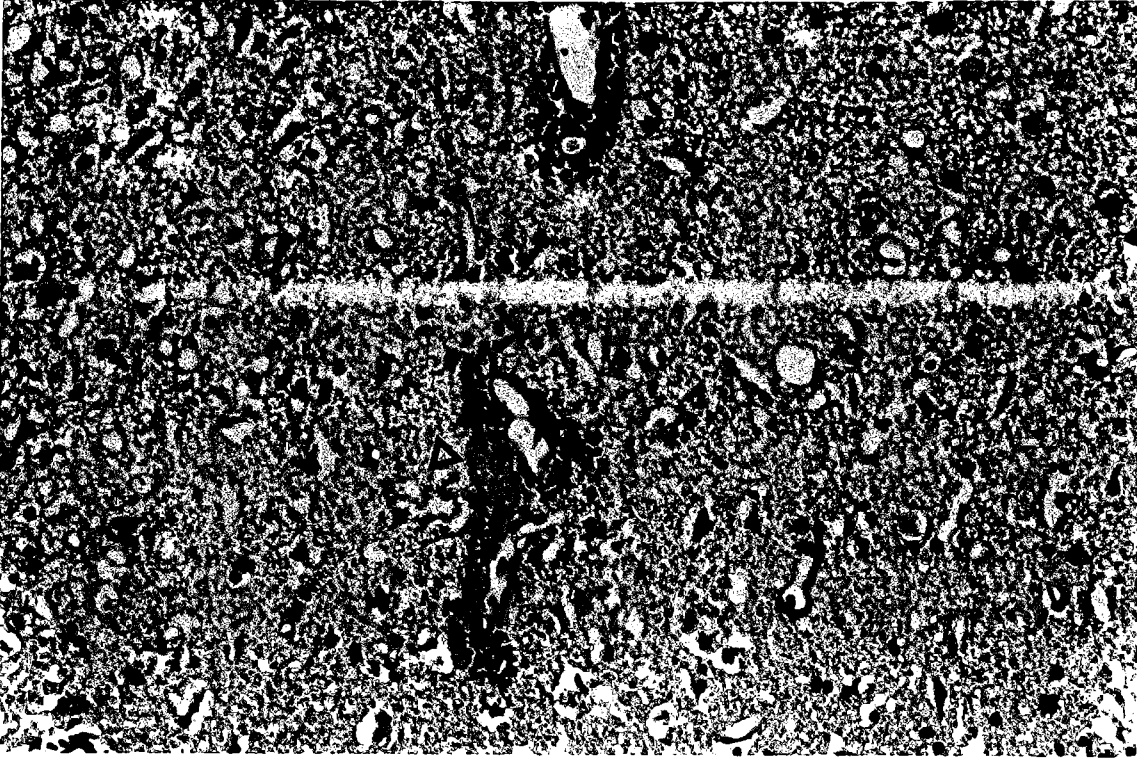
Resim 10: Orta derecede etkilenim gösteren hipokampüste CA₃ nöronları komşuluğunda (++) immünoreaktif GFAP ekspresyonu (B-SA×200).



Resim 11: Hipokampus CA₃ nöronlarında belirgin kayıp (▴), artmış doku ödemi ile ağır derecede etkilenmiş hipokampal doku örneği (H&E×400).



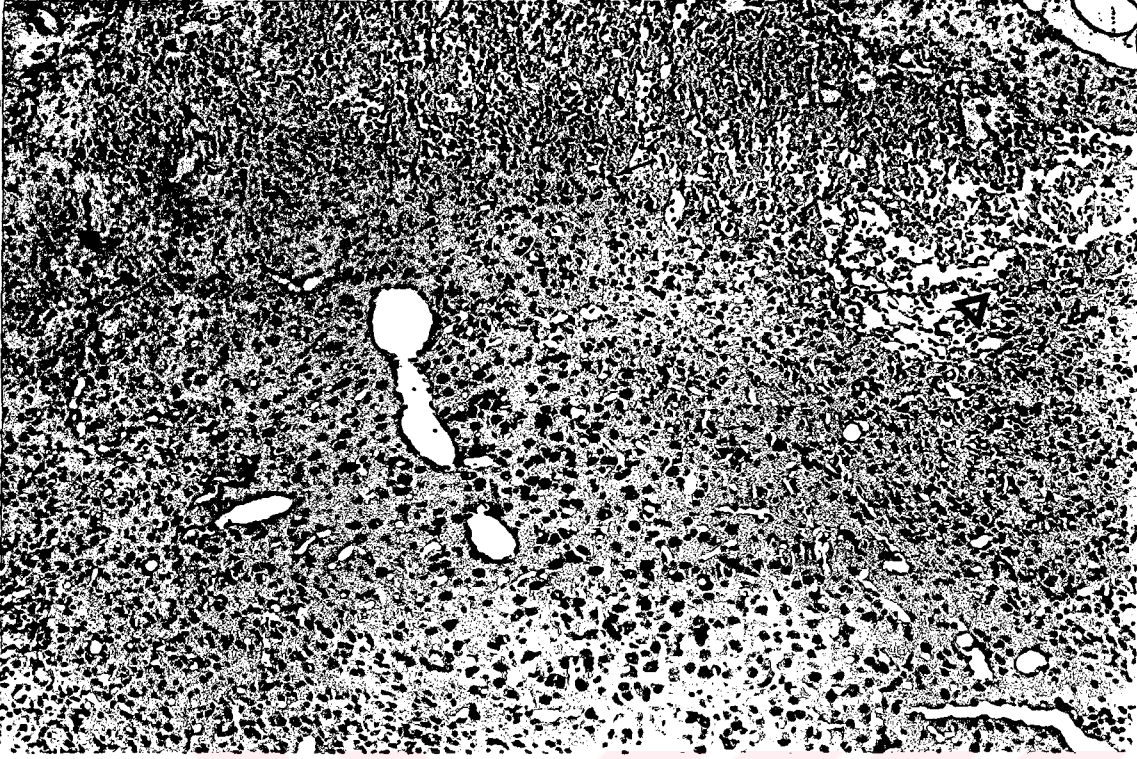
Resim 12: Ağır derecede etkilenim gösteren hipokampal doku örneğinde CA3 nöronları komşuluğunda belirgin reaktif astroglisis, GFAP immünoaktivitesi (+++) (▴) (B-SA×200).



Resim 13: Histopatolojik olarak ağır derecede değişiklik gösteren entorinal korteks dokusunda yoğun nöron kaybı, hemoraji (\blacktriangleright), ileri derecede doku ödemi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu (H&E \times 200).



Resim 14: Ağır derecede etkilenim gösteren entorinal kortekste astrogliosis ve (+++) immünoreaktif GFAP ekspresyonu (\blacktriangleright) (B-SA \times 200).



Resim 15: Ağır etkilenim gösteren entorinal kortekste ileri doku ödemi (\blacktriangleright), yoğun nöron kaybı ve inflamatuvar hücre reaksiyonu (\rightarrow) (H&E \times 200).

İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR:

Tüm gruplardaki deneklerin beyin dokularında histopatolojik değişikliklerin değerlendirildiği hipokampus, amigdala, entorinal / piriform korteks, talamus ve substantia nigra da immünhistokimyasal yöntemle gösterilen glial fibriler asidik protein yönteminde belirtilen boyanma şiddetine ve hipokampus, entorinal korteks, talamus dağılımlarına göre +, ++, +++ olarak değerlendirildi.

Akut dönem grubunda limbik ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren denekler arasında glial fibriler asidik protein ekspresyonunun yoğunluğu ve farklı beyin alanları dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15: 24.saatte incelenen akut dönem limbik ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren sıçanlarda GFAP immünoaktivitesinin dağılımı.

Nöbet Tipi	İmmünhistokimyasal Bulgular		
	(+)	(++)	(+++)
Limbik Nöbet	7	1	2
Sekonder Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet	3	2	2

Kronik dönemde 3.haftada limbik ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren deneklerde yapılan immünhistokimyasal incelemede farklı beyin alanlarında GFAP dağılım ve yoğunluğunun anlamlı bir farklılık göstermediği ($p > 0.05$) saptandı (Tablo 16)

Tablo 16: 3.haftada incelenen kronik dönem limbik ve jeneralize tonik klonik nöbet geçiren sıçanlarda glial fibriler asidik protein (GFAP) immünoreaktivitesinin dağılımı.

Nöbet Tipi	İmmunhistokimyasal Bulgular		
	(+)	(++)	(+++)
Limbik Nöbet	2	0	6
Sekonder Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet	0	2	5

Sonuç olarak farklı iki nöbet tipi ile izlenen denekler arasında GFAP ekspresyonunun yoğunluk ve dağılımının nöbet tipi ile korelasyon göstermediği saptandı ($p > 0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Limbik ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren tüm deneklerde GFAP immünoreaktivitesi.

Nöbet Tipi	İmmunhistokimyasal Bulgular		
	(+)	(++)	(+++)
Limbik Nöbet	9	1	8
Sekonder Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet	3	4	7

Nöbet tipine göre GFAP ekspresyonu farklılık göstermezken, akut ve kronik dönemler karşılaştırıldığında anlamlı olarak GFAP ekspresyonunda farklılık saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 18). Bu sonuç astrosit reaktivasyonunun kronik dönemde artarak devam ettiğini ve glial reorganizasyonun sürdüğünü vurgulamaktaydı.

Tablo 18: Akut ve kronik dönem toplam deneklerde GFAP immünoreaktivitesinin dağılımı.

Nöbet Sonrası Geçen Süre	İmmunhistokimyasal Bulgular		
	(+)	(++)	(+++)
Akut (24.saat)	10	3	4
Kronik (3.hafta)	2	2	11

Akut ve kronik dönemlerde histopatolojik değişiklikler Stuart Maxwell Testi ile karşılaştırıldı. Hesaplanan ki kare değerleri her bir grupta sabit χ^2 (2 standart deviasyonda $\alpha=0.005$) =5.99 tablo değeri ile karşılaştırıldı.

Akut dönemde limbik ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren deneklerin histopatolojik olarak hafif, orta ağır olarak sınıflanan bulguları ile GFAP immünoreaktivitesi karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

($\chi^2 < \chi^2$ (2 standart deviasyonda $\alpha=0.005$)). (Tablo 19,20).

Tablo 19: Akut dönemde limbik nöbet geçiren deneklerde histopatolojik ve immünhistokimyasal değerlendirme bulgularının karşılaştırılması.

GFAP	Histopatolojik Bulgular		
	Hafif	Orta	Ağır
(+)	5	2	0
(++)	0	1	0
(+++)	0	2	0

Tablo 20: Akut dönemde sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren deneklerde histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme bulgularının karşılaştırılması.

GFAP	Histopatolojik Bulgular		
	Hafif	Orta	Ağır
(+)	0	2	1
(++)	0	0	2
(+++)	0	0	2

Kronik dönem grubunda hem limbik hem de sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren deneklerin histopatolojik değişiklikleri ile GFAP ekspresyonlarının arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($\chi^2 < \chi^2$ (2 standart deviasyonda $\alpha=0.005$)). (Tablo 21,22).

Tablo 21: Kronik dönemde limbik nöbet geçiren deneklerde histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların karşılaştırılması.

GFAP	Histopatolojik Bulgular		
	Hafif	Orta	Ağır
(+)	2	0	0
(++)	0	0	0
(+++)	3	2	1

Tablo 22: Kronik dönemde sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren deneklerde histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme bulgularının karşılaştırılması.

GFAP	Histopatolojik Bulgular		
	Hafif	Orta	Ağır
(+)	0	0	0
(++)	0	0	2
(+++)	0	3	2

Nöbet tipinden bağımsız olarak akut ve kronik dönemlerde histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 23,24).

Tablo 23: Akut dönemde tüm deneklerde histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme bulgularının karşılaştırılması.

GFAP	Histopatolojik Bulgular		
	Hafif	Orta	Ağır
(+)	5	4	1
(++)	0	1	2
(+++)	0	2	0

$$(\chi^2 = 5) < \chi^2_{(2 \text{ standart deviasyonda } \alpha=0.05)} = 5.99$$

Tablo 24: Kronik dönemde sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren deneklerde histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme bulgularının karşılaştırılması.

GFAP	Histopatolojik Bulgular		
	Hafif	Orta	Ağır
(+)	2	0	0
(++)	0	0	2
(+++)	3	5	3

$$(\chi^2 = 2) < \chi^2_{(2 \text{ standart deviasyonda } \alpha=0.05)} = 5.99$$

Akut ve kronik dönemlerde histopatolojik değişikliklerle GFAP ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmamasına rağmen histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların her iki gruptaki dağılımlarına bakılacak olursa; akut ve kronik dönemlerde histopatolojik bulguların (Tablo 14) istatistiksel olarak farklılık göstermediği ($p > 0.05$) ancak GFAP ekspresyonunda bu iki grup arasında immünohistokimyasal yöntemle gösterilen (Tablo 18) istatistiksel bir anlamlılık olduğu ($p < 0.05$) saptandı.

Aynı istatistiksel analizler akut ve kronik dönemlerden bağımsız olarak nöbet tiplerine göre limbik ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbetlerde uygulandı (Tablo 25,26).

Tablo 25: Tüm limbik nöbet geçiren deneklerde histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme bulgularının karşılaştırılması.

GFAP	Histopatolojik Bulgular		
	Hafif	Orta	Ağır
(+)	7	2	0
(++)	0	1	0
(+++)	3	4	0

$$\chi^2 = 7.2 > \chi^2_{(2 \text{ standart deviasyonda } \alpha=0.05)} = 5.99$$

Tablo 26: Tüm jeneralize tonik klonik nöbet geçiren deneklerde histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme bulgularının karşılaştırılması

GFAP	Histopatolojik Bulgular		
	Hafif	Orta	Ağır
(+)	0	2	1
(++)	0	0	4
(+++)	0	3	4

$$\chi^2 = 1.7 < \chi^2_{(2 \text{ standart deviasyonda } \alpha=0.05)} = 5.99$$

Limbik ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren tüm deneklerin aynı istatistiksel analizlerle değerlendirmesinde, limbik nöbet grubu için histopatolojik değişikliklerle GFAP ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu

($p < 0.05$), jeneralize tonik klonik nöbet grubunda ise istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0.05$) gözlemlendi. Bu sonuçlara ek olarak histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların her iki gruptaki dağılımlarına bakılacak olursa; limbik ve jeneralize tonik klonik nöbetlerde histopatolojik bulguların (Tablo 13) istatistiksel olarak farklılık gösterdiği ($p < 0.0005$) ancak GFAP ekspresyonunda bu iki grup arasında immünohistokimyasal yöntemle gösterilen (Tablo 17) istatistiksel bir anlamlılık olmadığı ($p > 0.05$) saptandı.



TARTIŞMA:

Erişkinlerde en sık görülen parsiyel nöbetlerin % 50'sinden fazlasını oluşturan temporal lob nöbetler, limbik sistemin farklı alanlarının hipereksitabilitesi sonucu ortaya çıkarlar¹⁰. Bu bölgenin fonksiyonel anatomisi ile ilgili davranış semptomlarının görüldüğü parsiyel nöbetlerle seyredeler^{51,52,53,54}. Limbik sistemdeki epileptogenez fizyopatogenezi, elektrokimyasal, nörotransmitter, nöromodülatör sistemlerin devrede olduğu kompleks bir süreçtir. Memeli beyinde hipokampus düşük uyarılma eşiği ile epileptogenez sürecine hassas bir yapıdır. Hipokampus CA₂ ve CA₃ alanlarındaki piramidal nöronlar normal hipokampusta burst deşarjlar üretebilmektedir¹³.

Temporal lob fizyopatogenezi aydınlatmak, hücre ve doku değişikliklerini saptamak, elektrofizyolojik işleyişi saptamak ve bu bilgiler ışığında yeni tedavi yaklaşımları geliştirip uygulamak amacıyla deneysel olarak hayvan modelleri üzerinde çalışılmaktadır^{13,53,61,80,81}. Kainik asit, limbik yapıları özellikle de hipokampus nöronlarını selektif olarak etkileyerek kognitif ve davranış değişikliği ile giden spontan ve yineleyici parsiyel nöbet oluşturma ve insan temporal lob epilepsisine benzer histopatolojik değişiklikler yaratma özelliğine sahiptir. Bu özellikleri ile idyopatik ve travmatik hipokampal nekrozla seyreden epileptik nöbetlerde epileptogenezi aydınlatmak ve yeni tedavi yaklaşımları belirlemek amacıyla tercih edilen bir yöntemdir^{14,15,16}.

Çalışmamızda kainik asit enjeksiyonundan sonra ortalama 5. dakikada 2-3 saniye süreli hareketsizlik ve bakakalma ile başlayıp, silkelenme, çiğneme ile seyreden oral otomatizm, ekstremitelerde otomatik hareketlerle devam eden kompleks parsiyel nöbetler gözlemlendi. Kompleks parsiyel başlayan epileptik nöbetler 30-60. dakikada ekstremitelerde başlayan limbik motor nöbetlerle devam etti. Ekstremitelerde başlayıp,

tüm vücuda yayılan klonus oluşumu ön beyin etkilenimini göstermekteydi. Takiben izlenen postural tonus kaybı, düşme, artmış salivasyonla birlikte sekonder tonik klonik nöbet beyin sapı etkilenimini vurgulamaktaydı³⁵. Sperk ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda farklı dozlarda kainik asiti (3-6-10mg/kg) subkutan uygulayarak sıçanlarda limbik nöbet oluşturmuşlardır⁹¹. Çalışmalarında, sonuçlarımızla benzer şekilde nöbetlerin, ilk 30 dakikada başladığını, düşük dozlarda silkelene hareketinin ortaya çıktığını, doz arttırıldıkça immobilitate, bakakalma ile giden nöbetlerin başladığını kaydetmişlerdir⁹¹. Düşük dozlarda nöbetlerin baş, yüz ve önkolda seyirmelerle seyrettiğini (6-10mg/kg) yüksek dozlarda tüm vücutta jeneralize limbik nöbetlerin yayılım gösterdiğini ve 10mg/kg üzeri dozlarda ise ölüm oranının arttığını gözlemişlerdir⁹¹. Çalışmamızda, ölüm oranı ilk 24 saatte % 20'iken , bu çalışmada ilk 3 gün içinde %35'e kadar çıkmakta benzer şekilde takip eden ilk bir ayda oran değişmemektedir. Benzer sonuçlar Lothman ve ark.⁹⁰, Tremblay ve ark.¹⁴², Stafstrom ve ark.¹⁴³ tarafından da gösterilmiştir. Çalışmamızda 10mg/kg dozda KA uygulanan deneklerin %45'i limbik nöbet, % 35'i sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçirdiler, tüm deneklerin % 20'i ise ilk 24 saat içinde status epileptikus tablosu ile kaybedildiler. Deneklerde klinik olarak gözlenen farklı nöbet tabloları, KA'in aynı türün farklı breylerinde aynı dozda farklı etkiler gösterebileceğini vurgulamaktaydı. Kainik asitin beyinde spesifik, doyurulabilir yüksek ve düşük affiniteli bağlanma alanları mevcuttur^{14,15,119}. Hipokampus, striatum, önbeyin bölgeleri yüksek afiniteli bağlanma alanlarından zenginken, serebellum, pons ve medüllada düşük affiniteli bağlanma alanları bulunur^{16,119}. Kainik asit nörotoksitesinin aynı türün değişik breylerinde farklı klinik tablolarla seyretmesi KA'e değişik derecelerde affinite gösteren bu reseptörlerin denekler arasında farklı yoğunluklarda olabileceğini

düşündürmekte ve elektrofizyolojik özellik olarak denekler arasında değişiklik gösterebilen nöbet eşliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda KA'in nörotoksik etkilerinin hipokampusta başladığı ve özellikle CA₃ nöronlarının etkilendiği izlendi. Klinik olarak nöbetlerin şiddeti ve süresi arttıkça ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbetlerle devam eden kompleks parsiyel nöbetlerin varlığında doku değişikliklerinin anlamlı derecede arttığı ve ağırlaştığı, nöron kaybının hipokampus CA₃ ve CA₄ alanlarında arttığı ve entorinal, piriform kortekste, amigdala ve talamusta da nöron ölümünün başladığı gözlemlendi. Bu etkilenim sırası metabolik aktivite çalışmaları ile korelasyon göstermekteydi^{35,90}. Lothman ve arkadaşlarının 2DG ile yaptıkları çalışmalarda, metabolik aktivite artışı ilk fazda hipokampusta, sonra entorinal korteks, subikulum, septumda, üçüncü fazda ise piriform korteks, amigdala ve talamusta gözlemlenmiştir³⁵. Sekonder jeneralize tonik klonik nöbetlerde histopatolojik etkilenimin dağılımında ve ağırlığındaki farklılık hipokampusun intrinsik, ekstrinsik ve komissüral bağlantıları ile eksitabilitenin yayılımı ve yayılım alanlarındaki dokularda da hasar oluşturması ile açıklanabilir. Çalışmamızda beyin ödemi, önbeyin, hipokampus, amigdala, entorinal ve piriform kortekste davranış skalasına göre 3. ve 4. gruptaki sıçanlarda perivasküler vakuolizasyonla birlikte izlendi. Status epileptikusun görüldüğü deneklerin doku örneklerinde, perivenöz kanamalar, parenkim nekrozu, küçük boyutlu kistik kavitasyonlar mevcuttu. Nekroz ve hempraji hafif kompleks parsiyel nöbetle seyreden olgularda değil, jeneralize ve uzamış nöbetle izlenen deneklerin dokularında izlenmekteydi. Talamustaki değişiklikler de ağır histopatolojik bulgularla birlikte gözlemlendi. Limbik ve jeneralize nöbetlerde epileptik aktivitenin yayılımı, jeneralizasyonu ve süresinin artışı histopatolojik olarak meydana gelen doku değişikliklerinin ağırlığını

arttırmaktaydı. Histopatolojik olarak farklı nöbet tipleri arasında anlamlı değişikliklerin varlığı izlenmekteydi. Nöbet tipinden bağımsız olarak akut ve kronik dönem gruplarının histopatolojik değişiklikleri karşılaştırıldığında, doku ödeminin akut dönemde, parenkim nekrozunun ise kronik dönemde daha belirgin hale geldiği gözlenmekle birlikte nöron kaybı ve lezyonların ağırlığı açısından belirgin bir farklılık izlenmedi. Farklılığın görülmeşişinin nedenleri, KA'in histopatolojik değişikliklerini ile 24 saatte meydana getiriyor olmasıdır. Lassman ve arkadaşları, KA uygulamasından sonra 1.satte beynin makroskobik olarak normal görünümde olduğunu 24.saatte mikroskobik olarak ödemin başladığını, astrositlerde şişme, parenkim dejenerasyonu ve nöron kaybının belirginleştiğini, hemorajilerin ise 3.günden sonra status epileptikusla izlenen olgularda gözlendiğini vurgulamışlardır ⁹⁵. Sperk ve ark. ise KA uygulamasından 3 saat sonra beyin ödeminin hipokampus, amigdala, entorinal/piriform kortekste başladığını, nöron dejenerasyonunun eşlik ettiğini, parenkim nekrozu ve kanamaların 3.günden sonra belirgin hale geldiğini göstermişlerdir ⁹¹. Nöbet Davranış Skalasının 3. ve 4. derecelerindeki deneklerde bulguların daha ağır olduğu vurgulanmaktadır. Geç morfolojik değişikliklerin skalanın yüksek derecelerindeki deneklerde ve yüksek dozda KA uygulamasında görüldüğü belirtilmektedir ⁹¹.

Klinik olarak mesial temporal skleroz ile benzer şekilde, hipokampal lezyonların mı nöbete neden olduğu veya direkt toksik etkiyle meydana gelen nöbetlerin mi hipokampal hasara neden olduğu konusunda literatürde tartışmalar sürmektedir ^{179,180} . . Spontan rekürren nöbetlerin hipokampal lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir ⁹⁸. Dentat girustaki nöron yanıtları ve IPSP kaybının ortaya koyulması ise hipokampusun hipereksitabile bir hale geldiğini göstermekte, GABA salınımında azalmanın saptanması

inhibitör sistemde fonksiyon kaybını vurgulamaktadır⁵⁷. Franck ve arkadaşları KA uygulamasından sonra, CA₁, CA₃, CA₄ uyarılabilir hale gelerek senkronize epileptiform aktivite doğurma kapasitesine sahip olduğunu göstermişler ve erken dönemde intrinsik ve sinaptik patolojilerin epileptiform aktiviteye neden olduklarını vurgulamışlardır^{96,98}. Olası mekanizma, KA'in nöronlar üzerindeki eksitatör etkisi ile ortaya çıkan uzamış elektriksel hiperaktivite ile başlayan, buna sekonder gelişen doku hasarı ve hasarlı dokunun spontan elektriksel deşarjlar yayar hale gelişi ile süren devam edici bir döngünün gelişmesidir.

Astrositler, beyin hasarı, ödem, iskemi, yaşlanma gibi patolojik durumlarda yapı ve fonksiyon değişikliğine uğrarlar¹⁷. Astrositlerin reaktif yanıtları proliferasyon ve hipertrofi, glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonu ile karakterizedir. Prolifere astrositlerin bu süreçte nöronal debrisini temizlemede, sinaptik reorganizasyonda ve büyüme faktörlerini düzenleyerek nöron canlılığını sağlamada fonksiyonları olduğu gösterilmiştir¹⁴⁰. Glial yanıtta en güçlü sinyal nöron dejenerasyonudur. Glial fibriler asidik protein ekspresyonu için doku hasarı tek neden değildir, yoğun nöronal aktivite de glial gen ekspresyonunu regüle eder. Klinik çalışmalarda, hipokampal skleroz doku örneklerinde hipokampusta, dentat girusta, subikulumda gliosis nöronal kayıba eşlik etmekte ve GFAP pozitivitesi gözlenmektedir¹⁸¹. Glial hücrelerde moleküler transformasyonu başlatan sinyaller tam olarak tanımlanmamıştır. Sonuçlar dejenerasyon debrisinin postravmatik astrogliosisi indüklemekte anahtar rolü oynadığını öne sürmektedir^{157,163}. Ekstrasellüler potasyumun da rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda artmış ekstrasellüler potasyum, glial hücrelerde kalıcı membran depolarizasyonuna neden olur.

Depolarizasyon intrasellüler pH artışı ile birlikte glial hücrelerdeki anabolik süreçlerin başlamasına neden olur ^{145,163}.

Glial fibriler asidik protein ekspresyonunu başlatan sinyallerin yoğun nöronal aktivite sırasında salınan peptid yapıdaki büyüme faktörlerinin olabileceği öne sürülmektedir ^{145,157}.

Çalışmamızda KA uygulamasından sonra akut (24.saat) ve kronik (3.hafta) dönemlerde yapılan immünohistokimyasal incelemelerde histopatolojik değişikliklerle birlikte, astrosit boyut ve sayısında artışla birlikte seyreden hipertrofi ve hücre iskeleti reorganizasyonunu vurgulayan GFAP üretimi gözlemlendi. Hipokampustaki nöron kaybı, astroglial hücrelerde hipertrofi ile birlikteydi. Reaktif astrositler glial yanıtta en güçlü sinyal olan nöron dejenerasyonunun yoğun olduğu alanlardaydı. Glial fibriler asidik protein immünreaktivitesi ilk olarak hipokampusta başlayıp, reaksiyonun şiddeti ile paralel olarak artış göstererek entorinal korteks, substantia nigra, talamusta da gözlenmekteydi.

Farklı çalışmalarda GFAP üretiminde zamanlamaya ilişkin farklı sonuçlar saptanmıştır. Kelly ve ark. ¹⁶¹ nöbetlerden 1-2 gün sonra hipokampus ve dentat girusta GFAP mRNA düzeylerinin arttığını vurgularken, Represa ve ark. ¹⁸² KA sonrası hipokampusta astroglial reaksiyonun 6.günde başladığını ve 20.günde en yüksek düzeye ulaştığını göstermişlerdir. Dussart ve ark. ¹⁴⁸ KA'den sonra 24. saatte GFAP pozitif hücrelerin görülmeye başladığını vurgulayarak Ogawa ve arkadaşlarının ¹⁸³ görüşleriyle paralel olarak astrositik reaksiyonu 3 evreye ayırmışlardır; 3.günde lezyon alanında az sayıda reaktif astrosit, 2. evre olan 7-14.günlerde reaktif astrositlerin sayı ve dağılımında artış, 14-56. günlerde lezyon alanındaki astrositlerde azalma. Birinci evrede KA toksik

etkisi ile lezyon alanındaki astrositleri dejenere ederek reaktif astrositleri sayıca azaltmakta, ikinci evrede ise çevre dokudaki astrositlerin migrasyonu ile artış olmaktadır. Stringer ve ark. reaktif gliosisin yineleyen nöbetlerin 2-7. günlerinde başladığını en az 9 nöbetin veya 250 saniye süren toplam deşarjların reaktif gliosisi indüklediklerini göstermişlerdir ¹⁶⁰. Mitchell ve ark. ise KA'in amigdalya enjeksiyonundan sonra 3.günde reaktif astrositlerin görüldüğünü bildirmişlerdir ¹⁶⁷. Astrosit volümünün kindling modelinde ise 24-48 saat sonra artış gösterdiği gözlenmiştir ¹⁷. Çalışmamızda, KA uygulamasından sonra 24. saatte GFAP ekspresyonu varlığı gözlendi. Limbik ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbet grupları arasında beyinde GFAP dağılımı ve yoğunluğunda farklılık saptanmamasına rağmen, nöbet tipinden bağımsız akut ve kronik dönemlerdeki GFAP ekspresyonları arasında farklılık olması, astrositlerin KA'in yarattığı nörotoksik etkinin şiddetinden bağımsız olarak reorganize olduklarını ve kronik dönemde bu yanıtın anlamlı olarak artışı ise reorganizasyonun uzun süren bir süreç olduğunu düşündürmektedir. Bu görüş histopatolojik ve immünohistokimyasal verilerin karşılaştırılması ile de desteklenmektedir; akut ve kronik dönemlerde nöbet tipinden bağımsız olarak histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular karşılaştırılmıştır. Bu iki dönemde nöron kaybı ve parenkim değişiklikleri ile GFAP ekspresyonu arasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, GFAP ekspresyonunun bu iki grup arasındaki dağılımının akut ve kronik dönemlerde farklılık gösterdiği görülmüştür. Bu sonuç KA'e bağılı gelişen toksik etki ve nöron etkileniminden bağımsız olarak epileptogenez sürecinde kronik dönemde astroglial hücrelerin reorganize olduklarını düşündürmektedir. Süreçten bağımsız, limbik ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbet tiplerinde de histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular karşılaştırılmıştır. Histopatolojik olarak

daha hafif doku hasarı ile giden limbik nöbetlerde bu değişikliklerle GFAP ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış ancak jeneralize tonik klonik nöbetlerde ağır doku değişiklikleri ile birlikte GFAP ekspresyonunun korelasyon göstermediği gözlenmiştir.

Kainik asit epilepsi modelinde nöron dejenerasyonu ve nöbet şiddetinden bağımsız olarak astrositlerin artışı epileptogenezde nöron reorganizasyonu ile birlikte astrositlerin de reorganizasyonunun önemli bir rol oynadığını göstermektedir.



SONUÇ:

1. Kainik asit 10 mg/kg dozda intraperitoneal uygulanımı ile, dalgınlık, bakakalma, oral ve ekstremitte otomatizmi, myoklonik jerk, silkelenme ile giden limbik ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler oluşturmakta, klinik özellikleri ile insan temporal lob epilepsisine yakın benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda deneklerin % 45'inde limbik, % 35'inde sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet gözlenmiş % 20 denek ise status epileptikus ile kaybedilmişlerdir.
2. Temporal lob epilepsi modelinde histopatolojik değişiklikler ve kalıcı hasarın şiddeti, nöbet şiddeti ve süresi ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Status epileptikus ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde parsiyel nöbetlere göre nöron hasarı ve doku nekrozu özellikle hipokampusta olmak üzere artmaktadır. Akut ve kronik dönemden bağımsız olarak limbik nöbetlerle jeneralize tonik-klonik nöbetlerin histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında, jeneralize tonik-klonik nöbetlerde daha ağır ve yaygın doku hasarı saptanmıştır ($p < 0.0005$).
3. Kainik asitle oluşturulan temporal lob epilepsi modelinde ilk nöbet sonrası histopatolojik değişiklikler 24 saat içinde gerçekleşmektedir. Akut dönemde doku ödeminin, kronik dönemde ise parenkim nekrozunun daha belirgin olarak gözlenmesine rağmen nöbet tipinden bağımsız olarak akut ve kronik dönem histopatolojik bulguları arasında anlamlı farklılık yoktur ($p > 0.05$).
4. Kainik asitle oluşturulan temporal lob epilepsi modelinde, 24.saatte GFAP ekspresyonu gözlenmiştir. Glial fibriler asidik protein immünoaktivitesi hipokampusta başlayıp reaksiyonun şiddetine paralel olarak artış göstererek entorinal korteks, substantia nigra ve talamusta izlenmektedir. Limbik ve sekonder jeneralize

tonik-klonik nöbetlerde histopatolojik değişikliklerle GFAP ekspresyonu arasında anlamlı farklılık yokken ($p > 0.05$), nöbet tipinden bağımsız olarak akut ve kronik dönemlerdeki GFAP ekspresyonu farklılık göstermektedir ($p < 0.05$).



ÖZET:

Temporal lob epilepsi fizyopatogenezinde, astrositlerin reorganizasyon ve dağılımlarını, limbik sistemde histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelemek ve bu yolla parsiyel nöbet fizyopatolojisini nöron ve glia düzeyinde bir bütün olarak ortaya koyabilmek amacıyla yapılan bu çalışmada kimyasal bir yöntem olan kainik asit ile temporal lob epilepsi modeli oluşturuldu. Akut ve kronik dönemde hipokampal yapılarda, amigdala, entorinal / piriform korteks, substantia nigra ve talamusta reaktif astrositler GFAP ile gösterilerek epileptogenezdeki rolleri klinik korelasyon kurularak incelendi.

Çalışmaya 16-18 haftalık 50 adet ağırlıkları 200-250 gr. arasında olan Sprague Dawley türü erkek sıçan alındı. Deney grubu sıçanlar 10 mg/kg dozda kainik asit intraperitoneal uygulanımından sonra 6 saat boyunca izlenerek Nöbet Davranış Skalası ile limbik ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler sınıflandırıldı. Akut (24.saat) ve kronik (3.hafta) dönemde doku perfüzyonu ve fiksasyonu ile çıkarılan beyin dokularına, mesial temporal yapıları (hipokampus, amigdala, entorinal ve piriform korteks), talamus ve substantia nigrayı içine alan ardışık 5µ'luk kesitler yapıldı. Örneklerle histopatolojik değişiklikleri incelemek amacıyla hematoksilen eozin ve astroglial değişikliği saptamak amacıyla da GFAP immünohistokimyasal boyama uygulandı. Akut ve kronik dönemde meydana gelen doku değişiklikleri ve GFAP ekspresyonu ışık mikroskobu ile incelenerek, bulguların istatistiksel yöntemle karşılaştırmaları yapıldı. Akut dönemde doku ödeminin, kronik dönemde ise parenkim nekrozunun daha belirgin olarak gözlenmesine rağmen nöbet tipi gözönüne alınmaksızın akut ve kronik dönem histopatolojik bulguları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Kainik asitle oluşturulan temporal lob epilepsi modelinde, 24.saatte GFAP ekspresyonu gözlemlendi. Glial fibriler asidik protein immünoreaktivitesi hipokampusta başlayıp, artış göstererek entorinal korteks, substantia nigra ve talamusta izlenmekteydi. Limbik ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde histopatolojik değişikliklerle GFAP ekspresyonu arasında anlamlı farklılık yokken, nöbet tipinden bağımsız olarak akut ve kronik dönemlerdeki GFAP ekspresyonu farklılık göstermekteydi ($p < 0.05$). Akut ve kronik dönemlerdeki GFAP ekspresyonları arasında farklılık olması, astrositlerin kainik asitin yarattığı nörotoksik etkiden bağımsız olarak epileptogenezde, reorganize olduklarını ve kronik dönemde bu yanıtın anlamlı olarak artışı ise reorganizasyonun uzun süre devam eden bir süreç olduğunu düşündürmektedir.

SUMMARY:

In recent years, the role of glial elements in epileptogenesis and astrocytic response to neural degeneration have been receiving increasing attention. Astrocytes play an important role in ionic hemostasis, neurotransmitter synthesis, trophic factor producing in epileptogenesis. Glial fibrillary acidic protein (GFAP), principle cytoskeletal filament of astrocyte, is used to assess the reactive state of astrocytes. Kainic-acid, a potent neurotoxic agent, produces severe seizures in rats and a pattern of hippocampal damage similar to humans with temporal lobe epilepsy by local and systemic application. Systemic administration of appropriate dose of kainic acid produces behavioral arrest, staring, masticatory movements, head nodding, loss of postural control, complex motor signs and frequently secondary generalisation occurs.

The study aim was investigation of astrocytic reorganisation in hippocampus, amygdala, thalamus, substantia nigra, entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy model.

Male Sprague Dawley rats weighing 200-250gr. were used in this study. Kainic acid (10mgr/kg) was injected intraperitoneally to 40 rats. Control animals (n:10), were injected with the corresponding amount of saline. The animals were observed during 6 hours after kainic acid administration and their behaviour was rated according to the following scale: 0: Normal behaviour , 1: Immobilisation, staring, wet dog shakes, 2: Mild clonic convulsion of forelimbs and heads, increased incidence of wet dog shakes, 3: Wet dog shakes, moderate seizure, hypersalivation, rearing, loss of postural control, 4: Prolonged generalized seizure, 5: Status epilepticus and excitus. According to the clinical pattern of seizures rats were divided into three groups as complex partial seizures, partial-secondary generalized seizure and status epilepticus. For comparing differences

between acute and chronic changes one group of animals 24 hours and the other group 3 weeks later were transcardially perfused with fixative which contains %4 paraformaldehyde, %0.1 picric acid under pentobarbital anaesthesia (50 mgr/kg) and then their brains were removed for both haemotoxilene eosine staining for histopathology and immunohistochemistry staining for glial fibrillary acidic protein to determine the astrocytic reactivity in mesial temporal structures involving epileptogenesis as hippocampus, pyriform/entorhinal cortex, amygdala, thalamus and substantia nigra.

The increasing severity and duration of seizures, neuronal degeneration especially in CA₃, CA₄ layers of hippocampus, amygdala, entorhinal/pyriform cortex, substantia nigra, thalamus was observed more extensive. There was no neuronal and astrocytic changing difference between acute and chronic states. The GFAP immuno reactivity was observed first hippocampus and entorhinal cortex and the spreading to thalamus, substantia nigra as directly proportional the severity of expression.

Hippocampal formation and amygdala play an essential role for semptomatology of temporal lobe epilepsy. There is a correlation between the degree of histopathologic changes and seizure severity, but no difference between acute and chronic histopathologic findings. Astrocytic response to neuronal degeneration is proliferation and increased expression of GFAP in epileptogenesis. The glial reaction after temporal lobe seizures in different brain regions is not related with the neurotoxicity of kainic acid.

Astrocytes show a new reorganisation in a chronic period during epileptogenesis.

In the new-future, much more studies have to be done to prove the exact role of astrocytes in any kind of neuronal damage as well as epileptogenesis.



KAYNAKLAR:

1. Porth C.M. Disorders of brain dysfunction. In Pathophysiology. Lipincott-Raven 1998 p: 910
2. Morrel M.J. Differential diagnosis of seizures. Neurologic clinics of North America Epilepsy I: Diagnosis and treatment. 1993; 11(4): 737-754
3. Adams R.D., Victor M., Ropper A.H. Epilepsy and other seizure disorder. In Principles of Neurology. 6th.ed. Mc Graw Hill, New York 1997 p: 313-344
4. Lechtenberg R. Seizures and epilepsy. In Seizure recognition and treatment. Churchill Livingstone, New York 1990 p 13-15
5. Hauser W.A., Kurland L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota 1935-1967. Epilepsia 1975; 16(1): 1-66
6. Aziz H., Güvener A., Akhtar S.W., Hasan K.Z. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: Population based study using identical protocols. Epilepsia 1997; 38(6):716-722.
7. ILAE Commission Report. The epidemiology of epilepsies: future directions. International League Against Epilepsy. Epilepsia 1997; 38(5): 614-618
8. Lüders H., Acharya J., Baumgartner C., Benbadis S., Bleasel A., Burgess R., Dinner D.S., Ebner A., Foldvary N., Geller E., Hamer H., Holthausen H., Kotagal P., Morris H., Meencke H.J., Noachtar S., Rosenow F., Sakamoto A., Steinhoff B.J., Tuxhorn I., Wyllie E. Semiological seizure classification. Epilepsia 1998; 39(9): 1006-1013
9. Engel J. Classifications of the international league against epilepsy: Time for reappraisal. Epilepsia 1998; 39(9): 1014-1017
10. Gates J.R., Gummit R.J. Partial seizures of temporal lobe origin. In Comprehensive Epileptology Raven Press Ltd. New York 1990 p:187-194
11. Engel J. Introduction to temporal lobe epilepsy. Epilepsy Research 1996; 26: 141-150
12. Schwartzkroin A.P. Orgins of the epileptic state. Epilepsia 1997; 38(8): 853-858
13. Fisher R.S. Animal models of epilepsies. Brain Research Reviews 1989; 14:245-278
14. Ben- Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: Mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. Neuroscience 1985; 14 (2) : 375-403

15. Tanaka T, Tanaka S, Fujita T, Takano K, Fukuda H, Sako H, Yonemasu Y.
Experimental complex partial seizures induced by a microinjection of kainic acid into limbic structures. *Prog. Neurobiol.* 1992; 38: 317-344
16. Sperk G. Kainic acid seizures in the rat. *Progress in Neurobiology* 1994; 42: 1-32
17. Khurgel M., Ivy G.O. Astrocytes in kindling: relevance to epileptogenesis *Epilepsy Research* 1996; 26: 163-175
18. Torre E.R., Lothman E., Steward O. Glial response to neuronal activity: GFAP-mRNA and protein levels are transiently increased in the hippocampus after seizures. *Brain Research* 1993; 631: 256-264
19. Ertekin C. Epilepsi. *Nöropatolojide Fizyopatoloji ve Tedavi. Bilgehan Matbaası, İzmir* 1987, s: 507-556
20. Meldrum B.S. Anatomy, physiology and pathology of epilepsy. *Lancet* 1990; 336: 231-234
21. Penfield W. Introduction: The physiology of epilepsy. *Advances in Neurology* 1975; 8: 1-9
22. Penfield W., Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain* Little Brown&Co. USA 1985 p:156-199
23. Chauvel P., Suzanne T. Role of Noradrenergic Ascending System in Extinction of Epileptic Phenomena. *Advances in Neurology* 1986; 44: 475-487
24. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. Hypothalamus and limbic system. In *Principles of neural science*. 3rd. Ed. Harvard University Press, USA, 1991; p: 750
25. Guyton A.C. Santral sinir sistemi fizyolojisi. *Fizyoloji 5.Baskı Güven Kitapevi Yayınları, Ankara.*1976; s: 531-541
26. Wheal H.V. Membrane electrophysiology of epileptiform activity in the hippocampus. *Acta Neurochirurgica* 1990; Suppl. 50, 6-13
27. Gürün S., Güvener A., Öge D., Kırçak V., Çağlar İ., Bilgin K. Epilepsi. *Sinir Hastalıkları Semiyolojisi Yargıçoğlu Matbaası, Ankara* 1982, s:523-556
28. Hopkins A., Shorvon S., Cascino G. Cellular mechanisms of epilepsies. In *Epilepsy. Chapman & Hall, London* 1995 p: 35-58
29. Greenamyre J.T, Porter R.H. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurology* 1994; 44 (supp 8): S7-13

30. Schwartzkroin A.P. Origins of the epileptic state. *Epilepsia* 1997; 38(8): 853-858
31. Heinemann U., Jones R.S.G. Neurophysiology. In *Comprehensive Epileptology*. Raven Press Ltd. New York 1990 p: 17-42.
32. Stafstrom C.E., Swinndt P.C., Crill W.E. Negative slope conductance due to a persistent subthreshold sodium current in cat neocortical neurons invitro. *Brain Res.* 1982; 235: 221-226.
33. Charlton MP., Smith S.J., Zucker RS. Role of presynaptic calcium ions and channels in synaptic facilitation and depression at the squid giant synapsis. *J.Physiol.* 1982; 323: 173-193
34. Stefani A., Spadoni F., Bernardi G. Voltage- Activated calcium channels: Targets of antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1997; 38(9): 959-965
35. Lothman E.W., Bertram E.H., Stringer J.L. Functional anatomy of hippocampal seizures. *Prog. Neurobiol.* 1991; 37: 1-82.
36. Calne D.B. Glutamate and epilepsy. *Neurology* 1994; 44(suppl 8): S5-S6.
37. Meldrum B.S. The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurology* 1994;44(Suppl 8) : S14-S23.
38. Epstein H.F. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *NEJM.* 1994;330(9):613-622
39. Hicks T.P, Conti F, Amino acids as the source of considerable excitation in cerebral cortex *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1996; 74: 341-361
40. Barnes J.M., Henley J.M. Molecular characteristics of excitatory amino acid receptors. *Prog. Neurobiol.* 1992; 39: 113-133
41. Sperk G, Lassman H, Kish S.J, Seitelberger F, Hornykiewicz O. Kainic acid induced seizures: Neurochemical and histopathological changes. *Neuroscience* 1984; 10 : 1301-1315.
42. Berger M, Ben-Ari Y. Autoradiographic visualisation of (³ H) kainic acid receptor subtypes in the rat hippocampus. *Neurosci. Lett.* 1983; 39: 237-242
43. Represa A, Trembley E, Ben-Ari Y. Kainate binding sites in the hippocampal mossy fibers: Localisation and plasticity. *Neuroscience* 1987; 20(3): 739-748.

44. Phelps S, Mitchell J, Wheal H.V. Changes to synaptic ultrastructure in field CA1 of the rat hippocampus following intracerebroventricular injection of kainic acid. *Neuroscience* 1991; 40 (3): 687-699
45. Holmes G.L. Epilepsy in the developing brain: Lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia* 1997; 38(1): 12-30.
46. Olsen R.W., Avoli M. GABA and epileptogenesis. *Epilepsia* 1997; 38(4): 399-407
47. Bormann J. Electrophysiology of GABA A and GABA B receptor subtypes. *Trends Neuroscience*. 1993; 16: 112-116.
48. Hablitz J.J., Thalman R.H. Conductance changes underlying a late synaptic hyperpolarisation in hippocampal CA₃ neurons. *J. Neurophysiol.* 1987; 58:160-179
49. Heinemann U., Hamon B., Konnerth A. GABA and baclofen reduce changes in extracellular free calcium in area CA₁ of the hippocampal slices. *Neurosci. Lett.* 1984; 47: 295-300.
50. Kapur J., Macdonald R.L. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA_A receptors. *J. Neurosci.* 1997; 17(19): 7532-7540
51. Engel J. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 1996; 26: 141-150
52. Armstrong D.D. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1993; 52(5): 433-443
53. Gloor P., Oliver A., Quensey L.F., Anderman F., Horowitz S. The role of the limbic system in experimental phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 1982; 129-144
54. Marks W.J., Laxer K.D. Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus. *Epilepsia* 1998; 39(7): 721-726
55. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
56. Mathern G.W, Babb T.L, Leite J.P, Pretorius J.K, Yeoman K.M, Kuhlman P.A, The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy *Epilepsy Research* 1996; 26: 151-161

- 57.Engel J. Inhibitory mechanisms of epileptic seizure generation. *Adv. Neurol.* 1995; 67: 157-171
- 58.Honer W.G., Beach T.G., Hu L., Berry K., Dorovini-Zis K., Moore G.R., Woodhurst B. Hippocampal synaptic pathology in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol.* 1994; 87: 202-210
- 59.Harvey A.S., Grattan S.J.D., Desmönd P.M., Chow C.W., Berkovic SF. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood. *Pediatric Neurol.* 1995; 12 (3): 201-206
- 60.Burt A.M. Limbic system. In *Textbook of neuroanatomy.* Saunders Company, Pennsylvania 1992 p: 479-501.
- 61.Bertram E.H. Functional anatomy of spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(1): 95-105
- 62.Lanerolle N.C., Kim J.H., Brines M.L. Cellular and molecular alterations in partial epilepsy. *Clin. Neurosci.* 1994; 2: 64-81
- 63.Gulyas A.I., Hajos N., Freund T.F. Interneurons containing calretinin are specialized to control other interneurons in the rat hippocampus. *J.Neurosci.* 1996; 16: 3397-3411.
- 64.Sloviter R.S., Nilaver G. Immunocytochemical localisation of GABA, cholecystokinin, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin like immunoreactivity in the area dentata and hippocampus of the rat. *J.Comp.Neurol.* 1987; 256: 42-60
- 65.Bartesaghi R. Hippocampal-entorhinal relationships: electrophysiological analysis of the ventral hippocampal projections to the ventral entorhinal cortex. *Neurosci.* 1994; 61(3): 457-466
- 66.Witter M.P., Groenewegen H.J., Lopes F.H., Lohman A.H.M. Functional organisation of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. *Prog. Neurobiol.* 1989; 33: 161-253
- 67.Rawlins J.N.P., Greens K.F. Lamellar organisation in the rat hippocampus. *Exp.Brain Research* 1977; 28: 335-344.
- 68.Swanson L.W., Sawchenko P.E., Cowan W.M. Evidence that the comissural, associational and septal projections of the regio inferior of the hippocampus arise from the same neurons. *Brain Research* 1980; 197: 207-212.

69. Milner T.A., Amaral D.G. Evidence for a ventral septal projection to the hippocampal formation of the rat. *Exp. Brain Res.* 1984; 55: 579-585.
70. Watson R.E., Edinger H.M., Siegel A. A(14 C)-2 Deoxyglucose analysis of the functional neural pathways of the limbic forebrain in the rat. III. The hippocampal formation. *Brain Res. Rev.* 1983; 5: 133-176
71. Prince DA., Salin P., Tseng GF, Hoffman S., Parada I. Axonal sprouting in epilepsy. *Advances in Neurology.* 1997; 72: 1-8
72. Masukawa L.M., O'Connor W.M., Burdette L.J., McGonigle P., Sperling M.R., O'Connor M.J., Uruna K. Mossy fiber reorganization and its possible physiological consequences in the dentate gyrus of epileptic humans. *Adv. Neurol.* 1997; 72: 53-68
73. Babb T.L. Axonal growth and neosynaptogenesis in human and experimental hippocampal epilepsy. *Adv. Neurol.* 1997; 72: 45-51
74. Stula T.P. Experimental models of temporal lobe epilepsy: New insights from the study of kindling and synaptic reorganization. *Epilepsia* 1990; 31(Suppl.3): S45-S54
75. Lanerolle N.C., Kim J.H., Robbins R.J., Spencer D.D. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Research* 1989; 495: 387-395
76. Represa A., Ben-Ari Y. Molecular and cellular cascades in seizure-induced neosynapse formation. *Adv. Neurol.* 1997; 72: 44
77. Sloviter R.S. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 1994; 35(6): 640-654
78. Quesada O., Hirsch J.C., Gozlan H., Ben-Ari Y., Bernard C. Epileptiform activity but not synaptic plasticity is blocked by oxidation of NMDA receptors in a chronic model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 1997; 26: 373-380
79. Dichter M.A. Basic mechanisms of epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(Suppl. 9): S2-S6
80. Avanzini G. Animal models relevant to human epilepsies. *Ital.J.Neurol.Sci* 1995; 16: 5-8
81. Buchhalter J. Animal models of inherited epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(Suppl. 3): S31-S41
82. Bragin A., Penttonen M., Buzsaki G. Termination of epileptic afterdischarge in the hippocampus *The Journal of Neuroscience* 1997; 17(7): 2567-2579

83. Fisher R.S., Alger B.E. Electrophysiological mechanisms of kainic acid induced epileptiform activity in the rat hippocampal slice. *J. Neurosci.* 1984; 4(5): 1312-1323
84. Wheal H.V. Membrane electrophysiology of epileptiform activity in the hippocampus. *Acta Neurochirurgica* 1990; Suppl 50: 6-13
85. White S.H. Clinical significance of animal seizure models and mechanism of action studies of potential antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl: S9-S17
86. Turski L., Cavalheiro E.A. Seizures induced by pilocarpin: Relevance in epilepsy
Current aspects of Neuroscience 1992; 4: 127-157
87. Tremblay E, Nitecke L, Berger M.L, Ben-Ari Y. Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in rat. I. Clinical, electrographic and metabolic observations. *Neuroscience* 1984; 13; 4: 1051-1072
88. Tanaka K., Graham S.H., Simon R.P. The role of excitatory neurotransmitters in seizure-induced neuronal injury in rats. *Brain Research* 1996; 737: 59-63
89. Ben-Ari Y, Tremblay E, Riche D, Ghilini G, Naquet R. Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentylentetrazole: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience* 1981; 6: 1361-1391
90. Lothman E. W, Collins R.C. Kainic acid induced limbic seizures: metabolic, behavioral, electroencephalographic and neuropathological correlates. *Brain Research* 1981; 218: 299-318
91. Sperk G, Lassmann H, Baran H, Seitelberger F, Hornykiewicz O. Kainic acid induced seizures: Dose relationship of behavioural, neurochemical and histopathological changes. *Brain Research* 1985; 338: 289-295
92. Schwob J.E, Fuller T, Price J.L, Olney J.W. Widespread patterns of neuronal damage following systemic or intracerebral injections of kainic acid : a histological study. *Neuroscience* 1980; 5: 991-1014
93. Nadler J. V, Cuthbertson G.J. Kainic acid neurotoxicity toward hippocampal formation: dependence on specific excitatory pathways. *Brain Res* 1980; 195(1): 47-56
94. Nadler J.V, Perry B.W, Gentry C, Cotman C.V. Degeneration of hippocampal CA3 pyramidal cells induced by intracerebroventricular kainic acid. *J. Comp. Neurol.* 1980; 192: 333-359.

95. Lassmann H, Petsche U, Kitz K, Bran H, Sperk G. The role of brain edema in epileptic brain damage induced by systemic kainic acid injection. *Neuroscience* 1984; 13(3): 691-704.
96. Franck J.E, Roberts D.L, Combined kainate and ischemia produces 'mesial temporal sclerosis' *Neurosci. Lett.* 1990; 118: 159-163
97. Nadler J.V, Evenson D.A, Smith E.M. Evidence from lesion studies for epileptogenic and nonepileptogenic neurotoxic interactions between kainic acid and excitatory innervation. *Brain Research* 1981; 201: 405-410.
98. Franck J.E., Schwartzkroin P.A. Do kainate lesioned hippocampi become epileptogenic? *Brain Research* 1985; 329: 309-313
99. Sperk G, Lassmann H, Baran H, Kish S.J, Seitelberger F, Hornykiewicz O. Kainic acid induced seizure: neurochemical and histopathological changes. *Neuroscience* 1983; 10: 1301-1315.
100. Leite J.P., Babb L.T., Pretorius J.K., Kuhlman P.A., Yeoman K.M., Mathern G.W. Neuron loss, mossy fiber sprouting, and interictal spikes after intrahippocampal kainate in developing rats. *Epilepsy Research* 1996; 26: 219-231.
101. Yang Q, Wang S, Hamberger A, Haglid K.G. Plasticity of granula cell-mossy fiber system following kainic acid induced seizures: an immunocytochemical study on neurofilament proteins *Neuroscience Research* 1996; 26: 57-64
102. Lowenstein D.H, Seren M.S, Longo F.M. Prolonged increases in neurotrophic activity associated with kainate-induced hippocampal synaptic reorganization *Neuroscience* 1993; 56: 597-604
103. Perez Y, Morin F, Beaulieu C, Lacaille J.C. Axonal sprouting of CA₁ pyramidal cells in hyperexcitable hippocampal slices of kainate-treated rats. *Eur. J. Neurosci.* 1996; 8: 736-748
104. Chakravarty D.N., Babb T.L., Chung CK., Mikuni N. Bilateral kainic acid lesions in the rat hilus induce non-linear additive mossy fiber neoinnervation *Neuroscience Lett.* 1997; 230: 175-178
105. Lothman E.W., Bertram E.H. Epileptogenic effects of status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34: S59-S70

106. Fisher R.S., Alger B.E. Electrophysiological mechanisms of kainic acid-induced epileptiform activity in the rat hippocampal slice. *J. Neurosci.* 1984; 4: 1312-1323
107. Takano K., Tanaka T., Fujita T., Nakai H., Yonemasu Y. Zonamide: Electrophysiological and metabolic changes in kainic acid induced limbic seizures in rats. *Epilepsia* 1995; 36(7): 644-648.
108. Wang Z., Chow S.Y. Effect of kainic acid on unit discharge in CA₁ area of hippocampal slice of DBA and C57 mice. *Epilepsia* 1994; 35(5): 915-921
109. Olney J.W., Fuller T., De Gubareff T. Acute dendrotoxic changes in the hippocampus of kainate treated rats. *Brain Res.* 1979; 176: 91-100.
110. Mathis C., Ungerer A. Comparative analysis of seizures induced by intracerebroventricular administration of NMDA, kainate and quisqualate in mice *Exp. Brain Res.* 1992; 88: 277-282
111. Heggli D., Malthe-Sprengsen D. Kainic acid neurotoxicity: effect of systemic injection on neurotransmitter markers in different brain regions. *Brain Res.* 1981; 230: 253-262
112. Berdichevsky E., Riveros N., Saez-Armass S., Orrego F. Kainate, n-methylaspartate and other excitatory amino acids increase calcium influx into rat brain cortex cells invitro. *Neurosci. Lett.* 1983; 36: 75-80.
113. Griffiths T., Evans M.C., Meldrum B.S. Intracellular calcium accumulation in rat hippocampus during seizures induced by bicuculline or L-allylglycine. *Neuroscience* 1983; 10: 385-395
114. Friedman L.K., Pellegrini-Giampietro D.E., Sperber E.F., Bennett M.V.L., Moshe S.L., Zukin R.S. Kainate-induced status epilepticus alters glutamate and GABA_A receptor gene expression in adult rat hippocampus: An in situ hybridization study *J. Neurosci.* 1994; 14: 2697-2707
115. Wilson C.L., Maidment N.T., Shomer M.H., Behnke E.J., Ackerson L., Fried I., Engel J. Comparison of seizure related amino acid release in human epileptic hippocampus versus a chronic, kainate rat model of hippocampal epilepsy. *Epilepsy Research* 1996; 26: 245-254
116. Tanaka K., Simon R. The pattern of neuronal injury following seizures induced by intranigral kainic acid. *Neurosci. Lett.* 1994; 176: 205-208

117. Stone T.W. Sensitivity of hippocampal neurones to kainic acid, and antagonism by kynureate. *Br.J.Pharmacol.* 1990; 101: 847-852
118. Wu H., Turski W.A., Ungerstedt U., Schwarcz. Systemic kainic acid administration in rats: Effects on kynurenic acid production in vitro and in vivo. *Exp. Neurol.* 1991; 113: 47-52
119. Monaghan D.T., Cotman C.W. The distribution of (3H) kainic acid binding sites in rat CNS as determined by autoradiography. *Brain Research* 1982; 252: 91-100
120. Kürschner V.C., Petrucci R.L., Golden G.T., Berrettini W.H., Ferraro T.N. Kainate and AMPA receptor binding in seizure-prone and seizure resistant inbred mouse strains. *Brain Research* 1998; 780: 1-8
121. Virgili M., Migani P., Contestabile A., Barnabei O. Protection from kainic acid neuropathological syndrome by NMDA receptor antagonists: Effect of MK-801 and CGP 39551 on neurotransmitter and glial markers. *Neuropharmacol.* 1992; 31: 469-474
122. Petito C.K., Schaefer J.A., Plum F. Ultrastructural characteristics of the brain and blood-brain barrier in experimental seizures. *Brain Res.* 1977; 127: 251-267
123. Nitecka L., Trembley E., Charton G., Bouillot J.P., Berger M.L., Ben-Ari Y. Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in rat. II. Histopathologic Sequela. *Neuroscience* 1984; 13 (4): 1073-1094
124. Najm I.M., Wang Y., Hong S.C., Lüders H.O., Ng T.C., Comair Y.G. Temporal changes in proton MRS metabolites after kainic acid induced seizures in rat brain. *Epilepsia* 1997; 38(1): 87-94.
125. Le Gal Le Salle G. Long lasting and sequential increase of c-fos oncoprotein expression in kainic acid induced status epilepticus. *Neurosci. Lett.* 1988; 88: 127-130
126. Vass K., Berger M.L., Nowak T.S. Jr., Welch W.J., Lassmann H. Induction of stress protein hsp 70 in nerve cells after status epilepticus in the rat. *Neurosci. Lett.* 1989; 100: 259-264
127. Willoughby J.O., Mackenzie L., Medvedev A., Hiscock J.J. Fos induction following systemic kainic acid: early expression in hippocampus and later widespread expression correlated with seizure. *Neuroscience* 1997; 77: 379-392

- 128.Zhang X., Salle G.L., Ridoux V., Yu P.H., Ju G. Prevention of kainic acid-induced limbic seizures and fos expression by the GABA-A receptor agonist Muscimol. *Europ. J. Neurosci.* 1997; 9: 29-40
- 129.Ferrer I., Planas A.M., Pozas E. Radiation induced apoptosis in developing rats and kainic acid induced excitotoxicity in adult rats are associated with distinctive morphological and biochemical C-Jun/AP-1 (N) expression. *Neuroscience* 1997; 80(2): 449-458.
- 130.Kondo T., Sharp F.R., Honkaniemi J., Mikawa S., Epstein C.J., Chan P.H. DNA fragmentation and prolonged expression of c-fos, c-jun, and hsp 70 in kainic acid-induced neuronal cell death in transgenic mice overexpressing human CuZn-superoxide dismutase. *Cereb. Blood Flow Met.* 1997; 17: 241-256
- 131.Weiss S., Cataltepe O., Cole A.J. Anatomical studies of DNA fragmentation in rat brain after systemic kainate administration. *Neuroscience* 1996; 74: 541-551
- 132.Popovici T., Represa A., Crepel V., Barbin G., Beaudoin M., Ben-Ari Y. Effects of kainic acid induced seizures and ischemia on c-fos like proteins in rat brain. *Brain Res.* 1990; 536: 183-194
- 133.Lehmann A., Hagberg H., Jacobson I., Hamberger A. Effects of status epilepticus on extracellular amino acids in the hippocampus. *Brain Res.* 1985; 359: 147-151
- 134.Douglass J., Grimes L., Shook J., Lee P.H.K., Hong J.S. Systemic administration of kainic acid differentially regulates the levels of pro dynorphin and proenkephalin messenger RNA and peptides in the rat hippocampus. *Molec. Brain Res.* 1991; 9: 79-86
- 135.Marksteiner J., Ortler M., Bellmann R., Sperk G. Neuropeptide Y biosynthesis is markedly induced in mossy fibers during temporal lobe epilepsy of the rat. *Neurosci. Lett.* 1990; 112: 143-148
- 136.Marksteiner J., Wahler R., Bellmann R., Ortler M., Krause J.E., Sperk G. Limbic seizures cause pronounced changes in the expression of neurokinin B in the hippocampus of the rat. *Neuroscience* 1992; 49: 383-395
- 137.Okazaki M.M, Nadler J.V. Protective effects of mossy fiber lesions against kainic acid-induced seizures and neuronal degeneration. *Neuroscience* 1988; 26 (3), 763-781.

138. Yang Q., Wang S., Hamberger A., Haglid K.G. Plasticity of granule cell-mossy fiber system following kainic acid induced seizures: an immunocytochemical study on neurofilament proteins. *Neurosci. Res.* 1996; 26: 57-64
139. Kar S., Dore S., Chabot G.J., Quiron R. Systemic administration of kainic acid induces selective time dependent decrease in insulin like growth factor I, insulin like growth factor II insulin receptor binding sites in adult rat hippocampal formation. *Neuroscience* 1997; 80(4): 1041-1055
140. Gall C.M., Lauterborn J.C., Guthrie K.M., Stinis C.T. Seizures and the regulation of neurotrophic factor expression: Associations with structural plasticity in epilepsy. *Adv. Neurol.* 1997; 72: 9-24
141. Sperber E.F., Haas K.Z., Stanton P.K., Moshe S.L. Resistance of the immature hippocampus to seizure-induced synaptic reorganization. *Dev. Brain Res.* 1991; 60: 88-93
142. Tremblay E., Nitecke L., Berger M.L., Ben-Ari Y. Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in rat. I. Clinical, electrographic and metabolic observations. *Neuroscience* 1984; 13; 4: 1051-1072
143. Stafstrom C.E., Chronopoulos A., Thurber S., Thomson J.L., Holmes G.L. Age dependent cognitive and behavioral deficits after kainic acid seizures. *Epilepsia* 1993; 34(3): 420-432
144. Sarkisian M., Tandon P., Liu Z., Yang Y., Hori A., Holmes G.L., Stafstrom C.E. Multiple kainic acid seizures in the immature and adult brain :Ictal manifestations and long term effects on learning and memory. *Epilepsia* 1997; 38(11): 1157-1166.
145. Eddleston M., Mucke L. Molecular profile of reactive astrocytes-implications for their role in neurologic disease. *Neurosci.* 1993; 54: 15-36
146. Chao C.C., Hu S., Peterson P.K. Glia, Cytokines, and Neurotoxicity. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1995; 9: 189-205
147. Norton W.T., Aquino D.A., Hozumi I., Chiu F.C., Brosnan C.F. Quantitative Aspects of Reactive Gliosis: A Review. *Neurochem. Res.* 1992; 17-9: 877-885
148. Dussart I., Marty S., Peschanski M. Glial changes following an excitotoxic lesion in the CNS-II. astrocytes. *Neuroscience* 1991; 45: 541-549

149. Minghetti L., Levi G. Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanoids and nitric oxide. *Prog. Neurobiol.* 1998; 54: 99-125
150. Vital A., Marchal C., Loiseau H., Rougier A., Pedespan J.M., Rivel J., Vital C. Glial and neuronogial malformative lesions associated with medically intractable epilepsy. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 196-201
151. Hertz L. Features of astrocytes function apparently involved in the response of the central nervous system to ischemia-hypoxia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1981;1: 143-
152. Dugan L.L., Bruno V.M.G., Amagasa S.M., Giffard R.G. Glia modulate the response of murine cortical neurons to excitotoxicity: Glia exacerbate AMPA neurotoxicity. *J. Neurosci.* 1995; 15: 4545-4555
153. Bruno V., Sureda F.X., Storto M., Casabona G., Caruso A., Knopfel T., Kuhn R., Nicoletti F. The neuroprotective activity of group II metabotropic glutamate receptors requires new protein synthesis and involves a glial-neuronal signaling. *J. Neurosci.* 1997; 17(6): 1891-1897
154. Wilson J.X. Antioxidant defense of the brain: a role for astrocytes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1997; 75: 1149-1163
155. Hatten M.E., Liem R.K.H. Astroglial cells provide a template for the positioning of developing cerebellar neurons invitro. *J. Cell Biol.* 1981; 90: 622-680
156. Gourmala N.G., Buttini M., Limonta S., Sauter A., Boddeke H.W.G.M. Differential and time-dependent expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA by astrocytes and macrophages in rat brain: effects of ischemia and peripheral lipopolysaccharide administration . *J. Neuroimm.* 1997; 74: 35-44
157. Coles J.A., Abbott N.J. Signalling from neurones to glial cells in invertebrates. *Trends Neurosci.* 1996; 19: 358-362
158. Venance L.V., Stella N., Glowinski J., Giaume C. Mechanism involved in initiation and propagation of receptor-induced intercellular calcium signaling in cultured rat astrocytes. *J. Neurosci.* 1997; 17(6): 1981-1992
159. Liedtke W., Edelman W., Bieri P.L., Chiu F.C., Cowan N.J., Kucherlapati R., Raine C.S. GFAP is necessary for the integrity of CNS white matter architecture and long-term maintenance of myelination. *Neuron* 1996; 17: 607-615

160. Stringer J.L. Repeated seizures increase GFAP and vimentin in the hippocampus. *Brain Res.* 1996; 717: 147-153
161. Kelley M.S., Steward O. The role of postlesion seizures and spreading depression in the upregulation of glial fibrillary acidic protein mRNA after entorhinal cortex lesions. *Exp. Neurol.* 1996; 139: 83-94
162. Araneda S., Silva-Barrat C., Menini C., Naquet R. High expression of noradrenaline, choline acetyltransferase and glial fibrillary acidic protein in the epileptic focus consecutive to GABA withdrawal. An immunocytochemical study. *Brain Research* 1994; 655: 135-146
163. Steward O., Kelley M.S., Schauwecker P.E. Signal that regulate astroglial gene expression: Induction of GFAP mRNA following seizures or injury is blocked by protein synthesis inhibitors. *Exp. Neurol.* 1997; 148: 100-109
164. Kraig R.P., Jaeger C.B. Ionic concomitants of astroglial transformation to reactive species. *Stroke* 1990; 21(Suppl III): 184-187
165. Janigro D., Gasparini S., D'Ambrosio R., McKhann G., DiFrancesco D. Reduction of K⁺ uptake in glia prevents long-term depression maintenance and causes epileptiform activity. *J. Neurosci.* 1997; 17(8): 2813-2824
166. Hawrylak N., Chang F.L., Greenough W.T. Astrocytic and synaptic response to kindling in hippocampal subfield CA1. II. Synaptogenesis and astrocytic process increases to in vivo kindling *Brain Res.* 1993; 603: 309-316
167. Mitchell J., Sundstrom L.E., Wheal H.V. Microglial and astrocytic cell responses in the rat hippocampus after an intracerebroventricular kainic acid injection. *Exp. Neurol.* 1993; 121: 224-230
168. Hansen A., Jorgensen O.S., Bolwig T.G., Barry D.I. Hippocampal kindling alters the concentration of glial fibrillary acidic protein and other marker proteins in rat brain. *Brain Res.* 1990; 531: 307-311
169. Taniwaki Y., Kato M., Araki T., Kobayashi T. Microglial activation by epileptic activities through the propagation pathway of kainic acid-induced hippocampal seizures in the rat. *Neuroscience* 1996; 217: 29-32

170. Swanson R.A., Liu J., Miller J.W., Rothstein J.D., Farrell K., Stein B.A., Longuemare M.C. Neuronal regulation of glutamate transporter subtype expression in astrocytes. *J. Neurosci.* 1997; 17: 932-940
171. Haak L.L., Heller C.H., Pol A.N. Metabotropic glutamate receptor activation modulates kainate and serotonin response in astrocytes. *J. Neurosci.* 1997; 17(5): 1825-1837.
172. Salm A.K., McCarthy K.D. The evidence for astrocytes as a target for central noradrenergic activity: expression of adrenergic receptors. *Brain Res. Bull.* 1992; 29: 265-275
173. Niquet J., Jorquera I., Ben-Ari Y., Represa A. Proliferative astrocytes may express fibronectin-like protein in the hippocampus of epileptic rats. *Neuroscience Letters* 1994; 180: 13-16
174. Niquet J., Jorquera I., Ben-Ari Y., Represa A. NCAM immunoreactivity on mossy fibers and reactive astrocytes in the hippocampus of epileptic rats. *Brain Res.* 1993; 626: 106-116
175. Sola C., Tusell J.M., Serratos J. Calmodulin is expressed by reactive microglia in the hippocampus of kainic acid-treated mice. *Neuroscience* 1997; 81(3): 699-705
176. Fleiss J.L. The analysis of data from matched samples. In *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Wiley Interscience Publication, New York 1973 p: 77-78
177. Bekiroğlu N. Açıklamalı Biyoistatistik Terimleri Sözlüğü. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 1998 s:94-95
178. Pan E., Stringer J.L. Role of potassium and calcium in the generation of cellular bursts in the dentate gyrus. *J. Neurophysiol.* 1997; 77: 2293-2299
179. Lothman E.W., Bertram E.H. Epileptogenic effects of status epilepticus *Epilepsia* 1993; 34(Suppl. 1): S59-S70
180. Wasterlain C.G., Fujikawa D.G., Penix L., Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl 1): S37-S53
181. Halliday G.M., Cullen K.M., Kril J.J., Harding A.J., Harasty J. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunohistochemistry in human cortex: a quantitative study using different antisera. *Neurosci. Lett.* 1996; 209: 29-32

- 182.Represa A., Niquet J., Charriaut C., Ben-Ari Y. Reactive astrocytes in the kainic acid-damaged hippocampus have the phenotypic features of type-2 astrocytes. *J.Neurocytol.* 1993; 22: 299-310
- 183.Ogawa M., Araki M., Nagatsu I., Yoshida M. Astroglial cell alteration caused by neurotoxins: Immunohistochemical observations with antibodies to glial fibrillary acidic protein, laminin, and tyrosine hydroxylase. *Exp. Neurol.* 1989; 106: 187-196.



EK-1**ULUSLARARASI NÖBET SINIFLAMASI*****I. Parsiyel (fokal) Nöbetler****A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybolmamıştır)****1. Motor belirtilerin bulunduğu**

- a. Jacksonien yürüyüşle birlikte olmayan fokal motor
- b. Jacksonien yürüyüşle birlikte olan fokal motor
- c. Versiv
- d. Postural
- e. Fonatuar (seslendirme ve konuşmanın kesilmesi)

2. Somatosensory veya özel duysal semptomlarla birlikte

- a. Somatosensory
- b. Vizüel
- c. Odituar
- d. Olfaktor
- e. Gustatuar
- f. Vertijinöz

3. Otonomik semptom veya belirtilerle birlikte olanlar (epigastrik his, solgunluk, terleme, kızarma, tüylerin dikilmesi, pupil dilatasyonu gibi)**4. Psikişik semptomlarla birlikte olanlar (yüksek beyin fonksiyonları bozukluğu).**

Nadiren bilinci etkilemeden görülürler ve daha sıklıkla kompleks parsiyel nöbet şeklinde ortaya çıkarlar.

- a. Disfazik
- b. Dismnezik (örn: deja vu)
- c. Kognitif (örn: rüya benzeri durumlar, zaman hissinde değişiklikler)
- d. Affektif (örn: korku, öfke)
- e. İllüzyon (örn: makropsi)
- f. Gelişmiş halüsinasyonlar (örn: müzik, görüntüler)

B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç etkilenimi ile birlikte, bazen basit semptomlarla başlarlar).**1. Basit parsiyel başlangıcı takiben bilinç bozukluğu görülür.**

- a. Basit parsiyel özellikleri takiben bilincin bozulduğu durumlar
- b. Otomatizmla birlikte olanlar.

C. Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler

1. Jeneralize nöbetlere dönüşen basit parsiyel nöbetler
2. Jeneralize nöbetlere dönüşen kompleks parsiyel nöbetler
3. Kompleks parsiyel nöbetlere, daha sonra da jeneralize nöbetlere dönüşen basit parsiyel nöbetler

II. Jeneralize nöbetler (Konvülsiv ve ya konvülsiv olmayan)

A. Absans nöbetleri

1. Tipik absanslar, yalnız başına veya diğerleri ile birlikte
 - a. Sadece bilinç bozukluğunun olduğu nöbetler
 - b. Hafif derecede klonik kasılmalarla birlikte olan nöbetler
 - c. Tonik kasılmalarla birlikte olan nöbetler
 - d. Klonik kasılmalarla birlikte olan nöbetler
 - e. Otomatizmayla birlikte olan nöbetler
 - f. Otonomik özelliklerle birlikte olan nöbetler
2. Atipik absans
 - a. A.1'de anlatılan nöbetler daha belirgin ortaya çıkmıştır.
 - b. Nöbetin başlangıç ve / veya bitişi ani değildir.

B. Myoklonik nöbetler

C. Klonik nöbetler

D. Tonik nöbetler

E. Tonik-klonik nöbetler

F. Atonik nöbetler

III. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

IV. Son kısım; Nöbetlerin tekrarlama özelliklerine (düzenli düzensiz aralarla) veya nöbeti ortaya çıkaran tetik çekici olaylara göre sınıflandırma.

* Comission on classification and terminology of the International League against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic sendromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399