



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE ÇOK DÜŞÜK
FREKANSLI ELEKTROMANYETİK ALANIN NÖBET
SONRASI OLUŞAN KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞU
VE ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

KADER GÜLMEZ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
SİNİRBİLİM
ANA BİLİM DALI**

SIVAS-2020

**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE
OLUŞTURULAN DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE ÇOK
DÜŞÜK FREKANSLI ELEKTROMANYETİK ALANIN NÖBET
SONRASI OLUŞAN KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞU
VE ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

KADER GÜLMEZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SİNİRBİLİM
ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYŞE DEMİRKAZIK**

SIVAS-2020

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (CÜBAP Proje No: T-841)

ÖZET

SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE ÇOK DÜŞÜK FREKANSLI ELEKTROMANYETİK ALANIN NÖBET SONRASI OLUŞAN KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞU VE ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Kader GÜLMEZ
Yüksek Lisans Tezi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Sinirbilim Ana Bilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Ayşe DEMİRKAZIK
2020, 62 sayfa

Bu araştırmada amacımız, pentilentetrazol (PTZ) ile deneysel epilepsi modeli oluşturulan sıçanlarda çok düşük frekanslı elektromanyetik alanın (EMA) epileptik nöbetlerin sebep olduğu kognitif fonksiyon bozuklukları ve analjezi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmada Wistar Albino 24 erkek sıçanlar kullanılarak dört grup oluşturuldu. EMA gruplarına 7 gün boyunca 50 Hz frekansta 5 mT şiddetinde EMA uygulandı. Pentilentetrazol gruplarına akut tek doz (45 mg/kg) PTZ enjeksiyonu yapılarak nöbet kaydedildi. Tüm gruplara kognitif fonksiyon testleri (pasif sakınma ve açık alan testi) ve termal analjezi testleri (hot plate ve tail flick) yapıldı. Hipokampus ve korteks dokuları total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviye (TAS) analizleri için ELISA yöntemi kullanılarak biyokimyasal açıdan değerlendirildi.

Bulgular, öğrenme ve kısa süreli bellek düzeyinde anlamlı bir farklılık kayıt edildi ($p < 0,001$). PTZ grubunda analjezi latansı azalırken ($p < 0,05$), ÇDF-EMA ve ÇDF-EMA+PTZ grubunda analjezi latansı arttı ($p < 0,001$). Her iki PTZ grubunda da hipokampüsteki total oksidan seviye (TOS) arttığı gözlemlendi ($p < 0,001$).

Sonuç olarak, Çok düşük frekanslı elektromanyetik alanın (ÇDF-EMA) epilepsi kaynaklı kognitif fonksiyon bozukluklarını azaltıcı etkisi bulunmaktadır. ÇDF-EMA analjezi süresinin uzamasına sebep olmaktadır. Bu proje CÜBAP tarafından desteklenmiştir.(Proje No T-841)

Anahtar Kelimeler: Pentilentetrazol, Epilepsi, Kognitif Fonksiyon, Analjezi, Çok Düşük Frekanslı Elektromanyetik Alan (ÇDF-EMA)

ABSTRACT

THE THE EFFECTS OF EXPERIMENTAL EPILEPSY WITH PENTILENTETRAZOL IN RATS ON THE IMPACT OF EXPERIMENTAL EPILEPSY MODEL WITH EXTREMELY LOW FREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELD ON THE IMPACT OF COGNITIVE FUNCTION DISORDER AND ANALGESIA AFTER SEIZURE

Kader GULMEZ
Master of Science Thesis
Health Sciences Institute
Department of Neuroscience
Supervisor: Prof. Dr. Ayşe DEMIRKAZIK,
2020, 62 pages

In this study, our aim is to investigate the effects of very low frequency electromagnetic field (EMA) on cognitive dysfunctions and analgesia caused by epileptic seizures in rats with experimental epilepsy model with pentylenetetrazole (PTZ).

Four groups were formed using Wistar Albino 24 male rats. EMA at 50 Hz frequency and 5 mT intensity was applied to the EMA groups for 7 days. Seizures were recorded with an acute single dose (45 mg / kg) PTZ injection to the pentylenetetrazole groups. Cognitive function tests (passive avoidance and open field test) and thermal analgesia tests (hot plate and tail strike) were performed in all groups. Hippocampal and cortex tissues were biochemically evaluated using ELISA method for total oxidant level (TOS) and total antioxidant level (TAS) analysis.

There was a significant difference in findings, learning, and short-term memory ($p < 0.001$). While analgesia latency decreased in PTZ group ($p < 0.05$), analgesia latency increased in DFF-EMA and DFF-EMA + PTZ groups ($p < 0.001$). It was observed that the total oxidant level (TOS) in the hippocampus increased in both PTZ groups ($p < 0.001$).

As a result, extremely low frequency electromagnetic field (ELF-EMF) has a reducing effect on cognitive dysfunctions caused by epilepsy. ELF-EMF causes prolongation of analgesia. This project was supported by CÜBAP (Project No T-841)

Key words: Pentylenetetrazole, Epilepsy, Cognitive Function, Analgesia, Extremely Low Frequency Electromagnetic Field (ELF-EMF)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	.ii
ABSTRACT.....	.iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar.....	.vi
KISALTMALAR.....	.ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİLEPSİ.....	3
2.1.1. KRONOLOJİK LİTERATÜR BİLGİSİ.....	4
2.1.2. EPİLEPSİNİN SINIFLANDIRMASI.....	5
2.1.3. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ.....	10
2.2. KOGNİTİF (BİLİŞSEL) FONKSİYONLAR.....	15
2.2.1. BİLİNÇ.....	16
2.2.2. ORYANTASYON.....	16
2.2.3. DİKKAT.....	16
2.2.4. BELLEK.....	19
2.2.5. ALGI.....	20
2.2.6. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ.....	20
2.2.7. EPİLEPSİ VE KOGNİTİF FONKSİYON.....	20
2.3. AĞRI.....	22
2.3.1. NOSİSEPTİF AĞRI.....	23
2.3.2. NÖROPATİK AĞRI.....	24
2.4. ELEKTROMANYETİK ALAN (EMA).....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	29
3.2. ELEKTROMANYETİK ALANA MARUZİYET.....	31
3.3. KOGNİTİF FONKSİYON TESTLERİ.....	32
3.3.1. PASİF SAKINMA TESTİ.....	32
3.3.2. AÇIK ALAN TESTİ.....	33
3.4. TERMAL ANALJEZİ TESTLERİ.....	34
3.4.1. TAIL FLICK TESTİ.....	34
3.4.2. HOT PLATE TESTİ.....	35

3.5. PTZ İLE EPİLEPSİ MODELİNİN OLUŞTURULMASI.....	36
3.6. CERRAHİ İŞLEM.....	36
3.7. TOTAL ANTİOKSİDAN (TAS) ÖLÇÜMÜ ve TOTAL OKSİDAN (TOS) ÖLÇÜMÜ.....	37
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL (PTZ) İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİ.....	39
4.2. ÇOK DÜŞÜK FREKANSLI EMA VE AÇIK ALAN TESTİ.....	39
4.3. ÇOK DÜŞÜK FREKANSLI EMA VE PASİF SAKINMA.....	40
4.4. ÇOK DÜŞÜK FREKANSLI EMA VE ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİLERİ.....	41
4.5. ÇOK DÜŞÜK FREKANSLI EMA VE TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS) VE TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS) ÜZERİNE ETKİLERİ.....	43
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	62

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1: Nöbet ve Epilepsi Farkı.	3
Şekil 2: ILAE 2017 Nöbet Sınıflandırması.	5
Şekil 3: Deneysel in-vivo Epilepsi Modelleri.	10
Şekil 4: Dikkat Matrisinin Üç Bileşeni.	18
Şekil 5: Selenoid içinde Oluşturulan Modülasyonlu Manyetik Alan.	28
Şekil 6: Deneysel Grupları.	29
Şekil 7: Deneysel Temel Aşamaları.	31
Şekil 8: Elektromanyetik Alana Maruziyet.	32
Şekil 9: Elektromanyetik Alan Cihazı.	32
Şekil 10: Pasif Sakınma Cihazı.	33
Şekil 11: Açık Alan Test Düzenegi.	34
Şekil 12: Tail Flick Ölçümü.	35
Şekil 13: Hot Plate Ölçümü.	35
Şekil 14: Pentilentetrazol Enjeksiyonu.	36
Şekil 15: Modifiye Racine Skalası ile Nöbet Evrelerinin Belirlenmesi.	36
Şekil 16: Beyin Dokularının Çıkarılması.	37
Şekil 17: Total antioksidan seviye (TAS) ve Total oksidan seviye (TOS) ölçümü.	38
Şekil 18: Bulgular 1.	40
Şekil 19: Bulgular 2.	41
Şekil 20a: Bulgular 3.	42
Şekil 20b: Bulgular 4.	42
Şekil 21: Bulgular 5.	43
Şekil 22: Bulgular 6.	44

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo 1: Deneysel Epilepsi Modellerinde Kullanılan Kimyasallar.	11
Tablo 2: Racine Skalası.	15
Tablo 3: Dikkat ile İlişkili Süreçler.	17
Tablo 4: Epilepside Kognisyonu Etkileyen Faktörler.	21
Tablo 5: Ağrı Sınıflandırması.	23
Tablo 6: Grupların Epileptik Davranış Parametreleri.	39



KISALTMALAR

AEI	Antiepileptik İlaç
ARAS	Arasdan Retiküler Aktive Edici Sistem
ÇDF-EMA	Çok Düşük Frekanslı Elektromanyetik Alan
EMA	Elektromanyetik Alan
EEG	Elektroensefalografi
ELF	Aşırı düşük frekans (Extremely low frequency)
GABA	Gama Aminobütirik Asit
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
İP	İntraperitoneal
İMJ	İlk Miyoklonik Jerk
JTK	Jeneralize Tonik Klonik
LTP	Long-term potentiation
MA	Manyetik Alan
MDA	Malondialdehit
MES	Maksimal Elektroşok Nöbetleri
mT	Militesla
MWM	Morris water maze
NMDA	N-metil-D-aspartik asit
PTZ	Pentilentetrazol
RAS	Retiküler aktive edici sistem
TAS	Total antioksidan seviye
TLE	Temporal lob epilepsisi
TOS	Total oksidan seviye

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde teknolojik gelişmelerle birlikte ortaya çıkan elektronik cihazların kullanım alanlarının artması ve yaygınlaşması ile elektromanyetik alana (EMA) maruziyet de artmıştır. Teknolojik gelişmeler sonucunda, elektromanyetik alana maruz kalan canlılardaki biyolojik değişiklikler araştırma konusu olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan son 10 yıllık çalışmalar elektromanyetik alanın insan sağlığı üzerindeki etkilerinin belirlenmesini amaçlamaktadır. Yapılan çalışmalarda aynı zamanda elektromanyetik alanın merkezi sinir sistemi üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Gerbiller ile yapılan çalışmada elektromanyetik alanın iskemiye bağlı motor hiperaktivite gelişimini inhibe ettiği saptanmıştır. Elektromanyetik alanın kognisyon ve sinir sistemi fonksiyonu üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir [1].

Elektromanyetik alanın biyolojik sistemler üzerindeki etkilerinden biri oksidatif strestir. Malondialdehit (MDA) birçok durumda oksidatif stresin en sık kullanılan biyobelirtecidir. Total Antioksidan seviyeleri (TAS) ve Total Oksidan Seviyeleri (TOS) genel oksidasyon ve antioksidanların aktivitesi belirlemek açısından önemli parametrelerdir. Elektromanyetik alanların nörotransmitter ve nöromodülatör sistemleri protein ekspresyonlarının modüle edilmesi ile düzenlediği ve bu sayede nöroprotektif etkiye sebep olduğu ve beyindeki oksidatif hasarı azalttığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar beyindeki bazı kimyasalların indüklenmesi neticesinde sonucunda üretim veya geri alım mekanizmalarındaki değişiklikler kognitif fonksiyonların ve davranış değişimine ve oryantasyona da etki ettiğini göstermiştir. Bellek oluşumu da beyinde üretilen bazı kimyasal maddeler neticesindedir. Uzamsal bellek bir kısa süreli hafıza çeşitidir. Literatürde deney hayvanlarında kullanılan Morris water maze (MWM) testi deneğin uzamsal hafızası, ilgili öğrenme ve hafıza biçimlerinin incelenmesi için uygun bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Pasif sakınma testi deneğin pasif öğrenme ve hafıza ile ilgili incelenmesi için kullanılan bir uygulamadır. Deney hayvanlarında tasarlanan hastalık modellemelerinde manyetik stimülasyonların fizyolojik fonksiyonlarda düzenlemelere sebep olduğu ve tedavi edici etkilerinin var olduğu belirtilmiştir. Parkinson, ağrı, depresyon ve Huntington gibi hastalıkların tedavilerinde ve serebral iskeminin azalmasında manyetik alanın olumlu etkileri gözlemlenmiştir [1, 2, 3, 4]. Çok düşük frekanslı manyetik alanların analjezik etkileri ile ilgili ilk bilgileri Ossenkopp ve ark. 1985 yılında farelerde yapmış oldukları bir çalışma ile ortaya koymuşlardır. Daha sonra, Kavaliers ve ark.

toprak solucanı *Cepaea nemoralis* ile yaptıkları elektromanyetik alan çalışmalarında bu bulguları desteklemişlerdir [5]. Çok düşük frekanslı EMA'nın (ÇDF EMA) sağlıklı sıçanlarda analjezi üzerine mevcut bilinen ağrı yolları üzerinden etki ettiğine dair çalışmalar mevcuttur [98,99]. Literatürde kognitif bozukluklardaki düzelmenin ya da analjezi etkinlik ilişkisinin total oksidan ve antioksidan seviyeleri üzerinden olduğunu gösteren çalışmalar yer almaktadır. Karimi ve arkadaşları ÇDF-EMA uyguladıkları sıçanların serumlarında MDA, TAS VE TOS artışı gözlemledi [1] .

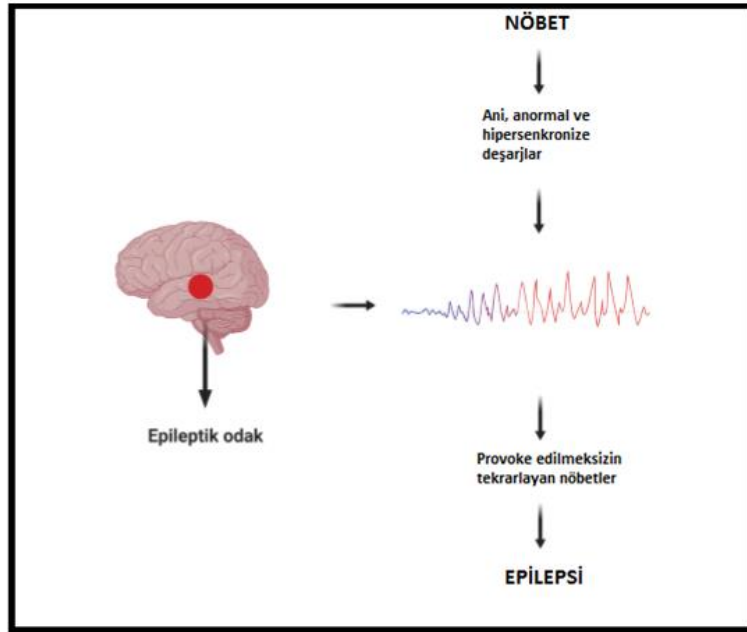
Bu çalışmada ÇDF-EMA'nın epilepsi kaynaklı kognitif fonksiyon bozukluklarını ve analjeziyi azaltabileceği görüşü ileri sürülmüştür. Bu nedenle bu çalışmada amacımız, PTZ ile oluşturulan deneysel Epilepsi modelinde çok düşük frekanslı elektromanyetik alanın epileptik nöbet sonrası kognitif fonksiyonlar ve analjezi üzerine etkilerini total oksidan ve antioksidan düzeyi üzerinden belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

Epilepsi kortikal nöronların artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan (nöronal hipereksitabilite) ve bu elektriksel deşarjların aşırı ve anormal olması sonucunda da ani, tetiklenmemiş ve tekrarlayıcı epileptik nöbetlerle karakterize olan kronik ve nörolojik bir bozukluktur [6]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2010 yılına ait güncel verilerine göre ölümle sonuçlanan hastalıklar arasında en üst sırada nörolojik bozukluklar yer almaktadır. Ayrıca yeryüzünde %90'ı gelişmekte olan ülkelerden oluşmak üzere yaklaşık olarak 50 milyon insan epilepsi hastalığı ile mücadele etmekte ve ülkemizde bu değer yaklaşık 750 bin epilepsi hastasını ifade etmektedir [7]. Nöbetler epilepsiye ait bulgulardır ve her 10 bireyden 1'i hayatı boyunca en az bir defa nöbet geçirebilir ancak her nöbet epilepsi anlamına gelmez (Şekil 1.). Nöbetlere sebep olan birçok etmen bulunmaktadır ve bu nöbetlerin üçte birlik bir kısmı epileptik nöbetlerden oluşmaktadır. Epileptik nöbetler, beyindeki olağandışı elektriksel aktivitenin sonucu oluşmaktadır ve kasılmalar, bilinç kaybı, anormal davranışlar gibi klinik bulgularla karakterizedir [8].



Şekil 1. Nöbet ve Epilepsi farkı

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE 2014) epilepsi tanı kriterlerini aşağıdaki maddelerden herhangi birinin görülmesi ile açıklamaktadır. Bunlar;

- Tetiklenmemiş (non-provoke) ve aralarındaki sürenin 24 saatten daha fazla olduğu en az iki nöbet
- Uyarılmış bir nöbet ile beraberindeki 10 yıllık süreçte tekrarlanan bir nöbet gerçekleşme olasılığının %60'ın üzerinde olması
- Kişinin epilepsi sendromu tanısının bulunması

Epidemiyolojik çalışmalarla yetişkin bireylerin yaklaşık %20-%30' unda epilepsi ile uyumlu bir nöbetin ortaya çıktığı ve anti-epileptik ilaç kullanımına rağmen ilaca dirençli epilepsi gelişebildiği gösterilmektedir [9].

Gelişmekte olan ülkelerde yapılan insidans araştırmaları yaş faktörüne bağlı olarak unimodal bir dağılım gösterirken bu durumun ilgili toplumların nüfusunun büyük ölçüde gençlerden oluşmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir [10]. Yapılan araştırmalar arasında farklılıklara rastlanılabilmekle birlikte epilepsi görülme sıklığının erkeklerde kadınlara oranla 1-2,4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [11]. Parsiyel nöbetler en sık görülen nöbet tipi olmakla birlikte onu jeneralize tonik klonik nöbetler takip etmektedir [12].

2.1.1. KRONOLOJİK LİTERATÜR BİLGİSİ

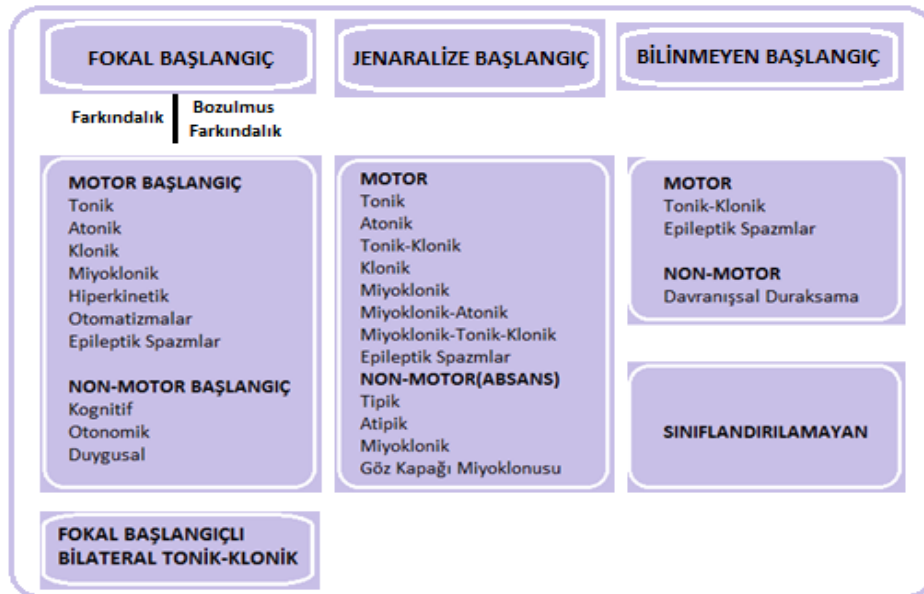
18. yüzyılda Samuel A. Tissot (1728-1797) tarafından modern epileptolojinin temelleri atılmıştır. Tissot 1770 yılında epileptik nöbet tiplerini tanımladığı "*Traité de l'épilepsie*" kitabını yazmıştır. 19. yüzyılın ilk yarısında, 1824 yılında Calmeil (1798-1895) ilk kez "absans" terimini kullandığı bir çalışma yayınlamıştır. 1838 yılında yayınladığı çalışmasında Jean-Etienne Dominique Esquirol (1772-1840) petit mal ve grand mal terimleri arasındaki farkı açıklamıştır. J. Maisonneuve epilepsi sendromunu idiyopatik ve sempatik epilepsi olarak sınıflandırmıştır. 19. yüzyılın diğer yarısında elektroensefalografi (EEG) epilepsi araştırmalarında yer almaya başlamıştır. 1870 yılında "*Beynin Elektriksel Uyarılabilirliği Üzerine*" başlıklı makalede Edvard Hitzig (1838-1907) ve Gustav Fritsch (1838-1927) köpeklerde yaptıkları çalışma ile beyin kortekslerindeki elektrik stimülasyonu sonucunda nöbet oluşturduklarını açıklamıştır. John Hughlings Jackson (1835-1911) tarafından 1873 yılında yapılmış olan ve günümüzde de geçerliliğini korumakta olan tanımlamaya göre

“Epilepsi, beyindeki gri maddenin tahmin edilemez, hızlı, aşırı ve ani lokal deşarjlarından oluşmaktadır” (Panteliadis ve diğeri, 2017).

2.1.2. EPİLEPSİNİN SINIFLANDIRILMASI

Hipokrat dönemi epileptik nöbet türlerinin klinik tanımlamaları için bir başlangıç olmakla birlikte 1964 yılında modern bir sınıflandırmanın yapılması için Henri Jean Pascal Gastaut (1915-1995) öneride bulunmuştur [13]. Beyin anatomisinin esas alındığı ilk sınıflamalar frontal, parietal, temporal, oksipital ve beyin sapı nöbetleri olarak adlandırılmıştır. Ancak modern araştırmalar epilepsinin beyin yalnızca bir bölgesinde bozukluk olmadığını, beyin ağının tümünü kapsadığını ortaya koymuştur [14]. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) Komisyonu, tüm dünyanın ortak kullanabileceği bir sınıflandırma geliştirilmesi amacıyla yüzlerce video-elektroensefalografi (EEG) kaydı incelemiştir. Yapılan incelemeler sonucunda epileptik nöbetler jeneralize ve parsiyel, basit ve kompleks parsiyel ve çeşitli spesifik jeneralize nöbetler şeklinde sınıflandırılmıştır. ILAE, nöbet ve epilepsi sınıflandırmaları günümüzde revizyon ve terminoloji değişiklikleri ve dünyadaki diğeri epilepsi araştırmacılarının öneri ve eleştirileriyle geliştirilerek günümüzde kullanılmakta olduğu forma getirilmiştir [15,16]

ILAE nöbet çeşitlerinin fonksiyonel bir sınıflandırmasını sunmaktadır. 2017’de nöbet sınıflamasının anlaşılabilirliğini kolaylaştırmak amacıyla güncel araştırmalar göz önünde tutularak hazırlanmış bir versiyonu yayınlanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. ILAE 2017 Nöbet Sınıflandırması

Nöbet sınıflaması, öncelikle belirtilerin klinik açıdan fokal veya jeneralize olup olmadığının saptanmasıyla başlamaktadır. Nöbet başlangıcı gözlemlenememiş yada gizlenmiş olabilir. Böyle bir durumda nöbet, bilinmeyen başlangıçlı nöbet olarak kabul edilmektedir. (Şekil 2) “Farkındalık Seviyesi” klinisyen tercihiyle göre fokal nöbetlerde nöbet tipine dahil edilebilmektedir [17]. Farkındalık, potansiyel açıdan nöbetin önemli özelliklerindedir ve nöbet sınıflamasında yer alacak yeterlilikte pratik öneme sahiptir. Korunmuş farkındalık, nöbet sırasında bireyin hareketsiz bile olsa kendisinin ve çevresinde olanların bilincinde olması anlamına gelmektedir.

Önceki sınıflamaya göre “basit parsiyel nöbet” olarak adlandırılmış bir nöbet yapılan değişikliklerle “Fokal-Bilinçli” nöbet terimine karşılık gelmekteyken yine önceki sınıflandırmada “kompleks parsiyel nöbet” olarak adlandırılan nöbetin yerini de “fokal-bozulmuş farkındalığa sahip nöbet” terimi almaktadır. Nöbetin herhangi bir aşamasında bozulmuş farkındalık görülmesi bu nöbetin “fokal bozulmuş farkındalığa sahip nöbet” olarak tanımlanmasını sağlamaktadır. Fokal nöbetler başlangıcında motor veya motor olmayan semptomların görülmesine göre alt gruplara ayrılır. Hem motor belirtilerin hem de motor olmayan belirtilerin nöbet başlangıcı sırasında beraber olması durumunda, motor olmayan (örneğin kognitif) semptomların belirgin olmaması ile genellikle motor belirtilerin dominant olduğu görülmektedir [18]. Fokal bilince yada fokal bozulmuş bilince sahip nöbetlerin, nöbetin gözlenen ilk belirgin başlangıç semptomunun motor yada motor olmayan semptom olmasına bağlı olarak ileri tanımlamaları yapılabilmektedir. Başlangıcına göre nöbetlerin sınıflaması anatomik bir temele dayanırken farkındalığın öneminin doğrulanmasıyla birlikte farkındalık seviyesine bağlı olarak davranışsal bir temele de dayanmaktadır [19].

2.1.2.1. FOKAL (PARSİYEL) NÖBETLER

Parsiyel nöbetler, lokalize bir beyin bölgesinden kaynaklanmaktadır. Klinik semptomlar, fizyolojik olarak beynin ilgili bölgesi tarafından kontrol edilen fonksiyonlarla ilişkilidir. Fokal deşarjlar sinaptik ve non sinaptik mekanizmalar aracılığıyla lokal olarak, subkortikal yapılarla distal olarak ve sonrasında komissural yolaklar aracılığıyla beyin korteksinin tümünü kapsayacak şekilde yayılım gösterebilmektedir. Bu değişikliğin, fokal nöbetlerin sekonder jeneralize olduğu durumlarda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Epileptiform özellik taşıyan deşarjlar fokal başlangıcın ardından bitişik alanlara ve sonrasında beynin tümüne yayılım gösteriyorsa, sekonder jeneralize tonik klonik nöbet olarak tanımlanmaktadır [20].

Fokal nöbetler iki grupta incelenir;

a) **Korunmuş farkındalığa sahip fokal nöbetler (basit parsiyel nöbet):** Farkındalık seviyesinde azalmanın görülmediği nöbet tipidir. Nöbet sürecinde birey ile iletişim kurulması mümkündür ve nöbet sonrası birey yaşananları hatırlamaktadır. Fokal nöbetlerde, bireyler arası farklılıklar görülebilmektedir. Kişinin gerçekte var olmayan kokular alması yada olmayan sesleri duyması gibi algı bozukluklarına neden olabilmektedir [21]. Bu belirtilere bağlı olarak dört kategoriye ayrılır:

- **Motor:** Sarsılma (konvulzif) hareketlerinin tipik olarak görüldüğü nöbet tipidir. Vücudun bir bölgesinde başlayan sarsıntı yüz, kol, gövde, bacak ve diğer ekstremitelere yayılım gösterebilmektedir
- **Otonom:** Mide ağrısı, bulantı, şişkinlik, geğirme, kusma ve bağırsak hareketlerinin artması gibi otonom semptomların eşlik ettiği nöbet tipidir ve “abdominal epilepsi” olarak da tanımlanmaktadır. Cilt renginin solukluğu, kızarıklık, terleme, pupillerin genişlemesi, piloereksiyon, idrar kaçırma, solunum yada kalp atış hızındaki değişiklikler diğer belirtiler arasında gösterilebilir.
- **Duyusal:** Fokal nöbetlerin bir kısmı duyuşal deneyimlerden oluşmaktadır. Birey vızıldama benzeri sesler duyabilir, ışıklar görebilir yada vücudunun bazı bölgelerinde karıncalanma yada uyuşma hissedebilir. Bireyin şaşkın yada çevresinden habersiz olduğunun düşünölebileceği bir görüntü oluşabilir.
- **Duygusal ve diğer:** Fokal nöbetlerin temporal lob yada yakınlarından kaynaklanan ve çoğu zaman ilginç deneyimlere dönüşebilen bu nöbetler bazen temporal lob auralı yada temporal lob kökenli fokal nöbetler olarak da adlandırılabilir. Bu nöbet tipinde birey ortamda olmayan şeyleri gördüğünü yada duyduğunu iddia edebilmektedir. Bir nedeni olmasa bile bazen üzüntü, neşe, öfke ama genellikle korku gibi duygular hissediler.

b) **Bozulmuş farkındalığa sahip fokal nöbetler (kompleks parsiyel nöbet):** Fokal diskognitif nöbet olarak da bilinen bu nöbet tipi daha önce psikomotor nöbet olarak da adlandırılmıştır. Fokal diskognitif nöbetlerde bilinç yada farkındalık bozulurken konvülziyonlara rastlanmamaktadır. Nöbet sürecinde birey sorulan sorulara cevap veremeyebilir ve yaşanan durumu fark edemeyebilir. Fokal nöbetlerin kaynağı yaygın olarak beynin temporal lob kısmıdır. Beynin bu bölgesinden kaynaklanan fokal bir nöbet sürecinde, bireyin duraksadığı, genellikle boşluğa baktığı yada anlamsız bakışlarla

çevresine bakındığı görülür. Birey, aşağıdaki davranışların herhangi birini gösterebilmektedir;

- Koordine olmayan eylemler
- Çiğneme hareketleri
- Rastgele beceriksiz görünümlü anlamsız davranışlar;
 - Amaçsız dolaşmak
 - Mırıldanma
 - Bir şeyler toplamak
 - Kıyafet çıkarmak yada seçmek

Bir fokal diskognitif nöbetin süresi genellikle yaklaşık iki- dört dakika aralığındadır. Nöbetin ardından sıklıkla bir konfüzyon (zihin bulanıklığı) süreci görülmektedir [21].

2.1.2.2. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler, her iki beyin hemisferindeki yaygın nöbet aktivitesinin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Nöbet türüne bağlı olarak değişmekle birlikte çoğunlukla bilinç kaybı ve tonik klonik konvülsiyonlar görülmektedir.

- **Absans nöbetler:** Epileptik aktivite beynin tamamında meydana gelir. Konvülsiyonların olmadığı ancak bilinç kaybının görüldüğü nöbetlerdir. Nöbet sonrası bireyin nöbetle alakalı hiçbir şey hatırlamadığı görülür. Absans nöbetler herhangi bir uyarı olmaksızın ani bir şekilde başlar ve biter. Bir noktada sabitlenmiş ve boş bakışlarla ve çevresel uyaranlara tepkisizlikle karakterize bilinçsizlik sürecinden oluşmaktadır. Bireyin kas kontrolünü yitmesiyle hızlı solunum, çene hareketleri, ritmik göz kırpmaya gibi tekrarlayan hareketler yaptığı görülebilmektedir. Absans nöbetler sadece iki-on saniye süren kısa nöbetlerdir. Nöbet sonrasında herhangi bir konfüzyon sürecine rastlanmamaktadır ve sıklıkla birey hızlı bir şekilde normal aktivitelere devam edebilmektedir [22].
- **Tonik nöbetler:** Klonik kasılmaların olmadığı durumlarda oldukça nadir rastlanılan nöbet türüdür. Çoğunlukla çocukluk döneminde görülmekte fakat her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Bilinç bozukluğu, üst ve alt ekstremitelerin fleksiyonu veya ekstensiyonu, fasiyal ve trunkal kas spazmları ile karakterize klinik bir tablodur. Daha uzun süreli olan nöbetler sıklıkla konvülsif olmakla birlikte tükürük artışı, mesane ya

da bağırsak kontrolünün kaybı, siyanöz, apne, taşikardi ve pupiller dilatasyon ile kendini göstermektedir. Tonik nöbetleri çoğunlukla postiktal konfüzyon takip etmektedir [16].

- **Atonik nöbetler:** Çocukluk döneminde nadiren de olsa görülebilen ve düşme atakları ile karakterize nöbetlerdir. Herhangi bir uyarı olmamasına rağmen çocuk aniden bilinç kaybı ile yere düşmekte ancak konvülsiyon görülmemektedir. Düşmeye bağlı olarak kafa travmaları gelişebilmektedir. Nöbeti takip eden birkaç saniyenin sonunda, çocuğun bilinci yeniden açılır. Bazı vakalar antikonvülzan ilaçlara karşı direnç gelişebileceğini ortaya koymuştur. Bu tür vakalarda travmayı önlemek için kask takılması gerekebilir [21].
- **Tonik-Klonik nöbetler:** Epileptik nöbetlerin “grand mal” adıyla da bilinen türüdür. Elektriksel deşarjların aniden beynin tümüne yayıldığı ve bireyin nöbetin başlangıcında bilincini yitirdiği bu nöbetlerde ortalama sürenin bir-üç dakika olmasına rağmen bu sürecin beş dakikaya ulaştığı vakalarda görülebilmektedir. Nöbet süresinin beş dakikadan daha uzun olduğu durumlarda ya da nöbet sonrası iyileşme olmaksızın bir diğer nöbet başladığında bireyin hayatı tehlikeye girebilir ve acil tıbbi yardıma gereksinim duyabilir. Bireyin göğüs kaslarındaki kasılma ile havanın ses telleri arasından hızla geçmesi sonucunda kısa ve yüksek sesli bir çığlık duyulabilir. Kas katılaşması (tonik faz) bireyin düşmesine neden olabilmektedir. Mesane ve bağırsakta ortaya çıkan internal basınç artışına bağlı olarak üriner inkontinans ya da anal inkontinans gelişebilmektedir. Kasların kasılıp gevşemesine bağlı olarak da ekstremitelerin sarsıntısı ve ritmik titremenin başladığı görülür. (klonik faz) Tükürük yutulmamışsa nöbet sırasında ağızda köpüklenmeye neden olabilir ve solunum ile ilgili kaslar etkilenmişse eğer solunum düzensizliği görülebilir. Birey bilincini yavaşça geri kazanır. Nöbet sonrası süreç post-iktal dönem olarak adlandırılırken, bireyin bu süreçte dinlenmesi gerekmektedir. Bireyi uyandırmak ve bir konuda cevap almak bu süreçte zor olabilir. Nöbet sonrası süreçte birey oryantasyon bozukluğu, yorgunluk ve konfüzyon hissedebilir. Bu durum çoğunlukla beş dakika ile birkaç gün sürerken oryantasyon bozukluğunun iki hafta kadar uzun sürdüğü vakalara rastlanabilmektedir [21].
- **Klonik nöbetler:** Erken çocukluk döneminde görülmeye başlayan nöbet tipidir. Bireyin kaslarının kontrolünü kaybetmesiyle ilişkili olarak bedensel fonksiyon kontrolünü yitirebilmektedir ve çeşitli vücut bölgelerinde sarsıntılar (konfüzyon) görülmeye başlayabilir. Sarsıntıların yaşandığı süreçte geçici bilinç kaybı

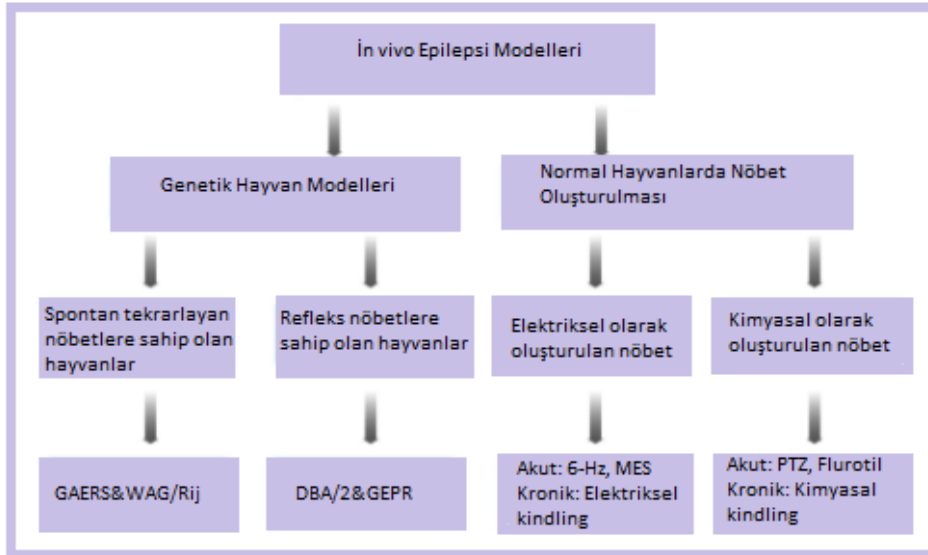
görülebilmektedir. Klonik nöbetlerin ilerleyen süreçte jeneralize tonik klonik nöbetlere dönüşebildiği görülmektedir [21].

- **Miyoklonik nöbetler:** Epileptik deşarjlar halinde eş zamanlı olarak ortaya çıkan ve beyindeki birçok alandan kaynaklanabilen miyoklonik sarsılmalarla oluşan nöbetlerdir [23]. Kısa, beklenmedik ve bilinçsiz hareketlerin nöbete eşlik ettiği görülebilmektedir. Yaygın olarak bilateral el ve kol kasılmalarına rastlanmakta ve vücudun herhangi bir bölümünün etkilenebildiği görülmektedir.

2.1.3. DENEYSSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Epilepsi ile ilgili deneysel çalışmalar, ilaç geliştirilmesi, epilepsinin temelini oluşturan mekanizmaların ortaya konması ve süreçler arası bağlantının çözümlenebilmesi gibi nedenlerden kullanılmaktadır [24]. Epileptogenezin temel mekanizmalarının anlaşılabilmesi, yeni antiepileptik ilaçların (AEİ) keşfedilmesi ve bu ilaçların klinik etkilerinin saptanması, insanlar için antiepileptik ilaçların güvenli kullanımının onaylanabilmesi ve ilaca dirençli nöbetler için spesifik modellerin geliştirilebilmesi için epileptik nöbet ve epilepsi hayvan modellerinin oluşturulması büyük öneme sahiptir [25,26].

Epilepsi çalışmaları için kullanılan farklı hayvan modelleri mevcuttur (Şekil 3).



Şekil 3. Deneysel in-vivo epilepsi modelleri

Akut ve kronik modeller olmak üzere iki sınıfa ayrılan deneysel epilepsi modellerinden akut modeller yüksek doz konvülzan kimyasal uygulanmasıyla ya da elektriksel uyarı gönderimi ile oluşturulabilmektedir. Akut modeller epileptik nöbetin başlangıç yayılımı ve bitişi hakkında bilgi verebilmekteyken nöbet oluşum dinamikleri ya da uzun dönemdeki etkilerinin araştırılması için uygun yöntemler değildir. Epileptojenik mekanizmaların açıklanabilmesi ve uzun süreli incelemesi için sıklıkla kronik modeller kullanılmaktadır [27] (Tablo 1).

LOKAL KONVÜLZAN	NÖBET MODELİ	SİSTEMİK KONVÜLZAN	NÖBET MODELİ
Penisilin	Basit parsiyel akut	Kainik asit	Kompleks parsiyel
Striknin	Basit parsiyel akut	Pentilentetrazol	Jeneralize tonik/klonik
Demir	Basit parsiyel akut	İzoniazid	Jeneralize tonik/klonik
Tetanus toksini	Kompleks parsiyel kronik	Bikukulin	Jeneralize tonik/klonik
Alüminyum	Basit parsiyel akut	Metiyonin sulfoksimin	Jeneralize tonik/klonik

Tablo 1. Deneysel epilepsi modellerinde kullanılan çeşitli kimyasallar [106]

Epileptojenik sürecin anlaşılabilmesi ve oluşumunu engelleyebilecek nitelikteki moleküllerin incelenbilmesi için elektriksel ya da kimyasal kindling (tutuşma) modelleri sıklıkla kullanılmaktadır. Yeni antiepileptik ilaçların test edilebilmesi amacıyla en çok kullanılan modeller;

- Akut modeller
 - ❖ Pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen nöbetler
 - ❖ Maksimal elektroşok nöbetleri (MES)
- Kronik modeller
 - ❖ MES (elektriksel) tutuşma
 - ❖ PTZ (kimyasal) tutuşma [28]

Kriterlerin tamamını karşılayabilecek tek bir epilepsi modelinin bulunmamasıyla birlikte ideal bir modelin aşağıda belirtilen niteliklere sahip olması gerekir;

- Nöbetlerin spontan olarak tekrarlanan karakterde olması
- İnsandaki epilepsi patternlerine benzer olmalı
- İlgili epilepsi türüne benzeyen EEG şekline sahip olmalı
- Antiepileptik ilaçların farmakokinetiğinin insandakine benzer olması
- Nöbet frekansı ilacın etkilerini akut ya da kronik olarak incelemek için yeterli olmalı
- Antiepileptiklerin etki ettikleri plazma ve beyin miktarlarının insandaki ilgili nöbetin önlenmesi için gerekli miktara eşit olması gerekir [24].

2.1.3.1. Tutuşma (Kindling) Modeli

Tutuşma, elektriksel veya kimyasal subkonvülsif uyaranların tekrarlı uygulamaları sonucu artan konvülziyon aktivitesi cevabı ile karakterize bir durumdur [29]. Normal koşullarda jeneralize konvülziyona neden olmayan bir eşik altı uyaranın tekrarlı uygulanması sonucunda deney hayvanında jeneralize konvülziyon oluşması ile tutuşmanın gerçekleştiği ve bu anormal eksitasyon davranışının kalıcı bir hal aldığı kabul edilmektedir [30].

Pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen deneysel epilepsi modelleri, beynin uyarılabilirliğinin incelenmesi ve antiepileptik ilaçların geliştirilebilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmakta olan davranışsal yaklaşımlar arasında yer almaktadır [30]. Pentilentetrazol ile oluşturulan kimyasal tutuşma modelinin ilaca dirençli epilepsi, miyoklonik, jeneralize tonik-klonik (primer jeneralize) ve insan absans epilepsisi için tercihi uygun görülmektedir [32]. Tutuşma, beynin uzun dönemdeki yapısal değişikliklerini ve nörokimyasal süreçleri incelemek amacıyla kullanılan önemli epilepsi modelleri arasında yer alır. Graham Goddard tarafından 1967 yılındaki keşfinden bu yana, kompleks parsiyel epilepsi ve temporal lob epilepsi (TLE) çalışmalarında kullanılan önemli bir hayvan modelidir [33,34]. Sıçanları kullanarak yaptığı çalışmalarıyla G.Goddard bipolar elektrotları beyindeki farklı subkortikal bölgelere yerleştirerek bu bölgelerin çeşitli elektriksel akımlarla uyarımını sağladı ve başlangıçta subkonvülsif uyaranların herhangi birinde davranışsal ya da elektrografik hiçbir yanıt alamazken bu subkonvülsif uyaranları tekrarlayan dozlarda uyguladı. Nihayetinde belirli uyaranların ardından sıçanlarda konvülsiyonların meydana geldiğini gözlemledi. Goddard bu ilerleyici sürece tutuşma sonucu beyinde oluşan kalıcı değişiklikler sebebiyle “tutuşma (kindling)” adını verdi [35].

2.1.3.2. Pentilentetrazol (PTZ) ile Oluşturulan Tutuşma (Kindling) Modeli

PTZ, iki halkalı yapıdaki bir tetrazol türevidir olmakla birlikte sinir sistemi stimulanı olarak ilk kez 1934 yılında Von Meduna tarafından kullanılmıştır [35]. PTZ, biyolojik membranlar arasındaki kolay geçişi, intraperitoneal enjeksiyon sonrası organlara dağılım hızının yüksek olması, beyindeki üniform dağılımı ve GABA aracılı transmisyonun bloke edilmesi ile epileptojenik aktivitenin stimüle edilmesi gibi özellikleri sebebiyle yüksek biyoyararlanıma sahiptir [37].

GABAA klorür iyonofor kompleksinin selektif bir antagonisti olan PTZ, GABAA reseptörü üzerinden pikrotoksin bağlanma bölgesine etki eder ve Cl⁻ iyonlarının geçişine engel olarak nöbetin devam etmesine sebep olur. Tek başına veya tekrarlayan dozlarda kullanımı halinde konvülfif etki göstermektedir. Hipokampus dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinde GABAerjik ve glutamerjik sistem başta olmak üzere pek çok sistemi etkiler [38]. PTZ ile oluşturulan tutuşma modelinin beyinde inhibe edici fonksiyona sahip GABAerjik sistemin bu özelliğinin kalıcı olarak zayıflaması ile ilgili olabileceği iddia edilmektedir. Tekrarlı PTZ uygulamalarının GABAerjik aktivitedeki azalma ile sonuçlandığı görülmektedir [39]. Elektrofizyoloji ve biyokimya araştırmalar, PTZ'nin farmakolojik etkilerinin, GABAA reseptör kompleksindeki benzodiazepin bağlanma bölgesinin blokajı ile indüklendiğini göstermektedir [40]. Benzodiazepin için antagonist etkiye sahip pentilentetrazol, nöbet aktivitesinin gelişmesine sebep olur. PTZ ile nöbet oluşturulan sıçanlarda, benzodiazepin tanıma bölgelerinin agonistlerinin tonik klonik nöbetler üzerinde belirgin bir antikonvülzan etkisi olduğu belirtilmektedir [41]. PTZ beyin bölgelerindeki çeşitli glutamat reseptör alt tiplerinin yoğunluğunu ve hassasiyetini artırmakla beraber hipokampal bölgedeki glutamat nörotransmitteri seviyelerinde de artışa sebep olmaktadır [42]. Tutuşmanın epileptogenez aşamasında N-Metil-D-Aspartat (NMDA)'ın görev aldığı düşünülmektedir. PTZ kaynaklı tutuşma modelinin uygulandığı sıçan deneyleri ile NMDA reseptörlerinin alt üniteleri ve bağlanma bölgelerindeki değişikliklerin PTZ'nin neden olduğu nöronal hiperaktivite yayılımı ve nöbet gelişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir [43].

PTZ, akut ve kronik tutuşma (kindling) deneysel epilepsi hayvan modeli uygulamaları için kullanılabilir. Kemirgenlerde PTZ'nin eşik doz enjeksiyonu (60-100 mg/kg, intraperitoneal (i.p.) ya da subkutan (s.c.)), miyoklonik jerklerin, klonus ve tonik kasılmaların ortaya çıkışına sebep olabilmektedir. Ayrıca, PTZ'nin eşik altı (20-40 mg/kg, i.p.) ve tekrarlayan dozlarda uygulamaları da tutuşma fenomenini oluşturmaktadır.

Literatüre göre sıçanlardaki tutuşma protokolü aşağıdaki gibidir:

- PTZ'nin düzenli olarak ve sub-konvülsif dozlarda uygulanması (30 mg/kg i.p. haftada 3 kez, 10 haftaya kadar), sıçanların %80'inde kimyasal tutuşmanın oluşmasını sağlar [44].
- 48 saatte bir tekrarlar halinde 35 mg/kg PTZ uygulaması intraperitoneal olarak yapılır. Ardışık 20 enjeksiyonu takip eden 9 günlük sürede enjeksiyonlar durdurulur. Bu süreç hayvanların test edilmesi için 21. ve 25. PTZ enjeksiyonunun uygulaması ile devam ederek protokol tamamlanır [45].
- Yeni bir tutuşma metodu olan pencere tutuşma yönteminin (Win-PTZ) işleyişi sıçanlara 4 defa pentilentetrazol enjeksiyonu uygulanması ile başlamaktadır. Sonrasında 22 gün süreyle enjeksiyon yapılmaz ve son olarak 29, 31 ve 33. günlerde yapılan pentilentetrazol enjeksiyon uygulamasının yapılmasıyla birlikte tutuşma modelinin gerçekleştirildiği kabul edilir [46].

Deneylerin amaçları doğrultusunda, çeşitli araştırma gruplarının farklı nöbet ölçeklerini kullandığı görülmektedir. Birçok çalışma ile PTZ kaynaklı tutuşma nöbetlerinin değerlendirilmesi aşamasında Racine nöbet skalasının esas alındığını ortaya koymaktadır.

Racine, Amigdala ve hipokampusun, sonradan deşarjları (AD'ler) uyandırmak için yeterli yoğunluktaki günlük elektriksel uyarıları, başlangıçta bu uyarılarla uyandırılmayan motor nöbetlerin gelişmesine neden olduğunu ve amigdala kindling modelindeki epileptiform aktivite artışı ile motor nöbet gelişimi arasındaki pozitif bağlantıyı ortaya koymakla birlikte ilerleyici davranış değişikliklerinin önce 5 grupta incelenmesi sağlanmış ve daha sonra bu sınıflama yapılan çalışmalarla yeniden düzenlenerek 6 grup oluşturulmuştur [47].

5 EVREDEN OLUŞAN RACİNE NÖBET SKALASI	6 EVREDEN OLUŞAN RACİNE NÖBET SKALASI
<ul style="list-style-type: none"> • Evre 1: Hareketsizlik, göz kırpma, çiğneme hareketleri, fasiyal klonus • Evre 2: Fasiyal klonusa kafa sallama hareketleri eklenmesi • Evre 3: İskelet motor yanıtı aktivasyonu ile ön ayak klonusu (konvülziyon başlangıcı) • Evre 4: Ön ekstremitelerde bilateral klonus, geri yürüme (şahlanma) • Evre 5: Denge kontrolü kaybı ile yana düşme, jeneralize tonik-klonik nöbet 	<ul style="list-style-type: none"> • Evre 1: Hareketsizlik, göz kırpma ,çiğneme hareketleri,fasiyal klonus • Evre 2: Fasiyal klonusa kafa sallama hareketleri eklenmesi • Evre 3: Miyoklonik Jerkler • Evre 4: Düşme olmaksızın tonik-klonik nöbet • Evre 5: Denge kaybı ve düşme ile birlikte tonik-klonik nöbet • Evre 6: Vahşi sıçramalar ile birlikte tonik-klonik nöbet

Tablo 2. Racine Skalası

2.2. KOGNİTİF FONKSİYONLAR

Beyindeki herhangi bir bozukluk ya da hastalığın zihinsel ve davranışsal olaylarla bağlantılarının incelenmesi kapsamındaki etkinliklerin tümüne nöropsikolojik değerlendirme denmektedir. Bireyin davranış değişikliklerinin ölçme ve değerlendirilmesine olanak sağlar. Nöropsikolojik testlerde psikometrik araçlar kullanılarak bireyin algısı, bilinci, hafızası, oryantasyonu ve konsantrasyonu gibi konularda ölçümler yapılır ve beyindeki işlev bozukluğu ile alakalı olarak gelişen kognitif (bilişsel) bozukluklar nesnel bir puanlama ile ölçülür. Bilişsel (kognitif) işlevlerin ilk aşaması olan algının başlayabilmesi ve tamamlanabilmesi için öncelikle bilincin açık olması şartının sağlanması gerekir. Alınan bilginin işlenmesi ve belleğe yerleştirilmesi algının ikinci aşamasını oluşturur. Burada talamus ve subkortikal bölgelerdeki sinaptik iletimin etkisi önemlidir. Uyarımın devam etmesiyle birlikte aminoasitlerin hücre içine girmesi ve protein sentezi gerçekleşerek bilgi saklanmaktadır. Asetilkolin ve norepinefrin başta olmak üzere bu süreçte birçok nörotransmitter görev almaktadır. Bu sebeple kognisyonun (bilişsellik) düzeltilmesinde asetilkolinesteraz inhibitörleri sıklıkla kullanılmaktadır [48,49,50].

2.2.1. BİLİNÇ

Bireyin kendisinden ve çevresinde olanlardan haberdar olması durumu bilinç olarak adlandırılır. Algılanabilen her nesne görsel assosiasyon (çağrışım) korteksinde yer alan birçok nöronu uyarır, assosiasyon aracılığıyla bilince giren bu uyarılar kısa süreli bellekte depolanırlar. Görsel algı için frontal korteks aktivasyonu gerekmekte ve bilinçaltı farkındalık kör görüş biçiminde oksipital korteks seviyesindedir [51]. Duyular, emosyonlar, anılar ve tasarımlar bilincin içeriğini oluşturmaktadır ve serebral korteks ile talamusun aktivitesiyle bağlantılıdır. Bu yapılarda ortaya çıkabilecek bir hasar bilinci etkilemeden içeriğini değiştirir. Beyin sapında yer alan retiküler aktivatör sistem (RAS) direkt olarak bilinci etkilemekle birlikte uyku ve uyanıklık ile komaların ortaya çıkışında rolü olan önemli bir anatomik bölgedir. Asetilkolinin ise bilinç konusundaki en mühim nörotransmitter olduğu bilinmektedir [51,52].

2.2.2. ORYANTASYON

Klinik değerlendirmesi öncelikli olan işlevlerden biri olan oryantasyon bireyin kendisiyle ilgili olan durumları, bulunduğu yeri, zamanı ve çevresini gerçekte var olana uygun olarak değerlendirebilme yeteneğidir. Ağır psikiyatrik bozukluklar, beyin patolojileri, ilaç veya toksik vakalarda zaman yönelimi etkilenebilmekle birlikte sağlıklı bireylerin bile eğitim seviyesi gibi çeşitli demografik faktörlere bağlı olarak zaman oryantasyonu değişkenlik gösterebilmektedir [50].

Oryantasyon kaybı yer, zaman ve kimlik olarak üç kısımda incelenir. Oryantasyon sorunu olmayan birey nerede olduğunu, saati, ay ve mevsimi ya da kendisinin ne durumda olduğu gibi soruları cevaplayabilirken bu tür bilgilerdeki eksiklikler, yanılgılar ve gerçeğe uygun olmayan nitelikteki cevaplar bireyde oryantasyon bozukluğunun göstergesi kabul edilir. Oryantasyon bozukluğu öncelikli olarak zaman oryantasyon bozukluğu, sonra yer oryantasyon bozukluğu şeklinde ilerlerken nadir olsa da çok ağır olgularda kişi oryantasyon bozukluğu da görülebilmektedir [50,53].

2.2.3. DİKKAT

Herhangi bir konu veya objeye ya da yaşantının belirli bir aşamasına yönelik olarak zihinsel (mental) süreçlerin yoğunlaştırılabilmesi ve bunun sürdürülebilmesine dikkat denir. İlgi duyulan bir nesne ya da konunun var olup olmadığına bakılarak istemli dikkat ve istemsiz dikkat olarak ikiye ayrılır. Anksiyete, depresyon, şizofreni, bazı organik ruhsal bozukluklar,

aşırı heyecan, zihin ve beden yorgunlukları, keder, sıkıntı ve öfke anında dikkat azalırken hezeyanlı, halüsinasyonlu, paranoid, manik ve obsesif hastalarda dikkat artışı görülebilmektedir. Nevrotik hastalar arasında bireyin bazı durum ya da nesnelere görmemezlikten gelmesi şeklinde “seçici dikkatsizlik” durumuna rastlanabilmektedir. Dikkat muayenesi kişiden gözlerini kapatması ve ardından görüşme salonunda neler olduğunun sorulması ile spontan dikkat muayenesi ya da verilen bir sözcüğün harflerini sondan başa doğru sıralaması istenerek istemli dikkat muayenesi yapılabilmektedir [50,53].

Dikkat, psikolojik ve nöral olmak üzere iki grupta incelenebilir. Psikolojik açıdan bakıldığında dikkat, davranışsal önemi dikkate alınarak işleme kaynaklarının ve yanıt kanallarının tercihli yönlendirilmesine karşılık gelirken, nöral açıdan bakıldığında dikkat, nöral yanıtın olaylara karşı süre, şiddet ve seçicilik özelliklerindeki değişiklikleri ifade etmektedir. İnsanda, dikkat işlem kapasitesinin sınırlı olmasının nedeni dikkatin pek çok biyolojik kısıtlamaya maruz kalmasından kaynaklanmaktadır. Dikkat, uyarılma, yönelim, seçici dikkat, sürdürülen dikkat ve bölünmüş dikkat süreçlerini kapsamaktadır. (Tablo 3)

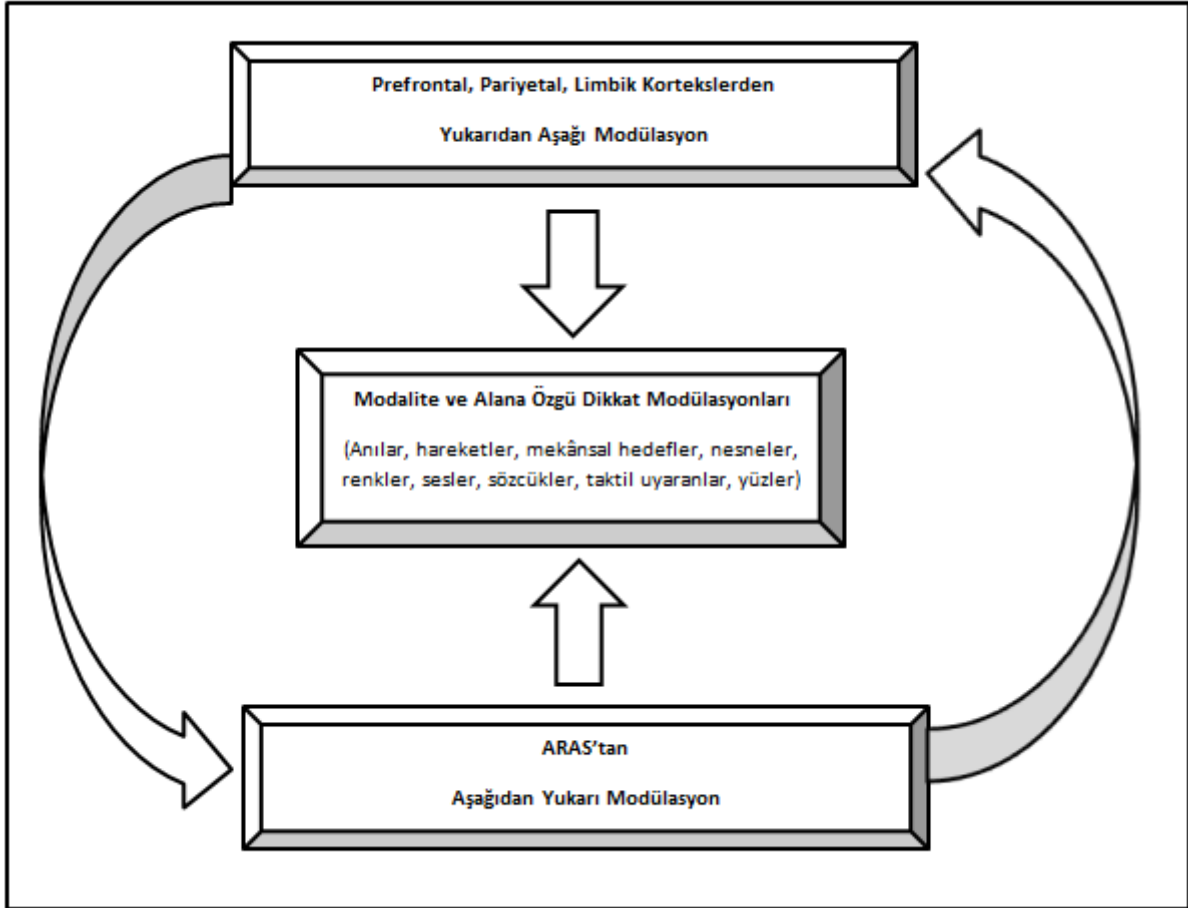
UYARILMA	Genel cevaplılık düzeyi
YÖNELİM	Duyusal organların yeniden düzenlenmesi
SEÇİCİ DİKKAT	Bazı uyaranların diğer uyaranlara tercih edilmesi
SÜRDÜRÜLEN DİKKAT (VİJİLANS)	Uyanıklık, tetikte olma
BÖLÜNMÜŞ DİKKAT	Birçok olayı aynı anda dikkate almak

Tablo 3. Dikkat ile ilişkili süreçler

Psikolojik süreçler göz önünde bulundurulduğunda dikkat sınırları affekt (duygu), algı, bellek, bilinç, motivasyon ve uyarılmanın sınırları ile kesişmektedir. Seçici dikkat hedefleri, bilinç içeriğinin belirlenmesini sağlamaktadır. Dikkat bozuklukları tamamen uyanık

bireylerde gözlemlenmektedir. Korku ve ağrı gibi aşırı uyanıklık hallerinde ise dikkatin esnekliğinde bozulmalarla karşılaşılabilir. Dikkatin doğruluğu bilişsel pek çok süreç için önemli olmakla birlikte algıyı da etkileyebilmektedir. Çelinebilirlik, ihmal, konfüzyon ve sebatsızlık dikkat bozukluklarını ifade etmektedir.

Dikkat modülasyonları alana özgü modülasyonlar ve alandan bağımsız modülasyonlar olarak iki grupta incelenebilir. Alandan bağımsız modülasyonları, aşağıdan yukarı bir asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS) etkisi ve yukarıdan aşağı serebral korteks, özellikle frontal lobların etkisi ile gerçekleştirilir (Şekil 4). Dikkat matrisi 'nin tümü (çevrimiçi işleme kapasitesi, enterferansa direnç, fark etme etkinliği, konsantrasyon aralığı, odaklanma gücü, sinyal-gürültü oranı, uyanıklık düzeyi ve yenilik arama eğilimleri) alana özgü ve alandan bağımsız modülasyonların kolektif göstergesi olarak ifade edilebilmektedir [54].



Şekil 4. Dikkat matrisinin üç bileşeni [54]

2.2.4. BELLEK

Yaşantılarda öğrenilenlerin akılda tutulabilme kapasitesi olan bellek dikkat ve algılama gibi mental aktiviteler aracılığıyla bilginin kazanımı, saklanması, ihtiyaç halinde bilinç alanına sunulması kullanılabilmesi ve geçmişle bağlantının kurulabilmesini sağlayan dinamik bir süreçtir. Unutmak da ihtiyaçtır ve belleğin sağlığını korur. Önemsiz anılardan ve onların yüklediği yüklerden mümkün olduğunca kurtulabilmek unutmak ile sağlanır ve böylece zihnin yeni bilgileri öğrenmesi kolaylaşır. Belleğin sağlıklı olması çok hatırlamak ile ilgili değil; bilgi ya da anıları iyi seçebilmek ve onu yerinde kullanabilmek ile ilgilidir. Bellek kaydetme, depolama ve hatırlama olmak üzere üç başlıkta incelenebilir. Kaydetme; algılama aracılığıyla elde edilen bilgi ve izlenimin tutularak eski bellek işlevleri ile bir araya getirilmesi ve tanınmasıdır. Depolama; Kaydedilmiş anı ya da bilginin saklanmasıdır. Hatırlama; bellekte saklanan kayıtlı bilginin yer ve ihtiyaç doğrultusunda bilinçli bir şekilde anımsanmasıdır. Belleğin işleyişi incelendiğinde öncelikle kısa sürede bilginin alındığı (1-25 saniye) bir sonraki aşamada depolama işleminin başlayıp tamamlandığı (5-7 saat) süreç dikkat çeker [50,53].

Bellek, düşünce, algı ve deneyimlerin beraberliğinden sorumludur. Bireyin kendi farkındalığını ve geçmiş ile gelecek arasındaki anlamlılığı da bellek sağlar. Beyin cerrahı William B. Scoville tarafından 1950'li yılların başlarında pek çok epilepsi ile ilişkili ameliyat yapılmıştır. Farmakolojik tedaviye dirençli epilepsi hastalarından H.M. ameliyatın ardından yeni kalıcı anı oluşturma yeteneğini kaybetmiştir. Kendisini ifade etmesinde ya da sosyal davranışlar sergilemesinde bir sorun görülmezken artık zamanı gözlemleyemez duruma gelmişti. Hangi yılda olduğunu ve dünyada olup bitenleri takip edemiyordu. Ameliyat sonrasında kısa süreli bellek ve zekası (IQ ile tanımlandığı şekilde) sağlam kalmış, davranışsal ya da emosyonel önemli bir değişim görülmemiştir. Geçmişindeki otobiyografik olayları hatırlamaktaydı (ameliyattan bir yıl öncesine kadar olan olayları). Buna rağmen, yeni anı oluşumu ağır ve kronik olarak hasar görmüştü.

Manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarının incelenmesinin ardından bu vakada amigdala, anterior hipokampus ve parahipokampal entorhinal kortekste hasar olduğu gözlemlenmiştir [55].

2.2.5. ALGI

Duyusal bilginin saptanması, yorumlanması ve düzenlenmesi gibi anlamları ifade eder. İç ve dış uyaranların fark edilmesi ve değerlendirilebilmesidir. Algı nesneden gelen uyarının beş duyu organında oluşturduğu etki, iletim yollarıyla beyindeki duyuya özel bölgelere ulaşması ve bu bölgelerdeki ifadelerin önceki bilgilerle bir araya gelerek anlam kazanmasıyla oluşur. Algı bozukluklarının kökeni organik ya da psikişik olabilmektedir [50].

2.2.6. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ

Olayların ve bilgilerin bir araya getirilerek aralarındaki ilişkinin anlaşılması ile onlardan gerçeğe uygun ve doğru sonuçların çıkarılabilme yeteneği ve bilişsel fonksiyonların en üst ögesi olan yargılama objektif yargılama ve subjektif yargılama başlıkları altında incelenebilir. Bireyin dış çevresinde olanları doğru bir şekilde kavrayabilmesi objektif yargılama, kendi gözlemlerini yaparak kendisini anlayabilmesini ise subjektif yargılama diğer bir ismiyle içgörü olarak tanımlanabilir. Mani, şizofreni, ağır depresyon, zeka geriliği, bazı organik ruhsal tepkiler ve delüzyonel bozukluklarda yargılamanın bozulduğu görülmektedir [50].

2.2.7. EPİLEPSİ VE KOGNİTİF FONKSİYON

Epilepsi ile bilişsel fonksiyon bozuklukları arasındaki bağlantı uzun zamandır araştırılmaktadır. Epilepsi hastalarında yapısal beyin hasarı, nöbet türü, süresi, sıklığı, şiddeti, başlangıç yaşı, toplam nöbet sayısı, nöbetin odak noktası, kullanılan antiepileptikler ve EEG sonuçlarının değerlendirmeleri nöropsikolojik performansı etkileyebilmektedir [56] (Tablo 4. Epilepside kognisyonu etkileyen faktörler).

Uzun yıllar boyunca epilepsi ve kognisyonu inceleyen çalışmalar temporal lob epilepsisine odaklanmıştır. Temporal lob epilepsiyeye sahip hastalar üzerinde yapılan araştırmalar bu kişilerde bellek bozukluklarının görüldüğünü ortaya koymuş fakat ilerleyen süreçte ortaya konan çalışmalar temporal ve ekstratemporal nöbetlere sahip bireyler karşılaştırıldığında iki grup arasında kognisyonun etkilenmesi bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [57,58]. Yapılan çalışmalar okuma, sudoku, bulmaca çözme gibi beyin çalıştıran aktivitelerin bellek fonksiyonlarını güçlendirdiği saptanmıştır. Thompson ve arkadaşları bellek bozukluğu saptanan temporal lob epilepsili bireylerle ilgili çalışmalarında geleneksel hafıza rehabilitasyon tekniklerinin bellek bozukluğuna olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuşlardır [59,60].

Kanner çalışmaları ile epilepsi ve psikiyatrik bozukluklar arasında çift yönlü bir ilgi olduğunu ortaya koymuştur. Psikiyatrik komorbiditenin gelişmesinde epilepsi hastalarının daha fazla risk taşıdığı ve primer psikiyatrik bozukluğu olan hastalarında epilepsi gelişme riskinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Psikiyatrik komorbidite geliştiren epilepsi hastalarının epilepsi cerrahisi ya da antiepileptik ilaç kullanımı ile nöbetlerden kurtulma olasılıklarının daha düşük olduğu ve daha büyük olasılıkla psikiyatrik komorbiditeye sahip bireylerin antiepileptiklere ters etki geliştirdiği gözlemlenmiştir. Kanner özellikle cerrahi uygulama planlanan epilepsi hastaları için psikiyatrik değerlendirmenin önemini vurgulamıştır. Bu durum cerrahi uygulamanın öncesindeki komorbid hastalıkların cerrahi işlemlerin ardından tekrarlama, azalma ya da şiddetlenmesi gibi durumlarla sonuçlanabilmesinden kaynaklanmaktadır [61].

<ul style="list-style-type: none"> • Premorbid ve nöbetle ilgili olmayan faktörler
<ul style="list-style-type: none"> o Nöbetlerin başlamasından önce edinilmiş serebral lezyonlar o Heredite öyküsü o Psikososyal etkiler
<ul style="list-style-type: none"> • Nöbetle ilişkili faktörler
<ul style="list-style-type: none"> o Etyoloji (nöbet öncesi kafa travması öyküsü gibi) o Nöbetlerin başlangıç yaşı o Nöbetlerin tipi, sıklığı, süresi o Uzamış ya da tekrarlayan nöbetlere bağlı yapısal beyin hasarı o İntraiktal ve interiktal fizyolojik disfonksiyonla indüklenen nöbetler o Epilepsinin süresi
<ul style="list-style-type: none"> • Tedavi ile ilişkili faktörler
<ul style="list-style-type: none"> o Antiepileptik ajanlar o Epilepsi cerrahisi sekeli

Tablo 4. Epilepside kognisyonu etkileyen faktörler

2.3. AĞRI

Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından yapılan tanıma göre ağrı “gerçek ya da potansiyel doku hasarı ile ilgili, duyusal ve emosyonel, rahatsız edici subjektif bir deneyim” olarak açıklanmaktadır. Bu tanım ağrının gerçek bir duyu olmadığını bir algı olduğunu anlatmaktadır. Sensoryal, bilişsel ve emosyonel bileşenler ağrıyı oluşturmaktadır [62]. Ağrı, bir doku hasarı tehlikesine karşı vücudun uyarılması amacıyla sinyal üretiminden sorumlu olan sinir sistemine ait hayati fonksiyonlardan biridir. Kişiyeye özgü bir kavram olan ağrı, doğumdan itibaren birçok uyararla karşılaşan bireyin temel sorunlarından biri haline gelmiştir. Bireye zararlı endojen ya da eksojen uyarıların, bu uyarılara duyarlılık gösteren serbest sinir uçlarını uyararak oluşturduğu aksiyon potansiyel ile beyne iletilmesi ve daha sonra tepki oluşturulması olarak tanımlanabilir [63,64,65]. Kortikal mekanizmalar ile kontrol edilen ağrının algılanmasında singulat girus ve insular korteks bölgeleri aktif rol oynamaktadır. Ağrı algısı nosiseptif ve nosiseptif olmayan afferent liflerde aktivite dengesi ile düzenlenmektedir (Tablo 5. Ağrı Sınıflandırması). Ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili, hoş olmayan duyusal ve duygusal deneyimleri tanımlar. İğneleme, yanma, ağrı, batma ve acı, tüm duyusal modalitelerin en ayırt edici özellikleri arasındadır. Ağrıya duyarsızlıkla doğan çocuklarda, kalıcı doku hasarına neden olan ciddi yaralanmalar gözlemlenebilir. Ağrı algısı öznedir ve birçok faktörden etkilenir. Aynı bireyde farklı koşullar altında özdeş bir duyusal uyarı, oldukça farklı tepkiler ortaya çıkarabilir. Maç bitene kadar ağrısını fark etmeyen bir futbolcu bu duruma örnek gösterilebilir.

Özetle, tüm bireylerde her zaman ağrı algısını ortaya çıkaran saf "acı verici" bir uyarı, duyusal uyarı yoktur. Ağrı, duyusal bir olayın doğrudan ifadesi değil, beyin tarafından çeşitli sinir sinyallerinin ayrıntılı işlenmesinin ürünüdür [66].

<ul style="list-style-type: none">• Süresine Göre
a) Akut b) Kronik
<ul style="list-style-type: none">• Nörofizyolojik Mekanizmasına Göre

<ul style="list-style-type: none"> a) Nosiseptif b) Nöropatik c) Psikojenik
<ul style="list-style-type: none"> • Etiyolojisine Göre
<ul style="list-style-type: none"> a) Kanser ağrısı b) Postherpetik nevralji c) Orak hücre anemisine bağlı ağrı d) Artrit ağrısı
<ul style="list-style-type: none"> • Bölgesel Ağrılar
<ul style="list-style-type: none"> a) Baş ağrısı b) Yüz ağrısı c) Bel ağrısı d) Pelvik ağrı

Tablo 5. Ağrı Sınıflandırması

2.3.1. NOSİSEPTİF AĞRI

Doku hasarı gelişimine sebep olan kimyasal, mekanik ve termal uyaranlara yanıt oluşturan serbest sinir uçları “nosiseptör” olarak adlandırılmaktadır. Doku hasarından ağrının algılanmasına kadarki süreçte gerçekleşen elektrokimyasal olayların tümüne “nosisepsiyon” denilmektedir [67]. Nosiseptörlerden gelen sinyaller omuriliğin dorsal boynuzundaki nöronlara taşınır ve nosiseptif bilgi omurilikten talamusa iletilir [66].

- a) Somatik ağrı: İletimi duyuşal lifler ile gerçekleşir. Keskin, batıcı, yanıcı ve zonklayıcı özelliğe sahiptir. Cilt, cilt altı dokular ve mukoz membranlar yüzeşel somatik ağrışı oluşturur ve iyi lokalize olabilirler. Derin somatik ağrıda ise ağrının kaynağı eklem, kas, kemik ya da tendon olabilir ve iyi lokalize olamazlar. Sızlayıcı ve sert bir ağrıdır [68].
- b) Visseral ağrı: Sempatik sinir lifleri aracılığıyla iletilen bu ağrının kaynağı iç organlardır. Ağrı yolağı, doku hasarının visşeral nosiseptörleri aktive etmesiyle başlamaktadır. Derin, sızlayan, yaygın ve zor lokalize olma özelliğine sahip olmakla birlikte farklı bölgelere yayılım (yansıyan ağrı) gösterebilir [69].

2.3.2. NÖROPATİK AĞRI

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği 1994'te sinir sistemine ait bir alandaki hasara ya da disfonksiyona bağlı olarak gelişen ağrıyı nöropatik ağrı olarak tanımlamıştır. Nöropatik ağrıyı diğer ağrı türlerinden ayırt etmeyi sağlayan bu tanım kesin bir anatomik bölge belirtmemektedir. 2008 yılında Treede ve arkadaşlarını yapmış olduğu tanımda nöropatik ağrı, somatosensoryel sistem üzerinde etkili bir hastalığın ya da doku hasarının sebep olduğu ağrı olarak ifade edilmektedir [70,71].

Nöropatik ağrı tek başına bir hastalık olmamakla birlikte sinir sistemindeki bazı doku hasarları ve disfonksiyon belirtilerinden biridir [72]. Nosiseptif ağrıdan farklı olarak nöropatik ağrıda devamlı bir nosiseptif uyarı olmaz [73,74]. Ayrıca nöropatik ağrıda merkezi ve periferik mekanizmalar büyük etkiye sahiptir. Ağrı spontan bir şekilde uyarılarından bağımsız olarak gözlemlenebileceği gibi, hipersensitivite ya da sensoryal nöronlardaki değişiklikler sonrasında da uyarana bağlı olarak gelişebilir. Nöropatik ağrı mekanizması multifaktöriyel ve kompleks bir yapı olmakla beraber zaman içinde gelişim göstermektedir [75,76]. Nöronların santral ve periferik sinir sistemindeki nosiseptif uyarılara bağlı olarak yapı ve fonksiyon değiştirebilme yeteneği nöroplastisite olarak ifade edilmektedir ve bu değişiklikler klinik olarak nöropatik ağrı semptomları ile ilgilidir [76].

2.3.2.1. TAİL-FLİCK TESTİ

İlk kez D'Amour ve Smith tarafından 1941 yılında geliştirilmiştir [77]. Testin temelini deneğin odaklanmış ve şiddeti ayarlanabilen bir ışık kaynağından kuyruk çekme hareketiyle verdiği cevap oluşturur. Deneğin uyarıyı almaya başladığı an ile uyarıyı hissederek kuyruğunu çektiği an arasındaki süre deney hayvanına ait ağrı eşiği olarak değerlendirilir. Analjezik etkiye sahip ilaçların kuyruk çekme süresini geciktirdiği gözlemlenmiştir. Özellikle analjezik etkiye sahip kimyasalların kullanıldığı çalışmalarda termal uyarının uygulanma süresine dikkat edilmelidir. Maruziyet süresi kuyruğun hasar görmeyeceği uzunlukta olmalıdır ve ortalama 7-15 saniye bu test için tercih edilen maruziyet süresi uygun olabilir.

2.3.2.2. HOT PLATE TESTİ

Woolfe ve MacDonald tarafından 1944 yılında ilk kez tanımlanmıştır. Bu tanım Eddy ve Leimbach tarafından 1953 yılında modifiye edilerek günümüzde daha çok kullanılan şeklini

almıştır. Testin temelini ısıtılarak 50-56°C'ye getirilen bir yüzey oluşturmaktadır. Deneğin ısıtılan bölgenin sınırları içinde tutulabilmesi için hareket etmesini önlemeyecek boyutlarda cam silindirler kullanılmaktadır. Deneğin düzeneğe bırakılması ile başlayan süre arka ayağını çekmesiyle birlikte durdurulur. Denek sadece arka ayağını çekerek reaksiyon gösterebileceği gibi ayak çekme, yalama hareketleri, sallama, tekmeleme ya da sıçrama gibi tepkilerde verebilir. Bu test için ayak çekme refleksi spinal ve modülasyonu supraspinal olarak değerlendirildiği için bu yöntemin tek başına supraspinal düzeyde ağrı değerlendirilmesi amacıyla kullanıldığını belirtmek doğru olmamaktadır. Bir fare ortalama 5-20 saniye aralığında reaksiyon gösterdiği için bu yöntemin doku hasarına sebep olmasını önlemek için 30 saniyeden daha fazla uygulanmaması gerekmektedir [78,79,80].

2.4. ELEKTROMANYETİK ALAN

Manyetik alanın (MA) biyoloji ile ilgili sistemler üzerindeki etkisi yıllardır incelenen konular arasındadır. Manyetik alan çevremizde doğal olarak bulunduğu gibi elektrik akımları ile de oluşturulabilir bir fiziksel kuvvettir. Çalışmalar biyoloji ile ilgili sistemlerin manyetik alandan etkilenebileceğini ortaya koymaktadır [81].

Teknolojik gelişmelerle modern hayata dahil olan mikrodalga fırın, çamaşır makinesi ve modem gibi cihazların çalışabilmesi için gerekli elektrik sonucunda ortaya çıkan elektromanyetik alanlara sürekli bir maruziyet görülmektedir. Canlı vücudunda yer alan iyonlarla etkileşim halinde olan elektromanyetik alanlar, iyon hareketliliğinde artışa ve ısı enerjisinin ortaya çıkmasına sebep olur. Dokuların sıcaklıklarında artış meydana gelir. Bilimsel kaynaklarda insan dokusuna ait sıcaklıktaki 0,5 °C'yi aşan artışların o doku için tahammül edilemeyecek değerler olduğu kabul görmektedir. Isı etkisinin göz önünde tutulduğu maruziyet sınırlama yönetmelikleri hazırlanmıştır. Isıl olmayan etkilerin varlığı da ısı etkilerinin varlığı gibi bir gerçek olmakla birlikte dokular ve hücreler üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Günümüzde ülkelerin tercih ettiği elektromanyetik kirlilik (elektrosmog) yönetmelikleri farklılık göstermektedir. Elektromanyetik kirliliğe dair yasal düzenlemeler çoğunlukla oldukça düşük frekanslar (ELF) ve radyo frekanslar (RF) olarak iki grupta incelenebilir.

Biyoelektromanyetik, elektromanyetik enerjinin insan vücudundaki üretimi ve bu enerjilere çevresel maruziyetin sonuçlarını inceleyen disiplindir. İnsanlardaki ilk biyoalan ölçümleri kalbe ait olmakla birlikte bu doğrultudaki çalışmalar elektrokardiyogram cihazının bulunmasına sebep olmuştur. Daha sonra Berger tarafından beyin biyoalan ölçümleri yapılmış

ve bu çalışmanın sonuçları da elektroensefalografi cihazının bulunuşuna ışık tutmuştur. İnsan kaynaklı manyetik alan Amper kanunu ile açıklanabilmektedir. Bu kanuna göre, iletken teller üzerinden geçen akımlar sonucunda bu tellerin çevrelerinde bir manyetik alan oluşur. Canlı organizmaların dokusal akımlar etrafındaki alan üretiminin sebebi de doğal elektrik iletkenleri olmalarından kaynaklanmaktadır. Kalp ve beyin gibi organların çevrelerinde oluşan alanlar biyomanyetik alanlar olarak isimlendirilmektedir [82].

60 Hz elektromanyetik alanlara kronik maruziyetin sinir sistemiyle ilişkili biyokimyasal parametreleri ciddi ölçüde değiştirebileceği ortaya konmuştur. Nörotransmitter metabolizma ve sentezinden sorumlu enzimlerin aktivitesinde de değişikliklere sebep olabileceği belirtilmiştir. Düşük frekanslı elektromanyetik alanların değişik tiplerinin hayvanlarda davranışsal yanıtlarda karmaşıklığa neden olabileceği belirlenmiştir. Sıçanların beynindeki kolinerjik aktivitenin 60 Hz düşük frekanslı elektromanyetik alana uzun süreli maruziyet sonucunda değişebileceği yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Literatürde elektromanyetik alanın sıçanlardaki GABA seviyelerini etkilemediğini gösteren çalışmalar olduğu gibi 900 MHz GSM benzeri yüksek enerjili radyo frekans alanlarının sıçanlarda GABA seviyelerinde azalmaya sebep olduğunu ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur.

Sıçanlarda 50 Hz ve değişik alan şiddetlerine maruziyet sonucunda striatumda glutamat, GABA ve aspartat seviyelerinde azalma görülmüştür. 50 Hz, 5 mT elektromanyetik alana uzun süreli maruziyet sonucu sıçanlarda hipokampus, hipotalamus, striatum ve serebellumdaki başlıca metabolit seviyelerinde değişiklik gözlenmemişken, sıçanların 60 Hz, 39 kV/m şiddet elektrik alana maruziyeti sonucu beyindeki hipokampus, hipotalamus ve striatum bölgelerindeki biyojenik amin ve onların metabolit seviyelerinin önemli ölçüde değiştiği gözlemlenmiştir. Farelerde 50 mT manyetik alana doğum öncesi maruziyetin doğum sonrası 4,8 ve 12. Haftalarda striatumdaki dopamin ve dihidroksifenil asetik asit seviyelerinde artışa sebep olduğu belirlenmiştir [83].

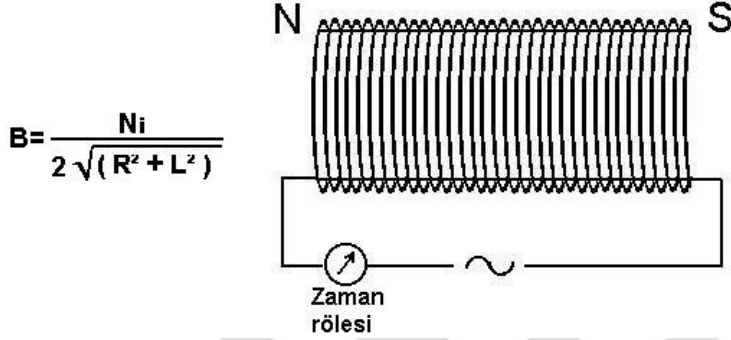
Yeryüzündeki mevcut doğal statik manyetik alana ait varyasyon 25-65 mT aralığındadır. İnsandaki doğal manyetik alanın kaynağının biyoelektrik yüklerin hareketinden oluştuğu bilinmektedir. Çevresel güçlü elektromanyetik alanların bireyin biyomanyetik alanı ile etkileşimi sonucu hücrede polarizasyon ve elektriksel dengenin bozulması gibi etkiler görülmekle birlikte hücrelerin elektromanyetik alana maruziyetinin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırdığı ve bütün bu olayların hücre, doku ve sistemler üzerinde olumsuz etkileri olduğu vurgulanmaktadır [84].

Çok düşük frekanslı elektromanyetik alana maruziyetin pineal bezdeki melatonin salgısında azalmaya sebep olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumun merkezi sinir sisteminde oksidatif stresi azaltıcı etkisi yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Yaşlanmaya bağlı olarak melatonin seviyelerinde azalma görülmüştür. Başta çok düşük frekanslı elektromanyetik alana maruziyet olmak üzere radyofrekans dalgalarına maruz kalındığında pineal bezdeki melatoninin salgılanmasının baskılandığı görülmüştür. 50 Hz ve 5,2 mT elektromanyetik alana günlük 30 dakika maruz bırakılan sıçanlarda pineal sinaptik düğüm sayılarında ve serum melatonin seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir [85,86]. Elektromanyetik alan iyileşmesi gecikmiş kemik kırıklarında sıklıkla kaynaşmayı hızlandırma amacıyla kullanılmaktadır [87].

Elektromanyetik alanların canlı üzerindeki etkisini ortaya koymayı hedefleyen çalışmaların sonuçları arasındaki çelişkiler ve veri yetersizliği bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermekle birlikte elektromanyetik alanın biyolojik etkilerine dair henüz net bir sonuç olmadığını da ortaya koymaktadır. Birçok çalışma ile elektromanyetik alanların bireyde baş dönmesi ve bulantı gibi olumsuz etkileri tespit edilmiş olmakla birlikte bazı çalışmalarda da kanser, depresyon ya da Parkinson hastalığında olduğu gibi faydalı etkiler görüldüğü ortaya konmaktadır [84].

Solenoidin Manyetik Alan Şiddeti:

İçinden i akımı geçen ve bir helis boyunca sık olarak sarılmış düzeneğe solenoid denir (Şekil 5). Solenoidde oluşan toplam manyetik alan, sarımların tek tek oluşturdukları manyetik alanların vektörel toplamına eşittir. Sarımlardan yeterince uzakta bulunan noktalardaki B manyetik alan solenoidin eksenine paraleldir [88].



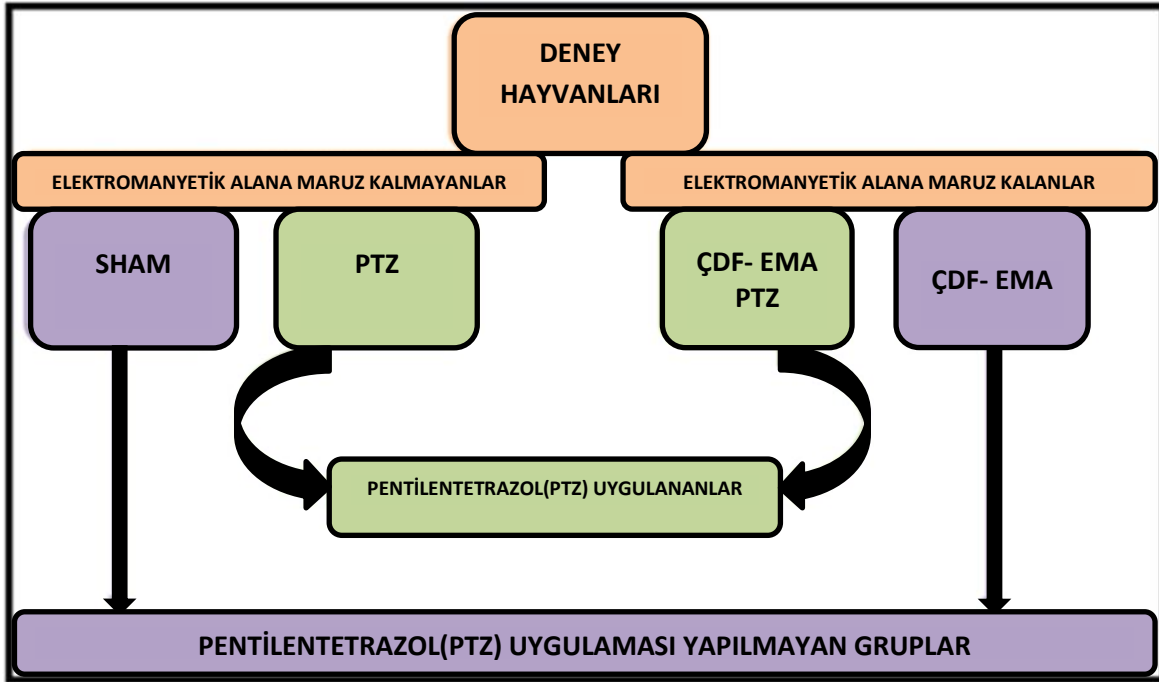
Şekil 5. Alternatif güç kaynağı ve zaman rölesi kullanılarak solenoid içinde meydana getirilen modülasyonlu manyetik alanın şeması ve manyetik alan şiddetini hesaplamakta kullanılan denklem (i = solenoidden geçen akım şiddeti, amp, L = Solenoidin uzunluğu, N = solenoidin sarım sayısı, R =solenoidin yarıçapı)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 17.01.2019 tarih ve 239 sayılı etik kurul kararına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

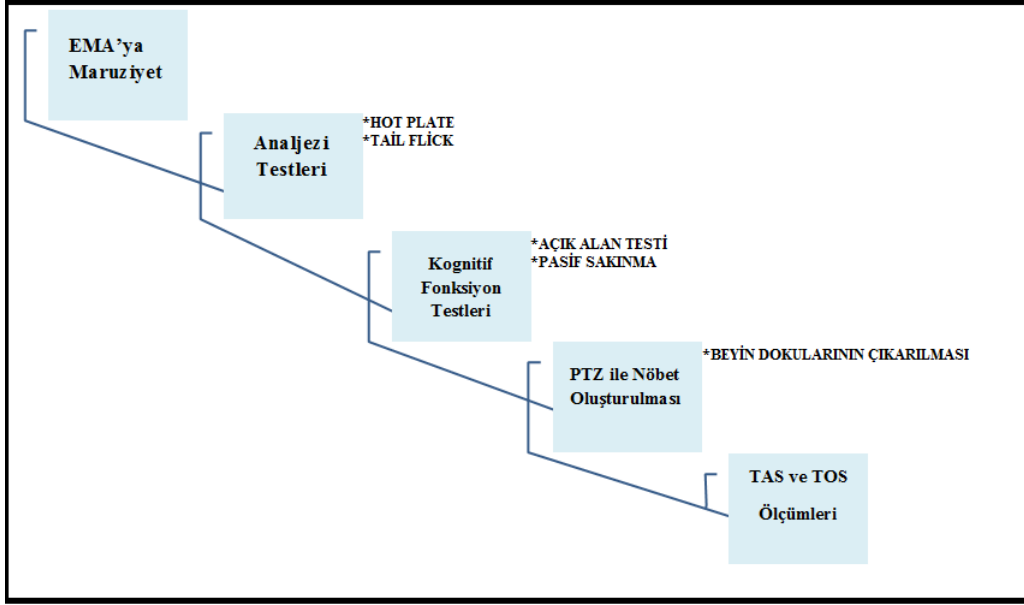
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilen 220±10 gr ağırlığında yaklaşık 4 aylık 24 adet Wistar Albino erkek sıçanlar kullanılmıştır. Deney sonuçlarında menstrüal döngü kaynaklı farklılıkların oluşması şüphesini ortadan kaldırmak amacıyla erkek denekler tercih edilmiştir. 1815 cm² (590x380x200 mm) ölçülerinde ve altlık olarak talaşın kullanıldığı polikarbon kafeslerde Ad-libitum beslenmelerine uygun olarak gerekli besin içeriğine sahip pelet yem ve içme suyu ihtiyaçları karşılanmıştır. Aydınlik karanlık döngüsü gözetilerek iyi havalandırılmış, rölatif nem oranı %40-%60 ve ortam sıcaklığı 20-24 °C olan odalarda barındırılmıştır. Standardizasyonun sağlanması amacıyla deneysel çalışmalar aynı saat aralığında yapılmıştır. Bu çalışma



Şekil 6. Deney grupları

Randomize seçilen deney hayvanlarından 4 grup oluşturulmuştur.

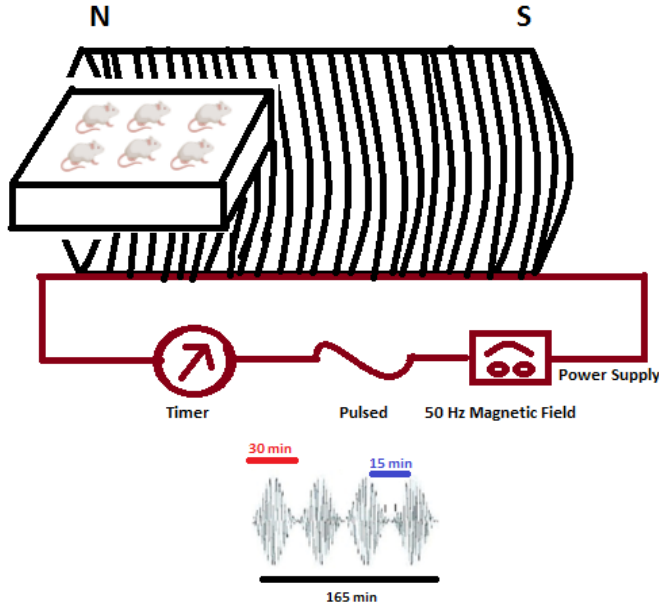
- 1) **Sham Grubu:** (n=6) Saf kontrol grubundaki deneklere yalnızca kognitif fonksiyon testleri (Açık Alan testi, Pasif Kaçınma Testi) ve analjezi testleri (Tail-Flick ve Hot-Plate) yapılmıştır.
- 2) **Elektromanyetik Alan Grubu:** (n=6) Gruptaki denekler 7 gün boyunca her gün aynı saatte ve aynı yerde 165 dk selenoid içinde 5mT şiddetindeki elektromanyetik alana maruz bırakılmıştır. Kognitif fonksiyon testleri (Açık Alan testi, Pasif Kaçınma Testi) ve analjezi testleri (Tail-Flick ve Hot-Plate) yapılmıştır.
- 3) **Pentilentetrazol Grubu:** (n=6) Denekler 7 gün boyunca her gün aynı saatte ve aynı yerde selenoid görünümüne sahip silindir pleksiglas içinde 165 dk tutulmuştur. Daha sonra pentilentetrazol ile epileptik nöbet oluşturulmuştur. Kognitif fonksiyon ve analjezi testleri pentilentetrazol uygulamasından önce ve uygulamadan sonra yapılmıştır.
- 4) **Elektromanyetik Alan ve Pentilentetrazol Grubu:** (n=6) Bu gruptaki denekler 7 gün boyunca her gün aynı yer ve saatte 165 dk elektromanyetik alana maruz bırakılmıştır. Kognitif fonksiyon testleri (Açık Alan testi, Pasif Kaçınma Testi) ve analjezi testleri (Tail-Flick ve Hot-Plate) yapılmıştır. Ardından pentilentetrazol ile epileptik nöbet oluşturulmuştur. Daha sonra kognitif fonksiyon ve analjezi testleri tekrarlanır. Çok düşük frekanslı manyetik alanın 7. Günde analjezik etkinin en üst değerine ulaştıkları için tüm gruplarda 7. Günde hot-plate ve tail-flick ağrı testleri uygulandı.



Şekil 7. Deneyin temel aşamaları

3.2. ELEKTROMANYETİK ALANA MARUZİYET

Araştırmalarda manyetik alanın oluşturulabilmesi amacıyla alternatif akım oluşturan güç kaynağı ve selenoid kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Manyetik alanın oluşmasını sağlayan 400 mm boy ve 210 mm çapında fiber çatıdan yapılmış silindir şeklinde bir selenoiddir. Bu silindirin çevresine 1.4 mm kalınlığa sahip yalıtılmış bakır tel ile 1400 sarım yapılarak çıkış voltajı değiştirilebilen bir güç kaynağına bağlanmıştır. Deneyde kullanılacak olan deney hayvanları gruplandırıldıktan sonra uluslararası standartlara uygun bir şekilde yapılmış olan selenoid içinde horizontal olarak oluşturulan 50 Hz frekansta 5 mT şiddetinde 30 dakikalık uygulamalar halinde ve 15 dakikalık aralıklarla günlük 165 dakika olacak düzenekte 7 gün boyunca her gün aynı saat aralıklarında, aynı yerde ve aynı pleksiglas kafeslerde selenoid içinde bekletilerek ÇDF-EMA'na maruz bırakılmıştır. Pentilentetrazol grubunda elektromanyetik alan uygulaması olmadığı için bu grupta aynı uygulamalar elektromanyetik alan oluşturulmadan yani güç kaynağı kullanılmadan yine selenoid içinde bekletilerek tamamlanmıştır. Pleksiglas kafeslerin selenoid içerisindeki manyetik alan maruziyetlerinin uygulanma protokolü Şekil 8 'de şematize edilmiştir.



Şekil 8. EMA'ya Maruziyet (Demirkazık A ve ark. , European Journal of Therapeutics,2018) örnek alınarak oluşturulmuştur.



Şekil 9. Elektromanyetik Alan Cihaz Düzeneği

3.3. KOGNİTİF FONKSİYON TESTLERİ

3.3.1 PASİF SAKINMA TESTİ

Biri aydınlık diğeri karanlık 25x15x15 cm ölçülerinde iki odacıktan oluşan ve bu iki oda arasında zemindeki ağırlığın yönüne göre otomatik kapanan giyotin benzeri bir kapıdan

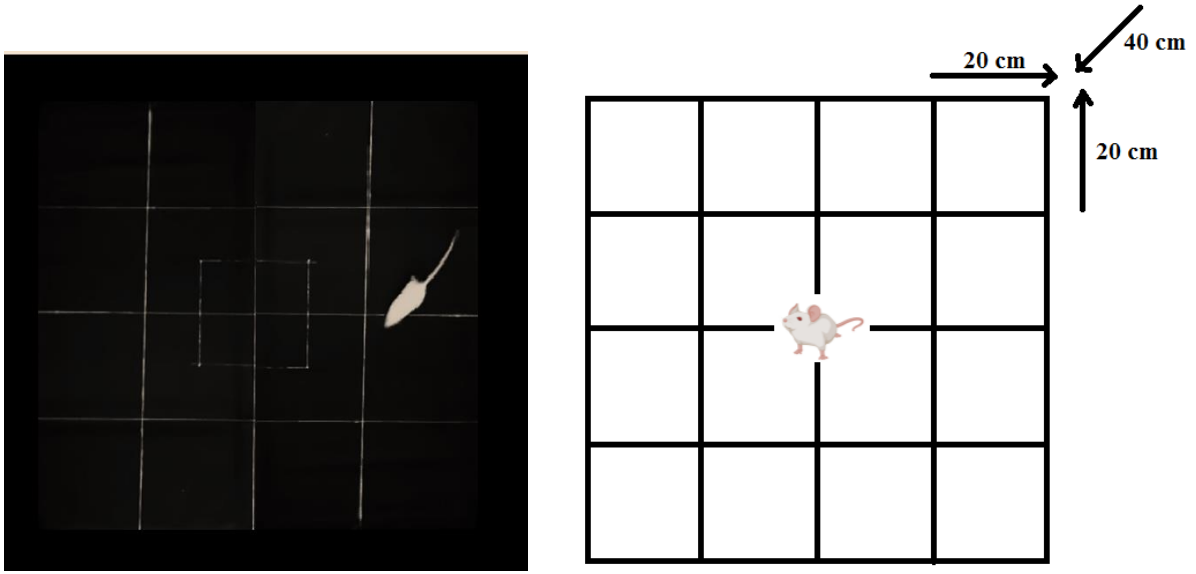
oluşan bir cihazdır. Denek aydınlık alana bırakılır. Aydınlık ve karanlık bölgeler arasındaki kapı açıldıktan sonra deneğin karanlık alana geçiş süresi kaydedilir. Geçiş süresi maksimum 300 saniye olarak belirlenmiştir. Karanlık bölgeye geçişin ardından aradaki kapı kapanır ve denek 0,5 mA, 3s elektrik şokuna maruz bırakılır. Pasif sakınma testinin 2. gününde elektroşok kapatılarak aynı işlem tekrar edildi. Karanlık bölgeye geçiş süreleri kaydedilerek analiz edildi. Pasif sakınma testi, kemirgenlerde çağrışımsal öğrenmeyi ve hafızayı değerlendirmek için kullanılan korkuyla ağırlaştırılmış bir testtir. Hayvan, önceden caydırıcı bir uyarının verildiği bir ortamdan kaçınmayı öğrenir.



Şekil 10. Pasif Sakınma Cihazı

3.3.2. AÇIK ALAN TESTİ

Açık alan testleri zemini 80x80 cm² ve 40 cm duvar yüksekliğine sahip siyah renkte kare bir düzende gerçekleştirildi (Şekil 11. Açık Alan Test Düzenegi). Deneyde kullanılan sıçanlar açık alan testinin başlangıcında düzeneğin ortasına/merkezine bırakıldı ve 5 dakika süre ile düzende hareketleri gözlemlendi. Video kayıt sistemi ile kaydedildi. Genel lokomotor aktivitenin belirlenmesi için yapılan bu testte sıçanların şahlanma, defekasyon ve kaçınma hareketlerine ek olarak düzeneğin kenarlarında ve merkezinde geçirdiği süreler incelendi.



Şekil 11. Açık Alan Test Düzeneği

3.4. TERMAL ANALJEZİ TESTLERİ

Analjezik etkinin belirlenmesi amacıyla yapılan ölçümler ağrı duyarlılığı dikkate alınarak daha duyarlı olunan iktal dönemde değil duyarlı olunan interiktal dönemde yapıldı.

3.4.1. TAIL FLICK TESTİ

Çalışmada kullanılacak deney hayvanları öğrenme alıştırmaları için ölçüm yapılmadan tail flick cihazına maruz bırakıldı. Deneklerin kuyruklarının uçlarından 3 cm distalden işaretlenmesinin ardından termal stimülasyon gerçekleştirildi. Tail flick süresi denilen kuyruk çekme süresi stimülasyonun başlangıcı ile kuyruk çekme hareketi arasında geçen süre ölçülerek test tamamlandı. Doku hasarının oluşmasını engellemek amacıyla test kesme süresi (cut-off latency) 15 saniye olarak belirlendi. Tail flick test düzeneği şekilde gösterilmektedir.



Şekil 12. Tail-Flick Ölçümü

3.4.2. HOT PLATE TESTİ

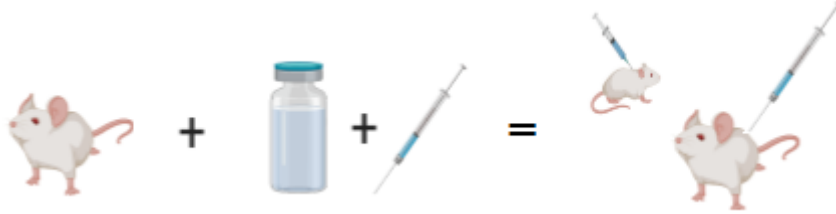
Çalışmada kullanılacak deney hayvanları öğrenme alıştırmaları için ölçüm yapılmadan hot plate cihazına maruz bırakıldı. Doku hasarını engellemek amacıyla test kesme süresi 30 saniye olarak belirlendi. Düzeneğin zemin ısı $52,5^{\circ}$ olarak ayarlandı. Çalışılan deney hayvanlarının hot plate cihazı üzerinde arka ayaklarının ısı etkisiyle ilk çekmeleri, yalamaları, sıçramaları ve nefes alış veriş hızlarındaki artış süreleri gözlemlenerek ve kronometre ile ölçülerek test tamamlandı.



Şekil 13. Hot Plate Ölçümü

3.5. PTZ İLE EPİLEPSİ MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Üreticinin prosedür ile belirttiği şekilde çözdürülen pentilentetrazol 45 mg/kg dozda akut tek doz uygulanarak nöbet oluşumu sağlandı. Nöbetler video kayıt sistemi ile kaydedildi. Racine skalası esas alınarak nöbet evresi belirlendi. (Şekil 14)



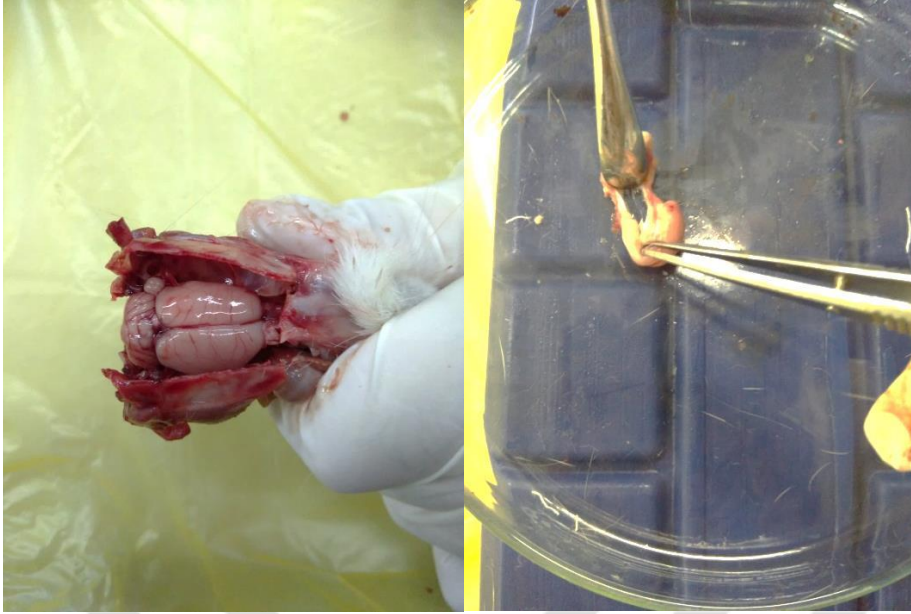
Şekil 14. Pentilentetrazol (PTZ) enjeksiyonu



Şekil 15. Modifiye Racine Skalası ile Nöbet Evrelerinin Belirlenmesi [105]

3.6. CERRAHİ İŞLEM

PTZ enjeksiyonundan 24 saat sonra ketamin (90 mg/kg; i.p.) ve ksilazin (10 mg/kg, i.p.) enjeksiyonu yapılan deney hayvanlarına servikal dislokasyon ile ötenazi uygulandı ve bu işlemin ardından kafatasları açılarak beyin dokuları çıkarıldı. Beyin dokularının bozulmaması için tercih edilen soğuk zemin üzerinde iki hemisfer bistüri ile ayrılarak hipokampus çıkarıldı. Korteks ve hipokampusün ayrılmasından sonra biyokimyasal analizler için örnekler endorf tüplere konularak -20'ye kaldırıldı.



Şekil 16. Beyin dokularının çıkarılması

3.7. TOTAL ANTIÖKSİDAN STATÜ(TAS) ÖLÇÜMÜ ve TOTAL OKSİDAN STATÜ (TOS) ÖLÇÜMÜ

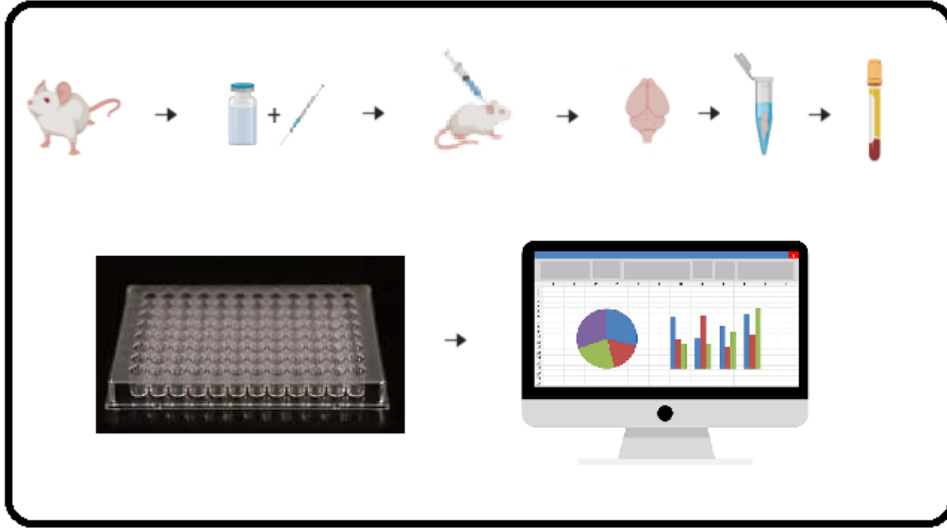
Beynin hipotalamus ve korteks dokularından alınan örnekler Rel assay marka TAS ve TOS kitleleri kullanılarak, antijen- antikor ilişkisi göz önünde bulundurularak, spektrofotometrik bir test yöntemi olan ELISA cihazına yüklendi.

3.7.1. TOTAL ANTIÖKSİDAN SEVİYE (TAS)

Spektrofotometrik olarak analiz edilen bu yöntemde 595 nm'de ölçülen renk yoğunluğu, örneklerde bulunan antioksidanların konsantrasyonlarıyla orantılı olarak açılmaya başlar. Renk açılması örneklerin içeriğindeki total antioksidan seviyeleri ile ters orantıya sahiptir. Çalışmanın kalibrasyonu trolox ile sağlanır. Sonuçlar $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ (equivalent/litre) olarak kaydedildi.

3.7.2. TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS)

Spektrofotometrik olarak analiz edilen bu yöntemde 530 nm'de ölçülen renk yoğunluğu, örneklerdeki oksidan moleküllerinin varlığının belirlenebilmesini sağlar. Örneklerde bulunan oksidanlar demir iyonlarının okside olmasını sağlar. Çalışmanın kalibrasyonu hidrojen peroksit ile sağlanır. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$ (equivalent/litre) olarak kaydedildi.



Şekil 17. Total antioksidan seviye (TAS) ve Total oksidan seviye (TOS) ölçümü

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bütün değerler ortalama \pm standart hata (SEM) olarak verildi. Gruplardaki veri sayısı $N = 6$ ve $p < 0,05$ düzeyinde belirlendi ancak bazı gruplarda $p < 0,001$ olarak belirlendi. Her gruptaki veri dağılımının normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Değişkenlerimize etkileyen faktör sayısı 1 olduğundan, Univariate multifaktöryel one-way ANOVA testi ve gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise Post- Hoc Tuckey testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Sıçanlarda Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan deneysel epilepsi modeli

45 mg/kg dozda PTZ, akut tek doz sadece iki grup sıçanlara uygulanarak nöbet oluşumu sağlandı. Tüm grupların epileptik davranış parametrelerini Tablo.6' da sunulmuştur. Burada epileptik davranış parametreleri 1- Nöbet evresi, 2- İMJ (sn) ve 3- JTK (sn) ile belirlendi. Bu parametrelere göre ÇDF-EMA+ PTZ grubu ÇDF-EMA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.001$)

Tablo 6. Grupların epileptik davranış parametreleri

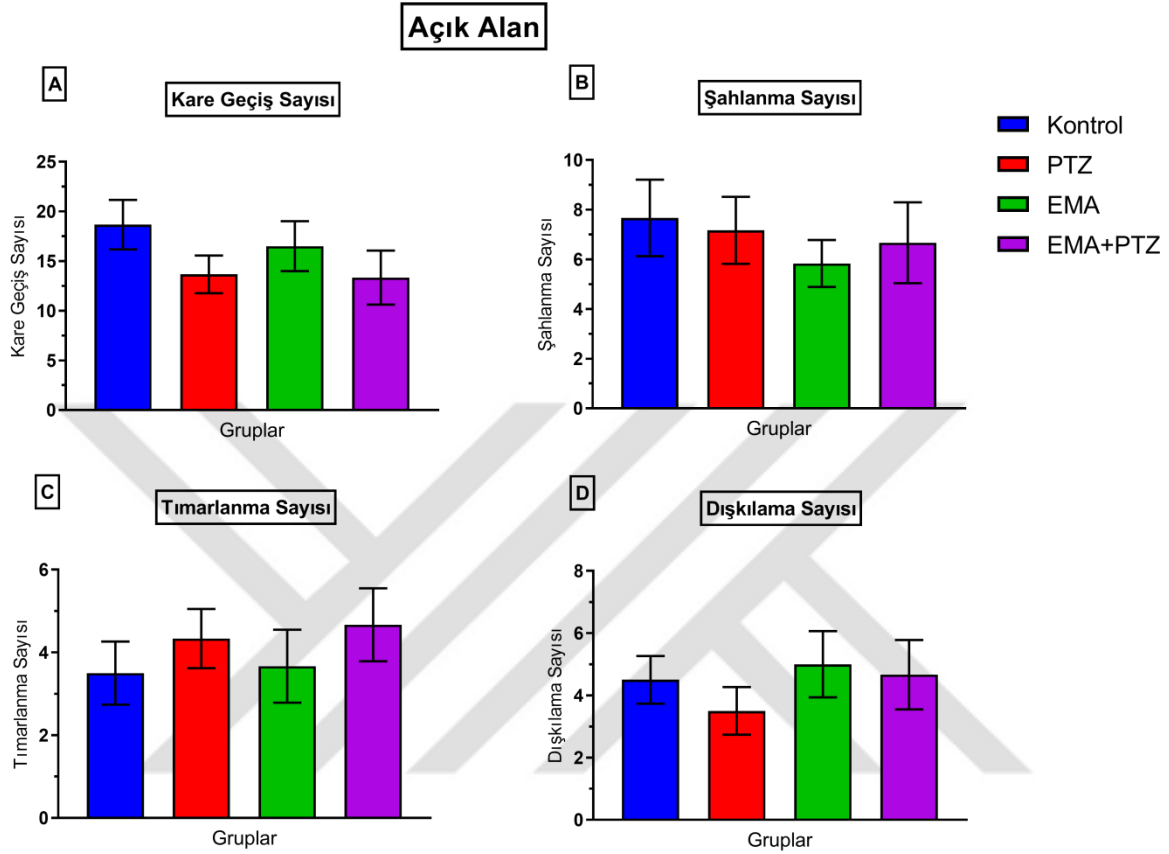
Gruplar	Nöbet Evresi (RS)	İMJ (sn.)	JTK (sn.)
Kontrol	Yok	Yok	Yok
PTZ	5,66±0,21	58,00±1,77	84,83±3,45
ÇDF-EMA	Yok	Yok	Yok
ÇDF-EMA+PTZ	4,16±0,30 ^{###}	101,50±5,30 ^{###}	125,83±5,30 ^{###}

Grupların ortalama \pm SH değerleri (n=6). ^{###} $p < 0,001$, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında ÇDF-EMA+ PTZ grubu ^{###} $p < 0,001$ düzeyinde anlamlı bulundu. RS; Racine Skalası, İMJ; İlk Myoklonik Jerk, JTK; Jeneralize Tonik Klonik Nöbete girme süresi

4.2 Çok düşük frekanslı Elektromanyetik Alan ve Açık alan testi

Deneysel olarak oluşturulan epilepsi sıçan grubunun (PTZ) mekânsal bellek düzeyi ve lokomotor aktivitenin 5 mT ve 50 Hz frekansındaki modülasyonlu elektromanyetik alana maruziyeti sonucunda ki mekânsal bellek düzeyleri değerlendirildi. Locomotor aktivitesi olarak; deney düzeneğinin merkezinde ve duvar diplerinde sıçanın geçtiği karelerin sayısı, merkezden geçiş sıklığı 1. Parametre ile değerlendirildi. Açık alan testinde davranış ölçütleri olarak incelenen parametreler; duvara dayalı olarak ayağa kalkma davranışı (düzenekten dışarı çıkma isteği), 2- şaşlanma sayısı, serbest ayağa kalkma davranışı (düzeneği araştırma isteği), 3-Tımarlanma sayısı; sıçanların yeni çevreye ilk girdiklerinde Araştırma davranışları olarak sıçanlar; iki ayağı üzerine kalkma (vertikal aktivite), tırmanma, havayı koklama, süslenme gibi davranışlar sergilerler.

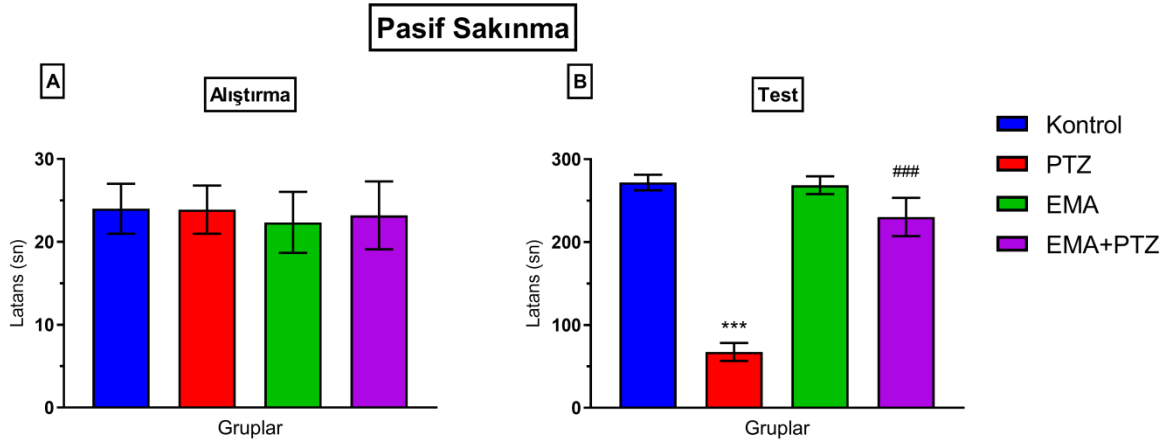
Lokomotor aktive mekânsal bellek ilk bırakıldıkları açık alanda çevreyi tanıma, şahlanma, tımarlanma ve dışkılama sayısı kontrol gurubuna kıyasla ÇDF-EMA+PTZ grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). (Şekil 18)



Şekil 18. Epileptik gruplar üzerinde modülasyonlu elektromanyetik alanın anksiyete ve lokomotor aktivite- mekânsal bellek düzeylerini 4 gruba ait her bir parametre için kare geçiş sayısı, şahlanma sayısı, tımarlanma sayısı ve dışkılama sayısı verilerek gösterildi. Değerler ortalama \pm SH olarak verildi.

4.3 Çok düşük frekanslı Elektromanyetik Alan ve Pasif Sakınma testi

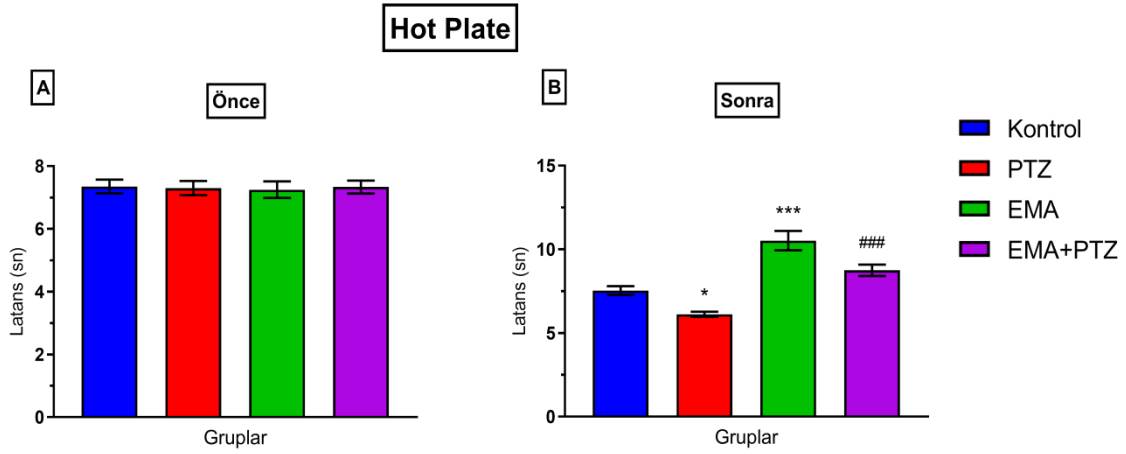
Bu testin sonucunda alıştırmamanın yapıldığı ilk gün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmediği kayıt edildi (Şekil 19A). 24 saat sonra yani kısa süreli bellek testinde gruplar arasında istatistiksel olarak Sham grup ile ÇDF-EMA grubu arasında bellek arasında fark görülmezken, PTZ kaynaklı epilepsi grubunda istatistiki olarak anlamlı bir farklılık kayıt edildi ($p < 0,001$). PTZ kaynaklı epilepsi grubuna ÇDF-EMA'nın etkisini değerlendirdiğimiz EMA+PTZ grubunda ise PTZ grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiki olarak öğrenme ve kısa süreli bellek düzeyinde anlamlı bir farklılık kayıt edildi ($p < 0,001$). (Şekil 19)



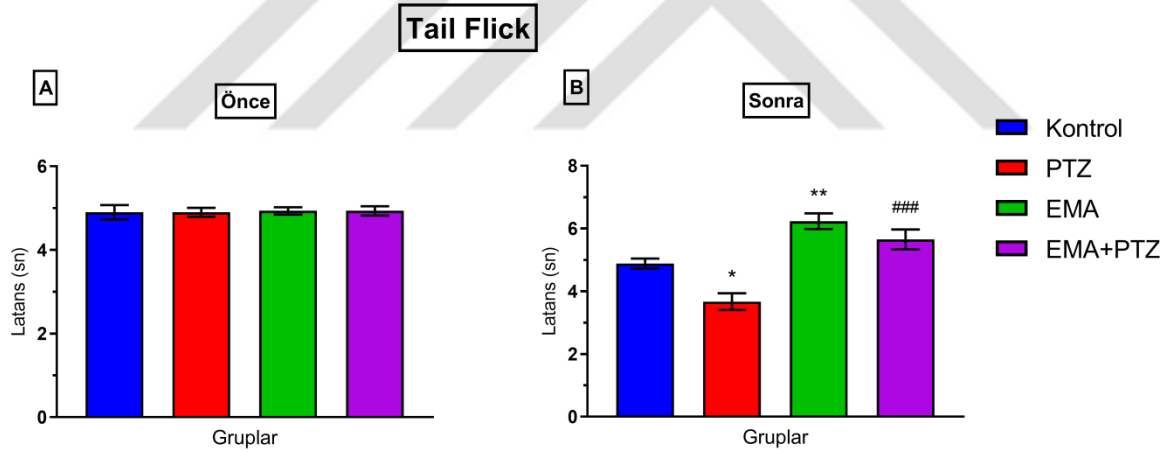
Şekil 19. PTZ kaynaklı Epilepsi grubunun pasif sakınma testinde Aalıştırma ve 2. Gün sonuçları. Değerler ortalama± standart Hata olarak ifade edilmiştir. Her grupta n=6 ve ***, p <0.001 Kontrol grubuna göre ve ###, p <0.001 ÇDF-EMA+PTZ grubuna göre kıyaslandığında.

4.4 Çok düşük frekanslı Elektromanyetik Alan ve Analjezi üzerine Etkileri

ÇDF-EMA uygulaması öncesinde tüm grupların analjezi latansları aynı iken 7 Günde manyetik alan maruziyeti sonucunda alınan analjezi latansları hot-plate ölçüm için PTZ kaynaklı epilepsi grubunda analjezi latansının sham grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak azaldığını (p<0.05), ancak ÇDF-EMA ve ÇDF-EMA+PTZ grubunda analjezi latansının hem kontrol ile hem de epilepsi grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak arttığı kayıt edildi. (p<0.001) (Şekil 20a ve Şekil 20b)



Şekil 20a. 7. gün ÇDF-EMA uygulanması sonrasında Hot-plate test ile PTZ kaynaklı epilepsi grubuna elektromanyetik alanın oluşturduğu analjeziye etkileri. * $p < 0.05$, PTZ grubunun sham grup ile karşılaştırıldığında, *** $p < 0.001$, ÇDF-EMA grubunun, sham grup ile karşılaştırıldığında, ### $p < 0.001$ ÇDF-EMA+ PTZ grubunun PTZ kaynaklı epilepsi grubu ile analjezik etkileri karşılaştırıldığında.



Şekil 20b. Tail-Flick test ile PTZ kaynaklı epilepsi grubuna elektromanyetik alanın oluşturduğu analjeziye etkileri. * $p < 0.05$, PTZ grubunun sham grup ile karşılaştırıldığında, *** $p < 0.001$, ÇDF-EMA grubunun, sham grup ile karşılaştırıldığında, ### $p < 0.001$ ÇDF-EMA+ PTZ grubunun PTZ kaynaklı epilepsi grubu ile analjezik etkileri karşılaştırıldığında.

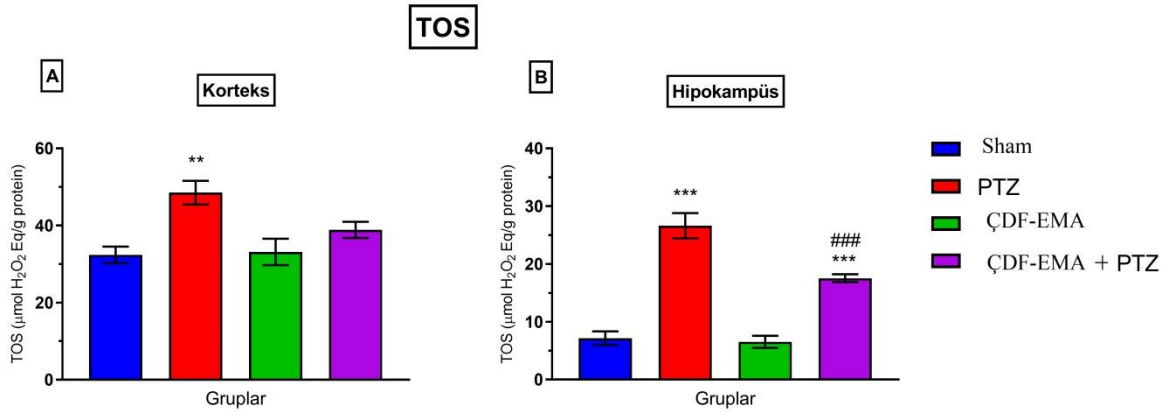
4.5 Çok düşük frekanslı Elektromanyetik Alan ve Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total oksidan Seviye (TOS) üzerine Etkileri

Oksidanlar ve antioksidanlar üreten metabolik süreçler, EMA' ler gibi çevresel faktörlerden etkilenenip etkilenmediğini ve PTZ kaynaklı epilepsi grubunda Total Antioksidan (TAS) ve Total oksidan (TOS) seviyeleri üzerindeki hipokampus ve Prefrontal korteks dokularında etkilerini belirlemek üzere tüm gruplar için Spektrofotometrik olarak ve ELISA ile analiz edildi. Bu sonuçlara göre;

4.5.1 TOS

Prefronral korteks' te, PTZ kaynaklı epilepsi grubunda sham grubu ile karşılaştırıldığında TOS'un istatistiksel olarak anlamlı arttığı tespit edildi ($p < 0.001$). ÇDF-EMA ve ÇDF-EMA+PTZ gruplarında ve TOS düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Hipokampus'te ise hem PTZ kaynaklı epilepsi hemde ÇDF-EMA+PTZ gruplarında sham grubu ile karşılaştırıldığında TOS istatistiksel olarak arttığı tespit edildi ($p < 0.001$). ÇDF-EMA grubunda ve TOS düzeyinde sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0,001$). (Şekil 21)

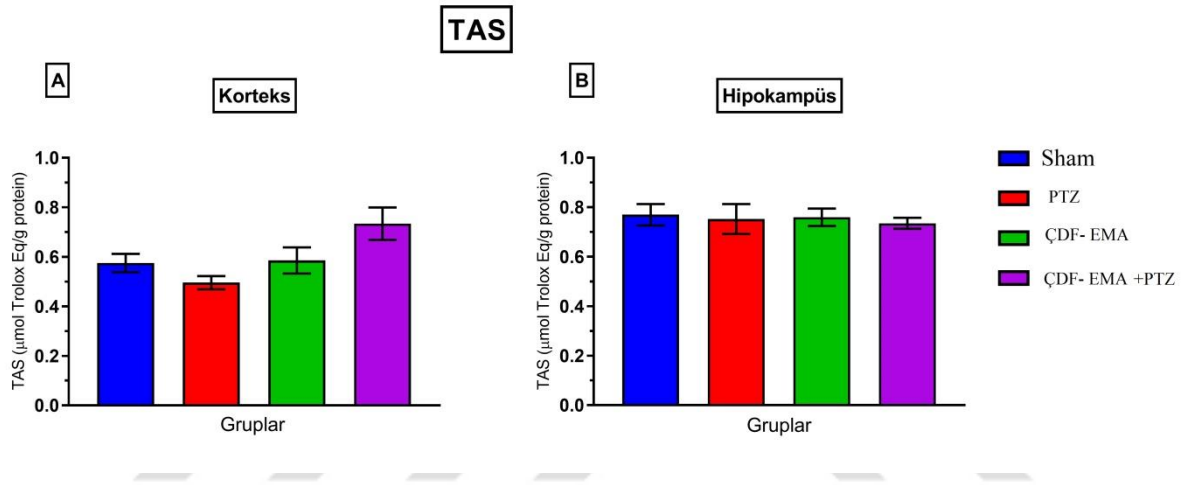


Şekil 21. ÇDF-EMA ve PTZ'nin neden olduğu nöbetlerden sonra sıçan prefrontal korteks ve Hipokampus'de TOS üzerindeki etkisi. Değerler ortalama \pm SH olarak sunulmuştur. Prefrontal korteks'de PTZ kaynaklı epilepsi grubunda sham grubu ile karşılaştırıldığında ** $p < 0.01$, Hipokampus'te, PTZ kaynaklı epilepsi grubunda sham grubu ile karşılaştırıldığında *** $p < 0.001$, ÇDF-EMA+PTZ sham ve ÇDF-EMA gruplarına göre ### $p > 0.001$.

4.5.2 TAS

Prefrontal korteks’de TAS bulunma düzeyi ÇDF-EMA+PTZ grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında nicelik olarak yüksek bulunmuş olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).

Hipokampus’ten alınan dokuda TAS bulunma düzeyi tüm gruplar değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). (Şekil 22)



Şekil 22. PTZ' nin neden olduğu nöbetlerden ve ÇDF-EMA maruziyetinden sonra sıçan prefrontal korteks ve Hipokampus’de TAS üzerindeki etkisi. Değerler ortalama \pm SH olarak sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada amacımız, PTZ ile oluşturulan deneysel Epilepsi modelinde çok düşük frekanslı elektromanyetik alanın epileptik nöbet sonrası kognitif fonksiyonlar ve analjezi üzerine etkilerini belirlemektir.

Epilepsinin hayvan modelleri, epileptojenik mekanizmaları araştırmak veya yeni antiepileptik bileşiklerin etkinliğini test etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir gama-aminobütirik asit (GABA) antagonisti olan pentilentetrazol (PTZ), nöbetleri indüklemek için en yaygın kullanılan farmakolojik ajanlardan biridir [106].

Temporal lob epilepsisi, yaygın epileptik bozukluklar arasındadır (McNamara, 1999) ve temporal lob epileptik nöbetlerinin yaygın kullanılan modellerinden biri de *kimyasal kindling* tutuşmadır. Kimyasal tutuşmada, elektrografik ve davranışsal nöbetlerin aşamalı gelişimi, PTZ gibi konvülsif kimyasallar tarafından hayvanın tekrar tekrar uyarılmasıyla meydana gelir. Kimyasal tutuşmanın temel özellikleri, davranışsal nöbetlerin ilerleyici gelişimi, nöbet eşliğinde azalma ve nöbeti tetikleyen uyarana karşı sürekli artan bir duyarlılıktır. Bu özelliklere hipokampus ve prefrontal korteks gibi farklı beyin bölgelerinde elektrofizyolojik ve moleküler değişiklikler eşlik eder. Standart PTZ kimyasal tutuşma (kindling), hayvan tamamen tutuşana kadar her 48 saatte bir subkonvülsan PTZ dozunun tekrarlanan intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonları ile ortaya çıkar [46].

Prefrontal korteks, frontal lobun korteksi ve altında bulunan beyaz cevher üst düzeydeki davranışların bütün bileşenlerinin bağlantılarını yapan ve onları bütünleştiren, önemli duyu ve motor sistemlerinin arasındaki geri bildirim döngülerinin ve bağlantılarının yer aldığı alandır.

Dış çevreden posterior korteks aracılığı ile taşınan bilgiler ve limbik sistem üzerinden gelen içyapılarla ilişkili bilgiler frontal lobun prefrontal korteks adı verilen ön bölümlerinde kesişmektedir. Bu nedenle prefrontal korteks bütün kaynaklardan gelen bilgilerin düzenlendiği ve birleştirilip ortaya çıkarılacak davranışa karar verildiği yerdir. İnsan prefrontal korteksi bütün sinir sistemi aktivitelerinde bilgileri dikkatlice toplar, bütünleştirir, formüleştirir, uygular, denetler, değişiklikler yapar ve yargılar.

Hipokampus ise, beynin medial temporal lobunda yer alan, hafıza ve yön bulmada önemli rolü olan bölge ve hayatta kalmak için yaşamsal devamlılığı sağlayabilmek içinde en önemli beyin bölgelerinden birisidir. Hipokampus, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinde önemli role sahip limbik sistemde rol alır. Ayrıca hafıza ve özellikle de kısa süreli hafıza

üzerinde rolü vardır. Uzaysal yön bulmada da etkilidir. Çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda hipokampus beyinde ilk etkilenen yerlerden biri olur. Bu nedenle hafıza bozuklukları ve dezoriantasyon erken belirtilerdir. Oksijen yetmezliği, medial temporal lob epilepsisi ve ensefalit de hipokampus hasarına yol açabilir [90].

Deney hayvanlarında hipokampusun uzay hafızası ve yön bulmadaki rolüyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hayvanlar yaşam çevrelerindeki bildik yerlerden geçerken hipokampus nöronlarının aktif hale geçerek aksiyon potansiyelleri oluşturdukları gözlenmiştir. Hipokampuste değişik nöron tipleri çok düzgün biçimde yerleştiğinden bu organ sıklıkla nörofizyoloji çalışmalarında bir model olarak kullanılmıştır. Uzun süreli potansiyasyon (LTP) olarak bilinen nöroplastisite ilk olarak bu yapıda saptanmış ve incelenmiştir. Bu olgunun hafıza oluşumundaki temel sinirsel mekanizma olduğuna inanılmaktadır.

Çalışmamızda, beynin ÇDF-EMA'lerden etkilenebilen bir kemo-elektromanyetik sistem olduğu ve bu maruziyetlerle beynin bazı fonksiyonel özelliklerinin değiştirilebileceği hipotezini takip ettik. Davranışların çoğu farklı beyin çekirdekleri ve nörotransmitter sistemleri tarafından kontrol edildiğinden, ÇDF-EMA'ların MSS'nin tüm bölümleriyle etkileşime girmediği veya en azından tüm bölümlerini aynı şekilde etkilemediği görülmektedir. Özellikle davranış ve bellek ile ilgili beynin bölümlerinden hipokampus ve prefrontal korteks de epileptik sıçanların davranış ve bellek üzerine ÇDF-EMA'ların hem davranış-anksiyeteye bağlı olarak lokomotor aktiviteleri ve bellek üzerine etkisini ortaya koyarak hem de total oksidan ve antioksidan düzeylerine etkisi belirlendi. Böylelikle nörokimyasal mekanizmaların belirli bir nörodejeneratif hastalıkla değişimlerinin davranışa etkisinin ne düzeyde olacağını tespit ettik. Bunun için ilk önce deneysel modelimizdeki hastalığı, epilepsiyi oluşturduk.

Bizim çalışmamızda PTZ kimyasalı ile oluşturulan Epilepsi deneysel modelinde, 45 mg/kg PTZ, akut tek doz sadece iki grup sıçanlara uygulanarak nöbet oluşumu sağlandı ve tüm grupların epileptik davranış parametreleri Tablo 6'da sunulmuştur. PTZ kimyasalı verilmeyen gruplarda tablodan da görüleceği gibi ne nöbet evresi (RS) ne İlk Myoklonik Jerk (İMJ), ne de Jeneralize Tonik Klonik Nöbete girme süresi (JTK) parametreleri oluşmadı ancak PTZ kimyasalı verilen gruplarımızda ise RS, İMJ ve JTK parametreleri literatüre uyumla geliştiği gözlemlendi. Böylelikle deneysel olarak epilepsi grupları oluşturuldu.

5.1 PTZ ile indüklenen Epileptik sıçanlarda ÇDF-EMA'nın lokomotor davranışlarının ve anksiyetelerini belirlemek için Açık alan testi ile değerlendirilmesi

PTZ kimyasalı ile oluşturulan epileptik sıçanların ÇDF-EMA etkisinde öğrenme ve hafıza görevlerindeki farklılıkları açıklayıp açıklayamayacaklarını belirlemek için açık alanda hareket ve kaygı ile ilgili davranışları ölçtük. Yapılan literatür taramasında daha önce bu çalışmamızın bütününe kapsayan bir çalışmaya rastlamadık ancak; epilepsinin kognitif fonksiyonları etkilediğine yönelik yapılmış literatür çalışmaları vardır [91]. Yan Jiang ve arkadaşlarının ketojenik diyetle beslenen PTZ kaynaklı epileptik sıçanların normal sıçanların açık alan testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Vinicius Vieira ve arkadaşları da PTZ kindling ile oluşturulan epilepsi modelinde epilepsinin anksiyete bozukluğu lokomotor aktivite de değişikliğe neden olduğunu araştırmışlar ancak kontrol grubu ile epilepsi grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda da tüm parametreler (1- kare geçiş sayısı, 2- şahlanma sayısı, 3- tımarlanma sayısı, 4-dışkılama sayısı) dikkate alındığında Sham (kontrol) grup ile hem PTZ li gruplar hem de ÇDF-EMA gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Ancak tek vuruş (enjeksiyon) ile oluşturulan epilepsi modellerine göre tekrarlanan PTZ enjeksiyonu uygulanan epilepsi modellerinin açık alan testlerinde latans sürelerinin uzamış olduğu çalışmalarda mevcuttur [92,93].

Davranışsal araştırmalardan elde edilen sonuçlar oldukça belirsiz olsa da, bazı araştırmalara göre ÇDF-EMA, thigmotaxis (açık alan kutusunun yan duvarına yakın kalma eğilimi) ile harcanan zamanı artırarak sıçanlarda kaygı benzeri davranışı ve tımar davranışının frekansını arttırdığına dair çalışmalar az da olsa literatürde mevcuttur. Literatür verilerindeki çelişki, farelerin yaşı, ÇDF-EMA'a maruz kalma süresi ve yoğunluğu gibi deneysel koşullardaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir [1]. Bizim 5 mT, 50 Hz lik ÇDF-EMA 7 günlük maruziyet sonucunda anksiyete ve lokomotor aktive açısından manyetik alanlı gruplarda ve PTZ ile tutuşma sonucu epileptik sıçan grubunda istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Lai ve arkadaşlarının da ÇDF-EMA nın (100 μ T lık, 50 Hz) açık alan test sonuçlarında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulamadıklarını bildirdiler [94].

5.2 PTZ ile indüklenen Epileptik sıçanlarda ÇDF-EMA'nın çağrışimsal öğrenmeyi ve kısa süreli hafızayı Pasif sakınma testi ile değerlendirilme

50 Hz ve 5 mT lık elektromanyetik alana 7 günlük maruziyet uygulandığında birinci gün ve 24 saat sonra hem öğrenme hem de kısa süreli belleğin değerlendirildiği ikinci gün sonuçları grafik şeklinde sunulmuştur (Şekil 19). Çalışmamızda ilk gün alıştırma testinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken 24 saat sonra yinelenen pasif sakınma testi gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklar ortaya koymuştur. Epilepsi ve EMA grubunda latans istatistiki olarak anlamlı azalırken, ÇDF- EMA + PTZ grubu PTZ epilepsi grubu ile karşılaştırıldığında latansın istatistiki olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu durum epilepsi grubunda anksiyete ile birlikte korku'nun arttığı yani GABA antagonisti PTZ'nin ratlardaki korku temelli davranışa yönlendirdiğini ve elektromanyetik alanın bu durumu konsalide ettiğini tespit ettik. Literatür de bizim çalışmamızla benzerlik gösteren bir çalışma olmadığından grupları korele ederek tarama yapıldığında, Karimi ve arkadaşları (1 μ T, 100 μ T, 500 μ T, ve 2000 μ T lık EMA yı 60 gün uyguladıkların da) latans da azalma tespit ettiklerini ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirdiler. Rostami ve meslektaşlarının yaptıkları 3 Hz ve 60 Hz lik EMA uygulamalarında vardıkları sonuç sağlıklı sıçanlarla kıyasladıklarında kısa süreli bellek süresini kısaltacağını göstermişlerdir [95]. Pourmotabbed ve arkadaşları yenidoğan ve yetişkin sıçanlar arasındaki bilişsel yetenekleri değerlendirdikleri çalışmalarında PTZ kaynaklı epileptik erişkin sıçanlarda pasif sakınma testi sonrasında latans sürelerinin anlamlı derecede azaldığını rapor ettiler bu da bizim bulgularımızla uyumlu olmaktadır [96].

5.3 PTZ ile indüklenen Epileptik sıçanlarda ÇDF-EMA'nın analjezi üzerine etkileri

Bizim çalışmamızda PTZ ile indüklenen epileptik sıçanlarda sham grubu ile kıyaslandığında analjezi süresi istatistiki olarak anlamlı azalırken ÇDF-EMA uygulanan gruplarda analjezi süresi uzamıştır (sırasıyla; $p < 0.05$, $p < 0.001$). El- Azab ve Moustafa'nın PTZ ile indüklenen epileptik sıçanların hot plate test sonuçlarında sham grup ile kıyasladıklarında analjezi süresinin kısalacağını ve burada Ca kanal davranışının etkin olduğunu bildirmişlerdir [97]. ÇDF-EMA'nın sağlıklı sıçanlar üzerindeki analjeziyi yani ağrı algısı süresini uzatması üzerine literatürdeki çalışmalar dikkate alındığında daha önce aynı laboratuvarında tamamlanan çalışmalarımızda ÇDF-EMA (5 mT, 50Hz) analjezi süresini istatistiki olarak uzatmıştır ve bunu NO yolağını ve Serotonin HT1 ve HT2 reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir [98,99,100].

5.4 Çok düşük frekanslı Elektromanyetik Alanın PTZ ile oluşturulan Epileptik Sıçanların Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total oksidan Seviyesi (TOS) üzerine Etkileri

Çalışmamızda, ÇDF-EMA nın PTZ ile oluşturulan epileptik sıçanların total antioksidan seviyesi (TAS) hem frontal korteks de hem de hipokampus de gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamadı. TOS incelemesinde PTZ ile indüklenen epileptik ratların korteksinde istatistiki olarak anlamlı artış gözlemlendi. Ancak diğer gruplarda istatistiki farklılık bulunamadı. Hipokampuslerinde ise epileptik grup sham grubu ile kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı arttığı ÇDF-EMA+PTZ grubunun, sham ve ÇDF-EMA gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlendi. Birkaç araştırmacı, EMA' ya maruz kalmanın reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmasına ve oksidatif strese yol açabileceğini vurguladı [101,102]. ROS, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz veya amiyotrofik lateral skleroz dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Ayrıca oksidatif stresin Parkinson hastalığının gelişimine ve ruhsal bozuklukların patogenezinde de dahil olabileceği bulunmuştur [103]. Budziosz ve arkadaşları 28 gün boyunca 50 Hz lik elektromanyetik alan uyguladıkları erkek sıçanların frontal korteks, hippocampus, beyin sapı, hypothalamus, striatum ve serebellumdan aldıkları örneklerde TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadıklarını belirtmişlerdir. Akdağ ve arkadaşlarının 100 ve 500 μ T lık 50 Hz lik elektromanyetik alan maruziyeti sonrasında sıçanların beyin dokularında TOS ve TAS'da artış gözlemlediklerini belirttiler [104]. Karimi ve arkadaşları ELF-EMF uyguladıkları sağlıklı erkek sıçanların serumlarında, artmış MDA, TOS ve TAS buldular [1].

6. SONUÇLAR

Sıçanlarda Pentilentetrazol ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde çok düşük frekanslı elektromanyetik alanın nöbet sonrası oluşan kognitif fonksiyon bozukluğu ve analjezi üzerine etkisinin araştırılması isimli çalışmamızdan elde edilen deney sonuçlarına göre;

Çok düşük frekanslı elektromanyetik alanın epilepsi kaynaklı kognitif fonksiyon bozukluklarını azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Nöbet sonrası gelişen kognisyon bozuklukları pasif sakınma testinin ikinci gününde deney sıçanlarının karanlık alana geçiş sürelerinin ilk gün elde edilen sonuçlara benzer olmasını gerektirirken, uygulanan çok düşük frekanslı elektromanyetik alan maruziyeti, kısa süreli hafıza ve çağrışımsal öğrenmedeki sebep olduğu olumlu ya da diğer bir deyişle iyileştirici etki sonucunda deneyde kullanılan sıçanların ikinci gün uygulamasında karanlık alana geçiş sürelerinin uzamasına ve doğaları gereği var olan karanlık alana geçme güdülerine rağmen aydınlık alanda kalmalarına sebep olmuştur.

Çok düşük frekanslı elektromanyetik alana maruziyet analjezi süresinin uzamasına sebep olmaktadır. Yapılan ağrı testleri (hot- plate ve tail- flick), PTZ grubunun analjezi latans süresindeki azalma ile birlikte EMA uygulanan gruplarda da analjezi latans sürelerinde anlamlı artışları ortaya koymaktadır.

Çok düşük frekanslı elektromanyetik alan prefrontal korteks ve hipokampus alanlarındaki oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri (ROS) miktarında anlamlı bir etkiye sebep olmamaktadır. Ancak total oksidan seviye hipokampüste ÇDF-EMA epileptik artmış total oksidan seviyeyi azaltmış olarak tespit edildi. Epilepsi nedeniyle oluşan oksidasyonun en önemli sorumlusu ortaya çıkan serbest radikallerdir Oksidan parametrelerden malondialdehid (MDA) ve öncülü lipid peroksidasyon ve TAS da hipokampus ve prefrontal korteks de gruplar arasında bir fark bulunamamasına rağmen antioksidan belirteçlerden süperoksit dismutaz (SOD) ileriki çalışmalarda belirlenmelidir.

Bununla birlikte, çok düşük frekanslı elektromanyetik alanın bu çalışmada uygulama süresi ve şiddeti farklı süre ve şiddetlerde de uygulanmasına, canlı sistemler üzerindeki olumlu ve olumsuz biyolojik etkilerinin araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Karimi SA, Salehi I, Shykhi T, Zare S, Komaki A. Effects of exposure to extremely low-frequency electromagnetic fields on spatial and passive avoidance learning and memory, anxiety-like behavior and oxidative stress in male rats, *Behavioural Brain Research*, 2019, 630-638
- [2] Medina FJ, Túnez I. Huntington's disease: the value of transcranial magnetic stimulation. *Curr Med Chem* 2010;17:2482-91. 8. Cuccurazzu B, Leone L, Podda MV, et al. Exposure to extremely low-frequency (50 Hz) electromagnetic fields enhances adult hippocampal neurogenesis in C57BL/6 mice. *Exp Neurol* 2010; 226:173-82.
- [3] Keck ME, Sillaber I, Ebner K, et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2000;12:3713-20.
- [4] Ossenkopp K-P, Kavaliers M, Prato FS, Teskey GC, Sestini E, Hirst M. Exposure to nuclear magnetic resonance imaging procedure attenuates morphine-induced analgesia in mice. *Life Science* 1985;37:1507-14.
- [5] Kavaliers M, Ossenkopp KP, Tysdale DM. Evidence for the involvement of protein kinase C in the modulation of morphine-induced 'analgesia' and the inhibitory effects of exposure to 60-Hz magnetic field in the snail, *Cepaea nemoralis*. *Brain Research* 1991;554:65-71.
- [6] Bora S, Yeni SN, Gürses C (2008). *Epilepsi*. 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 707-734.
- [7] Engel J (2002). *Epilepsy in the world today: medical point of view*. *Epilepsia* 43 Suppl, (6)12-13.
- [8] Parsons LM (2008). *Epilepsy: epidemiology, classification and natural history*. *Epilepsy*, 36: 11

- [9] Schuele SU ve Luders HO (2008). Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *The Lancet Neurology*, 7(6), 514-524.
- [10] Yeni SN, Bora S. Epilepsinin tarihçesi, epidemiyolojisi ve prognozu. In Emre M. (editör) *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı Güneş Tıp Kitabevleri 2013:1035-1037
- [11] Ertem DH. Mezial temporal lob epilepsili ve juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda psikiyatrik komorbidite ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılması. Uzmanlık tezi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2012
- [12] Trescher, William H, Ronald P Lescher. The epilepsies. In: *neurology in clinical practice*. Ed. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C David Marsden. Butterworth-Heinemann, Boston,2000; 1745-178
- [13] Gastaut H, Magnus O, Caveness W (1964). A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 5:297–306.
- [14] Blumenfeld H (2014). What is a seizure network? Long-range network consequences of focal seizures. *Adv Exp Med Biol*. 813:63–70.
- [15] Luders HO, Amina S, Baumgartner C (2012). Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*, 53:405–411.
- [16] Seino M (2006). Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res.*, 70(1):27–33.
- [17] Fisher RS (2017). The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 17(6):48.
- [18] Berg AT, Cross JH (2010). Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol.*, 9(5):459–61.
- [19] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):512-21.
- [20] Aktekin B (2018). Epilepsi,Fokal Motor Nöbetler. Yeni S, Bora İ GC, (Ed.) *Epilepsi*. Nobel tıp, İstanbul, 261–6.

- [21] Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E (2017). Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia*, 58(9):1502-1517.
- [22]] Noachtar S, Peters AS (2009). Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav.*, 15(1):2–9.
- [23] Gurnett CA, Dodson WE (2009). *The Treatment of Epilepsy. Third Edition*, John Wiley&Sons, United Kingdom, 1:3-20.
- [24] Marangoz C (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *OMÜ Tıp Dergisi*, 14:3, 147-186.
- [25] White HS (2003). Preclinical development of antiepileptic drugs: past, present, and future directions. *Epilepsia*, 44(7): 2-8.
- [26] Löscher W (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5):359-68.
- [27] Engel J Jr (2013). Progress in the field of epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 26(2):160-2.
- [28] Vezzani, A, Aronica E, Mazarati A, Pittman Q J (2011). Epilepsy and brain inflammation. *Exp. Neurol.* 244; 11-21.
- [29] Pavlova TV, Yakovlev AA, Stepanichev MY, Mendzheritskii AM, Gulyaeva NV (2004). Pentylentetrazole kindling induces activation of caspase-3 in the rat brain. *Neurosci Behav Physiol*, 34(1):45-7.
- [30] Erdoğan F, Küçük A, Gölgeci A (2006). The assesment of the features of seizures and EEG in pentylentetrazol-induced kindling. *Journal of Neurological Sciences*, 23(2):84-92.
- [31] Wu XH, Ding MP, Zhu-Ge ZB (2006). Carnosine, a precursor of histidine, ameliorates pentylentetrazole-induced kindled seizures in rat. *Neurosci Lett.*, 400(1-2):1469
- [32] Ali A, Ahmad FJ, Pillai KK, Vohora D (2005). Amiloride protects against pentylentetrazole-induced kindling in mice. *Br J Pharmacol*, 145(7):880-4.
- [33] Goddard GV (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214(5092):1020-1.

- [34] Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol*, 73(1):1-60.
- [35] Dhir A (2012). Pentylentetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *CurrProtoc Neurosci*, 9:9-37.
- [36] Kalinowsky LB (1986). History of convulsive therapy. *Ann N Y Acad Sci.*, 462:1–4.
- [37] Zienowicz M, Wisłowska A, Lehner M (2005). The effect of fluoxetine in a model of chemically induced seizures behavioral and immunocytochemical study. *NeurosciLett.*, 373(3):226–231.
- [38] Patsoukis N, Zervoudakis G, Panagopoulos NT, Georgiou CD (2004). Thiol redox state (TRS) and oxidative stress in the mouse hippocampus after pentylentetrazol induced epileptic seizure. *Neurosci Lett.*, 357(2):83-6.
- [39] Corda MG, Orlandi M, Lecca D, Giorgi O (1992). Decrease in GABAergic function induced by pentylentetrazol kindling in rats: antagonism by MK-801. *J Pharmacol Exp Ther*, 262(2):792-800.
- [40] Rocha L, Ackermann RF, Engel J (1996). Chronic and single administration of pentylentetrazol modifies benzodiazepine receptor-binding: an autoradiographic study. *Epilepsy Res*, 24:65–72.
- [41] Rundfeldt C, Wlaz P (1995). Anticonvulsant tolerance and withdrawal characteristics of benzodiazepine receptor ligands in different seizure models in mice. *Pharmacol Exp Ther.*, 275:693–702.
- [42] Li ZP, Zhang XY, Lu X, Zhong MK, Ji YH (2004). Dynamic release of amino acid transmitters induced by valproate in PTZ-kindled epileptic rat hippocampus. *Neurochem Int.*, 44(4): 263-70.
- [43] Zhu LJ, Chen Z, Zhang LS, Xu SJ, Xu A, Luo JH (2004). Spatiotemporal changes of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit levels in rats with pentylentetrazole-induced seizures. *Neurosci Lett.*, 356(1):53-6.
- [44] Corda MG, Orlandi M, Lecca D (1991) . Pentylentetrazol-induced kindling in rats: effect of GABA function inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav.* 40(2):329-33.

- [45] Fischer W, Kittner H (1998). Influence of ethanol on the pentylenetetrazol-induced kindling in rats. *J Neural Transm.* 105(10-12):1129-42.
- [46] Davoudi M, Shojaei A, Palizvan MR, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J (2013). Comparison between standard protocol and a novel window protocol for induction of pentylenetetrazol kindled seizures in the rat. *Epilepsy Res.*, 106(1-2):54-63.
- [47] Racine RJ (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 32:281–294.
- [48] Öktem Ö. Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994; 9(33): 33-44.
- [49] Karakaş S. Nöropsikoloji Bilimi, Tanımı, Faaliyet Alanları, Ülkemizdeki Durumu. *Türk Psikoloji Bülteni* 1996; 2: 21-26.
- [50] Kaplan HI, Sadock BJ, Gbebb JA. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry.* 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:27-42
- [51] Wijdicks EF, Cranford RE. Clinical diagnosis of prolonged states of impaired consciousness in adults. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1037-46.
- [52] Kudiaki C, Aslan A. Executive functions in a Turkish sample: associations with demographic variables and normative data. *Appl Neuropsychol* 2008;15:194-204.
- [53] Cambell RJ. *The language of Psychiatry. Psychiatric dictionary.* 6th ed. New York: Oxford University Press, 1981: Dec;32(12):849-52.
- [54] Mesulam M.M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, Second Edition,* Oxford University Press, Inc 2000: 174-177.
- [55] Mesulam M.M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, Second Edition,* Oxford University Press, Inc 2000: 256-258.
- [56] Grevers E, Bruer LE, IJff DM, Aldenkamp AP. Mental slowing in relation to epilepsy and antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand.* 2016 Aug;134(2):116-22. doi: 10.1111/ane.12517. Epub 2015 Oct 7.

- [57] Steiger BK, Jokeit H. Why epilepsy challenges social life. *Seizure*. 2016 Oct 11.
- [58] Mameniskiene R, Rimsiene J, Puronaite R. Cognitive changes in people with temporal lobe epilepsy over a 13-year period. *Epilepsy Behav*. 2016 Oct;63:89-97.
- [59] Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2005 ;46(11):1780-7.
- [60] Thompson PJ, Baxendale SA, Mc Evoy AW, Duncan JS. Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients. *Seizure* 2015;29:41-5
- [61] Andres M, Kanner AM. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders? *Current Opinion-Neurology* 2013;26:2.
- [62] International Association for the study of pain. Eriřim: (<http://www.iasppain.org/terms>).
- [63] Uludađ B. Nöropatik ağrı, Nobel Matbaacılık, Ankara,2009: 9
- [64] Erdine S. Ağrı 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000: 27-48.
- [65] Byers MR, Bonica JJ. Peripheral Pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk D, eds *Bonica's Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 27-72.
- [66] Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessell T. M., Siegelbaum S. A., Hudspeth A. J. *Principles of Neural Science, Fifth Edition*-McGraw-Hill 2013: 530-553.
- [67] Cousins M, Power. Acute and postoperative pain. *Textbook of Pain*. Wall PD, Melzack R. London, Churchill Livingstone, 1999; 447-91.
- [68] Johnson M. Physiology of chronic pain. In: Banks C: *Chronic pain management*. Whurr Publishers, 2005:36-73.
- [69] Candan S, Ođuz S, Babacan A. Visseral Ağrı ve Genitoüriner Ağrı *Clinic Medicine Ağrı Özel Sayısı* 2007, Mayıs:65-74.
- [70] Tan E. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu.1.Baskı İstanbul 2009: 1221.
- [71] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for

clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59. Epub 2007 Nov 14.

[72] Kılınç M, Livanelioğlu A, Aksu Yıldırım S. Santral Ve Periferik Nöropatik Ağrıda Ağrı Özellikleri Ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi SBFFizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi* 2013 24(3)169-176.

[73] Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand*. 2000;5(4):245-252.

[74] Hansson P, Lacerenza M, Marchettini P. *Neuropathic Pain: Pathophysiology And Treatment*. Seattle: IASP pres;2001:1-18.

[75] Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: Syndromes, symptoms, signs and several mechanisms. *Pain* 2002;18:343-349.

[76] Mao J, Price DD, Zhu J, Mayer DJ. The inhibition of nitric oxide-activated poly (ADP-ribose) synthase attenuates transsynaptic alteration of spinal cord dorsal horn neurons and neuropathic pain in the rat. *Pain* 1997;72:355-366.

[77] Önal A. *Ağrı, Algoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, 1-3 s.

[78] Süzer Ö. *Opioid analjezikler ve antagonistleri*, Süzer Farmakoloji. Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2005, 245-6 s.

[79] Kartal F, Özyalçın NS. *Hayvanlarda akut ve kronik ağrı modellerinin değerlendirilmesi*. Önal A. *Algoloji*. Birinci Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 299-324.

[80] Bennett GJ. *Animal models and their clinical implications*. *The Paths of Pain 1975-2005*. Merksey H, Loeser JD, Dubner R, Seattle, 2005; 243-51.

[81] Repacholi M.H. and Greenebaum B. Interaction of static and extremely low frequency electric and magnetic fields with living systems: health effects and research needs. *Bioelectromagnetic* 1999;20:133-160.

[82] Koşalay İ. (2014) *Elektromanyetik Alanlar ve Biyoenerji Olgusu*. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 20:8, 287-293.

- [83] Balıkçı K. Elektromanyetik Alanların Nöronal Haberleşme Üzerindeki Etkileri, URSI-TÜRKİYE'2014 VII. Bilimsel Kongresi, 28-30 Ağustos 2014, Elazığ
- [84] Sarıyıldız L, Akdağ T. (2012)Elektromanyetik alanlara maruziyet sonrası gözlenen bazı biyokimyasal değişiklikler, Cumhuriyet Tıp Dergisi, 2012;34, 534-539.
- [85] Mollaoğlu H, Özgüner F. (2006) Manyetik alanın organizma üzerindeki biyolojik etkileri, S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 13;1, 38-41
- [86] Demirkazık A, Yucebilgic G, Emre M, Pelit A, Cetin A, Gulturk S. and Kavak S. Effect of Magnetic Field on Plasma Zn, Cu and Malondialdehyde Levels and Na⁺-K⁺ Atpase Activity of Isolated Diaphragmatic Asian Journal of Chemistry Vol. 22, No. 1 (2010), 705-713.
- [87] Eraslan G, Bilgili A, Eşsiz D, Saltaş H. Elektromanyetik Alanın (90 Hz ve 5 mT) Erkek Farelerde Bazı Kan Elektrolit (Ca⁺⁺, P⁺⁺⁺, Na⁺, K⁺, Cl⁻) Düzeyleri Üzerine Etkileri. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences,2002, 1233-1236.
- [88] Edward M. Purcell Elektrik ve Manyetizm Berkeley Fizik dizisi-2 Güven Kitabevi yayınları, 1979 s: 186-190.
- [89] Li-Tung Huang, San Nan Yang, Chia-Wei Liou, Pi-Lien Hung, Ming-Chi Lai, Chih-Lu Wang, and Tzu-Jou Wang. Pentylenetetrazol-induced Recurrent Seizures in Rat Pups: Time Course on Spatial Learning and Long-term Effects, *Epilepsia*, 43(6):567–573, 2002
- [90] Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell, Steven A. Siegelbaum, A. J. Hudspeth - Principles of Neural Science, Fifth Edition-McGraw-Hill 2013:1117-1139.
- [91] Yan Jiang Yuqiang Lu Mengmeng Jia Xiaohang Wang Zhengxiang Zhang Qun Hou Baohui Wang Ketogenic diet attenuates spatial and item memory impairment in pentylenetetrazol-kindled rats *Research* 1646 (2016) 451–458 (Natasa Z. Djordjevic & Milica G. Paunović & Aleksandar S. Peulić Anxiety-like behavioural effects of extremely low-frequency electromagnetic field in rats *Environ Sci Pollut Res* (2017) 24:21693–21699.
- [92] Fusun Erdogan, Asuman Golgeli, Aysegul Kucuk, Fehim Arman, Yahya Karaman, Ali Ersoy, Effects of pentylenetetrazole-induced status epilepticus on behavior, emotional memory and learning in immature rats *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 537–542

- [93] Vinícius Vieira, Dreicy Glassmann, Paula Marafon, Patricia Pereira, Rosane Gomez, Adriana Simon Coitinho Effect of diclofenac sodium on seizures and inflammatory profile induced by kindling seizure model *Epilepsy Research* 127 (2016) 107–113
- [94] Jinsheng Lai, Yemao Zhang, Xingfa Liu, Jiangong Zhang, Guoran Ruan, Sandip Chaugai, Chen Chen, Dao Wen Wang. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields (100 mT) on behaviors in rats *NeuroToxicology* 52 (2016) 104–113.
- [95] Amin Rostami, Minoos Shahani, Mohammad Reza Zarrindast, Saeed Semnanian⁴, Mohammad Rahmati Roudsari, Mostafa Rezaei Tavirani, Hadi Hasanzadeh Effects of 3 Hz and 60 Hz Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields on Anxiety-Like Behaviors, Memory Retention of Passive Avoidance and Electrophysiological Properties of Male Rats *J Lasers Med Sci* 2016 Spring;7(2):120-125.
- [96] A.Pourmotabbed, S.E.Nedaei, M. Cheraghi, S.Moradian, A.Touhidi, M.Aeinfar, A.Z.Seyfiand, T. Pourmotabbed. Effect of prenatal pentylentetrazol induced kindling on learning and memory of male offspring *Neuroscience* 172 (2011) 205-211.
- [97] Mona F. El-Azab, Yasser M. Moustafa Influence of calcium channel blockers on anticonvulsant and antinociceptive activities of valproic acid in pentylentetrazole-kindled mice *Pharmacological Reports* 2012, 64, 305-314.
- [98] Demirkazik A, Ozdemir E, Arslan G, Taskiran AS, Pelit A. The effects of extremely low-frequency pulsed electromagnetic fields on analgesia in the nitric oxide pathway *Nitric Oxide* Volume 92, 1 November 2019, Pages 49-54
- [99] Ozdemir E, Demirkazik A, Taskiran AS, Arslan G. Effects of 5-HT 1 and 5-HT 2 Receptor Agonists on Electromagnetic Field-Induced Analgesia in Rats *Bioelectromagnetics*. 2019 Jul;40(5):319-330
- [100] Xiuqi Bao, Yijun Shi, Xiaolin Huo, and Tao Song A Possible Involvement of β -Endorphin, Substance P, and Serotonin in Rat Analgesia Induced by Extremely Low Frequency Magnetic Field *Bioelectromagnetics* 27:467-472 (2006)
- [101] I. Yakymenko, O. Tsybulin, E. Sidorik, D. Henshel, O. Kyrylenko, and S. Kyrylenko, “Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation,” *Electromagnetic Biology and Medicine*, vol. 35, no. 2, pp. 186–202, 2016

- [102] B. Poniedzialek, P. Rzymiski, J. Karczewski, F. Jaroszyk, and K. Wiktorowicz, “Reactive oxygen species (ROS) production in human peripheral blood neutrophils exposed in vitro to static magnetic field,” *Electromagnetic Biology and Medicine*, vol. 32, no. 4, pp. 560–568, 2013)
- [103] M. Koch, J. Mostert, A. Arutjunyan et al., “Peripheral blood leukocyte NO production and oxidative stress in multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 14, no. 2, pp. 159–165, 2008
- [104] Mehmet Zulkuf Akdag, Suleyman Dasdag, Engin Ulukaya, Ali Kemal Uzunlar, Mustafa Ayberk Kurt, Abdullah Taşkın Effects of Extremely Low-Frequency Magnetic Field on Caspase Activities and Oxidative Stress Values in Rat Brain *Biol Trace Elem Res* (2010) 138:238–249.
- [105] Taşkıran AŞ. Sıçanlarda Pentilentetrazol ile oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Somon Kalsitoninin Epileptik Nöbetler, Epileptogenez ve Nöbet Sonrası Oluşan Hipokampal Nöron Hasarı Üzerine Etkileri. Doktora tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas, 2019
- [106] Bambal G (2011). Models of experimental epilepsy. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2 (1): 118-123.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Kader GÜLMEZ

EĞİTİM

ÇALIŞMALAR

