



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

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULMUŞ
EPİLEPSİ MODELİNDE ALFA ADRENERJİK VE ADENOZİN
RESEPTÖRLERİN EPİLEPSİ MEKANİZMALARI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ARZUHAN ÇETİNDAG ÇILTAŞ

**DOKTORA TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

SIVAS-2019

T.C.

**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULMUŞ
EPİLEPSİ MODELİNDE ALFA ADRENERJİK VE ADENOZİN
RESEPTÖRLERİN EPİLEPSİ MEKANİZMALARI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ARZUHAN ÇETİNDAG ÇILTAŞ

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ERCAN ÖZDEMİR

SİVAS-2019

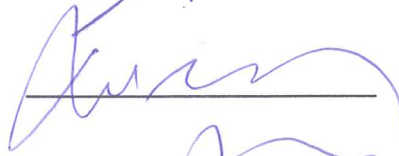
ONAY SAYFASI

“Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulmuş Epilepsi Modelinde Alfa Adrenerjik ve Adenozin Reseptörlerin Epilepsi Mekanizmaları Üzerine Etkilerinin Araştırılması” adlı **Doktora** Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Ana Bilim Dalında **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Cem SÜER



Üye: Prof. Dr. Nurcan DURSUN



Üye: Doç. Dr. Ayşe DEMİRKAZIK



Üye: Doç. Dr. Sema TULAY KÖZ



Üye (Danışman): Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR



ONAY

Bu tez çalışması, .../.../ 2019 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

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.

TEŞEKKÜRLER

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana her zaman yol gösteren, anlayış, sabır ve büyük desteğini gördüğüm, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, akademik gelişimimde ve tezimde büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR'e, histolojik çalışmalarımın tamamlanmasında büyük emeği olan Dr. Öğr. Üyesi Erkan GÜMÜŞ'e, laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen ve her zaman dostluklarını gördüğüm sevgili Arş. Gör. Dr. Handan GÜNEŞE'e ve Arş. Gör. Dr. Ahmet Şevki TAŞKIRAN'a teşekkür ederim.

Emeklerini asla ödeyemeyeceğim ve hayatım boyunca beni hep destekleyen, emek harcayan, sonsuz sabır ve anlayış gösteren en büyük destekçilerim sevgili annem, babam, abim ve eşim olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET
SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPSİ
MODELİNDE ALFA ADRENERJİK VE ADENOZİN RESEPTÖRLERİN
EPİLEPSİ MEKANİZMALARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Arzuhan ÇETİNDAG ÇILTAŞ
Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR
2019, 96 Sayfa

Giriş: Epilepsi oluşum mekanizması hala tam olarak aydınlatılmış değildir. Alfa-2 adrenerjik ve adenozin reseptörlerin epilepsi fizyopatolojisindeki rolü ile ilgili yeterli çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada amacımız alfa-2 adrenerjik ve adenozin A1 reseptörlerin epilepsi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmada erişkin erkek 48 adet Wistar Albino sıçan (220-260 g ağırlığında) kullanıldı. Epilepsi oluşturmak için sıçanlara pentilentetrazol (PTZ, 35 mg/kg) i.p. olarak enjekte edildi ve nöbet evreleri Racine skalasına göre belirlendi. Nöbet indüklenmesi yapılan sıçanların elektrokortikografi (ECoG) kayıtları elde edildikten sonra hayvanlar dekapitasyon ile sakrifiye edildi. Sağ beyin dokularından GABA düzeyi Elisa kit ile c-fos pozitif nöron sayısı immünohistokimyasal yöntemle belirlendi. Verilerin istatistik analizi için varyans analizi kullanıldı ve anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar, deksmedetomidin (alfa-2 agonist) ve N6-siklopentiladenozin (adenozin A1 agonist) ilk miyoklonik jerk (İMJ) zamanını uzattığı, spike sayısı ve yüzde spike sayısını anlamlı oranda azalttığını gösterdi ($p<0.05$). Aksine, atipamezol (alfa-2 antagonist) nöbet evresini, spike sayısı ve yüzde spike sayısını arttırdı ($p<0.05$). 8-sikloptil-1,3-dimetilksantin ise nöbet evresini ve spike sayısı ile yüzde spike sayısını arttırmasına rağmen İMJ başlama zamanını azalttı ($p<0.05$). Salin (PTZ) grubunun GABA seviyesi kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). Ayrıca deksmedetomidin ve N6-siklopentiladenozin gruplarında hipokampal DG, CA1 ve CA3 alanında c-fos pozitif hücre sayısında azalma saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Araştırma sonuçları, alfa-2 adrenerjik ve adenozin A1 agonistleri antikonvulsan etki gösterirken, alfa-2 adrenerjik ve A1 antagonistleri ise prokonvulsan etki göstermiştir. Alfa-2 adrenerjik ve A1 reseptörlerin epileptik nöbet oluşumundaki rolünü tam olarak aydınlatılabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Alfa-2 adrenerjik reseptör, Adenozin A1 reseptör, Pentilentetrazol, GABA, c-fos

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ALPHA ADRENERGIC AND ADENOSINE RECEPTORS ON EPILEPSY MECHANISMS IN PENTYLENTETRAZOLE-INDUCED KINDLING MODEL OF EPILEPSY IN RATS

Arzuhan CETINDAG CILTAS

Doctoral Thesis, Department of Physiology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ercan OZDEMIR

2019, 96 Pages

Introduction: The mechanism of the epilepsy still has not been completely defined. Sufficient number of works about the role of alpha-2 adrenergic and adenosine on epileptic physiopathology could not have been found. Therefore our aim in this work is researching the effects of alpha-2 adrenergic and A1 receptors on epilepsy.

Material and Method: 48 adult Wistar Albino rats (approximately 220-260 grams) were used in this study. In order to induce epilepsy, the rats were injected with pentylentetrazole (35 mg/kg of PTZ) and the phases of epilepsy were determined according to the Racine scale. After electrocorticography (ECoG) records of the rats which are inducted with the seizure have been obtained, the animals were sacrificed with decapitation (cervical dislocation). The GABA levels of the obtained brain tissues were determined with the Elisa kit by using the method of immunohistochemical c-fos expression. Variance analysis were used for the statistical analysis of data and level of significance was taken as $p < 0.05$.

Results: The obtained results showed that according to dexmedetomidine (alpha-2 agonist) and N6-cyclopentile adenosine (adenosine A1 agonist) extend the time of first myoclonic jerk (FMJ), reduced the spike number and the spike number percentage in a positive rate ($p < 0.05$). On the contrary, atipamezol (alpha-2 antagonist) seizure phase augments the spike number and the spike number percentage ($p < 0.05$). Even though, 8-cyclopentyl-1, 3-dimethylxhantine augments the seizure phase, the spike number and the spike number percentage, decreased the beginning time of FMJ in a positive correlation ($p < 0.05$). It is detected that the GABA level of saline (PTZ) group has reduced in compared to the control group ($p < 0.05$). And also, dexmedetomidine and N6-cyclopentile adenosine groups have been determined that the number of positive c-fos cells reduce in the areas of hippocampal DG, CA1 and CA3 ($p < 0.05$).

Conclusion: Research results suggested that alpha-2 adrenergic and A1 agonists show an anticonvulsant effect, however, alpha-2 adrenergic and A1 antagonists show a proconvulsant effect. In order to completely understand the role of alpha-2 adrenergic and A1 receptors in the epilepsy, further research is needed.

Keywords: Alpha-2 adrenergic, Adenosine A1, Pentylentetrazole, GABA, c-fos



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR/SİMGELER	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
SINIFLANDIRMA.....	4
JENERALİZE NÖBETLER.....	5
Tonik-Klonik Nöbet (Grand mal).....	5
Absans Nöbetler (Petit-mal).....	5
Miyoklonik Nöbet	5
Tonik Nöbet.....	6
Klonik Nöbet	6
Atonik Nöbet	6
PARSİYEL NÖBETLER	6
Basit Parsiyel Nöbetler	6
Kompleks Parsiyel Nöbet.....	6
Sekonder Jeneralize Olan Basit veya Kompleks Nöbetler	6
ETİYOLOJİ	7
EPİLEPSİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	7
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ	9
Kindling (Tutuşma) Modeli.....	11
NÖBETLERİN SKORLANMASI (RACİNE SKALASI)	13
EPİLEPSİDE KAYIT YÖNTEMLERİ.....	13
EPİLEPSİ OLUŞUM MEKANİZMALARI.....	15
Glutamat Reseptörleri	16
GABA Reseptörleri	18
İyon Kanalları	18
Adrenerjik Reseptörler.....	19
Adenozin Reseptörleri	22

2.10. HİPOTEZ.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
Deney Hayvanları	30
Deney Grupları	30
PTZ -Kindling Epilepsi Protokolü.....	31
3. 4. Deney Prosedürü.....	31
Sterotaksik Uygulama.....	32
Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi	33
GABA Seviyesi Ölçümü.....	34
Histolojik Değerlendirme	35
İmmünohistokimyasal Boyama	35
İmmünohistokimyasal Değerlendirme Yöntemi.....	36
İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR	37
Sıçanlardan Elde Edilen ECoG Kayıt Örnekleri.....	37
Racine Skalası'na Göre Nöbet Evreleri	39
Grupların İlk Mykotonik Jerk (İMJ) Süresi	40
Grupların Epileptik Spike Sayısı	41
Grupların Epileptik Yüzde Spike Süresi.....	42
Grupların GABA Seviyesi Düzeyleri	43
İmmünohistokimyasal Bulgular.....	44
Dentat Girus Alanında c-fos pozitif nöron sayısı	44
Hipokampal CA1 Alanında c-fos pozitif nöron sayısı	46
Hipokampal CA2 Alanında c-fos pozitif nöron sayısı	48
Hipokampal CA3 Alanında c-fos pozitif nöron sayısı	50
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKLAR.....	63
EKLER	81
Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı.....	81
ÖZGEÇMİŞ	82

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nöbet Tiplerinin İlae 2017'ye Göre Sınıflandırılması	4
Şekil 2. Epilepsinin yapısal ve metabolik nedenleri.....	7
Şekil 3. EEG Beyin Dalgaları.....	15
Şekil 4. Beyindeki Eksitatör ve İnhibitör Nörotransmitterler Arasındaki Denge.....	16
Şekil 5. İyonotropik ve Metabotropik Glutamat Reseptörleri	17
Şekil 6. GABA _A Reseptör Kanalının Yapı ve Fizyolojisi	18
Şekil 7. Nöral Sinapslardaki Ne'nin Etkilerine Genel Bakış	20
Şekil 8. Alfa-2 Adrenerjik Reseptörü Hücre İçi Sinyal Yolu.....	22
Şekil 9. Adenozin Reseptörün Sinyal Sistemi.....	23
Şekil 10. c-fos Geninin Ekspresyonunun İndüksiyonu]	28
Şekil 11. Ecog Kaydı Öncesi Stereotaksik Uygulama.....	33
Şekil 12. Powerlab Chart V7.0.3 Yazılımın Özellikleri Aracıyla Epileptik Spike Eşik Değerinin Hesaplanması	34
Şekil 13. Kontrol Grubu ve Deney Grupların İlaç Enjeksiyonu Sonrası 30 Dakikada Elde Edilen Ecog Kayıt Örnekleri.....	38
Şekil 14. Deney Gruplarında Nöbet Evrelerinin Ortalaması.....	39
Şekil 15. Deney Gruplarında İMJ Sürelerinin Ortalaması	40
Şekil 16. Deney Gruplarının Dakika Başına Düşen Epileptik Spike Sayısının Ortalaması	41
Şekil 17. Deney Gruplarının Epileptik Yüzde Spike Süresi Ortalaması.....	42
Şekil 18. Grupların Gaba Seviyesinin Ortalaması.....	43
Şekil 19. DG alanında c-fos pozitif nöron sayısı.....	45
Şekil 20. CA1 Alanında c-fos pozitif nöron sayısı.....	47
Şekil 21. CA2 Alanında c-fos pozitif nöron sayısı.....	49
Şekil 22. CA3 Alanında c-fos pozitif nöron sayısı.....	51

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Epilepside Kullanılan Tedaviler	8
Tablo 2. Epileptik Ajanların Özellikleri	9
Tablo 3. Deneysel Epilepsi Modelleri	10
Tablo 4. Deneysel Epilepsi Modeli Geliştirmek Amacıyla Kullanılan Çeşitli Ajanlar. 11	
Tablo 5. Racine Skalası.....	13
Tablo 6. Glutamat Reseptörleri.....	17
Tablo 7. Beyindeki Adenozin Reseptörleri.....	25
Tablo 8. Deney Grupları	30



KISALTMALAR/SİMGELER

8-CPT/ DPCPX	8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin
ADA	Adenozin deaminaz
ADK	Adenosin kinaz
A1	Adenozin 1 reseptörü
A2A	Adenozin 2A reseptörü
A2B	Adenozin 2B reseptörü
A3	Adenozin 3 reseptörü
AEC	3-Amino-9-Ethylcarbazole
AEİ	Anti-epileptik ilaç
AcH	Aasetilkolin
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CPA	N6-cyclopentyladenozin
CRE	cAMP-response-element
CREB	cAMP responsive element-binding protein
DDD	Diken dalga deşarjı
DG	Dentat girus
EAA	Eksitator amino asit
ECoG	Elektrokortikografi
EDTA	Etilendiamin tetra asetik asit
EEG	Elektroensefalografi
EPSP	Eksitator postsinaptik potansiyel
GABA	γ -aminobutirik asid
GLU	Glutamat
GPCR	G proteinine bağlı reseptörler
JME	jüvenil miyoklonik epilepsi
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IP3	İnozitol trifosfat
İMJ	İlk myoklonik jerk
İPSP	İnhibitör postsinaptik potansiyel

KA	Kainik asit
LC	Lokus seruleus
MCD	Kortikal gelişimin malformasyonları
MES	Maksimal elektroşok nöbet
mGluR	Metabotropik glutamat reseptörleri
MSS	Merkezi sinir sistemi
MR	Manyetik rezonans
NA	Noradrenerjik
NE	Norepinerfrin
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Nitrik oksit
PBS	Fosfatla tamponlanmış tuz
PLC	Fosfolipaz C
PTZ	Pentilentetrazol
SAH	S-adenosil-homosistein
SSS	Santral sinir sistemi
TLE	Temporal lob epilepsi
TRH	Tirotropin-serbestletici hormon
i.p	İntraperitoneal enjeksiyon
Na⁺	Sodyum iyonu
K⁺	Potasyum iyonu
Ca⁺²	Kalsiyum iyonu
Mg⁺	Magnezyum iyonu
°C	Vücut ısısı (Santigrat)
α2-ARs	Alfa-2 adrenerjik reseptörler
β₁AR	Beta ₁ adrenerjik reseptörler
β₂AR	Beta ₂ adrenerjik reseptörler

1.GİRİŞ

Epilepsi, en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir ve beyinde anormal elektriksel aktiviteden kaynaklanan tekrarlayan spontan nöbetler ile karakterizedir [1]. Epileptik nöbet, Uluslararası epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından "beyindeki anormal, aşırı veya senkronize nöral aktiviteden dolayı belirti veya semptomların geçici bir şekilde ortaya çıkması" olarak tanımlanır [2]. Epileptik nöbetler fokal (parsiyel), jeneralize ve sınıflandırılmayan olmak üzere üç başlık altında incelenmektedir. Parsiyel epilepsi serebral hemisferin sınırlı bir bölgesindeki nöronların aşırı deşarjı ile ortaya çıkarken, jeneralize epilepsi ise her iki hemisferdeki nöronların aşırı deşarjı sonucu oluşmaktadır [3].

Tüm vakaların %50'sinin status epileptikus, inme ve travmatik beyin hasarı gibi "başlatıcı yaralanmalar" ile tetiklendiği tahmin edilmektedir [4]. Bu ve diğer başlatıcı olaylar tarafından tetiklenen ve sağlıklı bir beyini epileptik bir beyine dönüştüren temel patofizyolojik süreç, epileptogenez olarak adlandırılır. Bu süreç eksitator ve inhibitör nörotransmisyon, iyonotropik reseptör fonksiyonundaki değişiklikler, kalsiyum homeostazisindeki değişiklikler, endojen antikönvülsan veya nöroprotektif düzenleyici sistemlerin arasındaki değişimleri içerir [5]. Nöronal inhibisyonu bloklayan ya da nöronal eksitasyona sebep olan ajanlar kullanılarak jeneralize nöbetler hem insan ve hayvan deneylerinde gözlemlenmiştir. Ancak jeneralize nöbetlere bu iki sistemin birlikte mi yoksa ayrı ayrı bozulmasından kaynaklı olduğu net değildir [6]. Aynı zamanda birçok çalışmada adenosin yapımının ve alfa₂-adrenerjik reseptör agonistlerin epilepsi fizyopatolojisine karıştığını göstermektedir. Adenosin, sinaptik iletim ve nöronal aktivitenin yaygın bir modülatörü olup, işlevlerinin çoğunu yüksek afiniteli inhibe edici adenosin A1 ve eksitator A2A reseptörlerinin aktivasyonu vasıtasıyla yerine getirirken düşük afiniteli veya düşük miktarda A2B ve A3 reseptörleri ek bir modülatör reseptör görevi sağlar [7]. A1 reseptörü beyinde yüksek orandadır ve presinaptik adenosin A1 reseptörü, G_{i/o} proteinlerine bağlanarak, voltaj kapılı Ca⁺²Ca²⁺ kanallarının inaktivasyonunu, K⁺ iyon kanallarının aktivasyonunu sağlayarak nöronal aktiviteyi inhibe etmektedir [8, 9]. Bununla birlikte A1 reseptörü inhibe edici etkileri nedeniyle geleneksel olarak nöroprotektif bir reseptör olarak tanımlanmış olsa da,

ortaya çıkan kanıtlar, uzun süreli A1 aktivasyonunun nörodejenerasyonu destekleyebileceğini göstermektedir [10, 11]. Alfa-2 adrenerjik reseptörleri (α 2-ARs), hem presinaptik hem de postsinaptik olarak yerleşmiştir [12]. Alfa2-ARs endojen ligand, epinefrin ve norepinefrini bağlayan G proteinine bağlı reseptörler (GPCR) ailesine aittir. Alfa-2 adrenerjik reseptörleri G_i ile ilişkilidir ve adenilat siklazı inhibe eder, cAMP oluşumunu engelleyerek anti-konvülsan etki gösterir [13, 14]. Fizyolojik ve farmakolojik çalışmalar, bazı adrenerjik reseptör alt tiplerin epileptik iken diğerlerinin anti-epileptik etkiye sahip olduğunu göstermektedir [15]. Buna göre, adrenerjik reseptör agonistlerin anti-epileptik etkilerini GABA reseptörleri üzerinden göstermesi mümkün görünmektedir. Ancak bununla ilgili herhangi bir bilimsel kanıtı rastlanılamamıştır ve anti-epileptik etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

Hayvan modellerinde oluşturulan epileptik nöbetlerin insanlardakine çok benzemesi nedeniyle primer jeneralize nöbetlerin oluşturulmasında pentilenetetrazol (PTZ) en çok kullanılan ajanlardandır [16, 17].

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, bu tez projesinde amacımız, PTZ-kindling model epileptik sıçanlarda alfa-2 adrenerjik ve adenosin A1 reseptör sistemlerinin epileptik nöbet oluşumundaki etkilerini araştırmak ve bu etkide GABA salınımının rolünü ortaya çıkarmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Epilepsi beyindeki anormal elektriksel aktiviteden kaynaklanan spontan, tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize, en sık görülen ve dünya çapında yaklaşık 60 milyon kişiyi etkileyen nörolojik hastalıkların birini yansıtmaktadır [18, 19]. “Nöbet” kelimesinin genel tanımı, bir grup nöronal hücrenin anormal ve senkron uyarımıdır. Epilepsi ve nöbetler arasındaki fark genellikle karışır [20]. Epileptik nöbet, anormal derecede büyük veya senkronize nöronal aktiviteye bağlı olarak gelişen geçici bir bulgudur [21].

Her nöbet, epilepsi nöbetine sahip olduğu anlamına gelmeyebilir, çünkü nöbet provoke edilmiş olabilir ve kişi bir daha asla bir nöbet geçirmeyebilir [22]. Çeşitli kimyasal ve inhibisyon mekanizmaları hipoglisemi, hiperglisemi, elektrolit bozuklukları ve artan vücut ısısı nedeniyle anormal elektriksel aktivitenin yayılmasını önler, bunların hepsi epileptik nöbet sırasında bir şekilde devre dışı bırakılır [23]. Uzun süreli epilepsi nöbetinin beyinde nöron ölümüne neden olabileceği uzun zaman önce ortaya konmuştur [24]. Bununla beraber, epilepsi nöbetleri sırasında serbest radikal miktarı artar ve membran stabilizasyonu bozulur [25, 26].

En az 40 farklı epilepsi sendromu bulunurken, kısmi ve genel olmak üzere iki grup kategoride sınıflandırılmaktadır:

- 1) Beynin belirli bir bölgesinden kaynaklanan fokal (parsiyel) nöbet,
- 2) Her iki serebral hemisferde nöronların aşırı deşarjı sonucu oluşan jeneralize nöbet [27].

Aynı zamanda epilepsiler nedene yönelik olarak **idiyopatik** (primer), **semptomatik** veya **kriptojenik** olarak ayrılırlar [28].

EPİDEMİYOLOJİ

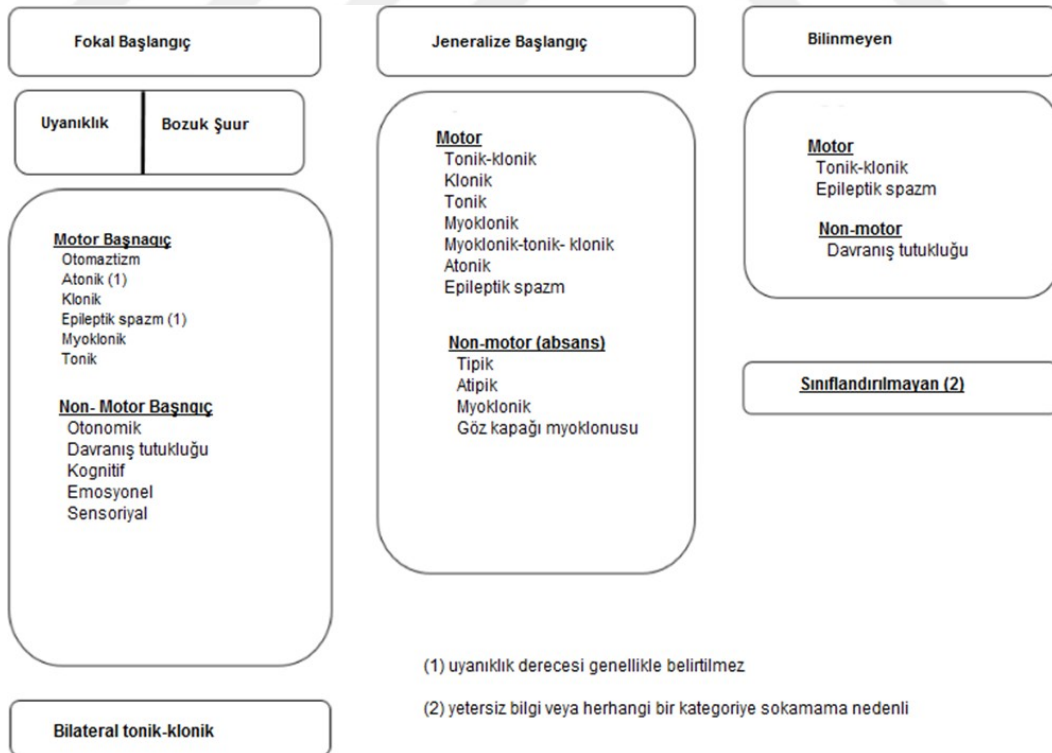
Epilepsi, yenidoğanlardan yaşlılara kadar her yaşta insanı etkileyen yaygın bir nörolojik hastalıktır [27]. Dünya çapında 65 milyon insanı etkilemekte ve nöbetle ilişkili olarak sakatlık, ölüm, ek hastalıklar, damgalanma ve maliyetlerde büyük bir yük getirmektedir [28, 29]. Aktif epilepsi prevalansı, yüksek gelirli ülkelerde 5-8/1000 ve düşük gelirli ülkelerde 10/1000, hatta kırsal alanlarda daha yüksek oranlar rapor edilmiştir. Bu bölgesel farklılıklar muhtemelen, enfeksiyonlar, yetersiz doğum öncesi

ve perinatal bakım da dâhil olmak üzere epilepsi için risk faktörlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır [30, 31].

Epilepsi insidansı için de benzer farklılıklar vardır: 2011 meta-analizinden elde edilen bulgular, ortanca epilepsi insidansı 50.4/100.000 / yıl iken, yüksek gelirli ülkeler için 45.0, düşük ve orta gelirli ülkeler için 81.7 olduğunu göstermektedir [32].

SINIFLANDIRMA

Sınıflandırma tarihi, büyük ölçüde gözlemlere ve uzman görüşlerine dayanmıştır [33]. Nöbetler ve epilepsileri organize etmek ve sınıflandırmak için birçok girişimde bulunulmuştur [34, 35]. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği'nin (League Against Epilepsy, ILAE) 2017 yılında yayınladığı sınıflandırmaya göre epileptik nöbetler, jeneralize (tonik klonik, miyoklonik, absans gibi), parsiyel (basit parsiyel, kompleks parsiyel gibi) ve sınıflandırılmayan nöbetler (uykuda oluşan bazı tonik klonik nöbetler gibi) olarak ayrılırlar (Şekil 1). Epilepsi ve nöbetleri sınıflandırmak için standart bir protokol kullanmak, farklı kişiler tarafından uygulansa dahi, hastaların çoğunluğu doğru bir şekilde gruplandırılabilme ve diğer çalışmalarla kıyaslanabilme isteğinden doğmuştur [36].



Şekil 1. Nöbet Tiplerinin Ilae 2017'ye Göre Sınıflandırılması (Genişletilmiş Versiyon) [36].

JENERALİZE NÖBETLER

Jeneralize nöbetlerin bilateral olarak dağılmış ve kortikal kökenli olduğu düşünülmektedir. Belirli bir odak noktası tespit edilememiş hızlı bir şekilde devreye giren kortikal ve subkortikal yapıları içerebilir, ancak zorunlu olarak tüm korteksi içermez [37]. Jeneralize nöbetlerin “absans” gibi nispeten daha hafif tipleri ve “tonik-klonik” olarak adlandırılan çok daha ağır tipleri vardır. Fokal veya parsiyel nöbetlere kıyasla jeneralize nöbetlerin ilaç tedavisine daha iyi yanıt verdiği bilinmektedir [27]. Jeneralize nöbetler arasında absans (petit-mal), tonik-klonik (grand-mal), miyoklonik, tonik, klonik ve atonik nöbetler yer almaktadır [38].

Tonik-Klonik Nöbet (Grand mal)

Tonik-klonik nöbetler beyin sapı, muhtemelen prefrontal ve bazal ganglion mekanizmalarını içerir [11]. Tonik-klonik nöbet sarsıcı ve bilinç kaybına neden olan tonik aktiviteyi (katılaşma) klonik aktivite (uzuvların ritmik kasılması) takip eden jeneralize nöbet tipidir. Nöbetin başlangıcında vücut tonik ve klonik kasılmaların etkisinde olduğundan, kişi ayakta ise yere düşer, gözleri yukarı kayar, kolları ve bacakları ritmik olarak kasılır [38]. Nöbet yaklaşık bir veya üç dakika kadar sürer ve nöbet başlangıçta şiddetli olurken giderek şiddeti azalmaya başlar. Nöbetin kendisi “iktus”, nöbet sonrası ise “post-iktal” olarak adlandırılmaktadır [39].

Absans Nöbetler (Petit-mal)

Absans nöbetler genellikle çocukluk çağında başlar ve nadirde olsa erişkinlikte de görülebilir. Absans epilepsi kız çocuklarında erkeklere göre daha sık ortaya çıkmaktadır. EEG’de 3-4 Hz frekansa sahip diken dalga deşarjları görülmekle beraber, kişiler nöbet anında donu kalır, bilinç kısa süreliğine kaybolur ve yaklaşık 10-30 sn süren nöbet idiyopatik konvülsif olmayan bir epilepsi türüdür [40, 41].

Miyoklonik Nöbet

Miyoklonik nöbet kısa süreli, sürekli olmayan kasılmalar şeklinde tanımlanmaktadır. Her yaşta görülebilmektedir. Jeneralize miyoklonik nöbetlerin prototipi “juvenil miyoklonik epilepsi” (JME) de izlenir [33].

Tonik Nöbet

Tonik nöbetler, vücudun tüm kaslarının katılaşmasına neden olur. Genellikle bilinç kapalıdır. Sınıflandırılması zordur çünkü Lennox-Gastaut sendromu (LGS) olarak bilinen bir durumda sıklıkla meydana gelmektedir [33].

Klonik Nöbet

Klonik nöbetler hızlı, ritmik ve sıçrayıcı nöbet tipidir. Bilinç kaybolabilir ya da kaybolmayabilir [33].

Atonik Nöbet

Kaslardaki belli bir tonusun kaybolması “Atonik” olarak adlandırılmaktadır. Atonik nöbette, boyun kasları tonusunu kaybeder baş sallanır veya bacak kaslarının gerginliğini kaybetmesiyle kişi yere düşer [33].

PARSİYEL NÖBETLER

Basit Parsiyel Nöbetler

Fokal epileptik nöbetler hemisferin bir alanının etkilendiği nöbet olarak tanımlanmıştır. Bu nöbetler geniş bir alana yayılmış veya farklı bölgelere yerleşmiş olabilir [36]. Parsiyel nöbetlerin nedenleri arasında beyin travması, beyin ve zarlarının enfeksiyonu, parazitler gibi birçok faktör parsiyel nöbet oluşumunu tetiklemektedir. Basit parsiyel nöbette bilinç kaybı meydana gelmez [27]. Basit parsiyel nöbette anormal sesler, görüntüler, algı bozulmaları veya hem duyu hem motor bozulmaları görülebilir [38].

Kompleks Parsiyel Nöbet

Kompleks parsiyel nöbetler her iki hemisferin etkilendiği nöbet şeklidir [38]. Bilinç kaybı görülür. Beynin en çok frontal lob ve temporal loblarında etkilenmektedir. Kompleks parsiyel nöbetlerde, nöbetin geldiğinin bir uyarısı olan aurası olabilir; bu tanıdık bir his (deja vu), bulantı, ısınma, karıncalanma olabilir [27].

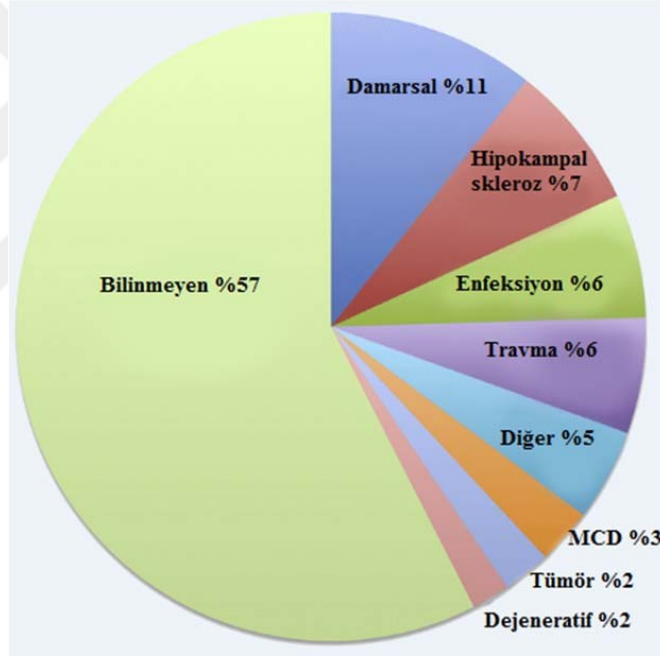
Sekonder Jeneralize Olan Basit veya Kompleks Nöbetler

Epileptik aktivitenin beynin bir bölgesinden tümüne yayılmasına “sekonder jeneralizasyon” denir. Parsiyel epileptik nöbetin jeneralize nöbete dönüşme

mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Genellikle parsiyel nöbetler beynin tümüne yayılmadan sonlanır. Eğer jeneralizasyon olursa tipik olarak tek bir jeneralize tonik-klonik nöbet meydana gelir [27].

ETİYOLOJİ

Gerek jeneralize (tüm beyine yayılan) gerekse lokalizasyonla ilişkili epilepsiler kendi içlerinde nedene yönelik olarak idiyopatik (primer), semptomatik veya kriptojenik olarak ayrılırlar. İdiyopatik epilepsilerde genetik yatkınlık dışında altta yatan herhangi bir patolojik durum yoktur. Semptomatik epilepsilerin ise bilinen veya şüphelenilen bir merkezi sinir sistemi bozukluğuna bağlı olarak geliştiği kabul edilir. Semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsilere de “kriptojenik epilepsiler” denir (Şekil 2)[35, 42].



Şekil 2. Epilepsinin yapısal ve metabolik nedenleri. MCD: kortikal gelişimin malformasyonları [43]

EPİLEPSİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Epilepsi birçok faktöre bağlı olan, hemen her yaşta görülebilen bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu nedenle uzun süreli tedavi ve izlem gerektirmektedir. Bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir [44]. Epilepsi tedavisinin en önemli kısmını ilaç tedavisi oluşturmaktadır [45]. Nöbetlerin yaklaşık %70-80'i anti-

epileptik ilaç (AEİ) tedavisi ile sağlanmaktadır. İlaç tedavisinin yanında cerrahi uygulamalar, ketojenik diyet, beyin stimülasyonu, fokal ilaç enjeksiyonu, hücre transplantasyonu, gen tedavisi gibi birçok tedavi seçeneklerinde yer almaktadır (Tablo 1) [46].

Epilepside tedavinin amacı, beyindeki eksitator aktiviteyi azaltmak ya da inhibitör aktiviteyi artırmak veya her ikisini birden sağlamaktır [44].

Tablo 1. Epilepside Kullanılan Tedaviler

Epilepside kullanılan tedavi yöntemleri
Gen tedavisi
Epilepside cerrahi tedavi
Antioksidanlar
Glutamat inhibitörleri
İmmünterapi
Hormon tedavisi
Sitokin serbestlemesinin blokajı
Manyetik/elektrik stimülasyonu
Transplantasyon
Odağa hedeflenmiş ilaç tedavisi
Epileptik hasar sonrası aşılama
Vagal sinir stimülasyonu

İlk nöbet geçiren bireye AEİ başlanabilmesi için, hastada nörolojik defisit, elektroensefalografi'de (EEG) patolojik bir durum, manyetik rezonans (MR) görüntüleme'de lezyon varlığı ve birey ya da aile ikinci bir nöbet geçirme riskini göze almak istememesi durumunda planlanabilmektedir [47]. Tedaviye monoterapi ile başlanmalı, ilaç düşük dozda ve yavaş yavaş artırılarak verilmelidir. Monoterapi yetersiz kalırsa politerapiye (kombine) geçilmelidir [48]. İlaç seçiminde yaş, cinsiyet, mental durum, ailenin sosyo-ekonomik düzeyi, nöbet tipi, komorbid durumlar ve ilaç etkileşimleri, EEG bulguları göz önüne alınmalıdır [49]. Yetersiz veya uygun olmayan tedaviler nedeni ile nöbetlerin devam ettiği durumlar psödodirenç olarak değerlendirilmektedir. Epilepsili hastaların %25-30'u ilaca dirençli epilepsi grubuna girmektedir. Epilepsi tedavinde kullanılan ajanların ve etki mekanizmaları ile Tablo.2'te belirtilmiştir [50].

Dirençli veya tedaviye dirençli epilepsi olan kişilerde epileptojenik dokunun cerrahi olarak çıkarılması epilepsi cerrahisi olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi cerrahisi sıklıkla temporal lob epilepsili (TLE) hasta grubuna yapılan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi ile TLE'li hastaların %60-80'inde tam nöbet kontrolü sağlanmaktadır [51]. Cerrahinin amacı, AEİ'nin yan etkilerini en aza indirmek, morbiditeyi önlemek, nöbetleri ortadan kaldırmak ve nöbet sıklığını azaltmaktır [52].

Ketojenik diyet, çocuklarda ve ergenlerde dirençli epilepsilerin tedavisinde kullanılan non-farmakolojik bir yöntemdir. Ketojenik diyet, yağdan zengin, protein ve karbonhidrattan fakir bir diyettir. Bu diyet jeneralize nöbetler için iyi bir tedavi yöntemi olarak görünse de diğer nöbet tipleri içinde kullanılabilmektedir [53].

Gen tedavisi henüz yeni olmasına rağmen epilepsi tedavisinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Gen tedavisinde amaç genin tamiri ve defektif genin ürününün değiştirilmesidir [46].

Tablo 2. Epileptik Ajanların Özellikleri

Antiepileptik ilaç	Etki mekanizması
Karbamezapin	İyonik iletkenliği sodyuma değiştirerek membran stabilize edici etki
Okskarbazepin	Voltaj bağlı sodyum kanallarının bloke edici etki
Klonazepam	GABA _A 'ya bağlanarak inhibitör iletimi arttırır.
Lakosamid	Voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonu artışı
Felbamaf	Voltaja bağlı sodyum kanal blokajı, GABA etkilerinin artması, NMDA reseptörlerinin blokajı
Lamotrijin	Voltaj duyarlı sodyum kanallarını stabilize ederek glutamat ve aspartatın serbest bırakılmasını önler
Valproik asit	GABAerjik yolların etkisinin güçlendirilmesi
Gabapentin	Voltaja bağlı sodyum akımını inhibe eder, GABA eylemini arttırır
Topiramaf	NMDA dışı glutamat reseptörünün bir alt tipinin blokajı, GABA'nın etkisini arttırma ve sodyum kanallarını bloke etme

DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Epilepsinin hayvan modelleri, normal ve anormal beyin fonksiyonunun altta yatan nöronal mekanizmalarını araştırmak için sıklıkla kullanılmaktadır [54]. Kemirgenler sıklıkla bu hayvan modellerini oluşturmak için kullanılır. En bilinen nöbet

modelleri, ya konvulzan maddelerin (örn. Pentiletetrazol, piktotoksin, bikucullin, kainik asit) kimyasal olarak uygulanması ya da belirli beyin bölgelerinin eşik değerlerinde elektriksel uyarımı ile üretilir [55]. Deneysel epilepsi modelleri, insan epilepsilerinin farklı formlarını temsil eder (Tablo 3)[38]. Örneğin, pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen konvülziyonlar, petit-mal veya absans nöbetleri, maksimal elektroşok (MES) ile indüklenen nöbetler ise insan grand-mal epilepsi formunu taklit eder (tonik-klonik nöbetler) [56]. Bu hayvan modellerinde ölçülen parametreler, konvülsiyonların farklı fazlarının başlangıcı ve klonus süresidir [55].

Tablo 3. Deneysel Epilepsi Modelleri

Kompleks parsiyel

Deneysel epilepside akut ve kronik modeller vardır. Akut epilepsi için olanlar, konvulsif ilaçların veya elektriksel stimülasyonun uygulanmasıyla oluşturulur. Kronik epilepsi modelleri daha fazla bakım, iş ve ekonomik maliyet gerektirir, ancak insanlarda epilepsinin patofizyolojisini daha iyi oluşturdukları gösterilmiştir.

Her iki model de kısmi ve genelleştirilmiş nöbetler üretir. Bununla birlikte, epilepsi zaman içinde tekrarlayan krizlerin ortaya çıkması ile karakterize olduğundan, sadece bu durumu yeniden üreten modeller, epilepsinin geçerli modelleri olarak kabul edilir [57]. Deneysel epilepsi modeli oluşturmak amacıyla kullanılan kimyasal ajanlar ve oluşturduğu epilepsi modelleri Tablo 4’te gösterilmiştir [58].

Tablo 4. Deneysel Epilepsi Modeli Geliştirmek Amacıyla Kullanılan Çeşitli Ajanlar

Lokal konvulzanlar			Sistemik konvulzanlar
Kimyasallar	Nöbet modeli	Kimyasallar	Nöbet modeli
Penisilin	Basit parsiyel akut	Kainik Asit	Kompleks parsiyel
Tetanus toksini	Kompleks parsiyel	Bikukulin	Jeneralize Klonik/tonik
Striknin	kronik	Bemegrid	Jeneralize Klonik/tonik
Alümin	Basit parsiyel akut	Isoniazid	Jeneralize Klonik/tonik
Kobalt	Basit parsiyel akut	Methionine	Jeneralize Klonik/tonik
Tungstik asit	Basit parsiyel akut	Sulfoksimin	Jeneralize Klonik/tonik
Demir	Basit parsiyel akut	Pentilentetrazol	Jeneralize Klonik/tonik
		Pikrotoksin	Jeneralize Klonik/tonik
		Flurotil	Jeneralize Klonik/tonik

Kindling (Tutuşma) Modeli

Beynin bazı bölümlerinin elektriksel veya kimyasal olarak uyarılmasına tepki olarak gittikçe artmakta olan bir konvulsif aktivite durumu olan kindling, şu anda beyin “patolojik plastisite” modeli olarak kabul edilmektedir [59]. Kindling; artmış nöral uyarılma, konvülsiyon, nöron hasarı ve anormal davranış değişikliğine yol açtığı ve bir ölçüde insanlarda temporal lob epilepsisinde görülen bozukluklara benzer olduğu için, epilepsi ile ilişkili değişiklik mekanizmalarının çalışmaları için uygun bir deneysel model olarak kabul edilmektedir. Ayrıca kindling'in nöron ölümünü indükleyebildiği gösterilmiştir [60].

Kindling, farklı beyin bölgelerinin elektriksel stimülasyonu (elektrikli çarpma) veya çeşitli kimyasal maddeler (kimyasal çarpma) kullanarak indüklenebilir. Kompleks parsiyel epilepsi elektriksel kindling ile oluşturulurken, kimyasal kindling ise primer jeneralize epilepsi modelini oluşturmaktadır [61]. PTZ ile indüklenen konvülsiyonlar, petit-mal veya absans nöbetleri tetiklerken, maksimal elektroşok (MES) ile indüklenen nöbetler, insan grand-mal epilepsi formunu (tonik-klonik nöbetler) temsil eder [62].

İlk kindling tanımı 1969'da Graham V. Goddard tarafından verildi. Goddard, fareler üzerinde yaptığı çalışmada beyinin farklı sub-kortikal bölgelerine bipolar elektrot yerleştirerek, değişen akım yoğunlukları ile elektriksel olarak belirlenen bölgeleri uyardı. Goddard, başlangıçta sub-konvulsif uyarılara herhangi bir davranışsal ve elektrografik cevap alamazken, farelere uyarılar tekrar tekrar verildiğinde en sonunda belirli uyarılardan sonra tam olarak gelişmiş konvulsiyonlara neden olduğunu buldu [63]. Goddard, beyinde böyle ilerleyici değişiklikler için "kindling" (tutuşma) terimini ortaya koydu. Aynı zamanda Goddard beyinin bölümü olan amigdala bölgesi stimuluslarla hızlı bir şekilde uyarılırken, hipokampus bölgesi ise daha uzun bir süre içinde uyarılarak değişikliklere cevap üretmektedir [55].

a) PTZ kindling modeli (kimyasal tutuşma modeli)

Bir tetrazol türevi olan PTZ, 'sistemik' konvülzanlar sınıfındaki kimyasal bir ajandır. Bu nedenle akut veya kronik hayvan epilepsi modellerini geliştirmek için sıklıkla kullanılabilir. Parenteral olarak uygulanan PTZ farelerde, sıçanlarda, kedilerde ve primatlarda tutarlı konvülzan etkilere sahiptir. PTZ başlangıçta miyoklonik gerilmeler üretir daha sonra devam eden ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere yol açmaktadır. EEG'de çoklu diken-dalga kompleksi veya diken-dalgalar gösterir [55].

PTZ, tekrarlanan veya tek doz uygulamasından sonra konvülzan etkilere sahip

GABA_A reseptörünün klorid iyonofor kompleksinin bir engelleyicisidir. Ayrıca GABA_Aerjik ve glutamaterjik sistemler gibi çeşitli nörotransmitter sistemleri etkiler [64].

PTZ uygulamasının sıçanlarda hipokampal atrofiye yol açtığı ve hipokampuste nöron kaybına, astrositoza neden olduğu görülmüştür [65]. PTZ'nin dozu nöbet aktivitesi üretmek için önemlidir. Örneğin, kemirgenlerde (60 -100 mg / kg, i.p. veya s.c.) eşik dozdaki akut PTZ enjeksiyonu, miyoklonik jerkler, çarpınma ve tonik ekstensiyona yol açar. Bununla birlikte, PTZ'nin daha düşük eşik altı dozlarında (20 - 40 mg / kg, i.p.) tekrarlı uygulanması, kindling fenomenine neden olabilir [38, 55].

Tutuşmuş beyinde;

- Beyin fonksiyonların değişmesiyle birlikte bir protein olan c-fos aktivasyonunda artış gözlenir,
- Eksitator sinaptik bağlantılar daha güçlü hale gelir,
- GABA, noradrenalin, tirotropin-serbestletici hormon (TRH) ve adenozin sistemleri tutuşmayı baskılayıcı etki gösterirler,
- Nöronlara klorür girişi azalır.

b) Elektriksel kindling modeli

Maksimal elektroşok testi, tonik-klonik (grand mal) tipte jeneralize nöbetlere karşı etkili ilaçlar hedeflenen en iyi onaylanmış klinik öncesi testtir. MES stimülasyonu, hayvanların tonik arka ekstremite ekstansiyonunu ortaya çıkarmak için 50-60 Hz ya da düşük frekansa (6 Hz) alternan akım kornea, kafa ya da kulak elektrotları ile uygulanmaktadır [55].

NÖBETLERİN SKORLANMASI (RACİNE SKALASI)

Racine ölçeği, kemirgen deneysel epilepsi modellerinde çeşitli kimyasal konvülsiyonların neden olduğu nöbetlerin ilerlemesini daha iyi tanımlamak ve nöbet yoğunluğunu değerlendirmek için yaygın kullanılan bir skaladır (Tablo 5). PTZ enjeksiyonundan sonra Racine skalası kriter alınarak epilepsi evreleri belirlenir, üç kez ardışık evre 5 nöbeti geçiren hayvan tutuşmuş kabul edilir [66].

Tablo 5. Racine Skalası

Evre	Davranış aşaması
0	Hiç nöbet yanıtı yok
1	Hareketsizlik, göz kapanması, kulak oynatılması, bıyık oynatılması, koklama hareketi, fasiyal klonus
2	Daha ağır fasiyal klonusa baş sallanması eklenmesi
3	Ön ekstremitelerden birinin klonusu, şahlanma yok
4	Bilateral ön ekstremite klonusu, şahlanma var
5	Şahlanma ve jeneralize klonik nöbetten dolayı bir taraf üzerine düşme

EPİLEPSİDE KAYIT YÖNTEMLERİ

Elektroensefalografi (EEG) demans, ensefalopati, beyin ölümü ve epilepsi gibi hastalıkların tanısını belirlemek için klinik nörolojide önemli ve yaygın kullanılan bir araçtır. EEG, beyin dalgalarının elektriksel yöntemle izlenmesidir. EEG'ler tipik olarak 20-30 dakika süreyle kaydedilir [67]. Deney hayvanlarında EEG'nin doğrudan korteksten kaydedilme işlemi ise elektrokortikogram (ECoG) olarak adlandırılır [68]. Amplitüd, mikrovoltlarda nicel olarak ölçülmesine rağmen, daha önce ölçülen bir taban çizgisine kıyasla genellikle düşük veya yüksek olarak rapor edilir. EEG potansiyellerinin frekansı sağlıklı bir kişide genel olarak 1 ile 30 Hz, voltajları ise 20-

100 mikrovolt (μV) civarında kaydedilmiştir. EEG dalgaları frekanslarına göre beş gruba ayrılmaktadır (Şekil 3) [69].

a) Alfa Dalgalar

Alfa dalgaları korteks, oksipital lob ve talamik bölgelerde bulunan 8-13 Hz frekansında nöral osilatördür [70]. Alfa dalgaları tipik olarak büyük amplitüde sahiptir ve orta düzeyde beyin aktivitesi sırasında ortaya çıkar. Sağlıklı bir insanda alfa dalgaları istirahat halinde iken uyanırken ancak gözleri kapalı iken ortaya çıkmaktadır. Alfa dalgaları kortekste alanları inhibe eder ve nöronlar arasında ağ oluşturmada hayati bir rol oynar. Bununla birlikte hızlı ve doğru bellek performansı ile alfa frekansı arasında pozitif bir korelasyon bulunur [71].

b) Beta Dalgalar

Alfa dalgalarının aksine, 12-38 Hz frekansına sahip beta dalgaları, daha yüksek bir farkındalık durumu sırasında ortaya çıkar [72]. Beta aktivasyonu akademik performanstaki yükselme ve yüksek aritmetik hesaplama yeteneği ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular beta dalgaları ile bilişsel becerilerde artış arasındaki ilişkiyi gösterebilir [73].

c) Teta Dalgalar

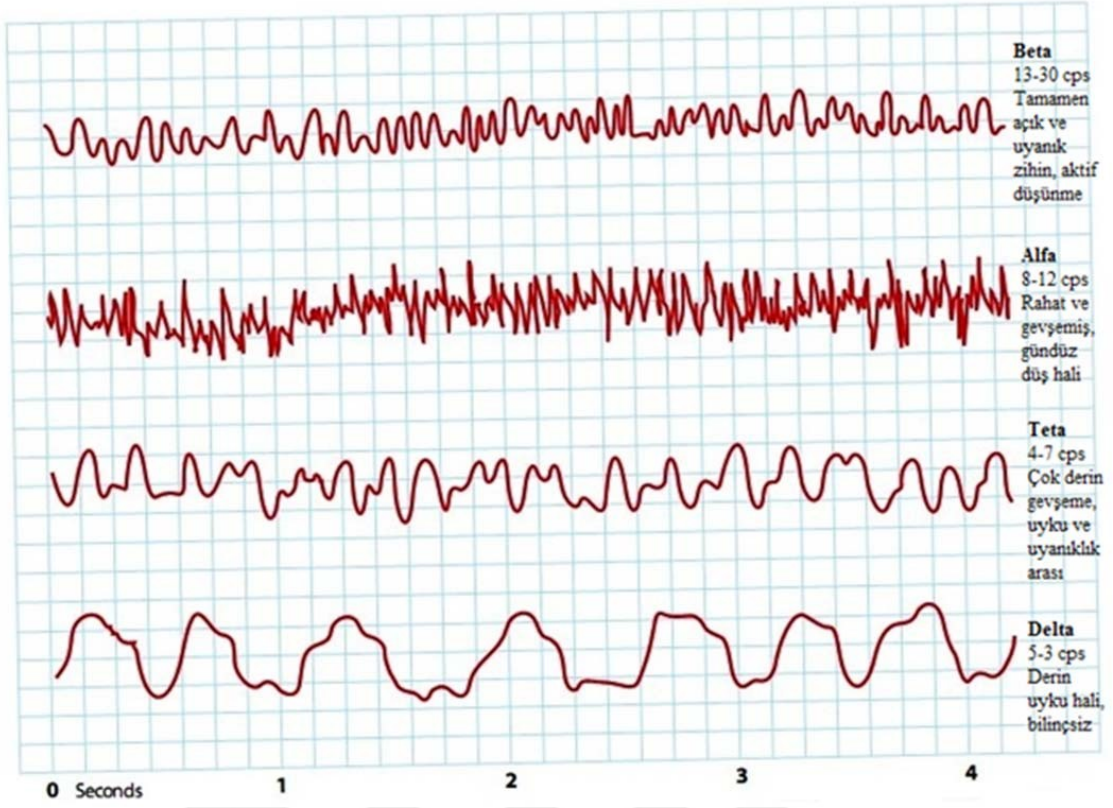
Teta ritmi olarak da bilinen Teta dalgaları 4- 7 Hz frekansa sahip dalgalarlardır. Teta dalgaları hem kortikal hem de hipokampal bölgelerde oluşabilir. Uyarıldığında, alfa dalgalarına benzer olan teta dalgalarının kaygıyı azalttığı gösterilmiştir [74].

d) Gama Dalgalar

Gama dalgaları 40-100 Hz frekansında meydana gelen beyin titreşimleridir [75]. Bununla birlikte, 40 Hz frekansında gamma dalgaları ile nöronal devrelerin kurulması ile ilgilidir. Bu dalganın yokluğunun, çoğu zaman talamik hasarın bir sonucu olarak, bilinçli farkındalığın artık oluşamayacağı ve kişinin derin bir komaya girdiği kaydedilmiştir [76].

e) Delta Dalgalar

0,5-3 Hz düşük frekanslı ve yüksek amplitütlü beyin dalgasıdır. Normal bir insanda sadece derin uykuda görülmektedir [73].



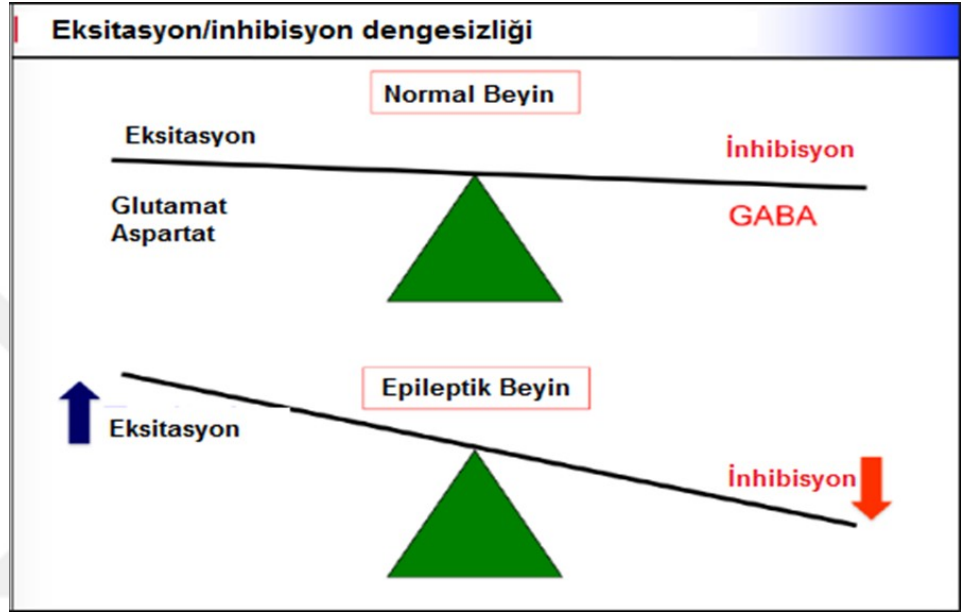
Şekil 3. EEG Beyin Dalgaları [69]

EPİLEPSİ OLUŞUM MEKANİZMALARI

Farklı tipteki epilepsilerin altında yatan hüresel ve moleküler mekanizmalar ile ilgili bilgiler hala sınırlıdır. Günümüzde, beynin normal bir bölgesinde epilepsi oluşmasına neden olan faktörler henüz bilinmemektedir [77]. Epileptogenez, beyine zarar veren bir hasar sonucunda spontan nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olan bir moleküler ve hüresel değişiklikler dizisinin tetiklediği süreci ifade eder [78]. Bu süreç eksitator ve γ -aminobütirik asit (GABA)-erjik inhibitör nörotransmisyonu, iyonotropik reseptör fonksiyonundaki değişiklikleri, kalsiyum homeostasisindeki değişiklikleri, endojen antikonvülsan ve nöroprotektif düzenleyici sistemlerin bozukluğu arasındaki denge değişimlerini içerir (Şekil 4) [27, 79].

Tüm epileptik sendromların tek özelliği, nöronal uyarılabilirliğin sürekli olarak artmasıdır [80]. Epileptik nöbet, beyindeki nöronların normal yapılarının bozulması nedeniyle geçici anormal senkronizasyonundan kaynaklanır ve EEG'de artan ve azalan elektriksel deşarjlara yol açar [20]. Anormal hücre deşarjları, travma, oksijen yoksunluğu, tümörler, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli nedenlerle ilişkili olabilir. Altta yatan nedenler ve patofizyolojik mekanizmalar, bazı epilepsi

türleri için kısmen anlaşılmaktadır, ancak diğer birçok epilepsi için şu anki bilgiler oldukça kısıtlıdır [80]. Glutamaterjik ve GABAerjik sistemler gibi çeşitli klasik nörotransmitter sistemlerinde değişiklikler epileptik nöbetlerin oluşumunda rol oynamaktadır. Ayrıca, nitrik oksit (NO) sinaptik plastisite, beyin uyarılabilirliğinin düzenlenmesi ve nöbet aktivitesinin başlatılmasında potansiyel bir nörotransmitter veya retrograd haberci olduğu rapor edilmiştir [81].



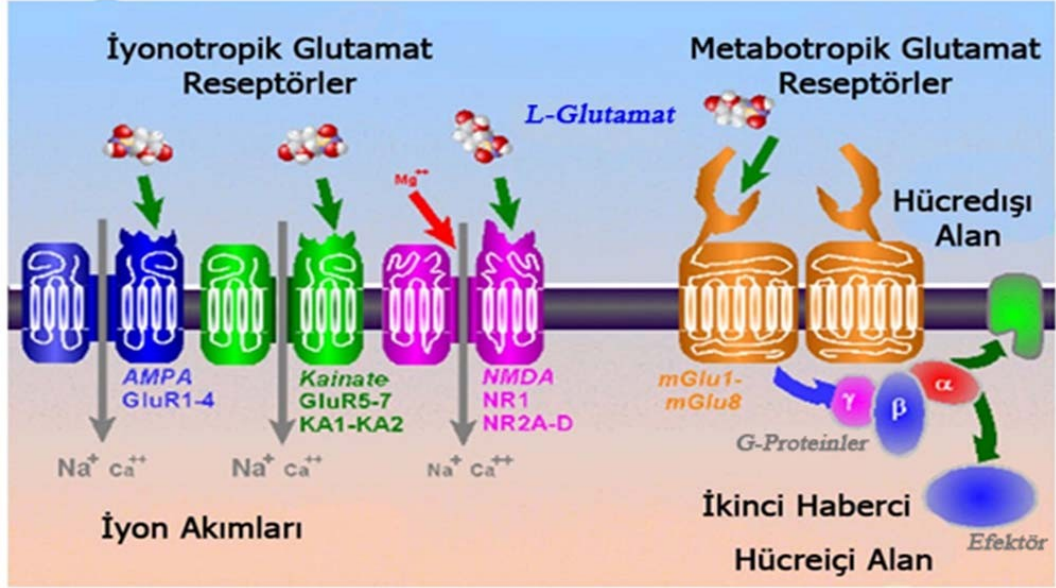
Şekil 4. Beyindeki Eksitator ve İnhibitor Nörotransmitterler Arasındaki Denge [79].

Parsiyel bir nöbetin oluşması için nöronlarda senkronizasyon ve aşırı uyarılmışlık gibi temel fizyopatolojik bulguların olması gerekmektedir. Nöbetin yayılması ise eksitasyon bölgesini çevreleyen inhibitör nöronların inaktivasyonu ile meydana gelmektedir. Jeneralize epilepsiler genel olarak anormal talamokortikal devreden kaynaklandığı düşünülen diken-dalga deşarjlarıdır [82]. Epileptogeneze neden olan moleküler mekanizmalar arasında voltaj bağımlı Na^+ kanallarının aktivasyonu, GABA sentez veya yıkımındaki değişiklikler ile başta $GABA_A$ olmak üzere, glutamat ve adenosin reseptör modülasyonundaki değişiklikler yer alır [83].

Glutamat Reseptörleri

Glutamat memeli beyninde temel uyarıcı nörotransmitterdir ve glutamat ve analoglarının nöronlar üzerine güçlü bir depolarize edici etkisi vardır [80]. Glutamat reseptörleri genellikle intrinsik katyon geçirgen kanallarla iyonotropik reseptörler ve

diaçilgliserol ve cAMP gibi ikinci haberciler ve membran iyon kanalları üzerine G protein alt birimlerinin etkileri aracılığıyla uyarılabilirliği değiştiren metabotropik reseptörler olarak sınıflandırılır (şekil 5) [84].



şekil 5. İyonotropik ve Metabotropik Glutamat Reseptörleri [84].

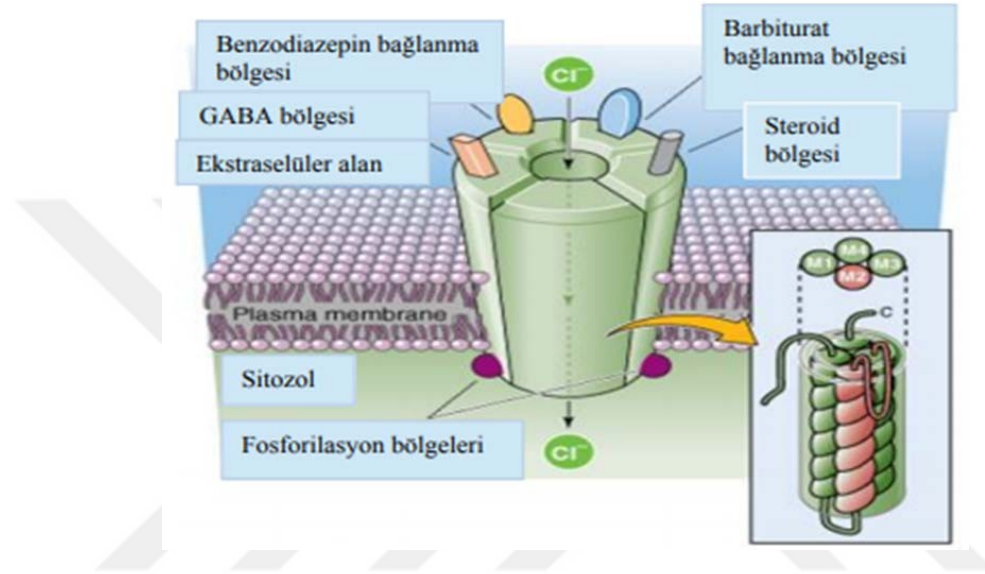
İyonotropik reseptörler, α -amino-3-hidroksi-5-metilosokzasole-4-propionat (AMPA), N-metil-D-aspartat (NMDA) ve kainatın üç ailesi vardır. AMPA, Non-NMDA reseptörlerinin en önemli alt tipidir ve glutamat sinapsları üzerine en hızlı eksitator postsinaptik potansiyellere (EPSP) aracılık eder, oysa NMDA reseptörleri, kimyasal ve elektriksel olarak birbirine bağlı bir kanal aracılığıyla yavaş EPSP ve Ca^{+2} akışına aracılık eder (Tablo 6) [83].

Tablo 6. Glutamat Reseptörleri

Reseptör	Hız	Permeabilite
AMPA	Hızlı	Na^+ , K^+ (bazı durumlarda Ca^{+2})
NMDA	Yavaş	Na^+ , K^+ , Ca^{+2}
Kainat	Hızlı	Na^+ , K^+

GABA Reseptörleri

GABA santral sinir sistemin'de (SSS) nöronal eksitabilitenin ana inhibitörüdür. Üç tip GABA reseptörü tanımlanmıştır. GABA_A ve GABA_C reseptörleri iyonotropik, GABA_B reseptörleri ise metabotropiktir. GABA_A reseptörleri genelde nöronların dentrit ve hücre gövdesinde yerleşik olup Cl⁻ içine girişi GABA_A reseptörlerinin aktivasyonu ile sağlanır ve membran hiperpolarizasyona neden olur [84]. GABA_A reseptör kanalının yapı ve fizyolojisi Şekil 6'te gösterilmiştir.



Şekil 6. GABA_A Reseptör Kanalının Yapı ve Fizyolojisi [85].

GABA_B reseptörleri nöronun soma ve akson terminallerinde bulunur ve Ca⁺² kanallarını kapatır ve K⁺ kanallarını açarak nörotransmitter salınımını engeller. GABA_B reseptörleri daha çok jeneralize epilepsilerin patogeneğinde rol oynarken fokal epilepsilerdeki rolü tartışmalıdır. GABA_C reseptörleri, GABA_A reseptörleri gibi ligand kapılı Cl⁻ kanallarıdır. Retinada fazla oranda bulunmakla beraber superior kollikulus, hipofiz, serebellum ve omurilikte de gösterilmiştir. Ancak GABA_C'ye beyinde nadir rastlanır. Bu reseptörler iki α, iki β ve iki γ alt ünitesinden oluşmaktadır. GABA_A bu alt ünitelerden herhangi birine bağlanır [85].

İyon Kanalları

İyon kanallarındaki voltaj bağımlı iyon kanalları (Na⁺, K⁺, Ca⁺², Cl⁻) ve ligand kapılı kanallardaki nikotinik asetilkolin (ACh) ve GABA reseptörlerindeki mutasyonlar eksitator ve inhibitör fonksiyonun kaybına neden olmaktadır. İyon kanallarındaki mutasyonlar eksitator ve inhibitör nörotransmisyonun etkinliğinin değişmesine yol

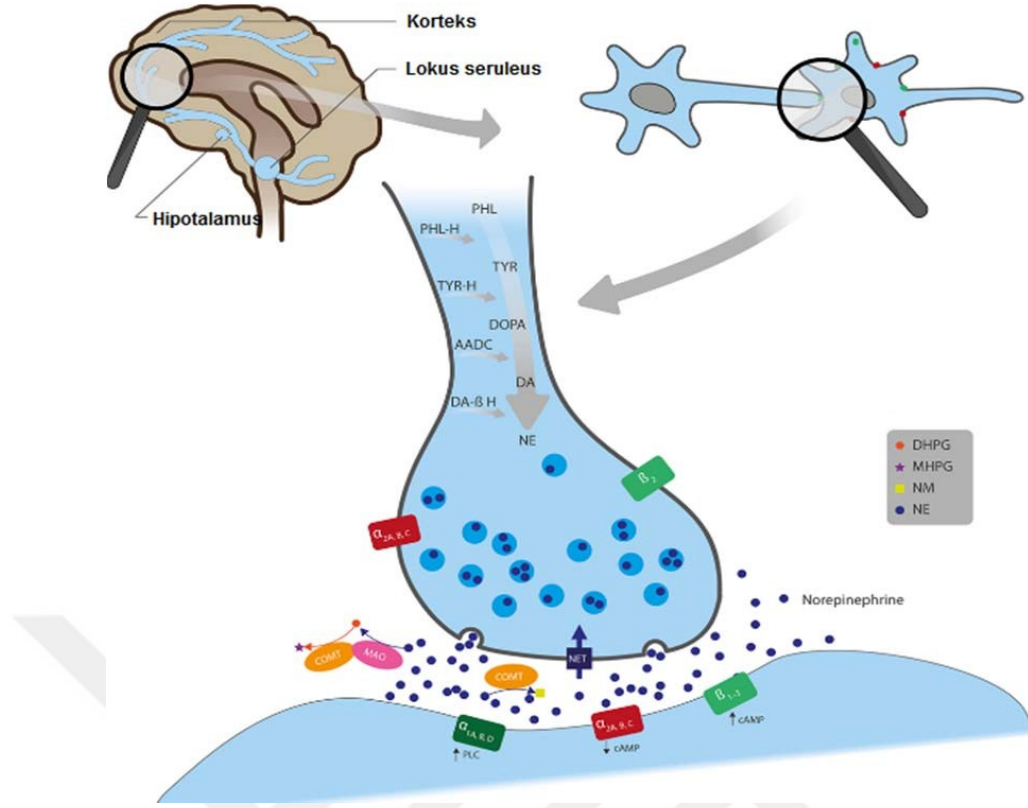
açmakta; bunun sonucunda eksitatör nörotransmisyonun artmasına ya da inhibitör fonksiyonun kaybına neden olmaktadır [84].

Adrenerjik Reseptörler

Sempatik sinir sistemi, esas olarak arter ve venlerde α_1 , α_2 ve β_2 -adrenoseptörler üzerinde etkili olan epinefrin ve norepinefrin (NE) salınımını düzenleyerek organ kan akışının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar [86]. Noradrenerjik sistem çok sayıda fizyolojik ve patolojik süreçlerin anahtar modülatörüdür. Merkezi sinir sistemi içinde, noradrenerjik nöronlar bolca sinir ağları ile innerve olurlar ve uyku ve uyarılma, öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevler, anksiyete ve depresyon gibi duyuşsal durumlar, nöroplastisite de değişiklikler, embriyonik beyin gelişimi ve erişkin nörojenez gibi bir dizi davranışsal durumu düzenlediği gösterilmiştir [87]. Memeli merkezi sinir sisteminde (MSS) noradrenerjik (NA) sistem esas olarak lokus seruleus'tan kaynaklanır.

Beyin sapındaki bu çekirdekten, NE içeren aksonların oldukça farklı ve dağınık bir projeksiyonu, omurilik, beyincik, talamus, amigdala, hipokampus ve kortekste innerve olan MSS boyunca yayılır [88].

Noradrenerjik sinyal sistemi aşırı derecede karmaşıktır; çoklu alt tipli üç ayrı reseptör sınıfı klonlanmıştır ve her sınıf farklı proteinleri aktive etmektedir. Adrenerjik reseptörler, endojen agonistleri norepinefrin ve epinefrini bağlayan G-protein-bağlı reseptörlerin (GPCR) süper ailesinin bir parçasıdır. Adrenerjik reseptörlerin (ARS) α_1 (alfa) sınıfı G_0/G_q ile bağlantılıdır ve fosfolipaz C ve hücre içi Ca^{+2} serbestlemesini aktive eder. Alfa-2 adrenerjik reseptör G_i ile ilişkilidir ve adenilat siklazı inhibe eder. β adrenerjik reseptör (β_1AR ve β_2AR) G_s ile bağlantılıdır ve adenilat siklazı aktive eder (Şekil 7) [89, 90]. Tüm bu reseptör sınıfları, beyinde yaygındır ve hipokampus, korteks ve amigdala gibi nöbetlerin düzenlenmesi ile ilgili bölgelerde bulunulmuştur [91].



Şekil 7. Nöral Sinapslardaki Ne'nin Etkilerine Genel Bakış. Ne, Tyr ve Phl Amino Asitlerinden Sentezlenir ve Önce Sırasıyla Dopa, Da ve Ayrıca Ne Enzimlerine Göre Tyr-H, Aadc Ve Da B-H'ye Dönüştürülür, Bundan Sonra Ne Presinaptik Veziküllerde Depolanır. Sinaptik Yarığa Salınmasından Sonra, ne, Adrenerjik Reseptörlere (Ar'ler) Bağlanarak Etkilerini Uygular: α_{1a} , α_{1b} ve α_{1d} ; α_{2a} , α_{2b} Ve A_{2c} ; veya β_1 , β_2 ve β_3 . α_1 - ve β -ar'ler Hücre Sinyalleşmesinde Uyarıcı Etkiye Sahipken, α_2 -ar'ler sinyalleşmeyi inhibe eder. ne, norepinefrin; tyr, tirozin; phl, fenilalanin; dopa, 3,4-dihydroxyphenylalanine; da, dopamin; tyr-h, tirozin hidroksilaz; aadc, l-aromatik amino asit dekarboksilaz; da β -h, dopamin β hidroksilaz [91].

Norepinefrin kindling modelinde epileptogenezi güçlü bir şekilde inhibe eder. Sayısız deneysel çalışma, merkezi noradrenerjik nörotransmisyona müdahalenin epilepsi kindling modelinde nöbet gelişimini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Noradrenalin (NA) üreten nöronların lezyonları veya beyin NA'sının farmakolojik tükenmesi, kindling hızının belirgin bir şekilde kolaylaşmasına neden olur [92]. Buna karşılık, lokus seruleus bölgesinde stimülasyon yaparak veya farmakolojik tedavi ile NA aktivitesini artırmak kindling nöbet gelişimini geciktirir [93, 94].

a) Alfa-2 Adrenerjik Reseptör ve Epilepsi ile İlişkisi

Noradrenerjik nöronlar, lokus seruleus'tan köken alır ve korteks, hipotalamus dâhil olmak üzere ön beyin bölgelerine taşınır. Ahlquist ve ark. 1948'de ilk olarak memelilerde sempatik sinir sistemi uyarımı aracı olan noradrenalin tarafından aktive

edilen adrenerjik reseptörlerin alfa ve beta alt tiplerini bildirmiştir. Bu bilgiler ışığında, bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış ve 1973 yılında α -adrenerjik reseptörlerin α_1 ve α_2 alt tipleri belirlenmiştir [95].

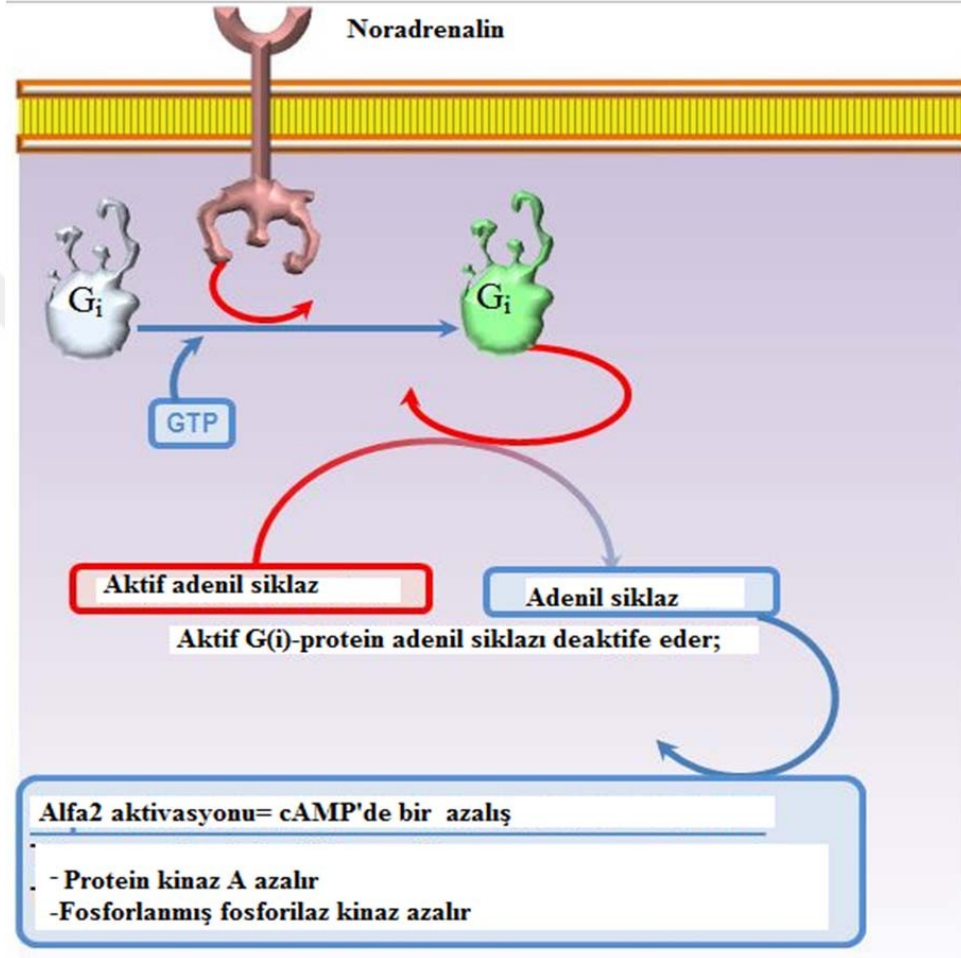
Farmakolojik ve yakın bir zamanda, moleküler klonlama stratejileri, üç ayrı tip alfa-2 adrenerjik reseptör (AR) alt tipinin, A2A AR, A2B AR ve A2C AR'nin varlığını ortaya koymuştur [10]. Bütün alfa-2 AR alt türleri bulunduğu bölgedeki hedef hücrelerde çoklu efektör (dengeleyici) sistemlerle G-proteinleri heterotrimerik alt kümeleri olan Gi ve Go aracılığıyla adenil siklaz aktivitesini azaltır. Böylece reseptöre duyarlı K⁺ kanalları etkinleşir veya voltaj kaplı Ca⁺² kanalları bastırılır (Şekil 8). Spesifik alfa-2 AR agonistleri ve antagonistleri yoktur ve alfa-2 AR alt tiplerininin hepsi benzer efektör sistemlerle eşleşir. Kindling modeli epileptogenezin baskılanması dahil, endojen NE'nin nöronal plastisite üzerindeki etkilerine aracılık eden alfa-2 AR alt tiplerini tanımlamak mümkün olmamıştır [96].

Alfa-2-adrenoseptörler organ kan akışını karmaşık bir şekilde modüle eder. Presinaptik alfa-2 adrenoseptörlerin sempatik sinirler ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aktivasyonu, sempatik inaktiviteye neden olurken, vasküler postsinaptik reseptörlerin aktivasyonu, hem vazokonstrüksiyona (vasküler düz kas hücreleri üzerindeki alfa-2 adrenoseptörlerin aktivasyonu yoluyla) hem de vazodilatasyona neden olur (endotel hücrelerinde alfa-2 adrenoseptörler aracılığıyla) [95, 97]. Merkezi sinir sisteminde noradrenerjik sistem epileptik fenomenleri azaltmada önemli bir rol oynar [89].

Alfa-2 adrenoseptörler farklı nöbet paradigmalarına olan duyarlılığı farklı şekilde etkileyebilir. Alfa-2 adrenerjik agonistlerin, kainik asit veya PTZ ile kimyasal olarak indüklenen nöbetler de dahil olmak üzere akut nöbet modellerinde antikonvülzan olduğunu göstermiştir (98). Alfa-2 adrenoseptör agonisti olan klonidinin nispeten yüksek dozlarda (0.5 mg/kg) pentilentetrazolle indüklenen nöbetlere karşı antikonvülzan etki gösterdiği, düşük klonidin dozlarının bu modelde nöbet duyarlılığını değiştirmedeği gösterilmiştir [99].

Alfa-2 agonistleri, çeşitli koşullar altında noradrenerjik iletimi artırabilir veya azaltabilir, bu nedenle NE'nin prokonvülzan veya antikonvülzan olup olmadığını kuvvetli bir şekilde göstermez, ancak en azından NE'nin konvülsiyonları etkilediğini ve hem prokonvülzan hem de antikonvülzan özelliklere sahip olabildiğini göstermektedir [100]. Alfa-2 antagonistisi olan atipamezol (3 mg/kg s.c.), dentat girusda ritmik olmayan

EEG'nin bazal amplitüdünü arttırmış, genç ve yaşlı sıçanlarda hipokampüsün CA1 bölgesinde hafif diken aktivitesini arttırmıştır [101]. Alfa-2 adreseptör antagonistlerinin sistemik uygulaması, amigdala kindling işleminde nöbet gelişimini kolaylaştırırken, alfa-1 veya beta-reseptör antagonistlerinin etkisinin olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bir alfa-2 adreseptör agonisti ile tedavi, amigdala kindling hızını azaltmıştır [96].

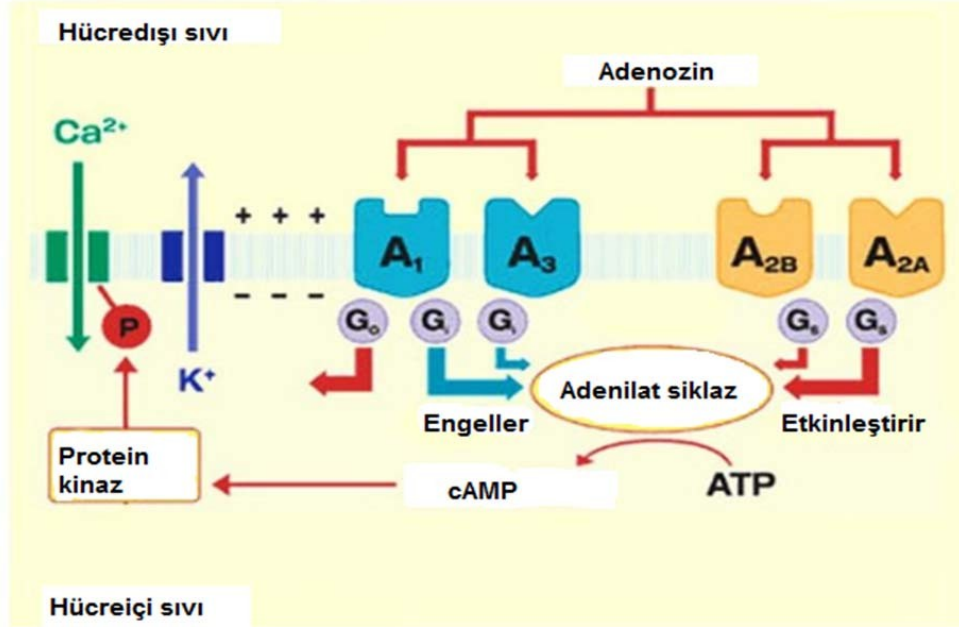


Şekil 8. Alfa-2 Adrenerjik Reseptörü Hücre İçi Sinyal Yolu. Bunlar, Gi Proteinine Bağlı Reseptörlerdir [96].

Adenozin Reseptörleri

Adenozin, pürin bir ribonükleosittir ve birçok fizyolojik olaylarda rolü vardır. Beyin içi ve dışı hücrel ortamda bulunan endojen bir nöromodülatördür [102]. Normal fizyolojik koşullar altında, hücrelerdeki ve doku sıvılarındaki adenozin miktarı, nanomolar aralıktadır ancak hücrel sıkıntı durumlarında, iskemi veya nöbet durumunda adenozin seviyeleri hızla artar. Adenozin, adenozin deaminaz (ADA) ve

adenozin kinaz (ADK) tarafından katabolize edilir [103, 104]. Adenozinin A1, A2A, A2B ve A3 reseptörleri olmak üzere dört alt grubu vardır ve bu reseptörler spesifik G proteine bağlanarak etkilerini gösterirler (Şekil 9) [105, 106]. Yüksek afiniteli inhibitör A1 reseptörü ve eksitator A2A reseptörleri beyinde en bol olanlardır ve fizyolojik etkilerin çoğundan sorumludurlar. Aksine düşük afiniteli veya düşük bolluklu A2B ve A3 reseptörleri ek bir modulator reseptör çapraz tabakası sağlar [7, 107].



Şekil 9. Adenozin Reseptörün Sinyal Sistemi. Adenozin, Esas Olarak Camp'nin Aktivasyonu ve İnhibisyonuna Bağlı Olan Dört G-Protein Bağlı Reseptör, A1, A2A, A2B ve A3 Vasıtasıyla Aracılık Eder [106].

Fizyolojik koşullar altında hücrenin içindeki adenozin konsantrasyonları nispeten düşüktür (<1 μM) ve ana düzenleyici enzim, AMP yoluyla ATP'ye geri ilk fosforilasyon aşamasına aracılık eden adenozin kinazdır (AK) [108, 109]. Hücre içi adenozinin düzenlenmesi AK ile sağlanırken, hücre dışı adenozin seviyeleri, adenozini inosine indirgeyen adenozin deaminaz (ADA) tarafından bir şekilde düzenlenir [110]. Adenozin ayrıca amino asit, L-homosistein, S-adenosil-homosistein (SAH) hidrolaz enzimi yoluyla da üretilebilir. Yetişkin beyinde, AK büyük ölçüde astrositlerde eksprese edilir ve astrositik AK'nın adenozinin bazal sinaptik seviyelerini düzenlediği gösterilmiştir [111].

Adenozinin, doğal yaşlanma süreçlerinde meydana gelen nöronal ve bilişsel değişikliklerde de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Beyin yaşlandıkça, hücre dışı adenosin seviyeleri artar [112, 113].

Adenozin, yüksek afiniteli inhibitör adenosin A₁ ve eksitatör A_{2A} reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla işlevlerinin çoğunu uygulayan, sinaptik iletim ve nöronal aktivitenin yaygın bir modülatörüdür [7, 8]. Adenozin seviyeleri, ADA ile azaltılmakta, dil, bağırsak yolunu kaplayan hücreler ve timüste en yüksek ekspresyon gösterirken, beyindeki ekspresyonu oldukça düşüktür ve spesifik nükleuslarla sınırlıdır [114, 115]. Adenozin fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda birçok beyin fonksiyonunu kontrol eder ve güçlü antikonvülzan ve nöroprotektif özelliklere sahiptir [116]. Adenozin reseptörleri yoğun olarak çalışılmıştır ve bugüne kadar dört farklı adenosin reseptörleri çeşitli türlerde klonlanmıştır [117]. Tüm adenosin reseptörleri G-protein-bağlı reseptörlerdir ve çeşitli transdüksiyon mekanizmalarına bağlanmıştır. A₁ reseptörü beyinde yüksek orandadır ve presinaptik adenosin A₁ reseptörü, G_i / o proteinleri ve voltaj kapılı Ca²⁺ ve K⁺ iyon kanalları yoluyla uyarıcı amino asit salımını inhibe eder, postsinaptik olarak adenosin, Ca²⁺ ve K⁺ akılarını modüle ederek membran potansiyelini dengeler [118, 119]. A_{2A} reseptörü, beynin sadece birkaç bölgesinde yüksek seviyelerde eksprese edilir ve esas olarak adenil siklazın aktivasyonuna bağlıdır [120]. Adenil siklazı da aktive eden düşük-afiniteli A_{2B} reseptörünün beyinde oldukça her yerde olduğu düşünülmektedir, fakat A_{2B}'ye özgü agonistlerin veya antagonistlerin yetersizliği nedeniyle bu reseptörün spesifik fizyolojik veya davranışsal tepkilere bağlanması zor olmuştur [121]. Düşük yoğunluklu A₃ reseptörü de oldukça zayıf bir şekilde karakterize edilir, ancak bir protein kinaz Ca²⁺bağımlı mekanizma yoluyla A₁ ve metabotropik glutamat reseptörlerini ayırdığı bildirilmiştir (Tablo 7) [122, 123].

Tablo 7. Beyindeki Adenozin Reseptörleri

Reseptör	Adenozine İlgisi	G-Protein	Transduction mekanizması	Beyinde Fizyolojik Etkileri	Beyindeki Dağılımı
A ₁	~ 70 nM	G _i ve G _o	Adenil siklazı engeller Ca ²⁺ kanallarını engeller Fosfolipaz C (PLC) etkinleştirir	Nöronları hiperpolarize eder Sinaptik iletimi engeller	Yaygın
A _{2A}	~ 150 nM	G _s ^c , G _{olf}	Adenil siklazı etkinleştirir Ca ²⁺ kanallarını engeller Ca ²⁺ kanallarını etkinleştirir (?)	Transmitter salınımını kolaylaştırır. Transmitter salınımını inhibe eder	Öncelikle striatum, olfaktor tüberkül, nükleus accumbens
A _{2B}	~5100 nM	G _s ^c	Adenil siklazı etkinleştirir PLC etkinleştirir	Beyin kesitlerinde cAMP'yi artırır	Yaygın
A ₃	~6500 nM	G _{i3} , G _q	PLC etkinleştirir Adenil siklazı engeller Hücre içi Ca ²⁺ artırır	A1,mGlu reseptörleri ayırır (Çifleşmemiş A1, mGlu receptors)	Yaygın

b) Adenozin A1 Reseptörü ve Epilepsi ile ilişkisi

Adenozin aracılı inhibitör modülasyon, G-proteinleri içeren G_i veya G_oya inhibitör çifti olan A1 reseptörlerinin büyük ölçüde aktivasyonu ile gerçekleşir. A1 reseptörü adenil siklazı inhibe eder, K⁺ kanallarını içeri doğru düzeltir, Ca²⁺ kanallarını inhibe eder ve fosfolipaz C'yi aktive eder. Çeşitli nörotransmitterlerin salınımı, özellikle glutamat presinaptik A1 reseptörleri tarafından inhibe edilir. Adenosin ve A1-seçici reseptör agonistleri, nöbet önlemede ve nöron korumasında etkilidir [124]. Epilepsi ile ilgili olarak, hipokampus gibi epilepsi eğilimli bölgelerde yüksek ekspresyon seviyelerine sahip olan A1 reseptörleri [106], adenozinin parakrin antikonvülzan fonksiyonlarını aktarmak ve epileptojenik aktivitenin yayılmasını önlemek için eşsiz bir şekilde konumlandırılmıştır [125, 126]. Genellikle, A1 reseptörleri nöroprotektif olarak tanımlanırken, A2 reseptörleri nörodejeneratif olarak tanımlanmıştır. Bu, büyük ölçüde A1 reseptör'lerin inhibe edici etkileri ve A2 reseptör'lerin uyarıcı etkilerinden kaynaklanmaktadır [127]. A1 reseptörü nöronal koruma, glutamat salınımını azalttığı ve nöronları hiperpolarize ettiği için önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Her ne kadar

A1 reseptörleri limbik ve neokortikal bölgelerde en fazla miktarda bulunsa da, bazal gangliyon ve serebellumda da bol miktarda bulunur. A1 reseptörleri nöronlarda çok daha fazla miktarda bulunur, ayrıca bunlar çok daha düşük bir yoğunluğa rağmen, astrositlerde, mikroglia ve oligodendrositlerde de bulunur [128, 129]. Aslında, A1 reseptörleri glutamat, asetilkolin ve serotonin salınımını etkili bir şekilde kontrol eder, ancak birkaç çalışmada beyinde GABA ve noradrenalin salınımını kontrol etmekte yetersiz kaldığını göstermiştir. Bu, A1 reseptörlerinin özellikle beyindeki uyarıcı sinir terminallerinde sinaptik bir nöromodülatör rolü yerine getirdiği fikrine yol açar [130].

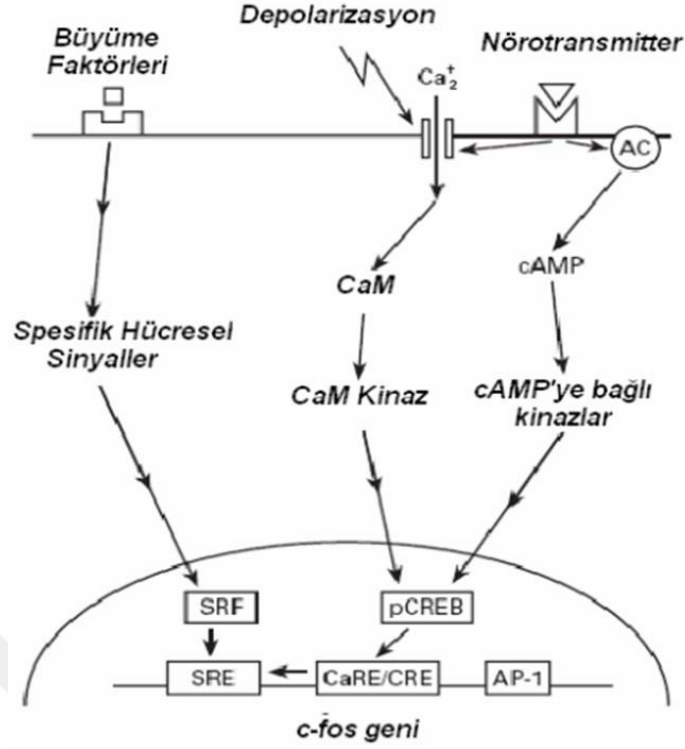
Adenozin beyin aktivitesinin önemli bir inhibitör modülatörüdür. Deneysel epilepsi modellerinde antikonvülzan etkiler göstermektedir [131]. Ekzojen olarak verilen adenozin reseptör aganositleri, nöbet aktivitesini azaltırken [132], hipokampus bölgesinde A1 reseptör antagonistleri prokonvülzan etkilere sahiptir [133]. Endojen adenozin seviyesi nöbet sırasında önemli derecede arttığı için, adenozinin “endojen antikonvülzan” olarak işlev görmesi önerilmiştir [134]. Ancak nakavt farelerde (knockout) A1 reseptör eksikliği veya adenozin antagonistleri nöbete direkt olarak yol açmaz. Adenozinin antikonvülzan etkileri öncelikle A1 reseptörleri aracılığıyla olmaktadır [135]. Adenozinin tonik inhibitör etkilerinin kaybı, epilepsiyi tanımlayan hipereksitabilite ve tekrarlayan nöbetlere katkıda bulunabilir [123]. Temporal lob epilepsili (TLE) hayvan modellerinde A1 reseptörlerinin aktivasyonu hipokampusta nöron ölümüne ve eksitotoksisite karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir [136]. Epilepside, inhibitör A1 reseptörleri bir anti-epileptik reseptör olarak tanımlanırken A2 reseptörlerinin epileptiform aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir [116]. Adenozin salınımı özellikle nöbetlerin aşırı nöronal aktivitesi veya in vitro nöbet benzeri aktivitenin ardından belirgindir ve adenozinin doku içeriği nöbet başlangıcından sonra hızla yükselir [137, 138]. Nöbete bağlı olarak adenozin seviyelerinin artışı nöbet yoğunluğunu veya süresini sınırlayan bir geri bildirim mekanizması olduğuna inanılmaktadır [139, 140].

c-fos

c-fos nöronal aktivitenin bir belirteci olarak kullanılmaktadır [141]. c-fos hücreleri etkileyerek büyüme ve farklılaşmayı sağlayan çeşitli uyarılar sonucunda hızla ve geçici olarak sağlanır (Şekil 10). Bu yüzden c-fos geni hücrede herhangi bir uyarana karşı ilk yanıt veren genlerdendir (Immediate-Early Gene, IEG veya Early

Responses Gene, ERG) [143]. Beyinde en erken gen c-fos salınımı, normal fizyolojik yanıt ve nöropatolojik durumlarda çeşitli uyarılara nöral hücrelerin aktivasyonunu immünohistokimya yöntemleri kullanılarak dolaylı olarak tespit için geliştirilmiştir [144]. Nöronlarda, c-fos ekspresyonu, cAMP responsive element-binding protein (CREB) / cAMP-response-element (CRE) kompleksinin aktivasyonu yoluyla cAMP ve Ca^{2+} ile uyarıldığı belirlenmiştir [145, 146]. Tek başına AP-1 bölgesine bağlanamayan c-fos geninin ürünü diğer IEG'lerin ürünleri (jun-B, c-jun, jun-D) ile etkileşime girer ve bir heterodimer oluşturur. Bu heterodimer, hedef gende DNA üzerindeki AP-1 bağlanma bölgesine bağlanarak etkisini göstermektedir ve geç cevap genlerinin transkripsiyonunu başlatır [142, 147].

MSS'de, elektrofizyolojik olarak nöronal aktivasyonu sağlayan farklı farmakolojik ve elektriksel uyarılardan sonra c-fos ekspresyonunun arttığı çalışmalarda gözlenmiştir [141, 148]. Nöroplastisitenin bir belirteci olan c-fos nöronal hücrelerde transsinaptik uyarı ve elektriksel membran aktivitesinden sorumludur [149]. c-fos proteininin ekspresyonu, çeşitli konvülzanlar veya tutuşmanın neden olduğu nöbetlerden sonra yetişkin sıçanların spesifik beyin bölgelerinde artışa sebep olur [150]. Moleküler düzeyde, kindling nöbetleri beyin bölgesi olan hipokampus ve motor kortekste erken gen c-fos artışına yol açar [151]. Aşırı stimülasyon sonucunda eksitator amino asit (EAA) reseptörleri intraselüler Ca^{+2} düzeylerinde artışa sebep olarak geri dönüşümsüz nöronal hasara neden olan hücre içi mekanizmaları tetiklemektedir [152].



Şekil 10. C-Fos Geninin Ekspresyonunun İndüksiyonu (Ac, Adenilat Siklaz; Cam, Kalsiyum Kalmodulin; Cam Kinaz, Kalsiyum Kalmodulin Kinaz; Srf, Serum Yanıt Faktörü; Sre, Serum Yanıt Elementi; Cre, Camp/Ca⁺² Yanıt Elementi; Creb, Cre Bağlanma Proteini; Ap-1, Aktivatör Protein-1) [142]

Öğrenme, hafıza ve nöroplastisite ile ilgili süreçlerde santral sinir sisteminde bulunan EAA reseptörleri etkin bir rol oynamaktadır. [153]. IEG ailesinin aşırı transkripsiyonu eksitotoksik kaskadın ilerlemesine neden olmaktadır. EAA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronlarda hem nekrotik hem apoptotik hücre ölümünü tetikleyerek nörodejenerasyonun gelişmesine neden olmaktadır. Nörodejenerasyonun ilerlediği ve DNA fragmentasyonunun gözlemlendiği beyin bölgelerinde c-fos mRNA düzeylerinde ve AP-1 aktivasyonunda bir artış saptanmıştır. c-fos düzeylerindeki bu artış epileptik tutulumları takiben nöronlardaki apoptozisin ve eksitotoksik hasarın erken bir belirteci olarak kullanılabilir [154].

HİPOTEZ

Epileptik nöbet oluşumu multifaktöryel ve mekanizması tam olarak açıklanamamış patofizyolojik bir durumdur. Glutamaterjik, GABAerjik, kolinerjik, dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik sinyal sistemleri gibi çok sayıda nöronal yolağın epilepsi mekanizmasına katıldığı ileri sürülmektedir. Adenozin ve alfa-2 reseptörleri beynin çeşitli alanlarında yüksek konsantrasyonda oldukları ve birçok fizyopatolojik olaya karıştığı bilinmektedir. Bu reseptör sistemlerin de epilepsi patogenezinde yer almaları olasıdır.

Literatür taramaları, alfa-2 adrenerjik ve adenozin A1 reseptör sistemlerin epilepsi oluşumu üzerine etkileri ilgili yeterli sayıda çalışma olmadığını göstermektedir. Olan az sayıda araştırma da çelişkili sonuçlar içermektedir.

Bütün bu bilgiler ışığında, bu tez çalışmasında eşik altı PTZ uygulanarak kronik epilepsi oluşturulacak sıçanlarda alfa-2 agonist, adenozin A1 agonist ilaçların epilepsi üzerine etkileri ve bu etkide GABA düzeylerinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır. İlaçların epilepsi üzerine etkileri, elektrokortikografi (EcoG) ile GABA düzeyleri ise Elisa kit ile ölçülecektir. Bununla birlikte, nöronal aktivitenin bir belirteci olan c-fos ekspresyonu hipokampal beyin dokusu alanlarından histokimyasal olarak tespit edilecek ve bu yolla ilaçların etkilerinin kanıtları güçlendirilecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları

Bu tez çalışması, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı araştırma laboratuvarında etik kurul izni (Etik No: 2016/95) alındıktan sonra gerçekleştirildi. Çalışmada strese maruz kalmamış ve standarda uygun kafeslerde bakılan erişkin erkek 48 adet Wistar Albino sıçan (yaklaşık 220-260 g ağırlığında) kullanıldı. Sıçanlar 22 ± 1 °C oda sıcaklığında 12 saatlik aydınlık/karanlık siklusunun sağlandığı, sestem yalıtılmış odada ve % 55±6 oranda nemli ortamda tutuldu ve uygun şekilde beslenmeleri sağlandı. Deney uygulaması 09.00-15.00 saatleri arasında gerçekleştirildi ve deney ortamının ışık ile ses düzeyi sürekli kontrol altında tutuldu.

Deney Grupları

Pentilentetrazol (PTZ) kindling modeli epileptik sıçanlarda alfa adrenerjik ve adenosin reseptörlerin epilepsi üzerine etki mekanizmalarını araştırmak için sıçanlar 6 gruba ayrıldı (Tablo 8).

Tablo 8. Deney Grupları

Gruplar		Sıçan sayısı (n)
1	Kontrol	8
2	Salin (PTZ) grubu	8
3	Deksmedetomidin (Alfa-2 agonist) grubu	8
4	Atipamezol (Alfa-2 antagonist) grubu	8
5	N6-siklopentiladenozin (Adenosin A1 agonist) grubu	8
6	8-siklopentil-1,3-dimetilksantin (Adenosin A1 antagonist) grubu	8
	Toplam	48

PTZ -Kindling Epilepsi Protokolü

PTZ kindling modeli epilepsi oluşturmak için sıçanlara pazartesi, çarşamba ve cuma günleri 35 mg/kg dozda PTZ enjeksiyonları yapıldı, enjeksiyon yapılan günlerde hayvanların davranışları 30 dakika gözlenerek Racine skalasına göre epilepsi evreleri belirlendi ve üç kez ardışık evre 5 nöbeti geçiren hayvanlar tutuşmuş kabul edildi.

3. 4. Deney Prosedürü

Tutuşmuş kabul edilen tüm hayvanlara sırasıyla elektrotlar yerleştirildi. İlk aşamada deney başlangıcından bir gün önce hayvanlar sisteme bağlanarak cihaza adapte olmaları sağlandı. Sonraki aşamada, PTZ kindling modeli epilepsi sıçanlara aşağıda belirtildiği gibi ilaç enjeksiyonlarından sonra PTZ ile nöbet indüklenmesi yapıldı ve 30 dakika boyunca video/ECoG kayıtları elde edildi.

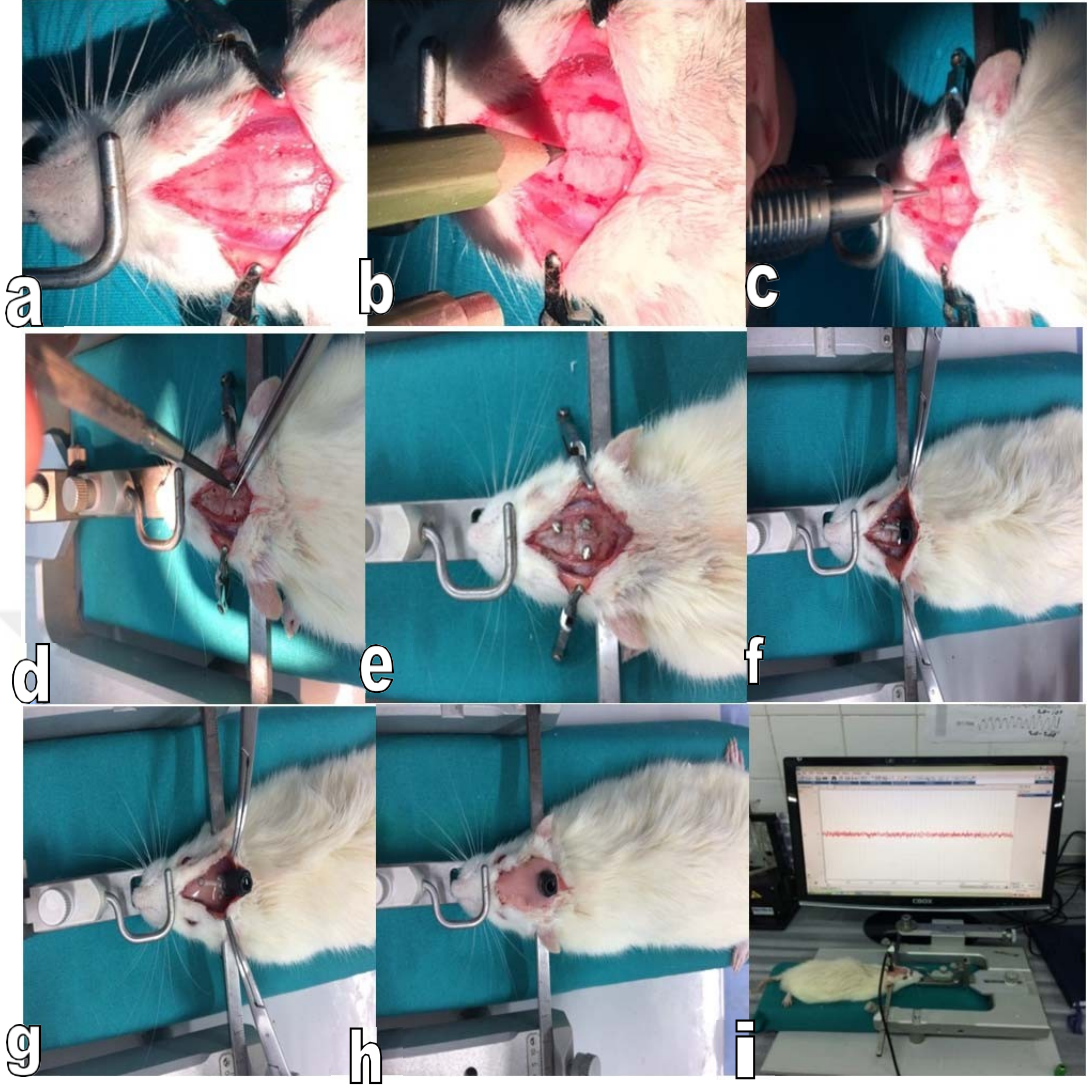
- I. **Kontrol grubu:** Kontrol grubu sıçanlara 1 ml/kg olarak serum fizyolojik (SF) intraperitoneal (i.p.) olarak verildi.
- II. **PTZ grubu:** PTZ grubundaki sıçanlara PTZ 35 mg/kg dozda i.p olarak enjekte edildi. PTZ enjeksiyonundan sonra 30 dk boyunca nöbet skorları ve latans süreleri kayıt edildi.
- III. **Deksmetomidin (Alfa-2 agonist) grubu:** Bu gruptaki sıçanlara, bir alfa-2 agonist olan deksmedetomidin, dimetilsüfoksit (DMSO) çözeltilisinde çözüldükten sonra 1 mg/kg dozda i.p. olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 1 saat sonra PTZ (35 mg/kg) verildi ve 30 dk'lık latans süreleri kayıt altına alındı.
- IV. **Atipamezol (Alfa-2 antagonist) grubu:** Atipamezol sıçanlara DMSO çözeltilisinde çözüldükten sonra 0.75 mg/kg i.p olarak verildi. Sonra nöbet indüklendi ve nöbet skoru ve latans süreleri 30 dk süresince tespit edildi.
- V. **N6-siklopentiladenozin (Adenozin A1 agonist) grubu:** DMSO ile çözülmüş olan N6-siklopentiladenozin 0.3 mg/kg dozda i.p olarak verildi ve aynı şekilde, 30 dakika sonra nöbet skorları kayıt edildi.
- VI. **8-siklopentil-1,3-dimetilksantin (Adenozin A1 antagonist) grubu:** Bu gruptaki sıçanlara 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin DMSO çözeltilisinde çözüldükten sonra 20 mg/kg i.p. olarak verildi. Nöbet skoru ve latans sürelerinin kayıtları alındı.

Deney protokolü tamamlandıktan sonra, tüm deney hayvanları dekapitasyon (servikal dislokasyon) ile sakrifiye edildi. Beyin dokuları hemen çıkarıldı ve her bir örnekteki GABA düzeyinin Elisa kit ile ölçülmesi için homojenizasyondan sonra

santrifüje edilip -80 °C’de dondurulması sağlandı. İmmünohistokimyasal çalışma için ayrılan doku örnekleri nötral tamponlu formaldehit içinde saklandı.

Sterotaksik Uygulama

Sterotaksik uygulama öncesi hayvanlara ketamin (90 mg/kg, i.p.) ve ksilazin (10 mg/kg, i.p.) ile anestezi uygulandı. Anestezinin derinliği kornea ve pençe refleksleri ile kontrol edildikten sonra, sıçan sterotaksi aletine bregma ve lambda noktaları aynı düzlemde olacak şekilde yerleştirildi. Sıçanın başı stereotaksik cihaza sabitlenerek kemik doku üzerindeki zar temizlendikten sonra bregma belirlendi (referans noktası). Elektrotun yerleştirileceği vidaların yerleri Paxinos ve Watson’un (1998) sıçan beyin atlası kullanılarak hesaplandı ve Bregma referans “0” noktası olarak alınarak belirlendi. Belirlenen noktalara bir el drilli (drill ucu çapı 1 mm) aracılığı ile 3 ayrı delik açıldı. Bu deliklere, elektrokortikogram (ECoG) kaydı için, beyin zarlarına temas edecek şekilde paslanmaz çelik vida yerleştirildi (sağ frontal korteks, sağ oksipital korteks, sol oksipital korteks). Vidalar bregmanın 4 mm anterioru, orta çizginin 3 mm sağ laterali (pozitif elektrot), bregmanın 4 mm posterioru, orta çizginin 3 mm sağ laterali (negatif elektrot) ve bregmanın 4 mm posterioru, orta çizginin 3 mm sol laterali (toprak elektrodu) kordinatlarına uygun olarak sabitlendi. Yerleştirilen 3 vidaya kayıt işlemleri için soket elektrot yerleştirildi. İki kat dental akrilik kullanılarak elektrotların kafatasına sabitlenme işlemi tamamlandı (Şekil 11). Elektrotlar ile alınan aktivite BioAmp (AD Instruments, Avustralya) ara biriminde yükseltilerek PowerLab 4/SP (AD Instruments, Avustralya) veri kazanım ünitesine bağlandı. PowerLab ile korteksten elde edilen analog sinyaller sayısal hale dönüştürüldü. Sonra bir USB kablosu yardımıyla bilgisayara aktarıldı. Bu işlemden sonra enfeksiyonu önlemek için hayvana 3 gün boyunca günde 2 kez 50 mg/kg sultamisilin (i.p. olarak) enjekte edildi. Hayvanlar 1 haftalık iyileşme periyoduna bırakıldı.

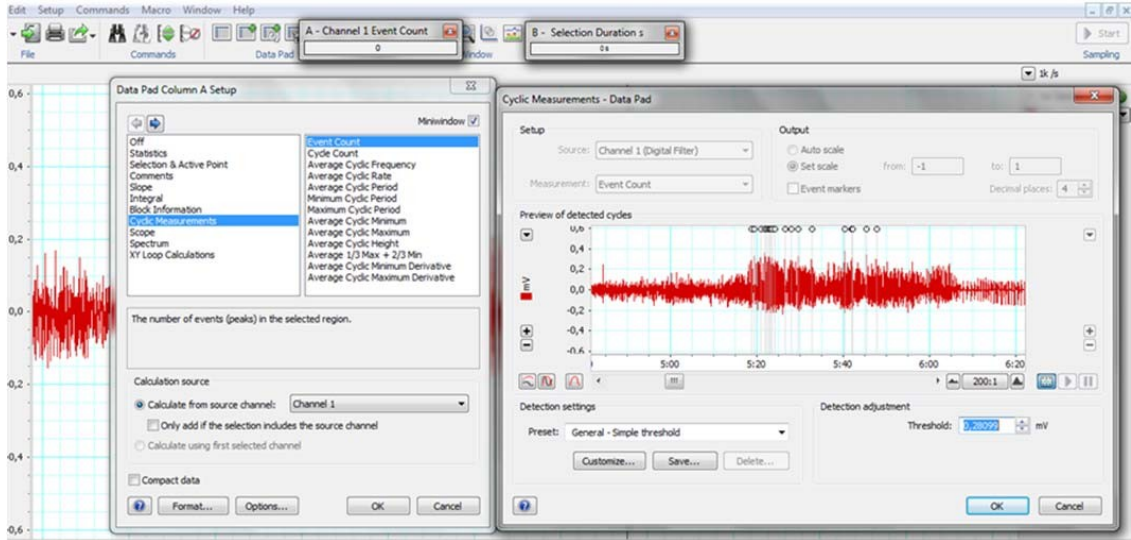


Şekil 11. Ecog Kaydı Öncesi Stereotaksik Uygulama a) Operasyon Öncesi Hazırlık, b) Bregamın Tespiti, c) Drill Ucuyla Vidalar İçin Delik Açılması, d) Vidaların Yerleştirilmesi, e) 3 Ayrı Noktaya Vidaların Yerleşmiş Hali, f) Elektrotun Yerleştirilmesi, g) Dental Akrilikle Vidaların Ve Elektrotun Sabitlenmesi, h) Sabitleme İşleminin Tamamlanması, İ) Ecog Kaydı İçin Hazırlanmış Sıçanın Görünümü.

Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

Video ve ECoG kayıtları eş zamanlı olarak incelenerek hayvanların ilk miyoklonik jerk (İMJ) süreleri, dakika başına düşen toplam epileptik spike sayısı ve toplam epileptik spike süresi yüzde olarak hesaplandı. Öncelikle 30 dakika boyunca hayvanlardan elde edilmiş EcoG kayıtları Lab-Chart programı yardımıyla ortam kaynaklı gürültü sinyallerini elimine etmek amacıyla 1-34 Hz arasında filtrelendi. Video kayıtlarında hayvanın ilk çekilmesiyle eş zamanlı EcoG’da görülen epileptik spike aktivitesi ilk miyoklonik jerk olarak yorumlandı ve süresi saniye cinsinden kaydedildi.

PowerLab Chart v7.0.3, (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri kullanılarak her bir sıçanın bazal ECoG aktivite eşik değeri bulundu (Şekil 12). Bu eşik değerin programa tanıtılmasından sonra otomatik olarak dakika başına düşen epileptik spike sayısı hesaplandı. Daha sonra 30 dakika boyunca epileptik spikelara karşılık gelen nöbet süreleri program yardımıyla hesaplanarak yüzdeye dönüştürüldü ($[\text{Nöbet süresi} * 100] / 1800$; $1800 = 30$ dakikaya karşılık gelen saniye).



Şekil 12. Powerlab Chart V7.0.3 Yazılımın Özellikleri Aracıyla Epileptik Spike Eşik Değerinin Hesaplanması.

GABA Seviyesi Ölçümü

İlaç enjeksiyonlarının sonunda, hayvanlar dekapitasyon (servikal dislokasyon) ile sakrifiye işlemleri sağlandı. Sağ beyin dokusu çıkarıldı. Çıkarılan sağ beyin dokusu derin dondurucuda (-20°C) on saatten daha az süre bekletildi. Sağ beyin homojenizasyon işleminde, 50 mM Tris-HCL (pH: 7.5) tamponu kullanıldı. Sağ beyin ağırlıkları tartıldı ve soğuk zincire uyularak cam tüplere aktarıldı. Üzerine 2 ml Tris-HCL tamponu eklendi. Elde edilen dokular ependorf tüplere yerleştirilerek 3 dakika 16000 devir/dakika hızında homojenize edildi. Son hacim doku ağırlığının 5 katı olacak şekilde tampon ilave edildi. Beyin dokusunun GABA seviyeleri, üreticinin talimatlarına göre bir fare GABA ELISA kiti (Nanjing Jiancheng Biyomühendislik Enstitüsü, Nanjing, Çin) kullanılarak ölçüldü.

Histolojik Değerlendirme

Kontrol ve çalışma gruplarına ait toplam 48 adet sol beyin dokuları ışık mikroskobunda incelemek için bouin çözeltisinde 24 saat tespit edildi. Dokulara tespit işleminin ardından aşağıdakiler uygulandı:

- a) Dehidrasyon
- b) Şeffaflandırma
- c) İnfiltrasyon (Emdirme)
- d) Gömme

Elde edilen parafin bloklar +4 derecede buzdolabında bekletildi. Kesitler alınmadan önce birkaç saat derin dondurucuda bekletilen bloklardan mikrotomla (Leica, Germany) 4 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Seri kesitlerin her 11. kesiti değerlendirilmek için lam üzerine alındı. Lam üzerine alınan kesitler 60 °C' lik etüvde en az 1,5 saat bekletildi. Histolojik boyamaya hazır hale getirilen kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı.

Boyanmış preparatların üzerine bir damla entellan damlatılarak lameller (Isotherm Cover glass, 24x50 mm, 0.13- 0.17mm kalınlığında) ile doku arasında hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatılarak oda ısısında kurumaya bırakıldı.

İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme Yöntemi

Kontrol ve çalışma gruplarına ait dokular %10'luk tamponlanmış nötral formalin içerisinde 30-36 saat süre ile tespit edildi. Dokular dehidrasyon, şeffaflandırma ve parafine gömme ardından +4 °C'ye kaldırıldı. Mikrotomla (Leica Germany) kesit almadan birkaç saat önce bloklar -20 °C' ye alınıp 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Seri kesitlerin her 12. kesiti değerlendirilmek için poli-L-lizin kaplı lam üzerine alındı ve her sıçan için 5 kesit c- fos immünoreaktivitesi açısından değerlendirildi. Kontrol ve çalışma gruplarına ait sol hipokampusların DG, CA, CA2 ve CA3 bölgeleri ayrı ayrı 400X büyütmede Olympus BX51 (Tokyo, Japan) mikroskobu ile incelendi. Hipokampusün DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde c-fos pozitif hücrelerin ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) yazılımı kullanılarak sayılması ile kantitatif olarak analiz edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Elektrofizyolojik kayıtlar sayısal verilere dntrldkten sonra bu veriler SPSS programı (Windows vers. 22.0) kullanılarak istatistiksel değerlendirme gerçekleştirildi. Tüm deneysel sonuçlar Ort. \pm SH (ortalamanın standart hatası) olarak ifade edildi. Verilerin gruplar arası karılatırılmasında varyans analizi (One way ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit edilmesi amacıyla Tukey testi (post-hoc test) uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

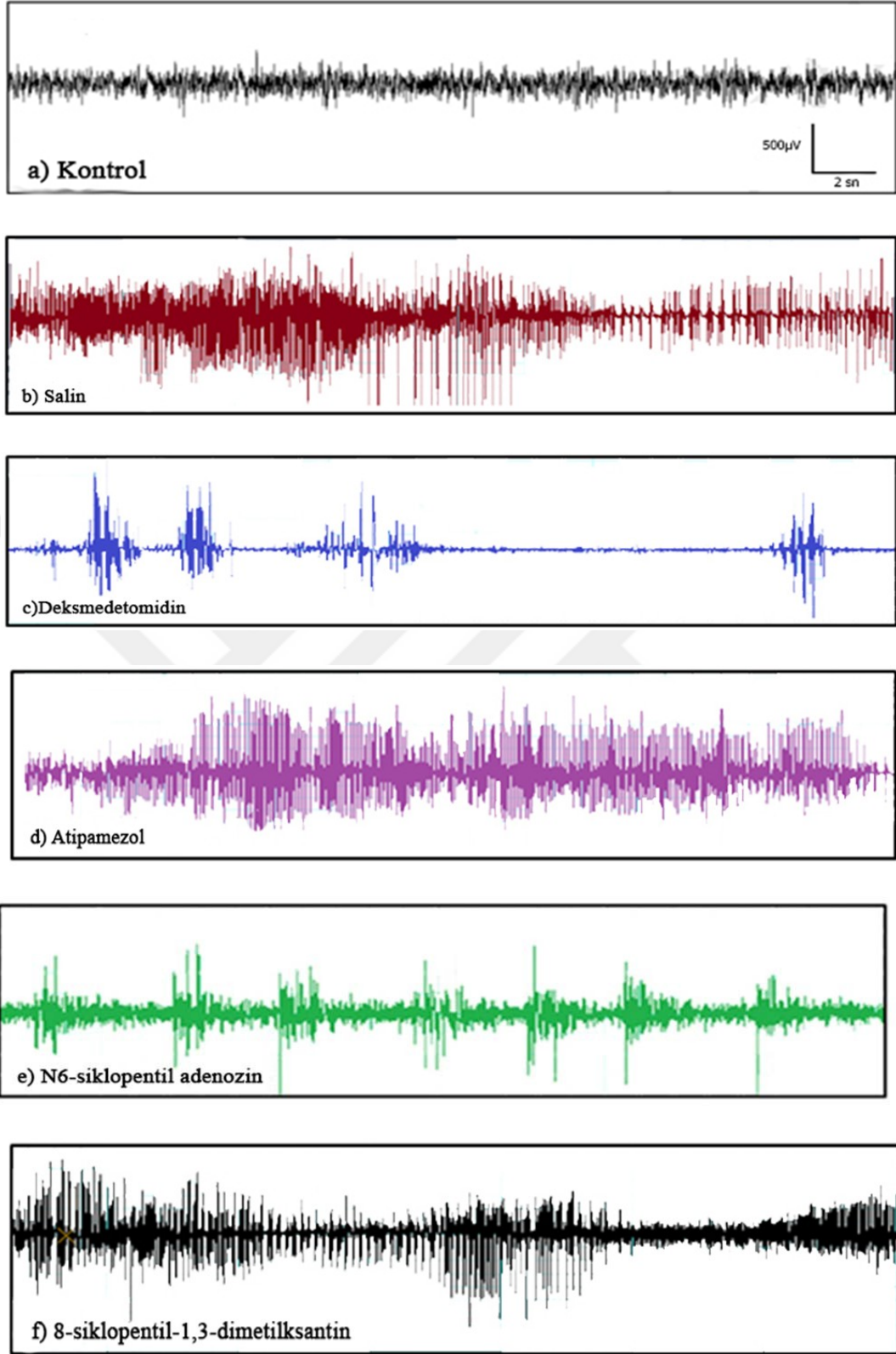


4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında, kontrol grubu dışındaki tüm sıçanlara PTZ enjekte ederek epilepsi nöbeti oluşturuldu. Epilepsi oluşturulmuş sıçanlardan elektrokortikografik (ECoG) kayıtlar alınmadan önce ilaç enjeksiyonları sonrası 30 dakika boyunca video ve ECoG kayıtları alındı. Sıçanların bu kayıtları eş zamanlı incelendikten sonra Racine skalasına göre nöbet evreleri, ilk miyoklonik jerk (İMJ) süresi (saniye), epileptik spike sayısı (spike sayısı/dk), epileptik spike süre yüzdesi (% spike süresi) belirlendi. Sonraki aşamada, beyin dokusundan GABA seviyeleri Elisa kit ile tayin edildi. Hayvanların beyinlerinde hipokampusün DG, CA1 CA2 ve CA3 bölgesindeki c-fos pozitif hücre sayısı immünohistokimyasal olarak tespit edildi.

Sıçanlardan Elde Edilen ECoG Kayıt Örnekleri

PTZ kindling modeli epilepsi sıçanlara ilaç enjeksiyonlarından sonra PTZ ile epileptik nöbet indüklemesi yapıldı ve 30 dakikalık süreyle ECoG kayıtları elde edildi. ECoG kayıtlarından bazı örnekler Şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Kontrol Grubu ve Deney Grupların İlaç Enjeksiyonu Sonrası 30 Dakikada Elde Edilen Ecg Kayıt Örnekleri.

Racine Skalası'na Göre Nöbet Evreleri

Nöbet evreleri, deney gruplarına PTZ enjeksiyonu sonrası 30 dk'lık gözlem sonrası Racine skalası'na göre belirlendi. Grupların skorları PTZ grubunda 5, deksmedetomidin grubunda 3, atipamezol grubunda 5, N6-siklopentiladenozin grubunda 3 ve 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grubunda 5 olarak skorlandı. PTZ, atipamezol ve 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin gruplarının nöbet evrelerinin ort±S.H değerleri 4.83±0.40 iken deksmedetomidin, N6-siklopentiladenozin gruplarının nöbet evrelerinin ort±S.H değerleri 3.16±0.40 olarak tespit edildi. Tek yönlü ANOVA test sonuçlarına göre grupların Racine skor ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($F_{(4,29)}=30.000$; sırasıyla $p=0.001$).

Yapılan post-hoc test karşılaştırma sonuçlarına göre, deksmedetomidin ve N6-siklopentil adenozin grupları ile PTZ grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.001$). Ancak, atipamezol ve 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grupları ile PTZ grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1.00$) (Şekil 14).

Nöbet Evresi

Şekil 14. Deney Gruplarında Nöbet Evrelerinin Ortalama (±SH) değerleri. ^a $p<0.05$, PTZ Grubu İle Karşılaştırıldığında.

Grupların İlk Miyoklonik Jerk (İMJ) Süresi

Çalışmamızda PTZ, deksmedetomidin, atipamezol, N6-siklopentiladenozin, ve 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grubu sıçanların İMJ başlama zamanının ort \pm S.H değerleri sırasıyla 53.16 \pm 10.73; 131.33 \pm 25.60; 51.83 \pm 3.05; 84.66 \pm 4.34; 31.33 \pm 8.47 olarak belirlendi (Şekil 15). Deney grupları arasında İMJ başlama zamanı ortalama değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlıydı ($F_{(4,29)}=8.733$; $p=0.001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucuna göre, deksmedetomidin grubunun İMJ başlama zamanı PTZ grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.003$). Atipamezol ve PTZ grubuna arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=1.00$). Diğer taraftan N6-siklopentil adenozin grubunun İMJ başlama zamanı PTZ grubuna göre yüksek olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.459$). 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grubu İMJ başlama zamanını PTZ grubuna göre azalttı ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.768$) (Şekil 15).

İlk miyoklonik jerk (saniye)

Şekil 15. Deney Gruplarında İMJ Sürelerinin Ortalama (\pm SH) değerleri. ^a $p<0.05$, PTZ Grubu ile Karşılaştırıldığında

Grupların Epileptik Spike Sayısı

Dakikadaki epileptik spike sayısının ort±S.H değerleri PTZ, deksmedetomidin, atipamezol, N6-siklopentiladenozin ve 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin gruplarında sırasıyla 83.74±3.92; 31.95±1.47; 130.90±10.76; 28.92±1.57 ve 87.83±83 olarak belirlendi (Şekil 16). Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu gösterdi ($F_{(4,29)}=54.850$; $p=0.001$).

Deksmedetomidin ve N6-siklopentiladenozin gruplarında epileptik spike sayısı PTZ grubuna göre anlamlı olarak azaldı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.001$). Bununla birlikte, atipamezol grubu, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında epileptik spike sayısı anlamlı olarak artış gösterdi ($p=0.001$). Ancak, 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grubu ile PTZ grubu karşılaştırıldığında epileptik spike sayısının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.987$) (Şekil 16).

Spike sayısı / dk

Şekil 16. Deney Gruplarının Dakika Başına Düşen Epileptik Spike Sayısının Ortalama (±SH) Değerleri. ^a $p<0.05$, PTZ Grubu İle Karşılaştırıldığında.

Grupların Epileptik Yüzde Spike Süresi

Şekil 17’da görüldüğü üzere; yüzde spike sürenin ort±S.H. değerleri PTZ, deksmedetomidin, atipamezol, N6-siklopentiladenozin ve 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin gruplarında sırasıyla 50.00±2.43; 27.31±0.73; 76.85±3.50; 36.15±3.83 ve 83.02±1.96 olarak belirlendi. ANOVA test sonuçları gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu gösterdi ($F_{(4,29)}=80.76$; $p=0.001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonuçları deksmedetomidin ve N6-siklopentil adenozin gruplarında PTZ grubuna göre yüzde spike süresini anlamlı düzeyde azalttı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.01$). Atipamezol ve 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin gruplarında ise yüzde spike süreni PTZ grubuna göre anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p=0.001$).

% Spike süresi

Şekil 17. Deney Gruplarının Epileptik Yüzde Spike Süresi Ortalama (\pm Sh) Değerleri. ^a $p<0.05$ PTZ Grubu Karşılaştırıldığında.

Grupların GABA Seviyesi Düzeyleri

GABA seviyesinin $\text{ort} \pm \text{S.H}$ değerleri sırasıyla kontrol, PTZ, deksmedetomidin, atipamezol, N6-siklopentiladenozin ve 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grubunda 122 ± 2.97 ; 83.30 ± 3.19 ; 96.64 ± 5.93 , 109.17 ± 6.16 ; 113.93 ± 12.28 ; 97.64 ± 1.49 olarak belirlendi (Şekil 18). Tek yönlü ANOVA testi sonucu göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($F_{(5,35)} = 4.862$; $p = 0.002$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testi sonucunda salin grubunun GABA seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p = 0.002$). Buna rağmen deksmedetomidin, atipamezol, N6-siklopentil adenozin grupları ve 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil 18).

GABA nM/gr protein

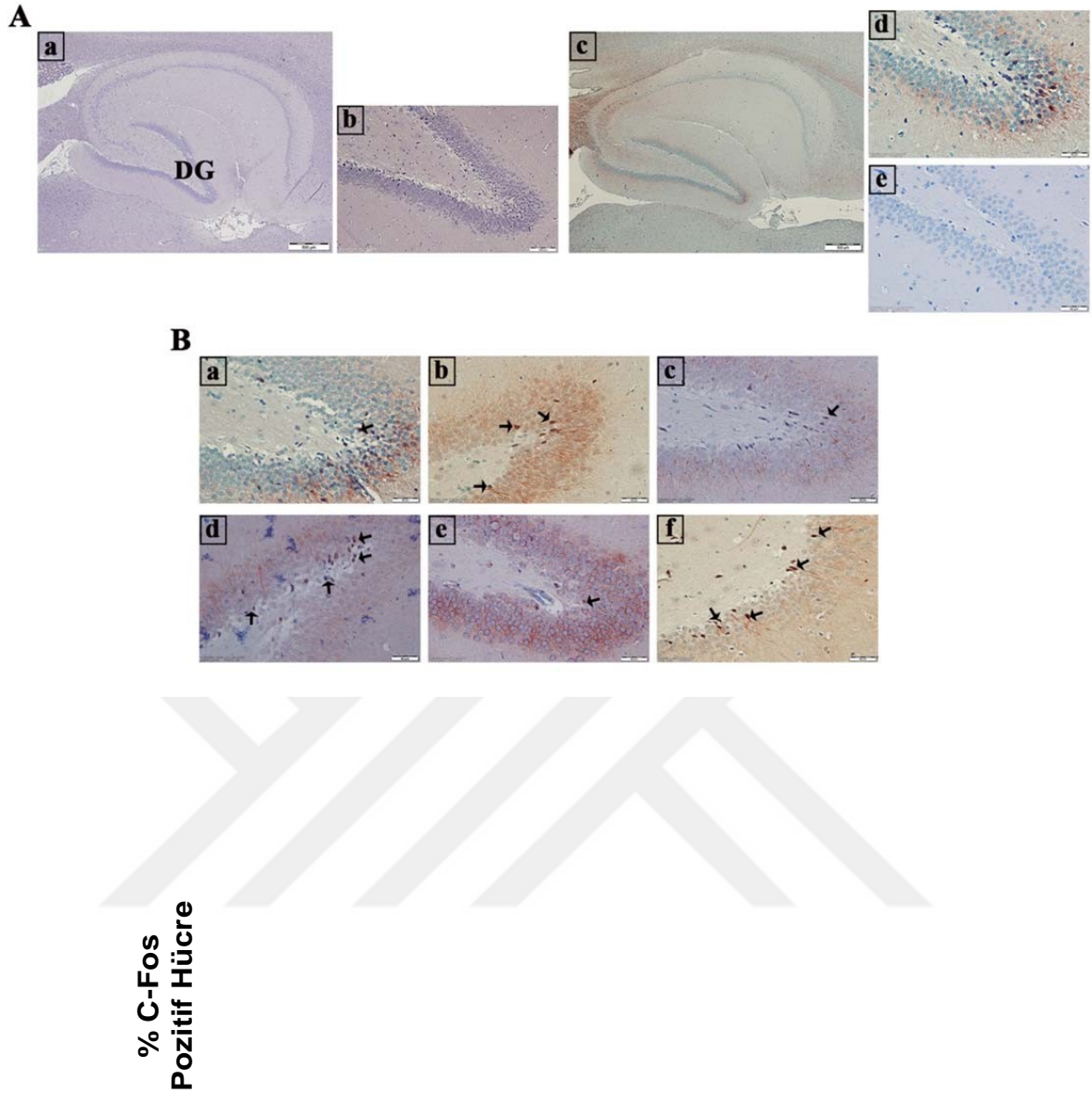
Şekil 18. Grupların Gaba Seviyesinin Ortalama ($\pm \text{s.h}$) Değerleri. ^a $p < 0.05$, Kontrol Grubu İle Karşılaştırıldığında.

İmmünohistokimyasal Bulgular

Her bir gruba ait toplam 48 hayvandan elde edilen sol beyin dokuları, c-fos immünoreaktivitesi sıçanlardan izole edilen sol hipokampusun dentat girus (DG), CA1, CA2 ve CA3 alanlarında histolojik olarak değerlendirilmiştir. Grupların bu alanlara ait c-fos pozitif nöron sayısı görüntüleri mikroskobun farklı büyütmelerinde gösterilmiştir (Şekil 18-21). Nöronlardaki c-fos proteini 3- Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) ile kırmızı-kahverengi şekilde boyanmış olup hematoksilin ile zıt boyama yapılmıştır. c-fos pozitif nöron sayılarından oluşan verilerin analizinde önce tek yönlü ANOVA testi kullanılmış ve daha sonra gruplar arası farkın hangi gruptan kaynaklandığı Tukey testi ile belirlenmiştir.

Dentat Girus Alanında c-fos Pozitif Nöron Sayısı

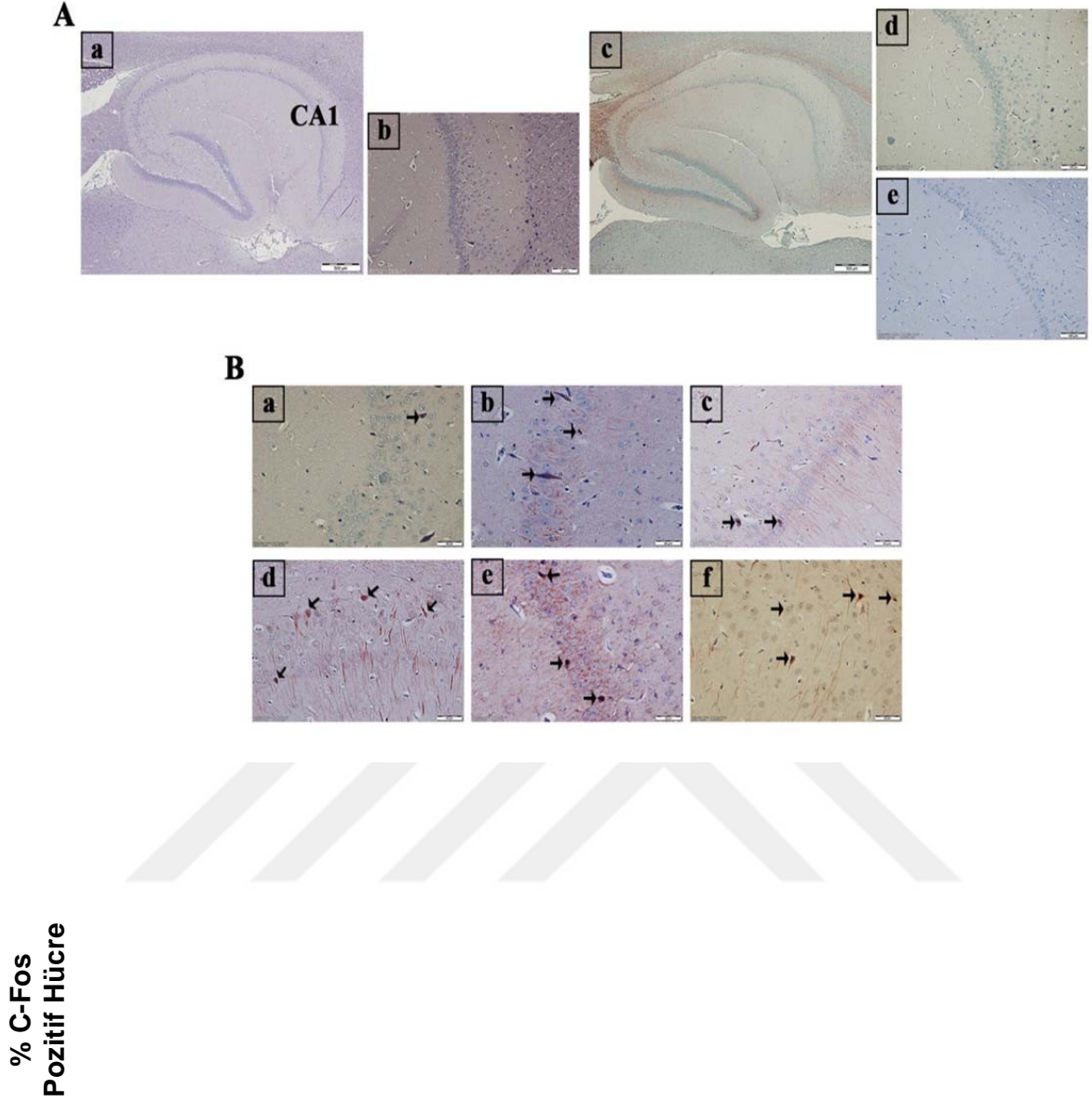
Şekil 19A'da kontrol grubu ışık mikroskobik (a ve b) ve c-fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri izlenmektedir. Şekil 19B'de ise hipokampal DG alanında c-fos immünoreaktivitesi görülmektedir. Şekildeki siyah oklar, c-fos pozitif nöronları belirtmektedir. Çalışma grupları c-fos pozitif hücre sayısı açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Post hoc testi sonucuna göre PTZ grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Deksmetomidin ve N6-siklopentiladenozin gruplarında PTZ grubuna göre nöronal aktivitenin önemli bir belirteci olan c-fos immünoreaktif hücre sayılarını anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$). Buna karşın, 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grubundaki c-fos immünoreaktif hücre sayıları PTZ grubuna göre anlamlı düzeyde arttı ($p < 0.05$). Ancak, atipamezol grubunda PTZ grubuna göre fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil 19C).



Şekil 19. DG alanında c-fos pozitif nöron sayısı. A) Kontrol Grubu Işık Mikroskopik (a, X40 ve b, X100) ve c-fos immünohistokimya (c, X40; d, X100 ve e, X100 negatif kontrol) Görüntüleri. B) c-fos İmmünoreaktivitesi (X400). a, Kontrol; b, PTZ; c, Deksmetomidin; d, Atipamezol; e, N6-Siklopentil Adenozin ve f, 8-Siklopentil-1,3-Dimetilksantin Grubu. C) DG'de c-fos Pozitif Nöron Sayısı. ^ap < 0.01, Kontrol Grubu İle Karşılaştırıldığında; ^bp < 0.05, PTZ Grubu İle Karşılaştırıldığında.

Hipokampal CA1 Alanında c-fos Pozitif Nöron Sayısı

Şekil 20A'da kontrol grubu ışık mikroskopik (a ve b) ve c-fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri izlenmektedir. Hipokampal CA1 bölgesinde c-fos immünoreaktivitesi siyah oklar ile c-fos pozitif nöronları göstermektedir (Şekil 20B). Tek yönlü ANOVA testi sonucu göre gruplar arasında c-fos immünoreaktif hücre sayıları açısından anlamlılık belirlendi ($p<0.05$). PTZ grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Deksmetomidin grubunda c-fos immünoreaktif hücre sayıları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde azaldı ($p<0.05$). Buna karşın, atipamezol grubu PTZ grubu ile karşılaştırıldığında hücre sayılarında istatistiksel olarak anlamlı artma tespit edildi ($p<0.05$). Özellikle atipamezol grubunda c-fos immünoreaktif hücre sayılarındaki artış diğer gruplara göre daha fazlaydı. Diğer taraftan, 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grubundaki hücre sayıları PTZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0.05$) (Şekil 20C). Fakat, N6-siklopentiladenozin grubunda ise artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$).

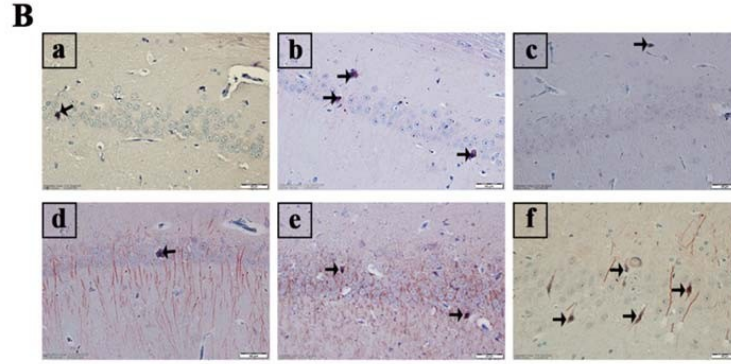
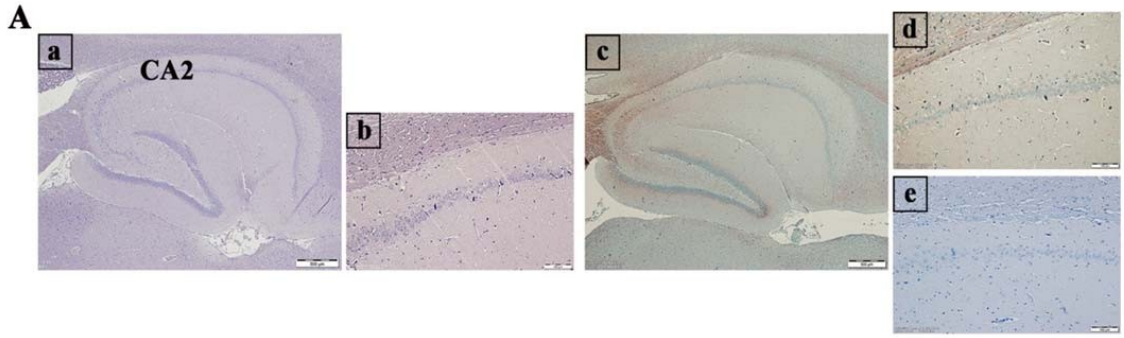


Şekil 20. CA1 Alanında c-fos pozitif nöron sayısı. A) Kontrol Grubu Işık Mikroskopik (a, X40 ve b, X100) ve c-fos İmmünohistokimya (c, X40; d, X100 ve e, X100 Negatif kontrol) Görüntüleri. B) c-fos İmmünoreaktivitesi (X400). a, Kontrol; b, PTZ; c, Deksmetomidin; d, Atipamezol; e, N6-Siklopentil adenozin ve f, 8-Siklopentil-1,3-Dimetilksantin Grubu. f Pozitif Nöronlar. C) CA1'de c-fos Pozitif Nöron Sayısı. ^ap < 0.05, Kontrol Grubu ile Karşılaştırıldığında; ^bp < 0.05, PTZ Grubu ile Karşılaştırıldığında.

Hipokampal CA2 Alanında c-fos Pozitif Nöron Sayısı

Kontrol grubu ışık mikroskopik (a ve b) ve c-fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri Şekil 21A'da izlenmektedir. Hipokampal CA2 bölgesinde c-fos immünoaktivitesi siyah oklar ile c-fos pozitif nöronları göstermektedir (Şekil 21B). Çalışma grupları c-fos ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi ($p<0.05$).

Tukey post hoc testi sonucuna göre PTZ grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. Öte yandan deksmedetomidin, atipamezol ve N6-siklopentiladenozin grubu ile PTZ grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Fakat 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grubu, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında hipokampal CA2 bölgesinde c-fos immünoreaktif hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$) (Şekil 21C).



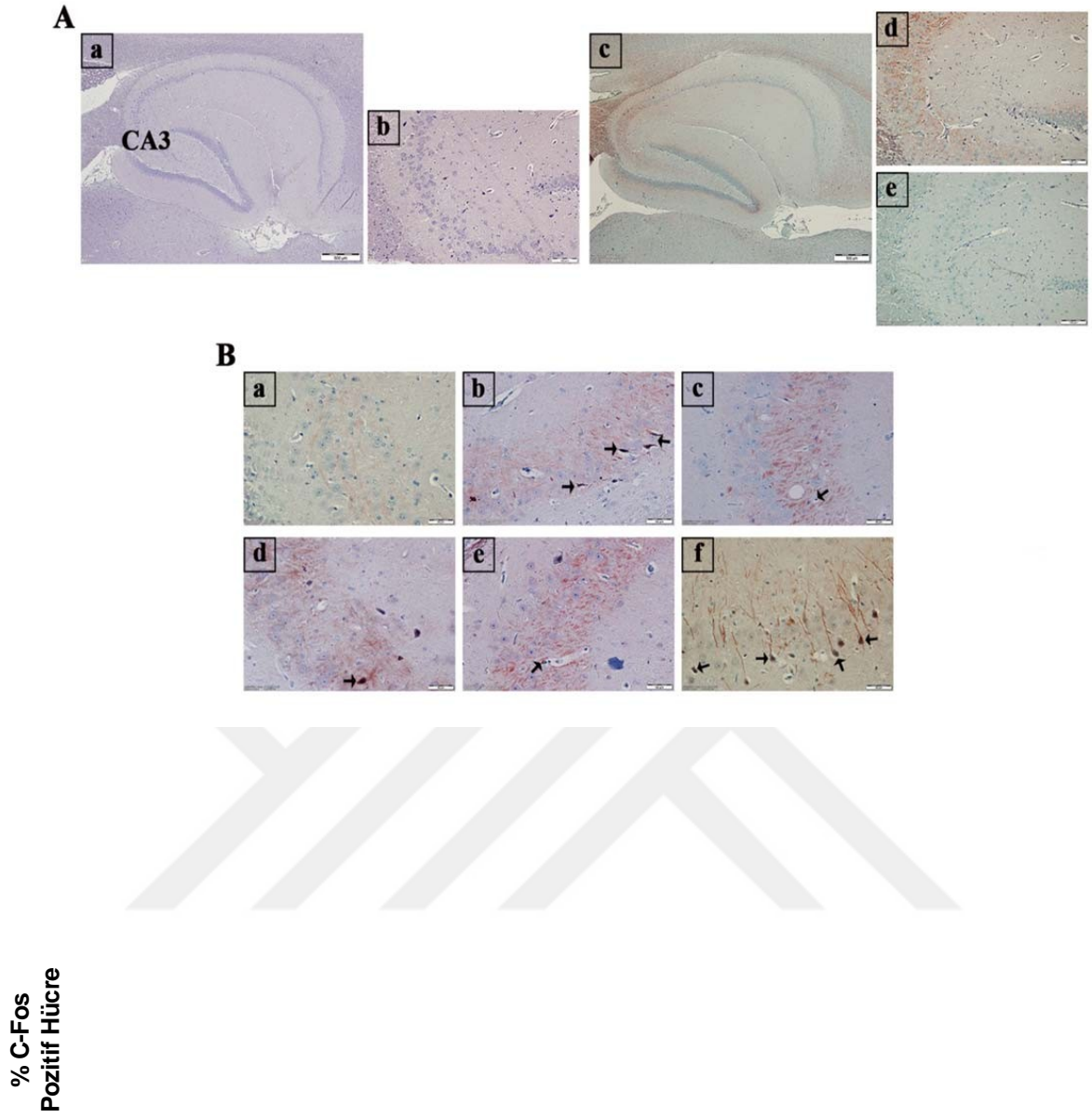
% C-Fos
Pozitif Hücre

Şekil 21. CA2 Alanında c-fos pozitif nöron sayısı. A) Kontrol Grubu Işık Mikroskopik (a, X40 ve b, X100) ve c-fos İmmünohistokimya (c, X40; d, X100 ve e, X100 Negatif kontrol) Görüntüleri. B) c-fos İmmünoreaktivitesi (X400). a, Kontrol; b, PTZ; c, Deksmetomidin; d, Atipamezol; e, N6-Siklopentil Adenozin ve f, 8-Siklopentil-1,3-Dimetilksantin Grubu. **C)** CA2'de c-fos Pozitif Nöron Sayısı. ^ap < 0.05, Kontrol Grubu ile Karşılaştırıldığında; ^bp < 0.05, PTZ Grubu ile Karşılaştırıldığında.

Hipokampal CA3 Alanında c-fos Pozitif Nöron Sayısı

Kontrol grubu ışık mikroskopik (a ve b) ve c-fos immünohistokimya (c, d ve e) görüntüleri Şekil 22A'da görülmektedir. Hipokampal CA3 bölgesinde c-fos immünoaktivitesi siyah oklar ile c-fos pozitif nöronları göstermektedir (Şekil 22B). Çalışma grupları c-fos pozitif hücre sayısı açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). PTZ grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Deksmetomidin grubu CA3 bölgesinde c-fos pozitif hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0.05$). Öte yandan atipamezol grubunda hücre sayıları PTZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte N6-siklopentiladenozin agonist grubu, PTZ grubu ile karşılaştırıldığında c-fos immünoaktif hücre sayılarında istatistiksel olarak bir azalma olduğu saptandı ($p<0.05$). 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin grubu, PTZ grubuna göre kıyaslandığında ise hücre sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 22).



Şekil 22. CA3 Alanında c-fos pozitif hücre sayısı. A) Kontrol Grubu Işık Mikroskopik (a, X40 ve b, X100) ve c-fos İmmünohistokimya (c, X40; d, X100 ve e, X100 Negatif Kontrol) Görüntüleri. B) c-fos İmmünoreaktivitesi (X400). a, Kontrol; b, PTZ; c, Deksmetomidin; d, Atipamezol; e, N6-Siklopentil Adenozin ve f, 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin grubu. □; c-fos Pozitif Nöronlar. C) CA3'de c-fos Pozitif Nöron Sayısı. ^ap < 0.05, Kontrol Grubu İle Karşılaştırıldığında; ^bp < 0.05, PTZ Grubu İle Karşılaştırıldığında.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, ECoG ölçümleri değerlendirildiğinde, deksmedetomidin ve N6-sikloptiladenozin, İMJ başlama zamanını uzatmış, spike sayısı ve yüzde spike süresini ise azaltmıştır. Buna karşın, atipamezol, spike sayısı ve yüzde spike süresini arttırmıştır. 8-Sikloptil- 1,3-dimetilksantin ise spike sayısını ve yüzde spike süresini arttırırken aynı zamanda İMJ başlama zamanını da anlamlı oranda kısaltmıştır. GABA seviyesi PTZ grubunda anlamlı düzeyde azalırken deksmedetomidin, atipamezol, N6-sikloptiladenozin ve 8-Sikloptil-1,3-dimetilksantin gruplarında istatistiksel olarak bir anlam bulunamamıştır. Alfa adrenerjik ve adenozin agonistleri c-fos pozitif nöron sayısında bir azalma gösterirken, alfa adrenerjik ve adenozin antagonistleri ise c-fos pozitif nöron sayısında istatistiksel anlamlı bir artışa sebep olmuştur.

Epileptik nöbet oluşumu ile ilgili çok sayıda bilimsel çalışma epilepsi etyopatogenezini açıklayan birçok nörofizyolojik mekanizma olduğunu göstermektedir. Öncelikle üzerinde durulan mekanizmalardan biri iyon kanalları ve sinaptik fonksiyon bozukluğunun olduğu mekanizmalardır. Beyindeki nöronlardan çıkan eksitator/inhibitör sinyallerin dengesinde oluşan bozulmalar epileptik nöbetleri tetikleyebilmektedir [155]. Ayrıca, epilepsi nöbet tiplerinin hepsinde aynı patofizyolojik süreç geçerli değildir. Bundan dolayı, farklı epilepsi tiplerinin altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmalar hakkında elde edilen bilgiler hala sınırlıdır. Bugünkü bilgiler ışığında epilepsi patofizyolojisi ile ilgili olarak 3 mekanizma üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlar, glutamaterjik aktivitede artma, GABAerjik aktivitede azalma ve glia hücrelerinin fonksiyonunun bozulmasıyla karakterize yeni nöronal döngülerin oluşmasıdır [156]. Aynı zamanda epilepsi patogenezinde dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik ve adenozin mekanizmalarının da sebep olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle, bu tür mekanizmaların ayrıntılı olarak açığa çıkarılması, epilepsi tedavisinde kullanılacak yeni anti-epileptik ilaçlar geliştirmek için umut verici bir strateji olabilmektedir. Bununla birlikte, kapsamlı bilimsel çalışmalara rağmen hala epilepsinin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılmış değildir. Günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar sadece beyindeki anormal elektriksel deşarjların oluşmasını engellemekte ancak tam olarak etkin bir tedavi oluşturamamaktadır [157].

Bu tez çalışmasında, PTZ kindling modeli sıçanlarda alfa-2 adrenoseptör ve adenzin A1 reseptör agonistlerin beyin dokusunda GABA düzeylerine ve c-fos ekspresyonuna etkileri ilk kez gösterildi. Elde edilen bulgular, alfa-2 adrenoseptör agonisti olan deksmedetomidin ve adenzin A1 reseptör agonisti olan N6-siklopentilenadenozinin Racine skalasına göre nöbet evrelerini azalttığını, İMJ başlamanı zamanını uzattığını, spike sayısını ve yüzde spike süresini azalttığını göstermiştir. Aksine, alfa-2 adrenoseptör antagonisti atipamezol nöbet evresini, spike sayısı ve yüzde spike süresini arttırmıştır. Adenzin A1 reseptör antagonisti 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin nöbet evresini, spike sayısını ve yüzde spike süresini arttırmış ve İMJ başlama zamanını ise azaltmıştır.



Çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada epilepsi patogeneğinde noradrenerjik sistem ve alfa adrenerjik reseptörlerin rolleri araştırılmıştır. Noradrenerjik sistem, santral sinir sisteminde çeşitli fizyolojik fonksiyonlara katılmaktadır. Farelerde noradrenerjik nöronlar veya genetik olarak dopamin-hidroksilaz geninin bozulması sonucunda endojen NE seviyeleri azaltıldığında nöbet duyarlılığında bir artış olmuştur. Tersine, lokus soeruleus'un uyarılması (MSS'deki noradrenerjik hücre gövdelerinin ana konsantrasyonu) nöbet aktivitesini inhibe eder [158]. Noradrenerjik reseptörler, beyin dokusuna geniş çapta dağılmıştır ve özellikle hipokampus, korteks ve amigdala gibi nöbetlerin düzenlenmesinde yer alan bölgelerde bulunur. Bu veriler, endojen NE kaybının prokonvulsan olduğunu göstermektedir; bununla birlikte, endojen NE'nin neden olduğu inhibisyonun adrenerjik reseptörlerin (AR'ler) sorumlu olduğu açık değildir [95]. Üç farklı adrenerjik reseptörün (α_1 , α_2 ve β) her biri, farklı konvulsan ajanlara karşı antikonvulsan bir etki göstermiştir. En karmaşık reseptör, üç farklı alt tipten oluşan alfa-2 adreseptördür: alfa-2A, alfa-2B ve alfa-2C reseptörleridir. Alfa-2A ve alfa-2C AR'ler, noradrenerjik nöronların dendritlerinde ve terminallerinde lokalize olmuştur. Alfa-2A-2C norepinefrin salınımını düzenlemek için presinaptik otoreseptör olarak, aynı zamanda diğer nörotransmitterlerin salınımını düzenlemek için de postsinaptik reseptör olarak görev yapar. Alfa-2A adreseptörler, tüm alfa-2 adreseptörlerin yaklaşık % 90'ını içeren, beyinde en fazla bulunan alfa-2 reseptör alt tipidir. Alfa-2C reseptörler striatumda en yüksek konsantrasyona, alfa-2B reseptörler ise beyinde çok sınırlı bir ekspresyon seviyesine sahiptir ve nöbet aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynamamaktadır [159]. Anksiyete, kan basıncı düzenlemesi, bilişsel işlevler, dikkat, lokomotor aktivite ve elektrofizyolojik parametreler dahil olmak üzere bu işlemlerin birçoğu alfa-2 adreseptör tarafından modüle edilir. Alfa-2 reseptörleri hem sinaps öncesi hem de sonrası alanda lokalizedir, ancak birkaç çalışma, etkisini prefrontal korteksde sinaps sonrası alanda gerçekleştiğini göstermiştir [160]. Birçok bağımsız araştırmacı, alfa-2 reseptör agonistlerin PTZ'nin neden olduğu nöbetleri inhibe ettiğini bulmuştur. Endojen NE, antikonvulsan olduğu için, bu sonuçların yorumlanması, alfa-2 reseptör agonistlerinin antikonvulsan etkisine, postsinaptik reseptörlerin aracılık ettiği şeklinde olmuştur. Ancak bu konuyla ilgili en eski yayınlardan biri, klonidinin, farelerde PTZ ile indüklenen nöbetler üzerinde prokonvulsan etkiye sahip olduğu ve presinaptik alfa-2 reseptör aktivasyonunun, NE salınımını azalttığı ve nöbetleri alevlendirdiğini belirtmiştir. O zamandan beri,

klonidinin fareler üzerindeki hem prokonvulsan hem de antikonvulsan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir [161].

Son zamanlarda, alfa-2-adrenerjik agonistlerin iskemide nöroprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Endojen noradrenalin seviyesinin azalması nöbetlere karşı duyarlılığı arttırdığını göstermiştir. NE, nörotransmitterler arasında güçlü anti-epileptojenik etkilere sahiptir [162]. Lokus seruleus bölgesinde noradrenalin aktivitesini stimüle etmek tutuşma gelişim oranını belirgin şekilde kolaylaştırır [163]. Yapılan bir çalışmada, bir adrenoseptör agonisti olan klonidin ile sıçan ve farelerin ön tedavisi pikrotoksin, striknin ve maksimal elektroşokun neden olduğu tonik konvülsiyonlara karşı hayvanları korumuştur [164]. Başka bir çalışmada ise, PTZ ile epileptik nöbet indüklenen sıçanlarda klonidinin düşük veya orta dozlarının nöbet aktivitesini değiştirmedeği, ancak yüksek dozlarda prokonvulsan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [165]. Halolen ve ark. (1995) tarafından yapılan çalışmada ise deksmedetomidinin, kainik asit (KA) epilepsi modelinde kasılmaları önlediği, Racine evresine göre nöbetlerin evre 1 veya 2 görüldüğü, aksine atipamezol verilen sıçanlarda daha şiddetli kasılmaların yaşandığı ve nöbetlerin evre 4 veya 5'e yükseldiği rapor edilmiştir [166]. Bu çalışmaya paralel olarak, çalışmamızda da deksmedetomidin ve atipamezol verilen sıçanlarda sırasıyla nöbetleri evreleri; evre 3 ve evre 5 olarak bulunmuştur.

Klonidin (alfa-2 agonist), göreceli olarak yüksek dozlarda pentilenetetrazolün neden olduğu nöbetlere karşı antikonvulsan etkiler oluşturur. Farelerde pentilentetrazolle oluşturdukları nöbetlerde klonidin ve yohimbinin (alfa-2 antagonist) farklı dozlarının nöbet eşiği üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir [167]. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada PTZ ile epilepsi oluşturulan farelerde klonidin yüksek dozda (0.5 mg/kg) antikonvulsan etki, yohimbin (5 mg/kg) ise prokonvulsan etki göstermiştir [168]. Bu sonuçlar, Lazarova ve ark. (1984) tarafından yapılan diğer bir çalışma ile desteklenmektedir [169]. Bu çalışmada klonidinin epileptik hayvanlarda İMJ başlama süresini uzattığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise, alfa-2 adrenerjik agonisti olan deksmedetomidinin sıçanlarda jeneralize nöbetlerde İMJ ve nöbet eşiğini azalttığını göstermişlerdir [170]. Bizim çalışmamızda da deksmedetomidin İMJ başlama süresini anlamlı derecede uzatmış ve epileptik spike sayısı ile yüzde spike süresini azaltmıştır. Alfa-2 antagonisti olan atipamezol ise epileptik spike sayısı ve yüzde spike süresini anlamlı bir düzeyde arttırmıştır.

Shafaroodi ve ark. yaptığı çalışmada yüksek dozda klonidin (1 ve 5 mg / kg), PTZ nöbetleri üzerinde anti-konvülsan etki gösterdiği, yohimbin için rapor edilen antikonvülsan ve prokonvülsan etkilerine rağmen, farklı dozlardaki yohimbin nöbet eşiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır [171]. Tacke ve Kolonen çalışmalarında yüksek dozlardaki (0.5 ve 1 mg/kg) klonidinin, sıçanlarda odyojenik nöbetler gecikmesini önemli ölçüde arttırdığını ve nöbet şiddetini azalttığını göstermiştir [172]. Klonidin kainik aside bağlı limbik nöbetler ile amigdala ve piriform korteksteki nörokimyasal değişiklikler üzerinde de güçlü bir koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte, bu kadar yüksek dozlarda klonidin, spesifik alfa-2 adrenoseptör agonistleri gibi davranmamaktadır [173].

Papanicolaou ve ark. yaptıkları çalışmada PTZ modelinde düşük doz klonidinin güçlü bir antikonvülsan etkiye sahip olduğunu, yüksek doz klonidinin ise prokonvülsan etkiye sahip olduğu bulunmuştur [174]. Alfa-2 adrenerjik agonistlerin iskemik durumlarda beyinde nöroprotektif etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Yüksek seçici bir alfa-2 agonisti olan klonidin ve deksmedetomidin, sıçanlarda iskemiden kaynaklanan nöronlar ile ilişkili patolojik durumları iyileştirdiği [175] ve tavşanlarda iskemiye bağlı nöronal hasara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir [176]. Bu yüzden, iskemi ve epilepside benzer yapısal değişikliklere neden olan eksitotoksinite gibi ortak bir mekanizma önerilmiştir. Eğer belli bir ilaç, iskemi kaynaklı nöronal ölümün önlenmesinde etkiliyse, status epileptikus hayvan modellerinde epileptik nöronal hasara karşı da koruma sağlayabileceği önerilmiştir [177]. Çok sayıda yapılan araştırma sonuçları, hala adrenerjik yolların nöbetlere karşı nasıl koruduğu veya nöbet indüklemeye mekanizmaları hakkında çok az şey bilindiğini göstermiştir. NE'nin anti veya prokonvülsif etkilerine dâhil olan mekanizmaları bilmek, tedaviye dirençli epileptik hastalar için yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olabilir [178].

Endojen bir nükleozid olan adenosin, merkezi sinir sisteminde (MSS) nöronal aktivitenin ana düzenleyicisi olarak görev üstlenir [179]. Adenosin ya uyarılabilir dokuların aktivitesini azaltır ya da vazodilatasyonu uyararak metabolik maddelerin dağıtımını artırır. Böylece enerji kaynağı ile enerji harcanması arasında bir eşitlik oluşturur. Bununla birlikte adenosin hücre içi haberci olarak da çeşitli rolleri vardır. Özellikle beyinde yüksek konsantrasyonlar da eksprese olan adenosin reseptörlerinin; hem fizyolojik hemde patofizyolojik süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin uykunun düzenlenmesi, uyarılma, nörokoruma ve epilepsi gibi (123).

Beyindeki nöronal uyarılabilirlik, G proteinine bağlı adenosin reseptörlerinin (A1, A2a, A2b, A3) aktivasyonu ile modüle edilir ve beyinde A1 ve A2a reseptörlerinin yoğunluğu daha fazladır. Adenozinin nöromodülatör rolü, inhibitör A1 reseptörlerinin (A1R) ve kolaylaştırıcı A2a reseptörlerinin arasındaki dengeye dayanır. Adenozin A2a reseptörleri, çoğunlukla uyarıcı glutamaterjik sinapsları kontrol eder: Adenozin A1 reseptörü ise, uyarıcı iletim üzerine inhibe edici etki uygular. A1 reseptörleri adenilat siklazı inhibe eder ve potasyum kanallarının aktivasyonunu ile N, P, ve Q-tipi kanallarının inaktivasyonunu sağlayarak nöronal aktiviteyi inhibe etmektedir. Bu A3 reseptörleri içinde geçerlidir [180]. A2a reseptörü beyinin sadece birkaç bölgesinde yüksek seviyede eksprese edilir ve primer olarak adenil siklazın aktivasyonu ile bağlantılıdır. A2b reseptörleri ise adenil siklazı aktive ederler. Adenozin ve analogları, membran uyarılabilirliğini azaltarak ve/veya nörotransmitter salınımını azaltarak MSS'deki nöronal aktiviteyi baskılar [181]. Bu baskılayıcı etkinin, esas olarak adenozin A1 reseptörleri aracılığıyla olduğu ve endojen adenozinin antikonvülsan aktivitesi ile sonuçlandığı gösterilmiştir [182]. Ayrıca, deneysel epilepsi modellerinde nöbetlerin başlamasından sonraki saniyeler içinde beyin adenozin seviyesinin yükseldiği bulunmuştur [183].

Adenozin A1 reseptörleri G proteinlerine bağlanır ve böylece adenil siklazın inhibisyonuna yol açarak, aksiyon potansiyel yayılımının önlenmektedir [184]. Bu nedenle nöronal uyarılabilirlik, reseptör etkilerinin dengesine, farklı beyin bölgelerindeki ekspresyon seviyelerine ve bunların reseptör aktivasyonu için kullanılabilirliğine bağlıdır. İnhibitör A1 reseptörünün, uyarıcı A2 reseptörü oranındaki bir değişim, nöronal uyarılabilirliği doğrudan etkiler. Genel olarak, epileptik durum, düşük A1 reseptör sinyali ve / veya artmış A2 reseptör sinyali ile işaretlenmiştir. Ancak, şu anda adenosin reseptörü ekspresyonundaki değişimlerin epilepsinin nedeni veya sonucu olup olmadığı hala bilinmemektedir [185].

Adenozin metabolizmasında anormal değişiklikler, özellikle astroglial enzim adenozin kinaz ekspresyonunda artış (ADK), epileptogenezde önemli bir rol oynamaktadır [186]. Absans epilepsili WAG/Rij ırkı sıçanlarda yapılan çalışmada adenozinin aktivitesinin serebral kortekste ve talamusta ateşleme oranını azalttığı belirtilmiştir. Bu bulgu neokorteks ve talamusta adenozin reseptörlerinden baskın olan

A1 reseptörlerinin inhibisyonuyla alakalı olabileceği belirtilmiştir [187]. Aynı zamanda adenzin A1 reseptör agonistleri pilokarpin ile indüklenen, amigdala tutuşturulmuş, status epileptikus, NMDA ve bicuculline nöbetleri ile odyogenik nöbetlerde etkili olduğu bildirilmiştir [188]. Adenzin uyku homeostazisi ve bilinç performansında da önemli role sahiptir [116]. Yapılan bazı çalışmalarda; kedilerin bazal ön beyinde mikrodializ kullanılarak endojen adenzinin direk ölçümü yapılmış ve uzun süre uyanık kalmak adenzin seviyesini arttırdığı, kedilerin uyumasına müsaade edildiğinde ise uyku ile adenzin seviyesinin azaldığı gösterilmiştir [189]. Hipokampüste endojen adenzin ve davranış durumu arasındaki benzer bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir [190].

İskemik doku hasarının oluşumuna adenzin A2a reseptörünün katkı sağladığına dair çalışmalar bulunmaktadır. A2a reseptörü eksik farelerle yapılan bir çalışmada fokal iskemiden sonra beyin hasarında azalma gösterilmiştir [191]. A2a reseptörleri; ağrının düzenlenmesinde, trombosit agregasyonunun inhibisyonunda, vazodilatasyon, transmitter salınımını kolaylaştırmak ve inhibe etmek gibi rolleri olduğu gösterilmiştir [192]. Bunların yanında presinaptik A1 reseptör aktivasyonunun azalması dopamin artmasını tetikler [193] ve bu durum basal dopamin D2 reseptörünün aktivitesinin artmasına sebep olur ve psikoz gelişimi tetikler [194]. Aynı zamanda bazal gangliyondaki adenzin, dopaminerjik sinyalleri de modüle etmektedir [195].

Adenzin ve alfa-2 adrenerjik reseptör arasında önemli etkileşimleri gösteren çok sayıda kanıt vardır. Adenzin A1 reseptörleri, alfa-2 adrenerjik reseptörlerin sayısını arttırabilir ve nükleus traktus solitarius içindeki spesifik subnükleuslarda alfa-2 agonistlerin yanıtı arttırabilir. Adenzin A1 reseptörlerinin, özellikle hipokampus, omurilik ve beyin sapındaki alfa-2 adrenerjik reseptörleri modüle ettiği bildirilmiştir. Adenzin, sıçanların beyin sapı kültüründe fosfolipaz C yolu ile alfa-2 adrenerjik reseptörleri değiştirmektedir [196].

Adenzin ve agonistlerinin in vivo ve in vitro çalışmalarda nöbetlere karşı koruyucu özellikler gösterdiği [197, 198] aksine adenzin antagonistlerinin, prokonvülsan etki gösterdiği saptanmıştır [199]. Moezi ve ark.'nın farelerde pentilentetrazoalle indüklenerek oluşturulan nöbetlerde adenzin A1 agonisti N6-siklopentilenadenzin (0.5, 1 ve 2 mg/kg) doz çalışmasında maksimum antikönvülsan etkisini yüksek dozda göstermiş ve nöbet eşliğini önemli ölçüde arttırmıştır. Adenzin A1 antagonistisi 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin (0.5, 1, 2 ve 4 mg/kg) ise nöbet üzerinde

tek başına etkili olmamıştır [200]. Çalışmamızda adenozin A1 agonisti olan N6-siklopentilenadenozin İMJ başlama süresini uzattığı ve epileptik spike sayısı ile yüzde spike süresini azalttığı bulunmuştur. Adenozin A1 antagonisti olan 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin ise İMJ başlama süresini kısalttığı, yüzde spike süre arttırdığı ve dakika spike sayısını etkilemediği saptanmıştır.

Elektrikle indüklenen nöbetler üzerine 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin'nin son derece güçlü prokonvülzan etkileri olduğu gösterilmiştir [201]. Bu çalışmamızda da PTZ ile nöbet kindling oluşturulan sıçanlarda 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin'nin PTZ grubuna göre yüzde spike süresini anlamlı derecede artırdığı bulunmuştur.

PTZ uygulanan farelerde A1 antagonistinin İMJ başlama süresini etkilemediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuş olup çalışmayı destekler niteliktedir [202]. Yapılan başka bir çalışmada pilokarpin uygulanan sıçanlarda spontan nöbetler üzerine A1 reseptör agonist ve antagonistlerin etkisine bakılmıştır. A1 agonist olan [R]-N-fenilizopropil adenozin (RPia)'nın kronik epileptik sıçanlarda nöbet oranını ve hipokampal uyarılabilirliği azaltırken, A1 reseptör antagonisti olan 8-Siklopentil-1,3-dipropilksantin (DPCPX) enjeksiyonları tam ters etki oluşturmuştur [203]. Bizim çalışmamızda da N6-siklopentilenadenozin spike sayısını ve yüzde spike süresini azalttığı, 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin ise yüzde spike süresini arttırdığı bulunmuştur.

A1 reseptör antagonisti DPCPX'in uygulanması epileptik nöbetleri, enflamatuar süreçleri aktive ederek ve/veya hücre dışı boşluğu daraltarak uyarılabilirliği arttırmaktadır [204]. Adenozin retrograd bir sinaptik haberci olarak işlev yaptığı için klasik bir nörotransmitter olmadığına dair bazı çalışmalar vardır. Eğer patch pipet ile tek bir nörona adenozin verilirse, hücreden dışarıya akan adenozinin bulunduğu hücrenin sinaptik girdilerini önemli ölçüde azalttığı, komşu hücrelerle sinaptik iletişimi ise etkilemediği gösterilmiştir [205]. Oluşan yoğun hücre içi ve hücre dışı iyon değişiklikleri nöbet dönemdeki sinaptik etkileri azaltır ve nonsinaptik olaylar belirgin bir rol oynamaya başlar.

Metabolik stres koşulları altında, A1 reseptör antagonisti, hücre dışı A1 reseptörleri üzerindeki etkisini bloke ederek nöbetleri daha da şiddetlendirir. Hipokampusun CA1 bölgesinde ve hipokampal kesitlerde yüksek konsantrasyonda adenozin A1 reseptörleri olduğu gösterilmiştir, A1 reseptör agonistlerinin uygulanması,

hipokampusun CA1 bölgesinde uyarıcı nörotransmitter salınımını, uyarılmış sinaptik transmisyonu ve epileptik spike'ları inhibe edebildiği gösterilmiştir [184, 206]. Çalışmamızda da N6-siklopentilen-adenozin İMJ zamanını artırmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak spike sayısını ve yüzde spike süresini anlamlı derecede artırdığı bulundu. Diğer taraftan 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin İMJ zamanını azalttı. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu maddenin spike sayısına bir etkisi olmaz iken yüzde spike süresini anlamlı derece arttırdığı tespit edildi. A1 reseptörü olmayan (A1R knockout) farelerde, travmatik beyin hasarı veya intrahippokampal kainik asit enjeksiyonundan sonra spontan elektrografik nöbetler ile ölümcül status epileptikus geliştiği gösterilmiştir [207]. Bu deney, A1 reseptör aktivasyonunun nöbetlerin baskılanması ve yayılmaması için gerekli olduğunu göstermiştir.

Adenozin A1 ve A2a reseptör agonistleri DBA/2 ırkı farelerdeki odyojenik nöbetler baskılanmış ve her bir reseptör alt tipinin selektif antagonistleri ise nöbet oluşumunu tetiklemiştir [208]. İnsan ve sıçanın epileptik dokularında A1 reseptörlerinde kronik bir azalmanın olduğu bulunmuştur [209].

Birçok çalışma GABA ve glutamat (GLU) dahil olmak üzere bir dizi amino asitin, MSS içinde nörotransmitter olarak işlevsel bir role sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. GABA ilişkili, nöbetlere neden olabilecek iki mekanizma üzerinde durulmaktadır: Birincisi, GABA seviyesindeki azalmaya bağlı, nöronal inhibisyonda azalma, ikincisi GABA konsantrasyonu normal olmasına rağmen kullanılmamasıdır [210]. GABA dört karbonlu bir amino asittir. Etkisini korteks, bazal gangliyon, talamus ve purkinje hücrelerinde gösterir. Hem kronik hem de akut epilepsi modellerinde GABAerjik inhibitör seviyenin değiştiği ve bunun postsinaptik GABA_A reseptör fonksiyonunda bir azalma sonucunda olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda epileptik hastalarda GABA'nın hem omurilik sıvısında hemde beyin dokusu kesitlerinde azaldığı gözlenmiştir. GABAerjik aktivitenin artması uzun süreli hiperpolarizasyona neden olarak düşük eşikli Ca⁺² kanallarının aktive hale gelmesine ve nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [211]. Nöronal düşük voltaj kapılı (T-tipi) Ca⁺² kanallarının istirahat membran potansiyeli yakınlarında Ca⁺² dikenlerine neden olarak talamokortikal döngüdeki patlama tarzındaki (burst) anormal ateşlemeler ile anormal osilatör karakterin meydana gelmesine neden oldukları gösterilmiştir Deneysel hayvan araştırmaları ve insanlardaki klinik çalışmalar GABA_A iletimindeki azalmanın

epileptiform aktiviteyi tetiklediğini göstermektedir. Aynı zamanda, epilepsisi olan insanların ve deneysel epilepsi oluşturulan hayvanların beyininde GABAerjik sinapsların sayısındaki artış kompensatuvar bir mekanizma olarak yorumlanmıştır [212].

Bir çalışmada maksimal elektroşok yöntemi ile nöbet oluşturulan sıçanların hipokampal ekstrasellüler GABA seviyesinin bazala göre anlamlı bir düşüş gösterdiği, buna karşılık glutamat seviyesinin başlangıçta biraz azalırken daha sonra nöbet döneminde 40 dakika boyunca arttığını bildirmişlerdir [213]. Başka bir in vitro çalışmada, GABA seviyesinin azaldığı benzer sonuçlar bulunmuştur [214]. Bizim çalışmamızda ise bu araştırmalarla uyumlu olarak PTZ kindling modeli epilepsi oluşturduğumuz sıçanlarda, salin grubunun GABA seviyesi anlamlı oranda düşük olduğunu tespit ettik. Ancak deksmedetomidin, atipamezol, N6-siklopentilenadenozin ve 8-siklopentil-1,3-dimetilksantin gruplarındaki GABA seviyesi salin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Bu sonuç, bize PTZ kindling modeli oluşturulan sıçanlara uygulanan tek doz alfa-2 adrenoseptör agonist ve adenozin reseptör agonist ilaçların GABA yolağını etkilemediğini düşündürmektedir. PTZ ile nöbet indüklemesi yapılan farelerde hipokampal dokularda GABA ve dopamin seviyelerinde anlamlı bir düşme olduğu saptanmıştır.

Valtonen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise alfa-2 adrenoseptör agonisti, deksmedetomidin (5 µg/kg) ve alfa-2 adrenoseptör antagonisti, atipamezolün (0.1 mg/kg) düşük dozunun, hücre dışı glutamat, aspartat ve GABA düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [215].

c-fos herhangi bir uyarana karşı ilk yanıt veren genlerdendir. Ayrıca nöbetler sırasında c-fos ekspresyonunun aktivitesi nöronal aktivitenin bir işareti olarak kullanılmaktadır [216]. Literatürde epilepsi patogenezi üzerine alfa-2 adrenerjik, A1 reseptörlerinin etkileri ve c-fos ekspresyonu ile ilgili çok az çalışma vardır. Bizim çalışmamız agonist ve antagonist ilaçların uygulanması sonucu c-fos düzeylerindeki değişimin gösterilmesi açısından bu alanda yapılan ilk çalışma olma özelliğindedir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar ilaçların tiplerine göre c-fos aktivitesinde hipokampusun DG, CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinde farklı etkiler oluşturduğu tespit edilmiştir.

Willoughby ve ark. sıçanlara i.v. olarak 10 mg/kg dozda kainik asit (KA) uygulanması ile c-fos ekspresyonunda anlamlı bir artış olduğunu saptamışlardır (217). Kainik asit uygulanan sıçanlarda hipokampus ve kortekste c-fos ekspresyon düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir [218]. c-fos mRNA düzeylerindeki bu artış nöronal hücre ölümü ve nörodejenerasyonun erken bir belirteci olarak kullanılabilir. Bizim çalışmamızda da PTZ ile nöbet indüklemesi yapılan sıçanlarda c-fos pozitif hücre sayısında anlamlı bir oranda arttığı bulunmuştur. Ayrıca deksmedetomidin uygulanan sıçanlarda DG ve CA1 bölgesinde c-fos pozitif hücre sayısında önemli bir azalma saptanmıştır. 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin uygulanan sıçanlarda ise c-fos pozitif hücre sayısında bir artmanın olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde, PTZ ile epilepsi modeli oluşturulan farelerin hipokampusunda c-fos immünoaktivitesinde artma olduğu saptanmıştır.

PTZ'nin eşik altı dozlarının tekrarlanan uygulamasıyla indüklenen nöbet gelişiminin beyindeki c-fos ekspresyonunun büyüklüğündeki artışla paralel bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Racine skalasına göre evre 1-3'e kadar olan nöbetler, beyinin herhangi bir bölgesinde saptanabilir bir c-fos ekspresyonuna neden olmamıştır. Korteksin c-fos ekspresyonu, evre 4 ve evre 5 nöbetlerden sonra daha büyük bir oranda görülebilir. Bununla birlikte, hipokampüste, c-fos'i indüklemek için evre 5 nöbet gereklidir [219,220].

Motte ve ark. yaptıkları çalışmada PTZ kaynaklı status epileptikusun, hem 10 günlük hem de 21 günlük sıçanların beyin korteksinde ve dentat girusunda oldukça güçlü olan c-fos ekspresyonuna yol açtığını bulmuşlardır. Tersine, olgunlaşmamış sıçan beyinde c-fos ekspresyonu yoktur. Dolayısıyla, c-fos immünoaktivitesi, nöronal aktivasyonun iyi bir işareti olarak kabul edilebilir [221].

Sıçanlarda stres oluşturulan (silindir bir kafes içinde) diğer bir çalışmada da yohimbin ve atipamezolun c-fos ekspresyonunda artışa neden olduğu bulunmuştur [222].

Çalışmamızın sonuçlarına göre PTZ ile oluşturulan konvulsif nöbetlerde alfa-2 adrenerjik ve adenosin A1 reseptör agonist ve antagonistlerin ECoG ölçümlerine ve hipokampal c-fos pozitif hücre sayısına anlamlı etkisi bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında alfa-2 adrenerjik ve adenosin A1 reseptör agonistleri antikonvulsan etki gösterirken antagonistleri ise prokonvulsan etki göstermişlerdir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışması sonuçları, adrenerjik ve adenozin reseptör sistemlerin epileptik nöbetlerin oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir.

ECoG ölçümleri değerlendirildiğinde, deksmedetomidin ve N6-siklopentiladenozin, İMJ başlama zamanını uzatmış, spike sayısı ve yüzde spike süresini ise azaltmıştır. Buna karşın, atipamezol, spike sayısı ve yüzde spike süresini arttırmıştır. 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin ise spike sayısını ve yüzde spike süresini arttırırken aynı zamanda İMJ başlama zamanını da anlamlı oranda kısaltmıştır.

Nöbet indüklenen sıçanlarda c-fos ekspresyonu kontrol grubunda anlamlı bir artış göstermiştir. c-fos ekspresyonundaki bu artış nöronal hücre ölümü ve nörodejenerasyonun erken bir belirteci olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, deksmedetomidin ve N6-siklopentiladenozin uygulanan sıçanlarda c-fos pozitif hücre sayısında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu bulgu alfa adrenerjik ve adenozin agonistlerinin nöroprotektif bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin uygulanan sıçanlarda ise c-fos pozitif hücre sayısında bir artmanın olduğu tespit edilmiştir.

GABA seviyesi PTZ grubunda anlamlı düzeyde azalmıştır. Fakat deksmedetomidin, atipamezol, N6-siklopentiladenozin ve 8-Siklopentil-1,3-dimetilksantin gruplarında istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir. Bu bulgu, kullanılan ajanların prokonvulsan ve antikonvulsan etkilerinin GABA yolağı üzerinden olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, alfa-2 agonist olan deksmedetomidin ve adenozin A1 reseptör agonist olan N6-siklopentiladenozin epileptik nöbet oluşumunda azaltıcı yönde bir etki göstermiştir. Bu ajanların epileptik nöbetlerde tedavi amaçlı kullanılabilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- [1] McNamara JO (1999). Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature*, 399:A15–A22.
- [2] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46: 470–72.
- [3] Kaya Y (2005). Febril ve Afebril Konvulsiyon Geçiren Olgularda Serum Prolaktin Seviyesinin Değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir.
- [4] DeLorenzo RJ, Sun DA, Deshpande LS (2005). Cellular mechanisms underlying acquired epilepsy: The calcium hypothesis of the induction and maintenance of epilepsy. *Pharmacology & Therapeutics*, 105:229–266.
- [5] DeLorenzo RJ, Sun DA, Blair RE, Sombati S (2007). An in vitro model of stroke-induced epilepsy: elucidation of the roles of glutamate and calcium in the induction and maintenance of stroke-induced epileptogenesis. *Int Rev Neurobiol*, 81:59–84.
- [6] Kohling R (2006). Pathophysiology of epilepsy. *Klinische Neurophysiologie*, 37:216–224.
- [7] Bylund TV, Masino SA (2001). The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*, 24:31–55.
- [8] Fredholm BB, Chen JF, Cunha RA, Svenningsson P, Vaugeois JM (2005). Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol*, 63:191–270.
- [9] Arnsten AF, Goldman-Rakic PS (1985). Alpha-2 adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged non-human primates. *Science Wash*, 230:1273–1276
- [10] Stockwell J, Chen Z, Niazi M, Nosib S, Cayabyab, F.S (2016). Protein phosphatase role in adenosine A1 receptor-induced AMPA receptor trafficking and rat hippocampal neuronal damage in hypoxia/reperfusion injury. *Neuropharmacology*, 102:254–265

- [11] Ziylan YZ, Ates N (1989). Age-related changes in regional pattern of blood-brain barrier break down during epileptiform seizures induced by pentylentetrazol. *Neuro science Letters*, 96:179-184.
- [12] Bylund DB, Eikebburg DC, Hieble JE, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, et al (1994). Adrenergic receptor subtypes. *Pharmacol Rev*, 46:121–136.
- [13] Krupnick JG, Gurevich VV, Benovic JL (1997). Mechanism of quenching of phototransduction. Binding competition between arrestin and transducin for phosphorhodopsin. *J Biol Chem*, 272(29):18125–31
- [14] Wada K, Kiryu K, Kawata Y, Chiba T, Mizuno K, Okada M, et al (1997). Prognosis and clinical features of intractable epilepsy: a prospectivestudy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 51:233-35.
- [15] Adenosine A1 receptor-mediated endocytosis of AMPA receptors contributes to impairments in long-term potentiation (LTP) in the middle-aged rat hippocampus. *Neurochem Res*, 41:1085–1097
- [16] Parades GS, Otero RS, Alvers EM (1989). Experimental spike and wave discharges induced by pentyleneeterazol and tolerance to repeated injections: an electrophysiological and biochemica study. *Epilepsy Res*, 4:139-146
- [17] Mcdonald RL, Barker JL (1978). Different actions of anticonvulsant and anesthetic barbiturates revealed by use of cultured mammalian neurons. *Science*, 200:775- 77.
- [18] Reddy DS, Kuruba R (2013). Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. *Int J Mol Sci*, 14: 18284–318.
- [19] Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, et al (2011). Role of oxidative stress in epileptic seizures, *Neurochem Int*, 59: 122–37.
- [20] Scharfman H.E. (2007). The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7(4): 348-354.
- [21] Pitkanen A, Lukasiuk K (2009). Molecular and cellular basis ofepileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 14:16–25.
- [22] Leppik I.E (2006). Epilepsy: A Guide to Balancing Your Life. *American Academy of Neurology*.
- [23] Adams RDVM (1989). *Principles of neurology*, 4th edn.249–258
- [24] Meldrum BS, Bruton CJ (1992). Epilepsy. In: Greenfield’s neuropathology.1246–83

- [25] Patel M, Li QY (2003). Age dependence of seizure-induced oxidative stress. *Neuroscience*, 118:431–437
- [26] Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, Pittman QJ (2013a). Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol*, 244:11–21.
- [27] Akyüz E (2017). Deneysel Epilepsi Modelinde İçeri Doğrultucu Potasyum Kanallarının Kalpteki Rolü. *Doktora Tezi*, Marmara Tıp Fakültesi, İstanbul.
- [28] Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al (2011). The ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 52(7): 2–26.
- [29] Quintas R, Raggi A, Giovannetti AM, et al (2012). Psychosocial difficulties in people with epilepsy: a systematic review of literature from 2005 until 2010. *Epilepsy Behav*, 25: 60–67.
- [30] Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51: 883–90.
- [31] Newton CR, Garcia HH (2012). Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*, 380: 1193–201.
- [32] Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR (2011). Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 77: 1005–12.
- [33] Engel J (2006). Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*, 47:1558–1568
- [34] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981; 22: 489–501.
- [35] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989; 30: 389–99.
- [36] Fisher RS, Cross JH, D’Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58:531-42.
- [37] Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T (2015). Epilepsy: new advances. *Lancet*, 385: 884–98

- [38] Marangoz C (1997). Deneysel Epilepsi Modelleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi, 14(3): 147-186
- [39] Erkeç Ö (2014). Ratlarda Pentilentetrazol İle Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Yabani Hindiba'nın (Cichorium İntybus) Kan Ve Beyin Oksidatif Stres, Apoptozis, Genotoksisite Ve Dna Hasarı Üzerine Etkisinin İncelenmesi. *Doktora Tezi*, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- [40] Kandel ER, Schwartz JH, Jessell, TM (2012). *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, New York.
- [41] Güneş H (2017). Genetik Absans Epilepsili Koenzim Q10'nun Diken Dalga Deşarjlarına Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas.
- [42] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993). The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester. *Epilepsia*, 34: 453- 468.
- [43] Haddad N, Melikyan G, Al Hail H, Al Jurdi A, Aqeel F, Elzafarany A, et al (2016). Epilepsy in Qatar: causes, treatment and outcome. *Epilepsy Behav*, 62:98–102.
- [44] Bora I (2018). Epilepsi, Epilepside Medikal Tedavi. Nobel Tıp. İstanbul, *Epilepsi*, p. 639–716.
- [45] Saltık S (2014). Çocukluk Epilepsilerinde Tıbbi Tedavi. *Epilepsi*, 20(Ek 1):50-55
- [46] Bora İ, Takapılıoğlu Ö (2003). Epilepsi Tedavisinde Yeni Yönelimler. *Epilepsi*, 9(2):91-102.
- [47] Kayrak N, Özkara Ç, Saygı S, Veliöğlu S (2007). Epilepsi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği, Ankara.
- [48] Yeni N, Gürses C (2015). Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. Galenos Yayınevi, İstanbul.
- [49] Akdağ G, Algın D, Erdiñç O.O (2016). Epilepsi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38 (Özel Sayı 1): 35-41.
- [50] Kofke WA (2010). Anesthetic management of the patient with epilepsy or prior seizures. *Curr Opin Anaesthesiol*, 23:391-9.
- [51] Kelemen A, Barsi P, Eross L, Vajda J, Czirják S, Borbély C, et al (2006). Long-term outcome after temporal lobe surgery--prediction of late worsening of seizure control. *Seizure*, 15(1):49-55.
- [52] Bican Demir A, Bora İ (2014). Epilepsi Cerrahisinde Endikasyonlar ve Hastanın Hazırlanması. *Türk Nöroşir Derg*, 24(2):153-160.

- [53] Ren WHP (2009). Anesthetic management of epileptic pediatric patients. *Int Anesthesiol Clin*, 47:101-16.
- [54] Engel JJ, Schwartzkroin PA (2006). What Should Be Modeled. *Elsevier Academic Press*, 1-14.
- [55] Dhir A (2012). Pentylentetrazol (PTZ) Kindling Model of Epilepsy. *Current Protocols in Neuroscience*, 9-37.
- [56] De Deyn P.P, D'Hooge R, Marescau B, Pei Y.Q (1992). Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res*, 12:87-110.
- [57] Garcia M.E, Garcia Morales I, Matías Guiu J (2009). Experimental models in epilepsy. *Neurología*, 25(3): 181-188.
- [58] Bambal G, Çakıl D, Ekici F (2011). Deneysel epilepsi modelleri. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 2(1):118-123.
- [59] Pavlova TV, Yakovlev AA, Stepanichev MY, Mendzheritskii A, Gulyaeva NV (2004). Pentylentetrazole kindling induces activation of caspase-3 in the rat brain. *Neuroscience and behavioral physiology*, 34(1):45-47.
- [60] Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Progress in neurobiology*, 73(1):1-60.
- [61] Shandra AA, Godlevsky LS (2005). Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy. *In Kindling*, 6:49-59.
- [62] Mareš P, Kubová H (2006). Electrical stimulation-induced models of seizures. *Elsevier Academic Press*, 12:153-9
- [63] Goddard GV (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214(5092):1020-1021
- [64] Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH (2001). Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther*, 298:986-995.
- [65] Akdogan I, Yonguc NG (2011). Experimental epilepsy models and morphologic alterations of experimental epilepsy models in brain and hippocampus, underlying mechanisms of epilepsy. *InTech*, 15:269-282.
- [66] Racine R. J (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 32(3): 281-294.

- [67] Askamp J, Putten J.A.M. van M (2014). Mobile EEG in epilepsy. *International Journal of Psychophysiology*, 91:30–35.
- [68] Arslan G (2013). Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite Üzerine Gherelinin Gösterdiği İnhibitör Etkide Kanabinoid Cb1 Reseptörünün Etkisi. *Uzmanlık tezi*, Samsun.
- [69] Timofeeva OA, Gordon CJ (2001). Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist xotremorine. *Brain Research*, 893: 165- 177.
- [70] Andreassi JI (2000). *Psychophysiology Human Behavior and Physiological Response* (Fourth Ed), Lawrence Erlbaum Associates.
- [71] Desai R, Tailor A, Bhat T (2015). Effects of yoga on brain waves and structural activation: A review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 21:112-118.
- [72] Timofeeva OA, Gordon CJ (2002). EEG spectra, behavioral states and motor activity in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos. *Pharmacol biochem Behav*, 72(3): 669-79.
- [73] Ferri R, Cosentino F, Elia M, Musumeci SA, Marinig R, Bergonzi P (2001). Relationship between delta, sigma, beta and gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology*, 112: 2046- 2052.
- [74] Guyton AC, Hall JE (2007). *Textbook of medical physiology* (11th edition), 761- 768.
- [75] Basar E, Basar Eroglu C, Karakas S, Schürmann M (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol*, 39: 241–248.
- [76] Nayak A, Roy RJ, Sharma A (1994). Time-frequency spectral representation of the EEG as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Annals of Biomedical Engineering*, 22: 501
- [77] De la Vega C, Villanueva-Hernandez P, Prieto-Martín A (2006). Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Rev Neurol*, 42:159-68.
- [78] Pitkänen A, Lukasiuk K (2009). Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 14(1):16-25.
- [79] Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ (2013b). The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*, 69:16–24.

- [80] Engelborghs A, D'hooge R, De Deyn P.P (2000). Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol. Belg*,100:201-213.
- [81] Kumar A, Lalitha S, Mishra J (2013). Possible nitric oxide mechanism in the protective effect of hesperidin against pentylenetetrazole (PTZ)-induced kindling and associated cognitive dysfunction in mice. *Epilepsy & Behavior*, 29(1):103-111.
- [82] Berg AT, Millichap JJ (2013). The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*, 19: 571–597.
- [83] Ben-Ari Y, Cossart R (2000). Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress. *Trends Neurosci*, 23:580–587.
- [84] Blackshaw L, Page A, J. & Young R. L (2011). Metabotropic glutamate receptors as novel therapeutic targets on visceral sensory pathways. *Front Neurosci*, 5:1-7
- [85] Boron WF, Boulpaep EL (2012). *Medical Physiology*, 2e Updated Edition: with Student Consult Online Access. Elsevier Health Sciences.
- [86] X.F Figueroa, M.I Poblete, M.P Boric, et al. (2001). Clonidine-induced nitric oxide-dependent vasorelaxation mediated by endothelial alpha(2)-adrenoceptor activation. *Br J Pharmacol*, 134(95):7-968
- [87] Pupo AS, Minneman KP (2001). Adrenergic pharmacology: focus on the central nervous system. *CNS Spectr*, 6:656–662
- [88] Iversen LL, Iversen SD, Bloom FE, Roth RH (2009). Introduction to Neuropsychopharmacology. *Catecholamines*, 150-213.
- [89] Cooper JR, Bloom FE and Roth RH (1996). Norepinephrine and epinephrine, in *The Biochemical Basis of Neuropharmacology. House J ed*, 226–292.
- [90] Weinshenker D, Szot P, Nicole S, et al (2001). α_1 and β_2 Adrenoreceptor Agonists Inhibit Pentylenetetrazole- Induced Seizures in Mice Lacking Norepinephrine. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, 98:1042–1048.
- [91] Maletic V, Eramo A, Gwin K, et al. (2017). The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia. A Systematic Review. *Front Psychiatry*, 8: 42.
- [92] Callaghan DA, Schwark WS (1979). Involvement of catecholamines in kindled amygdaloid convulsions in the rat. *Neuropharmacology*, 18:541-545.

- [93] Jimenez-Rivera C, Voltura A, Weiss GK (1987). Effect of locus coeruleus stimulation on the development of kindled seizures. *Exp Neurol*, 95:13-20
- [94] McIntyre DC, Edson N, Chao G, Knowles V (1982). Differential effect of acute vs chronic desmethylimipramine on the rate of amygdala kindling. *Exp Neurol*, 78:158-166.
- [95] Ahlquist RP (1948). A study of the adrenergic receptors. *Am J Physiol*, 115:586-600.
- [96] Gellman RL, Kallianos JA, McNamara JO (1987). Alpha-2 receptors mediate an endogenous noradrenergic suppression of kindling development. *J Pharmacol Exp Ther*, 241:891-898.
- [97] Snapir A, Talke P, Posti J, et al (2009). Effects of nitric oxide synthase inhibition on dexmedetomidine-induced vasoconstriction in healthy human volunteers. *Br J Anaesth*, 102, pp. 38-46
- [98] Baran H, Sperk G, Hortnagl H, Sapetschnig G, Hornykiewicz O (1985). Alpha2-adrenoceptors modulate kainic acid-induced limbic seizures. *Eur. J. Pharmacol*, 113:263-269.
- [99] Amabeoku G, Chikuni O, Bwakura E (1994). Gamma amino butyric acid mediation of the anticonvulsant effect of clonidine on pentylenetetrazol-induced seizures in mice. *Pharmacol. Res*, 29:273-280.
- [100] Fitzgerald P (2010). Is elevated norepinephrine an etiological factor in some cases of epilepsy? *Seizure*, 19:311-318.
- [101] Valjakka A, Lukkarinen K, Koivisto E, et al (1991). Modulation of EEG rhythmicity and spike activity in the rat hippocampus by systemically administered tetrahydroamonoacridine, scopolamine and atipamezole. *Brain Res Bull*, 26:739-745.
- [102] Mori M, Nishizaki T, Okada Y (1992). Protective effect of adenosine on the anoxic damage of hippocampal slice. *Neuroscience*, 46:301-307.
- [103] Geiger JD, Nagy JI (1986). Distribution of adenosine deaminase activity in rat brain and spinal cord. *J Neurosci*, 6:2707-2714.
- [104] Yamamoto T, Geiger JD, Daddona PE, Nagy JI (1987). Subcellular, regional and immunohistochemical localization of adenosine deaminase in various species. *Brain Res Bull*, 19:473-484.
- [105] Manjunath S, Sakhare P.M (2009). Adenosine and adenosine receptors: newer the therapeutic perspective. *Indian J. Pharmacol*, 41:97-105.

- [106] Fredholm B. B, Ijzerman A. P, Jacobson K. A, Linden J (2001). International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol. Rev*, 53:527–552.
- [107] Costenla A.R, Cunha R.A, De Mendonça A (2010). Caffeine, adenosine receptors, and synaptic plasticity. *J. Alzheimer's Dis*, 20:25–34.
- [108] Synder F.F and Lukey T (1982). Kinetic considerations for the regulation of adenosine and deoxyadenosine metabolism in mouse and human tissues based on a thymocyte model. *Biochim. Biophys. Acta*, 696:299–307.
- [109] Pak M. A, Haas H. L, Decking U. K and Schrader J (1994). Inhibition of adenosine kinase increases endogenous adenosine and depresses neuronal activity in hippocampal slices. *Neuropharmacology*, 33:1049–1053.
- [110] Spychala J (2000). Tumor promoting functions of adenosine. *Pharmacol Ther*, 87:161–173.
- [111] Lee J. E, Cornell K. A, Riscoe M. K and Howell P. L (2001). Structure of E. coli 5_-methylthioadenosine/ S-adenosylhomocysteine nucleosidase reveals similarity to the purine nucleoside phosphorylases. *Structure*, 9:941–953.
- [112] Castillo C.A, Albasanz J.L, Leon D, Jordan J, Pallas M, Camins A, Martin M (2009). Age-related expression of adenosine receptors in brain from the senescence-accelerated mouse. *Exp Gerontol*, 44:453–461.
- [113] Sebastiao A.M, Cunha R.A, de Mendonca A, Ribeiro J.A (2000). Modification of adenosine modulation of synaptic transmission in the hippocampus of aged rats. *Br. J. Pharmacol*, 131:1629–1634.
- [114] Park J, Gupta RS (2008). Adenosine kinase and ribokinase - the RK family of proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65:2875–2896.
- [115] Geiger JD, Nagy JI (1987). Ontogenesis of adenosine deaminase activity in rat brain. *J Neurochem*, 48:147–153.
- [116] Boison D (2005). Adenosine and epilepsy: from therapeutic rationale to new therapeutic strategies. *Neuroscientist*, 11:25–36.
- [117] Olah ME, Stiles GL (1995). Adenosine receptor subtypes: characterization and therapeutic regulation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 35:581–606.
- [118] Trussell LO, Jackson MB (1985). Adenosine activated potassium conductance in cultured striatal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 82:4857–61.

- [119] Macdonald RL, Skerritt JH, Werz MA (1986). Adenosine agonists reduce voltage-dependent calcium conductance of Mouse sensory neurones in cell culture. *J. Physiol*, 370:75–90.
- [120] Marston HM, Finlayson K, Maemoto T, Olverman HJ, Akahane A, et al. (1998). Pharmacological characterization of a simple behavioral response mediated selectively by central adenosine A1 receptors, using in vivo and in vitro techniques. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 285:1023–30
- [121] Feoktistov I, Biaggioni I (1997). Adenosine A2B receptors. *Pharm. Rev*, 49:381–402
- [122] Macek TA, Schaffhauser H, Conn PJ (1998). Protein kinase C and A3 adenosine receptor activation inhibit presynaptic metabotropic glutamate receptor (mGluR) function and uncouple mGluRs from GTP-binding proteins. *J. Neurosci*, 18:6138–46.
- [123] Dunwiddie T.V, Masino S.A (2001). The role of regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu. Rev. Neurosci*, 24:31–55.
- [124] Cunha RA (2005). Neuroprotection by adenosine in the brain: from A1 receptor activation to A2A receptor blockade. *Purinergic Signaling*, 1:111–134.
- [125] Fedele DE, Li T, Lan JQ, Fredholm BB, Boison D (2006). Adenosine A1 receptors are crucial in keeping epileptic focus localized. *Exp Neurol*, 200:184–190.
- [126] Kochanek PM, Vagni VA, Janesko KL, Washington CB, Crumrine PK, Garman RH, et al (2006). Adenosine A1 receptor knockout mice develop lethal status epilepticus after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 26:565–575.
- [127] Rebola N, Rodrigues R, Lopes L, Richardson P, Oliveira C, Cunha R (2005). Adenosine A1 and A2A receptors are co-expressed in pyramidal neurons and co-localized in glutamatergic nerve terminals of the hippocampus. *Neuroscience*, 133:79–83.
- [128] Biber K, Klotz KN, Berger M et al (1997). Adenosine A1 receptor-mediated activation of phospholipase C in cultured astrocytes depends on the level of receptor expression. *J Neurosci*, 17: 4956–64. 18.
- [129] Gebicke-Haerter PJ, Christoffel F, Timmer J et al (1996). Both adenosine A1- and A2-receptors are required to stimulate microglial proliferation. *Neurochem Int*, 29: 37–42.

- [130] Cunha RA (2001). Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: Different roles, different sources and different receptors. *Neurochem Int*, 38: 107Y25.
- [131] Dunwiddie TV (1999b). Adenosine and suppression of seizures. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1001–10.
- [132] Barraco RA, Swanson TH, Phillis JW, Berman RF (1984). Anticonvulsant effects of adenosine analogues on amygdaloid-kindled seizures in rats. *Neurosci. Lett*, 46:317–22.
- [133] Alzheimer C, Sutor B, ten Bruggencate G (1989). Transient and selective blockade of adenosine A1-receptors by 8-cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine (DPCPX) causes sustained epileptiform activity in hippocampal CA3 neurons of guinea pigs. *Neurosci. Lett*, 99:107–12.
- [134] Dragunow M (1988). Purinergic mechanisms in epilepsy. *Prog. Neurobiol*, 31:85–108.
- [135] Murray TF, Franklin PH, Zhang G, Tripp E (1992). A1 adenosine receptors express seizure- suppressant activity in the rat prepiriform cortex. *Epilepsy Res. Suppl*, 8:255–61.
- [136] Rosim F.E, Persike D.S, Nehlig A, Amorim R.P, de Oliveira D.M, Fernandes M.J (2011). Differential neuroprotection by A(1) receptor activation and A(2A) receptor inhibition following pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 22:207–213.
- [137] Dulla CG, Frenguelli BG, Staley KJ, Masino SA (2009). Intracellular acidification causes adenosine release during states of hyperexcitability in the hippocampus. *Journal of Neurophysiology*, 102:1984–1993.
- [138] Van Gompel JJ, Bower MR, Worrell GA, Stead M, Chang SY, Goerss SJ, et al (2014). Increased cortical extracellular adenosine correlates with seizure termination. *Epilepsia*, 55:233–244.
- [139] Ilie A, Raimondo JV, Akerman CJ (2012). Adenosine release during seizures attenuates GABAA receptor-mediated depolarization. *Journal of Neuroscience*, 32:5321–5332.
- [140] Lovatt D, Xu Q, Liu W, Takano T, Smith NA, Schnermann J, et al (2012). Neuronal adenosine release, and not astrocytic ATP release, mediates feedback inhibition of excitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109:6265–6270.

- [141] Morgan J.I, Cohen D.R, Hempstead J.L, Curran T (1987). Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure. *Science*, 237(4811):192-197.
- [142] Turunç S.E (2007). Kainik asit aracılı eksitotoksitedehücreyel redoks düzeyleri ve c-fos mrna ekspresyonu. *Yüksek LisansTezi*, İzmir.
- [143] Kiessling M, Gass P (1993). Immediate early gene expression in experimental epilepsy. *Brain Pathol*, 3:381–393.
- [144] Morgan J.I, Curran T. (1991). Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. *Annual Review of Neuroscience*, 14:421-451.
- [145] Chiu R, Boyle W.J, Meek J, Smeal T, Hunter T, Karin M (1988). The c-fos protein interacts with c-Jun/AP-1 to stimulate transcription of AP-1 responsive genes. *Cell*, 54:541–552.
- [146] Pennypacker K. R (1995). AP-1 transcription factor complexes in CNS disorders and development. *J. Fla. Med. Assoc*, 82:551–554.
- [147] Zerial M, Toschi L, Ryseck R.P, Schuermann M, Müller R, Bravo, R (1989). The product of a novel growth factor activated gene, fos B, interacts with JUN proteins enhancing their DNA binding activity. *The EMBO Journal*, 8(3):805-813.
- [148] Saffen D.W, Cole A.J, Worley P.F, Christy B.A, Ryder K, Baraban J.M (1988). Convulsant-induced increase in transcription factor messenger RNAs in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(20):7795-7799.
- [149] Abraham W.C, Mason S.E, Demmer J, Williams J.M, Richardson C.L, Tate W.P, et al (1993). Correlations between immediate early gene induction and the persistence of longterm potentiation. *Neuroscience*, 56: 717-727.
- [150] Simler S, Hirsch E, Danober L, Motte J, Vergnes M, Marescaux C (1994). c-fos expression after single and kindled audiogenic seizures in Wistar rats. *Neurosci. Lett*, 175:557–563.
- [151] Erdtmann-Vourliotis M, Riechert U, Mayer P, Grecksch G, Höllt V (1997). Pentylentetrazole (PTZ)-induced c-fos expression in the brain of kindled rats is suppressed by naloxone. *Naunym-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*, 355R36.
- [152] Oo T.F, Henchcliffe C, James D, Burke R.E (1999). Expression of c-fos, c-jun, and c-jun N-terminal kinase (JNK) in a developmental model of induced

- apoptotic death in neurons of the substantia nigra. *J Neurochem*, 72(2): 5575-5564.
- [153] J. Szyndler P, Maciejak D (2009). Mapping of c-fos expression in the rat brain during the evolution of pentylenetetrazol-kindled seizures. *Epilepsy and Behavior*, 16(2):216–224.
- [154] Goodenough S, Davidson M, Chen W, Beckmann A, Pujic Z, Otsuki M, Matsumoto I, Wilce P (1997). Immediate early gene expression and delayed cell death in limbic areas of the rat brain after kainic acid treatment and recovery in the cold. *Exp Neurol*, 145: 451- 461.
- [155] Stafstrom CE, Rho JM (2012). Neurophysiology of seizures and epilepsy. *Swaiman's Pediatric Neurology, Principles and Practice*, p. 711–26.
- [156] Engel J, Pedley TA (1997). *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia, p. 1-3.
- [157] Loscher W, Kohling R (2012). Functional, metabolic, and synaptic changes after seizures as potential targets for antiepileptic therapy. *Epilepsy Behav*, 19:105–13.
- [158] Szot P, Lester M, Laughlin M.L, Palmiter R.D, Liles L.C (2004). The anticonvulsant and proconvulsant effects of alpha2-adrenoreceptor agonists are mediated by distinct populations of alpha-2A-adrenoreceptors. *Neuroscience*, 126: 795–803.
- [159] Arnsten AF, Steere JC, Teutsch DJ, Li BM (1998). Nonadrenergic influences on pre-frontal cortical cognitive function opposing actions at postjunctional alpha 1 versus alpha 2 receptors. *Adv Pharmacol*, 42:764–767.
- [160] Oishi R, Suenaga N, Hidaka T and Fukuda T (1979). The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of pentylenetetrazol convulsions in mice. *J Pharm Pharmacol*, 31:709–710.
- [161] Weiss R, Tomasula JJ and Sotolongo JR (1990). The effect of an alpha-2 agonist on bladder function and cord histology after spinal cord injury. *J Urol*, 144(6):1527-1530.
- [162] Szot P, Lester M, Laughlin M.L, Palmiter R.D, et al (2004). The anticonvulsant and proconvulsant effects of a2-adrenoreceptor agonists are mediated by distinct populations of a2A-adrenoreceptors. *Neuroscience*, 126: 795–803
- [163] Corda MG, Orlandi M, Lecca D, Carboni G, et al (1991). Pentylenetetrazol-induced kindling in rats: effect of GABA function inhibitors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40(2): 329-333.

- [164] Kulkarni SK (1981). Actions of clonidine on convulsions and behaviour. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 252:124–32.
- [165] Fletcher A, Forster EA (1988). A proconvulsant action of selective alpha 2-adrenoceptor antagonists. *Eur J Pharmacol*, 151:27–34.
- [166] Halonen T, Kotti T, Tuunanen J, Toppinen A, Miettinen R, Riekkinen PJ (1995). α 2-Adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, protects against kainic acid-induced convulsions and neuronal damage. *Brain Res*, 693, 217–224.
- [167] Moezi L, Mansoori E, Niknahad H, Shafaroodi H (2014). The role of alpha-2 adrenoceptors in the anticonvulsant effects of adenosine on pentylentetrazole-induced seizure threshold in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 126:36–42.
- [168] Homayoun H, Khavandgar S, Dehpour A.R (2002a). The role of alpha2-adrenoceptors in the modulatory effects of morphine on seizure susceptibility in mice. *Epilepsia*, 43:797—804.
- [169] Lazarova M, Bendotti C, Samanin R (1984). Evidence that the dorsal raphe area is involved in the effect of clonidine against pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Naunyn Schmiede-bergs Arch Pharmacol*, 325:12-6.
- [170] Mirsky MAZ, Rossell LA, McPherson RW, et al (1994). Dexmedetomidine decreases seizures threshold in a rat model of experimental generalized epilepsy. *Anesthesiology*, 8(I):1422-28
- [171] Shafaroodi H, Moezi L, Bahremand A, Dehpour AR (2013). The role of α 2-adrenoceptors in the anti-convulsant effects of cannabinoids on pentylentetrazole-induced seizure threshold in mice. *Eur J Pharmacol*, 714:1–6
- [172] Tacke U, Kolonen S (1984). The effect of clonidine and yohimbine on audiogenic seizures (AGS) in rats. *Pharmacol Res Commun*, 16:1019–1030
- [173] Ruffolo R.R, Hieble J.P (1994). Alpha-adrenoceptors. *Pharmacol.Ther*, 61:1–64.
- [174] Papanicolaou J, Summers R.J, Vajda F. J, Louis W.J (1982a). Anticonvulsant effects of clonidine mediated through central alpha2- adrenoceptors. *Eur J Pharmacol*, 77:163 – 166.
- [175] Savola J.M and Virtanen R (1991). Central α 2-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine. *Eur. J. Pharmacol*, 195:193-19.
- [176] Maier C, Steinberg G.K, Sun G.H, Zhi G.T and Maze M (1993). Neuroprotection by the α 2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 79:306-312.

- [177] Freund T.F, Ylinen A, Miettinen R, Pitk~inen A, et al (1991). Pattern of neuronal death in the rat hippocampus after status epilepticus. Relationship to calcium binding protein content and ischemic vulnerability. *Brain Res. Bull*, 28:27-38.
- [178] M Ghasemi, N Mehranfard (2018). Mechanisms underlying anticonvulsant and proconvulsant actions of norepinephrine. *Neuropharmacology*, 137:297-308.
- [179] Phillis JW, Wu PH (1981). The role of adenosine and its nucleotides in central synaptic transmission. *Prog Neurobiol*, 16:187-239.
- [180] Klotz KN, Quitterer U, Englert M (2000). Effector coupling of human A3 adenosine receptors. *Drug Dev Res*, 50:80.
- [181] Siggins GR, Schubert P (1981). Adenosine depression of hippocampal neurons in vitro: an intracellular study of dose-dependent actions on synaptic and membrane potentials. *Neurosci Lett*, 23:55-60.
- [182] Dragunow M, Goddard GV, Lavery R (1985). Is adenosine an endogenous anticonvulsant? *Epilepsia*, 26:480-7.
- [183] Schrader J, Wahl M, Kuschinsky W, Kreutzberg GW (1980). Increase of adenosine content in cerebral cortex of the cat during bicuculline-induced seizure. *Pflugers Arch*, 387:245-51.
- [184] Klinger M, Freissmuth M, Nanoff C (2002). Adenosine receptors: G protein-mediated signalling and the role of accessory proteins. *Cell Signal*, 14:99-108.
- [185] Weltha L, Reemmer J, Boison D (2018). The role of adenosine in epilepsy. *Brain Res Bull*, 20.
- [186] Boison D (2013). Adenosine kinase: exploitation for therapeutic gain. *Pharmacol. Rev*, 65, 906-943.
- [187] Kovács Z, Slézia A, Bali ZK, et al (2013). Uridine modulates neuronal activity and inhibits spike-wave discharges of absence epileptic Long Evans and Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats. *Brain Res Bull*, 97:16-23.
- [188] Von Lubitz DK, Paul IA, Carter M, Jacobson KA (1993). Effects of N6-cyclopentyl adenosine and 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine on N-methyl-D-aspartate induced seizures in mice. *Eur J Pharmacol*, 249:265-70.
- [189] Porkka-Heiskanen T (1999). Adenosine in sleep and wakefulness. *Ann Med*, 31(2): 125-9.
- [190] Huston JP, Haas HL, Boix F (1996). Extracellular adenosine levels in neostriatum and hippocampus during rest and activity periods of rats. *Neuroscience*, 73(1):99-107.

- [191] Chen JF, Huang Z, Ma J (1999). A(2A) adenosine receptor deficiency attenuates brain injury induced by transient focal ischemia in mice. *J Neurosci*, 19(21):9192-200.
- [192] Ledent C, Vaugeois JM, Schiffmann SN (1997). Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor. *Nature*, 388 (6643):674-8.
- [193] Borycz J, Pereira MF, Melani A (2007). Differential glutamate-dependent and glutamate-independent adenosine A1 receptor-mediated modulation of dopamine release in different striatal compartments. *J Neurochem*, 101(2):355-63.
- [194] Seeman P, Kapur S (2000). Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(14):7673-5.
- [195] Fuxe K, Ferré S, Genedani S (2007). Adenosine receptor-dopamine receptor interactions in the basal ganglia and their relevance for brain function. *Physiol Behav*, 92(1-2):210-7.
- [196] Carrettiero DC, Almeida RS, Fior-Chadi DR (2008). Adenosine modulates alpha2-adrenergic receptors within specific subnuclei of the nucleus tractus solitarius in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*, 31:2177-86.
- [197] Maitre M, Chesielski L, Lehmann A, Kempf E, Mandel P (1974). Protective effect of adenosine and nicotinamide against audiogenic seizure. *Biochem Pharmacol*, 23:2807-16.
- [198] Lee KS, Schubert P, Heinemann U (1984). The anticonvulsive action of adenosine: a postsynaptic, dendritic action by a possible endogenous anticonvulsant. *Brain Res*, 321:160-4.
- [199] Dunwiddie TV, Worth T (1982). Sedative and anticonvulsant effects of adenosine analogs in mouse and rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 220:70-6.
- [200] Dragunow M, Robertson HA (1987). 8-cyclopentyl 1,3-dimethylxanthine prolongs epileptic seizures in rats. *Brain Res*, 417:377-9.
- [201] Uzbay TI (2008). Tianeptine: potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:915-24.
- [202] Amorim BO, Hamani C, Ferreira E, et al (2016). Effects of A1 receptor agonist/antagonist on spontaneous seizures in pilocarpine-induced epileptic rats. *Epilepsy Behav*, 61: 168-173.

- [203] Gomes C, Kaster M, Tomé A, Agostinho P, Cunha R (2011). Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 1808:1380–99.
- [204] Brundage JM, Dunwiddie TV (1996). Modulation of excitatory synaptic transmission by adenosine released from single hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci*, 16(18):5603-12.
- [205] Corradetti R, Conte G.L, Moroni F, Passiani M.B, Pepeu G (1984). Adenosine decreases aspartate and glutamate release from rat hippocampal slices. *Eur. J. Pharmacol*, 104:19–26.
- [206] Fedele DE, Li T, Lan JQ, Fredholm BB, Boison D (2006). Adenosine A1 receptors are crucial in keeping an epileptic focus localized. *Exp Neurol*, 200: 184–190.
- [207] Meldrum B. S. (1985) .GABA and other amino acids. In *Antiepileptic Drugs (Handbook of Experimental Pharmacology)*, 74:153-188.
- [208] De Sarro G, Russo E, Ferreri G (2004). Seizure susceptibility to various convulsant stimuli of knockout interleukin-6 mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 77(4):761-6.
- [209] Ochiishi T, Takita M, Ikemoto M (1999). Immunohistochemical analysis on the role of adenosine A1 receptors in epilepsy. *Neuroreport*, 10(17):3535-41.
- [210] Blair RE, Sombati S, Lawrence DC, McCay BD, DeLorenzo RJ (2004). Epileptogenesis causes acute and chronic increases in GABAA receptor endocytosis that contributes to the induction and maintenance of seizures in the hippocampal culture model of acquired epilepsy. *JPET*, 310:871-880.
- [211] De la Vega C, Villanueva-Hernandez P, Prieto-Martín A (2006). Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Rev Neurol*, 42:159-68.
- [212] Rowley H.L, Martin K.F, Marsden C.A (1995). Decreased GABA release following tonic-clonic seizures is associated with an increase in extracellular glutamate in rat hippocampus in vivo. *Neuroscience*, 68: 415-422.
- [213] Green A. R, Minchin M.C.W and Vincent N. D (1987). Inhibition of GABA release from slices prepared from several brain regions of rats at various times following a convulsion. *Br. J. Pharmac*, 92:13-18.

- [214] Sehar N, Agarwal N.B, Vohora D and Raisuddin S (2015). Atorvastatin prevents development of kindling by modulating hippocampal levels of dopamine, glutamate, and GABA in mice. *Epilepsy Behav*, 42:48–53.
- [215] Valtonen P, Haapalinna A, Riekkinen P, Haionen T (1995). Effect of alfa-2-adrenergic drugs dexmedetomidine and atipamezole on extracellular amino acid levels in vivo. *Eur J Pharmacol*, 285:239-46.
- [216] Keklikoğlu N (2004). C-fos gene and fos proteins. *Cerrahpaşa J Med*, 35:1-6.
- [217] Willoughby J.O, Mackenzie L, Medvedev A, Hiscock J.J (1997). Fos induction following systemic kainic acid: Early expression in hippocampus and later widespread expression correlated with seizure. *Neuroscience*, 77(2): 379-392.
- [218] Turunç E.S (2007). Kainik asit aracılı eksitotoksistide hücrel redoks düzeyleri ve c-fos mrna ekspresyonu. *Yüksek Lisans Tezi*. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İzmir.
- [219] Malhi S.M, Jawed H, Hanif F, Ashraf M, Zubair F, et al (2014). Modulation of c-fos and BDNF protein expression in pentylenetetrazolkindled mice following the treatment with novel antiepileptic compound HHL-6. *Biomed Research International*, 876712.
- [220] Erdtmann-Vourliotis M, Riechter U, Mayer P, Grecksch G, Höllt V (1998). Pentylenetetrazol (PTZ)-induced c-fos expression in the hippocampus of kindled rats is suppressed by concomitant treatment with naloxone. *Brain Res*, 792: 299–308.
- [221] Motte JE, da Silva Fernandes MJ, Marescaux C, Nehlig A (1997). Effects of pentylenetetrazolinduced status epilepticus on c-fos and HSP72 immunoreactivity in the immature rat brain. *Mol Brain Res*, 50:79–84.
- [222] Bing G, Stone E.A, Zhang Y, and Filer D(1992). Immunohistochemical studies of noradrenergic-induced expression of c-fos in the rat CNS. *Brain Res*, 592:57-62.

EKLER

Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

05.12.2016

Sayı : 65202830-050.04.04-00
Konu : Etik Kurul Kararı.

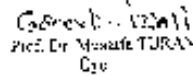
Sayın

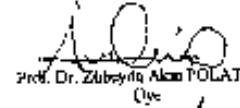
Doç.Dr. Ercan ÖZDEMİR
Tıp Fakültesi
Fizyoloji A.B.D

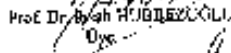
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 05.12.2016 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

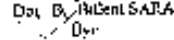
Doç.Dr. Ercan ÖZDEMİR'in yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Yrd.Doç.Dr. Gökhan ARSLAN, Yrd.Doç Dr. Erkan GÜMÜŞ, Arş.Gör.Dr.İsmail SARI, Arş.Gör. Ahmet Şevki TAŞKIRAN, Öğr.Gör.Arzuhan ÇETİNDAG'ın 24.11.2016 tarih ve 95 sayılı "Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulmuş Epilepsi Modelinde Alfa Adrenerjik ve Adenozin Reseptörlerin Epilepsi Mekanizmaları Üzerine Etkilerinin Araştırılması." isimli Doktora Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.

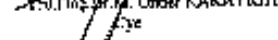

Prof. Dr. Eryil LUT
Üye

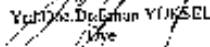

Görevli Üyesi
Prof. Dr. Mustafa TURAN
Üye

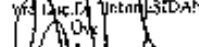

Prof. Dr. Zubeyir Alan POLAT
Üye

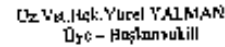

Prof. Dr. Ayhan H. BİLİR
Üye

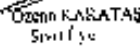

Doç. Dr. Hüseyin SARAC
Üye

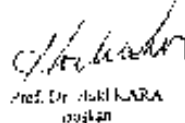

Yrd. Doç. Dr. M. Önder KARAYİĞİT
Üye

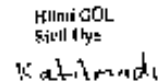

Yrd. Doç. Dr. Emin YÜKSEL
Üye


Yrd. Doç. Dr. İntan SİDAN
Üye


Öz. Vat. Hak. Yücel YALMAN
Üye - Başkanvekil


Özgen KARATAŞ
Sivri Üye


Prof. Dr. Haki KARA
Başkan


Hilmi GÖL
Sivri Üye
Kاتبندی

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	ARZUHAN ÇETİNDAG ÇİLTAŞ
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas-1986
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Suşehri Sağlık Yüksekokulu
E-posta Adresi	acetindag@cumhuriyet.edu.tr

Eğitim ve Akademik Durumu

Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2008
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D, 2013
Ünvan	Öğretim Görevlisi

Yayınlar

Çetindağ A, Taşkın Yılmaz F, Vıçıl S, Başlı M, Arslan SA (2018). Views of Nursing Students on Basic Medical Sciences Courses. Educational Research in Medical Sciences, 7(1):e80220.

Taskiran AS, Gumus E, Gunes H, Cetindag A, Ozdemir E (2018). The Protective Effects of Vitamin B 12 on Pentylene-tetrazole-Induced Seizures in Rats. Anat Physiol Biochem Int J, 4(1):1-5.

Golbasi Z, Kaya D, Cetindag A, Capik E, Aydogan S (2011). Smoking prevalence and associated attitudes among high school students in Turkey. Asian Pacific J Cancer Prev, 12(5):1313-6.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler.

Taşkın Yılmaz F, Çetindağ A, Çetin D, İnal B (2018). Toplumun sağlık çalışanlarına uygulanan şiddete ilişkin görüşleri. 17. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi (Sözel Bildiri).

Taşkıran AŞ, Gümüş E, Güneş H, Çetindağ A, Özdemir E, Arslan G (2017). Sıçanlarda Vitamin B12'nin Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epileptik Nöbetler Üzerine Etkisi. 15. Ulusal Sinir Bilim Kongresi (Özet Bildir/Poster).

Çetindağ A, Taşkın Yılmaz F, Vıçıl S, Başlı M, Arslan SA (2017). Hemşirelik öğrencilerinin temel tıp bilimleri derslerine ilişkin görüşleri. 16. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi (Özet Bildir/Poster).

Taşkın Yılmaz F, Başlı M, Öksüz B, Çetindağ A, Yeşildağ B (2017). Hemşirelik öğrencilerinin etik duyarlılıkları ve mesleki değerleri: Hemşireler ile karşılaştırmalı bir çalışma. 16. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi(Sözel Bildiri).

Çetindağ A, Özdemir E, Boztosun A (2013). Gebe Kadınlarda Trimesterlere Göre Serum Anjiogenik Ve Antianjiyogenik Faktör Düzeyleri. 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi, (Özet Bildir/Poster).

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

Çetindağ A, Yılmaz A, Yıldız E, Tuğut N. Hemşirelik Öğrencilerinin Probiyotik Ürünler Hakkındaki Bilgi Düzeyleri İle Probiyotik Besin Tüketme Durumları Arasındaki İlişki. I. Uluslararası Battalgazi Multidisipliner Çalışmalar Kongresi, 7-9 Aralık 2018, Malatya, Sözel Bildiri.

Sertifika

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi Temel Moleküler Biyoloji Kurs (2019)

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eğiticinin Eğitimi Sertifikası (2018)

Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü PCR Temelli Genetik Analiz Yaklaşımlar (2018)

Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (2013).

İs Tecrübesi

Sivas Alibaba ASM Hemşire 2010-2014

Cumhuriyet Üniversitesi Öğretim Görevlisi 2014-