



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

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE SOMON
KALSİTONİNİN EPİLEPTİK NÖBETLER,
EPİLEPTOGENEZ VE NÖBET SONRASI OLUŞAN
HİPOKAMPAL NÖRON HASARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

AHMET ŞEVKİ TAŞKIRAN

DOKTORA TEZİ

ORTAK FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ERCAN ÖZDEMİR**

SIVAS-2019

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

**SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE SOMON
KALSİTONİNİN EPİLEPTİK NÖBETLER,
EPİLEPTOGENEZ VE NÖBET SONRASI OLUŞAN
HİPOKAMPAL NÖRON HASARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

AHMET ŞEVKİ TAŞKIRAN

DOKTORA TEZİ

ORTAK FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ERCAN ÖZDEMİR**

SİVAS-2019

“Sıçanlarda Pentilentetrazol İle Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Somon Kalsitoninin Epileptik Nöbetler, Epileptogenez ve Nöbet Sonrası Oluşan Hipokampal Nöron Hasarı Üzerine Etkileri ” 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	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Kemal FİLİZ	
Üye (Danışman)	Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR	

ONAY

Bu tez çalışması, 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.

Bu alışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (CÜBAP Proje No: T-782)

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tez aşamasında değerli bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren akademik gelişimime büyük katkı sağlayan çok değerli hocam Doç.Dr.Ercan ÖZDEMİR'e

Histoloji çalışmalarımın tamamlanmasında çok büyük emeği olan Dr.Öğr.Üyesi. Erkan GÜMÜŞ'e

Biyokimya çalışmalarında büyük katkılarından dolayı Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ERGÜL'e

Katkı ve desteklerinden dolayı Doç.Dr.Sema TULAY KÖZ'e, Doç.Dr Ayşe DEMİRKAZIK'a, Doç.Dr.Recep AKKAYA'ya, Dr.Öğr.Üyesi.Ahmet Kemal FİLİZ'e ve Dr.Öğr.Üyesi.Sebahattin KARABULUT'a

Desteklerini esirgemeyen bölüm arkadaşlarım Dr.Öğr.Üyesi.Arzuhan ÇETİNDAG ÇİLTAS'a, Dr.Bilal ŞAHİN'e, Arş.Gör.Handan GÜNEŞ'e ,Doktora Öğr.Ayşegül ÖZTÜRK'e, Kader GÜLMEZ'e ve Mustafa ULU'ya

Her zaman yanımda olan beni destekleyen annem, babam ve ablalarıma,

Akademik kariyerim boyunca kahrımı çeken can yoldaşım eşim Rukiye Betül TAŞKIRAN'a ve oğlum Hubeyb Atıf TAŞKIRAN'a

Çok teşekkür ederim.

Dr.Ahmet Şevki TAŞKIRAN

ÖZET

SIÇANLARDA PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN DENEYSSEL EPİLEPSİ MODELİNDE SOMON KALSİTONİNİN EPİLEPTİK NÖBETLER, EPİLEPTOGENEZ VE NÖBET SONRASI OLUŞAN HİPOKAMPAL NÖRON HASARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Ahmet Şevki TAŞKIRAN

Doktora Tezi

Ortak Fizyoloji Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

2019, 128 sayfa

Güncel nöro bilim çalışmalarıyla, somon kalsitoninin kalsiyum düzenleyici mekanizmalar aracılığıyla sinir sistemi üzerine etkileri ortaya konmuştur. Bu araştırmada amacımız, pentilentetrazol (PTZ) ile deneysel epilepsi modeli oluşturulan sıçanlarda somon kalsitoninin epileptik nöbetler, epileptogenez ve nöbet sonrası oluşan hipokampal hasar üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmada 88 adet 230-250 g ağırlığında erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Deney prosedürü iki aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada sıçanlara pentilentetrazol (PTZ, 35 mg/kg, i.p.) ile kronik epilepsi indüklemesi yapıldıktan sonra elektrokortigram (ECoG) kaydı için kafataslarına elektrotlar yerleştirilerek farklı dozlarda (25, 50 ve 100 µg/kg) somon kalsitoninin epileptik nöbetler üzerine etkisi elektrofizyolojik açıdan değerlendirildi. İkinci aşamada sıçanlara her bir pentilentetrazol öncesi etkin doz olarak bulunan 50 µg/kg somon kalsitonin uygulanarak epileptogenez üzerine etkisi değerlendirildi. Her iki aşamada da somon kalsitonin 100 mg/kg etosüksimid ile kombine edildi. Epileptogenez sonrası hayvanların beyin ve serumlarında eksitasyon-inhibisyon (glutamat ve GABA), oksidatif stress (Tiyobarbitürik asit reaktif substans, TBARS, süreroksit dismutaz, SOD ve katalaz) ve inflamatuvar (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) belirteçler ELISA yöntemi ile ölçüldü. Beyin dokuları hematoksiyozin ve toluidine blue ile boyanarak hipokampal nöronal hasar histopatolojik açıdan değerlendirildi.

Bulgular somon kalsitoninin 50 µg/kg dozunda antiepileptik özelliğe sahip olduğunu ve etosüksimidin antiepileptik etkinliğini güçlendirdiğini gösterdi ($p < 0,05$). Bununla birlikte somon kalsitonin epileptogenez gelişimini önledi ve etosüksimidin antiepileptogenez

etkisini arttırdı ($p<0,05$). Hem somon kalsitonin hem de etosüksimid epileptogenez sonrası beyin ve serumda glutamat seviyesini düşürürken ($p<0,05$), GABA seviyelerini yükseltti ($p<0,05$). Ayrıca her iki ajan beyin ve serumda TBARS düzeylerini azalttı ($p<0,05$). Buna ek olarak somon kalsitonin ile etosüksimid kombinasyonu beyin ve serumda SOD ve katalaz seviyelerini arttırdı ($p<0,05$). Diğer yandan her iki molekülde serumda TNF- α düzeylerini düşürdü ($p<0,05$). Bunun yanı sıra somon kalsitonin beyin ve serumda IL-1 β düzeylerini normale çevirdi ($p<0,05$) ve serumda IL-6 seviyesini azalttı ($p<0,05$). Histopatolojik deneyler somon kalsitoninin tüm hipokampal bölgelerde nöronal hasarı azalttığı ve etosüksimidin nöron koruyucu etkisini arttırdığı görüldü ($p<0,05$).

Sonuç olarak, somon kalsitoninin antiepileptik, antiepileptogenik ve nöroprotektif etkiye sahip olduğu ve bu etkilerini eksitasyon-inhibisyon, oksidatif stress ve nöroinflamatuvar sistemler üzerinden gerçekleştirdiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Epileptogenez, Hipokampal Nöronal Hasar, Pentilentetrazol, Somon Kalsitonin

ABSTRACT

THE EFFECTS OF SALMON CALCITONIN ON EPILEPTIC SEIZURES, EPILEPOGENESIS AND POST-SEIZURE HIPPOCAMPAL NEURONAL DAMAGE IN PENTYLENETETRAZOL INDUCED EPILEPSY MODEL IN RATS

Ahmet Şevki TAŞKIRAN

PhD Thesis

Department of Physiology

Supervisor: Assoc. Prof. Ercan ÖZDEMİR

2019, 128 pages

According to recent neuroscience studies, the effects of salmon calcitonin on the nervous system through calcium regulating mechanisms have been demonstrated. The aim of this study was to investigate the effect of salmon calcitonin on epileptic seizure, epileptogenesis and post-seizure hippocampal neuronal damage in pentilentetrazole (PTZ) induced epilepsy model in rats.

In this study, 88 male Wistar Albino rats weighing 230-250 g were used. The test procedure was carried out in two stages. In the first stage, after the epileptic induction of rats with pentilentetrazole (PTZ, 35 mg / kg, i.p.), electrodes were placed for electrocortigram (ECoG) recording and the effect of salmon calcitonin at different doses (25, 50 and 100 µg/kg) on epileptic seizures was evaluated electrophysiologically. In the second stage, 50 µg/kg salmon calcitonin was administered to rats before each pentilentetrazole and its effect on epileptogenesis was evaluated. In both stages, salmon calcitonin combined with 100 mg/kg ethosuximide for pathway evaluation. Excitation-inhibition (glutamate and GABA), oxidative stress (Thiobarbituric acid reactive substance, TBARS, superoxide dismutase, SOD and catalase) and inflammatory (TNF- α , IL-1 β and IL-6) markers were measured in the second group in the brain and serum by using ELISA method. Brain tissues were stained with hematoxylin&eosin and toluidine blue and hippocampal neuronal damage was evaluated histopathologically.

The results showed that salmon calcitonin had antiepileptic effect at the dose of 50 µg/kg and improved the antiepileptic effect of ethosuximide ($p<0.05$). In addition, salmon calcitonin prevented the development of epileptogenesis and increased the antiepileptogenic effect of ethosuximide ($p<0.05$). Both salmon calcitonin and ethosuximide decreased

glutamate levels ($p < 0.05$), and increased GABA levels in brain and serum after epileptogenesis ($p < 0.05$). Furthermore, both agents reduced TBARS levels in the brain and serum ($p < 0.05$). In addition, salmon calcitonin and combination increased SOD and catalase levels in the brain and serum ($p < 0.05$). On the other hand, both molecules decreased TNF- α levels in serum ($p < 0.05$). Moreover, salmon calcitonin normalized IL-1 β levels in the brain and serum ($p < 0.05$) and decreased IL-6 levels in serum ($p < 0.05$). Histopathologically, salmon calcitonin decreased neuronal damage in all hippocampal regions and improved the neuroprotective effect of ethosuximide ($p < 0.05$).

In conclusion, salmon calcitonin has antiepileptic, antiepileptogenic and neuroprotective effects. The results showed that salmon calcitonin exerts its effects on excitation, inhibition, oxidative stress and neuroinflammatory systems.

Keywords: Epilepsy, Epileptogenesis, Hippocampal Neuronal Damage, Pentylentetrazole, Salmon Calcitonin

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xv
KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1. TARİHÇE.....	4
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.1.3. SINIFLANDIRMA.....	6
2.1.4. TEDAVİ	13
2.1.5. ETİYOLOJİ.....	17
2.1.6. PATOFİZYOLOJİ.....	17
2.2. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ	32
2.3. KALSİTONİNLER.....	38
2.3.1. İNSAN KALSİTONİNİ	41
2.3.2. SOMON KALSİTONİNİ.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Deney Hayvanları.....	45

3.2. Deney Grupları.....	45
3.3. Deney Süreci	49
3.3.1. Birinci Aşamanın Deney Süreci	49
3.3.2. İkinci Aşamanın Deney Süreci	50
3.4. PTZ ile Tutuşma (Kindling) Modeli Epilepsi Oluşturma Protokolü	51
3.5. Sterotaksik Uygulama	53
3.6. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi	55
3.7. Biyokimyasal Ölçümler	58
3.7.1. Glutamat, Gama Amino Bütirik Asit (GABA), Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans (TBARS), Süreroksit Dismutaz (SOD), Katalaz (KAT), Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α), İnterlökin-1 Beta (IL-1 β) ve İnterlökin-6 (IL-6) Seviyesi Ölçümü	59
3.7.2. Total Protein Ölçümü	60
3.8. Histopatolojik Değerlendirme.....	61
3.8.1. Dokuların Boyamaya Hazırlanması	62
3.8.2. Hematoksilen-Eozin(H&E) ve Toluidin Blue Boyama İle Hipokampusun Değerlendirilmesi	63
3.9. İstatistiksel Değerlendirme.....	64
4. BULGULAR.....	65
4.1. Epileptik Nöbet Bulguları	65
4.1.1. Modifiye Racine Skalası'na Göre Nöbet Evreleri.....	65
4.1.2. Grupların İlk Miyokolonik Jerk (İMJ) Süreleri.....	66
4.1.3. Grupların Epileptik Spike Sayısı	67
4.1.4. Grupların Jeneralize Tonik-Klonik Nöbete (JTK) Giriş Zamanı	68
4.1.5. Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetin (JTK) Süresi.....	69
4.2. Grupların Epileptogenez Süreci	71
4.3. Eksitastatör-İnhibitör Sistem Belirteçleri.....	76
4.3.1. Beyin Glutamat ve GABA Seviyeleri	76
4.3.1. Serum Glutamat ve GABA Seviyeleri	77
4.4. Oksidatif Stres Belirteçleri.....	79
4.4.1. Beyin Dokusu TBARS, SOD ve KAT Seviyeleri	79

4.4.2. Serum TBARS, SOD ve KAT Seviyeleri	81
4.5. İnflamatuvar Belirteçler	84
4.5.1. Beyin Dokusu TNF- α , IL-1 β ve IL-6 Seviyeleri	84
4.5.2. Serum TNF- α , IL-1 β ve IL-6 Seviyeleri	86
4.5. Histopatolojik Bulgular	89
4.5.1. Hipokampal Dentat Girus (DG) Bölgesinde Nöronal Hasar	89
4.5.2. Hipokampal Cornu Ammonis1 (CA1) Bölgesinde Nöronal Hasar	91
4.5.3. Hipokampal Cornu Ammonis3 (CA3) Bölgesinde Nöronal Hasar	93
5. TARTIŞMA	95
6. SONUÇ	104
7. KAYNAKLAR	105
EKLER	123
ÖZGEÇMİŞ	124

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Nöbet ve epilepsi.....	3
Şekil 2. Epilepsinin tarihçesi	5
Şekil 3. ILAE 2017 nöbet sınıflaması	9
Şekil 4. Eksitator ve inhibitör girişi olan bir nöronda sumasyon sonucu aksiyon potansiyeli oluşumu.....	19
Şekil 5. İki uyarıcı nörondan ve bir inhibitör internörondan oluşan beyin seviyelerindeki anormal aktivasyon ve basitleştirilmiş bir nöron ağı.....	21
Şekil 6. Hipokampal formasyondaki eksitator sinaptik geçişin ana yolakları.....	23
Şekil 7. Nöronal eksitator sistem.....	24
Şekil 8. Glutamaterjik nöronal reseptörler	25
Şekil 9. Nöronal inhibitör sistem.....	27
Şekil 10. GABA _A ve GABA _B reseptörleri.....	28
Şekil 11. Oksidatif stress ve epileptik nöbet ilişkisi.....	30
Şekil 12. Glial aktivasyon ve epileptik nöbet ilişkisi	31
Şekil 13. Oksidatif stres, nöroinflamasyon ve apoptoz	32
Şekil 14. Deneysel in vivo epilepsi modelleri	33
Şekil 15. Kalsitoninlerin temel özellikleri ve iki boyutlu yapıları	39
Şekil 16. Tedavide kullanılan kalsitonin türleri.....	41
Şekil 17. İnsan kalsitoninin kan kalsiyum seviyesini düzenlemesi	42
Şekil 18. Somon amino asit dizilimi ve iki boyutlu polipeptit yapısı.....	43
Şekil 19. Deney grupları	46
Şekil 20. Birinci aşamanın deney sürecinin şematik gösterilmesi.....	50
Şekil 21. İkinci aşamanın deney sürecinin şematik gösterilmesi	51
Şekil 22. Tutuşturulmuş hayvanlara ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi.....	52
Şekil 23. Modifiye Racine skalasına göre nöbet evreleri	53

Şekil 24. Tutuşma sürecine ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi	53
Şekil 25. Sterotaksik uygulama	55
Şekil 26. LabChart programı ile ECoG kayıtlarının alınması	56
Şekil 27. ECoG kayıtlarında değerlendirilen parametreler	56
Şekil 28. LabChart programı ile iki ayrı kanaldan alınan ECoG kayıtlarından bir görüntü.57	
Şekil 29. Lab Chart yazılımı ile epileptik spike'ların belirlenmesi ve sayısının hesaplanması.....	58
Şekil 30. Biyokimyasal ölçümler.....	59
Şekil 31. Histopatolojik değerlendirme	62
Şekil 32. Deney gruplarında nöbet evreleri	66
Şekil 33. Deney gruplarında ilk miyoklonik jerk (İMJ) süresi.....	67
Şekil 34. Grupların dakikadaki epileptik spike sayısı.	68
Şekil 35. Grupların epileptogenez sürecinde nöbet evreleri.....	71
Şekil 36. Grupların beyin glutamat seviyesi.....	76
Şekil 37. Grupların beyin GABA seviyesi	77
Şekil 38. Grupların serum glutamat seviyesi.....	78
Şekil 39. Grupların serum GABA seviyesi	79
Şekil 40. Grupların beyin TBARS seviyesi.....	80
Şekil 41. Grupların beyin SOD seviyesi.....	80
Şekil 42. Grupların beyin KAT seviyesi.	81
Şekil 43. Grupların serum TBARS seviyesi.....	82
Şekil 44. Grupların serum SOD seviyesi.....	83
Şekil 45. Grupların serum KAT seviyesi.....	83
Şekil 46. Grupların beyin TNF- α seviyesi.....	84
Şekil 47. Grupların beyin IL-1 β seviyesi.....	85
Şekil 48. Grupların beyin IL-6 seviyesi.....	86
Şekil 49. Grupların serum TNF- α seviyesi.....	87
Şekil 50. Grupların serum IL-1 β seviyesi.....	88
Şekil 51. Grupların serum IL-6 seviyesi.....	88
Şekil 52. Hipokampal DG H&E ve toluidin blue boyaması ışık mikroskopisi görünümü..90	
Şekil 53. Hipokampal CA1 H&E ve toluidin blue boyaması ışık mikroskopisi görünümü.92	

Şekil 54. Hipokampal CA3 H&E ve toluidin blue boyaması ışık mikroskopisi görünümü.94



TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ILAE nöbet sınıflaması.....	7
Tablo 2. ILAE eski ve yeni terminoloji.....	8
Tablo 3. Anti-epileptik ilaçlar ve etki mekanizmaları.....	15
Tablo 4. AİE ler ve etkili oldukları nöbet tipleri.....	16
Tablo 5. Deneysel epilepsi modellerinde kullanılan çeşitli kimyasallar.....	34
Tablo 6. Yapılarına göre kalsitonin sınıflaması.....	40
Tablo 7. ELISA yönteminde uygulanan basamaklar.....	60
Tablo 8. Bradford total protein tayini basamakları.....	61
Tablo 9. Dokuların boyamaya hazırlanma basamakları.....	63
Tablo 10. Grupların JTK giriş zamanı.....	69
Tablo 11. Grupların JTK süresi.....	70
Tablo 12. Grupların H&E ve toluidin blue boyamasına göre hipokampal DG bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi.....	90
Tablo 13. Grupların H&E ve toluidin blue boyamasına göre hipokampal CA1 bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi.....	92
Tablo 14. Grupların H&E ve toluidin blue boyamasına göre hipokampal CA3 bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi.....	94

KISALTMALAR DİZİNİ

AC	Adenilat siklaz
AEİ	Anti epileptik ilaç
AMPA	Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisokzasole-4-propionikasit.
Ca²⁺	Kalsiyum
CA1	Cornu ammonis 1
CA2	Cornu ammonis 2
CA3	Cornu ammonis 3
cAMP	Siklik adenzin mono fosfat
Cl⁻	Klor
DAG	Diaçil gliserol
DG	Dentat girus
EcoG	Elektrokortikografi
EEG	Elektroensefalografi
GABA	Gama-Aminobütirik asit
H&E	Hemotoksin&Eozin
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IL-1 β	İnterlökin-1 beta
IL-6	İnterlökin-6

IP3	İnositol trifosfat
iGluR	İyonotropik glutamat reseptörü
İMJ	İlk miyoklonik jerk
JTK	Jeneralize tonik-klonik
K⁺	Potasyum
KA	Kainat
KAT	Katalaz
mGluR	Metabotropik glutamat reseptörü
Na⁺	Sodyum
Na/K ATPaz	Sodyum potasyum adenozin trifosfataz
NMDA	N-Metil D-Aspartik Asit
PDK	Paroksismal depolarizasyon kayması
PLC	Fosfolipaz C
SOD	Süperoksit dismutaz
TBARS	Tiyobarbitürik asit reaktif substans
TLE	Temporal lop epilepsi
TNF-α	Tümör nekroz faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöbet veya epileptik nöbet, kortikal nöronların aşırı ve anormal deşarjı sonucu oluşan beyin fonksiyonlarının geçici olarak bozulmasıdır. Epilepsi, genellikle genetik yatkınlık veya altta yatan kronik patolojik bir durumdan kaynaklanan provoke edilmeksizin meydana gelen tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize bir merkezi sinir sistemi rahatsızlığıdır [1]. Epilepsi, inme ve Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörolojik bozukluktur ve dünya nüfusunun yaklaşık % 1'ini etkilemektedir [2].

Epileptogenez terimi, spontan olarak epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olan bir durumun ardından beyinde hücrel ve moleküler düzeyde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri ifade eder [3]. Epileptogenezin temelinde nöronal ağlardaki iyon transport mekanizmalarının değişmesi ve uyarılma-baskılama dengesinin bozulması yatmaktadır [4].

Deneyel epilepsi modelleri epileptogenezde rol oynayan temel mekanizmaların anlaşılması ve aydınlatılması için geliştirilmiştir. GABA_A reseptörünün seçici antagonisti olan pentilentetrazol (PTZ), nöbet oluşturmak için kullanılan kimyasal bir ajandır. PTZ'nin subakut dozlarda uygulanmasıyla oluşturulan kindling, epilepsi oluşum sürecinde beyindeki nörobiyolojik süreçleri ve yapısal değişiklikleri araştırmak için yaygın olarak kullanılan modellerden biridir [5]. Oluşturulan bu model klinik açıdan temporal lob epilepsisi (TLE) ve kompleks parsiyel epilepsiye karşılık olarak kabul edilmektedir [6].

Kalsitonin memelilerde tiroid bezinden bulunan C hücrelerinden ve diğer omurgalı canlılarda ultimobronşiyal bezlerden salınan ve başlıca kalsiyum homeostazisinin düzenlenmesinde görev alan peptit yapılu bir hormondur [7]. İnsan kalsitonini, domuz kalsitonini, yılan balığı kalsitonini ve somon kalsitonini olmak üzere farklı türlerden sentetik veya rekombinant olarak elde edilen kalsitoninler tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır [8]. Bu grup içerisinde daha kararlı bir yapıya sahip ve biyoaktivitesi yüksek olan somon kalsitonini

son yıllarda özellikle kemik yıkımına sebep olan hastalıklarda tedavi yöntemlerinden biri olarak uygulanmaktadır [9].

Kalsitonin reseptörlerinin kemik dokusunda yoğun olarak bulunması yanında insan beyninde gerçekleştirilen haritalama çalışmasıyla bu reseptörlerinin beyinin farklı bölgelerinde yaygın ekspresyona sahip olduğu gösterilmiştir [10]. Bu gelişme kalsitonin merkezi sinir sistemi üzerine etkilerinin ve fonksiyonel rolünün aydınlatılmasını tartışmaya açmıştır. Bununla birlikte merkezi sistemde bulunan kalsitonin reseptörlerinin vücut sıcaklığının regülasyonu ve sıcaklığın ritminin ayarlanmasında önemli role sahip olduğunu göstermiştir [11]. Ayrıca bu reseptörlerin hipotalamus arkuat çekirdekte yer aldığı, açlık ve tokluk merkezinin uyarılması üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir [12].

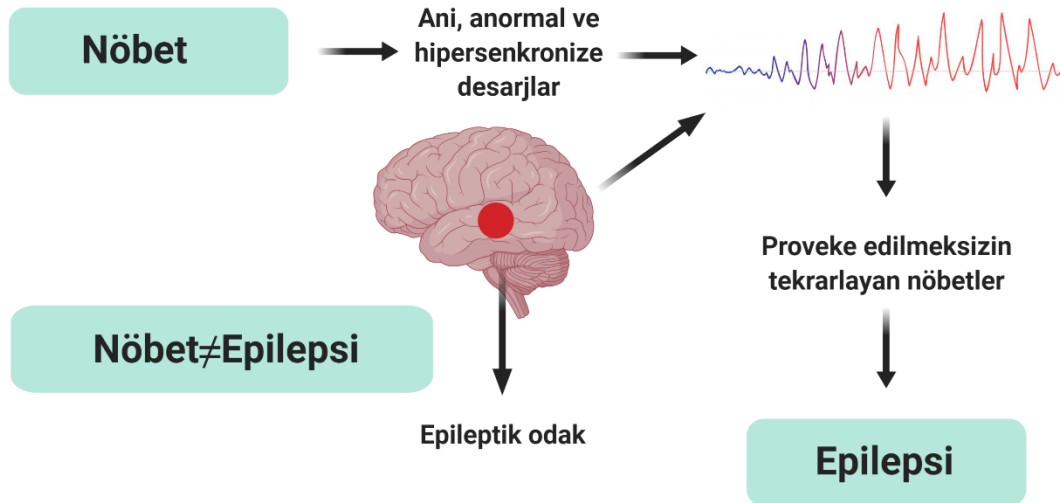
Gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında yapılan çalışmalar somon kalsitoninin merkezi sinir sistemi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur [13]. Somon kalsitonin yumuşakçaların sinir hücrelerinde nörit uzamasını uyardığı bildirilmiştir[14]. Buna ek olarak, somon kalsitoninin sıçanların farklı beyin bölgelerinde nöronların uyarılabilirliğini değiştirdiği ve fare beyninde ise sinaptozomlar üzerinden depolarizasyona bağlı hücre içi kalsiyumdaki artışları düzenlediği belirlenmiştir [15]. Ayrıca somon kalsitonin yüksek potasyum ile uyarılmaya cevap olarak oluşan hücre içi kalsiyum artışında azalmaya neden olduğu ve hücrel kalsiyum akışını modüle ettiği tespit edilmiştir [16].

Somon kalsitoninin nöronlar üzerine doğrudan etkisinin olabileceğini gösteren bu çalışmalara rağmen, epilepsi üzerine etkileri ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Farklı hücrel ve moleküler araştırmalarda elde edilen sonuçlar ve laboratuvarımızda yapılan ön çalışmalar ışığında somon kalsitonin epilepsi üzerine etkisinin olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu nedenle sunulan tez projesi ile PTZ kindling model epilepside somon kalsitoninin epileptik nöbetler, epileptogenez ve epileptik nöbet sonrası oluşan hipokampal hasar üzerine etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bununla birlikte, etosüksimidle kombine edilerek kalsiyum akışına etkisi aydınlatılmak istenmiştir. Ayrıca epileptogenezde önemli yeri olan eksitasyon-inhibisyon, oksidatif stres ve nöroinflamasyon mekanizmaları ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

Epilepsi; nöronlarda eksitasyon-inhibisyon dengesinin bozulması ile ortaya çıkan ve elektriksel deşarjlar sonucu oluşan tekrarlayıcı nöbetler ile karakterize bir durum olarak tanımlanmaktadır [17]. Epilepsi terimi Yunanca “epilepsia” kelimesinden türemiştir ve “ele geçirmek” anlamına gelmektedir. Nöbet, nörobiyolojik açıdan beynin işlevlerinin bozulmasına sebep olan ani, aşırı, anormal ve hipersenkronize elektriksel aktiviteden kaynaklanmaktadır. Bu anormal kortikal aktivite oluştuğu ve yayıldığı beyin bölgesine özgü semptomlar ve klinik belirtiler oluşturmaktadır. Klinik açıdan anormal duyu ve davranışlardan başlayarak kasılmalara, kas spazmlarına ve bilinç kaybına neden olan geniş bir spektrumda karşımıza çıkmaktadır [18]. Nöbet epilepsinin bir bulgusudur ve birçok etmen nöbete sebep olduğu için, tek başına bir nöbet epilepsi olarak kabul edilmemektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Nöbet ve epilepsi.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE 2014) tarafından kabul edilen kriterlere göre bir hastada aşağıda belirtilen durumlardan herhangi birinin olması epilepsi olarak tanımlanmaktadır. Bunlar;

- 24 saatten uzun aralıklarla provoke edilmeksizin oluşan en az iki nöbet
- Tetiklenmemiş bir nöbet ve takip eden 10 yıl içinde tekrarlanabilecek bir nöbet ihtimalinin %60'dan fazla olması
- Nöbet geçiren kimsenin bir epilepsi sendromu tanısı almış olması

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar erişkinlerin yaklaşık %20-%30'unun epilepsi benzeri bir nöbet geçirdiğini ve uygun antiepileptik ilaçların kullanılmasına rağmen ilaca dirençli epilepsinin gelişebildiğini ortaya koymaktadır [19].

2.1.1. TARİHÇE

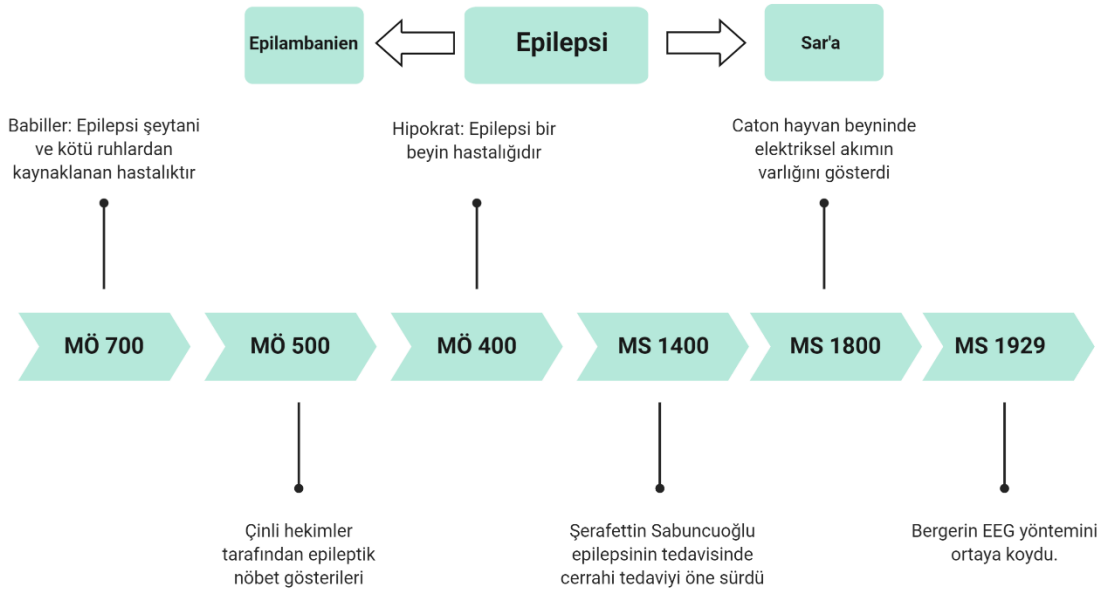
Farklı toplumlar epileptik nöbetlerin isimlendirilmesinde dillerine özgü farklı sözcükler kullanmıştır. Antik Yunanlılar kavramak yakalamak anlamına karşılık gelen “epilambanien” kelimesini kullanmışlardır. Dil kökeni bakımından Arapçaya dayanan ve “yere serme” anlamına gelen “sar'a” kelimesi ülkemizde günlük dilimizde epilepsi ve epileptik nöbetlerin karşılığı olarak kullanılmaktadır [17].

Epilepsi ile ilgili bilinen en eski kayıtlar Mezopotamya'da yaşamış olan Babil uygarlığına ait yazıtlarda saptanmıştır. Bu metinlerde epilepsi nöbetlerinin şeytani ve kötü ruhlardan kaynaklanan bir durum olduğu düşünülmüştür [20]. M.Ö.470-M.Ö.221 yıllarda bir grup Çinli hekim tarafından epilepsileptik nöbetler gösterilerle anlatılmıştır [21]. M.Ö 400 lü yıllarda Hipokrat epilepsi ile ilgili ilk bilimsel yaklaşımı yaparak beynin hastalığın merkezi olduğunu vurgulamış, ilaç ve diyetle tedavi edilmesi gerektiğini belirterek ve bu klinik tabloya “kutsal hastalık” ismini vermiştir [22]. 1465 yılında “Cerrahiyetü'l Haniye” adlı eserinde Şerafettin Sabuncuoğlu epileptik nöbetlerin tedavisinde bir yöntem olarak ilk kez cerrahi teknikten bahsetmiş ve bu yöntemin ilaçla tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda uygulanabileceğini belirtmiştir [23].

18.yüzyılda Caton ilk kez hayvan beyinde elektriksel akımın varlığı göstermiş ve bu gelişme epilepsinin teşhis edilmesi adına önemli bir adım olmuştur [24]. 1929 yılında

H.Bergerin elektroensefalografi (EEG) yöntemini ortaya koyarak beyindeki elektriksel aktivitenin kaydedilebilmesini sağlamıştır. Bu gelişme epilepsi teşhisinin konulmasını sağlayarak günümüze ışık tutan önemli bir aşama olarak tarihteki yerini almıştır [25] (Şekil 2).

Epilepsinin Tarihçesi



Şekil 2. Epilepsinin tarihçesi

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Epilepsi, dünyada genelinde merkezi sinir sistemi hastalıklarını önemli bir bölümünü oluşturmaktadır ve 50 milyondan fazla insanı etkilemektedir [26]. Epilepsinin prevalansı 4-10/1000 olarak hesaplanmakla birlikte düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleştirilen çalışmalar, oranın 7-15/1000 arasında olduğunu ortaya koymaktadır [2]. Dünyada, her yıl 2,4 milyon kişiye epilepsi tanısı konulduğu tahmin edilmektedir. Gelir seviyesi yüksek olan ülkelerde, genel nüfusta 100.000 popülasyonda 30-50 arasında yıllık yeni vakalar tespit edilmektedir. Düşük ve orta gelirli olan ülkelereyse, sıtma veya nörokistikozis gibi

endemik risk koşullarından, trafik kazalarının görülme sıklığında artıştan, doğuma bağlı yaralanmalardan, tıbbi altyapıdaki yetersizliklerden, koruyucu sağlık programlarının uygulanamaması ve sağlık hizmetlerinin gelişmemiş olmasından kaynaklı bu rakam iki katına kadar daha yüksek çıkmaktadır. Epilepsi tanısı almış hastaların yaklaşık olarak % 80'i gelir seviyesi düşük ve orta olan ülkelerde yaşamını sürdürmektedir [27].

Epilepsi insidansı cinsiyet açısından farklılık göstermemektedir. Fakat prevalansı erkeklerde kadınlara oranla 1,0-2,4 kat daha fazladır [28]. Epilepsi 0-16 yaş grubu çocukların % 0,5-1'ini etkilemektedir ve bu nedenle çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmektedir. Epilepsi sıklığı 0-1 yaş döneminde 120/100.000 olarak en yüksek iken; 1-10 yaş arasında 40-50/100.000'e ve 10-16 yaş aralığında ise 20/100.000'e düşmektedir [29]. Ülkemizde epilepsi prevalansı ile ilgili yapılan bir çalışmada 7-17 yaş grubunda epilepsi hastalığı sıklığı 5.6/1000 olarak bulunmuş [30] ve bir diğer çalışmada ise 0-16 yaş grubunda prevalans 8/1000 olarak tesbit edilmiştir [31].

2.1.3. SINIFLANDIRMA

Nöbet tiplerinin klinik açıdan tanımlanması Hipokrat dönemi kadar dayanmakla birlikte Gastaut 1964'te modern bir sınıflandırma yapılmasını önermiştir [32]. İlk yapılan sınıflamalar beynin anatomisinden yola çıkarak temporal, frontal, parietal, oksipital, diensefalik veya beyin sapı nöbetleri şeklinde isimlendirilmiştir. Ancak yapılan modern çalışmalar epilepsinin bir bölgeye özgü beyin bozukluğu olmadığını, tüm beyin ağını kapsayan bir hastalık olduğunu göstermiştir [33]. 1981'de, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) Komisyonu, tüm dünya tarafından ortak kullanılacak bir sınıflandırma geliştirmek için yüzlerce video-elektroensefalografi (EEG) kaydını değerlendirmiştir ve bu değerlendirme sonucunda nöbetleri parsiyel ve jeneralize başlangıçlı, basit ve kompleks parsiyel nöbetler ve çeşitli spesifik jeneralize nöbetler olarak sınıflandırmıştır.

ILAE tarafından nöbet ve epilepsi sınıflandırmalarında revizyonlar ve terminoloji değişimleriyle, tüm dünyada epilepsi üzerine çalışan diğer araştırmacılar tarafından önerilen değişiklik ve eleştiriler eklenmesiyle birlikte bu sınıflandırma günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır [34,35] (Tablo 1).

Tablo 1. ILAE nöbet sınıflaması (1981).

Nöbetlerin Uluslararası Sınıflandırması (1981)	
Parsiyel Nöbetler	
1. Basit (Bilinç bozukluğu yoktur)	
	<ul style="list-style-type: none">• Duyusal• Motor• Duyusal-Motor• Psişik• Otonomik
2. Kompleks (Bilinç ya da hafıza bozukluğu)	
	<ul style="list-style-type: none">• Auralı veya aurasız• Otomatizmalı veya otomatizmasız
3. Sekonder Jenarelize	
Jenarelize Nöbetler	
1. Absans (Petit mal)	
2. Tonik-klonik (Grand mal)	
3. Atonik (Düşme nöbetleri)	
4. Miyoklonik	
5. Diğer	
Sınıflandırılmayan Nöbetler	

ILAE tarafından, nöbet tiplerinin isimlendirilmesiyle ilgili terminoloji ve nöbetlerin çeşitleri, nöbet başlangıcıyla alakalı kavramlar geliştirilmiş ve değişiklik yapılmıştır (Tablo 2). Değişiklikler şunları içermektedir:

1. "Parsiyel" terimi yerine "fokal" kavramının kullanımına başlanmıştır.
2. "Farkında olma (awareness)", fokal nöbetler kapsamında sınıflandırmaya dahil edilmiştir.

3. Basit parsiyel, karmaşık parsiyel, diskognitif, psişik ve sekonder jeneralize terimleri kaldırılmıştır.

4. Yeni fokal nöbet tiplerine otomatizmalar, davranışta duraksama, hiperkinetik, otonomik, kognitif ve duygusal kavramları eklenmiştir.

5. Atonik, klonik, epileptik spazm, miyoklonik ve tonik nöbetler fokal veya jeneralize başlangıçlı olarak eklenmiştir.

6. Sekonder jeneralize nöbetin yerini fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbet isimlendirmesi almıştır.

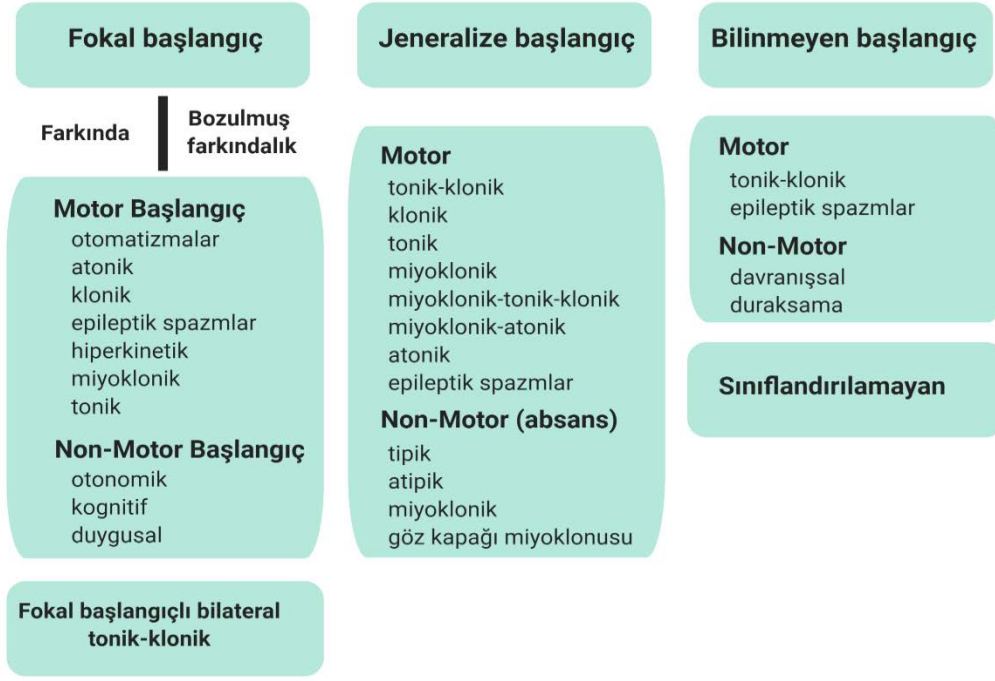
7. Yeni jeneralize nöbet tipleri; absans-göz kapağı miyoklonisi, absans miyoklonik, miyoklonik-atonik, miyoklonik-tonik-klonik sınıflandırmaya eklenmiştir.

8. Bilinmeyen başlangıçlı nöbetlerin, hala sınıflandırılabilen özelliklere sahip olabileceği belirtilmiştir [36].

Tablo 2. ILAE eski ve yeni terminoloji.

ESKİ ADLANDIRMA	YENİ ADLANDIRMA
Bilinçsiz	Bozulmuş farkındalık
Parsiyal	Fokal
Basit parsiyel	Fokal bilinçli
Kompleks parsiyel	Fokal bozulmuş farkındalık
Diskognitif	Fokal bozulmuş farkındalık
Sekonder jeneralize tonik-klonik	Fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik

ILAE ayrıca 2017 yılında nöbet sınıflamasının daha kolay anlaşılabilir hale gelmesi açısından yapılan güncel çalışmalara dayanarak genişletilmiş bir versiyonunu yayınlamıştır (Şekil 3).



Şekil 3. ILAE 2017 nöbet sınıflaması

Nöbet sınıflandırması, ilk olarak klinik açıdan belirtilerin fokal ya da jeneralize olup olmadığını belirlenmesiyle başlamaktadır. Başlangıç, gözlenmemiş veya gizlenmiş olabilir; bu durumda, nöbet bilinmeyen başlangıçlı olarak kabul edilmektedir (Şekil 3).

Fokal nöbetlerde, “farkındalık seviyesi” klinisyenin isteğine bağlı olarak nöbet tipine eklenebilmektedir [37]. Farkındalık, nöbetin potansiyel açıdan önemli bir özelliğidir ve nöbet sınıflandırılmasında pratik öneme sahiptir. Korunmuş farkındalık, kişinin nöbet sırasında hareketsiz olsa bile kendinin ve çevresinde olan bitenleri bilmesi anlamına gelir. Fokal-bilinçli bir nöbet önceki sınıflamada “basit parsiyel nöbet” kavramına karşılık gelmektedir. Fokal bozulmuş farkındalık sahip nöbet önceki sınıflamada bulunan “kompleks parsiyel nöbet” terimine karşılık gelmektedir. Nöbetin herhangi bir sürecinde bozulmuş farkındalık olması, onu fokal bozulmuş farkındalık ile giden nöbet olarak tanımlar. Ek olarak, fokal nöbetler başlangıçta motor ve motor olmayan semptomları olmasına göre alt gruplara ayrılır. Nöbet başlangıç aşamasında hem motor hem de motor olmayan belirtilerin birlikte olduğu durumlarda, motor belirtiler genellikle dominant olmaktadır [38].

Fokal bilinçli veya bozulmuş bilinçli nöbetler, nöbette ilk olarak gözlemlenen belirgin başlangıç semptomunun motor veya motor olmamasına göre ileri tanımlamalara taşınmaktadır. Nöbet sınıflaması başlangıcına göre anatomik bir temele sahipken farkındalık düzeyine göre davranışsal bir temele sahiptir [39].

2.1.4.1. Fokal (Parsiyel) Nöbetler

Parsiyel nöbetler, beyinde lokalize bir bölgeden kaynaklanmaktadır. Klinik belirtiler, fizyolojik açıdan bu alan tarafından kontrol edilen fonksiyonlarla ilgilidir. Fokal deşarjlar lokal olarak sinaptik ve non sinaptik yollar aracılığıyla, distal olarak subkortikal yapılara ve komissural yollar ile tüm beyin korteksini içerebilecek şekilde yayılabilmektedir. Eğer epileptiform karektere sahip deşarjlar fokal başlangıçtan sonra bitişik alanlara ve sonunda tüm beyne yayılırsa, bu durum sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet olarak tanımlanır [40].

İki tür fokal nöbet vardır;

a) Korunmuş farkındalık ile giden fokal nöbetler (basit parsiyel nöbet): Bilinç düzeyinde kayıp meydana gelmemiştir. Nöbet sırasında kişi ile iletişim kurulabilmektedir ve nöbet sonrasında yaşanan olayı hatırlamaktadır. Fokal nöbetler, bireyden bireye farklılık gösterebilmektedir. Bireyin gerçekte olmayan şeyleri görmesine, duymasına veya koklamasına neden olan algı bozulmalarına yol açabilmektedir [41]. Tüm bu semptomların özelliğine göre dört kategoriye ayrılır:

- Otonom: Bu nöbetlere, bulantı, mide ağrısı, bağırsak hareketlerinin artması, geğirme, şişkinlik ve kusma gibi otonom semptomlar eşlik etmektedir. Bu belirtiler ile “abdominal epilepsi” olarak da adlandırılmaktadır. Diğer belirtiler arasında solukluk, kızarma, terleme, piloereksiyon, pupillerin genişlemesi, kalp atış hızı ve solunumdaki değişiklikler ve idrar kaçırma sayılabilir.
- Duygusal ve diğer: Temporal lob ve çevresinden kaynaklanan fokal nöbetler çoğu zaman garip bir deneyim şeklini alabilmektedir. Kişi ortamda olmayan şeyleri gördüğünü ve duyduğunu iddia edebilir. Herhangi bir neden olmaksızın genellikle korku bazen üzüntü, öfke veya neşe gibi duygular hisseder. Bu nöbetlere aynı zamanda temporal lob kökenli veya temporal lob auralı fokal nöbetler de denmektedir.

- Motor: Tipik olarak sarsılma (konvulzif) hareketleri içermektedir. Sarsılma tipik olarak vücudun bir bölgesinde başlayarak yüz, kol, bacak gövde ve diğer ekstremitelere yayılabilmektedir.
- Duyusal: Bazı fokal nöbetler duyuusal bir takım deneyimlerdeden oluşmaktadır. Kişi, ışıklar görebilir, vızıldamaya benzer bir ses duyabilir veya vücudun bir bölgesinde karıncalanma veya uyuşma hissedebilir.

b) Bozulmuş farkındalık ile giden fokal nöbetler: Aynı zamanda fokal diskognitif nöbet olarak da adlandırılabilir. Önceki sınıflamada kompleks parsiyel veya psikomotor nöbetler olarak adlandırılmıştır. Fokal diskognitif nöbette konvülsiyonlar görülmemektedir ancak farkındalık veya bilinç bozulmaktadır. Nöbet sırasında kişi durumun farkında olamayabilir ve sorulara cevap veremeyebilir. Fokal nöbetlerin yaygın olarak kaynaklandığı beyin bölgesi temporal lobdur. Bu beyin bölgesinden kaynaklanan bir fokal nöbet sırasında, kişi duraksar ve genellikle boşluğa bakma veya anlamsız bir şekilde etrafa bakar. Birey, aşağıda sıralanan fiyolojik olmayan davranışlardan herhangi birini gösterebilir;

- Çiğneme hareketleri
- Koordineli olmayan eylemler
- Rastgele ve beceriksiz görünen anlamsız davranışlar;
 - Kıyafet seçmek ya da çıkarmak
 - Amaçsızca dolaşmak
 - Birşeyler toplamak
 - Mırıldanma

Bir fokal diskognitif nöbet yaklaşık olarak iki-dört dakika sürmektedir. Nöbetten sonra genellikle bir konfüzyon dönemi vardır [41].

2.1.4.2. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler, beynin her iki hemisferinde yaygın bir nöbet aktivitesi olduğunda meydana gelmektedir. Nöbet türüne göre değişmekle birlikte genellikle tonik-klonik konvülsiyonlar ve bilinç kaybı görülmektedir.

- **Absans nöbetler:** Tüm beyin boyunca epileptik aktivite meydana gelir. Konvülsiyonlar olmaksızın bilinç kaybına neden olan bir aktivite türüdür. Nöbetten sonra, kişinin nöbetle ilgili herhangi bir şey hatırlamaz. Absans nöbet herhangi bir uyarı olmadan ani bir şekilde başlayabilir ve bitebilir. Boş ve sabit olarak bir noktaya bakışlar ve çevreden gelen uyarılara kapalı olmakla karakterize bir bilinçsizlik döneminden oluşur. Kişi kas kontrolünü kaybedebilir ve çene hareketleri, hızlı soluma, ritmik göz kırpmaya gibi tekrarlayan hareketler yapabilir. Absans nöbetler kısa sürmektedir ve sadece iki-on saniye sürmektedir. Nöbetten sonra herhangi bir konfüzyon dönemi yoktur ve kişi genellikle hızlıca normal aktivitelerine devam etmektedir [42].
- **Tonik nöbetler:** Tonik nöbetler, özellikle klonik kasılma olmaksızın ortaya çıkması oldukça nadir görünmektedir. Genellikle Lennox-Gastaut sendromu ile veya multipl skleroz ile kendini göstermektedir. Sıklıkla çocukluk çağında görülür, ancak her yaşta meydana gelebilmektedir. Tonik nöbetler fasiyal ve trunkal kas spazmları, üst ve alt ekstremitelerin fleksiyonu veya ekstensiyonu ve bilinç bozukluğu ile karakterize bir klinik tabloya sahiptir. Tonik nöbetleri sıklıkla postiktal konfüzyon izlemektedir [36].
- **Klonik nöbetler:** Klonik bir nöbet durumunda kişi kas kontrolünün kaybına bağlı olarak bedensel işlevlerinin kontrolünü kaybedebilmekte ve vücudun çeşitli bölgelerinde sarsılmalar başlayabilmektedir. Kişi konfüzyonun takip ettiği geçici bilinç kaybı yaşayabilmektedir. Klonik nöbetler erken çocukluk döneminde başlamaktadır. Zamanla, klonik nöbetler jeneralize tonik-klonik nöbetlere dönüşebilmektedir [41].
- **Atonik nöbetler:** Aniden düşmelerle karakterize olan atonik nöbetler çocukluk çağında nadiren de olsa görülmektedir. Bir uyarı olmaksızın, çocuk bilincini kaybederek aniden yere düşer. Konvülsiyon ortaya çıkmamaktadır, fakat çocukların yere düşmelerine bağlı kafa travmaları ortaya çıkabilmektedir. Nöbetten birkaç saniye sonra, çocuğun bilinci tekrar açılır ve çocuk ayakta durabilir ve yürüebilir. Bazı vakalarda antikonvülsan ilaçlara karşı direnç görülebilmektedir, böyle durumlarda çocuğun kafa travmasını karşı korumak amacıyla kask takması gerekebilmektedir [41].

- **Myoklonik nöbetler:** Miyoklonik nöbetler tipik olara epileptik deşarjlarla eş zamanlı ortaya çıkan miyoklonik sarsılmalardır [43]. Beynin birçok alanından kaynaklanabilmektedir. Nöbet esnasında beklenmedik, kısa, bilinçsiz hareketler görülebilmektedir. Vücudun herhangi bir bölümü etkilenebilmekle birlikte bilateral el ve kol kasılmaları yaygın görülmektedir.
- **Tonik-klonik nöbetler:** Eski adı “grand mal” epileptik nöbettir. Nöbet sırasında, elektriksel deşarjlar aniden tüm beyne yayılmaktadır. Kişi, nöbetin başında bilincini kaybetmektedir. Bir tonik-klonik nöbet genellikle ortalama bir-üç dakika süremekle birlikte bu süre beş dakikaya kadar çıkabilmektedir. Nöbetler beş dakikadan fazla sürerse ya da nöbetler arasında iyileşme olmadan birbiri ardına ortaya çıkarsa, hayati tehlike arz etmektedir ve acil tıbbi yardım gerekmektedir. Kişi, göğüs kaslarının kasılması ve havanın hızla ses telleri arasından geçmesiyle kısa, yüksek bir çığlık sesi çıkarabilir. Kaslar katılaşarak (tonik faz) kişinin yere düşmesine neden olabilir. Mesane ve bağırsakta artan internal basınca bağlı olarak üriner inkontinans veya anal inkontinansa ortaya çıkabilir. Daha sonra kasların kasılıp gevşemesine bağlı olarak ekstremiteler sarsılır ve ritmik olarak titremeye başlar (klonik faz). Nöbet sırasında yutulmamış tükürük ağızda köpürmeye neden olabilir. Solunum kasları etkilenebileceği için solunum düzensizliği görülebilir. Kişinin bilinci yavaş yavaş geri döner. Nöbetten sonraki süre post-iktal dönem olarak adlandırılır. Bu dönem boyunca, kişinin dinlenmesi gerekmektedir. Bu süre zarfında bireyi uyandırmak veya ondan herhangi bir cevap almak zor olabilir. Bir nöbetten sonra, kişi beş dakikadan başlayarak birkaç saat, hatta günleri kapsayan bir yelpazede yorgunluk, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu hissedebilmektedir. Nadirinde olsa bu oryantasyon bozukluğu iki hafta kadar sürebilmektedir [41].

2.1.4. TEDAVİ

Epilepsi hastalarında nöbetleri kontrol altına almak veya ortadan kaldırmak için çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Altta yatan bireysel genetik farklılıklardan dolayı her hasta ilaç tedavisine farklı olarak cevap vermektedir. Bir hastanın fayda gördüğü bir tedavi diğeri için aynı sonucu ortaya çıkarmayabilir. Tedavi seçeneklerini ilaç tedavisi, cerrahi yöntemler, ketojenik diyet ve vagal sinir stimülasyon terapisi oluşturmaktadır [44].

Tedavi için epileptik ve epileptik olmayan durumların kesin olarak ayrımının yapılması gerekmektedir. Çünkü “epilepsi” tanısı almak önemli medikal, terapötik ve sosyal etkilere sahiptir [45].

Epilepsi hastalarında prognozun değişiklik göstermesi, bireyde ilaç tedavisinin ne zaman başlatılacağına veya durdurulacağına karar vermeyi zorlaştırmaktadır. Epilepsi tedavis sürecinde aşağıdakiler dikkate alınmalıdır;

- Geçirilen nöbet sayısı
- Nöbetin meydana geldiği koşullar,
- Nöbeti tetikleyen ve hızlandıran faktörlerin varlığı veya yokluğu,
- Nöbetlerin türü ve şiddeti
- Nöbete eşlik eden nörolojik, psikiyatrik veya sosyal problemlerin varlığı [45].

Epilepsinin kaynak aldığı mekanizmalara yönelik olarak antiepileptik ilaçlar (AEİ) geliştirilmiştir. En temel özellikleri eksitasyonun ortaya çıkmasını önlemek ve uyarılma-baskılama dengesini normalde tutmaktır.

AEİ lerin temel etki mekanizmaları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Anti-epileptik ilaçlar ve etki mekanizmaları [46].

İlaç	Etki Mekanizması
Benzodiazepinler	Na ⁺ kanal blokajı ve GABA artışı
Karbamazepin	Na ⁺ kanal blokajı
Fenobarbital	Na ⁺ kanal blokajı, GABA artışı, glutamat inhibisyonu
Valproat	Na ⁺ kanal blokajı ve GABA artışı
Fenitoin	Na ⁺ kanal blokajı, Ca kanal blokajı, GABA inhibisyonu
Topiramet	Na ⁺ kanal blokajı, L tipi Ca ⁺² kanal blokajı
Lamotrijin	Na ⁺ kanal blokajı, L tipi Ca ⁺² kanal blokajı
Lakozamid	Na ⁺ kanalı yavaş inaktivasyonunu artırarak
Okskarbazepin	Na ⁺ kanal blokajı, L-tipi Ca ⁺² kanal blokajı
Pregabalin	Ca ⁺² kanal blokajı, GABA analogu
Etosüksimid	T tipi Ca ⁺² kanal blokajı
Gabapentin	L tip Ca ⁺² kanal blokajı, GABA artışı
Levetirasetam	Ca ⁺² 'a bağlı presinaptik ekzositozun düzenlenmesi

AEİ tedavisi epilepsi için ilk seçenek olarak düşünülür ve en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir. Epilepsili hastaların yüzde 60 kadarında AEİ kullanarak nöbetler kontrol altına alınabilmektedir. İlaç tedavisinin amacı, meydana gelebilecek en az yan etki ile mümkün olan en iyi cevabı sağlamaktır. Nöbetleri önleyen ilaçlar tek başlarına veya kombine tedavi şeklinde verilebilmektedir. Birçok AEİ ayrı karektere sahip farklı nöbet türlerini tedavi etmek için kullanılabilirken, bazı AEİ'ler yalnızca spesifik nöbet tipleri için kullanılabilir (Tablo 4) [47]. Sadece bir defaya mahsus nöbet geçiren hastalarda, nöbetlerin yaşam kalitelerini bozmamasına bağlı olarak ilaç tedavisine başlanmayabilir.

Tablo 4. AİE ler ve etkili oldukları nöbet tipleri

Anti-epileptik ilaç	Etkili olduğu nöbet
Fenobarbital	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Etosüksimid	Absans
Benzodiazepinler	Jeneralize tonik-klonik
Felbamat	Geniş spektrum
Feniton	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Gabapentin	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Karbamazepin	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Lakozamid	Fokal
Lamotrijin	Fokal, Jeneralize tonik-klonik, Absans
Levetirasetam	Fokal, Jeneralize tonik-klonik, Myoklonik
Okskarbazepin	Fokal, Jeneralize tonik-klonik
Topiramet	Geniş spektrum
Valproat	Geniş spektrum
Vigabatrin	Fokal, Epileptik spazm
Zonisamid	Fokal, Jeneralize tonik-klonik, Myoklonik
Rufinamid	Fokal
Stripentol	Sekonder jeneralize nöbetler
Pregabalin	Fokal, Sekonder jeneralize nöbetler

İlaç seçimi nöbetin türüne, ilaca bağlı oluşan yan etkilere ve hastanın tedaviye olan yaklaşımına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Genel kliniksel yaklaşım tedaviye tek bir antiepileptik ilaç ile başlan yönündedir. Çünkü hastaların yaklaşık %65-80'ı tek ilaç ile tedaviye cevap vermektedir. İlaç kullanımına bağlı oluşan psikomotor yan tesirleri azaltmak için nöbetin kontrol altına alındığı en düşük dozla tedavi yapılması gerekmektedir [48]. İlk başlanan ilaca cevap alınamaması durumunda ikinci bir ilaç eklenerek kombin tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Ayrıca, AEİ'nin plazma konsantrasyonlarının belli aralıklarla takip edilmesi doz ayarlaması için önemlidir. Çünkü yüksek dozlar karaciğer hasarı ve böbrek

yetmezliği gibi durumlara yol açarken dozun düşük seviyelerde kalması hastayı olası bir nöbete karşı korumasız bırakmaktadır. Genel yaklaşım tedaviden sonra bir yıl içinde ya da 2-4 yıl süreyle nöbet geçirilmemesi durumunda ilaç tedavisine kademeli olarak son verilebilmektedir [44].

2.1.5. ETİYOLOJİ

Epilepsi etiyolojik açıdan temelde idiyomatik ve semptomatik olarak iki gruba ayrılmaktadır. İdiyomatik epilepsilerde altta yatan bir beyin hastalığına bağlı olmadan genetik sebeplerin ön planda olduğu düşünölmektedir. Nöbet sıklığı semptomatik epilepsilere oranla daha az görölmekte ve bununla birlikte tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Semptomatik epilepsilerde ise travma, iskemi, hemoraji, enfeksiyonlar, beyin tümörleri ve metabolik bozukluklar gibi nedenler altta yatmaktadır [48].

Gelişmiş ölkelerdeki hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda spesifik etiyoloji % 60–70 iken, gelişmekte olan ölkelerde bu oran %40 olarak bulunmuştur. Avrupa gibi gelişmiş toplumlarda etiyolojide en önemli faktörler serebrovasküler olay, travma ve neoplazi iken; gelişmekte olan ölkelerde ise kafa içi enfeksiyonlar, doğum travmaları ve kafa travmaları gibi nedenlerden oluşmaktadır [49].

Yapılan çalışmalara göre epilepsi etiyolojisinde genetik faktörlerin önemli yeri olduğu düşünölmektedir. İkizler üzerinde yapılan araştırmalarda tek yumurta ikizlerindeki epilepsi olasılığının, çift yumurta ikizlerine göre üç kat fazla olduğu gösterilmiştir [50]. Bazı ailelerde epilepsi görölme oranının fazlalığı genetik geçişin etkileri hakkındaki bulguları desteklemektedir [51]. Potasyum kanalları ve presinaptik bölgedeki yapısal ve fonksiyonel değişikliğe neden olan gen mutasyonlarının epileptik nöbetlere neden olduğu ortaya konmuştur [52].

2.1.6. PATOFİZYOLOJİ

Epilepsi, nöronlarda eksitasyon-inhibisyon dengesinin bozulması sonucu nöronal ağ yapıda oluşan anormal ve hipersenkronize karakterde elektriksel aktivitelerin sebep olduğu nöbetlerle ortaya çıkan kronik bir bozukluktur [53].

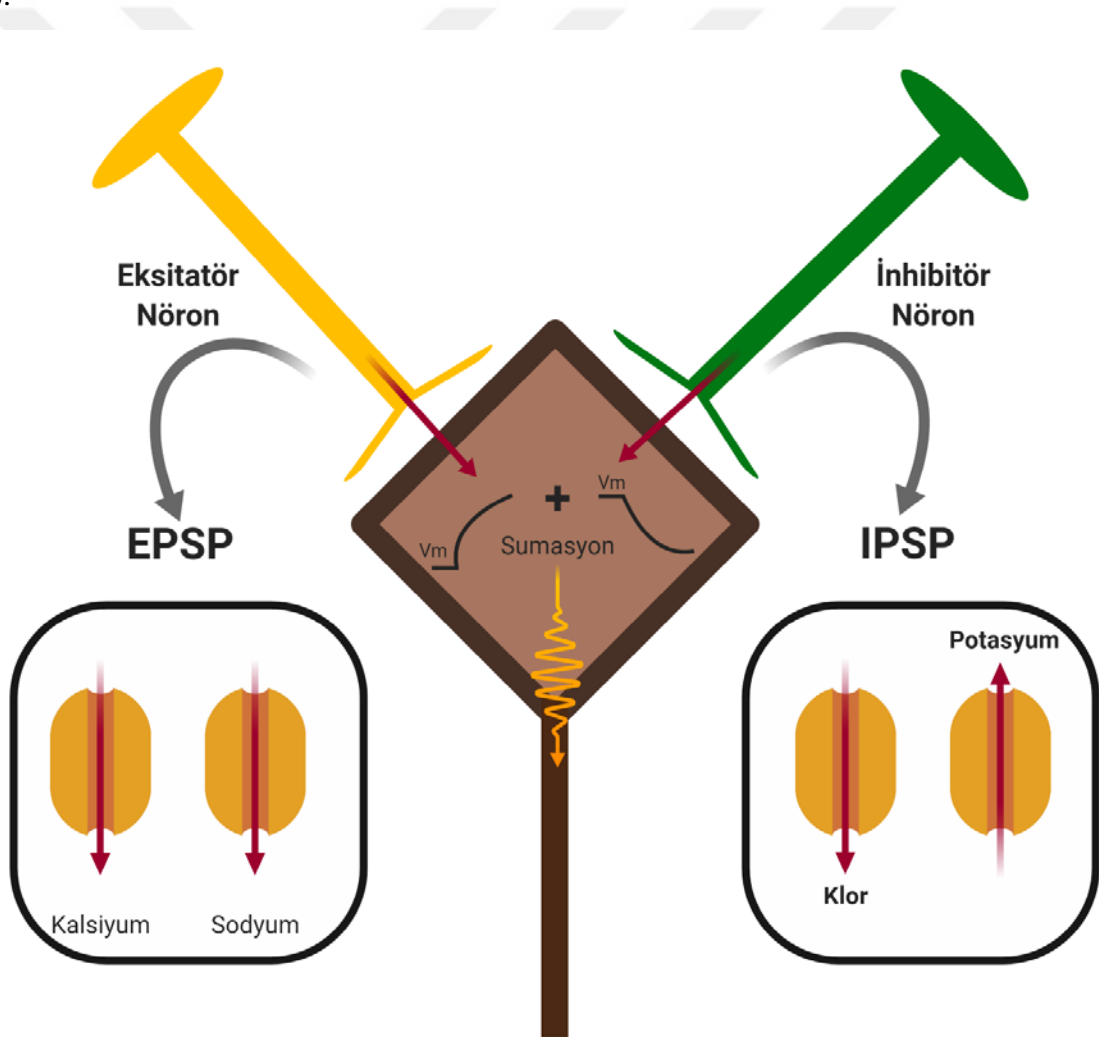
Epileptogenez, normal fizyolojik bir beyin yapısının patofizyolojik bir takım hücresel ve moleküler mekanizmanın tetiklenmesi sonucu otonomik olarak desarj üretebilen bir

yapıya dönüşmesinin sürecini tanımlamaktadır. Bu süreç klinik belirti ile birlikte ya da herhangi bir klinik belirti olmaksızın ortaya çıkabilmektedir [17]. Epileptogenezden sorumlu hücrel ve moleküler mekanizmalar oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bütün epilepsi nöbetlerinde mekanizmalar farklılık göstermese de hepsinde artmış nöronal ağlardaki uyarılabilirlik ve senkronite gibi ortak özellikler görülmektedir. Epileptojenik odak olarak adlandırılan bölgelerdeki hücreler tam açıklanamayan nedenlerle artmış uyarılma ve anormal nöronal ateşleme özelliği göstermekte ve etraflarında bulunan normal hücrelerde bu duruma eşlik ederek nöbetin oluşmasını tetiklemektedir [54].

Epileptogenez mekanizma bakımından ilerleyici bir süreçtir, başlangıç hasarını sonrası sessiz bir dönemin ardından spontan olarak nöbetler ortaya çıkmaktadır. Bu dönemlerde yaş, cins, genetik faktörlerin etkisine bağlı olarak hücre ölümü, aksonal filizlenme, sinaptik reorganizasyon gibi nöronal yapıda önemli değişimler görülmektedir. Kişiden kişiye farklılık gösteren bu süreç günler, aylar veya yıllar sürebilmektedir. Geçmişte yapılan araştırmalar epileptogenezin kronik bir süreç olduğu ön görünürken son yıllardaki çalışmalar epileptogenezin akut olarak da meydana gelebilen bir süreç olabileceğini göstermiştir [55].

İn vivo çalışmalar ve insanda yapılan araştırmalarda kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve ateşlenme şekillerinde membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin anormal şekilde uzadığı ve büyüdüğü görülmüştür. Bu durum "Paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK)" olarak bilinen bozukluğa neden olmaktadır. PDK sonucunda nöronlar ateşlenebilmektedir. Ateşlenen nöronlar etraflarındaki nöronları benzer şekilde ateşleyebilecek bir kapasiteye ulaştırmaktadır. PDK'nın merkezi sinir sisteminin ana eksitatör nörotransmitterleri olan glutamat ve aspartat ile merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. PDK'nın ortaya çıkmasında etkili olan bir diğer nedenin iyon kanallarındaki bozukluktan kaynaklandığı ileri sürülmektedir [54]. Epileptojenik odak olarak adlandırılan bu bölgede yer alan "pacemaker" hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle, artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği gösterirler ve etraflarındaki hücreleri de bu ateşlenmeye ortak edebilirler.

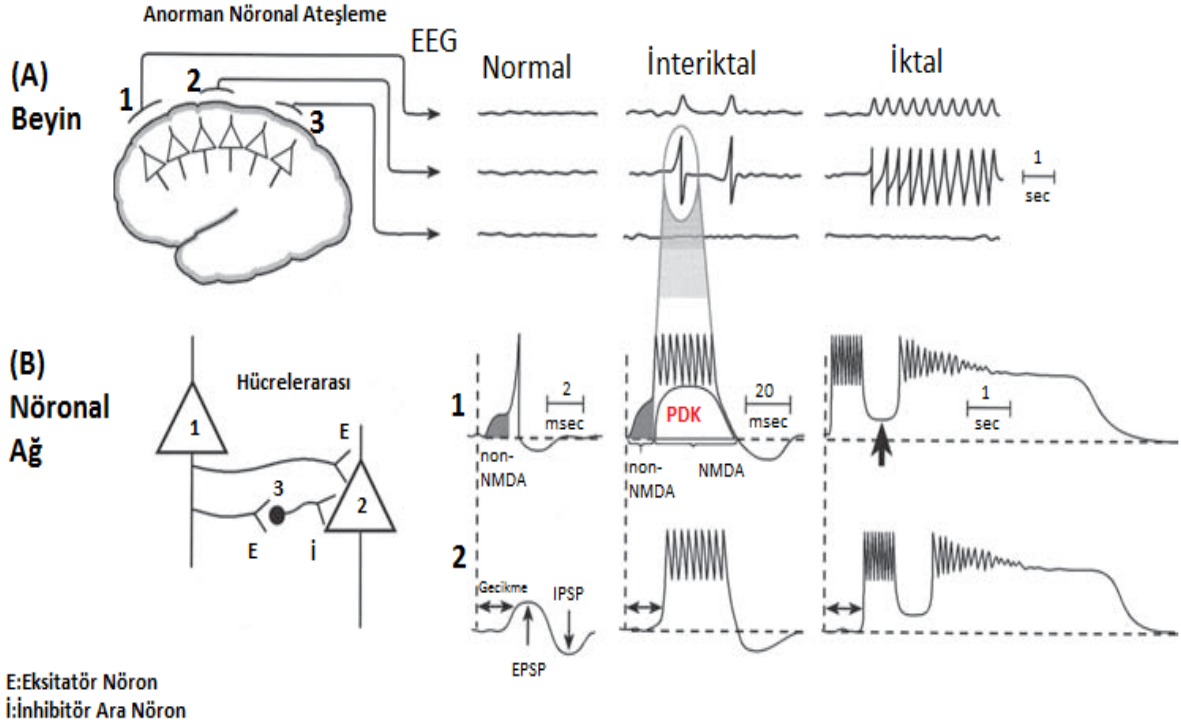
Sinaptik alana salınan nörotransmitterler bağlandıkları reseptöre özgü lokal postsinaptik potansiyel oluşturmaktadır. Eksitator özelliğe sahip olan sinapslarda (glutamaterjik) postsinaptik alanda Na^+ ve Ca^{2+} kanallarının açılması ile oluşan depolarizasyon eksitator postsinaptik potansiyeli (EPSP) oluştururken, inhibitör özelliğe sahip olan sinapslarda (GABAerjik) postsinaptik alanda Cl^- kanallarının açılması veya K^+ kanallarının açılması ile oluşan hiperpolarizasyon ise inhibitör postsinaptik potansiyeli (İPSP) oluşturmaktadır. Ritmik olarak oluşan EPSP ve İPSP'lerin birleşmesi ve senkronizasyonu EEG de kaydedilen normal zemin ritminin temelini oluşturur [56] (Şekil 4).



Şekil 4. Bir eksitator (E) ve inhibitör (I) girişi olan bir nöronda sumasyon sonucu aksiyon potansiyeli oluşumu.

Artmış uyarılma ve anormal ateşlenmeye katılan nöronların miktarı EEG’de bir interiktal dönemle sınırlı kalabilmekle birlikte yeterli sayıya ulaştığında EEG’de ve klinikte nöbet aktivitesinin oluşmasını sağlamaktadır. Epileptik bir nöbet döneminde kortikal nöronların hipersenkron ve tekrarlayıcı aktivasyonu söz konusudur. EEG’de görülen diken dalga artmış eksitasyonu, diken dalgayı izleyen yavaş dalga ise buna cevaben oluşan inhibisyonu göstermektedir. PDK, EPSP’ye benzerlik göstermektedir. Fakat PDK çok hızlı ve çok sayıda deşarj oluşturması ve çok daha geniş amplitüdü olması ile EPSP den ayrılmaktadır [57].

Epileptik odakta bulunan nöronlarda normal EPSP meydana geldikten sonra hızlı ve geniş amplitüdü PDK oluşmaktadır. PDK'nin oluşturduğu yüksek frekanslı ardışık uyarılar bir nörondan diğerine yayılmaktadır. Bu yayılmanın sonucu olarak epileptik nöbet veya bir epilepsiyi temsil eden diken (spike) dalga aktivitesi meydana gelmektedir. PDK’dan sonra uzun bir hiperpolarizasyon süreci meydana oluşmaktadır. PDK ve uzamış hiperpolarizasyondan sonra çok uzun süreli bir "ard depolarizasyon" oluşmaktadır. Meydana gelen bu ard depolarizasyon süresi içinde tekrarlayan uyarı akışları olmakta ve tekrar bir hiperpolarizasyon oluşmaktadır (Şekil 5). Klinik olarak epileptik davranış açısından değerlendirildiğinde, uzun süreli ard depolarizasyon bir epileptik nöbetin ‘tonik’ fazına karşılık gelirken ard hiperpolarizasyon ise ‘klonik’ faza karşılık gelmektedir [55].

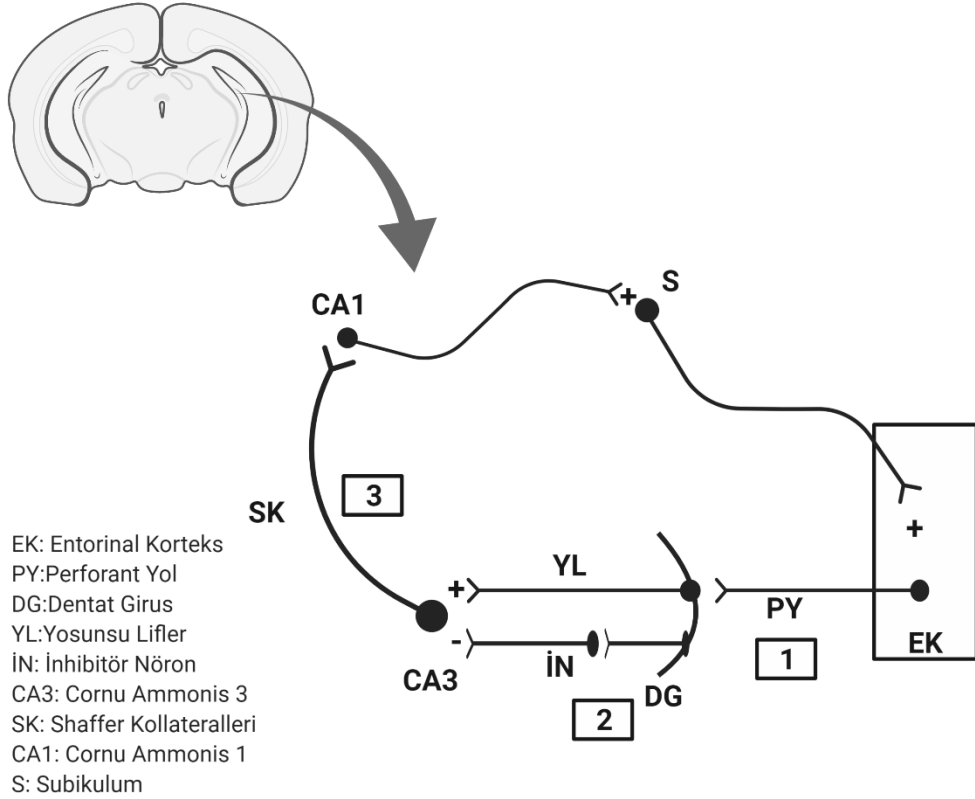


Şekil 5. İki uyarıcı nöronun (1 ve 2) ve bir inhibitör internöronun (3) oluşan beyin seviyelerindeki anormal aktivasyon ve basitleştirilmiş bir nöron ağı. A. Üç EEG elektrotu yüzeysel kortikal nöronların aktivitesini kaydetmektedir. B. PDK, NMDA aracılı olmayan, hızlı bir uyarıcı postsinaptik potansiyel (EPSP) tarafından başlatılmaktadır, ancak daha uzun, daha büyük, NMDA aracılı bir EPSP ile sürdürülmektedir. Nöron 1'in ateşlenmesiyle inhibitör nöron 3'ün aktivasyonu, nöron 2'nin bir aksiyon potansiyeli oluşturmasını önlemektedir. Eğer nöron 2 aktivasyon eşiğine ulaşırsa, ek nöronların uyarılmasına sebep olmaktadır ve tüm ağın eşzamanlı olarak aktivasyonuna (Epileptik nöbet) yol açmaktadır [58].

Fokal kortikal bir nöbet aktivitesinin ortaya çıkabilmesi için nöronlarda iki temel fizyopatolojik durum olan hipereksitabilite ve senkronizasyon birlikte olması gerekmektedir. Nöbet aktivitesinin yayılması ise eksitasyon alanını çevreleyen inhibitör nöronların inaktivasyonu (çevresel inhibisyon alanının kaybı) ile görülmektedir [53]. Beyin bölgeleri, iç membran özelliklerine, sinaptik organizasyonlarına, hücre yoğunluklarına ve hücrel bağlantı tiplerine bağlı olarak nöbet oluşturma konusunda farklılık göstermektedirler. Hatta aynı beyin bölgesinde bile hücre tipleri, uyarılabilirliklerine göre farklılıklar arz etmektedir [57].

Hipokampus ve neokorteks, nöbet oluşumuna özellikle meyilli bölgelerdir. Hipokampus, düzenli laminer organizasyonu ve trisinaptik eksitator devreleri açısından nöbet mekanizmalarının elektrofizyolojik yönünün anlaşılması için çalışmalarda yoğun olarak kullanılmaktadır [59]. Hipokampal formasyon, dentat girus, hipokampus (Ammon

boynuzu, alt bölgeleri CA1, CA2 ve CA3 ile), subikulum ve entorhinal korteksten oluşmaktadır. Bu dört bölge, belirgin şekilde uyarıcı karektere sahiptir. Büyük ölçüde tek yönlü ve ileri beslemeli bağlantılar ile birbirine bağlıdır. İleri yansıyarak taşınan trisinaptik devre, entorinal korteksin 2. tabakasındaki nöronlardan başlamaktadır. Perforan yol boyunca dentat girusta aksonal projeksiyon göstermektedir ve granül hücrelerde ve internöron dendritlerde sinaps yapmaktadır [60]. Dentat girusun ana hücre tipi olan granül hücreleri, hilustaki ve Ammon boynuzu CA3 alanındaki hücreler üzerinde yosunsu lif denilen aksonal uzantılarla sinaps yapmaktadır. Dentat hilus içindeki birkaç inhibitör internöron sınıfı devam eden uyarıcı nöronal aktiviteyi kontrol ederek modüle eder [61]. CA3 piramidal hücreler, diğer CA3 piramidal hücrelere, (bölgesel kollateral yollarla) , Ammon boynuzu CA1 alanına (Schaffer kollateralleri ile) ve kontralateral hipokampusu projeksiyon yapar. CA1 piramidal hücreler aksonlarını subiküler kompleksin içerisine gönderir. Subiküler kompleksin nöronları entorhinal kortekse ve diğer kortikal ve subkortikal hedeflere projeksiyon yapmaktadır [62] (Şekil 6). Bu şekilde temel besleyici eksitator yolak tamamlanmış olmaktadır.



Şekil 6. Hipokampal formasyondaki eksitator sinaptik geçişin ana yolakları [58]. Hipokampal trisinaptik yol entorhinal korteksin II tabakasındaki nöronlarla başlar granül hücreli dendritler üzerinde sinaps yaptıkları perforan yol boyunca dentat girusta sinyal yayılır(1). Dentat granül hücreleri, aksonlarını (yosunlu lifler), hilusta ve Ammon boynuzu CA3 alanındaki hücreler üzerinde sinaps yapmaya gönderir(2). CA3 piramidal hücreler, Schaffer kollateralleri ile Ammon boynuzunun CA1 alanına yansır (3). CA1 nöronları dışı doğru fornixe ve diğer beyin bölgelerine ve tekrardan geri subikuluma sinyali yansıtır.

Epilepsi oluşumunda rol oynadığı düşünülen bazı önemli mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır [63].

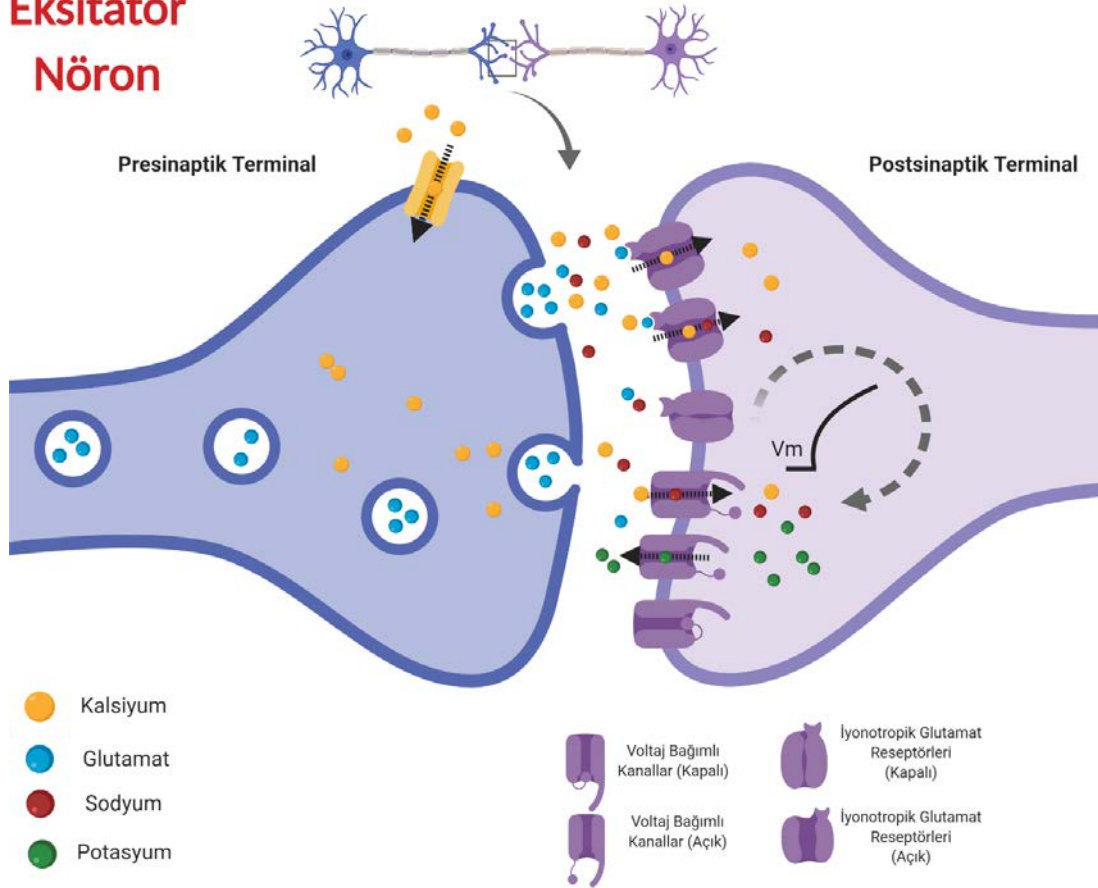
- 1) Eksitator sistemde artmış uyarılma
- 2) İnhibitör sistemde yetersizlik
- 3) Yeni nöronal döngülerin oluşması
- 4) Oksidatif stres, nöroinflamasyon ve nöronal hasar

2.1.6.1 Eksitator sistemde artmış uyarılma

Epilepsinin patogenezi sürecinde en önemli sistemlerin başında nöronal eksitator sistem gelmektedir (Şekil 7). Glutamat, eksitator sistemin en temel nörotransmitteridir [64].

Yaklaşık olarak nöronların %60'ı ve sinapsların ise %40'nın glutamaterjik yapıda olduğu bildirilmektedir [65]. Glutamat, beyin omurilik sıvısında bulunan glutaminden glutaminaz enzimiyle sentezlenir. Ayrıca metabolik açıdan nöronların ana destek hücresi olan astrositler de glutamat öncülü olan glutamin için kaynaklardan biridir [66].

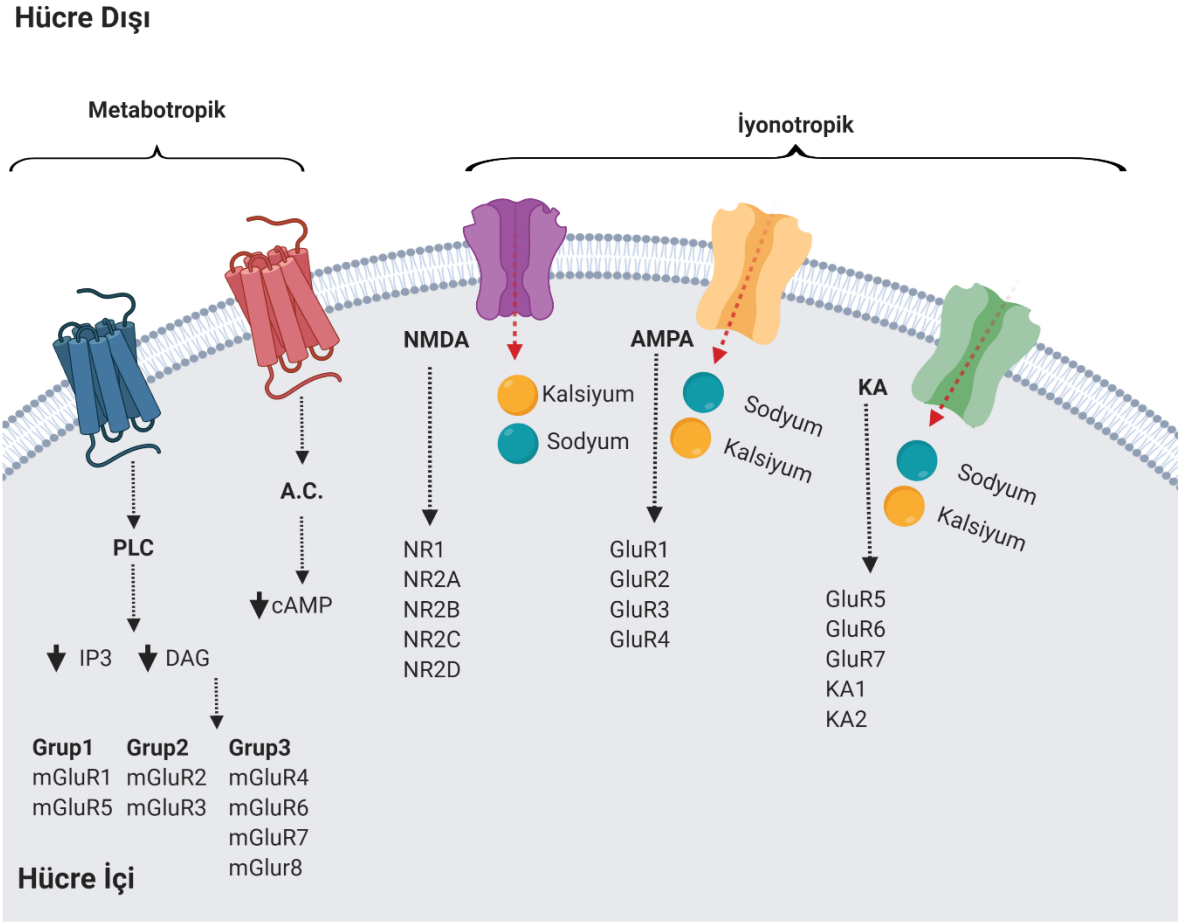
Eksitator Nöron



Şekil 7. Nöronal eksitator sistem

Eksitator aminoasit glutamat reseptörleri sınıflandırılırken önce ikiye ayrılır

- 1) Hızlı eksitator nöronal iletme aracılık eden ligand-kapılı iyonotropik glutamat reseptörleri (iyonotropik, iGluR)
- 2) Yavaş, modulator nöronal iletme aracılık eden metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR) (Şekil 8) [67].



Şekil 8. Glutamaterjik nöronal reseptörler [65]

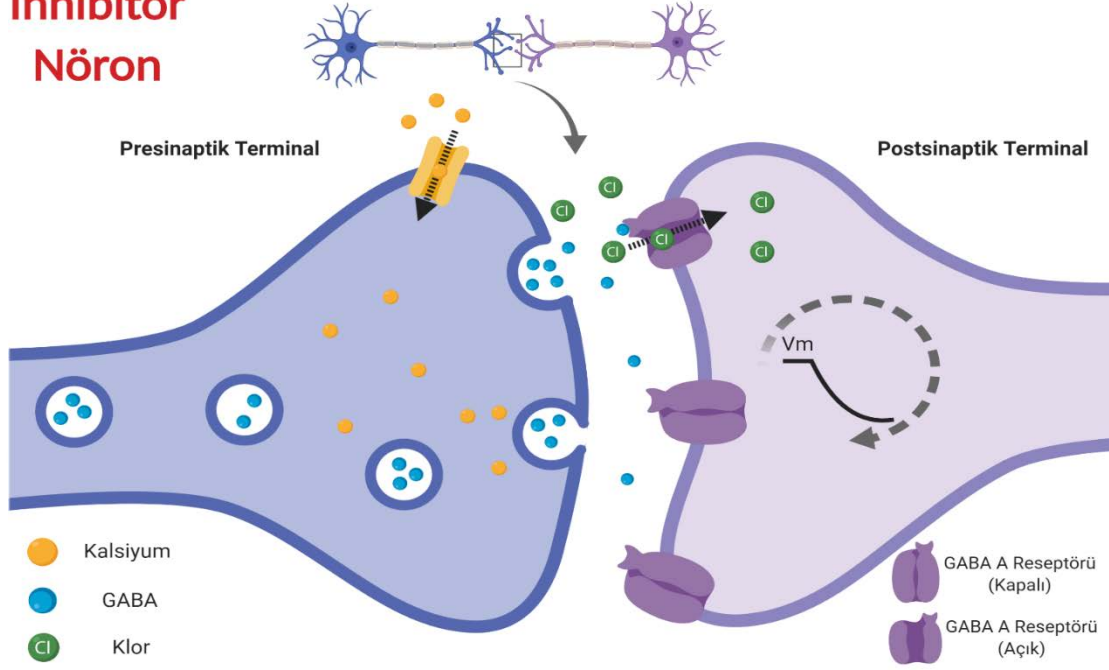
mGluR ailesi (mGluR1- 8) yapı ve ileti özelliklerine bakımından Grup I, II, III şeklinde 3 ana gruba ayrılmaktadır [65]. Grup I, mGluR1 ve mGluR5 reseptörlerini içerirken, grup II, mGluR3 ve mGluR2 reseptörlerini grup III ise, mGluR4, mGluR6, mGluR7 ve mGluR8 reseptörlerini içermektedir. Grup I mGluR'nin fosfolipaz C'yi aktive ederek ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu tetiklediği; grup II ve III mGluR'nin ise cAMP ve adenilat siklaz inhibe ettiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur [68]. Deneysel olarak oluşturulan kindling modelinde grup I reseptörlerinin arttığı gösterilmiştir. Kompleks parsiyel epilepsili hastalarda yapılan çalışmalarda mGluR5 reseptörlerinin normal bireylerle göre fazla olduğu bildirilmiştir [69]. iGluR, alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazolpropionik asit (AMPA), kâinat ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör alt gruplarından oluşmaktadır [70]. Glutamat reseptör alttipleri, reseptör alt birimlerinin heteromerik birleşmesinin farklılığından kaynaklanmaktadır.

NMDA reseptör ailesinin 7 alt birimi bulunmaktadır. Bunlar NR1, NR2A-D ve NR3A ve B reseptörleridir. AMPA reseptörleri ise GluR1-4 olmak üzere 4 alt birimden oluşmaktadır. Kainat reseptör ailesi ise GluR5-7 ve KA1 ve 2 şeklinde farklı alt birimlerden oluşmaktadır. Yapılan deneysel araştırmalarda glutamat ve iyonotropik glutamat reseptör agonistlerinin, konvulsif ve nonkonvulsif nöbetlere neden olduğu gösterilmiştir [71]. NMDA reseptör antagonistlerinin güçlü antikonvulzan etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur [72]. Kainat reseptörleri üzerine yapılan çalışmalar glutamat bağımlı kainik asit reseptörlerinin epileptik nöbetlerin tekrarlamasına yol açan bir diğer yolak olduğu saptanmıştır [72]. NMDA reseptörlerinin, kindling sürecinde değişim gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, NMDA reseptör aktivasyonunun epilepsi gelişimi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir [73]. Ayrıca, eksitator nörotransmitterlerden biri olarak kabul edilen asetilkolinin epileptik nöbetler esnasında salınımının arttığı saptanmıştır [74].

2.1.6.2 İnhibitör sistemde yetersizlik

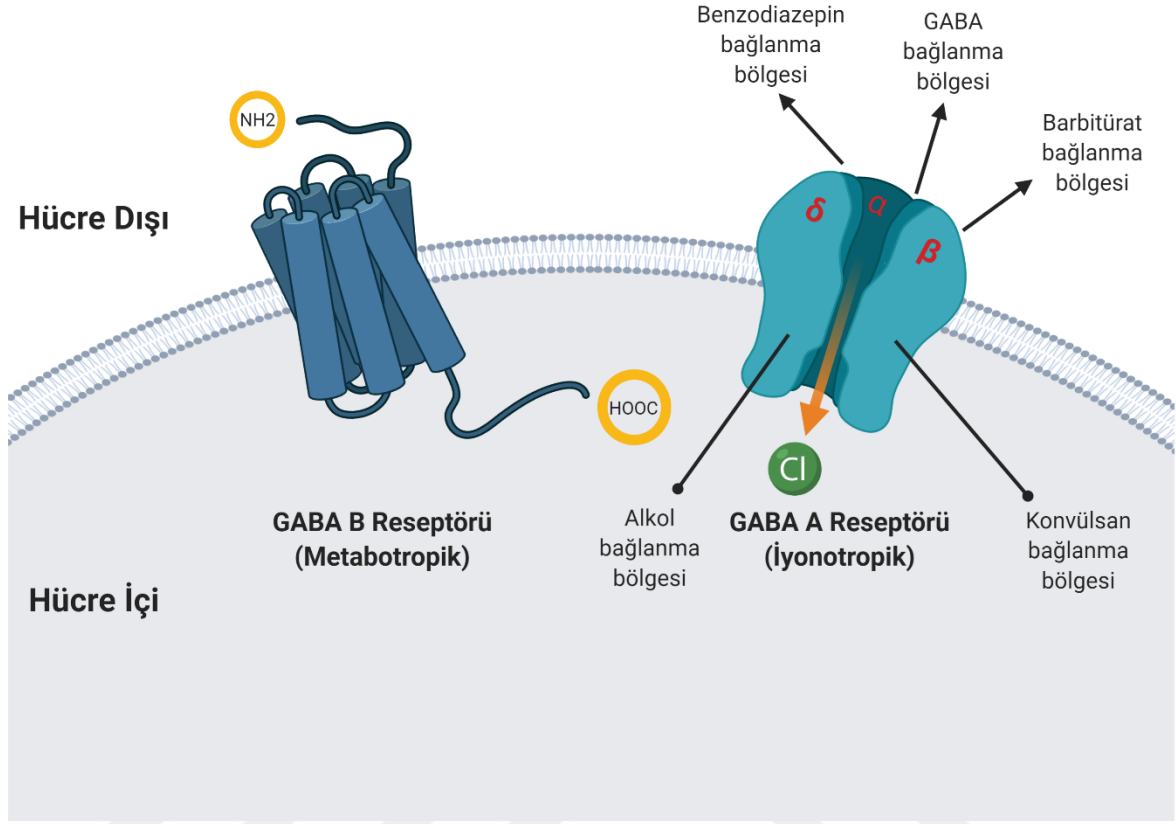
Epileptogenez sürecinde diğer önemli nöronal sistem inhibitör sistemdir (Şekil 9). İnhibitör nöronal sistemin başlıca nörotransmitteri GABA'dır [75]. GABA reseptörleri, iyonotropik GABAA ve GABAC reseptörü ile metabotropik GABAB reseptörü olmak üzere üç grupta incelenmektedir. GABAA reseptörü, nöronların hücre membranına gömülmüş büyük proteinlerdir. Postsinaptik bölgede GABA bu reseptöre bağlandığında kanal geçici olarak açılır ve hücre içine doğru Cl⁻ iyonlarının geçişine neden olur [76]. GABA'nın inhibitör bir nörotransmitter olmasındaki asıl mekanizma Cl⁻ kanalının açılması ile hücrenin hiperpolarize duruma gelmesiyle açıklanmaktadır. Bu durum hücrenin daha zor uyarılabilir hale gelmesine neden olmaktadır [77]. Son yapılan çalışmalar epilepside GABAA reseptörlerinin fizyolojisinin ve işlevinin değiştiğini göstermektedir [78].

Inhibitör Nöron



Şekil 9. Nöronal inhibitör sistem

GABAA reseptörleri, Cl⁻ akımı ile hızlı inhibitör postsinaptik potansiyellere (İPSP) neden olurken, metabotropik GABAB reseptörleri artmış K⁺ ve Ca⁺² iletimi ile presinaptik otoreseptör olarak fonksiyon görüp, yavaş İPSP'lere aracılık etmektedir [79]. GABAC reseptörleri, GABAA reseptörleri gibi ligand kapılıdır ve ilk olarak omurilik internöronlarında daha sonra ise beyinin farklı alanlarında tanımlanmıştır (Şekil 10) [80].



Şekil 10. GABA_A ve GABA_B reseptörleri [81]

GABA sisteminin nöronal aktivite ve epileptiform deşarjların kontrolündeki önemi iyi bilinmektedir. GABA'nın işlevindeki yetersizliğin epilepsi nöbetlerini tetiklediği birçok deneysel hayvan çalışmaları ve insanlardaki klinik araştırmalarla ortaya konmuştur. GABA'nın sentezini baskılayan kimyasal ajanlar epilepsi nöbetlerinin artmasına neden olurken, GABA benzeri etkiye sahip olanlar nöbetleri baskılamaktadır [81]. GABA_A iletimindeki azalmanın epilepsi gibi nörolojik bozuklukları tetiklediği bildirilmiştir [82]. GABA_B reseptörleri ise primer jeneralize epilepsi ile ilişkili olduğu gösterilmekte birlikte fokal epilepsideki rolü tartışmalıdır [83]. Potasyum, sodyum, klor ve kalsiyum kanallarında bozukluğa neden olabilen mutasyonlar tüm epilepsi hastalarında gösterilmemiş olmakla birlikte, kanal yapılarındaki bozukluğun epilepside önemli bir etken olabileceği düşünülmektedir [81].

2.1.6.3 Yeni nöronal döngülerin oluşması

Epilepsi gelişimdeki epileptik devrelerin kurulmasında, yapısal değişikliklerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Epilepsi hastalarında ve hayvan modellerinde hipokampal sklerozisi takiben nöronal ağın yeniden düzenlenmesini içeren yapısal değişiklikler gözlemlenmiştir [84]. Aksonal gelişme ve sinaptogenez ile meydana gelen yeni döngüler, epileptiform deşarjın yayılmasını ya tekrarlayan uyarıcı halkalar oluşturarak ya da etkilenen bölgenin yanıtını yükselterek sağlarlar. Hipokampusta bulunan dentat girus iç moleküler tabakasının ve CA3 stratum oriens kısımlarından dentat granül ve CA3 piramidal nöron aksonlarına doğru yosunsu lif vermesi en iyi bilinen yollardan biridir. Mossy liflerindeki filizlenmenin glutamaterjik döngü oluşturduğu ve eksitasyona eğilim oluşturduğu düşünülmektedir. Bu döngü için AMPA reseptör aktivasyonu gerekli iken, NMDA reseptörleri kısmen döngüye katılır [63].

Epileptogenezde rol oynayan astrosit ve glial aktivasyon, nöbeti takiben oluşmaktadır. Hipokampustaki morfolojik değişimler insandaki durumu taklit etmesinden dolayı, temporal lob epilepsi(TLE) modeli olan pilokarpin modeli nöbetleri takiben oluşan glial değişimleri incelemek için tercih edilir. Hipokampal sklerozis TLE'nin ana nedenlerindedir [85]. Hipokampal sklerozisin başlıca histopatolojik bulguları, nöronal kayıp ve gliozistir [86]. Epileptojenik odakta bulunan gliozisli hücrelerin hücre dışı K^+ iyonlarını tamponlama yeteneklerinin bozulmasından dolayı, hücre dışındaki K^+ iyonlarında artışa yol açar, bu durumun sonucunda nöronların uyarılabilme eşikleri düşer ve epileptik nöbetler oluşur. Ayrıca epileptojenik bölgelerdeki hücre dışı K^+ iyon konsantrasyonunun artmasına sebep olan diğer bir etmen de Na/K-ATPaz aktivitesinin azalmasıdır ki bu durum nöronların uyarılması ve oluşan uyarının yayılmasını kolaylaştırır [87].

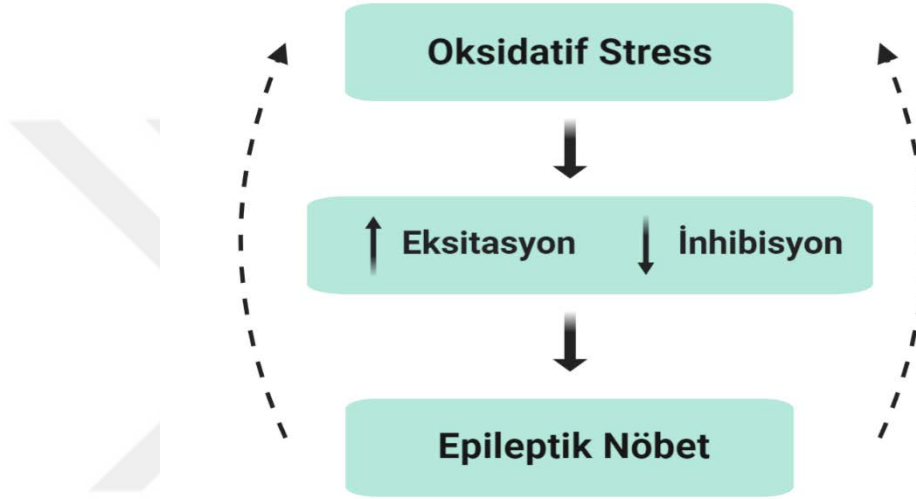
2.1.6.4 Oksidatif Stres, Nöroinflamasyon ve Nöronal Hasar

Hücrelerin fizyolojik metabolizması sonucunda oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması ve bunları etkisiz hale getirerek zararlı yapılar olmasını önleyen antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır [88].

Merkezi sinir sistemindeki hücrelerin hasarlanma patogenezinde serbest radikaller rol alır [89]. Epileptik nöbetlerin hem sebebi hem de sonucu olduğu bilinen serbest

radikallerin, oksidatif fosforilasyon sonucu, sinir sisteminde de üretildiği bilinmektedir. Beyin dokusu yüksek lipit içeriği nedeniyle, oksidatif strese karşı oldukça hassas bir durumdadır [90].

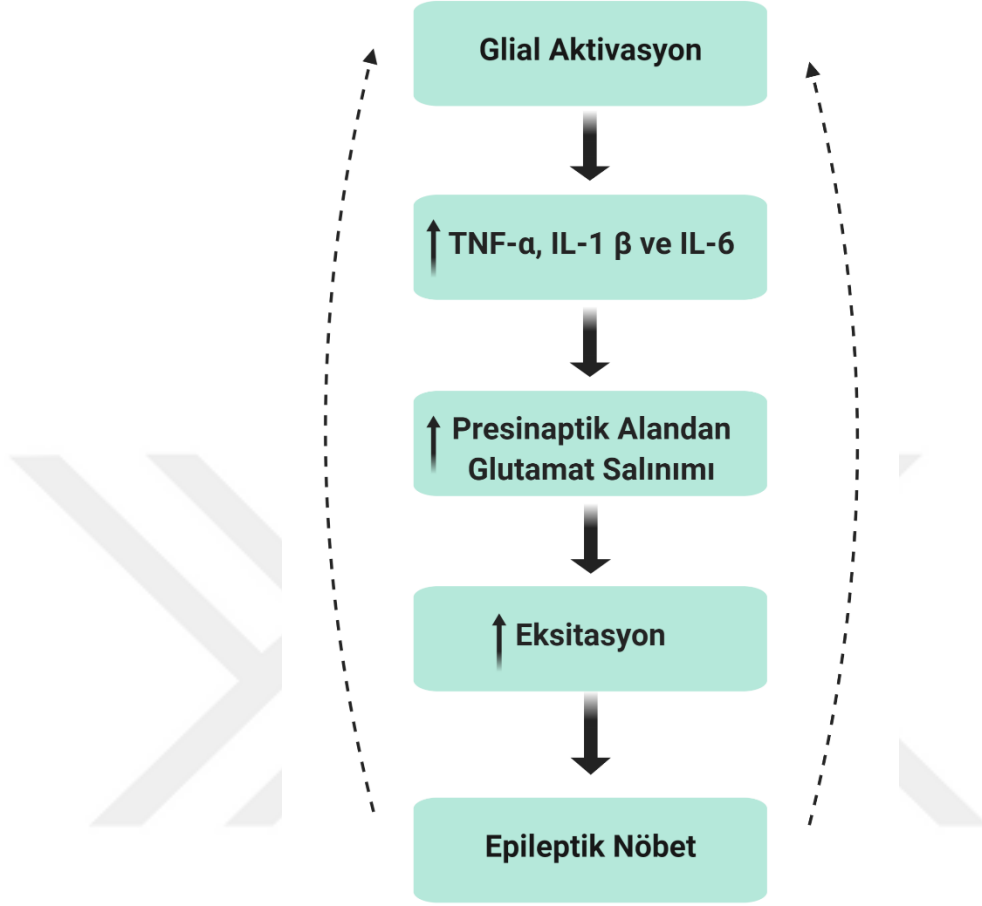
Oksidatif stresin epilepsi patofizyolojisine dahil edilebileceği, in vivo ve in vitro deneysel epilepsi modelleriyle gösterilmiştir [91]. Oksidatif stresin eksitasyonu arttırdığı ve inhibitör sistemi baskılayarak nöbete neden olduğu gösterilmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. Oksidatif stress ve epileptik nöbet ilişkisi

Gliyal hücreler (astrozitler, mikroglialar ve oligodendrositler) merkezi sinir sisteminde nöronlar için homeostazisin oluşmasını sağlayan yardımcı yapılardır [92]. Bu yapılarda meydana gelen fonksiyon bozuklukları merkezi sinir sistemiyle ilgili hastalıklarda önemli role sahiptir.

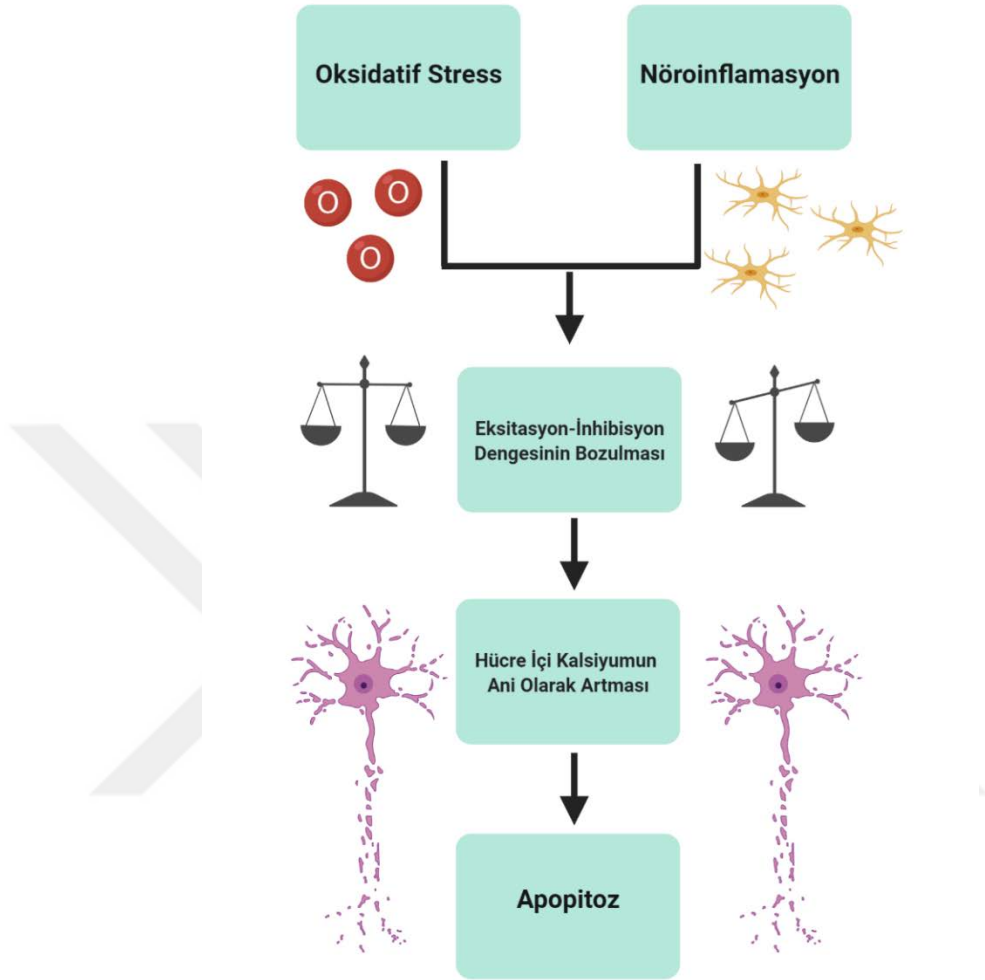
Gliaların aktivasyonu nöroinflamasyon olarak tanımlanır. Uzamış nöroinflamasyonun epilepsi patogenezinde dahil olduğu gösterilmiştir [93]. Nöroinflamasyon sürecinde gliyal hücrelerce salınan pro-inflamatuvar sitokinlerin eksitasyona neden olarak epileptik nöbetleri tetiklediği ortaya konmuştur [94] (Şekil 12).



Şekil 12. Glial aktivasyon ve epileptik nöbet ilişkisi

Apoptozis, çok hücreli organizmalarda görülen programlanmış hücre ölümü olarak bilinir [95]. Apoptozis, programlanmış, genlerle düzenlenmiş, protein sentezi ve enerji gerektiren hücrelerin kendi kendilerini yok ettikleri, homeostazı koruyan bir olay olarak tanımlanmaktadır [96]. Nöbet sonrası glutamatın aşırı salınması nöronlarda hasara yol açarak apoptozun indüklenmesine neden olmaktadır. Bu hasarlanma ve nöron kaybının ise nöronal ağın uyarılma-baskılama dengesinin bozularak epileptogenez sürecini başlattığı düşünülmektedir [97].

Nöronal hasarın ve buna cevap olarak apoptozun ortaya çıkmasında oksidatif stress ve nöroinflamasyon önemli role sahiptir. Korteks ve hipokampusta artmış oksidan moleküller ve uzamış nöroinflamatuvar süreç glutamat salınımını arttırmaktadır. Bu artış eksitasyona ve nöronal hasara neden olarak dolayısıyla apoptozun uyarılmasına zemin hazırlamaktadır [98] (Şekil 13).

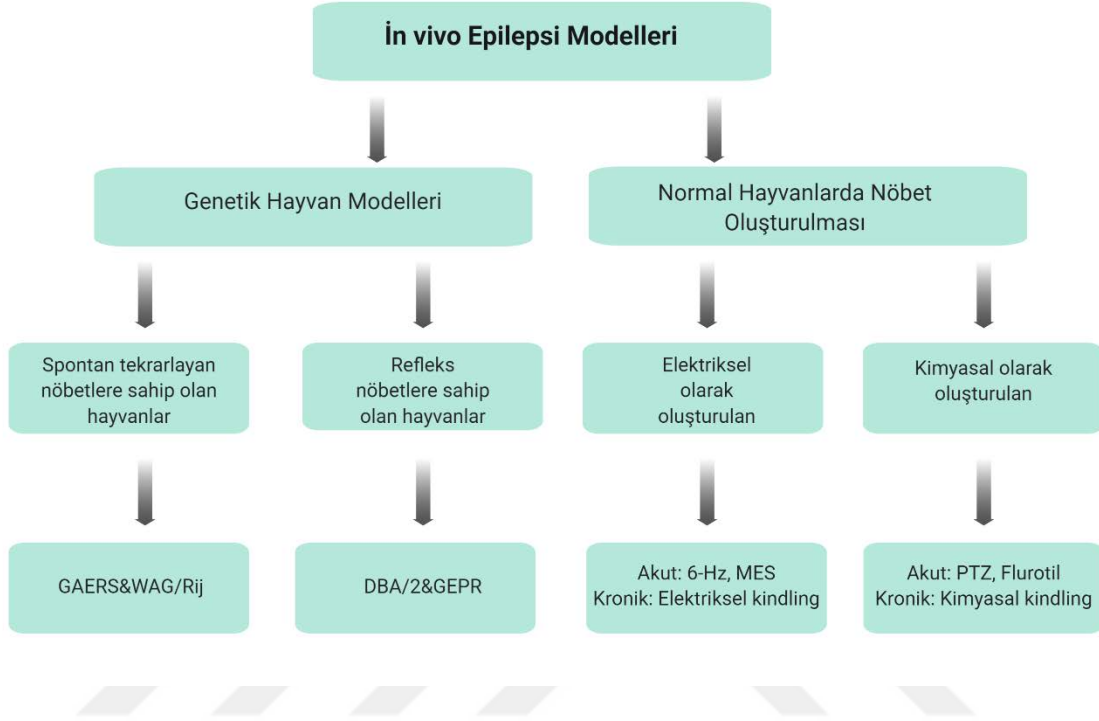


Şekil 13. Oksidatif stres, nöroinflamasyon ve apoptoz

2.2. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

DeneySEL epilepsi çalışmaları, ilaçların keşfedilmesi, epilepsinin temelinde yatan mekanizmaların anlaşılması ve süreçler arasındaki ilişkilerin aydınlatılması gibi nedenlerden dolayı kullanılmaktadır [48]. Epilepsi ve epileptik nöbet için oluşturulan hayvan modelleri, epileptogenezde rol oynayan temel mekanizmaların anlaşılması, yeni AEİ'lerin keşfi, yeni AEİ'lerin klinik etkilerinin belirlenmesi, AEİ'lerin insanlarda güvenli kullanımının onaylanması ve ilaca dirençli nöbetlerde özel modeller geliştirilmesi için hayati öneme sahiptir [49,50].

Deneysel epilepsi çalışmaları için farklı hayvan modelleri kullanılmaktadır (Şekil 14).



Şekil 14. Deneysel in vivo epilepsi modelleri

Deneysel epilepsi modelleri temelde akut ve kronik modeller olarak 2 gruba ayrılabilir. Akut modeller konvülsan kimyasalın yüksek dozda uygulanmasıyla ya da elektriksel uyarı verilmesi ile oluşturulabilir. Akut modeller nöbet başlangıcı yayılımı ve bitişi hakkında bilgi verebilirken nöbet oluşum dinamikleri ve uzun dönem etkilerini araştırmada uygun yöntemler değildir. Kronik modeller ise epileptojenik mekanizmaların uzun süreli incelenmesi ve açığa kavuşturulması açısından sıklıkla kullanılmaktadır [51] (Tablo 5).

Tablo 5. Deneysel epilepsi modellerinde kullanılan çeşitli kimyasallar [52].

Lokal konvülzan	Nöbet modeli	Sistemik konvülzan	Nöbet modeli
Penisilin	Basit parsiyel akut	Kainik asit	Kompleks parsiyel
Demir	Basit parsiyel akut	Pentilentetrazol	Jeneralize tonik/klonik
Striknin	Basit parsiyel akut	Bemegrid	Jeneralize tonik/klonik
Alüminyum	Basit parsiyel akut	İzoniazid	Jeneralize tonik/klonik
Tetanus toksini	Kompleks parsiyel kronik	Pikrotoksin	Jeneralize tonik/klonik

Elektriksel veya kimyasal kindling (tutuşma) epileptojenik süreci anlamak ve oluşumunu engelleyebilecek molekülleri incelemek için sıklıkla kullanılan modellerdir. Yeni AEİ lerin test edilmesi için en sık lullanılan modeller;

- Akut modeller
 - Maksimal elektroşok nöbetler (MES)
 - Pentilentetrazol (PTZ) indüklü nöbetler
- Kronik modeller
 - MES (elektriksel) tutuşma
 - PTZ (kimyasal) tutuşma [94].

Tüm kriterleri karşılayacak tek bir model bulunmamakla birlikte ideal bir epilepsi modeli sıralanan özelliklere sahip olmalıdır;

- ❖ Spontan olarak tekrarlayan nöbetler olmalı
- ❖ Nöbetler insan epilepsisindeki paternlere benzer olmalı
- ❖ Modeldeki EEG'nin şekli, ilgili epilepsi türüne benzemeli
- ❖ Nöbetlerin frekansı ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalı
- ❖ Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalı
- ❖ Antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır [48].

Epilepsi ve nöbet için oluşturulan hayvan modelleri epileptogenezin altında yatan temel mekanizmaları anlamamızı sağlamanın yanı sıra, yeni antiepileptik ilaçların keşfinde ve geliştirilmesinde oldukça faydalıdır [50]. Yeni antiepileptik ilaçların gelişimi ve keşfinde epileptik hayvan modelleri çeşitli amaçlara hizmet etmektedir;

- ❖ Yeni AEİ'lerin keşfi
- ❖ Yeni AEİ'lerin antikonvulzan aktivitelerinin spektrumunun tanımlanması
- ❖ İlaça dirençli nöbetler için spesifik modeller oluşturulması
- ❖ Yeni AEİ'lerin etkinliğinin kronik tedavi sürecinde değişip değişmediğinin değerlendirilmesi
- ❖ Yeni AEİ'lerin olumsuz etkilerinin epileptik ve epileptik olmayan hayvanlarda karşılaştırılması
- ❖ İlk klinik araştırmalar için yeni AEİ'lerin etkin plazma konsantrasyonlarının yorumlanması
- ❖ Hastalığı hafifleten tedavilerin keşfi [50].

Bu amaçla yapılan çalışmalarda en az üç önemli hedef bulunmaktadır;

- Epilepsiye yol açan süreçlerin temelinde yatan mekanizmaları daha iyi anlamak, bu sayede epilepsi için risk grubunda olan hastaları koruyucu tedaviler oluşturmak.
- İlaça karşı direncin biyolojik mekanizmasını aydınlatmak ve bu sayede dirence karşı korunma sağlayan ya da süreci tersine çeviren molekül ve tedaviler geliştirmek.
- Epilepsinin ilerlemesini engelleyici, hastalığı hafifletici tedaviler geliştirmek.

Yukarıda açıklanan bütün bu amaçlara ulaşmak için, epileptik hayvan modelleri en önemli ön koşuldur [99]. Ayrıca epilepsinin temel mekanizmalarını aydınlatmada in vitro çalışmaların yetersiz kalması epilepsi çalışmalarında hayvan modellerini vazgeçilmez kılmaktadır.

2.2.1. Tutuşma (Kindling) Modeli

Tutuşma, elektriksel veya kimyasal subkonvülsif uyarıların tekrarlı uygulanmasıyla artan konvülsiyon cevabı ile sonuçlanan bir durumdur [100]. Normal şartlar altında jeneralize konvülsiyona neden olmayan eşik altı bir uyarı, tekrarlı uygulama sonucu deney

hayvanında jeneralize konvülziyona neden olursa, tutuşmanın tamamlandığı ve bu anormal eksitasyon durumunun kalıcı olduğu kabul edilmektedir [101].

Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan deneysel modeller, beyin uyarılabilirliğini incelemek ve AEİ geliştirmek için yaygın olarak kullanılan davranışsal yaklaşımlardan biridir [102]. PTZ ile indüklenen kimyasal tutuşma modeli insan absans epilepsisi, miyoklonik, jeneralize tonik-klonik (primer jeneralize) ve ilaca dirençli epilepsiye karşılık olarak kabul edilmektedir [103]. Tutuşma, beyindeki nörokimyasal süreçleri ve uzun dönem yapısal değişiklikleri araştırmak için kullanılan en önemli epilepsi modellerinden biri haline gelmiştir. 1967'de Goddard tarafından keşfedilmesinden bu yana, kindling temporal lob epilepsisi (TLE) ve kompleks parsiyel epilepsi için çok önemli kronik bir hayvan modeli olarak kullanılmaktadır [104,105]. Goddard, sıçanlarda yaptığı çalışmalarda beynin farklı subkortikal bölgelerine bipolar elektrotlar yerleştirerek bu bölgeleri çeşitli elektriksel akımlarla uyardı. Goddard başlangıçta herhangi bir subkonvülsif uyarana hiçbir davranışsal ya da elektrografik yanıt alamayan Goddard, bu subkonvülsif dozların sıçanlara tekrarlayan uygulamalarında, belirli uyaranların ardından tam olarak konvülsiyonların meydana geldiğini gözlemledi. Bununla birlikte, Goddard beyindeki tutuşma sonucunda oluşan kalıcı değişiklikler nedeniyle, bu ilerleyici süreci “tutuşma(kindling)” olarak adlandırdı [106].

2.2.2. Pentilentetrazol (PTZ) Tutuşma (Kindling) Modeli

İlk kez 1934'te Von Meduna tarafında sinir sistemi sitümülanı olarak kullan PTZ bisiklik bir tetrazol türevidir [107]. PTZ, biyolojik membranlar arasında kolay geçiş, intraperitoneal (ip) enjeksiyondan sonra organlara hızlı dağılım, beyinde üniform dağılım ve GABA aracılı transmisyonu bloke ederek epileptojenik aktiviteyi stimüle etme özellikleri ile yüksek biyoyararlanıma sahiptir [6].

PTZ, GABA_A klorür iyonofor kompleksinin için selektif bir antagonistdir. GABA_A reseptörüne üzerinden Cl⁻ iyonlarının geçişini bloke ederek ve nöbetin indüklenmesine ve devam etmesine neden olmaktadır. Tek seferlik veya tekrarlayan dozlarda kullanıldığında konvülzif etkilere sahiptir. Hipokampus dâhil birçok beyin bölgesinde başta GABAerjik ve Glutamerjik sistem olmak üzere pek çok sistemi etkilemektedir [108].

PTZ tarafından oluşturulan tutuşma modeli, beyindeki GABA_Aerjik sistemin inhibe edici fonksiyonunun kalıcı olarak zayıflaması ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Tekrarlayan PTZ uygulaması, azalmış GABA_Aerjik aktivite ile sonuçlanmaktadır [109]. Biyokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalar, PTZ'nin farmakolojik etkilerinin, GABA_A reseptör kompleksinde benzodiazepin bağlanma bölgesinin bloke edilmesiyle indüklendiğini göstermektedir [110]. PTZ'nin etkisi benzodiazepin için antagonistiktir ve nöbet aktivitesinin gelişmesine yol açmaktadır. Benzodiazepin tanıma bölgelerinin agonistleri, PTZ ile nöbet oluşturulan sıçanlarda tonik klonik nöbetler üzerinde belirgin bir antikonvülzan etkiye sahip olduğu belirtilmektedir [111].

Diğer yandan PTZ beyin bölgelerinde farklı glutamat reseptör alt tiplerinin yoğunluk ve sensitizasyonunu artırmakla birlikte ve glutamat nörotransmitterinin seviyesinde de yükselmeye neden olmaktadır [112]. N-metil-D aspartat'ın (NMDA) tutuşmadaki epileptogenez sürecinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Sıçanlarda PTZ kaynaklı kindling gelişiminde NMDA reseptörlerinin alt üniteleri ve bağlanma bölgelerindeki değişikliklerin PTZ'nin neden olduğu nöronal hiperaktivitenin yayılımı ve nöbet oluşumu ile ilgili olduğu düşünülmektedir [113]. Ayrıca, iyonotropik glutamat reseptörlerinden AMPA reseptörlerinin korteks ve bazal ganglionlarda PTZ kindling fenomeninin sürdürülmesinde rol oynadığı gösterilmektedir [114].

PTZ, hem akut hem de kronik (tutuşma-kindling) hayvan epilepsi modelleri gelişimi için kullanılabilir. Örneğin, kemirgenlere eşik dozda akut PTZ enjeksiyonu (60 ila 100 mg/kg, i.p. veya s.c.), miyoklonik jerkler, klonus ve tonik kasılmalar meydana getirebilmektedir. Bununla birlikte, PTZ'nin eşik altı dozlarda (20 ila 40 mg / kg, i.p.) tekrarlayan şekilde uygulanması, tutuşma fenomenini meydana getirmektedir.

Sıçanlarda kindling protokolü literatüre göre şu şekildedir:

- ❖ PTZ'nin sub-convulsif dozlarda düzenli uygulanması(30 mg/kg i.p., haftada 3 kez, 10 haftaya kadar),sıçanların% 80'inde kimyasal tutuşma meydana getirir [115].
- ❖ İntraperitoneal 35 mg/kg PTZ enjeksiyonu 48 saatte bir uygulanır. 20 ardışık enjeksiyondan sonra 9 gün süreyle enjeksiyonlar kesilir. Daha sonra,

hayvanlar 21. ve 25. PTZ enjeksiyonlar yapılarak test edilir ve protokol tamamlanır [116].

- ❖ Win-PTZ yani pencere (Win: ingilizce window kelimesinin kısaltması olarak kullanılır) modeli tutuşma yöntemi olarak isimlendirilen yeni modelde başlangıçta sıçanlara 4 kez PTZ enjeksiyonu uygulanmaktadır. Takip eden 22 gün boyunca enjeksiyon uygulanmaz. Daha sonra son 3 defa daha PTZ enjeksiyonu 29, 31 ve 33. günlerde uygulanmaktadır. Bu 3 enjeksiyonun sonunda tutuşma sağlanmış olarak kabul edilmektedir [117].

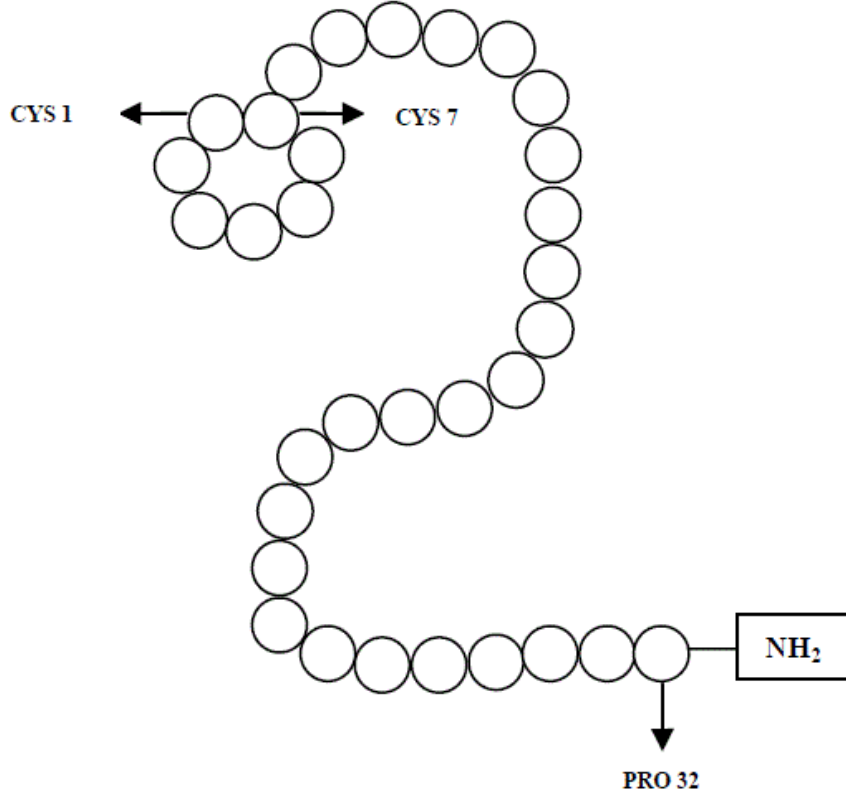
Deneylein amaçlarına bağlı olarak, farklı araştırmacı grupları farklı nöbet ölçekleri kullanmaktadır. Çalışmaların birçoğunda Racine'nin nöbet sınıflandırması ölçeğine dayanarak PTZ kaynaklı bir tutuşma nöbeti değerlendirilmektedir. Racine amigdala kindling modelinde epileptiform aktivite artışı ile motor nöbet gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirlemiştir ve ilerleyici davranış değişikliklerini öncelikle 5 gruba ayırmış sonrasında yapılan çalışmalarla 6 gruba ayrılarak modifiye hale getirilmiştir [118].

- **Evre 1:** Hareketsizlik, göz kırpması ,çiğneme hareketleri,fasiyal klonus
- **Evre 2:** Fasiyal klonusa kafa sallama hareketleri eklenmesi
- **Evre 3:** Miyoklonik Jerkler
- **Evre 4:** Düşme olamksızın tonik-klonik nöbet
- **Evre 5:** Denge kaybı ve düşme ile birlikte tonik-klonik nöbet
- **Evre 6:** Vahşi sıçramalar ile birlikte tonik-klonik nöbet

2.3. KALSİTONİNLER

Kalsitonin, 1960 yılında Kanadalı Prof. Harold Copp tarafından keşfedilmiş ve kandaki kalsiyum konsantrasyonunu düşüren bir hormon olarak belirlenmiştir [119]. Kalsitoninler, molekül ağırlıkları yaklaşık olarak 3500 Da olan 32 amino asit içeren tek zincirli peptid hormonlardır (Şekil 15) [119]. Temel özellikleri şu şekildedir:

- ❖ Kalsitoninin amino ucundaki 1. ve 7. amino asitler (sisteinler) arasında serbest yedi amino asitten bir halka oluşturan disülfid köprüsü,
- ❖ Karboksi ucunda ise prolinamid yer almaktadır.



Şekil 15. Kalsitoninlerin temel özellikleri ve iki boyutlu yapıları

Bu temel özellikler (amino asitlerin sayısı ve zincir uçlarının yapısı) bütün kalsitoninlerde aynıdır ve biyolojik aktiviteden sorumludur. Polipeptit zincirin orta kısmı ise, içerdiği amino asitler ve bunların zincirdeki pozisyonları açısından türler arasında farklılıklar göstermektedir. Bu ise özgün yapı oluşumunun esas sorumlusu durumundadır [120,121].

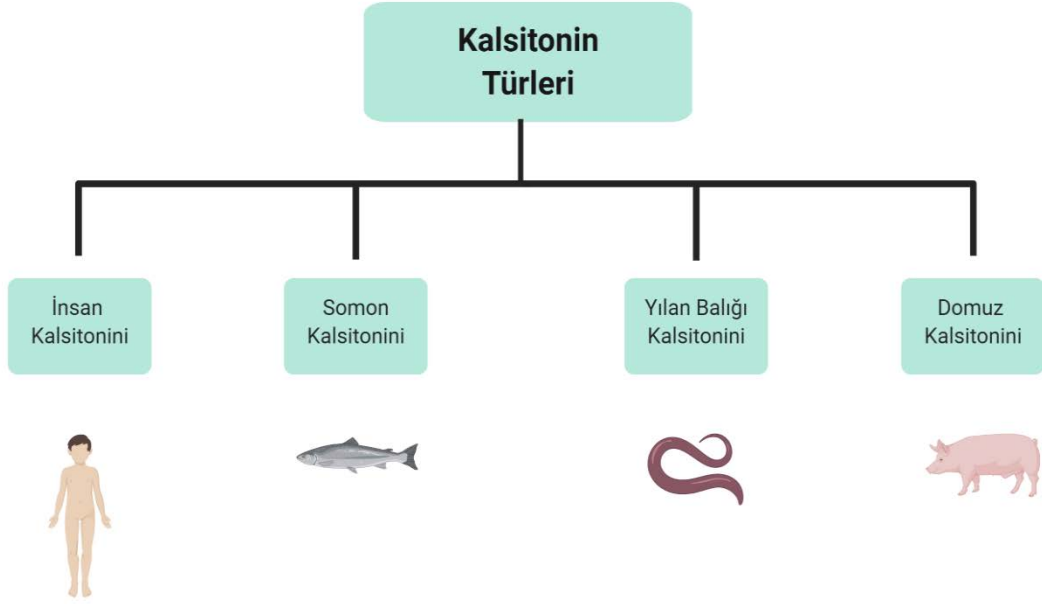
Kalsitoninler primer yapılarına göre üç gruba ayrılabilirler (Tablo 6). Yapısal benzerlik ve kaynak arasında pek yakın bir ilişki yoktur. Örneğin, somon kalsitonin ile insan kalsitonini arasında domuz kalsitoninine göre daha fazla ortak aminoasit vardır [119,122]. Kalsitoninler, biyolojik aktivite bakımından teleost \geq artiodaktıl \geq insan kalsitonini olarak sıralanabilir [120,122].

Tablo 6. Yapılarına göre kalsitonin sınıflaması

Grup	Türler	Ortak Amino Asit Sayısı
I (artiiodaktif)	Domuz, öküz, koyun	28
II	İnsan, sıçan	30
III (teleost)	Somon balığı, yılan balığı	29

Kalsitoninin temel rolü mineral metabolizmasının düzenlenmesidir. Esas görevi, ‘kalsiyum stresi’ olarak adlandırılan kalsiyum artışını ortadan kaldırmaya yardım etmektir. Ayrıca, magnezyum ve fosfat iyonlarının hareketlerini, iyonik dengeyi koruma işlevinin bir parçası olarak doğrudan ve dolaylı yollarla kontrol etmektedir [123]. Bunlarla birlikte kalsitoninler, kalsiyum, fosfor ve sodyumun idrarla atımında (tübüler geri emilimlerini azaltarak) artışa ve hidroksiprolinin idrarla atımında azalmaya neden olmaktadır [119].

Klinikte kullanılan dört çeşit kalsitonin vardır (Şekil 16). Balıklardan elde edilen kalsitoninler (somon kalsitonin ve yılan balığı kalsitonini) memeli kalsitoninlerinden (insan ve domuz) yaklaşık olarak 30-40 kat daha fazla biyolojik aktiviteye sahiptirler [124]. Kalsitoninler ağız yolu ile uygulandıklarında hızlı bir şekilde inaktive olurlar. İnjesiyon sonrası kalsitoninler öncelikle böbrek ve bunun yanısıra kan ve periferel dokularda metabolizasyona uğrar. İnaktif metabolitler ve az miktardaki değışmemiş ilaç ise idrar yolu ile atılır. Kalsitoninler genellikle injesiyon yolu (subkutan veya intramusküler) ile ve bazı durumlarda da intranazal veya rektal olarak uygulanırlar. [119,121]. Nazal uygulamada, yan etki olarak bulantı, kusma, yüzde sıcaklık hissi ile birlikte hafif kızarma bildirilmiştir. Lokal irritasyon olarak nezle, burun akıntısı, hapşıırma, burun mukozasında kuruluk veya hiperemi görülmüştür [125].



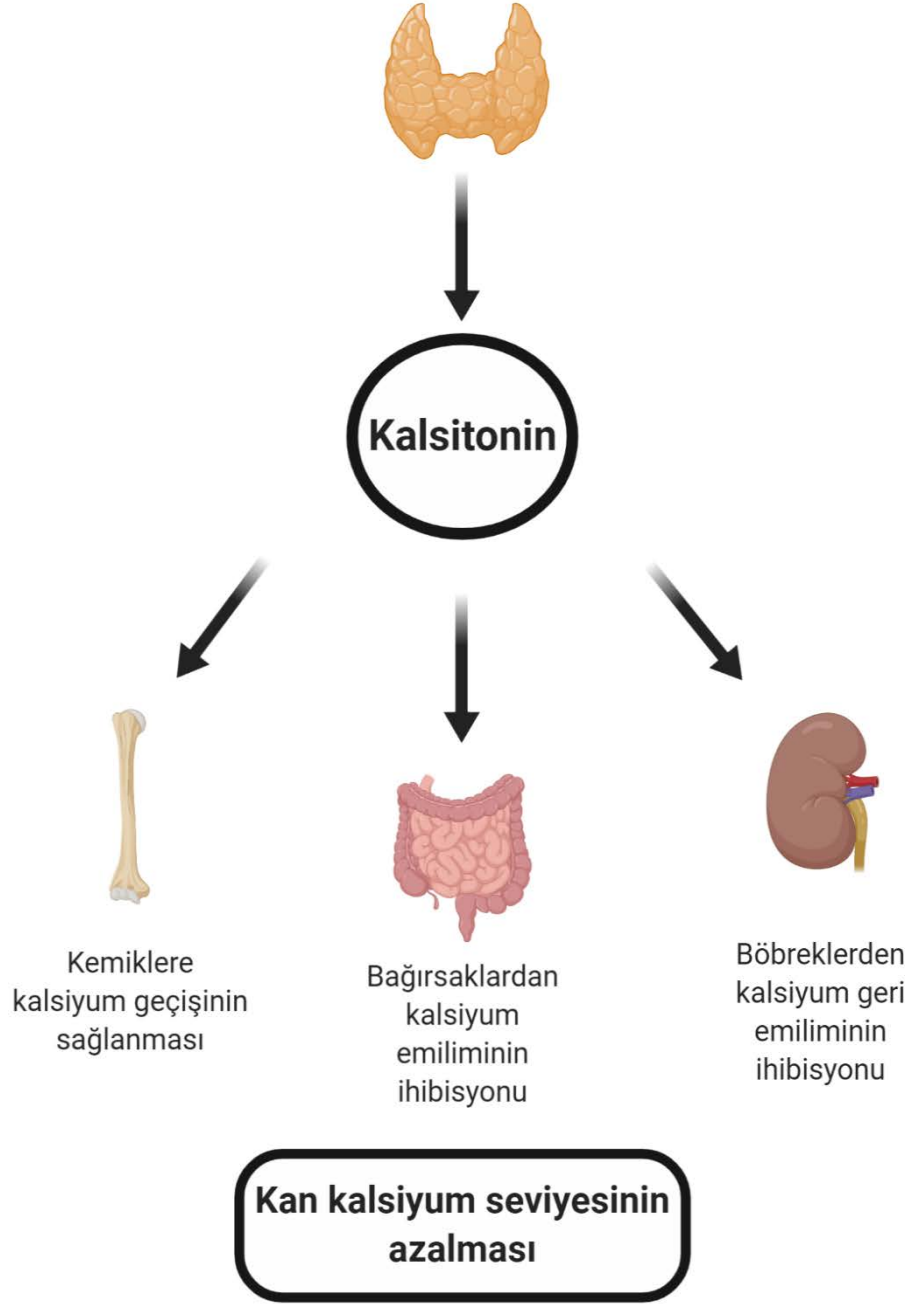
Şekil 16. Tedavide kullanılan kalsitonin türleri

Kalsitonin C hücrelerinden salgılanarak, kan kalsiyum konsantrasyonunu azaltmaktadır [126,127]. ‘C’ hücreleri memelilerde tiroid bezinde, balıklar, amfibianlar, sürüngenler ve kuşlarda ise ultimobranşial yapıda bulunmaktadır. Embriyonal gelişim sırasında diğer dokulara da göç söz konusudur. Bu göçe bağlı olarak insanda tiroidde olduğu kadar akciğerler ve timusta da C hücreleri bulunmaktadır [119].

Kalsitonin sekresyonu, bir takım fizyolojik faktörler tarafından etkilenmektedir. Bunların başında kalsiyum düzeyi, yaş ve seks hormonu düzeyleri gelmektedir. Kan iyonize kalsiyum düzeyi kemik dönüşüm hızını yansıtan temel fizyolojik faktördür. İyonize kalsiyum düzeyleri yükseldiğinde, kalsitonin salınımı uyarılmakta; düştüğünde ise inhibe edilmektedir [119].

2.3.1. İNSAN KALSİTONİNİ

İnsan kalsitonini tiroid bezinde yer alan parafoliküler C hücrelerinden salgılanan peptid yapılı bir hormondur. Esas görevi organizmada iyonik dengenin-özellikle kalsiyumun-korunmasını sağlamaktır. Yüksek kan iyonik kalsiyum seviyesi kalsitonin salınımını uyarırken düşmesi inhibisyona yol açmaktadır. Kan kalsiyum regülasyonunu özellikle kemik, bağırsak ve böbrek üzerinden regüle etmektedir (Şekil 17) [119].



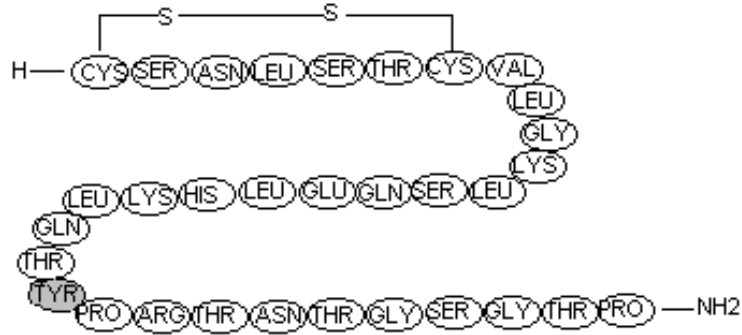
Şekil 17. İnsan kalsitoninin kan kalsiyum seviyesini düzenlemesi

İnsan kalsitonini, membran yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak etkisini meydana getirmektedir. Bu reseptörler G-protein bağımlı reseptörlerin sınıfına aittir. Hormon-reseptör kompleksi şekillenmesi GTP (guanozin trifosfat) bağlayıcı proteini aktifleştirir ve hücre içinde ATP'den cAMP oluşumu katalize edilir. cAMP, inaktif protein

kinazın aktif protein kinaza dönüşümüne neden olur. Reaksiyonlar hormonal etkinin gözleneceği nihai aşamaya kadar devam eder. Farklı G-protein ve efektörlerinin aktivasyon dengesi kalsitoninin hücreye özgü aktivitesi için kritiktir. Kemik ve böbrekte reseptörlerin bulunması kalsitoninin kemik ve böbrek metabolizmasındaki rolünün kanıtı olarak görülmektedir. Bununla birlikte kalsitonin reseptörleri, insan merkezi sinir sistemi, hipofiz bezlerindeki farklı bölgeler, lenf hücreleri, meme ve bronşiyal tümör hücrelerinde de bulunmaktadır [119,123].

2.3.2. SOMON KALSİTONİNİ

Somon kalsitonini, 32 amino asit içeren 3432 Da molekül ağırlığına sahip polipeptit yapıda bir hormondur (Şekil 18). Somon kalsitonin beyaz veya beyaza yakın hafif bir tozudur. Suda kolaylıkla çözünür, solusyonları filtrasyon ile sterilize edilir. Enjeksiyon preparatlarının pH'sı 3.9-4.5 dir. Somon kalsitonin 2-8 °C'de, ışıktan korunarak saklandığı takdirde aktivitesini en az iki yıl korumaktadır [119].



Şekil 18. Somon amino asit dizilimi ve iki boyutlu polipeptit yapısı

Somon kalsitonin, değişik türlerdeki kalsitoninler, kalsitonin geniyle ilişkili peptitler, amilin, adrenomedullin gibi yapısal olarak benzer molekülleri içeren bir aileye aittir [121]. Bu peptitlerin her biri biyolojik aktiviteleri açısından farklılıklar göstermektedir. Son zamanlarda kalsitonin ailesi ile ilişkili peptitler de saptanmıştır. Bunlar kalsitonin reseptör-stimüle edici peptitlerdir ve domuz beyninden izole edilmişlerdir. Esas olarak beyin ve hipofizde lokalize oldukları tesbit [128,129].

Somon kalsitonin, kalsiyum hemostazında ve kemik remodelizasyonunda (kemik yapım/yıkım süreci) önemli bir role sahiptir [130,131]. İlaç olarak kalsitoninin en önemli etkisi kemik yıkımını engellemesidir. Bu etkisinden dolayı, FDA (A.B.D. Gıda ve İlaç Kurumu), enjeksiyonluk somon kalsitonin osteoporoz tedavisinde kullanılması için 1984 yılında onay vermiştir [132]. Aynı zamanda somon kalsitonin, Paget's hastalığı, osteoliz ve/veya osteopeniye bağlı kemik ağrıları ve hiperkalsemi tedavisinde de kullanılmaktadır [119]. Somon kalsitoninin nazal spray formülasyonuna FDA tarafından 1995 yılında onay verilerek klinik alanlarda kullanılmaya başlanmıştır.

Kalsitonin primer hipokalsemik etkisini osteoklast aktivitesini inhibe ederek ve kemik rezorpsiyonunu önleyerek göstermektedir. Kemik yapımının hızlı olduğu durumlarda kalsitonin plazma kalsiyumunu hızla düşürmektedir. Çeşitli stress durumlarında (büyüme, gebelik, laktasyon, yemekten sonra) kalsitonin kemiği koruduğu kabul edilir. Somon kalsitonin kemik üzerindeki etkisini, birincil olarak osteoklastların (kemik yıkım hücreleri) sayısını ve aktivitesini inhibe ederek göstermektedir. Kalsitoninin, osteoklastlar üzerindeki bu etkisi spesifik reseptörü aracılığı ile meydana gelmektedir. Reseptör adenilat siklaz üzerinden hücre içi cAMP düzeylerini artırarak etki gösterir ve bunlara ek olarak kalsitonin gastrik ve endokrin pankreatik salgıyı azaltır. Bu özelliklerine bağlı olarak, somon kalsitoninin akut pankreatitin tıbbi tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir [133-136]. Osteoblastlar (kemik yapım hücreleri) üzerinde de doğrudan veya dolaylı olarak etkili olduğu düşünülmekle birlikte bu konu henüz tam netlik kazanmamıştır [119].

Somon kalsitoninin, tedavide kullanılmak üzere parenteral ve nazal sprey formülasyonları mevcuttur. İntramusküler veya subkütan enjeksiyonlardan sonra somon kalsitoninin mutlak biyoyararlanımı sırası ile % 66 ve % 71'dir [119]. Doruk plazma konsantrasyonları 30 dakika ile 1 saat içinde elde edilir. Eliminasyon yarı ömrü 70-90 dakikadır. Ana ilaç fraksiyonu % 2 olmak üzere, soa grumon kalsitonin ve metabolitleri % 95 oranında böbrekten atılırlar. Sanal dağılım hacmi 0.15-0.3 L/kg ve protein bağlanma oranı % 30-40'dır [119].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

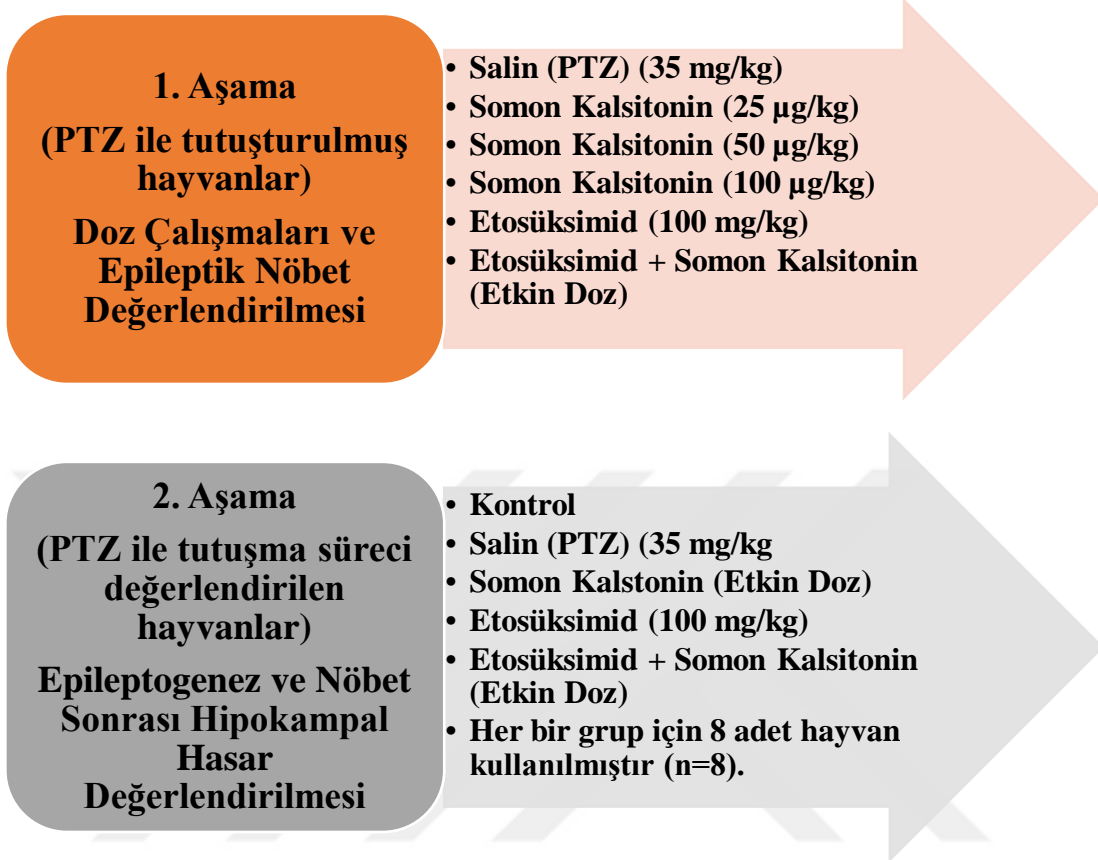
Çalışmada strese maruz bırakılmamış ve uluslararası standartlara uygun kafeslerde yetiştirilen 4 aylık 230-250 gram ağırlığında 88 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Deney hayvanları sestem yalıtılmış, % 55±6 nem içeren ve sıcaklığı 22±1 °C olan bir odada tutulmuştur. Ayrıca, sirkadyen ritmin korunması için ortamın 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü sağlanmıştır. Hayvanlar için uygun oranda besin ve su bulundurulmuştur. Deneysel çalışmalar, sirkadiyen ritim değişiklikleri ve buna bağlı oluşabilecek etkilerden kaçınmak amacıyla her gün 09.00-12.00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir. Buna ek olarak, deneyin yapıldığı ortamın ses ve ışık düzeyi sürekli kontrol altında tutularak deneysel süreçlerin etkilenmemesi için standardizasyon sağlanmıştır. Çalışma öncesinde, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 29.11.2017 tarih ve 83 sayılı yazısı ile izin alınmıştır.

3.2. Deney Grupları

Çalışmamızda pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde somon kalsitonin epileptik nöbetler, epileptogenez ve nöbet sonrası oluşan nöronal hipokampal hasar üzerine etkilerini değerlendirmek için her bir grupta 8 sıçan olmak üzere toplam 11 grup oluşturuldu. Çalışma;

- PTZ ile tutuşma oluşturulmuş sıçanlarda somon kalsitonin hem doz çalışmasının yapıldığı hem de epileptik nöbet üzerine etkisinin ve olası etki mekanizmasının araştırıldığı ve elektrofizyolojik çalışmaların yürütüldüğü 1. aşama
- PTZ ile oluşturulan tutuşma sürecine somon kalsitonin etkisinin ve olası etki mekanizmalarının araştırıldığı epileptogenez çalışmalarının yürütüldüğü 2. aşam

olmak üzere iki aşamada gerçekleştirildi (Şekil 19).



Şekil 19. Deney grupları

1. Aşama:

- **Salin grubu (PTZ):** Bu grupta bulunan sıçanlara 1 ml/kg olacak şekilde ilaçların çözücüsü olarak kullanılan serum fizyolojik (SF) enjekte edilmiş ve 30 dakika sonra nöbet indüklemek için PTZ (35 mg/kg dozda) intraperitoneal (i.p.) olarak verilmiştir. PTZ enjeksiyonunun ardından 30 dk boyunca elektrokortikogram (EcoG) kayıtları ve epileptik nöbet davranışlarını değerlendirmek için EcoG ile senkronize video kaydı alınmıştır.
- **25 µg/kg somon kalsitonin grubu:** Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, somon kalsitonini 25 µg/kg dozunda uygulanan ilaç hacmi 1 ml/kg olacak şekilde i.p. olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 30 dk sonra nöbeti indüklemek için PTZ (35 mg/kg dozda) verilmiştir. PTZ enjeksiyonunun ardından 30 dk boyunca EcoG kayıtları ve epileptik nöbet davranışlarını değerlendirmek için EcoG ile senkronize video kaydı alınmıştır.

- **50 µg/kg somon kalsitonin grubu:** Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, somon kalsitonini 50 µg/kg dozunda, ilaç hacmi 1 ml/kg olacak şekilde i.p. olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 30 dk sonra nöbeti indüklemek için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak verilmiştir. PTZ enjeksiyonun ardından 30 dk boyunca EcoG kayıtları ve epileptik nöbet davranışlarını değerlendirmek için EcoG kaydı ile senkronize video kaydı alınmıştır.
- **100 µg/kg somon kalsitonin grubu:** Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, somon kalsitonini 100 µg/kg dozunda, ilaç hacmi 1 ml/kg olacak şekilde i.p. olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 30 dk sonra nöbeti indüklemek için PTZ (35 mg/kg) i.p. olarak verilmiştir. PTZ enjeksiyonun ardından 30 dk boyunca EcoG kayıtları ve epileptik nöbet davranışlarını değerlendirmek için EcoG kaydı ile senkronize video kaydı alınmıştır.
- **Ethosüksimid grubu:** Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, T tipi kalsiyum kanal blokeri olan ethosüksimid 100 mg/kg dozunda, ilaç hacmi 1 ml/kg olacak şekilde i.p. olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 30 dk sonra nöbeti indüklemek için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak verilmiştir. PTZ enjeksiyonun ardından 30 dk boyunca EcoG kayıtları ve epileptik nöbet davranışlarını değerlendirmek için EcoG kaydı ile senkronize video kaydı alınmıştır.
- **Ethosüksimid + somon kalsitonin grubu:** Bu grupta yer alan tutuşmuş sıçanlara, T tipi kalsiyum kanal blokeri olan ethosüksimid 100 mg/kg dozunda ve somon kalsitonin ise doz çalışmalarıyla bulunan 50 µg/kg etkin dozu ile ilaç hacimleri 1 ml/kg olacak şekilde i.p. olarak kombine edilmiştir. Kombine enjeksiyondan 30 dk sonra nöbeti indüklemek için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak verilmiştir. PTZ enjeksiyonun ardından 30 dk boyunca EcoG kayıtları ve epileptik nöbet davranışlarını değerlendirmek için EcoG kaydı ile senkronize video kaydı alınmıştır.

2. Aşama:

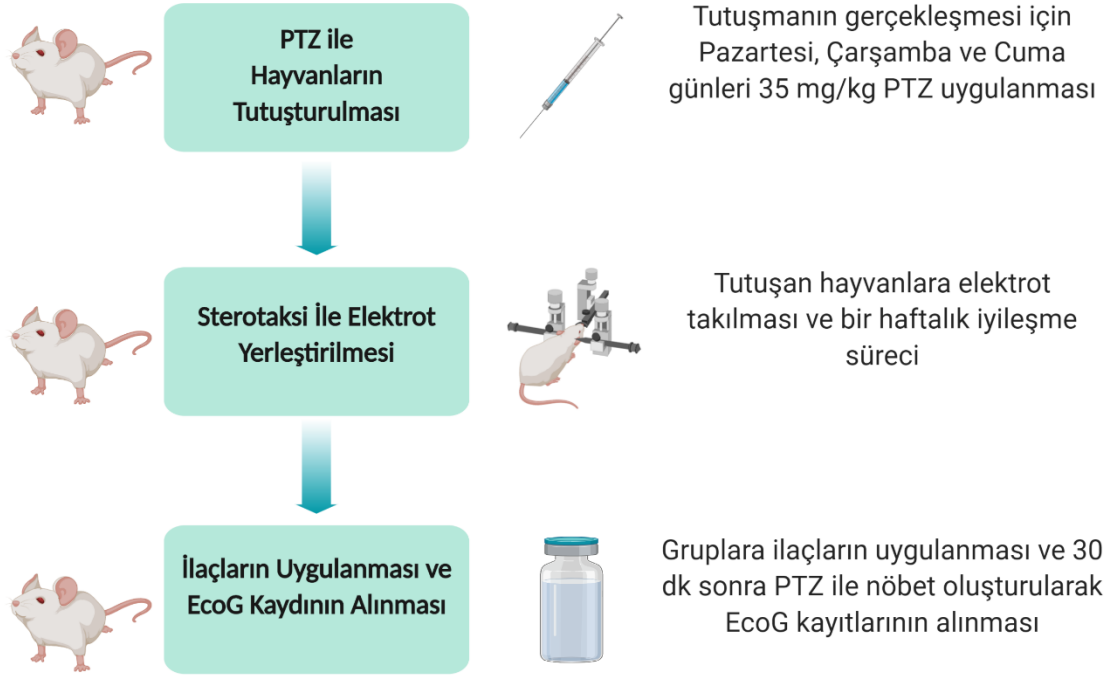
- **Kontrol grubu:** Bu grupta bulunan hayvanlara herhangi bir işlem ve enjeksiyon uygulanmamıştır.
- **Salin grubu (PTZ):** Bu gruptaki sıçanlara PTZ ile oluşturulan epileptogenez sürecini değerlendirmek için Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri haftada üç kez 1 ml/kg ilaçların çözücüsü olarak kullanılan serum fizyolojik (SF) enjekte edildikten 30 dk sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak uygulandı. Her bir PTZ enjeksiyonunun sonrasında hayvanlar 30 dakika boyunca gözlemlendi ve nöbet evreleri kayıt edildi. Toplamda 15 defa salin + PTZ enjeksiyonu yapıldı.
- **Somon kalsitonin grubu:** Bu gruptaki sıçanlara epileptogenez sürecine somon kalsitonin etkisini değerlendirmek için Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri haftada üç kez somon kalsitonin 50 µg/kg dozunda 1 ml/kg hacimde enjekte edildi bunun ardından 30 dk sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak uygulandı. Her bir PTZ enjeksiyonunun sonrasında hayvanlar 30 dakika boyunca gözlemlendi ve nöbet evreleri kayıt edildi. Toplamda 15 defa somon kalsitoni + PTZ enjeksiyonu yapıldı.
- **Etosüksimid grubu:** Bu gruptaki sıçanlara epileptogenez sürecine etosüksimidin etkisini değerlendirmek için Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri haftada üç kez etosüksimit 100 mg/kg dozunda 1 ml/kg hacimde i.p. olarak enjekte edildi bunu takiben 30 dk sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak uygulandı. Her bir PTZ enjeksiyonunun sonrasında hayvanlar 30 dakika boyunca gözlemlendi ve nöbet evreleri kayıt edildi. Toplamda 15 defa etosüksimit + PTZ enjeksiyonu yapıldı.
- **Ethosüksimit + somon kalsitonin grubu:** Bu gruptaki sıçanlara epileptogenez sürecine etosüksimid ve somon kalsitonin kombinasyonunun etkisini değerlendirmek için Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri haftada üç kez etosüksimit 100 mg/kg dozunda ve somon kalsitonin 50 µg/kg dozunda ilaçlar 1 ml/kg hacimlerde i.p. olarak enjekte edildi bunun ardından 30 dk sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg dozda) i.p. olarak uygulandı. Her bir PTZ

enjeksiyonunun sonrasında hayvanlar 30 dakika boyunca gözlemlendi ve nöbet evreleri kayıt edildi. Toplamda 15 defa etosüksimit + somon kalsitonin + PTZ enjeksiyonu yapıldı.

3.3. Deney Süreci

3.3.1. Birinci Aşamının Deney Süreci

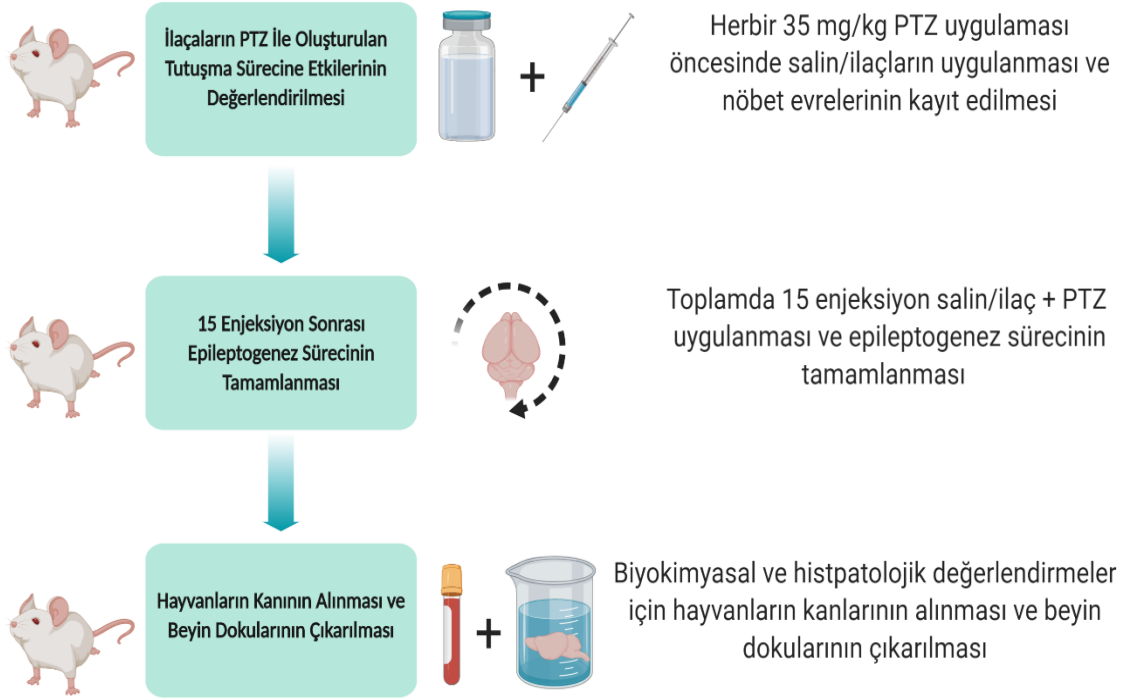
Birinci aşamada yer alan hayvanlara epileptik plastisite değişimi gösteren beyin yapısı oluşturmak için tüm sıçanlara 36 gün boyunca Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri olmak üzere haftada üç kez toplamda 15 defa subakut dozda PTZ (35 mg/kg) i.p. olarak uygulandı. Her bir PTZ enjeksiyonunun ardından, hayvanların nöbet evreleri Modifiye Racine skalasına göre değerlendirilerek kaydedildi. Bu evrelemeye göre, ardışık olarak 3 kez üst üste evre 5 nöbeti geçiren sıçanlar tutuşmuş olarak kabul edildi. Tutuşmuş olarak kabul edilen hayvanlara elektrofizyolojik kayıt almak için sterotaksik cerrahi yöntemiyle uygun kordinatlara elektrotlar yerleştirildi. Bir haftalık iyileşme dönemi atlatıldıktan sonra, hayvanlara ilaçlar serum fizyolojik içinde çözülerek yukarıda belirtilen dozlarda i.p. olarak uygulandı. İlaç uygulamalarından 30 dk sonra nöbet oluşturmak için PTZ (35 mg/kg) yine subakut dozda uygulandı. Hayvanlar kablo yardımıyla cihaza bağlanarak elektrokortikogram (EcoG) kayıtları alındı ve bu kayıtlarla eş zamanlı şekilde davranışsal değerlendirme için videoları kayıt edildi (Şekil 20).



Şekil 20. Birinci aşamanın deney sürecinin şematik gösterilmesi

3.3.2. İkinci Aşamanın Deney Süreci

İkinci aşamada yer alan hayvanlara ilaçların epileptogenez oluşum sürecine etkilerini değerlendirmek için 36 gün boyunca Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri toplamda 15 enjeksiyon olmak üzere yukarıda belirtilen dozlarda ilaçlar i.p. olarak uygulandı. İlaç uygulamalarından 30 dk sonra subakut dozda PTZ (35 mg/kg) i.p. olarak verildi. Her bir PTZ enjeksiyonunun ardından, hayvanların nöbet evreleri Modifiye Racine skalasına göre değerlendirilerek kaydedildi. 15'inci enjeksiyondan 24 saat sonra biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirmeler için hayvanların kan ve beyin dokuları alındı (Şekil 21).



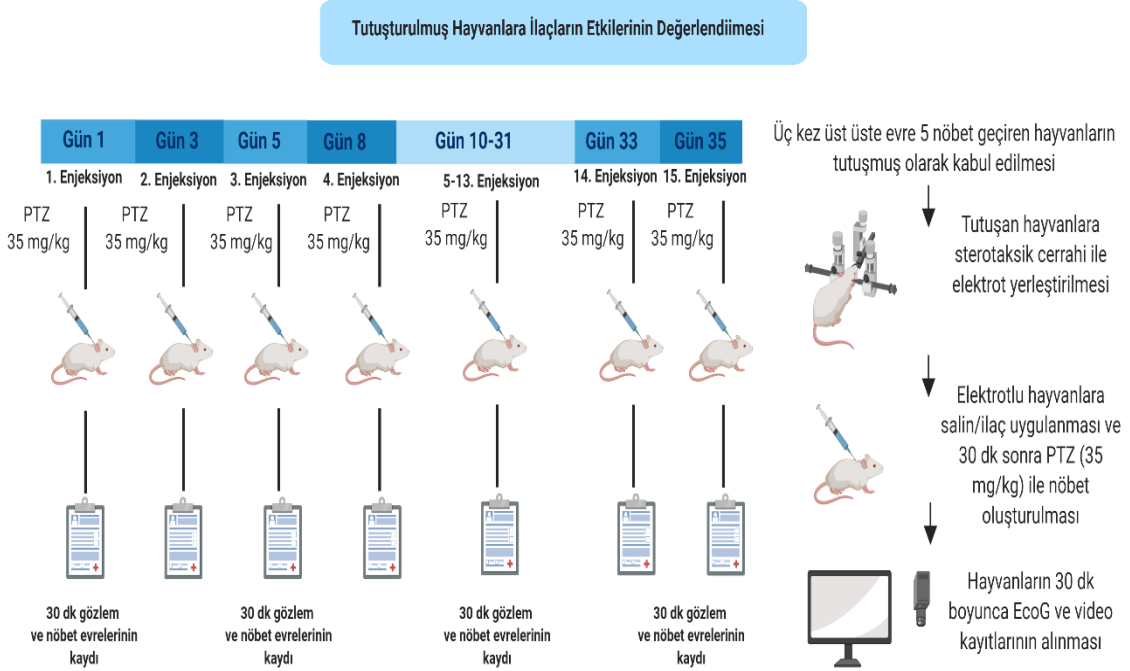
Şekil 21. İkinci aşamanın deney sürecinin şematik gösterilmesi

3.4. PTZ ile Tutuşma (Kindling) Modeli Epilepsi Oluşturma Protokolü

Tutuşma (Kindling) modeli epilepsi iki tür amaçla kullanılmaktadır. Birincisi, hayvanların tamamına subakut tekrarlayan dozlarda PTZ uygulayarak hayvanların normal beyin yapısının epileptik bir beyin yapısı haline dönüşmesi sağlanmaktadır. Bu tarz çalışmalarda hayvanlar tutuştuktan sonra gruplara ayrılarak bir ilaç veya molekülün akut olarak nöbet üzerine etkisi değerlendirilir. Diğer amaç ise, hayvanları çalışmanın başında gruplara ayrılarak ilaç veya molekülün epileptogenez sürecine olan etkisi araştırılır. Bunu sağlamak içinse her bir PTZ uygulaması öncesi etkisi değerlendirilmek istenen ilaç veya molekül uygulanır. Böylelikle ilaç uygulanmayarak sadece PTZ'ye maruz kalan sıçanlarla karşılaştırarak ilaç veya molekülün epileptogenez sürecine etkisi değerlendirilmiş olur.

Bizim çalışmamızda ilk aşamada tutuşma modelinin birinci amacı gerçekleştirilmek için dizayn edildi. Bunun için PTZ sıçanlara gün aşırı olacak şekilde Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri olmak üzere toplamda 15 kez uygulandı. Enjeksiyondan önce her bir hayvanın tartımı yapılarak ağırlıkları belirlendi. Hayvanların ağırlıklarına göre, PTZ 35 mg/kg dozda ve 1 ml/kg hacimde enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası hayvanlar üstü açık şeffaf pleksiglas

(50x40x40 cm boyutlarında) kafeslere konuldu ve hayvanların davranışları 30 dakika boyunca gözlemlenerek Modifiye Racine skalasına (Şekil X) göre nöbet evreleri belirlendi ve kayıt altına alındı. Ardışık olarak üst üste 3 kez evre 5 ve üzeri nöbet geçiren hayvanlar tutuşmuş olarak kabul edildi (Şekil 22).

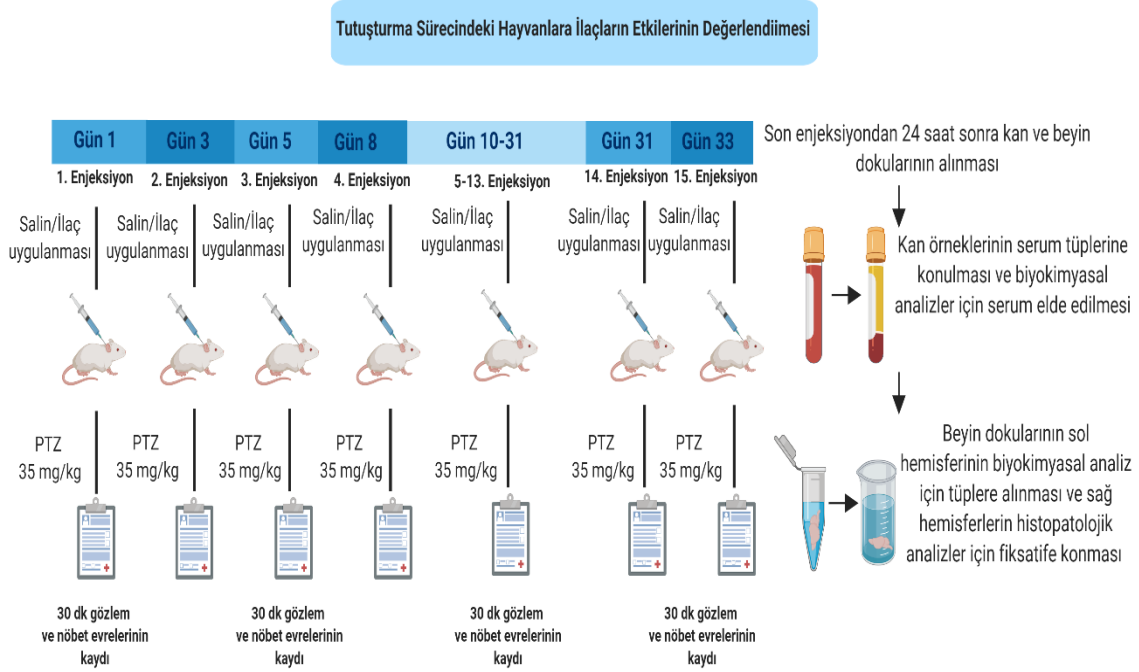


Şekil 22. Tutuşturulmuş hayvanlara ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi

Diğer yandan çalışmamızda ikinci aşama, tutuşma modelinin ikinci amacını gerçekleştirmek için tasarlandı. Bunun amaçla, öncelikle hayvanlar randomize olarak gruplara ayrıldı. Her bir hayvanın tartımı yapılarak ağırlığı belirlendi. Daha sonra hayvanlara önce ilaçlar belirtilen dozlarda 1 ml/kg hacimde gün aşırı olacak şekilde Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri olmak üzere toplamda 15 kez uygulandı. Her bir ilaç uygulamasından 30 dk sonra sıçanlara ağırlıklarına göre, PTZ 35 mg/kg dozda ve 1 ml/kg hacimde enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası hayvanlar üstü açık şeffaf pleksiglas (50x40x40 cm boyutlarında) kafeslere konularak hayvanların epileptik davranışları 30 dakika boyunca gözlemlendi ve Modifiye Racine skalasına (Şekil 23) göre nöbet evreleri belirlenerek kaydedildi (Şekil 24).



Şekil 23. Modifiye Racine skalasına göre nöbet evreleri



Şekil 24. Tutuşturma sürecine ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi

3.5. Sterotaksik Uygulama

Birinci aşamada yer alan tutuşmuş hayvanlara uygulandı. Uygulama öncesi anestezi oluşturmak için hayvanlara ketamin (90 mg/kg, i.p.) ve ksilazin (10 mg/kg, i.p.) enjeksiyonu yapıldı. Kornea ve pençe refleksleri kontrol edilerek anestezinin derinliği takip edildi.

Anestezi sonrası öncelikle hayvanın kafatası derisindeki kıllar tıraş edildi. Sonra uygulanacak cerrahi işlemler için, sıçan stereotaksi aletine bregma ve lambda noktaları aynı düzlemde ve paralel olacak şekilde yerleştirildi ve kontrol edildi. Hayvanın kafa derisi merkezden perifere olacak şekilde batikon ile temizlendi. Hayvanın kafa derisine 10 numaralık bistüri yardımıyla yaklaşık 3 cm insizyon alanı oluşturuldu. Kafa derisi altındaki tendon ve fasyalar dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı ve kemik dokuya ulaşıldı. Yumuşak dokuda oluşan küçük kanamalar gazlı bez ile tampon yapılarak önlendi. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra bregma belirlendi ve koordinat düzlemi için başlangıç referans noktası olarak kabul edildi. Elektrot kablolarının bağlanacağı vidaların yerleri Paxinos ve Watson'un (1998) sıçan beyin atlasına göre hesaplandı. Bu hesaplamalar için bregma referans alındı ve "0" noktası olarak belirlendi. Pozitif elektrot için bregmanın 4 mm anterioru ve orta çizginin 3 mm sağ lateraline, negatif elektrot için bregmanın 4 mm posterioru ve orta çizginin 3 mm sağ lateraline ve son olarak toprak elektrodu için bregmanın 4 mm posterioru ve orta çizginin 3 mm sol lateraline bir el drilli (çapı 1 mm) aracılığı ile 3 ayrı delik açıldı. Bu açılan deliklere, elektrokortikogram (ECoG) kaydı için, beyin zarlarına temas edecek şekilde paslanmaz çelik vida yerleştirildi. Yerleştirilen 3 vidaya kayıt işlemleri için elektrot kabloları bağlanarak açık durumda bulunan program ve cihaz yardımıyla elektrodun çalışma durumu kontrol edildi. İki kat dental akrilik kullanılarak elektrotlar kafatasına sabitlendi (Şekil 25).

Hayvanlar bu cerrahi işlemten sonra 1 haftalık iyileşme sürecine bırakıldı. Kafatası bölgesinde oluşabilecek enfeksiyonları önlemek amacıyla 3 gün boyunca günde 2 kez 50 mg/kg sultamisilin (i.p. olarak) enjekte edildi. Elektrotlardan alınan elektriksel aktivite, öncelikle amlifikatör (BioAmp, AD Instruments, Avustralya) ara biriminde yükseltildi ve (PowerLab 4/SP, AD Instruments, Avustralya) EEG kayıt sistemine gönderilerek ara yüz programıyla (LabChart, AD Instruments, Avustralya) görünür hale getirildi.



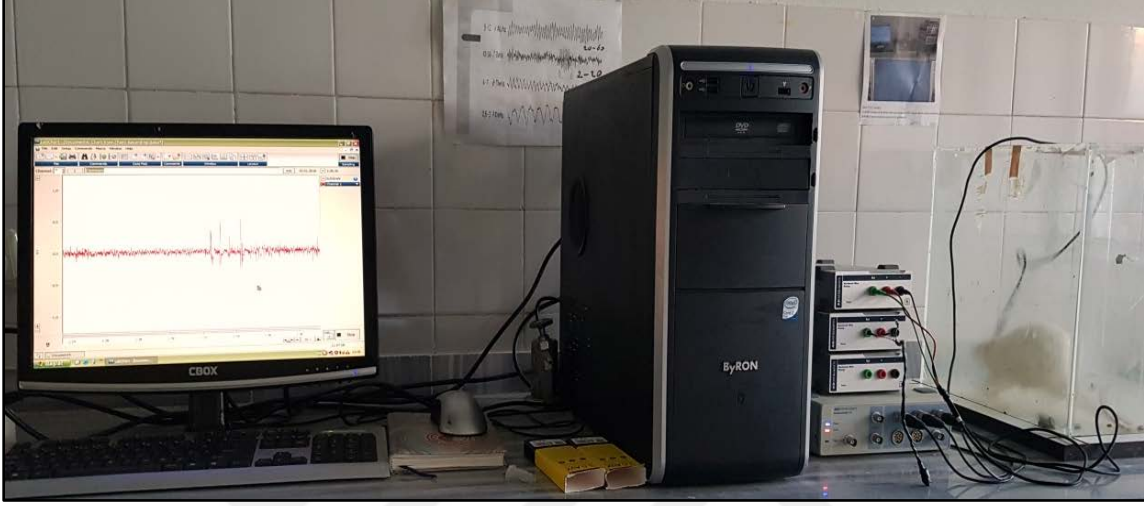
Şekil 25. Sterotaksik uygulama. A) Bregmanın tespiti, B) Drill ucuyla vidalar için delik açılması, C) Vidaların yerleştirilmesi, D) Elektrotun takılması, E) Dental akrilikle vidaların ve elektrotun sabitlenmesi, F) ECoG kaydının test edilmesi

3.6. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

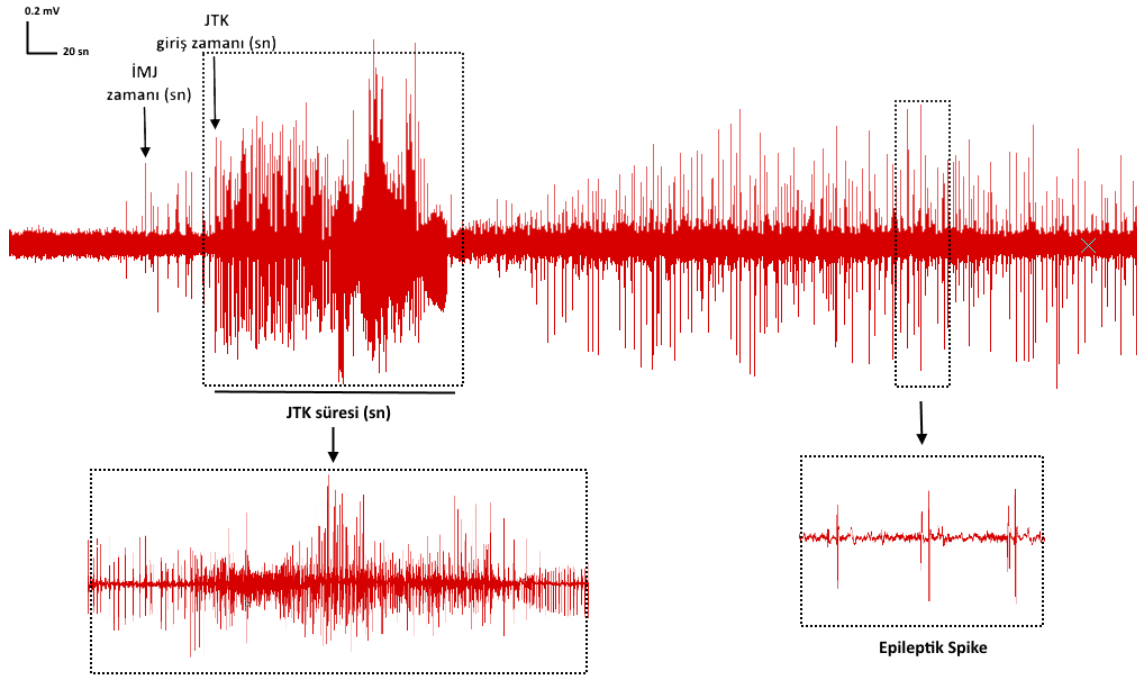
Video ve ECoG kayıtları eş zamanlı olarak incelenendi. Hayvanların ilk miyoklonik jerke (İMJ) giriş zamanı, jeneralize tonik-klonik nöbete (JTK) giriş zamanı, jeneralize tonik-klonik nöbetin (JTK) süresi ve dakikadaki toplam epileptik spike sayısı hesaplandı.

Lab-Chart programı kullanılarak ortam kaynaklı gürültü sinyallerini elimine etmek amacıyla ECoG kayıtları 1-34 Hz arasında filtrelendi. 30 dakika boyunca eş zamanlı olarak kaydedilen ECoG ve video kayıtları değerlendirildi (Şekil 26 ve 27). PTZ uygulamasından sonra hayvanların İMJ giriş zamanları video kayıtlarında hayvandaki sarsıntının gözlenmesi ile eş zamanlı olarak ECoG'da görülen epileptik spike aktivitesi olarak belirlendi ve saniye

cinsinden kaydedildi. JTK giriş zamanı ve JTK süresi videoda başlayak tonik klonik nöbetlere eş zamanlı diken dalga deşarj kompleksi olarak belirlendi ve saniye cinsinden kaydedildi.

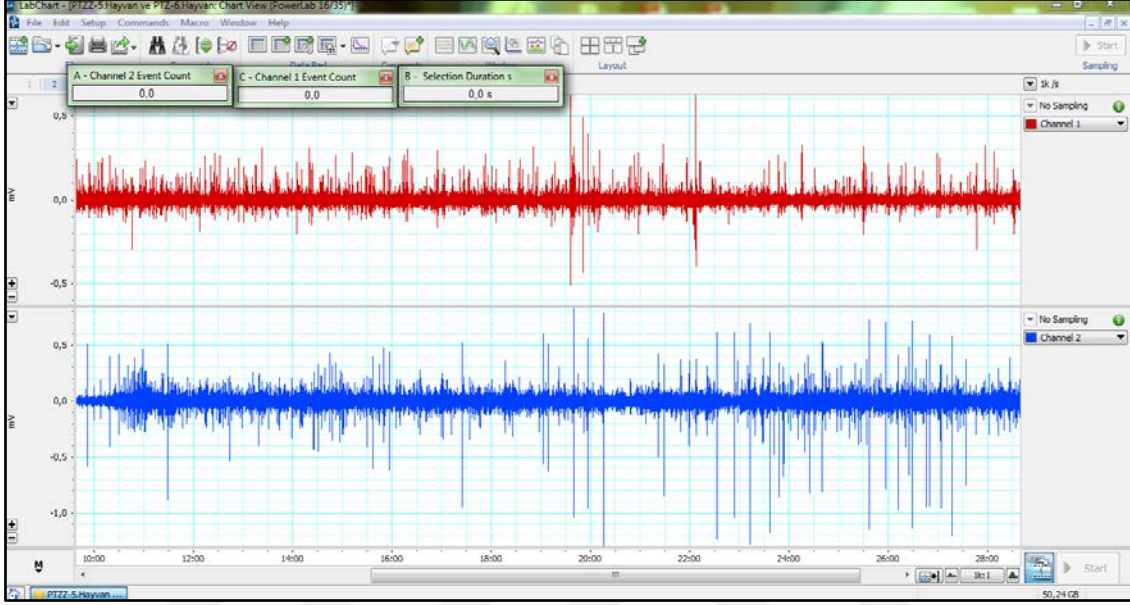


Şekil 26. LabChart programı ile ECoG kayıtlarının alınması



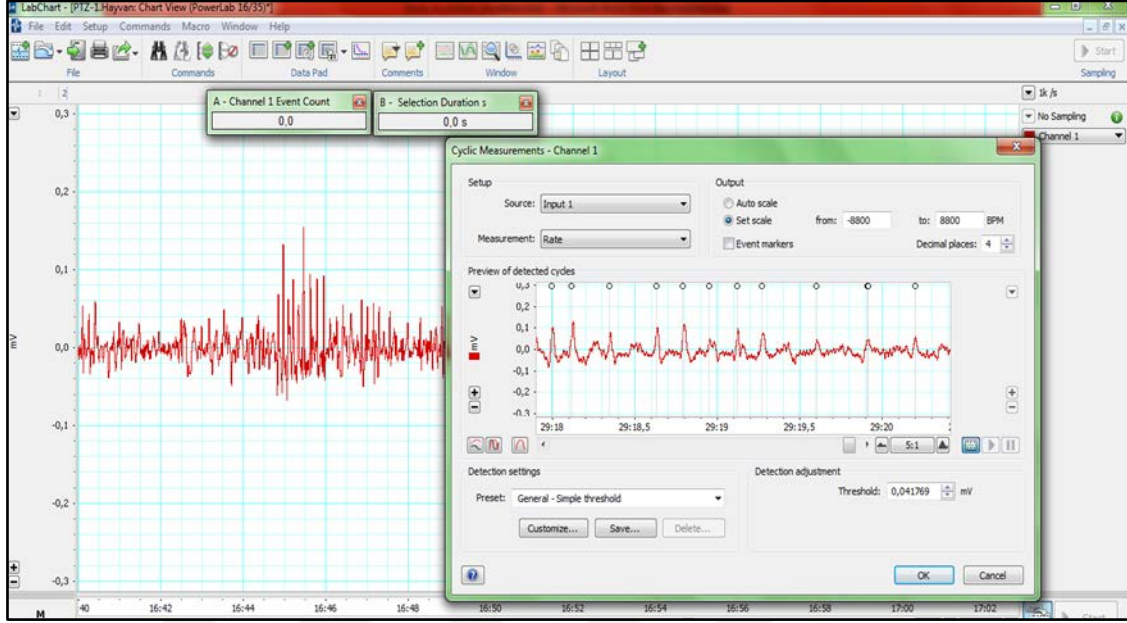
Şekil 27. ECoG kayıtlarında değerlendirilen parametreler

LabChart (v7.0.3, AD Instruments) yazılımının ölçüm özellikleri kullanılarak her bir sıçanın bazal ECoG aktivite eşik değeri bulundu (Şekil 28).



Şekil 28. LabChart programı ile iki ayrı kanaldan alınan ECoG kayıtlarından bir görüntü.

ECoG da nöbet aktivitesi ile korele, normal eşik aktiviteden ayrılan, diken frekansında progresyon gösteren ve zemin aktivitesinden 3 kat büyük amplitüde sahip ritmik dalga aktiviteleri epileptik spike olarak tanımlandı [157]. Bu değerın programa tanıtılmasından sonra otomatik olarak dakika başına düşen epileptik spike sayısı hesaplandı (Şekil 29).



Şekil 29. Lab Chart yazılımı ile epileptik spike'ların belirlenmesi ve sayısının hesaplanması

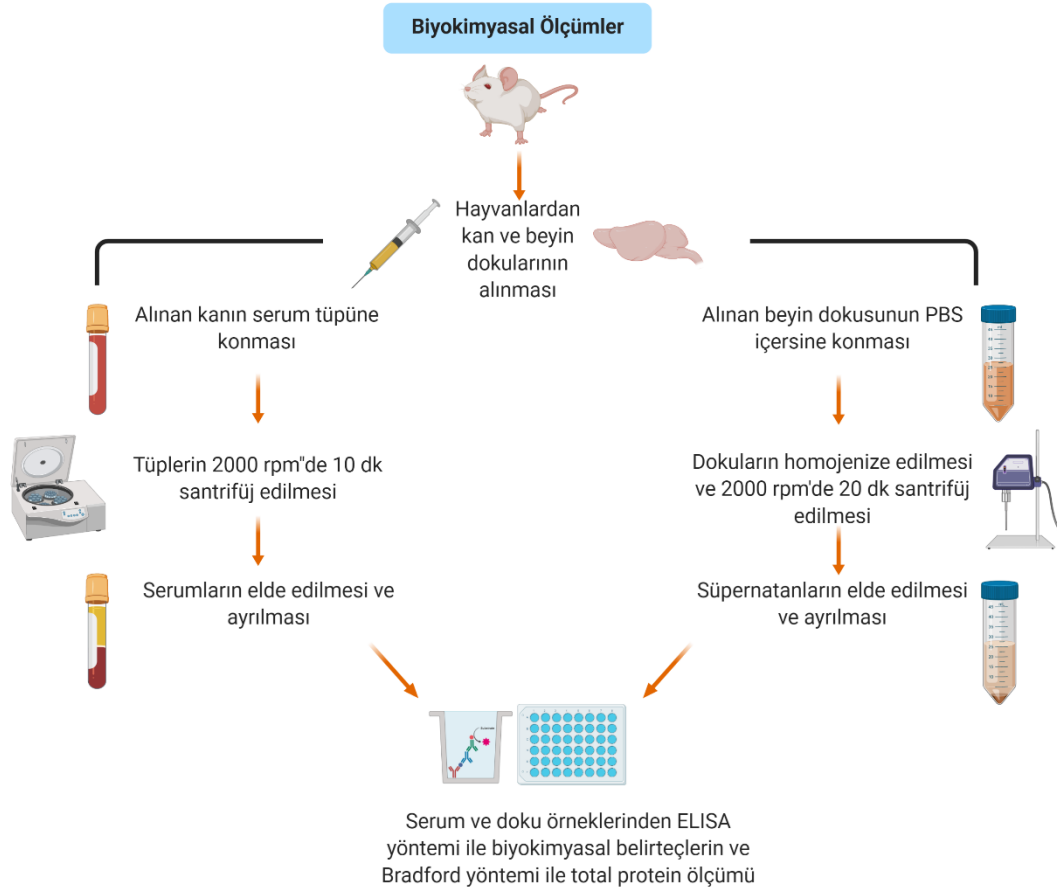
3.7. Biyokimyasal Ölçümler

Tutuşma sürecinin değerlendirildiği Grup B'de yer alan tüm alt gruplara son PTZ enjeksiyonundan 24 saat sonra ketamin (90 mg/kg; i.p.) ve ksilazin (10 mg/kg, i.p.) verildi. Öncelikle hayvanların kanı kardiyak yoldan 3 ml olacak şekilde alındı ve serum tüplerine konuldu. Hayvanlara servikal dislokasyon ile ötenazi uygulandı ve ardından kafatası açılarak beyin dokuları çıkarıldı. Total beyin dokuları soğuk zemin üzerinde iki hemisfer bistüri ile ayrıldı. Sağ hemisfer doku kasetlerine konularak histopatolojik incelemeler için fiksatif çözeltisine konuldu. Sol hemisfer ise biyokimyasal analizler için endorf tüplere konularak -20'ye kaldırıldı.

Serum tüplerine alınan kan örnekleri 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek kanın şekilli elemanlarının çökmesi sağlandı. Üste kalan sarımtırak serum örnekleri endorflara 300 ml olacak şekilde bölünerek - 20'ye kaldırıldı.

Endorflara alınan beyin dokuları tartıldı ve 1:9 oranında fosfat tampon solüsyonu (PBS, pH: 7,4) içinde manüel bıçaklı homojenizatör yardımıyla homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar 15 ml'li falkon tüplere konularak 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Bu işlemde dokuların bozulmasını önlemek amacıyla soğutmalı santrifüj kullanıldı. Santrifüj edilen homojenatların süpernatant kısımları alınıp pellet kısımları atıldı.

Süpernatantlar 500 ml olacak şekilde ependorflara bölünerek - 20'ye kaldırıldı. Yapılan biyokimyasal ölçüm işlemleri şekil 30'da şematize edilmiştir.



Şekil 30. Biyokimyasal ölçümler

3.7.1. Glutamat, Gama Amino Bütirik Asit (GABA), Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans (TBARS), Süreroksit Dismutaz (SOD), Katalaz (KAT), Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α), İnterlökin-1 Beta (IL-1 β) ve İnterlökin-6 (IL-6) Seviyesi Ölçümü

Elde edilen serum ve beyin süpernatlarından glutamat, GABA, TBARS, SOD, CAT, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyeleri, sipesifik sıçan ELISA ticari kitleri (Shanghai Sunred Biological Technology, Shanghai, Çin) kullanılarak ölçüldü. Üreticinin talimatlarına göre, kit içerisinde yer alan standart ve doku örnekleri yüklendi ve 37 °C derecede 60 dk inkübe edildi. Ardından yıkama işlemi yapıldı ve boyama solüsyonları eklenerek 37 °C derecede 15 dk tekrar inkübasyona bırakıldı. Durdurma solüsyonu eklendi ve 450 nm dalga boyunda

okutuldu. Standartların absorbanlarına göre doğrusal bir grafik oluşturuldu. Bu grafikte elde edilen denklem yardımıyla örneklerin değerleri hesaplandı (Tablo 7).

Tablo 7. ELISA yönteminde uygulanan basamaklar

ELISA Yöntemiyle Glutamat, GABA, TBARS, SOD, CAT, TNF-α, IL-1β ve IL-6 Seviyesi Ölçüm Basamakları
1. Kitin içinde yer alan ve içerdiği madde miktarı belli olan standart solüsyonu çıkarıldı ve standart dilüsyon solüsyonu ile ependorflar içine her seferinde madde miktarı bir önceki miktarın yarısı olacak şekilde 5 kez dilüe edildi. Bu şekilde standartlar
2. Kitin içinde yer alan 96'lık plaka içersinde yer alan ilk kuyucuk kör olarak kullanıldı ve bu kuyucuğa kromojen solüsyon A, kromojen solüsyon B ve stop solüsyonu eklendi. 2. Kuyucuktan başlanarak 50 μ L hazırlanmış olan standart solüsyonlardan farklı kuyucuklara eklendi ve üzerlerine 50 μ L streptavidin-HRP solüsyonu eklendi. Ardından kuyucuklara 40 μ L örnekler yüklenerek üzerlerine 10 μ L antikorlar konuldu ve 50 μ L streptavidin-HRP solüsyonu eklendi.
3. Plaka 37'de 60 dk inkübasyona bırakıldı. Bu arada kitin içinden çıkan 30X olan yıkama solüsyonu yıkama işlemi için distile su ile 1X olacak şekilde dilüe edilerek hazırlandı.
4. İnkübasyon sonrası plaka 1X olarak hazırlanmış yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkandı.
5. Yıkama işleminin ardından her bir kuyucuğa 50 μ L kromojen solüsyon A ve 50 μ L kromojen solüsyon B uygulandı.
6. Plaka 37°C'de 15 dk inkübasyona bırakıldı.
7. İnkübasyon sonrası yıkama yapılmaksızın kuyucuklara 50 μ L stop solüsyonu eklendi.
8. Plaka 450 nm dalga boyunda 2 kez okutuldu ve bu okumaların ortalamaları alınarak kaydedildi.
9. Standartlara karşılık gelen absorban değerleri ile doğrusal bir grafik çizildi. Doğrusal grafiğin denklemi ile örneklerin miktarları belirlendi.

3.7.2.Total Protein Ölçümü

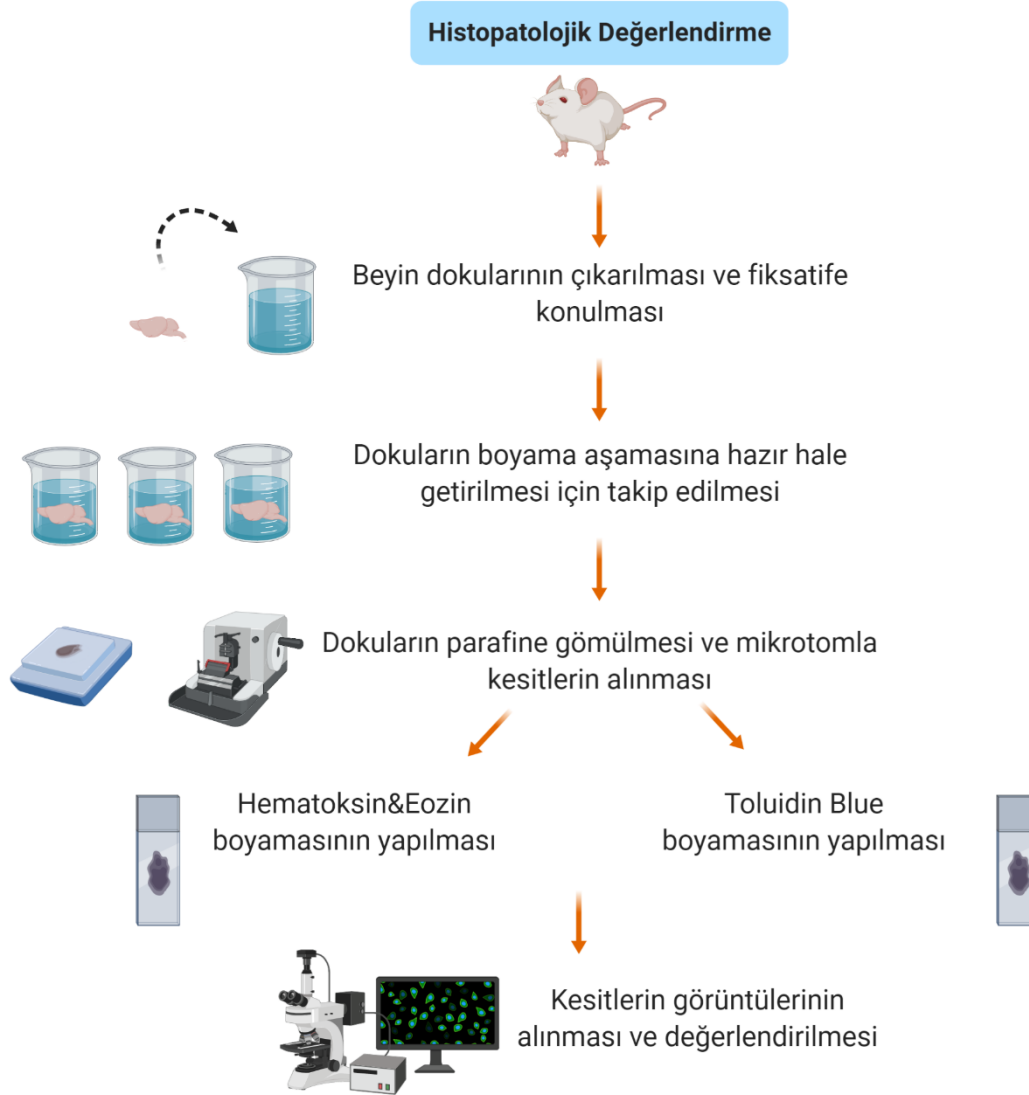
Beyin dokularından elde edilen sonuçların optimize edilmesi amacıyla örneklerde total protein tayini yapıldı. Bu amaçla Bradford yöntemi kullanıldı (Tablo 8).

Tablo 8. Bradford total protein tayini basamakları

Bradford Yöntemiyle Total Protein Tayini Basamakları	
1.	Bovın serum albümininden (BSA) 5 µg/ml olacak şekilde solüsyon hazırlandı ve seri dilüsyon yapılarak standartlar (5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,3125 µg/ml) oluşturuldu.
2.	Standartlardan ve örneklerden ikişer tekrarlı olmak üzere 10 µL alınarak plate eklendi ve üzerlerine 100 µL ticari olarak hazırlanmış olan Bradford solüsyonu eklendi.
3.	595 nm dalga boyunda okutuldu. Standartların absorbanslarına göre doğrusal bir grafik oluşturuldu.
4.	Grafikle elde edilen denklem yardımıyla örneklerin değerleri hesaplandı.

3.8. Histopatolojik Değerlendirme

Gruplara ait olan beyin dokuları histopatolojik olarak değerlendirilmek için öncelikle boyamaya hazır hale getirildi. Seri alınan kesitler klasik boyalardan Hematoksilin-Eozin(H&E) ile ve toluidin blue boyaması ile boyanarak değerlendirildi. Yapılan histopatolojik değerlendirme basamakları şekil 31’de şematize edilmiştir.



Şekil 31. Histopatolojik değerlendirme

3.8.1. Dokuların Boyamaya Hazırlanması

Kontrol ve çalışma gruplarına ait beyin dokuları 24 saat boyunca nötral formalin çözeltisinde tespit edildi. Dokulara tespit işleminin ardından sırasıyla dehidrasyon, şeffaflandırma, infiltrasyon (emdirme) ve gömme işlemleri uygulandı (Tablo 9).

Tablo 9. Dokuların boyamaya hazırlanma basamakları

Dokuların Boyama Aşamasına Hazırlık Basamakları	
1. Dehidratasyon İşlemi: Bu işlemin amacı dokularda bulunan suyun uzaklaştırılmasıdır. Bu amaçla dokular alkol serilerinden geçirilerek alkol ile suyun yer değiştirmesi sağlanır.	%70'lik Alkol
	%80'lik Alkol
	%90'lık Alkol
	%95'lik Alkol
	%100'lük Alkol
2. Şeffaflandırma: Bu işlemin amacı suyun yerini alan alkolün uzaklaştırılmasıdır.	Ksilol
3. İnfiltrasyon: Bu işlemin amacı dokulara sıvı parafinin emdirilmesini sağlamaktır	Sıvı parafin

3.8.2. Hematoksilen-Eozin(H&E) ve Toluidin Blue Boyama İle Hipokampüsün Değerlendirilmesi

Elde edilen parafin bloklar +4 derecede buzdolabında bekletildi. Kesitler alınmadan önce birkaç saat derin dondurucuda bekletilen bloklardan hipokampal dentat girus (DG),cornu ammonis (CA) 1 ve CA3 bölgesi görülene kadar mikrotomla (Leica, Germany) 4 µm kalınlığında seri kesitler 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) ve toluidin blue ile boyandı. Boyanmış preparatların üzerine bir damla entellan damlatıldı. Lameller (Isotherm Cover glass, 24x50x0.13-0.17 mm boyutlarında) ile doku arasında hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatıldı ve oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

Deney gruplarındaki hayvanların beyin kesitlerinde hipokampal DG, CA1 ve CA3 bölgelerinde nöbet sonrası hayatta kalan hücreleri değerlendirmek için 40X büyütmede randomize olarak seçilen 10 mikroskop (Nikon, Coolpix 4500) alanından resimler alındı. Resimler Image-J programına aktararak morfolojik açıdan sağlan olan hücreler

değerlendirildi. Hayatta kalan normal morfolojiye sahip hücreler ve hücresel yapısı bozularak hasara uğrayan koyu nöronlar sayıldı. Hasarlı hücreler toplam hücre sayısına göre yüzde olarak hesaplandı ($[\text{Hasarlı Hücre} \cdot 100] / \text{Toplam Hücre}$).

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Elektrofizyolojik kayıtlar önce sayısal verilere dönüştürüldü. Daha sonra istatistiksel değerlendirme için SPSS programı (Windows vers. 25.0) kullanıldı. Tüm gruplarda ölçülen ECoG değerleri, epileptik davranış değerlendirmeleri, beyin dokusu ve serumda ölçülen Glutamat, GABA, TBARS, SOD, CAT, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri ile histopatolojik çalışmalarda elde edilen hasarlı nöron yüzdesi değerlerinin ortalaması alınarak değerlendirildi. Veriler Kolmogorov Smirnov testiyle normal dağılıma uygunluk göstermesinden dolayı gruplar arası karşılaştırmada varyans analizi (One way ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit edilmesi amacıyla Tukey testi (post-hoc test) uygulandı. Gruplara ait veriler ortalama \pm standart hata (ort. \pm SH) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

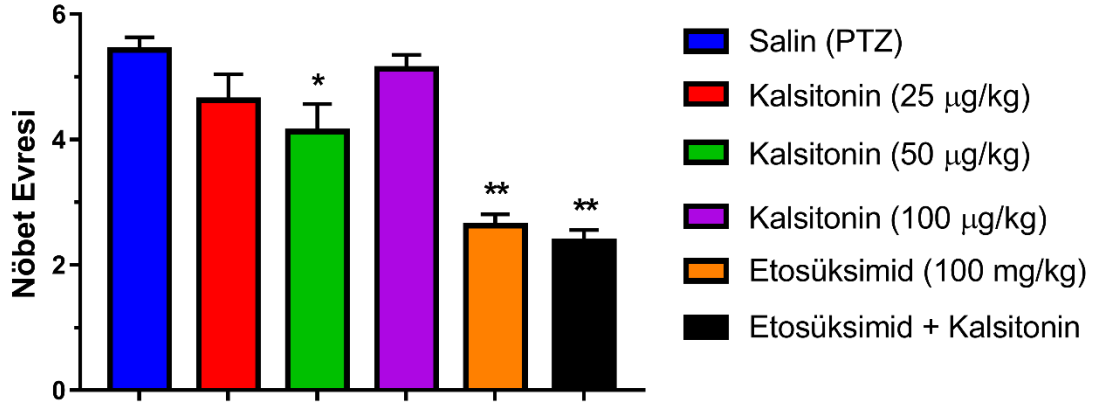
Bu tez çalışması, temelde iki aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada yer alan sıçanların 30 dakika süreyle video ve ECoG kayıtları alındı ve bu kayıtlar eş zamanlı olarak incelendi. Hayvanların modifiye Racine Skalasına göre nöbet evreleri, ilk miyoklonik jerke (İMJ) giriş zamanı, jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbete giriş zamanı, jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetin süresi ve dakikadaki toplam epileptik spike sayısı hesaplandı. İkinci aşamada ilaçların epileptogeneze karşılık gelen PTZ ile oluşturulan tutuşma sürecine etkileri araştırıldı. İşlem sonrası sıçanlardan alınan serum ve beyin örneklerinden glutamat, GABA, TBARS, SOD, KAT, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyesi ölçümleri ELİSA kiti ile gerçekleştirildi. Hipokampüste meydana gelen hasarı değerlendirmek amacıyla hematoksin&eoizin (H&E) ve toluidin blue boyama yöntemi kullanıldı.

4.1. Epileptik Nöbet Bulguları

4.1.1. Modifiye Racine Skalası'na Göre Nöbet Evreleri

Çalışmamızda Modifiye Racine Skalasına göre belirlenen nöbet evrelerinin ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (25 μ g/kg), somon kalsitonin (50 μ g/kg), somon kalsitonin (100 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 5,42 \pm 0,20; 4,41 \pm 0,41; 4,12 \pm 0,44; 5,12 \pm 0,22; 2,62 \pm 0,18 ve 2,37 \pm 0,18 ve olarak belirlendi (Şekil 32). Nöbet evreleri ortalamaları deney grupları arasında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($F_{(5,46)}=18,010$, $p<0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan Tukey post hoc testi sonucuna göre 50 μ g/kg dozunda somon kalsitonin nöbet evresini salin grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p=0,049$). Etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin nöbet evresini salin gruba göre anlamlı olarak azalttığı bulundu ($p=0,001$). (Şekil 32).

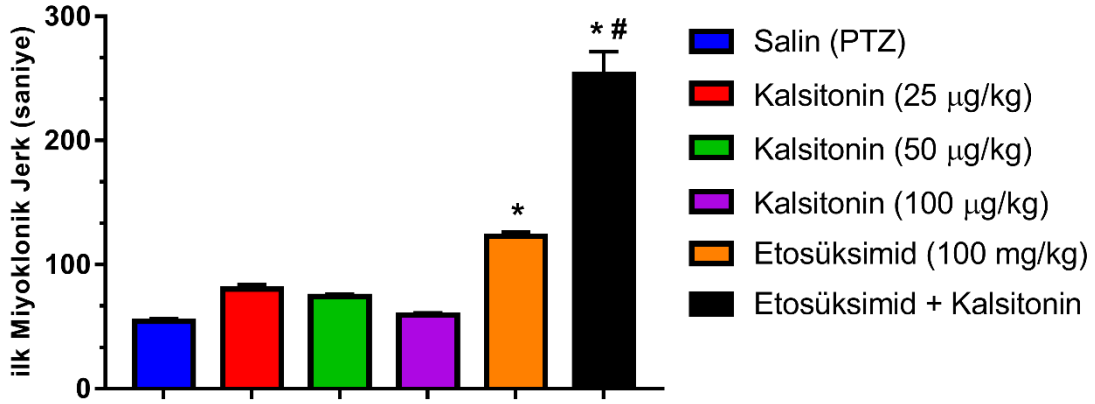


Şekil 32. Deney gruplarında nöbet evreleri ortalama (\pm SH) değerleri. * $p < 0,05$ ve ** $p < 0,001$ Salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

4.1.2. Grupların İlk Miyokolonik Jerk (İMJ) Süreleri

Çalışmamızda İMJ başlama zamanının ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (25 µg/kg), somon kalsitonin (50 µg/kg), somon kalsitonin (100 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 54.28 \pm 2,11; 80.37 \pm 3,39; 74,25 \pm 2,15; 59.25 \pm 1.84; 122.87 \pm 3.32; ve 253.12 \pm 18,53 olarak belirlendi (Şekil 33). İMJ süresi ortalamaları deney grupları arasında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($F_{(5,46)}=87.067$, $p < 0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testi sonucuna göre ethosüksimid ile etosüksimid + somon kalsitonin grubunun grubunun İMJ süresini salin grubuna göre anlamlı olarak yükselttiği görüldü ($p=0,001$). Bununla birlikte ethosüksimid ile etosüksimid + somon kalsitonin grubunun İMJ süreleri karşılaştırıldığında somon kalsitonin ile kombinasyon ethosüksimidin etkisini arttırması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$) (Şekil 33).



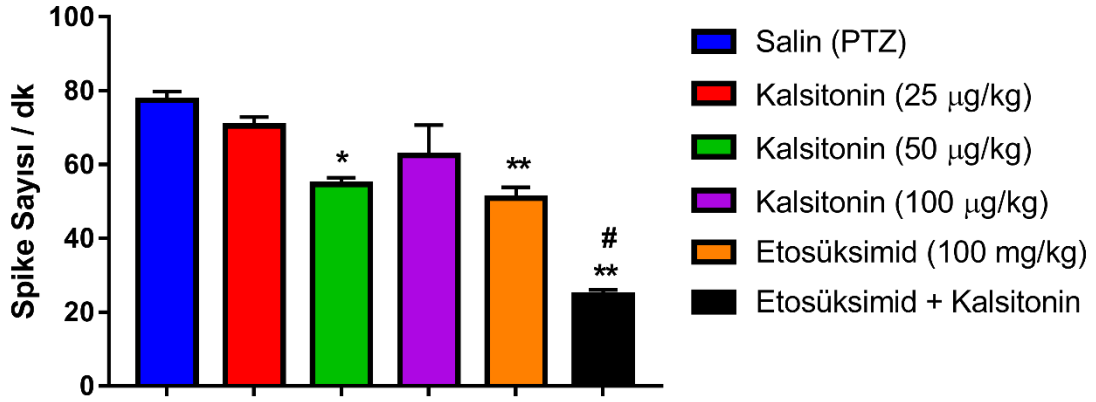
Şekil 33. Deney gruplarında ilk miyoklonik jerk (İMJ) süresi ortalama \pm SH değerleri. * $p<0,001$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında; # $p<0,001$, Etosüksimid grubu ile karşılaştırıldığında.

4.1.3. Grupların Epileptik Spike Sayısı

Dakikadaki epileptik spike sayısı ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (25 µg/kg), somon kalsitonin (50 µg/kg), somon kalsitonin (100 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $77,34 \pm 2,42$; $70,41 \pm 2,45$; $54,62 \pm 1,84$; $62,45 \pm 8,26$; $50,87 \pm 3,03$ ve $24,62 \pm 1,45$ olarak belirlendi (Şekil 34). Tek yönlü ANOVA test sonuçları gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu gösterdi ($F_{(5,46)}=20,840$, $p<0,001$).

Post-hoc test ikili karşılaştırmaları epileptik spike sayısında 50 µg/kg somon kalsitonin, etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında salin grubuna göre anlamlı bir fark olduğunu ortaya çıkardı. Epileptik spike sayısı 50 µg/kg somon kalsitonin grubunda salin grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,005$).

Etosüksimid grubu ile salin grubu karşılaştırıldığında epileptik spike sayısında anlamlı bir azalma görüldü ($p=0,001$). Buna ek olarak etosüksimid + somon kalsitonin grubunda epileptik spike sayısında azalma salin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Ayrıca etosüksimid+somon kalsitonin grubu ile etosüksimid grubu karşılaştırıldığında epileptik spike sayısında anlamlı bir azalma tesbit edildi ($p=0,001$) (Şekil 34).



Şekil 34. Grupların dakikadaki epileptik spike sayısının ortalama \pm SH değerleri. * $p<0,01$, ** $p<0,001$ salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında; # $p<0,001$ etosüksimid grubu ile karşılaştırıldığında.

4.1.4. Grupların Jeneralize Tonik-Klonik Nöbete (JTK) Giriş Zamanı

Tablo 10'da görüldüğü üzere; JTK giriş zamanı $\text{ort} \pm \text{S.H}$ değerleri Salin (PTZ), somon kalsitonin (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), somon kalsitonin (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $87,28 \pm 5,82$; $105,50 \pm 6,80$; $245,00 \pm 25,00$; $93,87 \pm 6,05$; $1800,00 \pm 0,00$ ve $1800,00 \pm 0,00$ saniye olarak belirlendi (Tablo 10). Tek yönlü ANOVA test sonuçları gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu gösterdi ($F_{(5,40)} = 15649,255$, $p < 0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test ile 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ somon kalsitonin, etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin grupları salin grubu ile karşılaştırıldığında JTK giriş zamanını anlamlı düzeyde azalttıkları tespit edildi ($p = 0,001$).

Tablo 10. Grupların JTK giriş zamanı

Gruplar	JTK Giriş Zamanı (sn)
Salin (PTZ)	87,28±5,82
Kalsitonin (25 µg/kg)	105,50±6,80
Kalsitonin (50 µg/kg)	245,00±25,00*
Kalsitonin (100 µg/kg)	93,87±6,05
Etosüksimid (100 mg/kg)	1800,00±0,00*
Etosüksimid + Kalsitonin	1800,00±0,00*

Grupların ortalama ± SH değerleri. *p<0,001, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

4.1.5. Grupların Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet (JTK) Süresi

Tablo 11’de belirtildiği gibi; JTK nöbetin süresi ort ± S.H değerleri Salin (PTZ), somon kalsitonin (25 µg/kg), somon kalsitonin (50 µg/kg), somon kalsitonin (100 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 78,71±5,44; 60,33±7,05; 53,00±8,10; 72,62±4,37; 0,00±0,00 ve 0,00±0,00 saniye olarak belirlendi (Tablo 11). Tek yönlü ANOVA testi sonuçları gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu gösterdi ($F_{(5,40)}= 72,606$, $p<0,001$).

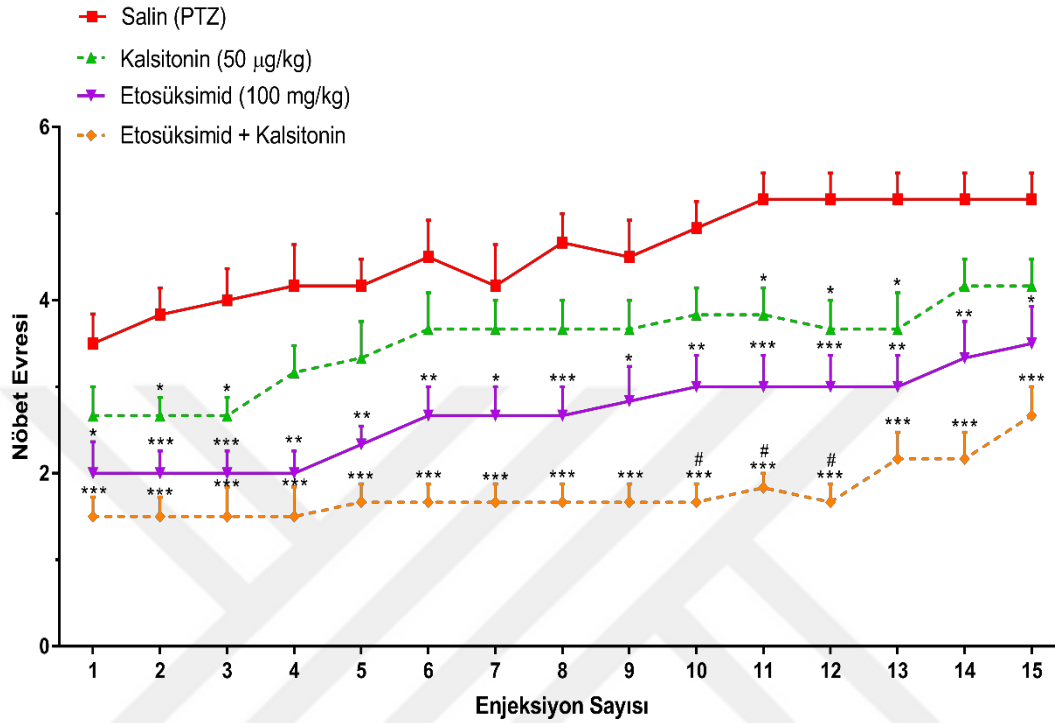
Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test 50 µg/kg somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında JTK süresini anlamlı düzeyde azalttığını ortaya çıkardı ($p=0,012$). Ayrıca etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin grupları salin grubu ile karşılaştırıldığında JTK süresini anlamlı olarak azalttı ($p=0,001$).

Tablo 11. Grupların JTK süresi

Gruplar	JTK Süresi (sn)
Salin (PTZ)	78,71±5,44
Kalsitonin (25 µg/kg)	60,33±7,05
Kalsitonin (50 µg/kg)	53,00±8,10*
Kalsitonin (100 µg/kg)	72,62±4,37
Etosüksimid (100 mg/kg)	0,00±0,00**
Etosüksimid + Kalsitonin	0,00±0,00**

Grupların ortalama (±SH) değerleri. *p<0,05 ve **p<0,001, Salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

4.2. Grupların Epileptogenez Süreci



Şekil 35. Grupların epileptogenez sürecinde nöbet evreleri ortalama \pm SH değerleri. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ ve *** $p < 0,001$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında, # $p < 0,05$ etosüksimid grubu ile karşılaştırıldığında.

Şekil 35'te gösterildiği üzere grupların on beş enjeksiyonluk epileptogenez süreci incelendiğinde;

Birinci enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ortalama \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $3,50 \pm 0,34$; $2,66 \pm 0,33$; $2,00 \pm 0,36$ ve $1,50 \pm 0,22$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)} = 7,297$; $p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test ile etosüksimid grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi ($p = 0,017$). Bununla birlikte, etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı bulundu ($p = 0,001$).

İkinci enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ortalama \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin

gruplarında sırası ile $3,83 \pm 0,30$; $2,66 \pm 0,21$; $2,33 \pm 0,25$ ve $1,50 \pm 0,22$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)} = 15,942$, $p < 0,001$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı belirlendi ($p = 0,019$). Etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı bulundu ($p = 0,001$).

Üçüncü enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $4,00 \pm 0,36$; $2,66 \pm 0,21$; $2,33 \pm 0,25$ ve $1,50 \pm 0,34$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)} = 13,000$, $p < 0,001$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı bulundu ($p = 0,025$). Ayrıca, etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı belirlendi ($p = 0,001$).

Dördüncü enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $4,16 \pm 0,47$; $3,16 \pm 0,30$; $2,33 \pm 0,25$ ve $1,50 \pm 0,34$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)} = 11,337$, $p < 0,001$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test ile etosüksimid grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi ($p = 0,002$). Bunun yanı sıra etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı bulundu ($p = 0,001$).

Beşinci enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $4,16 \pm 0,30$; $3,33 \pm 0,42$; $2,33 \pm 0,21$ ve $1,66 \pm 0,21$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)} = 13,410$, $p < 0,001$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testi sonucuna göre etosüksimid grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini

anlamli düzeyde azaltdığı belirlendi ($p=0,002$). Buna ek olarak etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı tespit edildi ($p=0,001$).

Altıncı enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $4,50\pm 0,42$; $3,66\pm 0,42$; $2,66\pm 0,33$ ve $1,66\pm 0,21$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamli bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)}=11,667$, $p<0,001$). Anamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre etosüksimid grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı belirlendi ($p=0,009$). Bununla birlikte, etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı bulundu ($p=0,001$).

Yedinci enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $4,16\pm 0,47$; $3,66\pm 0,33$; $2,66\pm 0,33$ ve $1,66\pm 0,21$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamli bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)}=9,944$, $p<0,001$). Anamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine ile etosüksimid grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı tespit edildi ($p=0,032$). Etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı belirlendi ($p=0,000$).

Sekizinci enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $4,66\pm 0,33$; $3,66\pm 0,33$; $2,66\pm 0,33$ ve $1,66\pm 0,21$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamli bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)}=17,647$, $p<0,001$). Anamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı belirlendi ($p=0,001$).

Dokuzuncu enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin

gruplarında sırası ile $4,5\pm 0,42$; $3,66\pm 0,33$; $2,83\pm 0,40$ ve $1,66\pm 0,21$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)}=11,704$, $p<0,001$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine ile etosüksimid grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı belirlendi ($p=0,016$). Etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı bulundu ($p=0,001$).

Onuncu enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $4,83\pm 0,30$; $3,66\pm 0,42$; $3,00\pm 0,36$ ve $1,66\pm 0,21$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)}=19,596$, $p<0,001$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre etosüksimid grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı belirlendi ($p=0,002$). Etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı bulundu ($p=0,001$).

On birinci enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $5,16\pm 0,30$; $3,83\pm 0,30$; $3,00\pm 0,36$ ve $1,83\pm 0,16$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)}=22,513$, $p<0,001$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi ($p=0,022$). Etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamlı düzeyde azalttığı bulundu ($p=0,000$). Bununla birlikte etosüksimid + somon kalsitonin grubu etosüksimid grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı olarak belirlendi ($p=0,049$).

On ikinci enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $5,16\pm 0,30$; $3,66\pm 0,33$; $3,00\pm 0,36$ ve $1,66\pm 0,21$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)}=22,101$, $p<0,001$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini

anlamli düzeyde azaltdığı bulundu ($p=0,013$). Etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı belirlendi ($p=0,001$). Bununla birlikte etosüksimid + somon kalsitonin grubu etosüksimid grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamli olarak tespit edildi ($p=0,030$).

On üçüncü enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $5,16\pm 0,30$; $3,66\pm 0,42$; $3,00\pm 0,36$ ve $2,16\pm 0,30$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamli bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)}=12,889$, $p<0,001$). Anamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı belirlendi ($p=0,033$). Etosüksimid grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı bulundu ($p=0,002$). Etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı tespit edildi ($p=0,001$).

On dördüncü enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $5,16\pm 0,30$; $4,16\pm 0,30$; $3,33\pm 0,42$ ve $2,16\pm 0,30$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamli bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)}=14,036$, $p<0,001$). Anamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test ile etosüksimid grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı tespit edildi ($p=0,005$). Etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı bulundu ($p=0,001$).

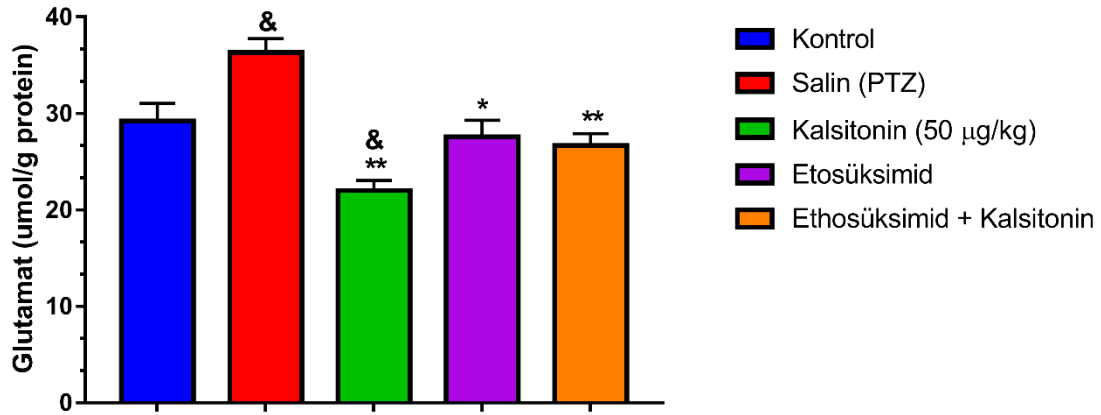
On beşinci ve son enjeksiyon sonrası nöbet evreleri ort \pm S.H değerleri salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $5,16\pm 0,30$; $4,16\pm 0,30$; $3,50\pm 0,42$ ve $2,66\pm 0,33$ olarak belirlendi. Tek yönlü ANOVA testine göre gruplar arasında anlamli bir fark olduğunu belirlendi ($F_{(3,23)}=14,036$, $p<0,001$). Anamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test ile etosüksimid grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı bulundu ($p=0,014$). Etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin grubu ile karşılaştırıldığında nöbet evresini anlamli düzeyde azaltdığı belirlendi ($p=0,001$).

4.3. Eksitastatör-İnhibitör Sistem Belirteçleri

4.3.1. Beyin Glutamat ve GABA Seviyeleri

Beyinde dokusunda belirlenen glutamat seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 29,21 \pm 1,83; 36,32 \pm 1,42; 21,99 \pm 1,05; 27,57 \pm 1,71 ve 26,66 \pm 1,23 olarak belirlendi (Şekil 36). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($F_{(4,34)}= 12,333$, $p<0,001$).

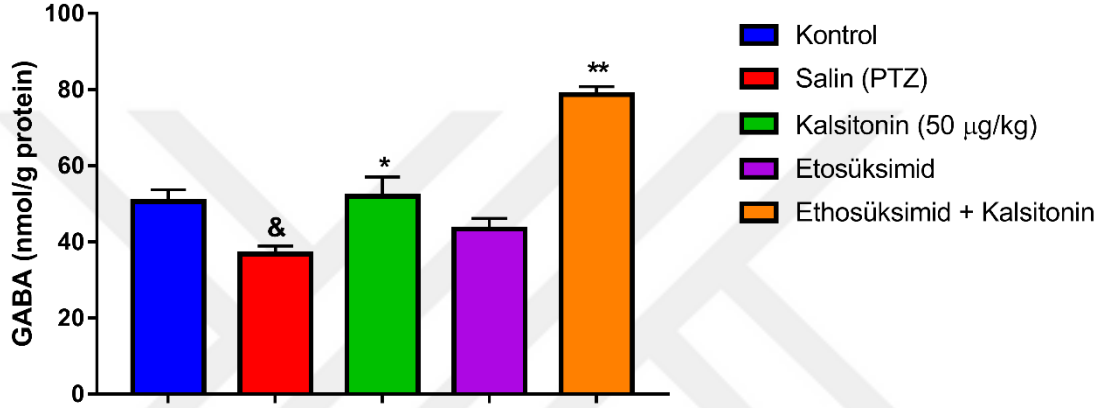
Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre beyin glutamat seviyesini anlamlı düzeyde arttırdığı belirlendi ($p=0,015$). Ayrıca somon kalsitonin (50 μ g/kg) grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beyin glutamat seviyesinde anlamlı bir azalma tespit edildi ($p=0,014$). Somon kalsitonin (50 μ g/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu, salin grubu ile karşılaştırıldığında beyin glutamat seviyelerini anlamlı olarak azalttığı bulundu ($P=0,001$). Buna ek olarak, etosüksimid salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında beyin glutamat seviyesinde anlamlı azalma gösterdi ($p=0,002$).



Şekil 36. Grupların beyin glutamat seviyesi ortalama \pm SH değerleri. & $p<0,05$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; * $p<0,01$ ve ** $p<0,001$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

Beyinde dokusunda belirlenen GABA seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 50,54 \pm 3,11; 36,80 \pm 2,09; 51,96 \pm 5,11; 43,39 \pm 2,69 ve 78,66 \pm 2,13 olarak belirlendi (Şekil 37). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulundu ($F_{(4,34)}= 24,450$, $p<0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre beyin GABA seviyesini anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p=0,039$). Fakat somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$) grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında beyin GABA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi ($p=0,018$). Bununla birlikte etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında beyin GABA seviyelerini anlamlı olarak arttırdığı bulundu ($P=0,001$).

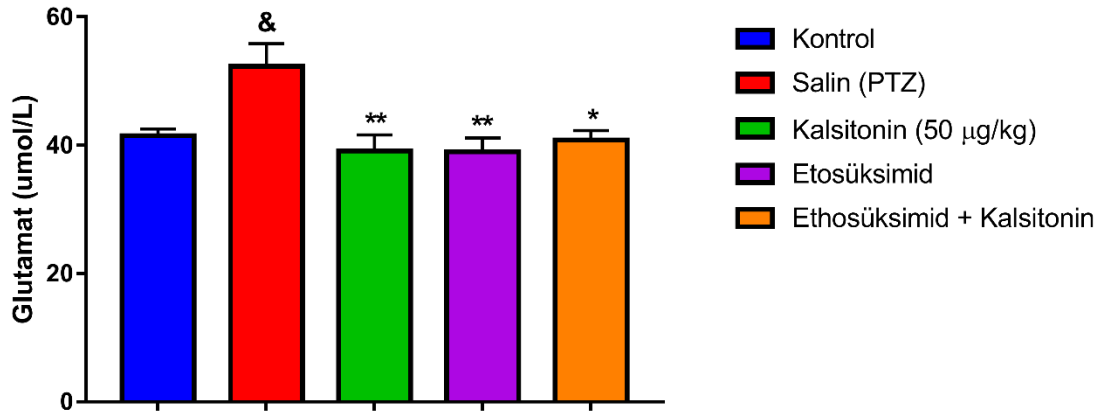


Şekil 37. Grupların beyin GABA seviyesi ortalama \pm SH değerleri. & $p<0,05$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; * $p<0,05$ ve ** $p<0,001$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

4.3.1. Serum Glutamat ve GABA Seviyeleri

Serumda belirlenen glutamat seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $41,48 \pm 1,05$; $52,28 \pm 3,54$; $39,09 \pm 2,51$; $38,96 \pm 2,17$ ve $40,81 \pm 1,45$ olarak belirlendi (Şekil 38). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulundu ($F_{(4,34)}= 12,333$, $p<0,001$).

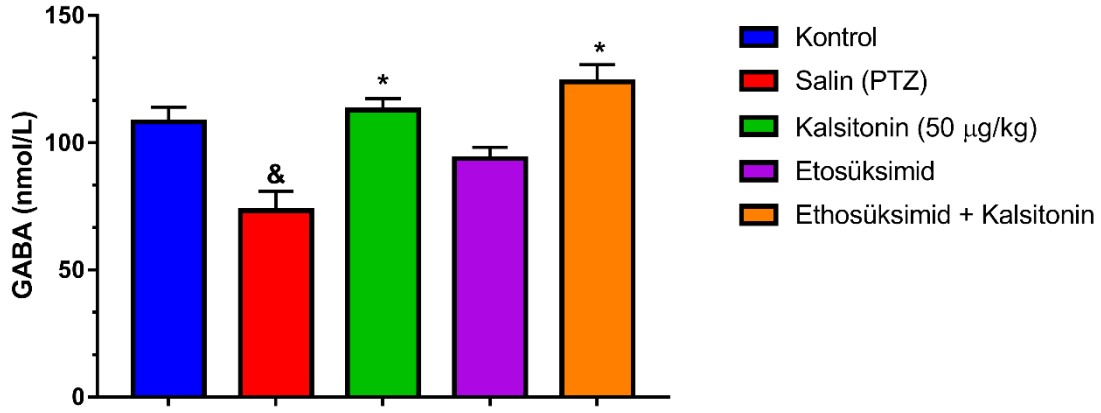
Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre serum glutamat seviyesini anlamlı düzeyde arttırdığı tespit edildi ($p=0,020$). Somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$) ve etosüksimid (100mg/kg) grubu grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında serum glutamat seviyelerini anlamlı olarak azalttığı bulundu ($P=0,002$). Buna ek olarak etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında serum glutamat seviyesinde anlamlı bir azalma gösterdi ($p=0,012$).



Şekil 38. Grupların serum glutamat seviyesi ortalama \pm SH değerleri. $^{\&}p<0,05$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; $^*p<0,05$ ve $^{**}p<0,01$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

Serumda belirlenen GABA seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $108,14 \pm 5,79$; $73,13 \pm 7,59$; $112,77 \pm 4,52$; $93,74 \pm 4,44$ ve $123,87 \pm 6,84$ olarak belirlendi (Şekil 39). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($F_{(4,34)} = 10,666$, $p < 0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre serum GABA seviyesini anlamlı düzeyde azalttığı belirlendi ($p = 0,002$). Bununla birlikte, somon kalsitonin (50 µg/kg) grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında serum GABA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olarak artırdığı tespit edildi ($p = 0,001$). Ayrıca Etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında serum GABA seviyelerini anlamlı olarak artırdığı bulundu ($P = 0,001$).



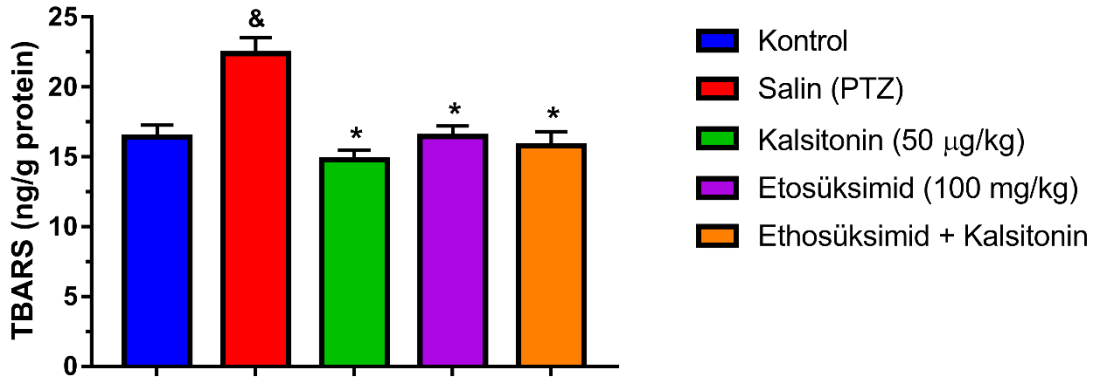
Şekil 39. Grupların serum GABA seviyesi ortalama \pm SH değerleri. &p<0,01, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; *p<0,001, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

4.4. Oksidatif Stres Belirteçleri

4.4.1. Beyin Dokusu TBARS, SOD ve KAT Seviyeleri

Beyinde dokusunda belirlenen TBARS seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin, somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $16,40 \pm 0,85$; $22,34 \pm 1,16$; $14,77 \pm 0,68$; $16,42 \pm 0,75$ ve $15,75 \pm 1,03$ olarak belirlendi (Şekil 40). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)} = 10,676$, $p < 0,001$).

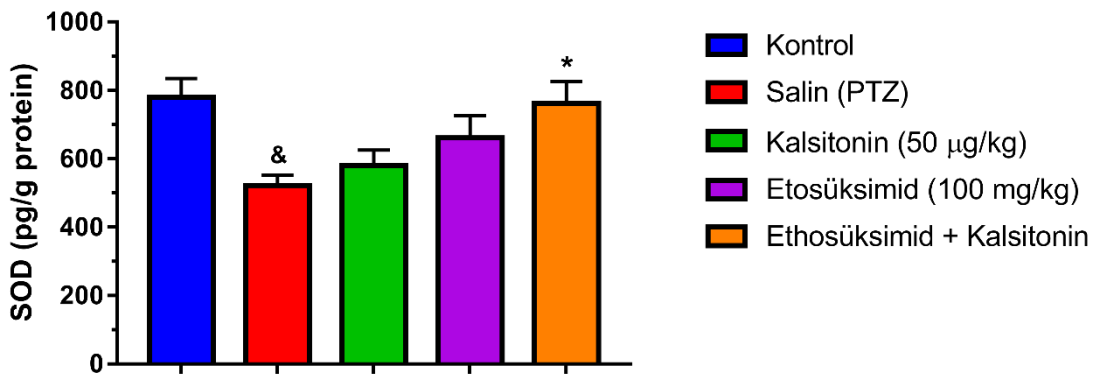
Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre beyin TBARS seviyesini anlamlı düzeyde arttırdığı tespit edildi ($p = 0,001$). Öte yandan, somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında beyin TBARS seviyesini anlamlı şekilde azalttığı bulundu ($p = 0,001$).



Şekil 40. Grupların beyin TBARS seviyesi ortalama \pm SH değerleri. $^{\&}p<0,001$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; $^*p<0,001$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

Beyinde dokusunda belirlenen SOD seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $779,70\pm54,93$; $521,85\pm30,81$; $580,21\pm45,46$; $661,27\pm64,74$ ve $761,40\pm64,39$ olarak belirlendi (Şekil 41). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)}= 4,354$, $p<0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre beyin SOD seviyesini anlamlı düzeyde azalttığı belirlendi ($p=0,015$). Ayrıca, etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında beyin SOD seviyesini anlamlı şekilde arttırdığı bulundu ($p=0,027$).

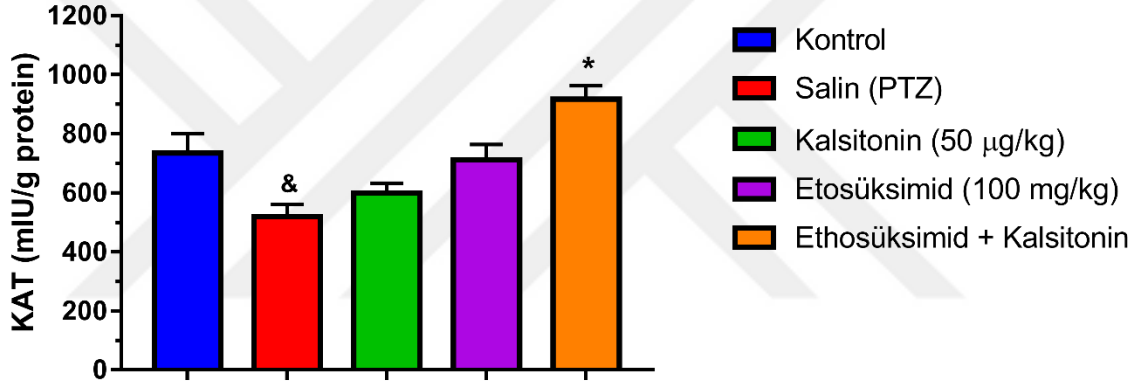


Şekil 41. Grupların beyin SOD seviyesi ortalama \pm SH değerleri. $^{\&}p<0,05$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; $^*p<0,05$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

Beyinde dokusunda belirlenen KAT seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon

kalsitonin gruplarında sırası ile $734,04 \pm 65,91$; $519,28 \pm 40,75$; $599,32 \pm 33,69$; $710,31 \pm 53,74$ ve $916,90 \pm 64,39$ olarak belirlendi (Şekil 42). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)} = 9,396$, $p < 0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre beyin KAT seviyesini anlamlı düzeyde azalttığı bulundu ($p = 0,033$). Etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında beyin KAT seviyesini anlamlı şekilde arttırdığı tespit edildi ($p = 0,001$). Ayrıca etosüksimid grubu salin (PTZ) grubu ile kıyaslandığında beyin KAT seviyesini arttırmasına rağmen fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p = 0,071$).

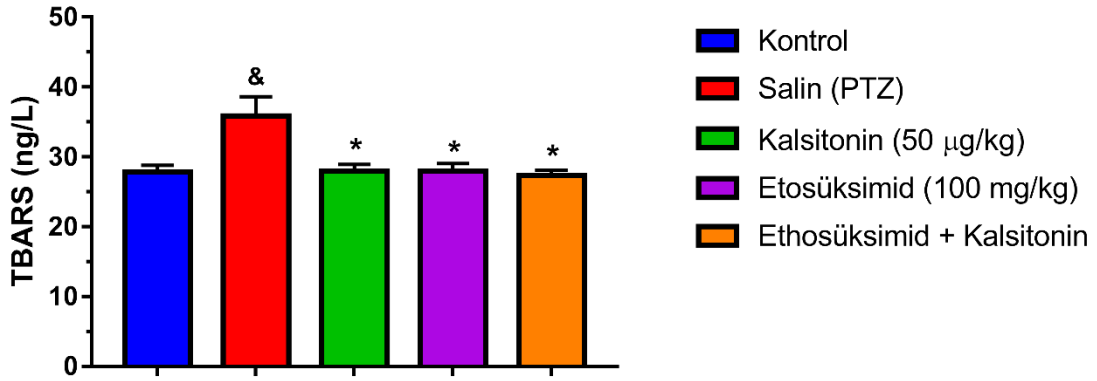


Şekil 42. Grupların beyin KAT seviyesi ortalama \pm SH değerleri. & $p < 0,05$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; * $p < 0,001$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

4.4.2. Serum TBARS, SOD ve KAT Seviyeleri

Serumda belirlenen TBARS seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $27,84 \pm 0,92$; $35,83 \pm 2,74$; $27,90 \pm 0,97$; $27,90 \pm 1,11$ ve $27,32 \pm 0,76$ olarak belirlendi (Şekil 43). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)} = 5,903$, $p < 0,001$).

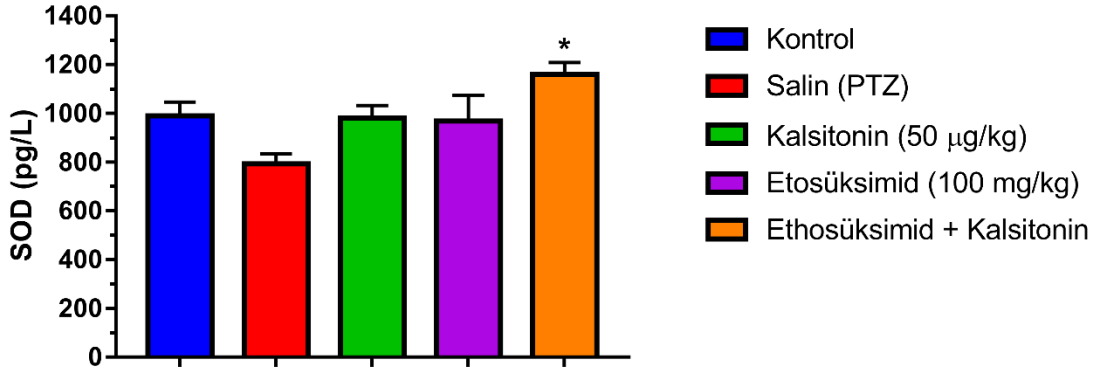
Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre serum TBARS seviyesini anlamlı düzeyde arttırdığı tespit edildi ($p = 0,006$). Bununla birlikte, somon kalsitonin ($50 \mu\text{g/kg}$), etosüksimid ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında serum TBARS seviyesini anlamlı şekilde azalttığı bulundu ($p = 0,006$).



Şekil 43. Grupların serum TBARS seviyesi ortalama ± SH değerleri. &p<0,01, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; *p<0,01, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

Serum belirlenen SOD seviyelerinin ort ± S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 988,82±56,85; 792,30±42,20; 980,85±50,87; 967,43±106,83 ve 1159,18±48,95 olarak belirlendi (Şekil 44). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)}= 3,943$, $p<0,001$).

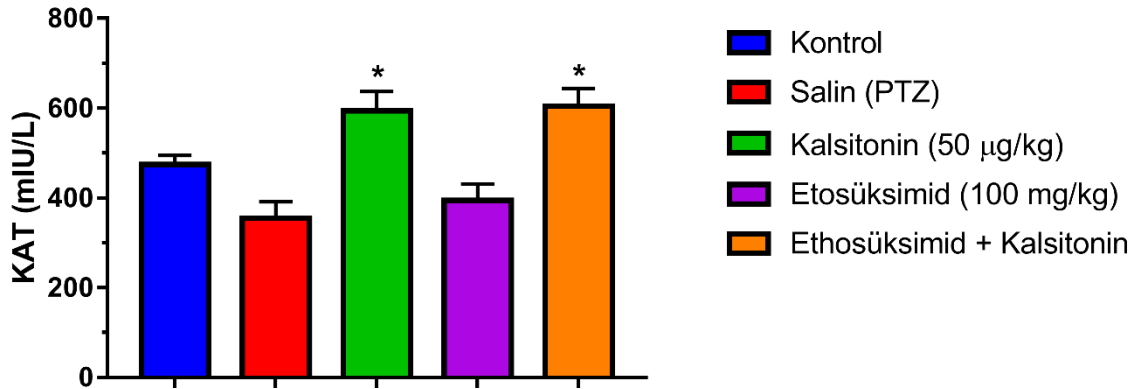
Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre serum SOD seviyesini azaltsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,237$). Fakat etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında serum SOD seviyesini anlamlı şekilde arttırdığı bulundu ($p=0,004$).



Şekil 44. Grupların serum SOD seviyesi ortalama \pm SH değerleri. * $p < 0,01$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

Serumda belirlenen KAT seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $474,26 \pm 20,51$; $354,73 \pm 36,18$; $593,48 \pm 43,28$; $394,55 \pm 36,81$ ve $603,66 \pm 40,04$ olarak belirlendi (Şekil 45). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)} = 9,734$, $p < 0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre serum KAT seviyesini azaltsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,163$). Somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında serum KAT seviyesini anlamlı şekilde arttırdığı tespit edildi ($p = 0,001$).

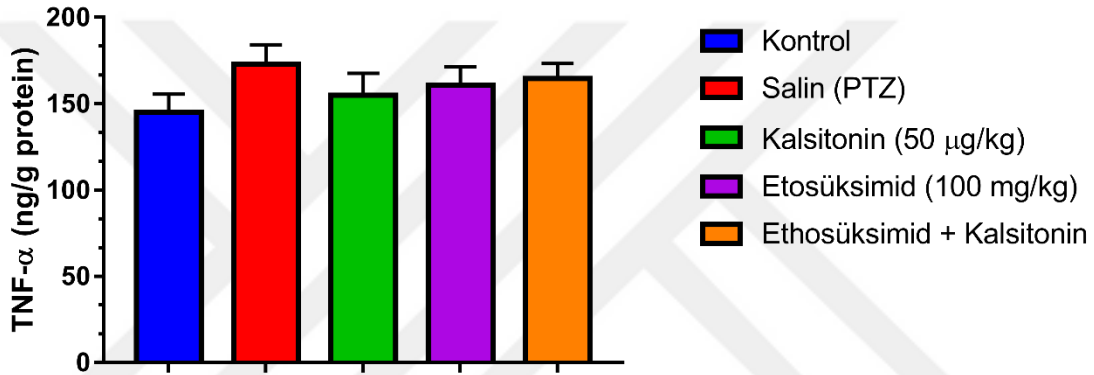


Şekil 45. Grupların serum KAT seviyesi ortalama \pm SH değerleri. * $p < 0,001$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

4.5. İnflamatuvar Belirteçler

4.5.1. Beyin Dokusu TNF- α , IL-1 β ve IL-6 Seviyeleri

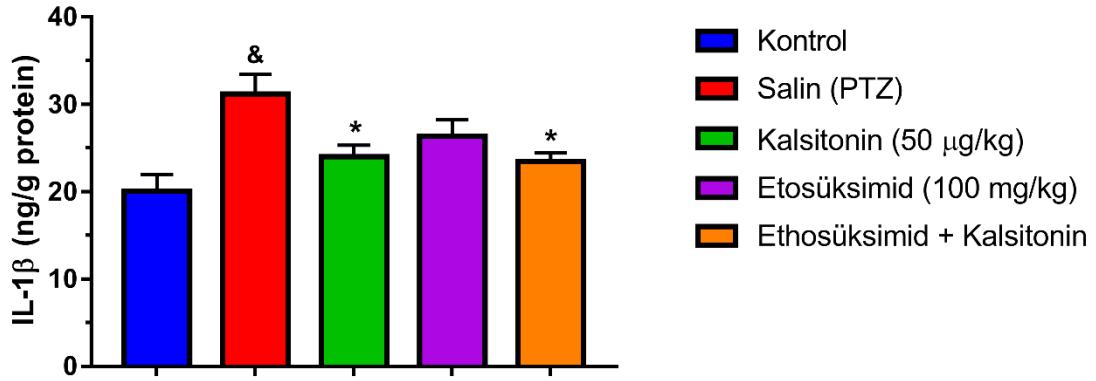
Beyinde dokusunda belirlenen TNF- α seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 145,04 \pm 10,45; 172,80 \pm 11,42; 154,93 \pm 12,63; 160,72 \pm 10,70 ve 164,54 \pm 8.81 olarak belirlendi (Şekil 46). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($F_{(4,34)} = 0,917, p > 0,05$).



Şekil 46. Grupların beyin TNF- α seviyesi ortalama \pm SH değerleri.

Beyinde dokusunda belirlenen IL-1 β seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 20,07 \pm 1,89; 31,18 \pm 2,27; 24,00 \pm 1,31; 26,33 \pm 1,87 ve 23,46 \pm 0,96 olarak belirlendi (Şekil 47). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)} = 5,651, p < 0,01$).

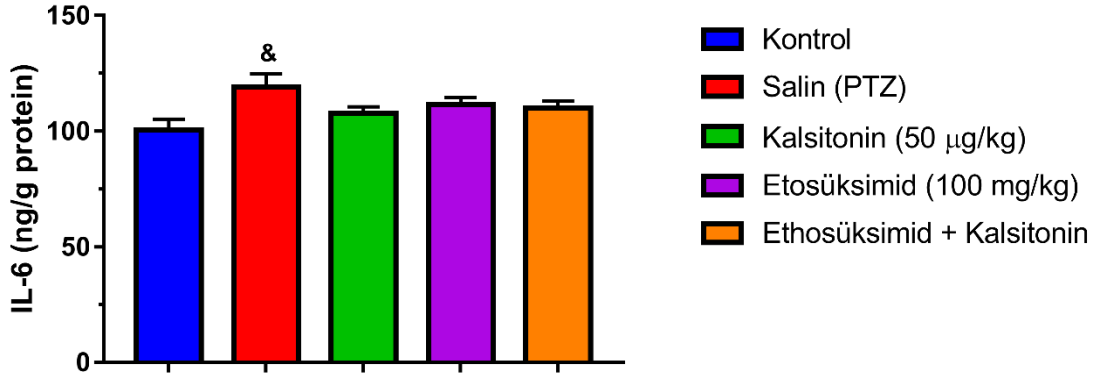
Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre beyin IL-1 β seviyesini anlamlı düzeyde arttırdığı belirlendi ($p = 0,015$). Bununla birlikte, somon kalsitonin (50 μ g/kg) grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında beyin IL-1 β seviyesini anlamlı şekilde azalttığı bulundu ($p = 0,046$). Ayrıca etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında beyin IL-1 β seviyesini anlamlı şekilde azalttığı tespit edildi ($p = 0,028$).



Şekil 47. Grupların beyin IL-1 β seviyesi ortalama \pm SH değerleri. $^{\&}p<0,01$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, $^*p<0,05$, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

Beyinde dokusunda belirlenen IL-6 seviyelerinin $ort\pm S.H$ değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $100,66\pm 4,58$; $119,15\pm 5,65$; $107,81\pm 2,69$; $111,54\pm 3,11$ ve $109,96\pm 3,15$ olarak belirlendi (Şekil 48). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)} = 2,785$, $p<0,05$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre beyin IL-6 seviyesini anlamlı düzeyde arttırdığı bulundu ($p=0,021$). Fakat somon kalsitonin (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında beyin IL-6 seviyesini azaltması istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,288$).

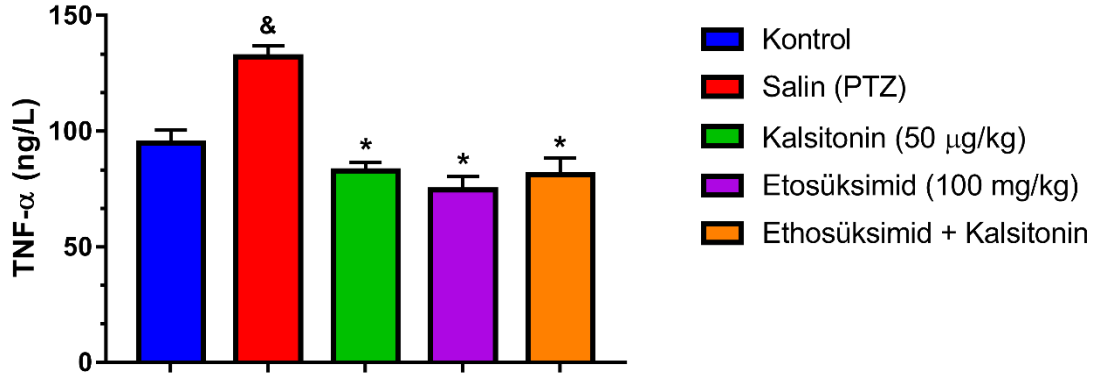


Şekil 48. Grupların beyin IL-6 seviyesi ortalama \pm SH değerleri. * $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

4.5.2. Serum TNF- α , IL-1 β ve IL-6 Seviyeleri

Serumda belirlenen TNF- α seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $94,94 \pm 5,58$; $132,10 \pm 4,84$; $82,81 \pm 3,74$ $74,64 \pm 5,80$ ve $81,06 \pm 7,40$ olarak belirlendi (Şekil 49). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)} = 16,829$, $p < 0,001$).

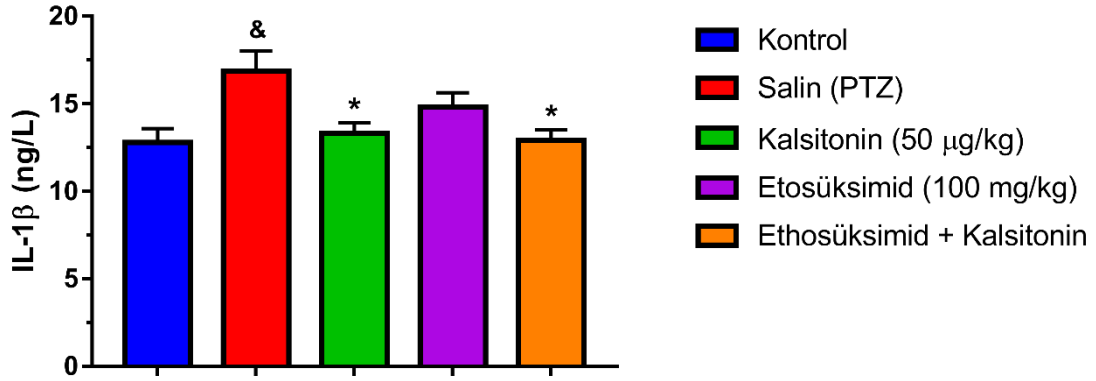
Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre serum TNF- α seviyesini anlamlı düzeyde arttırdığı tespit edildi ($p = 0,001$). Ayrıca somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında serum TNF- α seviyesini anlamlı şekilde azalttığı bulundu ($p = 0,001$).



Şekil 49. Grupların serum TNF- α seviyesi ortalama \pm SH değerleri. &p<0,001, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; *p<0,001, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

Serum belirlenen IL-1 β seviyelerinin ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $12,77 \pm 0,79$; $16,84 \pm 1,16$; $13,29 \pm 0,61$; $14,80 \pm 0,81$ ve $12,89 \pm 0,60$ olarak belirlendi (Şekil 50). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)} = 4,374$, $p < 0,01$).

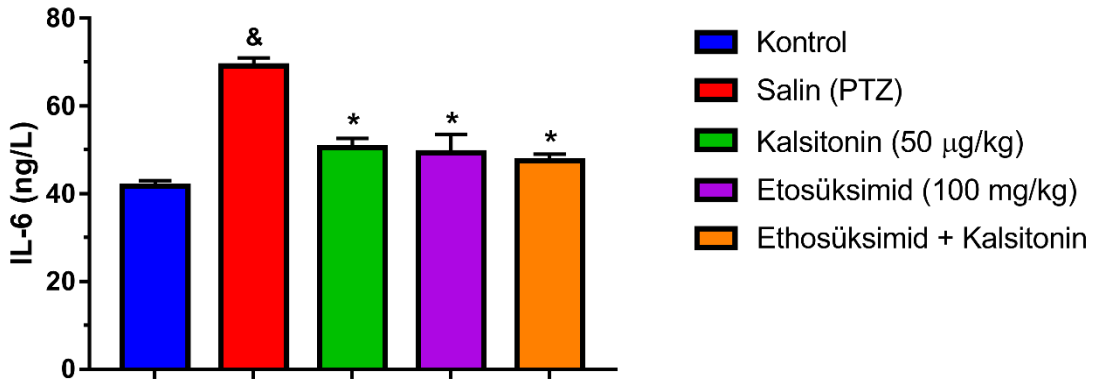
Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre salin grubu kontrol grubuna göre serum IL-1 β seviyesini arttırdığı belirlendi ($p = 0,012$). Buna ek olarak, somon kalsitonin (50 μ g/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-1 β seviyesini anlamlı şekilde azalttığı bulundu ($p = 0,012$).



Şekil 50. Grupların serum IL-1 β seviyesi ortalama ± SH değerleri. &p<0,05, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; *p<0,05, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

Serumda belirlenen IL-6 seviyelerinin ort ± S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 41,72±20,51; 354,73±36,18; 593,48±43,28; 394,55±36,81 ve 603,66±40,04 olarak belirlendi (Şekil 51). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($F_{(4,34)}= 9,734$, $p<0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc testine göre salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre serum IL-6 seviyesini arttırdığı tespit edildi ($p=0,001$). Bunun yanı sıra, somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-6 seviyesini anlamlı şekilde azalttığı belirlendi ($p=0,001$).



Şekil 51. Grupların serum IL-6 seviyesi ortalama ± SH değerleri. &p<0,001, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; *p<0,001, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında.

4.5. Histopatolojik Bulgular

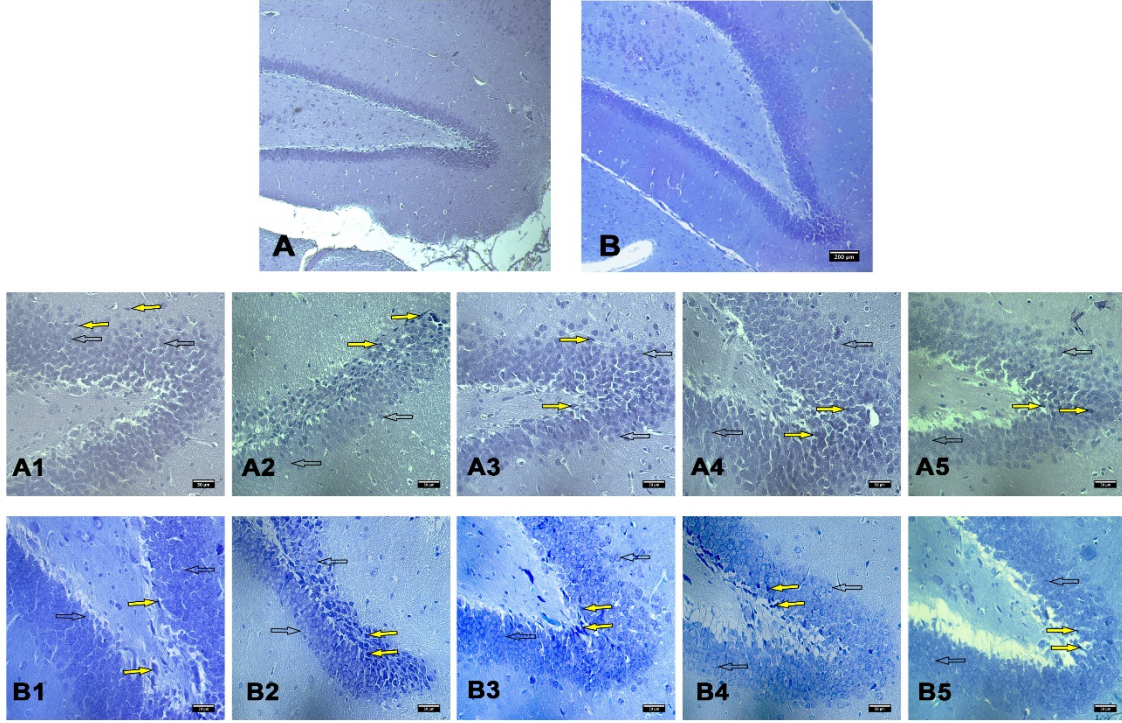
4.5.1. Hipokampal Dentat Girus (DG) Bölgesinde Nöronal Hasar

Epileptogenez sonrası oluşan hipokampal DG bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi H&E boyamasına göre ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $4,99 \pm 0,55$; $44,74 \pm 3,00$; $12,57 \pm 0,99$; $8,82 \pm 0,85$ ve $6,16 \pm 0,43$ olarak belirlendi (Şekil 52; Tablo 12). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulundu ($F_{(4,29)}= 123,336$, $p<0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre hasarlı nöron yüzdesini anlamlı düzeyde arttırdığı tespit edildi ($p=0,001$). Bununla birlikte somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında hasarlı nöron yüzdesini anlamlı şekilde azalttığı bulundu ($p=0,001$).

Epileptogenez sonrası oluşan hipokampal DG bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi toluidin blue boyamasına göre ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $9,24 \pm 0,75$; $48,75 \pm 2,60$; $15,02 \pm 0,85$; $13,68 \pm 0,89$ ve $6,05 \pm 0,49$ olarak belirlendi (Şekil 52; Tablo 12). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulundu ($F_{(4,29)}= 162,146$, $p<0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre hasarlı nöron yüzdesini anlamlı düzeyde arttırdığı tespit edildi ($p=0,001$). Buna ek olarak somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında hasarlı nöron yüzdesini anlamlı şekilde azalttığı belirlendi ($p=0,001$). Ayrıca ethosüksimid ile etosüksimid + somon kalsitonin grubunun hasarlı nöron yüzdesi karşılaştırıldığında kombinasyonun ethosüksimidin etkisini arttırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$).



Şekil 52. Hipokampal DG H&E ve toluidin blue boyaması ışık mikroskopisi görünümü. H&E boyama DG genel görünüm (A- 10X büyütme). Toluidin blue boyama DG genel görünüm (B-10X büyütme). H&E boyama (40X büyütmede) sırasıyla gruplar; kontrol (A1), salin (PTZ) (A2), somon kalsitonin (A3), etosüksimid (A4) ve etosüksimid + somon kalsitonin (A5). Toluidin blue boyama (40X büyütmede) sırasıyla gruplar; kontrol (B1), salin (PTZ) (B2), somon kalsitonin (B3), etosüksimid (B4) ve etosüksimid + somon kalsitonin (B5). Sarı oklar hasarlı nöronları, açık oklar normal nöronları göstermektedir.

Tablo 12. Grupların H&E ve toluidin blue boyamasına göre hipokampal DG bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi

DG	Hasarlı Nöron Yüzdesi	
	H&E	Toluidin Blue
Gruplar		
Kontrol	4,99 ± 0,55	9,24 ± 0,75
Salin (PTZ)	44,74 ± 3,00 ^{&}	48,75 ± 2,60 ^{&}
Somon Kalsitonin (50 µg/kg)	12,57 ± 0,99 [*]	15,02 ± 0,85 [*]
Etosüksimid (100 mg/kg)	8,82 ± 0,85 [*]	13,68 ± 0,89 [*]
Etosüksimid + Somon Kalsitonin	6,16 ± 0,43 [*]	6,05 ± 0,49 ^{*,#}

Verilerin ortalama ± SH değerleri. [&]p<0,001, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^{*}p<0,001, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında; [#]p<0,01 etosüksimid grubu ile karşılaştırıldığında.

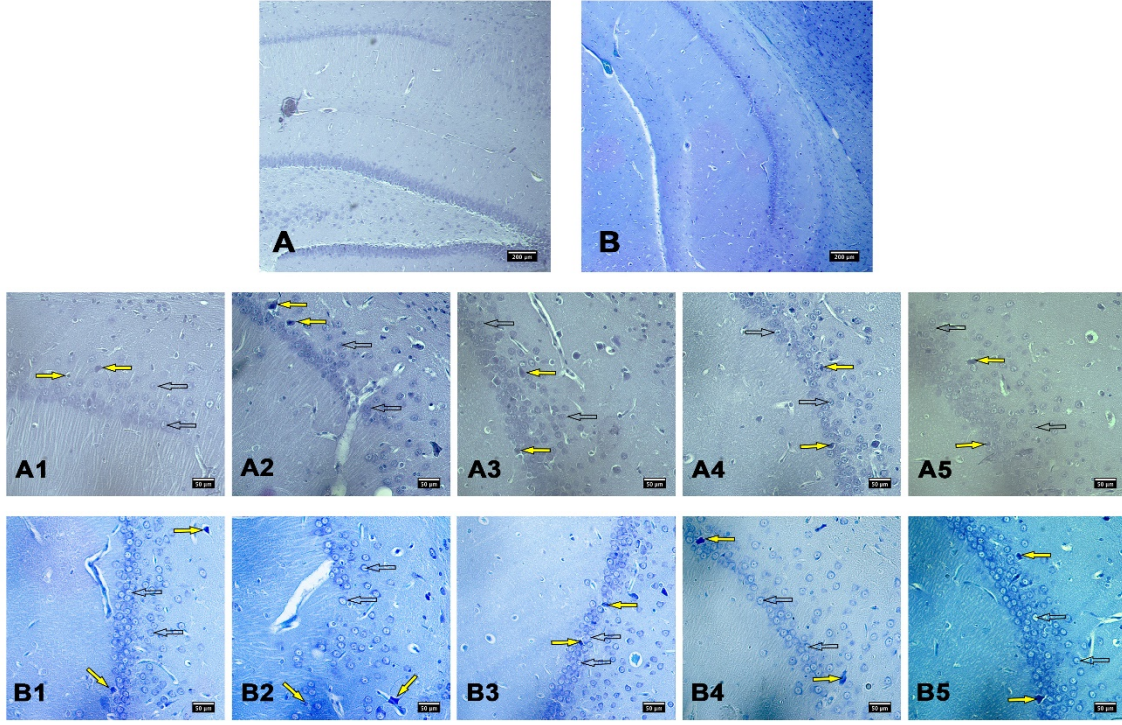
4.5.2. Hipokampal Cornu Ammonis 1 (CA1) Bölgesinde Nöronal Hasar

Epileptogenez sonrası oluşan hipokampal CA1 bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi H&E boyamasına göre ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $5,89 \pm 0,51$; $21,47 \pm 1,15$; $9,30 \pm 0,59$; $11,09 \pm 0,86$ ve $4,98 \pm 0,33$ olarak belirlendi (Şekil 53; Tablo 13). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulundu ($F_{(4,29)}= 77,067$, $p<0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre hasarlı nöron yüzdesini anlamlı düzeyde arttırdığı belirlendi ($p=0,001$). Bunun yanı sıra somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında hasarlı nöron yüzdesini anlamlı şekilde azalttığı tespit edildi ($p=0,001$). Öte yandan ethosüksimid ile etosüksimid + somon kalsitonin grubunun hasarlı nöron yüzdesi karşılaştırıldığında kombinasyonun ethosüksimidin etkisini arttırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$)

Epileptogenez sonrası oluşan hipokampal CA1 bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi toluidin blue boyamasına göre ort \pm S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile $8,22 \pm 0,52$; $36,23 \pm 2,19$; $10,93 \pm 0,60$; $14,19 \pm 1,02$ ve $6,33 \pm 0,55$ olarak belirlendi (Şekil 53; Tablo 13). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında farkın anlamlı olduğu bulundu ($F_{(4,29)}= 107,183$, $p<0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre hasarlı nöron yüzdesini anlamlı düzeyde arttırdığı bulundu ($p=0,000$). Buna ek olarak somon kalsitonin (50 μ g/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında hasarlı nöron yüzdesini anlamlı şekilde azalttığı tespit edildi ($p=0,001$). Ayrıca ethosüksimid ile etosüksimid + somon kalsitonin grubunun hasarlı nöron yüzdesi karşılaştırıldığında kombinasyonun ethosüksimidin etkisini istatistiksel olarak anlamlı olarak arttırdığı belirlendi ($p=0,001$)



Şekil 53. Hipokampal CA1 H&E ve toluidin blue boyaması ışık mikroskopisi görünümü. H&E boyama DG genel görünüm (A- 10X büyütme). Toluidin blue boyama DG genel görünüm (B-10X büyütme). H&E boyama (40X büyütmede) sırasıyla gruplar; kontrol (A1), salin (PTZ) (A2), somon kalsitonin (A3), etosüksimid (A4) ve etosüksimid + somon kalsitonin (A5). Toluidin blue boyama (40X büyütmede) sırasıyla gruplar; kontrol (B1), salin (PTZ) (B2), somon kalsitonin (B3), etosüksimid (B4) ve etosüksimid + somon kalsitonin (B5). Sarı oklar hasarlı nöronları, açık oklar normal nöronları göstermektedir.

Tablo 13. Grupların H&E ve toluidin blue boyamasına göre hipokampal CA1 bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi

CA1	Hasarlı Nöron Yüzdesi	
	H&E	Toluidin Blue
Gruplar		
Kontrol	5,89 ± 0,51	8,22 ± 0,52
Salin (PTZ)	21,47 ± 1,15 ^{&}	36,23 ± 2,19 ^{&}
Somon Kalsitonin (50 µg/kg)	9,30 ± 0,59 [*]	10,93 ± 0,60 [*]
Etosüksimid (100 mg/kg)	11,09 ± 0,86 [*]	14,19 ± 1,02 [*]
Etosüksimid + Somon Kalsitonin	4,98 ± 0,33 ^{*,#}	6,33 ± 0,55 ^{*,#}

Verileri ortalama ± SH değerleri. [&]p<0,001, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^{*}p<0,001, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında; [#]p<0,001 etosüksimid grubu ile karşılaştırıldığında.

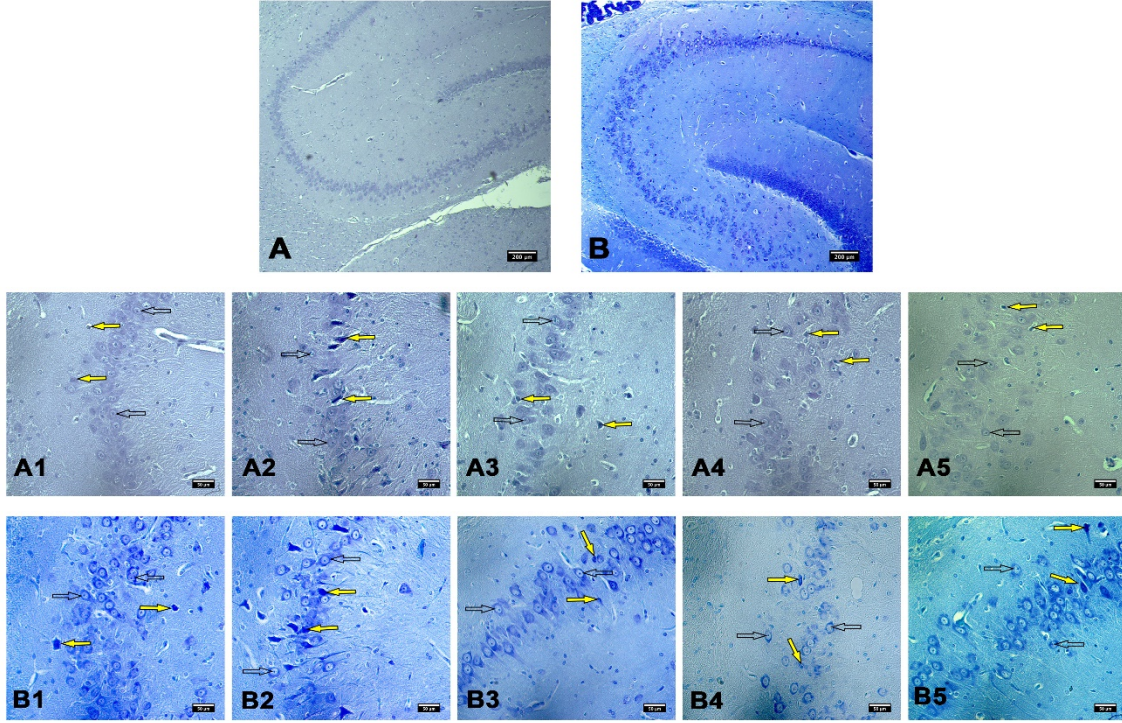
4.5.3. Hipokampal Cornu Ammonis 1 (CA3) Bölgesinde Nöronal Hasar

Epileptogenez sonrası oluşan hipokampal CA3 bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi H&E boyamasına göre ort ± S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 7,93 ± 0,95; 26,29 ± 0,94; 6,88 ± 0,77; 12,88 ± 1,01 ve 6,55 ± 0,55 olarak belirlendi (Şekil 54; Tablo 14). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulundu ($F_{(4,29)}= 93,042, p<0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre hasarlı nöron yüzdesini anlamlı düzeyde arttırdığı bulundu ($p=0,001$). Bunun yanı sıra somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında hasarlı nöron yüzdesini anlamlı şekilde azalttığı belirlendi ($p=0,001$). Bununla birlikte, etosüksimid ile etosüksimid + somon kalsitonin grubunun hasarlı nöron yüzdesi karşılaştırıldığında kombinasyonun etosüksimidin etkisini arttırdığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,001$).

Epileptogenez sonrası oluşan hipokampal CA3 bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi toluidin blue boyamasına göre ort±S.H değerleri kontrol, salin (PTZ), somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin gruplarında sırası ile 8,22 ± 0,52; 36,23 ± 2,19; 10,93 ± 0,60; 14,19 ± 1,02 ve 6,33 ± 0,55 olarak belirlendi (Şekil 54; Tablo 14). Tek yönlü ANOVA test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulundu ($F_{(4,29)}= 141,083, p<0,001$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı belirlemek için yapılan post hoc test sonucunda salin (PTZ) grubu kontrol grubuna göre hasarlı nöron yüzdesini anlamlı düzeyde arttırdığı belirlendi ($p=0,001$). Buna ek olarak somon kalsitonin (50 µg/kg), etosüksimid (100 mg/kg) ve etosüksimid + somon kalsitonin grubu salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında hasarlı nöron yüzdesini anlamlı şekilde azalttığı bulundu ($p=0,001$). Ayrıca etosüksimid ile etosüksimid + somon kalsitonin grubunun hasarlı nöron yüzdesi karşılaştırıldığında kombinasyonun etosüksimidin etkisini arttırdığı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0,001$).



Şekil 54. Hipokampal CA3 H&E ve toluidin blue boyaması ışık mikroskopisi görünümü. H&E boyama DG genel görünüm (A- 10X büyütme). Toluidin blue boyama DG genel görünüm (B-10X büyütme). H&E boyama (40X büyütmede) sırasıyla gruplar; kontrol (A1), salin (PTZ) (A2), somon kalsitonin (A3), etosüksimid (A4) ve etosüksimid + somon kalsitonin (A5). Toluidin blue boyama (40X büyütmede) sırasıyla gruplar; kontrol (B1), salin (PTZ) (B2), somon kalsitonin (B3), etosüksimid (B4) ve etosüksimid + somon kalsitonin (B5). Sarı oklar hasarlı nöronları, açık oklar normal nöronları göstermektedir.

Tablo 14. Grupların H&E ve toluidin blue boyamasına göre hipokampal CA3 bölgesinde hasarlı nöron yüzdesi

Gruplar	CA3 Hasarlı Nöron Yüzdesi	
	H&E	Toluidin Blue
Kontrol	7,93 ± 0,95	7,70 ± 0,42
Salin (PTZ)	26,29 ± 0,94 ^{&}	40,10 ± 2,21 ^{&}
Somon Kalsitonin (50 µg/kg)	6,88 ± 0,77 [*]	11,03 ± 0,69 [*]
Etosüksimid (100 mg/kg)	12,88 ± 1,01 [*]	15,08 ± 0,80 [*]
Etosüksimid + Somon Kalsitonin	6,55 ± 0,55 ^{*,#}	7,82 ± 0,57 ^{*,#}

Verilerin ortalama (±SH) değerleri. [&]p<0,001, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^{*}p<0,001, salin (PTZ) grubu ile karşılaştırıldığında; [#]p<0,001 etosüksimid grubu ile karşılaştırıldığında.

5. TARTIŞMA

Epilepsi, eksitatör ve inhibitör sistem arasındaki dengesizlik ve nöronal membranlardaki değişikliklerden kaynaklanan patolojik bir durumdur. Epilepsi patogeneğinde esas olarak GABAerjik ve glutamaterjik sistemler sorumlu tutulmakla birlikte son yıllarda oksidatif stress ve nöroinflamasyon gibi yolların da epileptogeneşte önemli yeri olduğu gösterilmiştir. Epileptik nöbet ve epileptogeneş sürecinde insan kalsitoninin rolüne ilişkin birkaç çalışma bulunmasına rağmen literatürde somon kalsitoninle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızın birinci aşamasında kronik epileptik hale getirilmiş hayvanların elektrofizyolojik ve davranışsal açıdan nöbet verileri değerlendirildiğinde somon kalsitoninin 25 µg/kg dozunda etkisi başlamakla birlikte bu etki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır. Fakat 50 µg/kg somon kalsitonin nöbet evresini, nöbet süresini ve epileptik spike sayısını azaltmış ilk ve tonik-klonik nöbete giriş süresini uzatmıştır. Bununla birlikte, 100 µg/kg dozunda somon kalsitonin antikonvülsan etkisini kaybetmiştir. Daha yüksek dozda etkinin kaybolmasının toksik bir etkiye bağlı olabileceği düşünülmekle birlikte aydınlatılması için daha farklı doz aralıklarının eklenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır. Aksoy ve ark. tarafından yapılan çalışmada insan kalsitoninin PTZ ile oluşturulan akut epileptik nöbet üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmanın birinci kısmında 35 mg/kg dozunda PTZ uygulanarak absans epilepsi benzeri model oluşturulmuş ve bunun üzerine 50 IU/kg ve 100 IU/kg insan kalsitoninin elektrofizyolojik açıdan etkinliği değerlendirildiğinde epileptik spike yüzdesini önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur. Çalışmanın ikinci kısmında ise 70 mg/kg tek doz PTZ ile oluşturulan jeneralize tonik-klonik nöbet üzerine 50 IU/kg ve 100 IU/kg insan kalsitoninin davranışsal açıdan nöbet evresini azalttığı ve ilk miyoklonik jerk zamanını arttırdığı tespit edilmiştir [137].

Etosüksimid klinikte absans epilepsi tedavisinde kullanılan etkisini T-tipi kalsiyum kanalını bloklayarak gösterdiği düşünülen antiepileptik ilaçtır. Çalışmamızda 100 mg/kg

etosüksimidin tutuşmuş hayvanlar üzerine etkileri elektrofizyolojik ve davranışsal olarak incelendiğinde ilk miyoklonik jerk süresini ve tonik-klonik nöbete giriş süresini arttırmış bununla eş zamanlı nöbet evresini, nöbet süresini ve epileptik spike sayısını azaltmıştır. Yapılan bir çalışmada iki ayrı dozda PTZ uygulanarak etosüksimidin etkisi elektrofizyolojik ve davranışsal açıdan incelenmiştir. Bu çalışmada 35 mg/kg PTZ tek doz verildiğinde elektrofizyolojik açıdan etosüksimidin diken dalga deşarj sayısını ve süresini önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla birlikte 80 mg/kg PTZ tek doz ile oluşturulan tonik-klonik akut epileptik nöbet modelinde etosüksimidin ilk miyoklonik jerk süresini uzattığı ve tonik-klonik nöbete giriş zamanını arttırdığı bulunmuştur [138]. Bu çalışmaya benzer bir şekilde 60 mg/kg subkutan PTZ tek doz ile oluşturulan tonik-klonik nöbet çalışmasında etosüksimidin ilk miyoklonik jerk zamanını arttırdığı ve tonik-klonik nöbete giriş zamanını uzattığı belirlenmiştir [139]. Bu çalışmalara ek olarak 20 mg/kg tek doz PTZ uygulanarak absans benzeri epileptik model oluşturulan elektrofizyolojik bir çalışmada intrakranial olarak farklı beyin bölgelerine uygulanan etosüksimidin bölgeye bağımlı olarak diken dalga deşarjlarını ve sürelerini azalttığı ortaya konmuştur [140]. Ayrıca bizim çalışmamızda somon kalsitoninin etosüksimidin antikonvülsan etkinliğini ciddi bir şekilde güçlendirdiği gösterilmiş ve somon kalsitoninin kalsiyum duyarlı kanallar ile ilişkisinin bulunabileceği gündeme gelmiştir. Literatürde bu konu ile ilişkili fazla bir bilgi sunulmamakla birlikte yapılan bir çalışmada somon kalsitonin primer nöronal kültürde oksijen-glikoz yoksunluğu ile oluşturulan hücresel hasarda koruyucu etkiye sahip olduğu ve bu etkisini kalsiyum hücresel akış mekanizmalarını etkileyerek gerçekleştirdiği belirlenmiştir [141]. Dolayısıyla somon kalsitonin doğrudan kalsiyum düşürücü etkisi ile hücreler arası kalsiyumu azaltmakla birlikte kalsiyum ilişkili reseptörlerle ilişkili olabileceği akla gelmektedir. Kilinc ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada migren ağrı modelinde somon kalsitonin mast hücre degranülasyonunu inhibe ettiği ve c-fos oluşumunu azaltarak koruyucu etkinliği bulunmuş ve bu etkinin kalsiyum mekanizması üzerinden gerçekleştiği ileri sürülmüştür [13].

Tekrarlayan ilaç uygulamaları ve ardından PTZ verilerek epileptogenez sürecine olan etki incelendiğinde somon kalsitonin tutuşma sürecini baskılayıcı etki göstermiştir. Çalışmamıza benzer şekilde farelerde yapılan bir çalışmada 100 IU/kg dozunda insan kalsitoninin 35 mg/kg dozda 11 tekrarlı PTZ modelinde tutuşma sürecini azalttığı ortaya konmuştur. Bununla birlikte aynı çalışmada nöbet sonrası oluşan ağrı eşliğinin bozulmasını

insan kalsitonini düzeltmiş ve normale dönmesini sağladığı tespit edilmiştir [142]. Ayrıca çalışmamızda etosüksimid tutuşma süreci boyunca nöbet evresini azaltmıştır. Etosüksimidin PTZ ile yapılan epileptogenezle ilgili fazla çalışma olmamakla birlikte, Becker ve ark.'nın 10 tekrarlı 40 mg/kg dozunda PTZ ile yaptığı çalışmada 50 mg/kg ve 250 mg/kg etosüksimid tutuşma progresyonunu azalttığı belirlenmiştir [143]. Buna ek olarak çalışmamızda somon kalsitonin ve etosüksimid kombinasyonunun etosüksimidin tutuşma sürecine olan baskılayıcı etkisini güçlendirdiği sonucuna varılmıştır.

NMDA reseptörü, PTZ ile oluşturulan tutuşma gelişiminde rol oynayan en önemli yollardan biri olarak kabul edilmektedir [144]. Yapılan çalışmalar PTZ ile indüklenen tutuşma süreci boyunca NMDA alt reseptörlerinin ekspresyonlarında artma olduğu ve bu artışın epileptogenezin temel sorumlularından biri olduğu tespit edilmiştir [145]. Her ne kadar NMDA reseptörleri kadar etkin olmasa da AMPA ve KA reseptörlerinin de tutuşma sürecinde önemli yeri bulunmaktadır [146]. Substans P ile oluşturulan ağrı modelinde somon kalsitoninin koruyucu etkiye sahip olduğu ve bu etkide merkezi sinir sisteminde yer alan NMDA reseptörlerinin sorumlu olduğu yapılan çalışmayla ortaya konmuştur. Ayrıca bu çalışma da somon kalsitoninin AMPA ve KA reseptörleri ile ilişkili de olabileceği vurgulanmıştır [147]. Tüm bu araştırmalar ve somon kalsitonin etosüksimidin etkisini artırması göz önünde bulundurulduğunda somon kalsitoninin tutuşma sürecini NMDA, AMPA ve KA reseptörleri gibi kalsiyumun hücre içine akışını sağlayan yollar üzerinden modüle edebileceği ön görülmüştür.

Monoamin nörotransmitterler olarak bilinen dopamin, noradrenalin ve serotonin epileptik nöbet ve epileptogenezle ilişkili olabileceği yapılan deneysel ve kliniksel araştırmalarla ortaya çıkartılmıştır [148]. Farelerde yapılan PTZ ile oluşturulmuş tutuşma çalışmasında total beyin dokusu incelendiğinde dopamin, noradrenalin ve serotonin seviyelerinin azaldığı ve monoaminerjik sistemle ilgili metabolitlerin modülasyonundaki değişikliklerle bu etkinin oluştuğu gösterilmiştir [149]. Benzer şekilde farelerde yapılan başka bir araştırmada PTZ tutuşma süreci sonrasında total beyin dokusunda dopamin, noradrenalin ve serotonin seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir [150]. Fakat diğer bir çalışmada PTZ tutuşma sonrası fare total beyin dokusunda, bu çalışmalardan farklı olarak noradrenalin seviyesinin değişmediği ancak dopamin ve serotonin seviyelerinin benzer şekilde azaldığı

bulunmuştur [151]. Sıçanlarda formalin ile oluşturulan inflamatuvar ağrı modelinde somon kalsitonin ağrı oluşumunu azalttığı ve bu etkiyi periauktal alanda dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi monoaminlerin seviyelerini arttırarak oluşturduğu ortaya konmuştur [152]. Tüm bu araştırmalara dayanarak çalışmamızda somon kalsitoninin epileptogenez üzerindeki azaltıcı etkisinin monoaminerjik sistem üzerinden de olabileceği düşünülmüştür.

Glutamat sinir sisteminin en temel eksitatör nörotransmitteridir. Glutamat glutaminaz enzimi yardımıyla glutaminden sentezlenmektedir [64]. Postsinaptik bölgede yerleşmiş olan iyonotropik ve metabotropik reseptörler aracılığıyla etkisini gerçekleştirmektedir. İyonotropik reseptörlerle hücre içine kalsiyum akışını sağlamakta ve metabotropik reseptörlerle hücre içi ikincil haber mekanizmalarını kullanmaktadır. Glutamat net etkisi mebranı polarize ederek eksitatör post sinaptik potansiyel oluşturarak göstermektedir [66].

PTZ ile yapılan akut epileptik nöbet modeli ve tutuşma modelinde glutamat seviyelerinin değişimi gösterilmiştir. Farelerde 60 mg/kg subkutan olarak uygulanan tek doz PTZ ile oluşturulan epileptik nöbet sonrası hipokampüste glutamat seviyesinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur [153]. Bununla birlikte yine farelerde yapılan on iki tekrarlı PTZ ile oluşturulan tutuşma modelinde total beyin dokusunda glutamat düzeylerinin kontrol grubuna göre ciddi oranda yükseldiği tespit edilmiştir [154]. Bu çalışmaya benzer şekilde genç erkek sıçanlarda yapılan on üç enjeksiyon tekrarlı PTZ tutuşma modelinde hipokampüste glutamatın arttığı ortaya konmuştur [155]. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında salin (PTZ) grubunda bu çalışmalara benze şekilde glutamat düzeylerinin total beyin dokusu ve serumda yükseldiği belirlenmiştir. Ayrıca somon kalsitonin, etosüksimid ve somon kalsitonin + etosüksimid beyin dokusun ve serumda glutamat seviyesini normale çevirdiği görülmüştür. Presinaptik alana kalsiyum girişinin glutamat veziküllerinin salınımına sebep olduğundan yola çıkarak somon kalsitoninin kalsiyum akım mekanizması üzerinden sinaptik veziküler seviyede etkisinin gündeme gelebileceği düşünülmüştür.

GABA merkezi sinir sisteminin primer inhibitör nörotransmitteridir. GABA, kofaktör olarak piridoksal fosfatı (B6 vitaminin aktif formu) kullanan glutamat dekarboksilaz enzimiyle glutamattan sentezlenmektedir [78]. Etkisini postsinaptik bölgede yer alan GABA reseptörleri vasıtasıyla oluşturarak nöron mebranı hiperpolarize etmektedir [79].

PTZ ile oluşturulan akut ve tutuşma model epileptik çalışmalarda GABA konsantrasyonuyla ilgili farklı sonuçlar ileri sürülmüştür. PTZ 60 mg/kg dozunda subkutan tek doz ile sıçanlarda oluşturulan epileptik nöbet sonrası hipokampüste GABA seviyesinin azaldığı belirlenmiştir [156]. Benzer şekilde sıçanlarda tek doz 75 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanan PTZ ile indüklenen nöbet sonrası GABA düzeylerinin önemli ölçüde düştüğü gösterilmiştir [157]. PTZ'nin 40 mg/kg olarak yedişer ve on dörder kez tekrarlı uygulanmasıyla oluşturulan iki farklı modelde beyin GABA seviyesinin glutamatın etkinliğini kompanse etmek üzere arttığı iddia edilmiştir [158]. Bunu aksine olarak bazı çalışmalar beyinde özellikle kortikal ve hipokampal bölgelerde GABA seviyesinin PTZ ile oluşturulan tutuşma sonrası azaldığını ve bu azalışın epileptogenezde meydana gelen inhibitör sistem yetersizliğinin sebeplerinden biri olduğunu gösterilmiştir [159,160]. Buna ek olarak PTZ ile oluşturulan tutuşma süreci sonrası beyin GABA seviyelerinde herhangi bir değişimin olmadığını savunan çalışmalarda bulunmaktadır [161]. Bizim çalışmamızda tutuşma süreci sonrası salin uygulanarak tekrarlı PTZ uygulamasına maruz kalan grupta hem total beyin hem de serum da GABA seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmanın ise somon kalsitonin ve etosüksimid + somon kalsitonin uygulanan gruplarda normale döndüğü görülmüştür. Fakat etosüksimidin beyin ve serumda azalan GABA seviyesini tek başına etkilemediği belirlenmiştir.

Hücrelerin normal metabolizması sonucu oluşan ROS'ların artması ve onları inaktif forma dönüştüren antioksidanların yetersizliği nedeniyle oksidatif dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır [89]. Oksidatif stres, oksidatif dengenin bozularak oksidan hasarın antioksidan savunma mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumlarda meydana gelmektedir. Oksidatif stresin nörolojik hastalıkların patogenezinde aktif role sahip olduğu ileri sürülmektedir [89]. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar oksidatif stresi epileptogenez sürecinde etkin faktörlerden biri olarak göstermektedir [91]. Aktif oksijen metabolitlerinin ortaya çıkması ve antioksidatif savunma mekanizmalarının etkinliğinin azalması sonucu nöbet riskinin artabileceği ileri sürülmektedir [162]. Epileptik nöbetlerin oluşması ile oksidatif stres ve ROS'ların üretimi arasında bir sebep-sonuç ilişkisi olduğu anlaşılmıştır [163]. Nöbet kaynaklı nöron ölümlerinin etiyopatolojik sebepleri arasında oksidatif stres önemli bir yere sahiptir [91].

PTZ ile oluşturulan deneysel akut epileptik nöbet modeli ve tutuşma modelinde, oksidatif stresin epilepsi patofizyolojisine dahil olabileceği elektrofizyolojik ve moleküler olarak gösterilmiştir [91]. Tiyobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) lipid peroksidasyon ürünüdür ve çalışmalarda oksidatif stres belirteci olarak kullanılmaktadır. Oksidatif hasarın arttığı durumlarda yükseldiği gösterilmiştir [164]. Sıçanlarda 60 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulanan PTZ ile oluşturulan epileptik nöbet sonrası beyin korteksinde TBARS seviyelerinin arttığı belirlenmiştir [165]. Benzer şekilde 80 mg/kg intraperitoneal tek doz PTZ ile indüklenen epileptik nöbet modelinde hipokampüste TBARS düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur [166]. Bununla birlikte 35 mg/kg PTZ ile yedi tekrarlı tutuşma modelinde farelerde total beyin dokusunda TBARS'ın arttığı tespit edilmiştir [167]. Çalışmamızda benzer şekilde PTZ ile tutuşma sonrası beyin dokusu ve serumda TBARS seviyelerinin arttığı ortaya konmuş ve bu artışın somon kalsitonin hem tek başına hem de etosüksimidle kombinasyonu ile düzeldiği tespit edilmiştir. Hücre içine kalsiyum akışı mitokondriyal disfonksiyon ve oksidan hasara neden olduğu düşünüldüğünde bu etkinin kalsiyumla doğrudan veya dolaylı yoldan bağlantılı olabileceği ön görülmektedir. Tüm bunlarla birlikte uzun süreli anti-epileptik ilaç kullanımı oksidatif strese artışa ve nöron hasarına neden olabileceği savunulmaktadır [168]. Fakat AEİ'lerin oksidatif stres üzerine olan etkileri üzerine fikir birliği henüz temin edilememiştir [169]. Bazı çalışmalar AEİ'lerin (valproat, karbamazepin, okskarbamazepin) epilepsi hastalarında oksidatif stresi ve malondialdehit (MDA) düzeylerini arttırdığını gösterirken [170, 171] bazıları MDA düzeyleri üzerine etkisi olmadığını iddia etmektedir [172]. Bizim çalışmamızda ise etosüksimid tek başına beyin ve serumda TBARS seviyelerini düşürerek oksidan hasarı azalttığı gösterilmiştir. Etosüksimidin oksidan sistem üzerine etkileri hakkında pek fazla çalışma bulunmamakla birlikte bir çalışmada etosüksimidin MDA seviyesini çalışmamıza benzer şekilde düşürdüğü belirtilmiştir [173].

Antioksidan sistem, serbest radikaller tarafından oluşturulabilecek oksidatif stresi ortadan kaldıran ve dengelenmesini sağlayan yapıların tamamı için kullanılan isimlendirilmez. Superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) organizmada yer alan endojen enzimatik antioksidan sistemin iki parçasını oluşturmaktadır [174]. Bu iki enzimde meydana gelen değişikliklerin nörolojik bozukluklara ilişkili olabileceği düşünülmektedir

[175]. Bununla birlikte epileptik hastalarda yapılan çalışmalarda antioksidan defans sisteminin bozulduğu ortaya konmuştur [176].

PTZ ile yapılan deneysel çalışmalar epileptik nöbetler ve epileptogenez sürecinde antioksidan sistemin baskılandığı yönündedir. Sıçanlarda 40 mg/kg tek doz PTZ uygulanarak yapılan akut epileptik modelde hipokampüste SOD düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir [177]. Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada 90 mg/kg PTZ ile indüklenen nöbet sonrası beyin korteksi ve hipokampüste SOD ve KAT seviyelerinin düştüğü bulunmuştur [178]. Fakat diğer bir çalışmada 45 mg/kg ile başlanıp nöbet oluşumuna kadar 10 mg/kg idame PTZ ile oluşturulan status modelinde total beyin SOD düzeyinin azalırken KAT seviyesinin değişmediği iddia edilmiştir [179]. Bunlara ek olarak farelerde 37 mg/kg tekrarlı PTZ ile oluşturulan tutuşma modelinde hipokampüste hem SOD'ın hem de KAT'ın azaldığı tespit edilmiştir [180]. Bu çalışmaya benzer şekilde altı tekrarlı PTZ uygulanarak tutuşma oluşturulan farelerin total beyin SOD ve KAT seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir [181]. Bu çalışmaları destekler nitelikte çalışmamızda salin (PTZ) grubumuzda beyin dokusunda SOD ve CAT düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Fakat serumda azalma meydana gelmesine rağmen bu anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca beyin dokusunda meydana gelen SOD ve KAT seviyelerindeki azalmayı somon kalsitonin ve etosüksimid tek başına normale çeviremezken kombinasyonlarının SOD'ı ve KAT'ı arttırarak kontrol düzeyine getirdiği belirlenmiştir.

Nöroinflamasyon, enfeksiyon, travmatik beyin hasarı, toksik metabolitler veya otoimmünite gibi çeşitli durumlara sinir sisteminin cevabı olarak tanımlanmaktadır. Akut olarak organizmanın yararına olan nöroinflamasyon cevabın uzayarak kronikleşmesi halinde patolojik bir duruma dönüşebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar epileptik nöbet oluşumu ve epileptogenez sürecinde nöroinflamasyonun aktif olarak rol oynadığını göstermektedir [182]. Proinflamatuvar sitokinler olarak bilinen tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6)'nın bu süreçte önemli rol oynadığı ve inhibisyon-eksitasyon dengesinin bozularak eksitasyona kaymasına sebep olduğu belirlenmiştir [183].

Akut ve kronik olarak PTZ ile oluşturulan deneysel hayvan modellerinde nöroinflamasyonun aktiflendiğini proinflamatur belirteçlerin artışıyla ortaya konmuştur. Sıçanlarda 60 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanan akut PTZ modelinde nöbet sonrası total beyin dokusunda TNF- α seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir [184]. Başka bir çalışmada ise farelerde 90 mg/kg tek doz PTZ ile indüklenen nöbet sonrası beyin korteksinde TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur [185]. Farelerde yapılan diğer bir çalışmada ise korteks ve hipokampüste tek doz 50 mg/kg PTZ ile indüklenen nöbet sonrası TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin arttığı belirlenmiştir [186]. Benzer şekilde sıçanlarda 65 mg/kg dozunda PTZ ile oluşturulan epileptik nöbet sonrası serumda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [187]. Fakat bunların aksine olarak bir araştırmada TNF- α , IL-1 ve IL-6 seviyelerinin 60 mg/kg PTZ sonrası korteks ve hipokampusta artsa da bu artışın anlamlı olmadığı iddia edilmiştir [188]. Farelerde yapılan 36 mg/kg on tekrarlı PTZ tutuşma model epilepsi modelinde hipokampüste TNF- α mRNA ekspresyonunun arttığı ve inflamatuvar sürecin epileptogenezle yakından ilgili olduğu ön görülmüştür [189]. Aynı doz ile yapılan on üç tekrarlı PTZ tutuşma model çalışmasında hipokampüste TNF- α ve IL-6 mRNA ekspresyonlarının yükseldiği ve proinflamatur sistemin aktiflendiği gösterilmiştir [190]. Ancak sıçanlarda yapılan 35 mg/kg on beş tekrarlı PTZ tutuşma sonrası hipokampüste TNF- α düzeylerinin değişmediği fakat IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin arttığı belirlenmiştir [191]. Bu çalışmanın aksine olarak farelerde yapılan on altı tekrarlı 35 mg/kg dozunda PTZ ile oluşturulan tutuşma araştırmasında TNF- α düzeyinin yükseldiği bulunmuştur [192]. Ayrıca farelerde yapılan diğer bir çalışmada 25 mg/kg ile tekrarlanarak oluşturulan PTZ epilepsi modelinde hem hipokampus hem de kortekste TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir [193]. Bu sonuçlara benzer şekilde bizim çalışmamızda PTZ ile tutuşma sonrası beyin ve serumda IL-1 β ve IL-6 seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur ve bu yükselişin somon kalsitonin hem tek başına hem de etosüksimidle kombinasyonu düzeldiği ortaya konmuştur. Fakat çalışmamızda PTZ ile tutuşma sonrası TNF- α seviyeleri beyin dokusunda yüksek değilken serumda yükseldiği bu yükselişin somon kalsitonin tek başına ve etosüksimidle kombine uygulanan gruplarda azaldığı gösterilmiştir.

Epileptik nöbet sonrası hipokampüste nöronal hasar meydana gelmektedir. Oluşan bu hasarlanmanın bir sonraki nöbet oluşumunu kolaylaştırdığı ve epileptogenezde önemli role

sahip olduğu ortaya konmuştur[85]. Bu hasarlanmanın gösterilmesi için farklı histopatolojik boyama yöntemleri kullanılmaktadır. Hemotoksin&Eozin ve toluidin blue boyaması bu amaçla yaygın olarak kullanılan boyalardır. Bu boyamalarda hasarlanmış nöronlar morfolojisi bozulmuş bazofilik özellikte koyu hücreler olarak tanımlanmaktadır [194]

Akut ve kronik olarak PTZ ile oluşturulan deneysel hayvan modellerinde hipokampüste nöronal hasarın arttığı belirlenmiştir. Sıçanlarda 60 mg/kg tek doz olarak uygulanan PTZ ile oluşturulan akut modelde nöbet sonrası hipokampal Cornu ammonis (CA)1, CA2, CA3 ve dentat girus (DG) bölgelerinde nöronal hasarın arttığı belirlenmiştir [195]. Benzer şekilde 45 mg/kg PTZ ile indüklenen nöbet sonrası hipokampal CA1, CA3 ve DG bölgelerinde hasarlanmanın meydana geldiği toluidin blue boyama ile gösterilmiştir [196]. Bu çalışmalara paralel şekilde yine sıçanlarda 70 mg/kg tek doz PTZ ile oluşturulan akut model sonrası H&E boyama ile CA1, CA2, CA3 ve DG bölgelerinde nöbete bağlı yoğun hasarlanma bulunmuştur [197]. Buna ek olarak farelerde 85 mg/kg tek doz PTZ ile akut model nöbet sonrası H&E boyamında hasarlı koyu nöronların arttığı tespit edilmiştir [198]. Bununla birlikte, sıçanlarda 32 mg/kg tekaralayan uyararla oluşturulan kronik PTZ modelinde toluidin blue boyama ile CA1 ve CA3 bölgesinde nöbet sonrası oluşan hasarlı nöron sayısının arttığı gösterilmiştir [199]. Buna ek olarak benzer bir çalışmada 35 mg/kg dozda PTZ ile 28 tekrarla yapılan kronik modelde epileptogenez sonrası CA1, CA3 ve temporal kortekste hasarlı nöron sayısında önemli yüksekliğin olduğu ortaya konmuştur [200]. Ayrıca, farelerde 35 mg/kg PTZ ile 15 tekrarla gerçekleştirilen epileptogenez çalışmasında hipokampusun tüm alanlarında nöronal hasarı gösteren koyu nöron yoğunluğunda artış belirlenmiştir [201]. Bu çalışmalarla uyumlu şekilde bizim çalışmamızda somon kalsitoninin epileptogenez sonrası oluşan nöronal hasarı CA1, CA2 ve DG bölgelerinde azalttığı H&E ve toluidin blue boyaları ile gösterilmiştir. Ayrıca somon kalsitonin ethosüksimid ile kombine edildiğinde etki güçlenerek hasarlı nöron yüzdesini normale çevirmiştir. Nöronal hasarlanmanın indüklenmesi kalsiyum akışı aracılığıyla gerçekleştiği için somon kalsitoninin bu etkisini kalsiyum regülasyonu üzerinden yapabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ

Sıçanlarda pentilentetrazol ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde somon kalsitoninin epileptik nöbetler, epileptogenez ve nöbet sonrası oluşan hipokampal nöron hasarına etkileri ile ilgili aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Somon kalsitoninin 50 µg/kg dozunda epileptik parametreleri azaltarak antiepileptik özellik göstermiştir. Ayrıca, etosüksimidin antiepileptik etkinliğini güçlendirmiştir.
- Somon kalsitonin epileptogenez gelişimini önlemiştir.
- Somon kalsitonin eksitasyon ve inhibisyon üzerine etkisi değerlendirildiğinde epileptogenez sonrası GABA seviyelerini arttırırken glutamat seviyelerini düşürmüştür.
- Somon kalsitoninin oksidan-antioksidan sistem üzerine etkisine bakıldığında epileptogenez sonrası artan TBARS düzeyini düşürerek oksidan hasarı azaltmıştır. Ayrıca somon kalsitonin ile etosüksimid kombinasyonu epileptogenez sonrası azalan SOD ve KAT değerlerini yükseltmiş ve antioksidan sistem aktivasyonuna neden olmuştur.
- Somon kalsitonin proinflatuvar belirteçler olan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerini azaltarak epileptogenez sonrası aktive olan inflamatuvar sistemi baskılamıştır.
- Somon kalsitonin epileptogenez sonrası meydana gelen hipokampal nöronal hasarı CA1, CA3 ve DG bölgelerinde azaltmıştır. Bununla birlikte etosüksimidin nöroprotektif etkisini arttırmıştır.

Sonuç olarak, somon kalsitoninin antiepileptik, antiepileptogenik ve nöroprotektif etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte, etosüksimidin etkisini güçlendirmiştir. Somon kalsitoninin bu etkilerini eksitasyon-inhibisyon, oksidatif stress ve nöroinflamatuvar sistemler üzerinden gerçekleştirdiği gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

- [1] Bora S, Yeni SN, Gürses C (2008). Epilepsi. 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 707-734.
- [2] Öge E, Baykan B (2011). Nöroloji. Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A, (Ed.) Epilepsi. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 311-54.
- [3] Subutay-Öztekin N (2004). Epilepsi Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*, 2(2):97-101.
- [4] Bernard C, Cossart R, Hirsch JC, Esclapez M, Ben-Ari Y (2000) . What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy?. *Epilepsia*, 41:90–95.
- [5] Akdogan I, Yonguc NG (2011). Experimental epilepsy models and morphologic alterations of experimental epilepsy models in brain and hippocampus, underlying mechanisms of epilepsy. *Croatia: InTech*, 269-82.
- [6] Zienowicz M, Wisłowska A, Lehner M (2005). The effect of fluoxetine in a model of chemically induced seizures behavioral and immunocytochemical study. *NeurosciLett.*, 373(3):226–231.
- [7] Qin H, Cai J, Yang FS (2008). Could calcitonin be a useful therapeutic agent for trigeminal neuralgia? *Med Hypotheses.*, 71(1):114-6.
- [8] Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J, Cummings GG, Voaklander D (2012). Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.*, 23(1):17-38.
- [9] Braga PC (1994). Calcitonin and its antinociceptive activity: animal and human investigations. *Agents Actions.*, 41(3–4):121–31.
- [10] Bower RL, Eftekhari S, Waldvogel HJ, Faull RL, Tajti J, Edvinsson L, Hay DL, Walker CS (2016). Mapping the calcitonin receptor in human brain stem. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 310(9):R788–R793.
- [11] Goda T, Doi M, Umezaki Y, Murai I, Shimatani H, Chu ML, Nguyen VH, Okamura H, Hamada FN (2018). Calcitonin receptors are ancient modulators for rhythms of

preferential temperature in insects and body temperature in mammals. *Genes Dev.*, 32(2):140–155.

[12] Yuan J, Gilbert ER, Cline MA (2017). The central anorexigenic mechanism of amylin in Japanese quail (*Coturnix japonica*) involves pro-opiomelanocortin, calcitonin receptor, and the arcuate nucleus of the hypothalamus. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.*, 210:28–34.

[13] Kilinc E, Dagistan Y, Kukner A, Yilmaz B, Agus S, Soyler G, Tore F (2018). Salmon calcitonin ameliorates migraine pain through modulation of CGRP release and dural mast cell degranulation in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 45(6):536-546.

[14] Grimm-Jorgensen Y (1987). Somatostatin and calcitonin stimulate neurite regeneration of molluscan neurons in vitro. *Brain Res.*, 403: 121–126.

[15] Twery M. J., Moss R. L (1985). Calcitonin and calcitonin gene-related peptide alter the excitability of neurons in rat forebrain. *Peptides*, 6: 373–378.

[16] Welch S. P., Olson K. G (1991). Salmon calcitonin-induced modulation of free intracellular calcium. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 39: 641–648.

[17] Ethan M, Douglas A (2013). Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat Rev Neurosci*, 14(5): 337–349.

[18] Parsons LM (2008). Epilepsy: epidemiology, classification and natural history. *Epilepsy*, 36: 11.

[19] Schuele SU ve Luders HO (2008). Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *The Lancet Neurology*, 7(6), 514-524.

[20] E. Magiorkinis, K. Sidiropoulou, and A. Diamantis, “Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity,” *Epilepsy and Behavior*, vol. 17, no. 1, pp. 103–108, 2010.

[21] Lai CW, Lai YHC (1991). History of epilepsy in Chinese traditional medicine, *Epilepsia*, 32(3):299-302.

[22] Wolf P (2010). Sociocultural History of Epilepsy. *Atlas of Epilepsies*. Springer, London. 35-43.

[23] Eşkazan E (2008). Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. (Ed.) Bora İ, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1-12.

[24] Swinyard EA (1972). Electrically induced convulsions. Purpura DP, Penry JK, Tower DB (Ed.), *Experimental Models of Epilepsy*, Raven Pres, New York, 433-458.

- [25] Engel J Jr (1989). Seizures and Epilepsy. F.A. Davis Company, Philadelphia, 536.
- [26] Thurman DJ, Beghi E, Begley CE (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 52 (7): 2–26.
- [27] Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3):296- 303.
- [28] Trescher, William H, Ronald P Lescher (2000). The Epilepsies. Neurology in clinical practice. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden (Ed.), Butterworth- Heinemann, Boston, 1745-1780.
- [29] Camfield P, Camfield C (2000). Pediatric epilepsy. Swainman KF, Ashwal S (Ed.), Pediatric Neurology Principles and practice. 4th ed., Elsevier, Philadelphia 981-1007.
- [30] Aydin A, Ergor A, Ergor G, Dirik E (2002). The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure*, 11(6):392-6.
- [31] Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K (2004). Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol.*, 19(4):271-4.
- [32] Gastaut H, Magnus O, Caveness W (1964). A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 5:297–306.
- [33] Blumenfeld H (2014). What is a seizure network? Long-range network consequences of focal seizures. *Adv Exp Med Biol.*, 813:63–70.
- [34] Luders HO, Amina S, Baumgartner C (2012). Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*, 53:405–411.
- [35] Seino M (2006). Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res.*, 70(1):27–33.
- [36] Robert S, Helen J (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):522–530.
- [37] Fisher RS (2017). The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 17(6):48.
- [38] Berg AT, Cross JH (2010). Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol.*, 9(5):459–61.

- [39] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):512-21.
- [40] Aktekin B (2018). Epilepsi, Fokal Motor Nöbetler. Yeni S, Bora İ GC, (Ed.) Epilepsi. Nobel tıp, İstanbul, 261–6.
- [41] Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E (2017). Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia*, 58(9):1502-1517.
- [42] Noachtar S, Peters AS (2009). Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav.*, 15(1):2–9.
- [43] Gurnett CA, Dodson WE (2009). The Treatment of Epilepsy. Third Edition, John Wiley&Sons, United Kingdom, 1:3-20.
- [44] Bora I (2018). Epilepsi, Epilepside Medikal Tedavi. Yeni S, Bora İ GC (Ed.) Epilepsi. Nobel tıp, İstanbul, 639–716.
- [45] Laidlaw JD, Khin-Maung-Zaw (1993). Epilepsy mistaken for panic attacks in an adolescent girl. *BMJ.*, 306(6879):709-10.
- [46] Benbadis SR (2005). Practical Management Issues for Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia*, 46(9):125–32.
- [47] Coppola G, Epifanio G, Auricchio G (2006). Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev.*, 28(6):358–65.
- [48] Marangoz C (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *OMÜ Tıp Dergisi*, 14:3, 147-186.
- [49] White HS (2003). Preclinical development of antiepileptic drugs: past, present, and future directions. *Epilepsia*, 44(7): 2-8.
- [50] Löscher W (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5):359-68.
- [51] Engel J Jr (2013). Progress in the field of epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 26(2):160-2.
- [52] Bambal G (2011). Models of experimental epilepsy. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2 (1): 118-123.

- [53] Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA (2009). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16 (3): 355-365.
- [54] Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A (2004). Nöroloji. Öge EA (Ed.), Epilepsi, 2.Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 279-308.
- [55] Acharya, J.N (2002). Recent advances in epileptogenesis. *Current Science*, 82(6), 679-88.
- [56] Yiğit A (2008). Epilepsi sözlüğü. 1.Basım, Nobel Tıp, İstanbul, 52-57.
- [57] Rogawski MA, Löscher W (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci.*, 5(7):553-64.
- [58] Stafstrom CE (2004). The role of glutamate transporters in developmental epilepsy: a concept in flux. *Epilepsy Curr.*, 4(6):243-4.
- [59] Timofeev I, Grenier F, Steriade M (2004). Contribution of intrinsic neuronal factors in the generation of cortically driven electrographic seizures. *J Neurophysiol.*, 92(2):1133-43.
- [60] Lacaille JC, Mueller AL, Kunkel DD, Schwartzkroin PA (1987). Local circuit interactions between oriens/alveus interneurons and CA1 pyramidal cells in hippocampal slices: electrophysiology and morphology. *J Neurosci.*, 7(7):1979-93.
- [61] Viltono L, Patrizi A (2008). Synaptogenesis in the cerebellar cortex: differential regulation of gephyrin and GABAA receptors at somatic and dendritic synapses of Purkinje cells. *J Comp Neurol.*, 508(4):579-91.
- [62] Lawrence JJ, McBain CJ (2003). Interneuron diversity series: containing the detonation--feedforward inhibition in the CA3 hippocampus. *Trends Neurosci.*, 26(11):631-40.
- [63] Engel J, Pedley TA (1997). Epilepsy: A comprehensive textbook. 1-3, Lippincott-Raven, Philadelphia.
- [64] Budd Haeberlein SL, Lipton SA (2009). Excitotoxicity in neurodegenerative disease. *Encyclopedia of neuroscience*, 77-86.
- [65] Fatemi SH (2008). Schizophrenia, In *The Medical Basis of Psychiatry*. Eds SH Fatemi, PJ Clayton, 85-108, Humana Press, Totowa, NJ

- [66] Dwivedi Y, Pandey GN (2011). Glutamatergic neurotransmission abnormalities and schizophrenia. In *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorder* (Ed. MS Ritsner), Springer, New York, 87-304.
- [67] Akay A, Sümer Turanlıgil NC, Uyanıkgil Y (2010). İyon kanalları ve epilepsi patojenezindeki rolleri. *Arşiv*, 19-72.
- [68] Hammond JC, Shan D, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE (2014). Evidence of glutamatergic dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia. In *Synaptic Stress and Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders* (Eds. M Popoli, D Diamond, G Sanacora), Springer, New York, 265-294.
- [69] Bambal G, Çakıl D, Ekici F (2011). Epilepsi oluşum mekanizmaları. *Konuralp Tıp Dergisi*, 3(3):42-453.
- [70] Özdemir O, Güzel Özdemir (2016). Glutamat Sistemi ve Şizofreni. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8(4):394-405.
- [71] Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP (2000). Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg.*, 100(4); 201-213.
- [72] Crepel V, Muller C (2015). Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. *Pharmacology*, 20:83-88.
- [73] Zhu X, Dong J, Shen K, Bai Y, Zhang Y, Lv X, Chao J, and Yao H (2015). NMDA receptor NR2 B subunits contribute to PTZ-kindling-induced hippocampal astrocytosis and oxidative stress. *Brain Res Bull*, 114:70-78.
- [74] Joosen MJ, Van Helden HP (2007). Correlations Between Acetylcholinesterase Inhibition, Acetylcholine Levels and EEG Change During Perfusion With Neostigmine And N6- Cyclopentyladenosine in Rat Brain. *Eur J Pharmacol.*, 26;555(2-3):122-128.
- [75] Olsen RW, Avoli M (1997). GABA and Epileptogenesis. *Epilepsia*, 38(4):399-407.
- [76] Blednov YA, Benavidez JM, Black M, Leiter CR, Osterndorff-Kahanek E, Johnson D, Borghese CM, Hanrahan JR, Johnston GA, Chebib M, Harris RA (2014). GABAA receptors containing $\rho 1$ subunits contribute to in vivo effects of ethanol in mice. *PLoS One*, 9(1); 85525.
- [77] Herbison AE, Moenter SM (2011). Depolarising and hyperpolarising actions of GABA(A) receptor activation on gonadotrophin-releasing hormone neurones: towards an emerging consensus. *J Neuroendocrinol.*, 23(7):557-569.

- [78] Galanopoulou AS (2008). GABAA Receptors in Normal Development and Seizures: Friends or Foes?. *Curr Neuropharmacol.*, 6(1): 1–20.
- [79] Chebib M, Johnston GA (1999). The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 26(11):937-940.
- [80] Strata F, Cherubini E (1994). Transient expression of a novel type of GABA response in rat CA3 hippocampal neurones during development. *J Physiol.*, 480(Pt 3): 493–503.
- [81] Coşkun A (2011). Beynimizde çakan şimşekler, Epilepsi. *Bilim ve Teknik*, 522; 76-80.
- [82] Miller PS, Aricescu AR (2014). Crystal structure of a human GABAA receptor. *Nature*, 512(7514):270-5.
- [83] Bormann J (2000). The 'ABC' of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci.*, 21(1):16-19.
- [84] Kinjo ER, Rodríguez PXR, Dos Santos BA, Higa GSV, Ferraz MSA, Schmeltzer C, Rüdiger S, Kihara AH (2018). New Insights on Temporal Lobe Epilepsy Based on Plasticity-Related Network Changes and High-Order Statistics. *Mol Neurobiol.*, 55(5):3990-3998.
- [85] Bilginer B, Akalan N (2006). Temporal lob epilepsileri. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 16(3); 156-159.
- [86] Thom M (2014). Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol.*, 40(5):520-543.
- [87] Dudek FE, Yasumara T, Rash JE (1998). ‘Non-synaptic’ mechanisms in seizures and epileptogenesis. *Cell Biol Int.*, 22(11-12):793-805.
- [88] Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *JCEI.*, 6 (3): 331-336.
- [89] Aguiar CC, Almeida AB, Araujo PV, De Abreu RN, Chaves EM, Do Vale OC, Macêdo DS, Woods DJ, Fonteles MM, Vasconcelos SM (2012). Oxidative stress and epilepsy, literature review. *Oxid Med Cell Longevity*, 795259.
- [90] Menon B, Ramalingam K, Kumar RV (2012). Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs. *Seizure*, 21(10):780-784.
- [91] Naziroglu M (2009). Role of Selenium on Calcium Signaling and Oxidative Stress-induced Molecular Pathways in Epilepsy. *Neurochem Res*, 34(12):2181-2191.

- [92] Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, Jacob Filho W, Lent R, Herculano-Houzel S (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J. Comp. Neurol.*, 513(5):532-541.
- [93] Wetherington, J, Serrano G, Dingledine R (2008). Astrocytes in the epileptic brain. *Neuron.*, 58(2):168-78.
- [94] Vezzani, A, Aronica E, Mazarati A, Pittman Q J (2011). Epilepsy and brain inflammation. *Exp. Neurol.* 244; 11-21.
- [95] Curtin JF, Cotter TG (2003). Live and let die: Regulatory mechanisms in Fas-mediated apoptosis. *Cell Signal*, 15(11):983-992.
- [96] Coşkun G, Özgür H (2011). Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Çukurova Üniversitesi Arşiv*, 20; 145.
- [97] Ding H, Gao J, Zhu Z, Xiong Y, Liu J (2008). Mitochondrial dysfunction enhances susceptibility to oxidative stress by downregulation of thioredoxin in human neuroblastoma cells. *Neurochemical Research*, 33(1):43-50.
- [98] Sharma R, Yang Y, Sharma A, Awasthi S, Awasthi YC (2004). Antioxidant role of glutathione S-transferases: protection against oxidant toxicity and regulation of stress-mediated apoptosis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 6(2):289-300.
- [99] Löscher W (2002). Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 50(1-2):105-123.
- [100] Pavlova TV, Yakovlev AA, Stepanichev MY, Mendzheritskii AM, Gulyaeva NV (2004). Pentylentetrazole kindling induces activation of caspase-3 in the rat brain. *Neurosci Behav Physiol*, 34(1):45-7.
- [101] Erdoğan F, Küçük A, Gölgeci A (2006). The assesment of the features of seizures and EEG in pentylentetrazol-induced kindling. *Journal of Neurological Sciences*, 23(2):84-92.
- [102] Wu XH, Ding MP, Zhu-Ge ZB (2006). Carnosine, a precursor of histidine, ameliorates pentylentetrazole-induced kindled seizures in rat. *Neurosci Lett.*, 400(1-2):146-9.

- [103] Ali A, Ahmad FJ, Pillai KK, Vohora D (2005). Amiloride protects against pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Br J Pharmacol*, 145(7):880-4.
- [104] Goddard GV (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214(5092):1020-1.
- [105] Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol*, 73(1):1-60.
- [106] Dhir A (2012). Pentylenetetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *CurrProtoc Neurosci*, 9:9-37.
- [107] Kalinowsky LB (1986). History of convulsive therapy. *Ann N Y Acad Sci.*, 462:1-4.
- [108] Patsoukis N, Zervoudakis G, Panagopoulos NT, Georgiou CD (2004). Thiol redox state (TRS) and oxidative stress in the mouse hippocampus after pentylenetetrazol induced epileptic seizure. *Neurosci Lett.*, 357(2):83-6.
- [109] Corda MG, Orlandi M, Lecca D, Giorgi O (1992). Decrease in GABAergic function induced by pentylenetetrazol kindling in rats: antagonism by MK-801. *J Pharmacol Exp Ther*, 262(2):792-800.
- [110] Rocha L, Ackermann RF, Engel J (1996). Chronic and single administration of pentylenetetrazol modifies benzodiazepine receptor-binding: an autoradiographic study. *Epilepsy Res*, 24:65-72.
- [111] Rundfeldt C, Wlaz P (1995). Anticonvulsant tolerance and withdrawal characteristics of benzodiazepine receptor ligands in different seizure models in mice. *Pharmacol Exp Ther.*, 275:693-702.
- [112] Li ZP, Zhang XY, Lu X, Zhong MK, Ji YH (2004). Dynamic release of amino acid transmitters induced by valproate in PTZ-kindled epileptic rat hippocampus. *Neurochem Int.*, 44(4): 263-70.
- [113] Zhu LJ, Chen Z, Zhang LS, Xu SJ, Xu A, Luo JH (2004). Spatiotemporal changes of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit levels in rats with pentylenetetrazole-induced seizures. *Neurosci Lett.*, 356(1):53-6.
- [114] Ekonomou A, Smith AL, Angelatou F (2001). Changes in AMPA receptor binding and subunit messenger RNA expression in hippocampus and cortex in the pentylenetetrazole-induced 'kindling' model of epilepsy. *Mol Brain Res.*, 95:27-35.

- [115] Corda MG, Orlandi M, Lecca D (1991) . Pentylentetrazol-induced kindling in rats: effect of GABA function inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav.*, 40(2):329-33.
- [116] Fischer W, Kittner H (1998). Influence of ethanol on the pentylentetrazol-induced kindling in rats. *J Neural Transm.*, 105(10-12):1129-42.
- [117] Davoudi M, Shojaei A, Palizvan MR, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J (2013). Comparison between standard protocol and a novel window protocol for induction of pentylentetrazol kindled seizures in the rat. *Epilepsy Res.*, 106(1-2):54-63.
- [118] Racine RJ (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 32:281–294.
- [119] Azria M (1989). The calcitonins, Physiology and pharmacology, Karger, Basel, 1989.
- [120] Martindale (1993). The Extra Pharmacopea, (Ed. J. E. F. Reynolds), 30. Baskı, The Pharmaceutical Press, London.
- [121] Findlay DM, Sexton PM (2004). Calcitonin. *Growth Factors*, 22(4):217–224.
- [122] Nabuchi Y, Asoh Y (2004). Folding analysis of hormonal polypeptide calcitonins and the oxidized calcitonins using electrospray ionization mass spectrometry combined with H/D Exchange. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 15; 1556–1564, 2004.
- [123] Zaidi M, Inzerillo AM, Moonga B S, Bevis P J, Huang C L (2002). Forty years of calcitonin--where are we now? A tribute to the work of Iain Macintyre, FRS. *Bone*, 30(5), 655-63.
- [124] Schneyer CR (1991). Calcitonin and the treatment of osteoporosis. *Md. Med. J.*, 40(6):469-473.
- [125] Lee Y H, Leesman GD, Makhey V, Yu H, Hu P, Perry B, Sutyak J P, Wagner E J, Falzone L M, Stern W, Sinko P J (2000). Regional oral absorption, hepatic first-pass effect, and non-linear disposition of salmon calcitonin in beagle dogs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50(2), 205-211.
- [126] Cholewinski M, Luckel B, Horn H (1996). Degradaation pathways. Analytical characterization and formulation strategies of a peptide and protein calcitonin and human growth hormone in comparison. *Pharm. Acta Helv.*, 71; 405-419.
- [127] Madeline TL, Peppas NA (2000). Transmucosal delivery systems for calcitonin: a review. *Biomaterials*, 21;1191-1196.

- [128] Katafuchi T, Kikumoto K, Hamano K, Kangawa K, Matsuo H, Minamino N (2003). Calcitonin receptor-stimulating peptide, a new member of the calcitonin gene-related peptide family. Its isolation from porcine brain, structure, tissue distribution, and biological activity. *J. Biol. Chem.*, 278; 12046-12054.
- [129] Katafuchi T, Hamano K, Minamino N (2004). Identification, structural determination, and biological activity of bovine and canine calcitonin receptor-stimulating peptides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 313(1): 74-79.
- [130] McDermott MT, Kidd GS (1987). The role of calcitonin in the development and treatment osteoporosis. *Endocr. Rev.*, 8(4); 377-390.
- [131] Patel S, Lyons AR, Hosking DJ (1993). Drugs used in the treatment of metabolic bone diseases. *Drugs*, 46(4):594-617.
- [132] Colman E, Hedin R, Swann J, Orloff D (2002). A brief history of calcitonin. *The Lancet*, 359(9309):885-886.
- [133] Baron B, Vignery A (1981). Behavior of osteoclasts during a rapid change in their number induced by high doses of parathyroid hormone or calcitonin in intact rats. *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, 2(5), 339–346.
- [134] Chambers TJ, Magnus CJ (1982). Calcitonin alters behaviour of isolated osteoclasts. *J. Pathol.*, 136(1); 27-39.
- [135] Munoz-Torres M, Alonso G, Raya MP (2004). Calcitonin therapy in osteoporosis, *Treat. Endocrinol.*, 3(2); 117-132.
- [136] Chen Y, Shyu JF, Santhanagopal A, Inoue D, David JP, Dixon SJ, Horne WC, Baron R (1998). The calcitonin receptor stimulates Shc tyrosine phosphorylation and Erk1/2 activation. *J. Biol. Chem.*, 273(31); 19809-19816.
- [137] Aksoy D, Solmaz V, Erbas O (2014). Positive effect of calcitonin on the seizures induced by pentylenetetrazole in rats. *Epilepsy Res.* 108(3):390–395.
- [138] González-Trujano ME, Martínez-González CL, Flores-Carrillo M, Luna-Nophal SI, Contreras-Murillo G, Magdaleno-Madrigal VM (2018). Behavioral and electroencephalographic evaluation of the anticonvulsive activity of *Moringa oleifera* leaf non-polar extracts and one metabolite in PTZ-induced seizures. *Phytomedicine.* 39:1–9.

- [139] Babycha L, Valte V (2018). Anticonvulsant activity of aqueous extract of *Eupatorium birmanicum* DC. Leaves on seizure induced by PTZ in albino mice, alone and in combination with ethosuximide. *Int J Pharm Sci Res.*, 9(5):2048-52.
- [140] Chen SD, Yeh KH, Huang YH, Shaw FZ (2011). Effect of intracranial administration of ethosuximide in rats with spontaneous or pentylenetetrazol-induced spike-wave discharges. *Epilepsia.*, 52(7):1311–1318.
- [141] Asrari M, Lobner D (2001). Calcitonin potentiates oxygen-glucose deprivation-induced neuronal death. *Exp Neurol.*, 167(1):183–188.
- [142] Hamada NM, Ashour RH, Shalaby AA, El-Beltagi HM (2018). Calcitonin potentiates the anticonvulsant and antinociceptive effects of valproic acid and pregabalin in pentylenetetrazole-kindled mice. *Eur J Pharmacol.*, 818:351–355.
- [143] Becker A, Grecksch G, Brosz M (1995). Antiepileptic drugs--their effects on kindled seizures and kindling-induced learning impairments. *Pharmacol Biochem Behav.*, 52(3):453–459.
- [144] Sutula T, Koch J, Golarai G, Watanabe Y, McNamara JO (1996). NMDA receptor dependence of kindling and mossy fibersprouting: evidence that the NMDA receptor regulates pattern-ing of hippocampal circuits in the adult brain. *J. Neurosci.*, 16,7398-7406.
- [145] Davoudi M, Shojaei A, Palizvan MR, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J (2013). Comparison between standard protocol and a novel window protocol for induction of pentylenetetrazol kindled seizures in the rat. *Epilepsy Res.*, 106(1-2):54–63.
- [146] Yu X, Xu T, Ou S, Yuan J, Deng J, Li R, Yang J, Liu X, Li Q, Chen Y (2018). Endophilin A1 mediates seizure activity via regulation of AMPARs in a PTZ-kindled epileptic mouse model. *Exp Neurol.*, 304:41–57.
- [147] Maeda Y, Yamada K, Hasegawa T, Iyo M, Fukui S, Nabeshima T (1994). Inhibitory effects of salmon calcitonin on the tail-biting and scratching behavior induced by substance P and three excitatory amino acids. *J Neural Transm Gen Sect.*, 96(2):125–133.
- [148] Strac DS, Pivac N, Smolders IJ, Fogel WA, Deurwaerdere PD, Giovanni GD (2016). Monoaminergic Mechanisms in Epilepsy May Offer Innovative Therapeutic Opportunity for Monoaminergic Multi-Target Drugs. *Front Neurosci.*, 10:492.

- [149] Koshal P, Kumar P (2016). Neurochemical modulation involved in the beneficial effect of liraglutide, GLP-1 agonist on PTZ kindling epilepsy-induced comorbidities in mice. *Mol Cell Biochem.*,415(1-2):77–87.
- [150] Kumar M, Kumar P (2017). Protective effect of spermine against pentylentetrazole kindling epilepsy induced comorbidities in mice. *Neurosci Res.* 120:8–17.
- [151] Mishra A, Goel RK (2015). Comparative behavioral and neurochemical analysis of phenytoin and valproate treatment on epilepsy induced learning and memory deficit: Search for add on therapy. *Metab Brain Dis.* 30(4):951–958.
- [152] Rahimi K, Sajedianfard J, Owji AA (2019). Effects of Salmon Calcitonin on the Concentrations of Monoamines in Periaqueductal Gray in Formalin Test. *Balkan Med J.* 36(5):263–269.
- [153] Nader MA, Ateyya H, El-Shafey M, El-Sherbeeney NA (2018). Sitagliptin enhances the neuroprotective effect of pregabalin against pentylentetrazole-induced acute epileptogenesis in mice: Implication of oxidative, inflammatory, apoptotic and autophagy pathways. *Neurochem Int.* 115:11–23.
- [154] Abdel-Zaher AO, Farghaly HSM, Farrag MMY, Abdel-Rahman MS, Abdel-Wahab BA (2017). A potential mechanism for the ameliorative effect of thymoquinone on pentylentetrazole-induced kindling and cognitive impairments in mice. *Biomed Pharmacother.*, 88:553–561.
- [155] Abdel-Wahab BA, Shaikh IA, Khateeb MM, Habeeb SM (2015). Omega 3 polyunsaturated fatty acids enhance the protective effect of levetiracetam against seizures, cognitive impairment and hippocampal oxidative DNA damage in young kindled rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 135:105–113.
- [156] Attia GM, Elmansy RA, Elsaed WM (2019). Neuroprotective effect of nilotinib on pentylentetrazol-induced epilepsy in adult rat hippocampus: involvement of oxidative stress, autophagy, inflammation, and apoptosis. *Folia Neuropathol.*, 57(2):146–160.
- [157] Lotfy DM, Safar MM, Mohamed SH, Kenawy S (2018). Effect of valproic acid alone or combined with low dose gamma irradiation in modulating PTZ-induced convulsions in rats involving AKT/m-TOR pathway. *Life Sci.* 212:261–266.

- [158] Sejima H, Ito M, Kishi K, Tsuda H, Shiraishi H (1997). Regional excitatory and inhibitory amino acid concentrations in pentylenetetrazol kindling and kindled rat brain. *Brain Dev.* 19(3):171–175.
- [159] Sehar N, Agarwal NB, Vohora D, Raisuddin S (2015). Atorvastatin prevents development of kindling by modulating hippocampal levels of dopamine, glutamate, and GABA in mice. *Epilepsy Behav.*,42:48–53.
- [160] Kola PK, Akula A, Nissankara Rao LS, Danduga RCSR, Mohammad A, Ineedi S (2018). Naringin in a combined therapy with phenytoin on pentylenetetrazole-induced kindling in rats. *Epilepsy Behav.*, 89:159–168.
- [161] Szyndler J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Skórzewska A, Maciejak P, Walkowiak J, Turzyńska D, Bidziński A, Płaźnik A, Widy-Tyszkiewicz E (2006). Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures. *Pharmacol Rep.*, 58(1):75–82.
- [162] Niedzielska E, Smaga I, Gawlik M, Moniczewski A, Stankowicz P, Pera J, Filip M (2016). Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, 53(6); 4094-4125.
- [163] Berk E, Kaya A, Deveci K, Güven AS, Demir M, Güneş H, Gültekin A, İçağasıoğlu FD (2011). Tekrarlayan Febril Konvülsiyonlu Çocuklarda Serum Selenyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *J Curr Pediatr*, 9;110-115.
- [164] Ağartan CA, Aktuğ T, Olguner M, Akgür FM, Ateş O, Kırkalı G (2001). Deneysel üreter obstrüksiyonunun açılması sonrası böbrekte gelişen iskemi-reperfüzyon hasarının incelenmesi. *Pediatric Cerrahi Dergisi*, 15:70-73.
- [165] Souza MA, Mota BC, Gerbatin RR, Rodrigues FS, Castro M, Figuera MR, Royes LF (2013). Antioxidant activity elicited by low dose of caffeine attenuates pentylenetetrazol-induced seizures and oxidative damage in rats. *Neurochem Int.*, 62(6):821–830.
- [166] Felipe CFB, Albuquerque AMS, de Pontes JLX, Rodrigues TCML, de Sousa AMP, Monteiro ÁB, Ribeiro AEDS, Lopes JP, de Menezes IRA, de Almeida RN (2019). Comparative study of alpha- and beta-pinene effect on PTZ-induced convulsions in mice. *Fundam Clin Pharmacol.*, 33(2):181–190.

- [167] Singh P, Singh D, Goel RK (2014). Ficus religiosa L. figs--a potential herbal adjuvant to phenytoin for improved management of epilepsy and associated behavioral comorbidities. *Epilepsy Behav.*, 41:171–178.
- [168] Kamlı Ö, Soysal H, Doğan Z, Ekinci N, Türköz Y (2013). Lamotrigin kullanan epileptik ratların yeni doğan yavrularının karaciğerlerinde oksidatif hasarın incelenmesi. *KÜ Tıp Fak Derg.* 15(1); 10-14.
- [169] Çevik MU, Varol S, Yücel Y, Akıl E, Çelepkolu T, Arıkanoğlu A, Yüksel H, Aluçlu MU (2012). Epilepsili hastalarda serum paraoksonaz-1 aktivitesi ve malondialdehit düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 39(4); 557-560.
- [170] Peker E, Oktar S, Ari M, Kozan R, Doğan M, Cağan E, Söğüt S (2009). Nitric oxide, lipid peroxidation, and antioxidant enzyme levels in epileptic children using valproic acid. *Brain Res.*, 1297(1); 194-197.
- [171] Karikas GA, Schulpis KH, Bartzeliotou A, Regoutas S, Thanopoulou C, Papaevangelou V, Giannoulia-Karantana A, Papassotiriou I, Fytou-Pallikari A (2009). Early effects of sodium valproate monotherapy on serum paraoxonase/arylesterase activities. *Scand J Clin Lab Invest.*, 69(1); 31-35.
- [172] Cardenas-Rodriguez N, Coballase-Urrutian E, Huerta-Gertrudis B, García-Cruz ME, Pedraza-Chaverri J, Coria-Jiménez R, Bandala C, Ruíz-García M (2012). Antioxidant activity of topiramate: An antiepileptic agent. *Neurol Sci*, 34(5); 741-747.
- [173] Bogdanov GN, Mishchenko DV, Kotel'nikova RA, Frog ES, Faıngol'd II, Tat'ianenko LV, Dorokhotova OV, Nartsissov IaR (2009). Anticonvulsants as bioantioxidants under stress conditions. *Biomed Khim.*, 55(4) 519-524.
- [174] Karabulut H, Gülay MŞ (2016) Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg.*, 1(1)65-76.
- [175] Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, Savran EŞ, Yılmaz B (2019). The Role Of Antioxidant Enzymes İn Oxidative Stress-Superoxide Dismutase (Sod), Catalase (Cat) And Glutathione Peroxidase (Gpx). *Med J SDU.*, 26(3): 362-369.
- [176] Shekh-Ahmad T, Kovac S, Abramov AY, Walker MC (2019). Reactive oxygen species in status epilepticus. *Epilepsy Behav.*, 106410.
- [177] Zhang SH, Liu D, Hu Q, Zhu J, Wang S, Zhou S (2019). Ferulic acid ameliorates pentylene tetrazol-induced seizures by reducing neuron cell death. *Epilepsy Research*, 156;106183.

- [178] Qi Z, Yu X, Xu P, Hao Y, Pan X, Zhang C (2018). 1-Homocarnosine, l-carnosine, and anserine attenuate brain oxidative damage in a pentylenetetrazole-induced epilepsy model of ovariectomized rats. *3 Biotech.* 8(8):363.
- [179] Liu SH, Chang CD, Chen PH, Su JR, Chen CC, Chaung HC (2012). Docosahexaenoic acid and phosphatidylserine supplementations improve antioxidant activities and cognitive functions of the developing brain on pentylenetetrazol-induced seizure model. *Brain Res.*, 1451:19–26.
- [180] Cheng Y, Mai Q, Zeng X, Wang H, Xiao Y, Tang L, Li J, Zhang Y, Ding H (2019). Propionate relieves pentylenetetrazol-induced seizures, consequent mitochondrial disruption, neuron necrosis and neurological deficits in mice. *Biochem Pharmacol.*, 169:113607.
- [181] Frantz AL, Regner GG, Pflüger P, Coelho VR, Silva LL, Viau MC, Souza MS, Silva JB, Picada JS, Pereira P (2017). Manual acupuncture improves parameters associated with oxidative stress and inflammation in PTZ-induced kindling in mice. *Neurosci Lett.* 661:33–40.
- [182] Rana A, Musto AE (2018). The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation.* 15(1):144.
- [183] Alyu F, Dikmen M (2017). Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatr.* 29(1):1–16.
- [184] Golechha M, Sarangal V, Bhatia J, Chaudhry U, Saluja D, Arya DS (2014). Naringin ameliorates pentylenetetrazol-induced seizures and associated oxidative stress, inflammation, and cognitive impairment in rats: possible mechanisms of neuroprotection. *Epilepsy Behav.* 41:98–102.
- [185] Chen L, Liu X, Wang H, Qu M (2017). Gastrodin Attenuates Pentylenetetrazole-Induced Seizures by Modulating the Mitogen-Activated Protein Kinase-Associated Inflammatory Responses in Mice. *Neurosci Bull.* 33(3):264–272.
- [186] Temp FR, Marafija JR, Milanese LH, Duarte T, Rambo LM, Pillat MM, Mello CF (2017). Cyclooxygenase-2 inhibitors differentially attenuate pentylenetetrazol-induced seizures and increase of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in the cerebral cortex and hippocampus of mice. *Eur J Pharmacol.* 810:15–25.

- [187] Oztas B, Sahin D, Kir H, Eraldemir FC, Musul M, Kuskay S, Ates N (2017). The effect of leptin, ghrelin, and neuropeptide-Y on serum Tnf-A, Il-1 β , Il-6, Fgf-2, galanin levels and oxidative stress in an experimental generalized convulsive seizure model. *Neuropeptides*. 61:31–37.
- [188] Dede F, Karadenizli S, Özsoy ÖD, Eraldemir FC, Şahin D, Ateş N (2017). The Effects of Adenosinergic Modulation on Cytokine Levels in a Pentylene-tetrazole-Induced Generalized Tonic-Clonic Seizure Model. *Neuroimmunomodulation*. 24(1):54–59.
- [189] Mansoor SR, Hashemian M, Khalili-Fomeshi M, Ashrafpour M, Moghadamnia AA, Ghasemi-Kasman M (2018). Upregulation of klotho and erythropoietin contributes to the neuroprotection induced by curcumin-loaded nanoparticles in experimental model of chronic epilepsy. *Brain Res Bull*. 142:281–288.
- [190] Ahmadian SR, Ghasemi-Kasman M, Pouramir M, Sadeghi F (2019). Arbutin attenuates cognitive impairment and inflammatory response in pentylene-tetrazol-induced kindling model of epilepsy. *Neuropharmacology*. 146:117–127.
- [191] Singh N, Saha L, Kumari P, Singh J, Bhatia A, Banerjee D, Chakrabarti A (2019). Effect of dimethyl fumarate on neuroinflammation and apoptosis in pentylene-tetrazol kindling model in rats. *Brain Res Bull*. 144:233–245.
- [192] Muke S, Kaikini A, Peshattiwari V, Bagle S, Dighe V, Sathaye S (2018). Neuroprotective Effect of Coumarin Nasal Formulation: Kindling Model Assessment of Epilepsy. *Front Pharmacol*. 9:992.
- [193] Hoda U, Agarwal NB, Vohora D, Parvez S, Raisuddin S (2017). Resveratrol suppressed seizures by attenuating IL-1 β , IL1-Ra, IL-6, and TNF- α in the hippocampus and cortex of kindled mice. *Nutr Neurosci*. 20(9):497–504.
- [194] Ishida K, Shimizu H, Hida H, Urakawa S, Ida K, Nishino H (2004). Argrophilic dark neurons represent various states of neuronal damage in brain insults: some come to die and others survive. *Neuroscience*. 125(3): 633-644
- [195] Ahmet ST, Erkan G, Handan G, Arzuhan C, Ercan O, Gokhan A (2017). The Protective Effects of Vitamin B12 on Pentylene-tetrazole-Induced Seizures in Rats. *Anatomy Physiol Biochem Int J*. 4(1): 555-627.
- [196] Karademir M, Gumus E, Tastemur Y, Ergul M, Ergul M, Karabulut S, Akkaya R, Akkaya B, Taskiran AS (2019). Neuroprotective effect of astaxanthin (ATX) against

cognitive impairment on PTZ-induced epileptic seizures in rats and against PTZ-induced neurotoxicity in SH-SY5Y human neuroblastoma cell culture. *Cumhuriyet Medical Journal*. 41(1); 212-222.

[197] Allahyari F, Hosseini A, Azizi V (2019). The anticonvulsant and neuroprotective effects of the Tanacetum Polycephalum hydroalcoholic extract against the experimental pentylenetetrazol-induced model of the seizures in the male Wistar rats. *Neurol Clin Neurosci.*, 7:186–192.

[198] Nonato DTT, Vasconcelos SMM, Mota MRL, de Barros Silva PG, Cunha AP, Ricardo NMPS, Pereira MG, Assreuy AMS, Chaves EMC (2018). The anticonvulsant effect of a polysaccharide-rich extract from *Genipa americana* leaves is mediated by GABA receptor. *Biomed Pharmacother.* 101:181–187.

[199] Ghadiri T, Vakilzadeh G, Hajali V, Khodaghali F (2019). Progesterone modulates post-traumatic epileptogenesis through regulation of BDNF-TrkB signaling and cell survival-related pathways in the rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 709:134384.

[200] Karimzadeh F, Jafarian M, Gharakhani M, Razeghi Jahromi S, Mohamadzadeh E, Khallaghi B, Kolivand PH, Kazemi H, Coulon P, Gorji A (2013). Behavioural and histopathological assessment of the effects of periodic fasting on pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *Nutr Neurosci.* 16(4):147–152.

[201] Mazumder AG, Sharma P, Patial V, Singh DB (2017). Crocin Attenuates Kindling Development and Associated Cognitive Impairments in Mice via Inhibiting Reactive Oxygen Species-Mediated NF- κ B Activation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 120(5):426–433.

EKLER

Ek: Etik Kurul Kararı

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

07.12.2017


Sayı : 65202830-050.04.04-115
Konu : Etik Kurul Kararı.

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

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 07.12.2017 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.


Doç.Dr.Ercan ÖZDEMİR'in yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Yrd.Doç.Dr.Erkan GÜMÜŞ Arş.Gör.Ahmet Şevki TAŞKIRAN'ın 29.11.2017 tarih ve 83 sayılı "**Siçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Somon Kalsitonin'in Epileptik Nöbetler, Epileptogenez ve Nöbet Sonrası Oluşan Hipokampal Nöron Hasarı Üzerine Etkileri .**" isimli Doktora Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir


Prof. Dr. Bülent SARAÇ
Üye


Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU
Üye


Prof. Dr. Zübeyda Akın POLAT
Üye


Yrd.Doç.Dr. Ahmet Duran ATAS
Üye


Yrd. Doç. Dr. Cengiz GÖNEY
Üye


Yrd.Doç.Dr. Erhan YÜKSEL
Üye

(Katılmadı)
Yrd.Doç.Dr.Erkan GÜMÜŞ
Üye


Yrd. Doç. Dr. Hakan İŞİDAN
Üye


Yrd. Doç. Dr. M. Önder KARAYİĞİT
Üye

Uz. Vet. Hek. Yücel YALMAN
Üye – Başkanvekil

(Katılmadı)
Hilmi GÜL
Sivil Üye


Özcan KARATAŞ
Sivil Üye


Prof. Dr. Haki KARA
Başkan

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Ahmet Şevki TAŞKIRAN
Doğum Yeri ve Tarihi	Yozgat-1990
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce, Arapça
İletişim Adresi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı,
E-posta Adresi	ahmettaskiran@cumhuriyet.edu.tr

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sorgun Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi,2008
Lisans	Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2014

İş Tecrübesi

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi,
2015-

Yayınlar

Demirkazık A, Özdemir E, Arslan G, Taşkiran AŞ, Pelit A (2019). The effects of extremely low-frequency pulsed electromagnetic fields on analgesia in the nitric oxide pathway. Nitric Oxide.

Özdemir E, Demirkazık A, Taşkiran AŞ, Arslan G (2019). Effects of 5-HT1 and 5-HT 2 Receptor Agonists on Electromagnetic Field-Induced Analgesia in Rats. Bioelectromagnetics.

Karabulut S, Bayramov K, Bayramov R, Özdemir F, Topaloğlu T, Yazgan K, Taşkiran AŞ, Gölgeli A (2018). Effects of post-learning REM sleep deprivation on hippocampal plasticity-related genes and microRNA in mice. Behavioural Brain Research.

Demirkazık A, Özdemir E, Türkay Y, Pelit A, Kılınç O, Taşkiran AŞ, Arslan G (2018). Comparison of Analgesic Effects Induced by Different Strengths of Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields. *European Journal of Therapeutics*.

Taşkiran AŞ, Özdemir E, Arslan G, Filiz AK, Taştımur Y (2018). Effects of the phosphodiesterase type-5 inhibitor tadalafil on nociception, morphine analgesia and tolerance in rats. *Experimental Biomedical Research*

Karabulut S, Bayramov R, Bayramov K, Filiz AK, Taşkiran AŞ, Özdemir E (2018). Effect of the allopregnanolone and allotetrahydrodeoxycorticosteron spike-wave discharges in the EEG of absence epilepsy rat models. *General physiology and biophysics*.

Taşkiran AŞ, Gümüş E, Güneş H, Çetindağ A, Özdemir E, Arslan G (2018). The Protective Effects of Vitamin B12 on Pentylene-tetrazole-Induced Seizures in Rats. *Anatomy Physiol Biochem Int J*.

Taşkiran AŞ, Özdemir E, Güneş H, Erdem B, Arslan G (2017). Effects of oxytocin and oxytocin receptor antagonist atosiban on nociception and morphine analgesia in rats. *Cumhuriyet Medical Journal*.

Gümüş E, Taşkiran AŞ, Toptaş HA, Güney Ö, Kutlu R, Güneş H, Özdemir E, Arslan G (2017). Effect of the cyclooxygenase-2 inhibitor tenoxicam on pentylene-tetrazole-induced epileptic seizures in rats. *Cumhuriyet Medical Journal*.

Özdemir E, Demirkazık A, Taşkiran AŞ, Kılınç O, Arslan G (2017). Nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörlerinin sıçanlarda çok düşük frekanslı manyetik alanınınindüklediği analjezi üzerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi*.

Koçyiğit ÜM, Taşkiran AŞ, Taslımı P, Yokuş A, Temel Y, Gülçin İ (2017). Inhibitory effects of oxytocin and oxytocin receptor antagonist atosiban on the activities of carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes in the liver and kidney tissues of rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*.

Özdemir E, Demirkazık A, Gürsoy S, Taşkiran AŞ, Kılınç O, Arslan G (2017). Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on morphine analgesia and tolerance in rats.. *General physiology and biophysics*.

Şahin B, Özdemir E, Taşkiran AŞ, Gümüş E, Ergül M (2019). Investigation of anti-epileptic mechanisms of 5HT1A receptor with pentylene-tetrazole induced epilepsymodel in rats. *Cumhuriyet Medical Journal*.

Bildiriler

Çetin A, Karabulut S, Taşkıran AŞ, Ergül M, Özdemir E (2019). Effects of Magnesium on Behavior, iNOS, nNOS and eNOS Expression in Male Rats Exposed to Anxiety. Federation of European Physiological Societies Congress 2019 (Poster)

Taşkıran AŞ, Özdemir E, Demirkazık A, Arslan G (2018). Effects of 5-HT1 and 5-HT2 receptor agonists on electromagnetic field induced analgesia in rats. Europhysiology (Poster))

Başer T, Özdemir E, Taşkıran AŞ, Arslan G (2018). The role of orexin1 and orexin2 receptors in morphine analgesia and tolerance in rats. 3RD International Congress Of Turkish Neuroendocrinology Society (Sözlü Sunum)

Başer T, Özdemir E, Taşkıran AŞ, Arslan G (2018). The effect of ghrelin receptor on morphine analgesia and tolerance in rats. 3rd International Congress Of Turkish Neuroendocrinology Society (Poster)

Taşkıran AŞ, Gülmez K, Ulu M, Gümüş E, Akkaya R, Özdemir E (2018). Metformin ve Valproik Asit Kombinasyonunun Farelerde Pentilentetrazolle Oluşturulan Epileptik Nöbetler ve Nöbet Sonrası Oluşan Hipokampal Nöron Hasarı Üzerine Etkisi. Uluslararası Katılımlı Nörodejerasyon/Nörorejenerasyon Çalıştayı (Poster)

Demirkazık A, Özdemir E, Arslan G, Taşkıran AŞ (2018). The role of soluble guanylate cyclase activator BAY41-2272 on analgesic effect of very low frequency electromagnetic field in rats. 7th World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels (Poster)

Arslan G, Demirkazık A, Özdemir E, Taşkıran AŞ, Kılınç O (2017). Sıçanlarda Çok Düşük Frekanslı Elektromanyetik Alan ile Oluşturulan Analjeziye Dopamin D1 ve D2 Reseptörlerinin Etkisi. 43.Ulusal Fizyoloji Kongresi (Poster)

Toptaş HA, Güney Ö, Kutlu R, Gümüş E, Güneş H, Taşkıran AŞ, Arslan G (2017). Sıçanlarda Siklooksijenaz-2 İnhibitörü Tenoksikam'ın Pentilentetrazol İle Oluşturulan Epileptik Nöbetler Üzerine Etkisi. 43.Ulusal Fizyoloji Kongresi (Poster)

Taşkıran AŞ, Erdem B, Güneş H, Özdemir E (2017). Sıçanlarda Oksitosin Reseptör Antagonisti Atosiban'ın Analjezi ve Morfin Analjezisi Üzerine Etkileri. 43.Ulusal Fizyoloji Kongresi (Poster)

Karabulut S, Bayramov K, Özdemir F, Ergen E, Taşkıran AŞ, Gölgeci A (2017). Öğrenme Sonrası REM Uyku Yoksunluğunun Fare Hipokampal Tomozin Ekspresyonu Üzerine Etkisi. 43.Ulusal Fizyoloji Kongresi (Poster)

Taşkıran AŞ, Özdemir E, Arslan G (2017). Sıçanlarda Fofsodiesteraz Tip 5 İnhibitörü Tadalafil'in Morfin Analjezi ve Toleransı Üzerine Etkileri. 43.Ulusal Fizyoloji Kongresi (Poster)

Özdemir E, Demirkazık A, Taşkıran AŞ, Kılınç O, Arslan G (2017). Nitrik Oksit Sentaz (NOS) İnhibitörlerinin Sıçanlarda Çok Düşük Frekanslı Manyetik Alanın İndüklediği Analjezi Üzerine Etkileri. 43.Ulusal Fizyoloji Kongresi (Sözlü Sunum)

Taşkıran AŞ, Gümüş E, Güneş H, Çetindağ A, Özdemir E, Arslan G (2017). Sıçanlarda Vitamin B12'nin Pentilentetrazol İle Oluşturulan Epileptik Nöbetler Üzerine Etkisi. 15.Ulusal Sinirbilim Kongresi (Poster)

Demirkazık A, Özdemir E, Kılınç O, Taşkıran AŞ, Arslan G (2017). Çok Düşük Frekanslı Elektromanyetik Alanın Oluşturduğu Analjezik Etkide Solubl Guanilat Siklaz Aktivatörü BAY41-2272'xxnin Rolü. 15.Ulusal Sinirbilim Kongresi (Sözlü Sunum)

Taşkıran AŞ, Güneş H, Kodaz F, Şahin B, Arslan G (2017). Farelerde Subkronik Vitamin D Tedavisinin Pentilentetrazol İle Oluşturulan Epileptik Nöbetler Üzerine Etkisi. 15.Ulusal Sinirbilim Kongresi (Poster)

Demirkazık A, Özdemir E, Arslan Gökhan, Kılınç O, Taşkıran AŞ (2016). A comparison with the tail-flick method onthe analgesic activity of induced by differentextremely low frequency electromagnetic field intensities. 6th World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels (Poster)

Derelioğlu G, Ölgen Z, Taşkıran AŞ, Özdemir E, Arslan G (2016). Genetik Absans Epilepsili WAG/Rij Sıçanlardaki Diken Dalga Deşarjlarına B-karotenin Etkisi. 42.Ulusal Fizyoloji Kongresi (Poster)

Özdemir E, Demirkazık A, Taşkıran AŞ, Kılınç O, Arslan G (2016). Sıçanlarda Çok Düşük Frekanslı Elektromanyetik Alan Uygulamasının Morfin Analjezi ve Toleransına Etkileri. 42.Ulusal Fizyoloji Kongresi (Poster)

Projeler

Sarı İ, Gümüş E, Taşkıran AŞ. Süperovulasyon Amacıyla Gonadotropin Uygulanmasının piRNA Yolağında Rol Alan Proteinlerin EkspresyonlarıÜzerine Etkisinin Fare Modelinde Araştırılması. Tübitak 3001 2017-2019 - Bursiyer.

Özdemir E, Başer T, Taşkıran AŞ, Arslan G. Ghrelin ve Oreksin Reseptör Agonistlerin Morfin Analjezisi Ve Toleransına Etkileri, Araştırma Projesi, 2017 - 2018 - Araştırmacı

Özdemir E, Çetindağ A, Taşkiran AŞ, Gümüş E, Sarı İ, Arslan G. Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulmuş Epilepsi Modelinde Alfa Adrenerjik ve Adenozin Reseptörlerin Epilepsi Mekanizmaları Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Araştırma Projesi, 2017 - 2019 - Araştırmacı

Özdemir E, Şahin B, Taşkiran AŞ, Gümüş E, Sarı İ, Arslan G. Sıçanlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epilepsi Modelinde Serotonin Reseptörlerin Anti-Epileptik Etki Mekanizmalarının Araştırılması, Araştırma Projesi, 2017 - 2019 - Araştırmacı

Özdemir E, Özsoy Ş, Taşkiran AŞ, Güneş H. Serotonin Reseptörleri 5-HT3 ve 5-HT7 Nin Sıçanlarda Morfin Analjezisi Ve Toleransına Etkileri, Araştırma Projesi, 2017 - 2019 - Araştırmacı

Akkaya R, Taşkiran AŞ, Gümüş E, Akkaya B. Pentilentetrazol İle Deneysel Epilepsi Oluşturulan Sıçanlarda Vitamin D3 (1.25-(OH)2D3)'ün Epileptik Nöbetler Üzerine Etkisi Ve Bu Etkide Nitrik Oksit Yolağının Rolü, Araştırma Projesi, 2018 - (Devam Ediyor) - Araştırmacı

Akkaya R, Karabulut S, Taşkiran AŞ. REM Uyku Yoksunluğunun Farelerde Pentilentetrazol İle Oluşturulan Epileptik Nöbetler Üzerine Etkisi Ve Etki Mekanizmalarının Araştırılması., Araştırma Projesi 2018 - (Devam Ediyor) - Araştırmacı

Sertifika

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas. 08.05.2017 - 22.05.2017.

Kurs

Uygulamalı Moleküler Genetik Kursu, Moleküler Yöntemler, Erciyes Üniversitesi, Genkök Merkezi, Kayseri. 24.03.2017 - 25.03.2017

Moleküler Tanı, Uygulamalı PCR ve Western Blot, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas. 02.11.2016 - 02.01.2017

Ödüller

Golden Rose Young Investigator Award, BSN Health Analyses, Innovation LTD Inc, 2019

Uluslararası Deneyim

University College London, Institute of Neurology, Clinical and Experimental Epilepsy, (ERASMUS Traineeship)