



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİNDLİNG UYARISI ALAN WİSTAR VE GENETİK ABSANS  
EPİLEPSİLİ SIÇANLARIN (GAERS) KORTEKS  
DOKULARINDA İNCE-YAPISAL GAMA-AMİNOBÜTİRİK  
ASİT İMMÜNSİTOKİMYASI**

Arş. Gör. FURKAN BÖLÜKBAŞI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Serap Şirvancı

İSTANBUL, 2016

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Furkan Bölükbaşı

## TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Programın seviyesi : Yüksek Lisans  
Anabilim Dalı : Histoloji ve Embriyoloji  
Tez Sahibi : Furkan Bölükbaşı  
Tez Başlığı : Kindling uyarısı alan Wistar ve genetik absans epilepsili sıçanların (GAERS) korteks dokularında ince-yapısal gama-aminobütirik asit immünsitokimyası  
Sınav Yeri : Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı  
Sınav Tarihi : 14 Ocak 2016 10:00

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

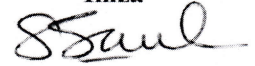
### Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Serap Şirvancı

### Kurumu

Marmara Üniversitesi

İmza



### Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Feriha Ercan

Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Gözde Erkanlı

Bahçeşehir Üniversitesi

Prof. Dr. Şule Çetinel

Marmara Üniversitesi

Yard. Doç. Dr. Yasemin Ersoy Çanilloğlu

Bahçeşehir Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 28.01.2016 tarih ve 56 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Göksel ŞENER

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim hayatım boyunca desteğini ve ilgisini gördüğüm, her konuda ve her zaman koşulsuz bir şekilde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, ufkumu genişleten, değerli danışman hocam Prof. Dr. Serap Şirvancı'ya,

Eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve değerli desteklerini benden esirgemeyen ve yönlendirmeleriyle daha iyiye ulaşmamı sağlayan başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Feriha Ercan olmak üzere, çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Şule Çetinel'e ve Doç. Dr. Dilek Akakın'a,

Tez çalışmam boyunca laboratuvar imkanlarını bana açmış olan ve derin bilgisiyle tez çalışmam esnasında yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Filiz Onat'a,

Tez çalışmam boyunca laboratuvar çalışmalarında bilgisiyle ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Özlem Tuğçe Çilingir'e;

Tez çalışmamın deneysel aşamalarında deneyimiyle ve yol göstericiliğiyle yardımını esirgemeyen Arş. Gör. Tuğba Karamahmutoğlu'na,

Tezimin elektron mikroskobik çalışmalarında engin tecrübesiyle yardımlarını esirgemeyen Yücel Öztürk'e,

Tüm tez çalışmam ve eğitim hayatım boyunca hiçbir destek ve yardım talebimi geri çevirmeyen, bana karşı her zaman destekleyici ve cesaretlendirici olan yakın mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Nurdan Bülbül'e ve Arş. Gör. Nagehan Özyılmaz Yay'a,

Geçirdiğim tüm bu süre boyunca dertlerimi ve sevinçlerimi paylaşan bölüm arkadaşlarım; Bio. Kutay Köroğlu, Bio. Damla Anıl, Bio. Ayça Karagöz, Bio. Cansu Kandemir, Arş. Gör. Dr. Elif Kervancıoğlu Demirci'ye,

Tezimin görsel çalışmalarında engin bilgisiyle bana yol gösteren ve destekleyen yakın dostum Ömer Faruk Pamak'a,

Tez çalışmalarım esnasında desteğini eksik etmeyen ve her ihtiyaç duyduğumda yardımını esirgemeyen yakın arkadaşlarım Mahmud Esad Yiğit, Bilal Peker, Hasan Yağış, Osman Aktaş'a,

Ve tüm hayatım boyunca ne zaman ihtiyaç duysam yanımda olan, beni karşılıksız destekleyen, olduğum kişi haline gelmemde emekleri büyük olan canım ailem; annem Fatma Köse'ye, babam Faruk Bölükbaşı'na ve aynı zamanda en yakın dostum ve sırdaşım olarak gördüğüm kardeşim Arş. Gör. Cemile Feyzan Şengün'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Korteks	3
2.2. Somatosensoriyal Korteks	4
2.3. Sinaptik Özellikler	6
2.4. GABA	8
2.5. Epilepsi	9
2.5.1. Temporal Lob Epilepsi (TLE)	11
2.5.2. Kindling	12
2.5.3. Absans Epilepsi	13
2.5.4. Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar – Strasbourg	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Stereotaksik Cerrahi	16
3.2. Kindling	17
3.3. Elektron Mikroskopi	17
3.4. GABA İmmün-Altın İmmünohistokimyası	18
3.5. Niceliksel Analiz Yöntemi	18
4. BULGULAR	20
4.1. EEG Kayıtları	20
4.2. Işık Mikroskopi Bulguları	22
4.2.1. Yalancı-opere Wistar ve GAERS grupları	22
4.2.2. Kindling Wistar ve GAERS grupları	23
4.3. Elektron Mikroskopi Bulguları	26
4.3.1. Yalancı-opere Wistar Grubu	26
4.3.2. Yalancı-opere GAERS Grubu	28
4.3.3. Kindling Wistar Grubu	29
4.3.4. Kindling GAERS Grubu	31
4.4. İstatistiksel Analiz	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	36
6. KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	57

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

CA1	: Cornu Ammonis 1
DDD	: Diken-dalga deşarjları
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GAERS	: Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (Genetik absans epilepsili sıçanlar-Strasbourg)
GAT	: GABA taşıyıcı protein
HEPES	: 4-(2-hidroksietil)-1-piperazinetansülfonik asit
ILAE	: International League Against Epilepsy
VGAT	: Veziküler GABA taşıyıcı protein
TBST	: Tris-Buffered Saline-Triton X-100
TLE	: Temporal lob epilepsi
WAG/Rij	: Wistar Albino Glaxo from Rijswijk

**Kindling uyarısı alan Wistar ve genetik absans epilepsili sıçanların (GAERS) korteks dokularında ince-yapısal gama-aminobütirik asit immünsitokimyası**

**Öğrencinin Adı:** Furkan Bölükbaşı

**Danışmanı:** Prof. Dr. Serap Şirvancı

**Anabilim Dalı:** Histoloji ve Embriyoloji

**ÖZET**

**Amaç:** Epilepsi mekanizmalarının aydınlatılması için yapılan çalışmalarda GABA'nın önemli etkiye sahip bir inhibitör nörotransmitter olduğu ortaya konmuştur. GABA yoğunluğunun epileptik durumlarda değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. GAERS, temporal lob epilepsi ve absans epilepsi karşılaştırmalı çalışmalarında kullanılan bir absans epilepsi modelidir. Bu çalışmada GAERS somatosensoriyal korteksinde elektriksel kindling uygulamasından sonra GABA yoğunluğundaki değişimlerin elektron mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Wistar ve GAERS suşu sıçanlara elektriksel kindling uygulandı ve toplam 6 uyarı verildi. Son uyarıdan 1 saat sonra hayvanlar dekapite edildi. Elektron mikroskopik takip uygulanan beyin dokularından ince kesitler alındı ve immünsitokimya işlemi uygulandı. İnce-yapısal düzeyde kortekste akson terminallerindeki GABA yoğunluğu ve sinaps uzunluğu değerlendirildi.

**Bulgular:** Kindling gruplarında kendi kontrollerine göre GABA yoğunluğunun daha az olduğu bulunmuştur. Kindling Wistar grubunda yalancı-opere kontrole göre GABA yoğunluğunda anlamlı azalma gözlenmiştir. Kindling Wistar grubunda Wistar kontrole göre sinaps uzunluğu anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

**Sonuçlar:** Kindling Wistar grubunda GABA yoğunluğunun azalması, daha önce yapılan TLE çalışmalarında gözlenen inhibitör hücre kaybıyla uyumludur. Kindling GAERS grubunda belirgin bir azalmanın olmayışı bu suşun kindling direnciyle ilişkili olabilir. Kindling gruplarında GABA yoğunluğundaki azalma, inhibitör aktivitenin dengelenmesine yönelik sinaps uzunluğundaki artışa yol açmış olabilir. Absans ve temporal lob epilepsilerin zıt işleyen ve birbiriyle ilişkili mekanizmalarına işaret eden bulgularımız, bu iki tip epilepsinin mekanizmalarının aydınlatılmasına katkı sunması açısından önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Absans epilepsi, GAERS, kindling, GABA, korteks

## **Ultrastructural gamma-aminobutyric acid immunocytochemistry in the cortex of genetic absence epileptic rats receiving kindling stimulations**

**Student name:** Furkan Bölükbaşı

**Advisor:** Prof. Dr. Serap Şirvancı

**Department:** Histology and Embryology

### **ABSTRACT**

**Aim:** Studies for enlightening of epileptic mechanisms showed that GABA is an inhibitor neurotransmitter having a great impact. It was determined that density of GABA changed in epileptic conditions. GAERS is a model used in comparative studies between TLE and absence epilepsy. We aimed to examine density changes of GABA in GAERS somatosensory cortex after electrical kindling stimulations at electron microscopic level.

**Materials and method:** Electrical kindling was applied to Wistar and GAERS strains; a total of 6 kindling stimulations were applied. One hour after the last stimulation, animals were decapitated. Thin sections were taken from the brain tissues, prepared for electron microscopy and immunocytochemistry was applied. Then, GABA density and synaptic length in the axon terminals were evaluated at the ultrastructural level.

**Results:** GABA density in the kindling groups were lesser than that of the control groups. The reduction in the GABA density in kindling Wistar group was statistically significant, compared to the sham-operated Wistar control group. The average synaptic length in the Wistar kindling group was significantly increased compared to the sham-operated Wistar control group.

**Conclusions:** The reduction in the GABA density in kindling Wistar group was compatible with the inhibitory cell loss observed in previous TLE studies. Lack of significant reduction in the GABA density in kindling GAERS group may be associated with the resistance to kindling. Decreased GABA in the kindling groups may result in a compensatory increase in the synaptic length. Our findings indicating opposite and interrelated mechanisms in TLE and absence epilepsy, contribute for clarifying the mechanisms of these two types of epilepsy.

**Key words:** Absence epilepsy, GAERS, kindling, GABA, cortex



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi dünya popülasyonunun en az %2'sini etkileyen, periyodik olarak tahmin edilemeyen nöbetlerle karakterize bir beyin hastalığıdır (Hessdorffer ve ark., 2011). Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı 2015 verilerine göre dünyada 50 milyon epilepsili insan bulunmaktadır ve bunların %80'i düşük ve orta-gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün Epilepsi sözlüğünde epilepsi, 'Nöronların aşırı deşarjına bağlı olarak ortaya çıkan tekrarlayan nöbetlerle karakterize ve farklı tipleri bulunan beyin hastalığı' olarak tanımlanmaktadır (Duffy, 1998). İkincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel nöbetler en yaygın tipidir. Yapılan çalışmalarda kompleks parsiyel nöbetlerin %60-70'inin temporal lobdan köken aldığı saptanmıştır (Trescher ve Lesser, 2000). Diğer bir grup olan idiyopatik jeneralize epilepsilerden absans epilepside ise kortiko-talamo-kortikal döngü rol almaktadır.

Aynı hastada absans epilepsi ve temporal lob epilepsinin (TLE) birlikte görülmesi nadir bir durumdur ve bunun nedeninin anlaşılabilmesi için altta yatan mekanizmaların araştırılmasını gerekli kılmıştır (Geller ve ark., 1995; Koutroumanidis ve ark., 1999). Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar-Strasbourg (GAERS) insanlardaki jeneralize konvülfif olmayan absans nöbetlerle benzerlik gösteren, yüzde meydana gelen nadir seğirmeler dışında tamamen hareketsiz kalarak nöbet geçiren bir sıçan suşudur (Marescaux ve ark., 1984; Vergnes ve ark., 1982). Günümüzde absans epilepsinin iyi tanımlanmış bir suşu olarak epilepsi çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Marescaux ve ark., 1992). Bu çalışmada GAERS suşu sıçanlarda bir TLE modeli olan kindling uygulamasıyla kortekste olası morfolojik değişimleri ve GABA yoğunluğu farklılıklarını incelemeyi amaçladık.

Yapılan çalışmalarda GAERS suşu sıçanlarda kindling modeli uygulanarak fokal nöbetler oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalara göre Wistar kontrol grubu kindling uyarıları sonrası evre 5 nöbet geçirmiş ancak, GAERS grubu 30 kindling uyarısına rağmen evre 2 nöbette kalarak direnç göstermiştir (Eskazan ve ark., 2002). Çalışmamızda Wistar ve GAERS sıçanların aynı nöbet evresinde (evre 2) kalmasını sağlamak amacıyla tüm hayvanlara 6 kindling uyarısı verilerek somatosensoriyal korteks dokusunda ince-yapısal düzeyde GABA yoğunluğunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Beyindeki geçici elektriksel ateşlenmelerin bölgede meydana getireceği aşırı uyarılma veya bir miktar inhibisyon anormal ateşlenmelerin başlamasına sebebiyet vermektedir. Nöronların uyarılmasının ya da inhibisyonunun pek çok nörotransmitter maddeyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda GABA'nın beyin korteksindeki birincil inhibitör nörotransmitter olduğu farkedilmiştir (Schwartz, 1988). Nöbetlerde korteks bölgesinde GABAerjik nöronların aktive olduğu bildirilmektedir (Klassen ve ark., 2006). TLE oluşumunda limbik yapıların, absans epilepside ise kortiko-talamo-kortikal döngülerin rol aldığı bildirilmektedir (Avanzini ve ark., 2000; Liu ve ark., 1995). Epilepsi üzerine yapılan çalışmalarda nöbete duyarlı alan olarak incelenen somatosensoriyal korteksin somatosensoriyal input ve yanıtları yönetmesi bölgeyi epileptik durumlarda önemli kılmaktadır (Aker ve ark., 2010; D'Amore ve ark., 2015; Jafarian ve ark., 2015; Sysoeva ve ark., 2015; Witsch ve ark., 2015). Her iki epilepsi türünün nöbet döngülerinin birbirinden farklı olduğu düşünülmesine rağmen genetik absans epilepsili sıçanların kindling uygulamasına direnç göstermeleri bu döngülerin birbiriyle etkileşim içerisinde olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışma, her iki epilepsi türünün gelişmesinde rol oynayan nöronal döngülerin birbirleriyle olan etkileşim mekanizmalarının ortaya çıkarılmasına katkıda bulunmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Korteks

Beynin iki hemisferinden biri olan ve gri cevherden oluşan beyin korteksi 1,5-4,5 mm kalınlıktadır ve insan beyin ağırlığının %40'ını oluşturan yaklaşık 15 milyar civarında nörondan meydana gelir. Oldukça fazla katlanma yaparak yüzey alanını 2000 cm<sup>2</sup>'ye kadar genişleten en dış yüzeydeki girintilere sulkus, çıkıntılara ise girus adı verilir. Fibrillerin ve nöronların farklı tiplerinin horizontal tabakalarda düzenlenmesi sonucu korteks tabakalı görülür. Korteks sınırları tam tanımlanamayan farklı yoğunluk ve tipte nöron popülasyonlarından oluşan 6 tabaka içerir. Görülen 5 tip nöron arasında en fazla bulunanlar piramidal ve yıldız hücrelerdir. Teğet ve radyal olarak düzenlenen sinir lifleri çok sayıdaki sinaptik bölgeye iletinin taşınmasını ve intrakortikal döngüyü sağlarlar. Üçgen şekline sahip olan piramidal hücre gövdeleri 10-50 µm çapındadır. Apikal olarak uzanan kalın bir dendrit doğrudan yüzeye uzanarak hızla dallanır. Her bir hücre tabanından çıkan aksonlar korteksin derin tabakalarına uzanarak beyaz cevhere girer (Ovalle ve Nahirney, 2013).

Korteks ve talamus absans nöbetlerin altında yatan mekanizmalarda rol alan merkezi sinir sisteminin yapıları olarak gösterilmektedir. Absans epilepsi vakalarıyla ilgili yapılan pek çok çalışma nörotransmitterlerin bu döngülerdeki rolü üzerinde odaklanmaktadır. Talamokortikal ve kortikotalamik projeksiyonlar genellikle glutamaterjik yapıdadır (Danover ve ark., 1998). Talamokortikal döngüler serebral korteksle dorsal ve ventral talamus arasındaki bağlantıları içermektedir (Sherman ve Guillery, 1996). Pek çok talamokortikal aksonlar katman III ve IV'te sonlanmaktadır (Alloway ve ark., 1993; Jones, 1985; Lu ve Lin, 1993). Bununla birlikte kortikal katman V ve VI'daki piramidal nöronlar talamusa projeksiyonlar yapmaktadır (Boussara ve ark., 1995; Burkhalter ve Charles, 1990; Chmielowska ve ark., 1989; Jones, 1985).

Absans epilepsinin patogenezinde farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Kortikal aşırı uyarılma talamustan kaynaklanan fizyolojik ritmik osilasyonları artırabilir. Talamokortikal ağdaki sinaptik bağlantı değişimleri veya morfolojik anomaliler absans epileptik bozukluğu ortaya çıkarabilir (Danover ve ark., 1998).

Sonuç olarak talamokortikal ve kortikotalamik döngülerin daha iyi anlaşılmasıyla absans epilepsi patogenezinin aydınlatılması mümkün olacaktır.

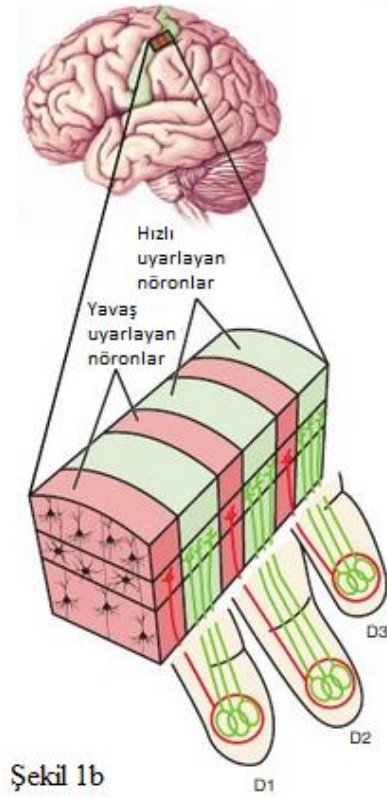
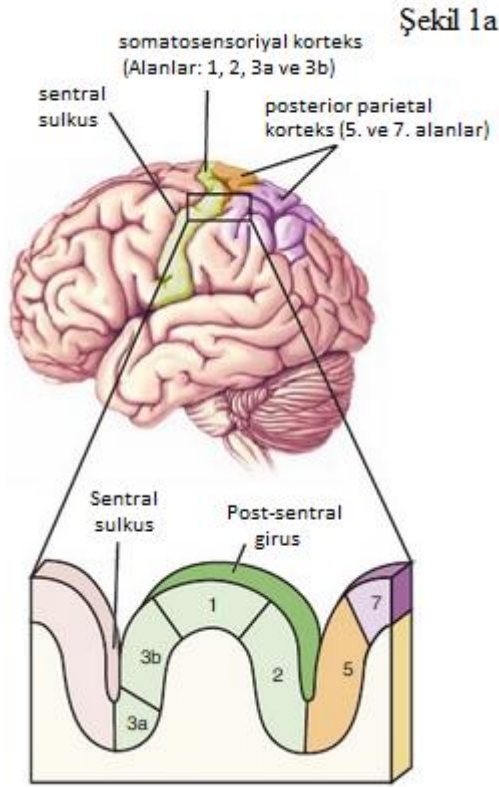
## **2.2. Somatosensoriyal Korteks**

Korteksteki en kompleks düzeydeki somatosensoriyal işlemlerin meydana geldiği kısım olan somatosensoriyal korteks parietal lobda yerleşim göstermektedir. Somatosensoriyal korteksin 3b alanı olan ve primer somatosensoriyal korteks (S1) olarak bilinen Brodmann alanı postsentral girus üzerine uzanmaktadır. Bu alan somatosensoriyal bilgilerin işlendiği diğer kortikal alanların yanındadır (Şekil 1a).

Primer somatosensoriyal korteks talamusun ventral posterior çekirdeğinden yoğun input alır ve nöronları somatosensoriyal uyarılara oldukça duyarlıdır. Bu alanda meydana gelen lezyonlar somatik duyu bozukluğu oluşturur ve bu alanın elektriksel uyarımı sonucunda somatik sensoriyal deneyimler hatırlanır. 3a alanı da talamustan yoğun input almaktadır ancak bu bölge dokunma duyusundan ziyade proprioepsiyonla ilgilidir.

Somatosensoriyal korteksin 1. ve 2. alanları 3b alanından yoğun input alır. 3b alanından 1. alana genellikle doku/kıvam enformasyonu gönderilirken, 2. alana vurgu boyutu ve şekil enformasyonu gönderilir. 1. ve 2. alanda meydana gelen lezyonlarda doku, vurgu ve şekil belirleyememe durumu ortaya çıkmaktadır.

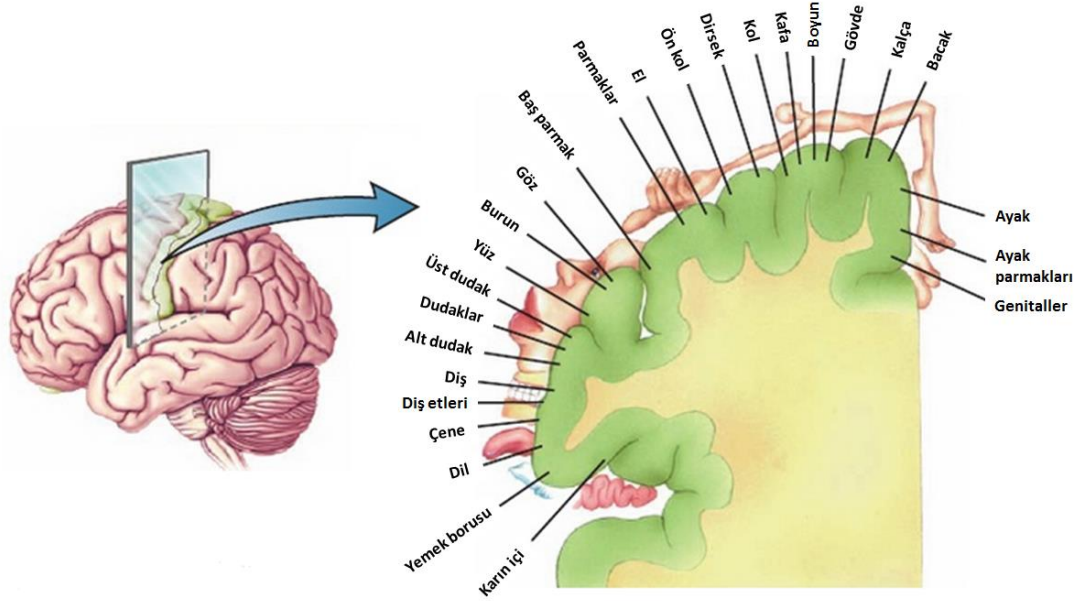
Somatosensoriyal korteks neokorteksin diğer alanları gibi katmanlı bir yapı göstermektedir. Görsel ve işitsel kortekste olduğu gibi 1. alana doğru olan talamik input IV. katmanda sonlanır. Katman IV'ün nöronları diğer katmanların hücrelerine projeksiyon yapar. Somatosensoriyal korteksin diğer korteks bölgeleriyle önemli bir benzerliği ise, benzer input ve yanıtla sahip olan S1 nöronlarının kortikal katmanlar boyunca uzanan dikey sütunlara yığılmış olmalarıdır (Şekil 1b).



**Şekil 1a.** Korteksin somatik sensoriyal alanları. Resimlendirilmiş tüm alanlar parietal lob içinde uzanmaktadır. Altta çizim postsentral girustaki alanları göstermektedir (Bear ve ark., 2007b).

**Şekil 1b.** Somatosensoriyal korteksteki S1 alanının sütun organizasyonu. Her parmak (D1-D3) korteksteki komşu alanlardan biri tarafından temsil edilmektedir. Her bir parmağın temsil edildiği alan hızlı uyarlayan (yeşil) ve yavaş uyarlayan (kırmızı) sensoriyal yanıtların düzenlendiği hücrelerin bulunduğu sütunlara ayrılmıştır (Bear ve ark., 2007b).

S1'in elektriksel olarak uyarılması sonucu vücudun belirli bir bölgesinde somatik duyular meydana gelir. Elektriksel uyarının S1 alanında farklı bölgelerde etki etmesi vücudun farklı bölgelerinde somatik duyular meydana getirir. Somatosensoriyal korteks haritalamasının bir başka yolu da tek bir nöron aktivitesini kaydetmek ve bunun somatosensoriyal algısının vücuttaki yerini belirlemektir. Somatosensoriyal haritalama olarak insan vücudu bir karikatür haline getirildiğinde latince "insan" anlamına gelen *homunkulus* ortaya çıkar. Bu karikatürde somatosensoriyal duyuların yoğunluğuyla aynı paralele olmak üzere insan vücudundaki bölgeler olduklarından daha farklı boyutlarda çizilirler (Şekil 2). Örneğin parmak uçları ve dudaklar morfolojik olarak küçük bölgeler olmalarına rağmen gövdeden daha büyük çizilirler (Bear ve ark., 2007b).



**Şekil 2.** Primer somatosensoryel korteks üzerinde vücut yüzeyinin somatotopik haritası. Bu harita post-sentral girus doğrultusunda alınan çapraz kesittir. Her bir alandaki nöronlar üzerlerindeki vücut bölgelerine duyarlıdır (Bear ve ark., 2007b).

Somatosensoryel korteks epilepsi çalışmalarında kullanılan model alanlardan biridir. Nöbetlerde somatosensoryel input ve yanıtların bu alandan yönetilmesi epileptik durumda önemlidir. Somatosensoryel korteks çeşitli nöbet modellerinde nöbete duyarlı alan olarak yapılan çalışmalarda kullanılmaktadır (Aker ve ark., 2010; D'Amore ve ark., 2015; Jafarian ve ark., 2015; Sysoeva ve ark., 2015; Witsch ve ark., 2015).

### 2.3. Sinaptik Özellikler

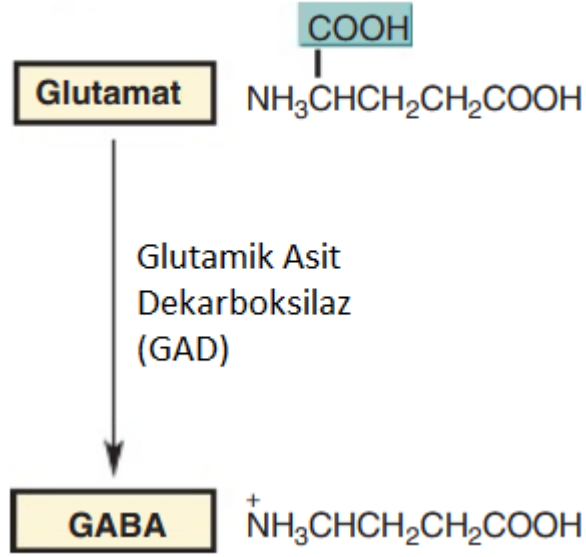
Nöronlar efektör hücreler ve diğer nöronlarla sinapslar ile iletişim kurarlar. Presinaptik nöronun postsinaptik nörona iletimi sağlayan bağlantılara sinaps adı verilir. Sıklıkla presinaptik nöron diğer nöronun yüzeyi boyunca ilerlerken düğme benzeri birkaç sinaptik bağlantı yapar. Daha sonra akson devam eder ve "buton terminal" adı verilen genişlemiş bir ucu bulunan terminal dal halinde sonlanır. Sinapsların sayısı birkaç taneden on binlerceye kadar değişim gösterebilir, ve bu sayının o nöronun aldığı ve işlediği iletilerin sayısıyla direkt olarak bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Sinapslar kimyasal ve elektriksel sinapslar olmak üzere ikiye ayrılır. Kimyasal sinapslarda iletim nörotransmitterlerin presinaptik nörondan salınımı ile gerçekleşir ve daha sonra nörotransmitterler presinaptik nöronu postsinaptik nörondan ya da efektif hücreden ayıran dar interselüler (sinaptik) aralık boyunca dağılırlar. Omurgasızlarda yaygın olan elektriksel sinapslarda ise iyonların hücrelerarası geçişine izin veren oluklu bağlantılar bulunmaktadır. Böylece elektriksel akım bir hücreden diğerine direkt olarak geçebilir ve bu yüzden bu sinapslarda nörotransmitterlere ihtiyaç duyulmaz (Mescher, 2013; Ross ve Pawlina, 2011). Merkezi sinir sisteminde sinaps tipleri nöronun hangi kısmının akson terminaline postsinaptik olduğuna göre ayrılır. Postsinaptik membran dendrit üzerindeyse sinapsa aksodendritik, hücre gövdesi üzerindeyse aksosomatik, başka bir akson üzerindeyse aksoaksonik adı verilir. Bazı özelleşmiş nöronlarda ise dendritler başka bir dendrite doğru sinapsları şekillendirirler ve bu tip sinapslara ise dendrodendritik sinaps denilir. Merkezi sinir sistemi sinapsları elektron mikroskopik büyütme altında presinaptik ve postsinaptik membranlarının görünüşüne göre ileri düzeyde iki ana kategoriye ayrılırlar. Postsinaptik membran tarafı presinaptik membran tarafına göre daha kalınsa asimetric sinaps, eğer postsinaptik ve presinaptik membran tarafları benzer kalınlıktaysa simetric sinaps olarak adlandırılır. Asimetric sinapslar genellikle eksitator, simetric sinapslar ise genellikle inhibitordür (Bear ve ark., 2007a).

Salınan nörotransmitter tipi postsinaptik membranda inhibisyona veya eksitasyona neden olabilir. Eksitator sinapslardan serotonin ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımı  $Na^+$  kanalları gibi katyon kanallarını açar ve  $Na^+$  akışıyla postsinaptik membranda depolarizasyon meydana gelir. Bu da aksiyon potansiyelinin başlamasıyla sinir iletiminin oluşmasına neden olur. İnhibitör sinapslardan ise GABA veya glisin gibi nörotransmitterlerin salınımıyla  $Cl^-$  gibi anyon kanalları açılır ve  $Cl^-$  akışı gerçekleşir. Bunun sonucunda postsinaptik membran hiperpolarize olur ve daha da negatif hale gelerek aksiyon potansiyeli oluşumu zorlaştırır. Nöronun vereceği net yanıt tüm bu eksitator ve inhibitör iletilerin postsinaptik membrandaki toplam etkisine bağlıdır (Mescher, 2013; Ross ve Pawlina, 2011).

## 2.4. GABA

Merkezi sinir sisteminde yüksek miktarda bulunan inhibitör nörotransmitterlerden birisi olan GABA, L-glutamik asitten glutamik asit dekarboksilaz (GAD) aracılığı ile sentezlenmektedir (Şekil 3). GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> ve GABA<sub>C</sub> adı verilen üç postsinaptik reseptörü aktive eder. Bunlardan GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>C</sub> iyonotropik, GABA<sub>B</sub> ise metabotropik reseptördür (Johnston, 1996).



Şekil 3. Glutamattan GAD aracılığıyla GABA sentezi (Bear ve ark., 2007b).

GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>C</sub> reseptörleri aktive olduklarında Cl<sup>-</sup> kanalları aracılığıyla Cl<sup>-</sup> akışı olmasını sağlayarak postsinaptik membranda hiperpolarizasyona neden olurlar (Macdonald ve Olsen, 1994). Bu durum istirahat potansiyelini artırır ve böylece nöronun uyarılması zorlaşır. GABA<sub>B</sub> reseptörleri 7 transmembran reseptörden meydana gelir. Fosfolipaz C ve adenilat siklaz ikincil mesajcı sistemini aktive ederek G-eşlenik proteinler aracılığıyla K<sup>+</sup> ve Ca<sup>+2</sup> kanallarının açılmasını sağlarlar (Kerr ve Ong, 1995). GABA<sub>B</sub> reseptörleri yavaş fakat uzun süren inhibitör sinyallere neden olur ve böylece nörotransmitter salınımını ayarlar (Chebib ve Johnston, 1999).

Presinaptik terminalde bulunan GABA, vezikül taşıyıcı proteinler (veziküler GABA taşıyıcı protein [VGAT]) aracılığıyla veziküllerde depolanır. Sinaptik aktivasyon neticesinde nörotransmitterler sinaptik yarığa salınır. Presinaptik membrandan sinaptik yarığa salınan GABA, taşıyıcı proteinler (GABA taşıyıcı



protein [GAT]) aracılığıyla GABA reseptörlerine taşınarak postsinaptik membranda inhibitör postsinaptik potansiyel adı verilen bir hiperpolarizasyon meydana getirir ve inhibisyon gerçekleşir.

## 2.5. Epilepsi

Epilepsi popülasyonun en az %2'sini etkileyen, periyodik olarak tahmin edilmeyen nöbetlerle karakterize bir beyin hastalığıdır (Hesdorffer ve ark., 2011). Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı 2015 verilerine göre dünyada 50 milyon epilepsili insan bulunmaktadır ve bunların %80'i düşük ve orta-gelirli ülkelerde yaşamaktadır.

Epilepsi, lokalize beyin bölgelerinde veya tüm kortekste nöronların aşırı uyarımı neticesinde istemsiz tekrarlayan nöbetlerle ortaya çıkan bir hastalıktır (Liu ve ark., 2010). Epilepsinin beyin tespit edilebilen bir lezyonu veya risk faktörü olmadan ortaya çıkan tipine primer, tam olarak tespit edilemeyen başka nörolojik, metabolik, toksik, sistemik ya da travmatik nedenlerle oluşan tipine ise sekonder epilepsi adı verilir (Forsgren ve ark., 2005).

Epilepsi tipleri nöbetlerin tekrarlama eğilimine veya nöbetin gerçekleştiği beyin bölgesine göre de gruplandırılır. Nöbetlerin tekrarlama eğilimine göre idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olmak üzere üç gruba ayrılır. Mevcut araştırma yöntemleriyle altta yatan nedenlerin açıklanamadığı epilepsi grubu olan idiyopatik epilepsinin son yıllarda kalıtsal özellikte olduğu düşünülmektedir. İdiyopatik epilepsinin bilinen özelliklerini göstermemesine rağmen altta yatan nedenlerin mevcut araştırma yöntemleriyle açıklanamadığı epilepsiler ise kriptojenik epilepsiler olarak gruplandırılmaktadır. Semptomatik epilepsi grubunda yer alan epilepsi tiplerinde ise tekrarlayan nöbetlere neden olan biyokimyasal ya da yapısal bir neden vardır. Bu nedenlere tümör, apse, travma, enfeksiyonlar, kalıtsal olarak geçen yapısal ya da metabolik hastalıklar örnek gösterilebilir. Bu epilepsilerin çocukluk döneminde ortaya çıkma oranı yüksek olmakla birlikte yirmili yaşlardan sonra bu oran gittikçe azalır.

Epilepsi tipleri nöbetin gerçekleştiği beyin bölgesine göre ise parsiyel ve jeneralize olmak üzere iki gruba ayrılır. Parsiyel nöbetler klinik ve EEG bulgularına göre lokal bir beyin bölgesinde başlar. Nöbet esnasında bir hemisferin belli bir

bölgesinde başlayan anormal deşarjlar daha sonra beynin diğer bölgelerine yayılır. Parsiyel nöbetler; basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize parsiyel olmak üzere üç gruba ayrılır. Basit parsiyel nöbetler ise motor, duyusal, duyu-motor, otonom viseral ve kognitif olarak sınıflandırılır. Bu tip nöbetler sadece bir hemisferle ilişkilidir ve bilinç kaybı gerçekleşmez. Otonom viseral ve kognitif nöbet tipleri kompleks parsiyel nöbetlerin habercisi sayılmaktadır. Kompleks parsiyel nöbetler ise beynin her iki hemisferiyle ilişkilidir. Bu tip nöbette bilinç kaybı veya bulanıklığı görülmektedir. Temporal lob nöbetleri, psikomotor nöbetler ya da limbik nöbetler de bu grupta yer almaktadırlar (Fisher, 1989). Parsiyel nöbetler bazen jeneralize tonik-klonik nöbetlere dönüşme eğilimi göstermektedir. Bu tip nöbetlere sekonder jeneralize parsiyel nöbetler adı verilir.

Jeneralize nöbetler beynin tüm bölgelerinde eş zamanlı olarak başlayan anormal deşarjlarla karakterizedir. Bu sınıfa giren başlıca nöbetler petit mal (absans), grand-mal (tonik-klonik), miyoklonik, tonik, klonik ve atonik olarak sınıflandırılmaktadır. Petit mal nöbet 3-30 saniye süren bilinç kaybı ve göz kırpması gibi hareketlerle kendini gösterir. EEG’de diken-dalga deşarjları (DDD) yaygın olarak görülür. Yaygın görülen otomatik hareketler gözlemlendiğinde parsiyel nöbetlerden ayrılması güçleşir. Grand-mal nöbetler tonik-klonik hareketlerle, bilincin tamamen kapanması veya bir süre kaybıyla karakterizedir. Nöbet başlangıcında bireyde ani ses yükselmesini takiben denge kaybıyla yere düşme gözlenir. Tonik dönemde kaslar hafif olarak kasılmış durumdadır, klonik dönemde ise kaslarda sertleşme ve kasılmalar gözlenir. Tonik nöbetler kaslarda sertleşmeyle, klonik nöbetler ise kaslardaki ritmik gerilmeyle karakterizedir. Miyoklonik nöbetlerde ise ekstremitelerde veya yüzde uzun-ritmik olmayan bir veya birkaç kez gerilmeler görülmektedir. Akinetik ya da astatik olarak da adlandırılan atonik nöbetlerde kaslardaki hafif olarak kasılma hali aniden ortadan kalkar ve hissedilmeyecek bir süre için şuur kaybı gözlenir. Epileptik nöbetlerin %10-25’i bu sınıflandırmalardan hiçbirine uymadığı için sınıflandırılmayan epileptik nöbetler olarak adlandırılır (Dreifuss, 1989).

Hipoglisemi, hipertermi, hipoksi, hipomagnezemi, hiponatremi, amonyak artışı, tekrarlayan duyusal uyarılar epileptik durumun ortaya çıkmasını sağlayacak şekilde nöronları etkileyebilmektedir. Yine nöronların hipersenkronize olduğu uyku

durumunda epilepsiye daha fazla duyarlılık olduğu bildirilmektedir (Öztaş, 1986; Üzüm, 1998). Her üç epilepsi hastasından biri hâlihazırda bulunan tıbbi tedavilere yanıt vermemektedir (Schuele ve Luders, 2008). Mevcut anti-epileptik ilaçların epilepsiye bağlı beyin anomalilerini düzeltebileceğine veya hastalığın gelişimini durdurabileceğine dair bir kanıt olmaması nedeniyle epileptogenezin histolojik, hücrel ve moleküler mekanizmalarının aydınlatılması gerekmektedir (Dichter, 2006; Löscher ve Schmidt, 2006; Stefan ve ark., 2006).

### **2.5.1. Temporal Lob Epilepsi (TLE)**

TLE parsiyel başlayarak nöbetlerin yayılmasıyla etkinliğini sürdüren ve nöbetlerin limbik sistemde özellikle hipokampus bölgesinden kaynaklandığı en yaygın görülen epilepsi türlerinden biridir (Engel ve ark., 2003; French ve ark., 1993). Anatomik açıdan mesial ve lateral TLE olarak gruplandırılır (Mathern ve ark., 1995). Sıklıkla amigdala nöbetleri ile birlikte görülen hipokampal nöbetler TLE nöbetlerinin %70'ini oluşturmaktadır (Bilginer ve Akalan, 2006). Dünyadaki epilepsi hastalarının %76'sı lokalizasyonla-ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsi hastasıdır. Lokalizasyonla-ilişkili epilepsi hastalarının arasında TLE'nin üst grubu olan semptomatik ve kriptojenik lokalizasyonla-ilişkili epilepsi hastası sayısının tüm epilepsi hastalarına oranı ise %71'dir (Oka ve ark., 2006).

TLE nöbetleri genellikle belirli aralıklarla gelmektedir. En sık olarak görsel olmak üzere hemen her çeşit duysal halüsinasyon görülebilmektedir. Konuşmanın durması ya da konuşma bozuklukları gibi semptomlar da görülebilir (Malmgren ve Thom, 2012).

TLE'nin tümörler, beyin hasarı, status epileptikus, çocukluk çağı febril konvülsiyonları, ensefalit ve menenjit gibi hasarlara bağımlı olarak ortaya çıkan sekonder etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Cendes, 2004; Engel, 1996; Fisher ve ark., 1998; French ve ark., 1993; Harvey ve ark., 1997; Lewis, 2005; Mathern ve ark., 1996; Wieser, 2004). Nöron kaybının ise genellikle hipokampusun Cornu Ammonis 1 (CA1) bölgesinde ve dentat girusun hilusunda olduğu bildirilmektedir (Bertram, 2009).

### 2.5.2. Kindling

Beynin fokal elektriksel uyarımının nöbet-indükleyici potansiyeli 1950 ve 1960'larda pek çok araştırmacı tarafından fark edilmiştir (McNamara ve ark., 1980). Delgado ve Sevillano 1961'de düşük seviyede elektrik akımlarının hipokampusa uygulanmasının nöbet ortaya çıkarıcı etkilerini göstermişlerdir (Delgado ve Sevillano, 1961). Goddard 1967'de yaptığı gözlemlerle bu durumun potansiyel önemini ortaya çıkarmıştır (Goddard, 1967). Yine 1969'da yayınladığı makalede beyindeki elektriksel durumları "ateşlemek" kelimesine analogik olarak benzeterek yönteme "kindling etkisi" ismini vermiş ve yöntemi dikkatlice tanımlamıştır. Aynı makalede yöntemin insan epileptogenezi için model olma potansiyelini de ortaya koymuştur (Goddard ve ark., 1969). Bu gelişme sonrasında model üzerine yapılan çok sayıda araştırma modelin geçerliliğini kanıtlamıştır (McNamara ve ark., 1980).

"Tutuşma modeli" anlamına gelen kindling modeli kompleks parsiyel epilepsinin en önemli modellerinden birisidir (Marangoz, 1997). Kindling modeli sıçanlarda hipokampusun veya amigdalanın uyarılmasıyla meydana getirilir. Nöbetlerin 1. ve 2. safhalarında meydana gelen davranışlar insanlarda temporal lobdan kaynaklanan nöbet türleriyle birebir aynıdır ve amigdala-hipokampus bölgelerinden elde edilen EEG kayıtları da birbirine benzemektedir. Beyinde kindling modeli uygulandığında beyin fonksiyonlarında değişim olması durumunda ortaya çıkan bir aktivite olan c-fos aktivasyonu meydana gelmektedir. Bununla birlikte beyinde eksitör sinaptik-bağlantılar güçlenmekte ve nöronlara Cl<sup>-</sup> girişi azalmaktadır. Aynı modelde noradrenalin, GABA, adenozin ve tirotropin-salıcı hormon (TRH) sistemlerinin kindlingi baskılayıcı etki gösterdikleri izlenmiştir (Racine ve Burham, 1984; Ribak, 1991; Sato ve ark., 1990). Amigdala kaynaklı kindling nöbetleri karbamazepin, valproat, diazepam ve fenobarbital ile davranışı etkilemeyecek dozlarda bile baskılanabilmektedir; fakat petit mal epilepside kullanılan etosüksimid kindling modelinde etkisizdir (Becker ve ark., 1995; Eskazan ve ark., 2002; Gilbert ve ark., 2002).

### 2.5.3. Absans Epilepsi

International League Against Epilepsy'nin (ILAE) güncel sınıflandırma ve terminoloji raporuna göre absans epilepsi jeneralize nöbetler sınıfında bulunur ve tipik absans nöbetleri sıklıkla 4-10 yaş grubunda ortaya çıkar. Tipik, atipik ve özel bulguların eşlik ettiği absans olmak üzere üç gruba ayrılır. Özel bulguların eşlik ettiği absans epilepsiler ise miyoklonik absans ve göz kapağı miyoklonusu olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır (ILAE Revised Terminology for Organization of Seizures and Epilepsies 2011-2013, <http://www.ilae.org/visitors/centre/documents/OrganizationEpilepsy-overview.pdf>, Erişim Tarihi: 22 Ekim 2015). Absans nöbetlerde alınan elektroensefalografi (EEG) bulgularına göre DDD senkronize, bilateral, simetrik ve 3-4 Hz frekansındadır.

Absans epilepsi nöbetlerinde anlamsız bakışlar, uyarana cevapsızlık, gözlerin yukarıya doğru yönelmesi, devam eden eylemlerin durması, zaman zaman hafif klonik kasılmaların eşlik ettiği bilincin ani kaybolması ve geri gelmesi görülmektedir (Duron ve ark., 2005; Grosso ve ark., 2005). Yapılan çalışmalarda talamusun intralaminar ve orta hat çekirdeklerinin belirli frekansta elektriksel olarak uyarılması sonucunda kortikal EEG kayıtlarında bilateral senkronize DDD meydana geldiği görülmüştür. Absans epilepsili çocuklarda yapılan derinlik EEG kayıtlarında ise bu DDD'nin talamus kaynaklı olduğu görülmüştür (Snead III, 1995).

Bilişsel fonksiyonlar ve davranışsal nitelikler bakımından benign bir epilepsi tipi olarak kabul edilmesine rağmen, absans epilepsinin içinde bulunduğu idiyopatik epilepsi hastalarında bilişsel bozukluk olarak nitelendirilebilecek değişimlerin ve davranışsal bozuklukların kontrol gruplarına göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda depresyon, anksiyete, dikkat bozukluğu, hiperaktivite gibi psikiyatrik hastalıkların absans epilepsili çocuklarda ortaya çıkma oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Caplan ve ark., 2005; Caplan ve ark., 2008; Henkin ve ark., 2005; MacAllister ve Schaffer, 2007; Ott ve ark., 2003; Plioplys ve ark., 2007; Sinclair ve Unwala, 2007). Yine absans epilepsili çocukların yapılan testlerde görsel uzaysal yeteneklerde daha düşük performans gösterdikleri belirlenmiştir (Levav ve ark., 2002; Nolan ve ark., 2004; Pavone ve ark., 2001).

Tipik absans epilepsili hastalar genellikle anti-epileptik ilaçlara olumlu yanıt verirler ve ergenlik döneminde yüksek oranda iyileşme beklenir (Duncan, 1997;

Duron ve ark., 2005; Valentin ve ark., 2007; Wirrell ve ark., 1997). Jeneralize absans nöbetler genellikle etosüksimid, valproik asit, benzodiazepin ve trimetadiona olumlu yanıt verirken; fenitoin, karbamezepin ve barbitüratlarla artış gösterirler veya bu ilaçlara karşı direnç sergilerler (Snead III ve Hosey, 1985). Talamokortikal nöbetler GABAerjik iletimdeki yükselişle artış gösterir (Vergnes ve Marescaux, 1994). Bu yüzden absans nöbetler inhibitör GABA sisteminin nöbetleri olarak düşünülmektedirler (Fromm, 1986; Gloor ve Fariello, 1988; Myslobodsky, 1984).

#### **2.5.4. Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar – Strasbourg**

Vergnes ve Marescaux'un 1980'lerde sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda testler esnasında kontrol sıçan gruplarında EEG kayıtları alındığında Wistar sıçanların %30'unda tüm kortekste bilateral ve spontan DDD'ye rastlamışlardır. Bu DDD esnasında sıçanların tamamen hareketsiz olmalarına rağmen ara sıra yüzlerinde seğirmeler olduğu farkedilmiştir ve bu durumun insanlardaki jeneralize konvülsif olmayan absans nöbetlerle benzerlik gösterdiği saptanmıştır (Marescaux ve ark., 1984; Vergnes ve ark., 1982). Söz konusu DDD'yi gösteren sıçanlar 20 jenerasyon boyunca kendi aralarında çiftleştirilerek üretildiklerinde tüm hayvanlarda DDD'nin görüldüğü tespit edilmiştir. DDD göstermeyen sıçanlar ise 15 jenerasyon boyunca kendi aralarında çiftleştirilerek üretildiğinde hayvanların bu deşarjlarının görülmediği belirlenmiştir. Böylece genetik olarak yeni bir suş oluşturulmuş ve "Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS)" olarak isimlendirilmiştir (Marescaux ve ark., 1992). Nörofizyolojik, davranışsal, farmakolojik ve genetik çalışmalarla da GAERS suşunun petit mal epilepsinin deneysel modeli olması için gerekli tüm kriterleri sağladığı gösterilmiştir (Fariello ve Golden, 1987; Mirsky ve ark., 1986; Snead III, 1988).

GAERS'lerdeki diken-dalga deşarj komplekslerinin 8-10 siklus/sn'lik frekansla uyanıklık ya da yavaş dalga uykusu ile uyanıklık arasındaki dönemde saniyeler süren patlamalar biçiminde olduğu görülmektedir (Micheletti ve ark., 1985). Hayvan uyanık ve hareketsizken ortaya çıkan bu deşarjlar esnasında bir noktaya devamlı bakma, bıyıklarda sürekli titreme, yüz kaslarında seğirme şeklinde davranışsal aktiviteler görülmektedir. Zaman zaman boyundaki kas tonusunda azalma sonucu başın hafifçe düşmesi de görülen durumlar arasındadır. Bazen

deşarjlar hayvan hareket halindeyken de ortaya çıkabilmektedir. Bu durumdadeşarjlar esnasında hareketin aniden durduğu vedeşarjin bitmesinden sonra hareketin kaldığı noktadan devam ettiği görülmektedir (Marescaux ve ark., 1992; Marescaux ve ark., 1984; Vergnes ve ark., 1990; Vergnes ve Marescaux, 1994). Hafif uyarılara karşı yanıtız kalmasına rağmen güçlü uyarılar sonrasında DDD ortadan kalkmaktadır (Vergnes ve ark., 1991).

DDD'de ventrolateral talamik çekirdek rol oynamakta ve talamik aktivite büyük çoğunlukla kortikaldeşarjlarla senkronize olmaktadır (Vergnes ve ark., 1987). Petit mal epilepsi hastalarında etkili olan ilaçların bu hayvanlarda da etkili olduğu görülmesine rağmen, fenitoin ve karbamazepin gibi ilaçlar hayvanlarda nöbetleri artırmakta ya da etkili olmamaktadır (Marescaux ve ark., 1992).

DDD patogeneğinde GABAerjik inhibitör nöro-iletinin kritik rol oynadığı ve jeneralize absans epilepsinin klinik/deneysel modellerinde GABA agonistleriyle oluşturulan GABAerjik inhibisyonun epileptik durumu ağırlaştırdığı gösterilmiştir (Engel, 1995). Konvülf olmayan nöbetlerin aksine spontan tekrarlayan jeneralize konvülf nöbetlerde glutamat ile yönlendirilen eksitator sinaptik mekanizmaların rol aldığı bildirilmektedir (Meldrum, 1994). Nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte aynı hastada jeneralize absans ve parsiyel temporal lob epilepsi nadiren birlikte görülmektedir (Geller ve ark., 1995; Koutroumanidis ve ark., 1999). Yine yapılan bir çalışmada kindling uygulanan Wistar sıçanların evre 5 nöbete ulaşmalarına rağmen kindling uygulanan GAERS sıçanların evre 2 nöbette kaldığı tespit edilmiştir. Absans epilepsinin nöronal yollarıyla temporal lob epilepsinin nöronal yollarının zıt mekanizmalarla işliyor olabileceği ve bu durumun absans epilepsili bireylerin sekonder jeneralize epilepsiye karşı direnç sergilemesinden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (Eskazan ve ark., 2002). Jeneralize absans epilepsinin klinik ve deneysel tiplerinde GABA-mimetiklerin kullanımı epileptik durumu ağırlaştırmaktadır (Olsen, 1997; Vergnes ve ark., 1984). GAERS ve kontrol sıçanlara GABA<sub>A</sub> antagonistleri enjekte edildiğinde, kontrollere göre GAERS'lerde konvülfyonlardaki artışın daha yüksek olduğu saptanmıştır (Vergnes ve ark., 2000).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 29.2015.mar protokol koduyla alınmıştır. Çalışmada 250-350 gr ağırlığında erişkin Wistar albino ve GAERS suşu sıçanlar kullanıldı. Kullanılan tüm hayvanlar 12/12 saatlik karanlık/aydınlık döngüsünde, yiyecek ve içeceklere serbest ulaşım sağlayacakları standart laboratuvar koşullarında tutuldu. Stereotaksik cerrahi işlemi uygulandıktan sonra tüm hayvanlar ayrı kafeslerde olacak şekilde barındırıldı. Çalışmadaki deney grupları aşağıdaki gibidir:

- Yalancı-opere Wistar grubu (n= 4)
- Yalancı-opere GAERS grubu (n= 4)
- Kindling uyarısı almış Wistar grubu (n= 4)
- Kindling uyarısı almış GAERS grubu (n= 4)

#### 3.1. Stereotaksik Cerrahi

Çalışmadaki hayvanlarda uygulanan EEG kayıtları, stereotaksik cerrahi ve kindling işlemleri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Hayvanlara yapılan cerrahi işlemler sırasında kindling gruplarındaki hayvanlara Paxinos ve Watson (1998) atlasına uygun olarak stereotaksi aleti yardımıyla ksilazin hidroklorid (10 mg/kg-i.p.) ve ketamin (100 mg/kg-i.p.) anestezisi altında bazolateral amigdalya uyarı/kayıt elektrodu ve kortekse kayıt elektrodu yerleştirildi. Dental akrilik yardımıyla kılavuz kanüllerin ve elektrotların yerleştirilmesi sonrasında kafatasına sabitlenmesi işleminin akabinde sıçanlar 10 günlük iyileşme periyoduna bırakıldı.

EEG kaydı için elektrot ve kanül koordinatları; AP 2,0 mm, L 3,5 mm (frontal bölge) ve referans elektrodu serebellum üzerinde olacak şekilde tripolar kayıt elektrodu yerleştirildi. Kindling için bipolar uyarı/kayıt elektrotları bazolateral amigdalya AP -2,6 mm, L 4,8 mm, V -8,5 mm koordinatlarında olacak şekilde yerleştirildi.



### 3.2. Kindling

Bazal DDD'nin sayılarını ve sürelerini hesaplamak için stereotaksik cerrahi sonrasındaki 10 günlük iyileşme sürecinin ardından 3 saatlik EEG kaydı alındı. EEG kaydı sonrasında bazolateral amigdala da ard-deşarj eşiğini tespit etmek için önce 50  $\mu$ A'lık (80 Hz, 1 msn kare dalgalar, toplam süre 2 sn) uyarı verildi ve akabinde ilk ard-deşarj görülene kadar 25  $\mu$ A'lık artışlarla uyarı verilmeye devam edildi. Tespit edilen ard-deşarj eşiğindeki uyarı şiddetiyle her hayvana günde 2 kez uyarı verildi. Racine'in standart 5 evreli nöbet skalasıyla kindling uyarıları sonucunda tetiklenen nöbetler değerlendirildi. Tüm hayvanlara ard-deşarj eşiğindeki uyarı şiddetiyle evre 2 nöbette kalmalarını sağlamak amacıyla toplamda 6 kez elektriksel uyarı verildi. Son uyarının gerçekleştirilmesinden 1 saat sonra ise derin anestezi altında hayvanlara perfüzyon işlemi uygulandı.

### 3.3. Elektron Mikroskopi

Hayvanlara perfüzyon fiksasyonu ve dekapitasyon işleminin gerçekleştirilmesi için i.p. ksilazin hidroklorid (10 mg/kg) ve ketamin (100 mg/kg) ile derin anestezi uygulaması yapıldı. Kornea ve pençe refleksleriyle derin anestezi doğrulandı. Hayvanların göğüs kafesi açılarak aortadan perfüzyon pompasıyla 50 ml/dk hızında perfüzyon uygulaması yapıldı. Hayvanlar ilk olarak heparin (6-7 ml, 1000 Ü/ml, pH 7,3, 0,1 M HEPES tamponu içerisinde) ve ardından da aralıksız olarak %2,5 glutaraldehit, %0,5 paraformaldehit, %0,1 pikrik asit (300 ml, pH 7,3, 0,1 M HEPES tamponu içerisinde) içeren fiksatif ile perfüzyon işlemine tabi tutuldu. Perfüzyon işlemi tamamlandıktan sonra sıçanlar dekapite edildi ve beyinler çıkarıldıktan sonra aynı fiksatifte 4°C'de gece boyunca bekletilerek post-fiksasyon işlemi gerçekleştirildi.

Fiksasyon işlemi tamamlandıktan 24 saat sonra 0,1 M HEPES tamponunda (pH 7,3) yıkama işlemi gerçekleştirilen beyinlerden Leica VT 1000S vibratomda 300  $\mu$ m kalınlığında kesitler alındı. Bu aşamadan sonra somatosensoriyal korteks bölgeleri stereomikroskop altında çıkarıldı ve %1 osmiyum tetroksit/%1,5 potasyum ferrisiyanid (1:1 oranında distile suda) içinde 30 dakika post-fiksasyona alındı. Kesitler 30 dakika oda ısısında ve karanlıkta %0,5 uranil asetatla boyama işlemine alındı ve sonrasında yükselen alkol serileri ve propilen oksit ile dehidrate edildi. Bu

işlemden sonra kesitler gece boyunca 1:1 oranında propilen oksit/epon karışımında bekletildi. Ertesi gün 3 saat saf eponda bekletildikten sonra Epon 812'ye gömme işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen epon doku bloklarından Leica Ultracut R ultramikrotomu ile 500 nm kalınlığında yarı-ince kesitler alındı. Yarı-ince kesitler Toluidin Mavisi ile boyandıktan sonra uygun alanlar belirlendi ve bu alanlardan 100 nm kalınlığında ince kesitler Coat-Quick 'G' pen ile kaplanmış Athene Old 200 mesh 3,05 mm nikel gridler üzerine alınıp 3 saat kurumaya bırakıldı. Kurutma işleminden sonra kesitler anti-GABA primer antikoruyla inkübe edildi.

### **3.4. GABA İmmün-Altın İmmünsitokimyası**

100 nm kalınlığındaki ince kesitlerin alındığı 200 mesh nikel gridler TBST (%0,1 Triton X-100, %0,9 sodyum klorür, 0,05 M Tris tamponu, pH 7,6) tamponunda yıkandıktan sonra nemli karanlık ortamda ve oda ısısında primer antikora (anti-GABA, Sigma kod: A2052) tabi tutuldu. Anti-GABA antikoruna TBST pH 7,6 tampon içinde 1:20000 oranında sulandırılarak kullanıldı. Daha sonra gridler sırasıyla pH 7,6 ve pH 8,2 değerlerindeki TBST tamponlarıyla yıkandı ve ardından 10 nm altın partikülleriyle bağlı keçi anti-tavşan IgG antikorunda (Sigma kod: G7402, TBST tamponunda 1:50 oranında sulandırılmış, pH 8,2) 90 dakika inkübe edildi. Kesitler önce pH 7,6 değerinde TBST ve sonrasında da distile suda yıkandıktan sonra kurumaya bırakıldı. Kurşun sitrat ve uranil asetatla Leica EM AC20 kontrast cihazında kontrastlama yapıldı. Kontrastlama işlemi bitince gridler geçirimli elektron mikroskobu (SIS Morada CCD kamera eklentili JEOL 1200 EXII) ile incelendi. Korteks bölgesindeki GABAerjik akson terminalleri GABA immün-altın yoğunlukları bakımından niceliksel incelemeye tabi tutuldu.

Negatif kontroller için primer antikor basamağı atlandı ve kesitler gece boyunca TBST pH 7,6'da bekletildi.

### **3.5. Niceliksel Analiz Yöntemi**

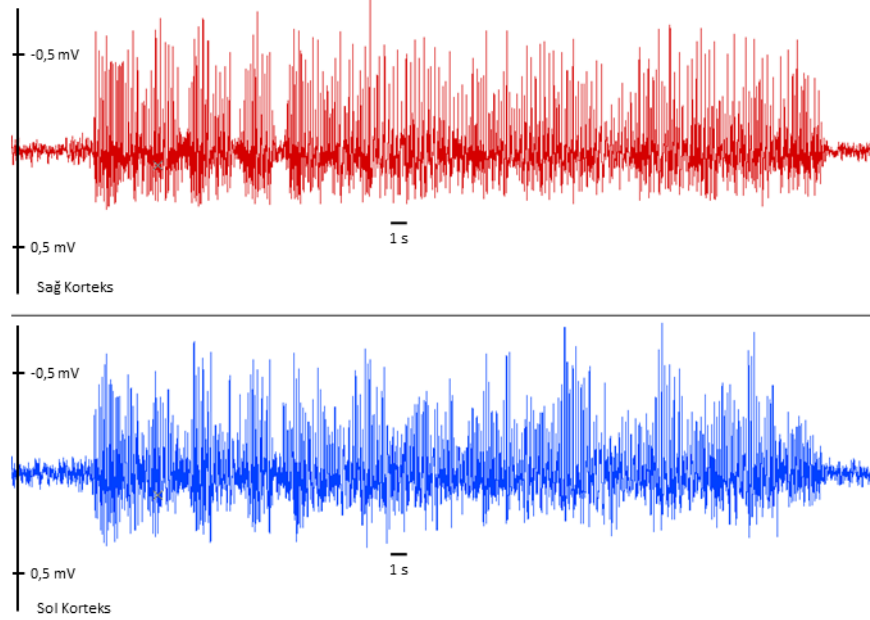
Hayvanların beyin dokularından alınan ince kesitlerde korteks bölgesindeki sinaps oluşturan akson terminalleri belirlendi. Her hayvandan tek doku bloğundan 10 adet akson terminali fotoğraflandı ve mikrograflar GABA yoğunluğu bakımından NIH Image Analysis (Image J) programı ile niceliksel değerlendirmeye tabi tutuldu.

Niceliksel analiz için akson terminallerinin alanları hesaplandı ve presinaptik terminallerdeki 10 nm büyüklüğündeki altın partiküllerinin sayısı belirlendi. Terminallerdeki mitokondriyel alanlar ve bu alanlarda sayılan altın partikülleri ayrı hesaplandı. Terminal içi altın partikül sayısı mitokondriyel alanın hariç tutulduğu terminal alanına bölünerek veziküler GABA yoğunluğu saptandı. Benzer şekilde, mitokondriyel alanlardaki toplam altın partikül sayısı o terminaldeki toplam mitokondri alanına bölünerek mitokondriyel GABA yoğunluğu hesaplandı. Arka plan işaretlenmelerini hesap dışı tutmak için her gridde 3 adet kapiler lümenindeki altın partikülü sayısı hesaplandı ve lümen alanına bölünerek GABA yoğunluğu belirlendi. Damar GABA yoğunluğu her bir terminal alanın GABA yoğunluğundan çıkartılarak net GABA yoğunluğu tespit edildi. Ayrıca, her bir terminaldeki toplam mitokondriyel alan terminal alanına oranlandı. Buna ek olarak, her bir akson terminalindeki toplam sinaps uzunluğu hesaplandı. İstatistiksel analiz için GraphPad Prism 6.0 programı kullanıldı. Sonuçlar One-Way ANOVA ve Tukey çoklu karşılaştırma testleri ile değerlendirildi ve ortalama±SEM şeklinde ifade edildi. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

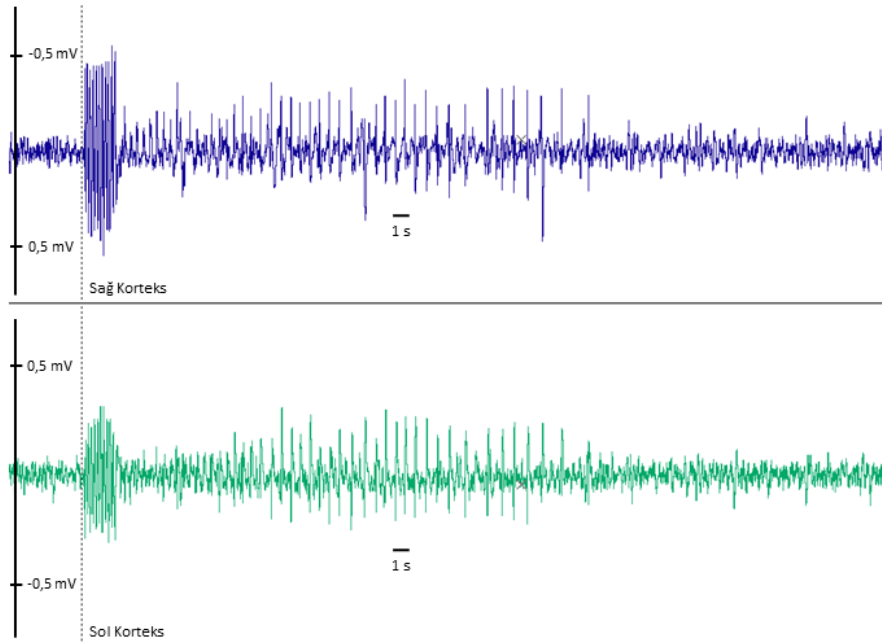
## 4. BULGULAR

### 4.1. EEG Kayıtları

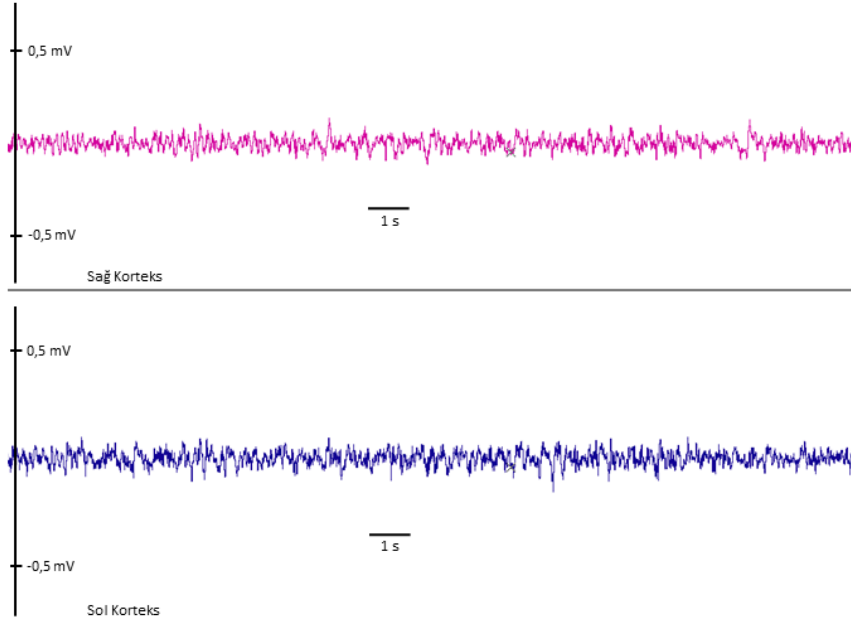
Tüm gruptaki hayvanlardan alınan bazal kayıt ve stimülasyon sonrası EEG kayıtları aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4-7).



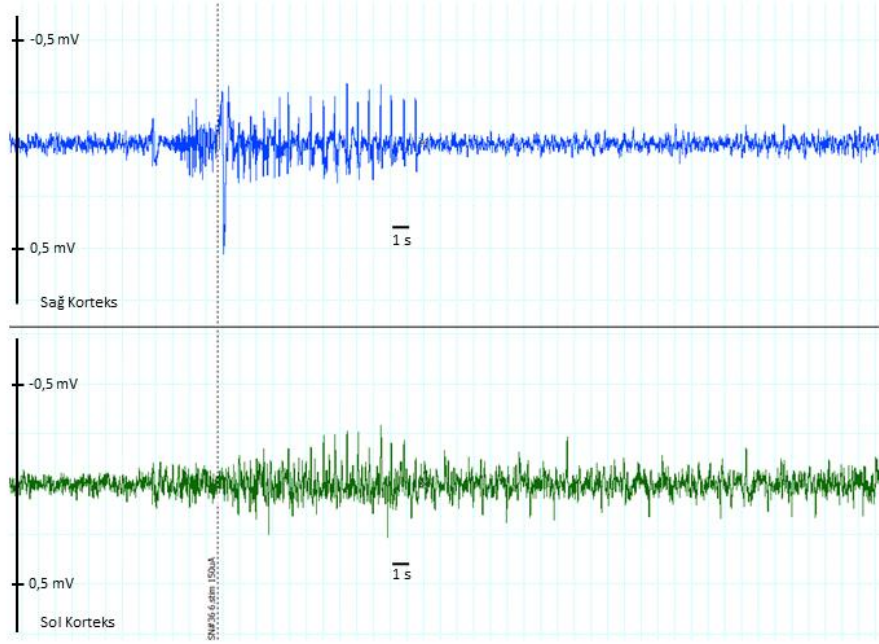
Şekil 4. Kindling GAERS grubunda stimülasyon öncesi DDD'yi gösteren EEG kaydı.



Şekil 5. Kindling GAERS grubunda stimülasyon sonrası evre 2 nöbeti gösteren EEG kaydı. Kesik çizgi: Stimülasyon başlangıcı.



Şekil 6. Kindling Wistar grubunda stimülasyon öncesi normal EEG kaydı.



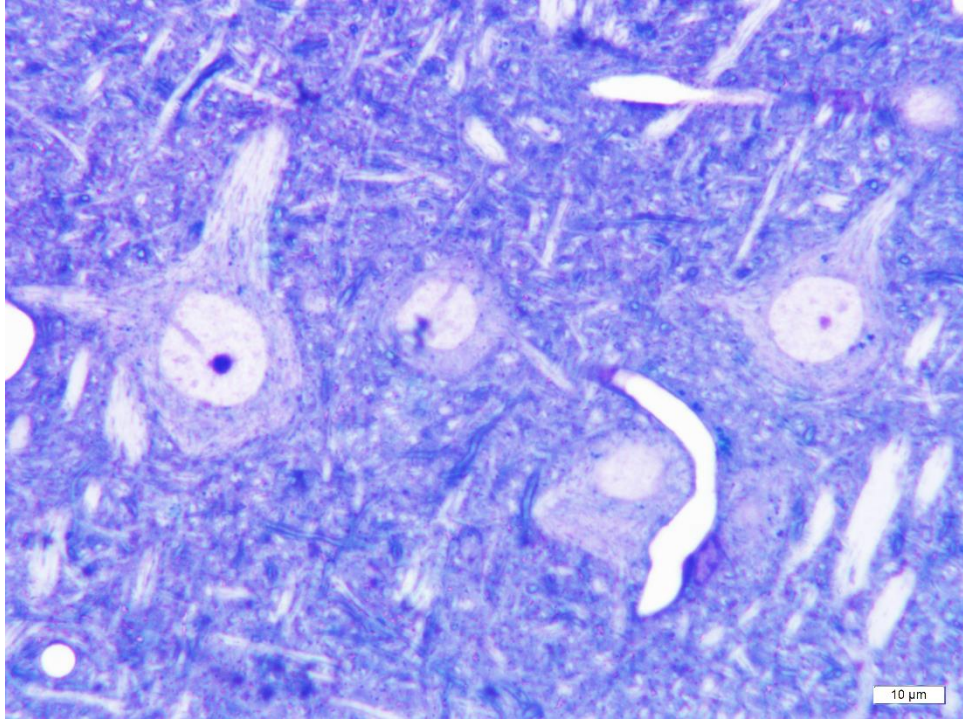
Şekil 7. Kindling Wistar grubunda stimülasyon sonrası evre 2 nöbeti gösteren EEG kaydı. Kesik çizgi: Stimülasyon başlangıcı.

## 4.2. Işık Mikroskopi Bulguları

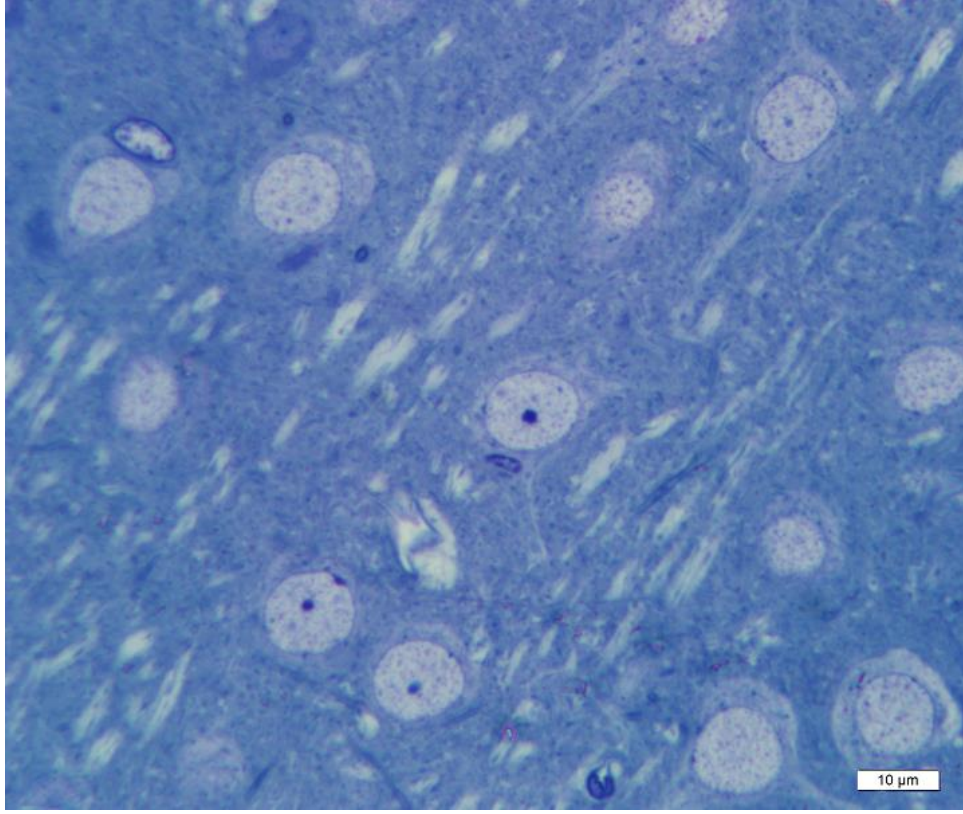
Çalışmamızda yalancı-opere Wistar, yalancı-opere GAERS, kindling Wistar ve kindling GAERS gruplarının somatosensoriyal korteks bölgesinden alınan ve toluidin mavisi ile boyanmış 500 nm kalınlıktaki kesitler genel morfolojik değerlendirmeye tabi tutularak incelendi.

### 4.2.1. Yalancı-opere Wistar ve GAERS grupları

Yalancı-opere Wistar (Resim 1) ve yalancı-opere GAERS (Resim 2) gruplarında yapılan genel morfolojik değerlendirmelerde normal yapıda piramidal nöronlar tespit edildi. Nöronların sitoplazma ve çekirdek gibi yapılarının normal bütünlüklerini korudukları gözlemlendi.



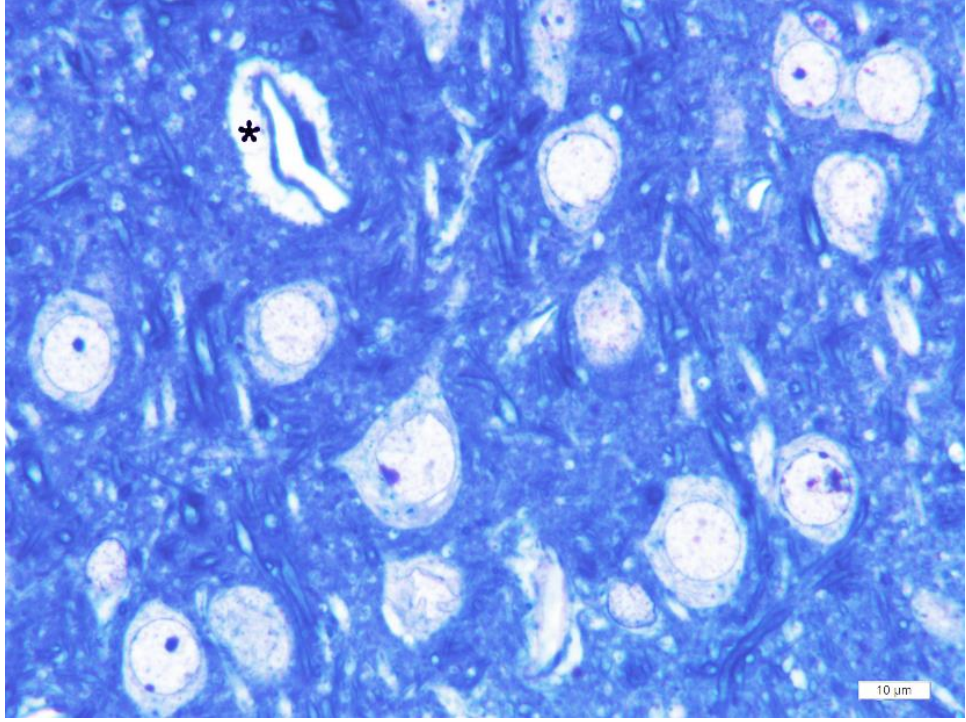
**Resim 1.** Yalancı-opere Wistar sıçan korteksi yarı-ince kesitinde normal morfoloji gösteren nöronlar. Toluidin mavisi, orijinal büyütme: x1000, bar: 10 µm.



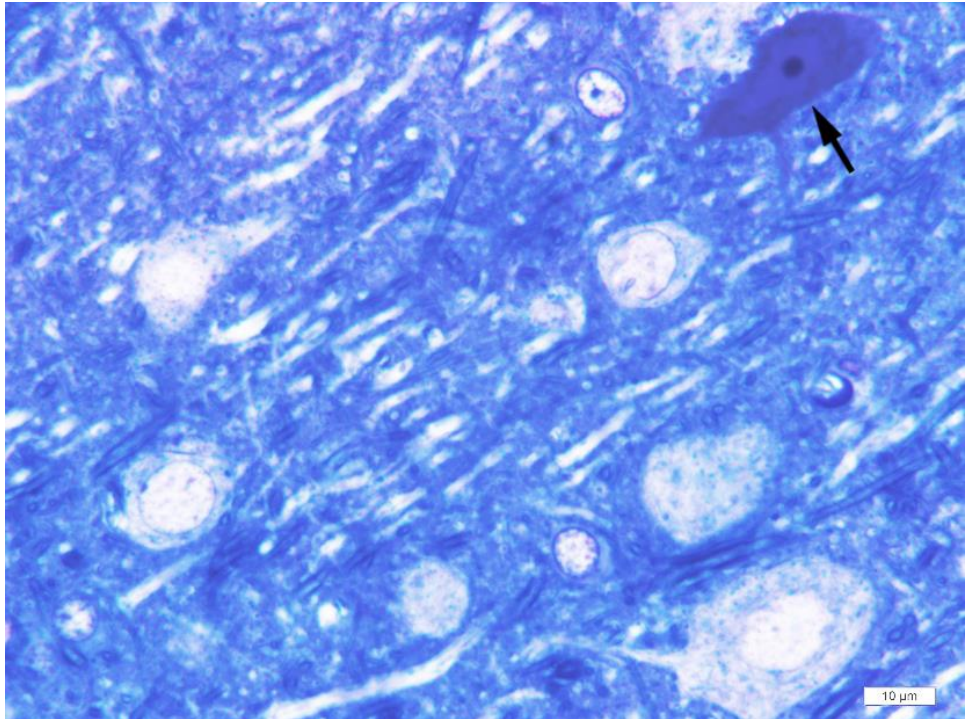
**Resim 2.** Yalancı-opere GAERS korteksi yarı-ince kesitinde normal morfoloji gösteren nöronlar. Toluidin mavisi, orijinal büyütme: x1000, bar: 10 µm.

#### **4.2.2. Kindling Wistar ve GAERS grupları**

Kindling Wistar (Resim 3, 4) ve kindling GAERS (Resim 5, 6) gruplarında kortekste normal yapıda nöronların yanı sıra, koyu renkli, sınırları düzensiz hasarlı nöronlar da gözlendi. Kindling Wistar grubunda yer yer perivasküler ödem izlendi.

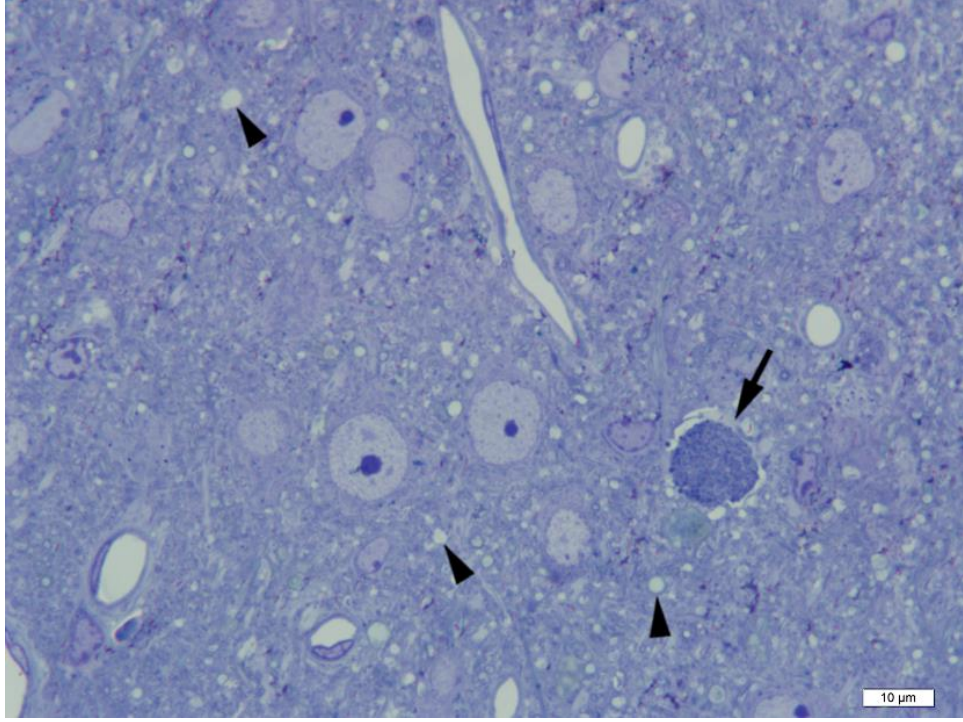


**Resim 3.** Kindling Wistar sıçan korteksi yarı-ince kesitinde perivasküler ödem (\*). Toluidin mavisi, orijinal büyütme: x1000, bar: 10 µm.

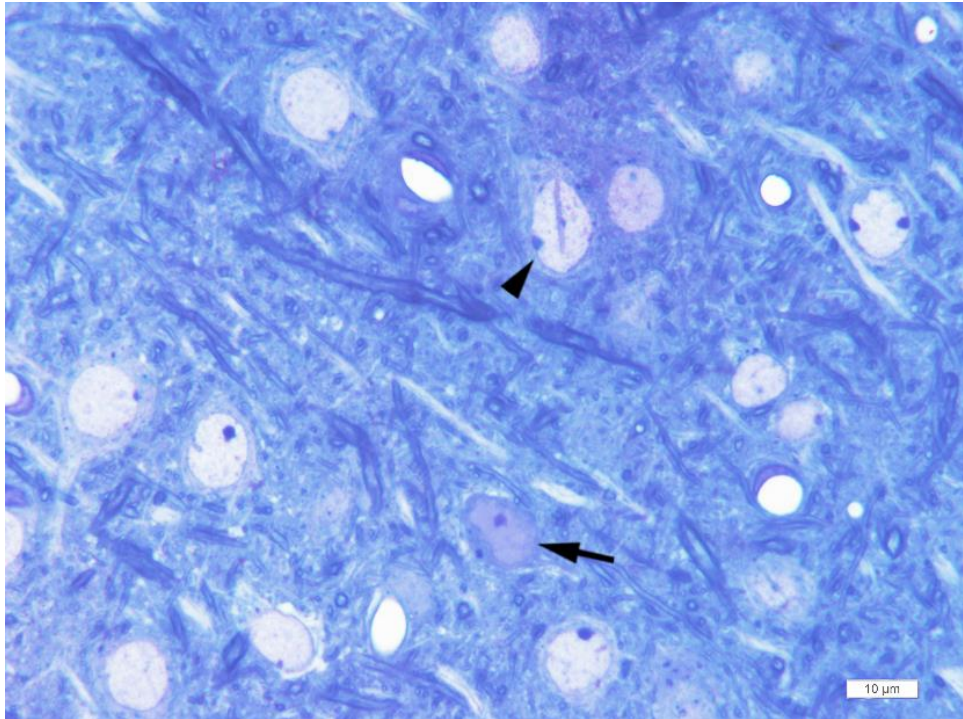


**Resim 4.** Kindling Wistar sıçan korteksi yarı-ince kesitinde hasarlı nöron (ok). Toluidin mavisi, orijinal büyütme: x1000, bar: 10 µm.





**Resim 5.** Kindling GAERS korteksi yarı-ince kesitinde hasarlı nöron (ok) ve nöropilde vakuoller (ok başı). Toluidin mavisi, orijinal büyütme: x1000, bar: 10 µm.



**Resim 6.** Kindling GAERS korteksi yarı-ince kesitinde nükleus sınırlarında düzensizlik gösteren hasarlı nöron (ok) ve normal yapıda çentikli nükleusa sahip internöron (ok başı). Toluidin mavisi, orijinal büyütme: x1000, bar: 10 µm.

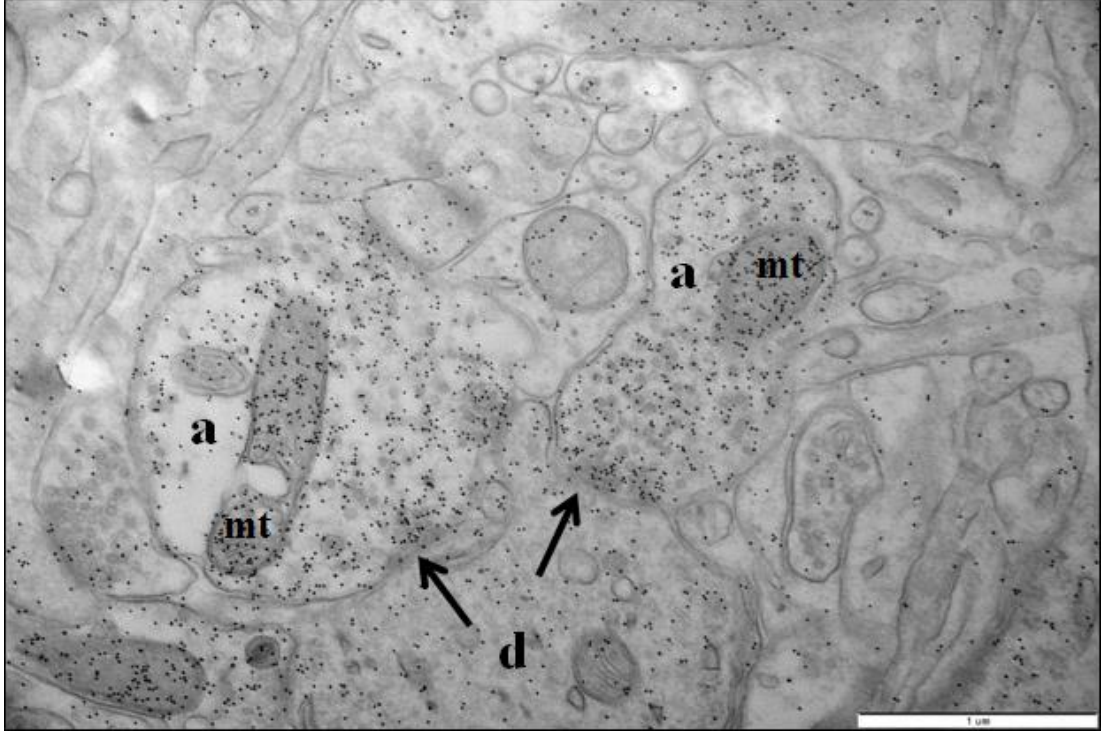
### **4.3. Elektron Mikroskopi Bulguları**

Elektron mikroskopik düzeydeki gözlemler Wistar ve GAERS somatosensoriyal korteks bölgelerinden alınan ince kesitlerde GABA immünohistokimya tekniğinin kullanımına ve niceliksel analizine dayanmaktadır.

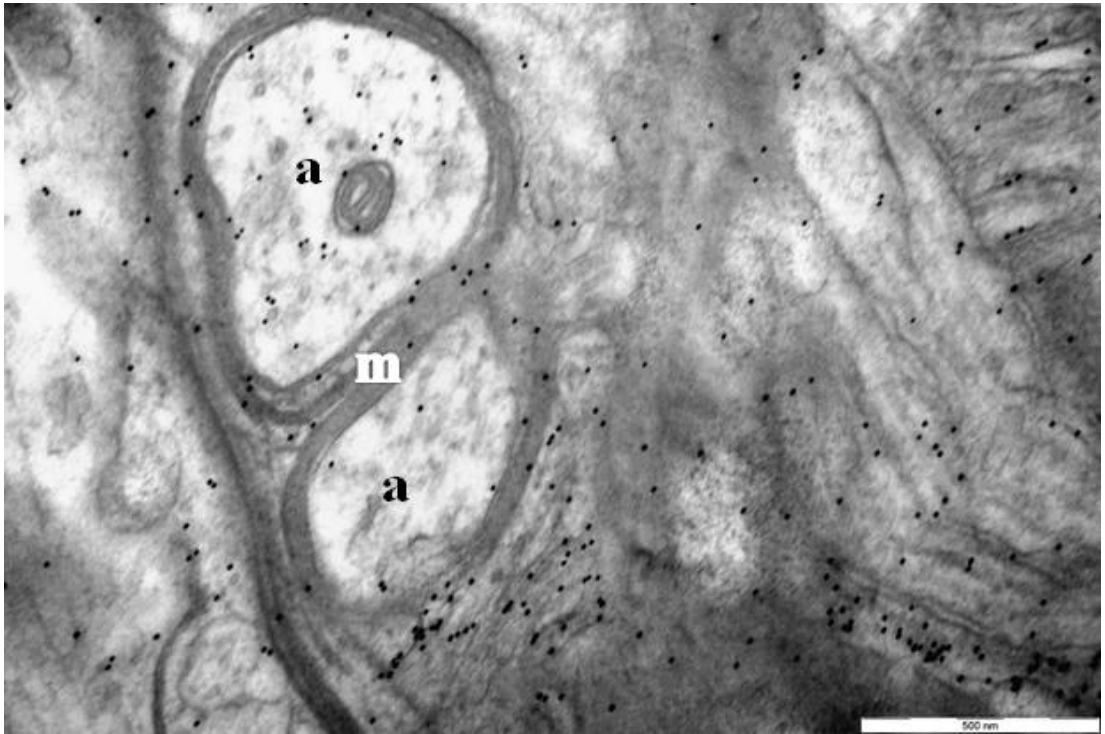
#### **4.3.1. Yalancı-opere Wistar Grubu**

Yalancı-opere Wistar sıçanların korteks bölgesinde sinaps oluşturan GABA(+) akson terminallerinde yoğun, pleomorfik veziküller gözlemlendi (Resim 7). GABA immün-Altın partiküllerinin akson terminallerinin sitoplazmalarında, vezikül içerisinde, vezikül zarlarında ve mitokondrielerde bulunduğu görüldü. GABA immünreaktivitesinin dendritler üzerinde de pozitif olduğu izlendi. Miyelinli aksonların ve nöropilin düzgün yapıda olduğu görüldü (Resim 8).

Yalancı-opere Wistar grubunda akson terminali ortalama alanı  $0,866\pm 0,054 \mu\text{m}^2$ , ortalama mitokondri alanı  $0,202\pm 0,017 \mu\text{m}^2$  ve ortalama mitokondri alanı/akson terminali toplam alanı oranı  $0,213\pm 0,008$  olarak bulundu. Ortalama veziküler GABA yoğunluğu  $514,384\pm 57,370$  partikül/ $\mu\text{m}^2$ ; mitokondriyel GABA yoğunluğu  $908,302\pm 102,300$  partikül/ $\mu\text{m}^2$  ve ortalama sinaps uzunluğu  $0,268\pm 0,015 \mu\text{m}$  olarak hesaplandı.



**Resim 7.** Yalancı-opere Wistar korteksi ince kesitinde GABA immünsitokimyası. Ok: sinaps, a: akson terminali, d: dendrit, mt: mitokondri. Bar: 1 µm.

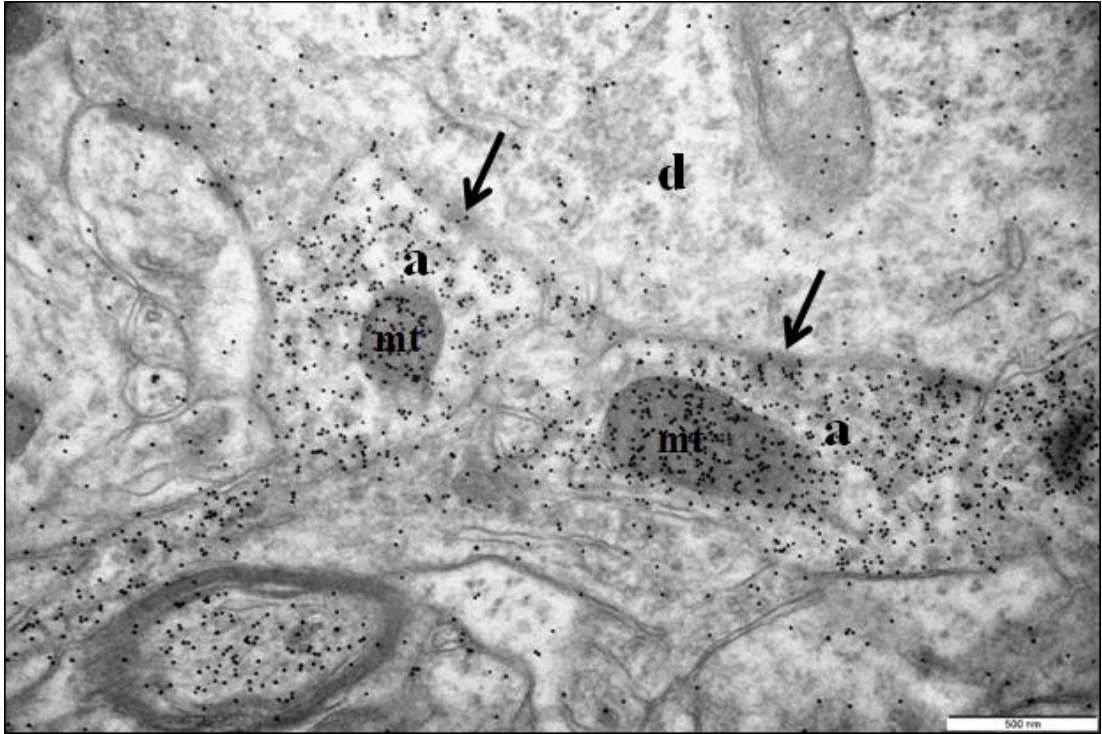


**Resim 8.** Yalancı-opere Wistar sıçan korteksi ince kesitinde GABA immünsitokimyası. Düzgün yapıda miyelinli (m) akson (a). Bar: 500 nm.

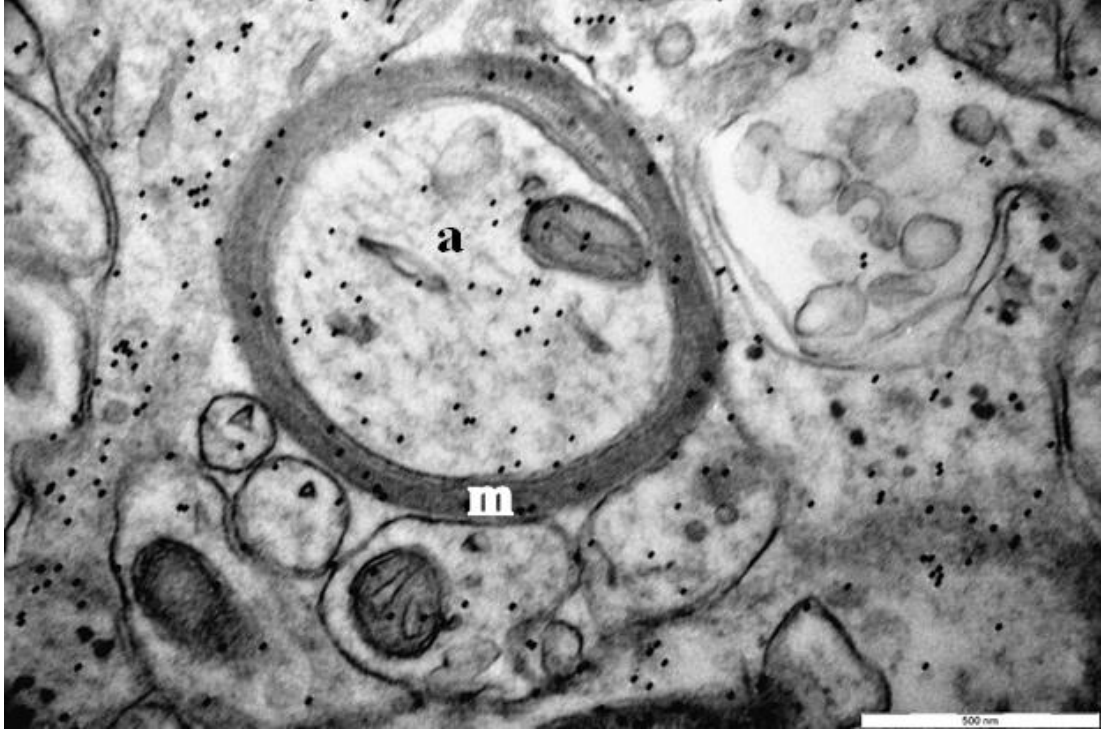
#### 4.3.2. Yalancı-opere GAERS Grubu

Yalancı-opere GAERS sıçanların korteks bölgesinde sinaps oluşturan GABAerjik akson terminallerinde yoğun, pleomorfik veziküller ve mitokondriler görüldü (Resim 9). GABA immün-altın partiküllerinin akson terminallerinin sitoplazmalarında, vezikül içerisinde, vezikül zarlarında ve mitokondrilerde bulunduğu görüldü. GABA immünreaktivitesinin dendritler üzerinde de pozitif olduğu izlendi. Miyelinli aksonların ve nöropilin düzgün yapıda olduğu görüldü (Resim 10).

Yalancı-opere GAERS grubunda akson terminali ortalama alanı  $0,835\pm 0,159 \mu\text{m}^2$ , ortalama mitokondri alanı  $0,209\pm 0,033 \mu\text{m}^2$  ve ortalama mitokondri alanı/akson terminali toplam alanı oranı  $0,211\pm 0,023$  olarak bulundu. Ortalama veziküler GABA yoğunluğu  $452,143\pm 57,750$  partikül/ $\mu\text{m}^2$ ; mitokondriyel GABA yoğunluğu  $793,437\pm 94,010$  partikül/ $\mu\text{m}^2$  ve ortalama sinaps uzunluğu  $0,236\pm 0,015 \mu\text{m}$  olarak hesaplandı.



**Resim 9.** Yalancı-opere GAERS korteksi ince kesitinde GABA immünsitokimyası. Ok: sinaps, a: akson terminali, d: dendrit, mt: mitokondri. Bar: 500 nm.

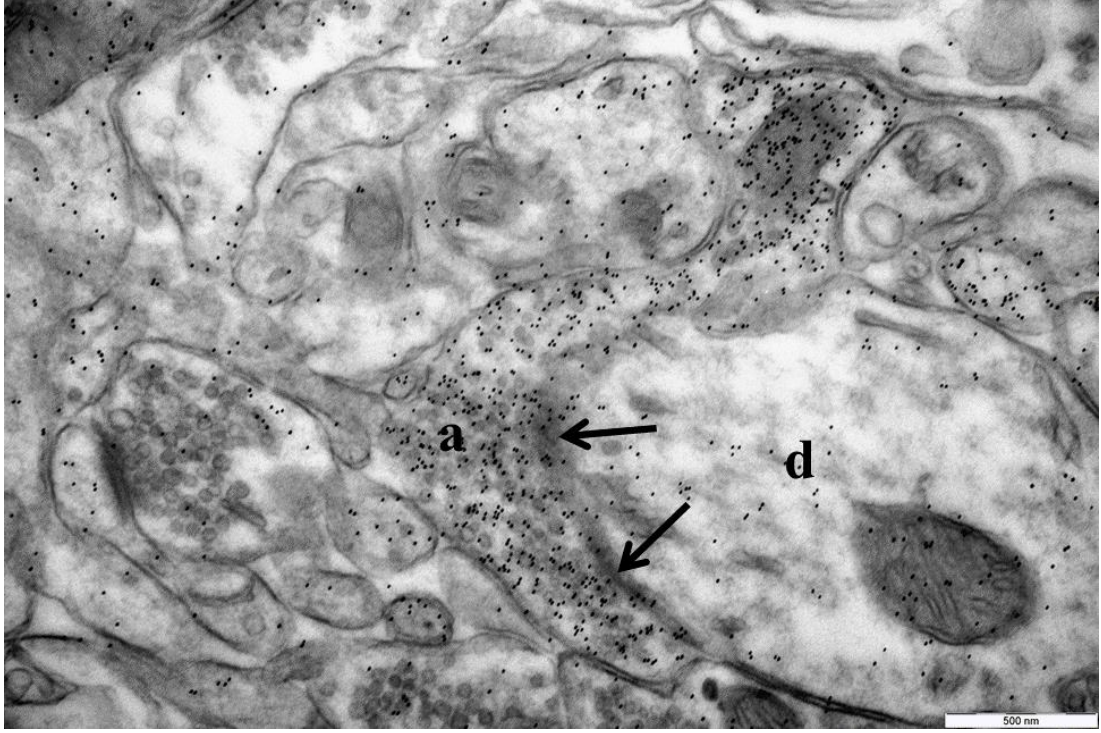


**Resim 10.** Yalancı-opere GAERS korteksi ince kesitinde GABA immünsitokimyası. Düzgün yapıda miyelinli (m) akson (a). Bar: 500 nm.

#### 4.3.3. Kindling Wistar Grubu

Kindling Wistar sıçanlarda da yalancı-opere Wistar sıçanlarda olduğu gibi korteks bölgesinde sinaps oluşturan GABA immünreaktif akson terminalleri izlendi. Bu terminallerde yoğun, pleomorfik veziküller ve mitokondriler görüldü (Resim 11). GABA immün-altın partiküllerinin akson terminallerinin sitoplazmalarında, vezikül içerisinde, vezikül zarlarında ve mitokondrilerde bulunduğu görüldü. GABA immünreaktivitesinin dendritler üzerinde de pozitif olduğu izlendi. Miyelinli aksonların miyelin kılıflarında bozulma ve nöropilde vakuolizasyon gözlemlendi (Resim 12).

Kindling Wistar grubunda akson terminali ortalama alanı  $0,881\pm 0,036 \mu\text{m}^2$ , ortalama mitokondri alanı  $0,191\pm 0,014 \mu\text{m}^2$  ve ortalama mitokondri alanı/akson terminali toplam alanı oranı  $0,204\pm 0,020$  olarak bulundu. Ortalama veziküler GABA yoğunluğu  $298,635\pm 43,630$  partikül/ $\mu\text{m}^2$ ; mitokondriyel GABA yoğunluğu  $493,730\pm 39,300$  partikül/ $\mu\text{m}^2$  ve ortalama sinaps uzunluğu  $0,458\pm 0,073 \mu\text{m}$  olarak hesaplandı.



**Resim 11.** Wistar sıçan korteksi ince kesitinde GABA immünsitokimyası. Ok: sinaps, a: akson terminali, d: dendrit. Bar: 500 nm.

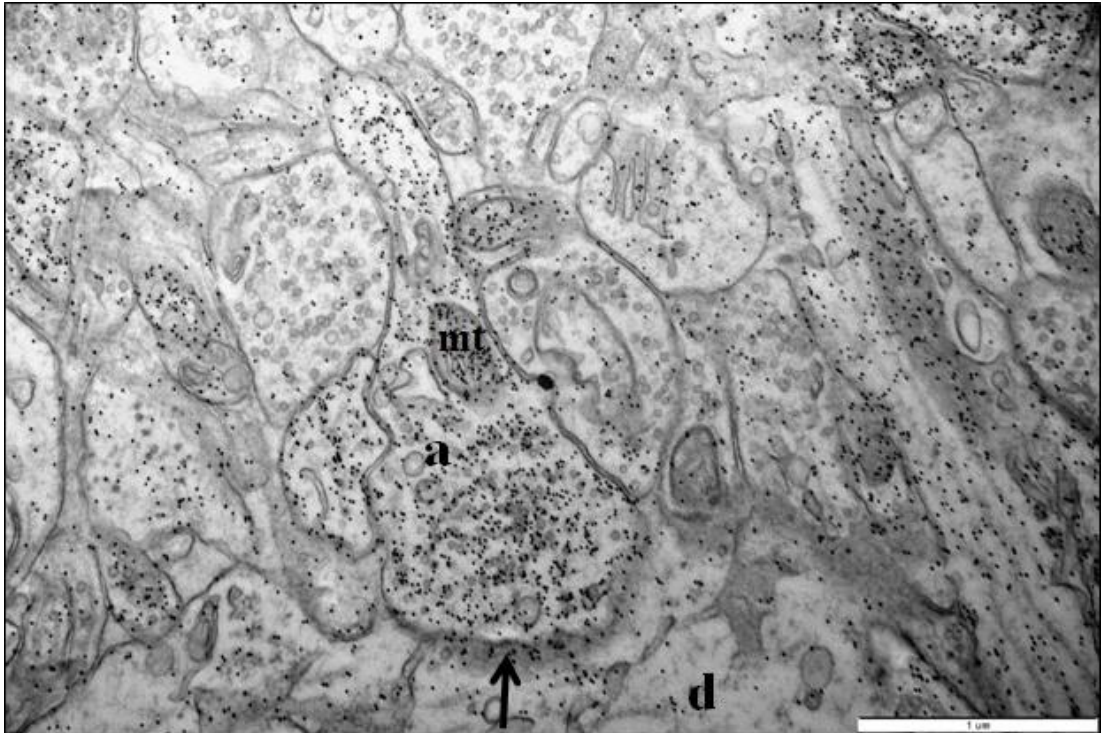


**Resim 12.** Kindling Wistar sıçan korteksi ince kesitinde GABA immünsitokimyası. Miyelin kılıfında (m) ayrılma (\*); a: akson. Bar: 500 nm.

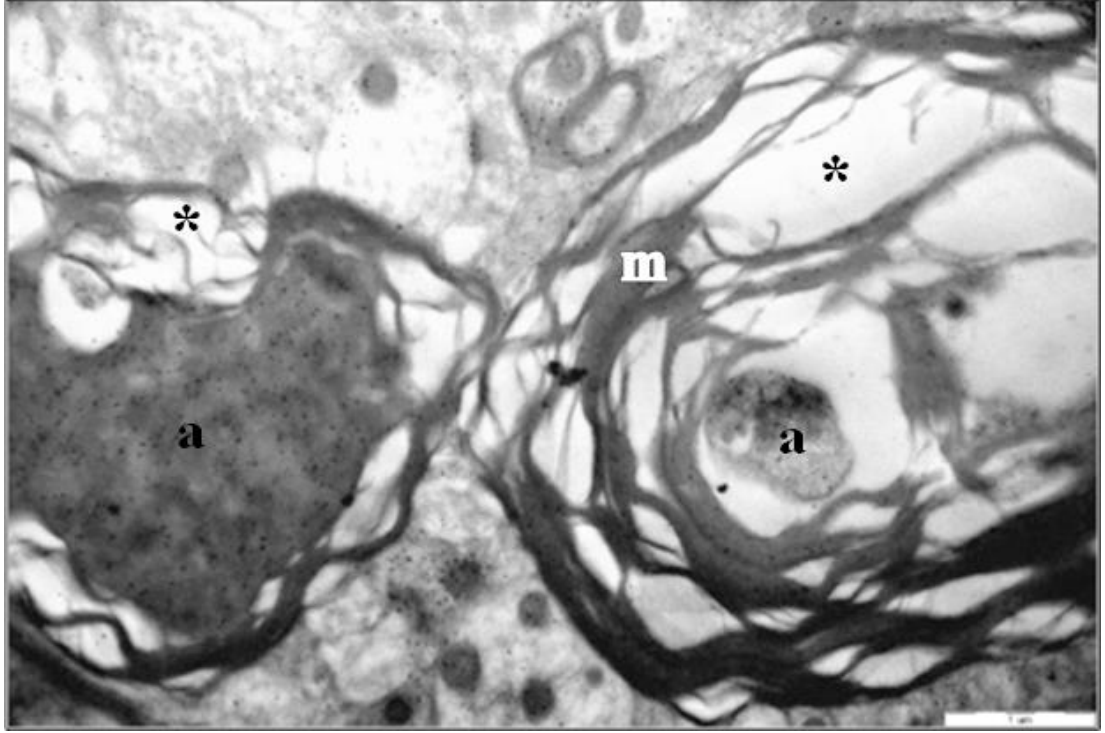
#### 4.3.4. Kindling GAERS Grubu

Kindling GAERS sıçanlarda da yalancı-opere GAERS sıçanlarda olduğu gibi korteks bölgesinde sinaps oluşturan GABA(+) akson terminalleri izlendi. Bu terminallerde yoğun, pleomorfik veziküller ve mitokondriler görüldü (Resim 13). GABA immün-altın partiküllerinin akson terminallerinin sitoplazmalarında, vezikül içerisinde, vezikül zarlarında ve mitokondrilerde bulunduğu görüldü. GABA immünreaktivitesinin dendritler üzerinde de pozitif olduğu izlendi. Miyelinli aksonların miyelin kılıflarında bozulma (Resim 14), akson dejenerasyonu ve nöropilde vakuolizasyon gözlemlendi (Resim 5).

Kindling Wistar grubunda akson terminali ortalama alanı  $0,864\pm0,054 \mu\text{m}^2$ , ortalama mitokondri alanı  $0,187\pm0,018 \mu\text{m}^2$  ve ortalama mitokondri alanı/akson terminali alanı oranı  $0,204\pm0,022$  olarak bulundu. Ortalama veziküler GABA yoğunluğu  $366,578\pm39,900$  partikül/ $\mu\text{m}^2$ ; mitokondriyel GABA yoğunluğu  $682,930\pm39,560$  partikül/ $\mu\text{m}^2$  ve ortalama sinaps uzunluğu  $0,345\pm0,038 \mu\text{m}$  olarak hesaplandı.



**Resim 13.** Kindling GAERS korteksi ince kesitinde GABA immünohistokimyası. Ok: sinaps, a: akson terminali, d: dendrit, mt: mitokondri. Bar: 1  $\mu\text{m}$ .

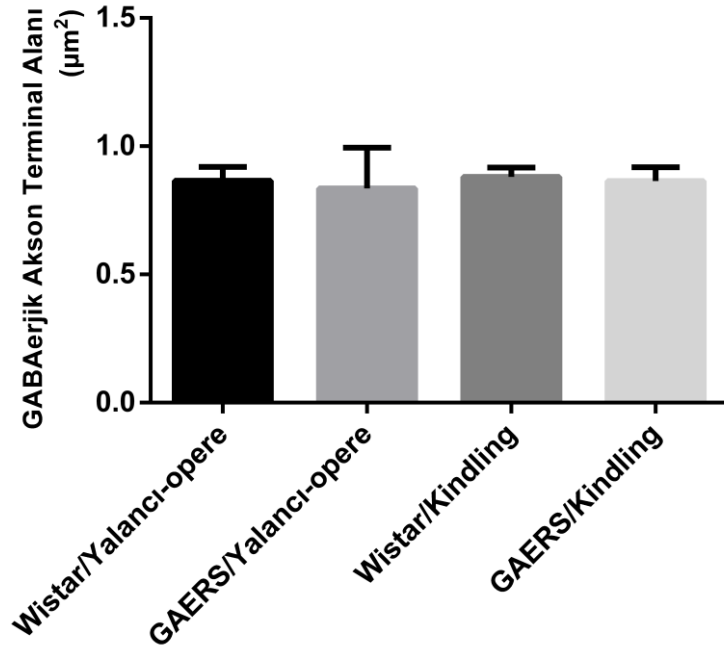


**Resim 14.** Kindling GAERS korteksi ince kesitinde GABA immünsitokimyası. Miyelin kılıfında (m) ayrılma (\*) ve akson (a) dejenerasyonu. Bar: 1  $\mu$ m.

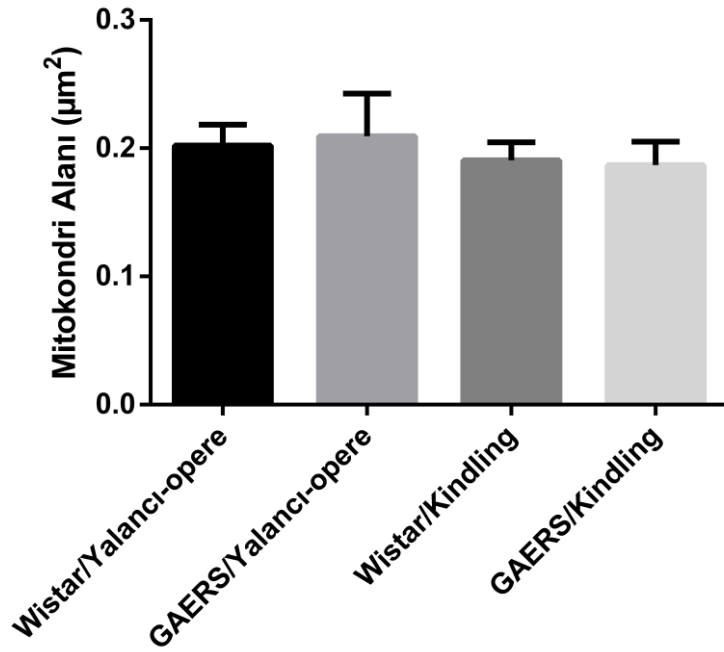
#### 4.4. İstatistiksel Analiz

Gruplar akson terminal alanı (Şekil 8), mitokondri alanı (Şekil 9) ve mitokondri alanı/akson terminal alanı oranı (Şekil 10) bakımından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı ve tüm grupların yakın değerler verdiği görüldü. Veziküler (Şekil 11) ve mitokondriyel GABA yoğunluğu (Şekil 12) karşılaştırıldığında kindling Wistar grubunda yalancı-opere Wistar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Sinaps uzunlukları ortalaması (Şekil 13) gruplar arasında kıyaslandığında kindling Wistar grubunda yalancı-opere Wistar gruba göre anlamlı artış gözlemlendi.

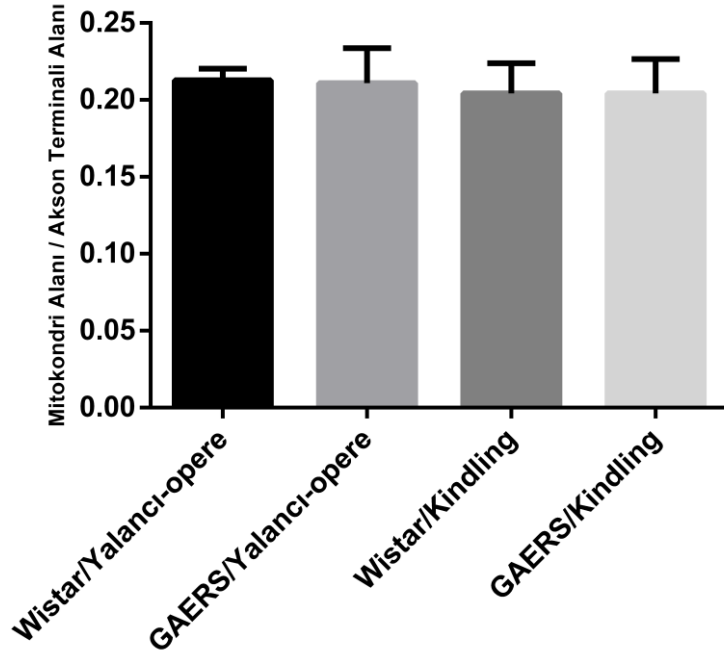




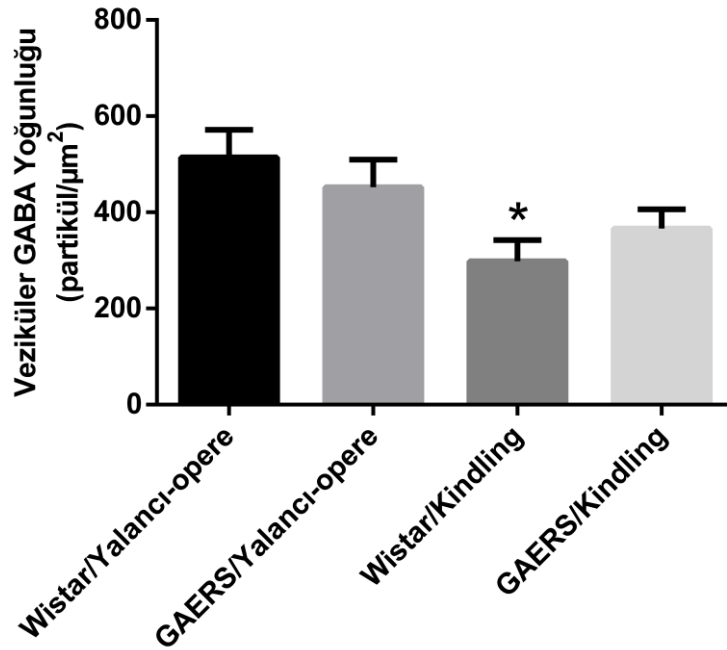
Şekil 8. Korteks bölgesinde GABAerjik akson terminali alanlarının karşılaştırılması.



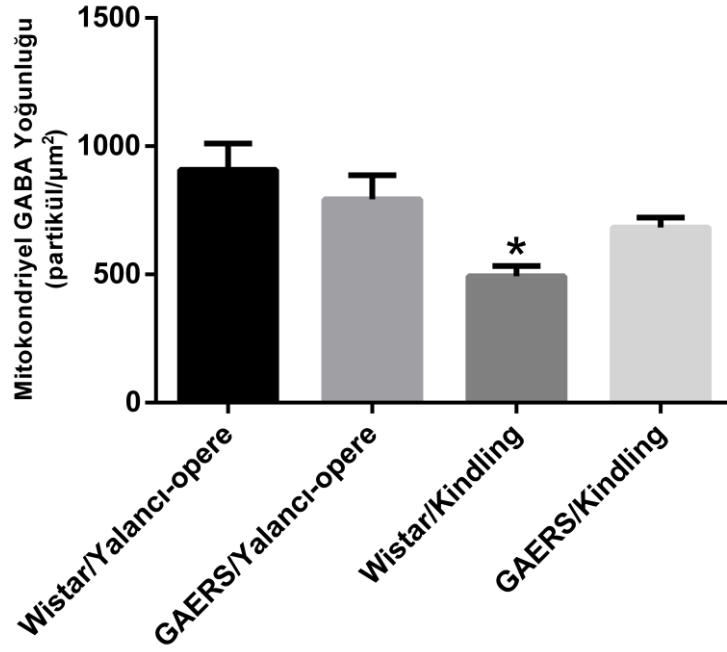
Şekil 9. Korteks bölgesinde GABAerjik akson terminallerindeki mitokondri alanlarının karşılaştırılması.



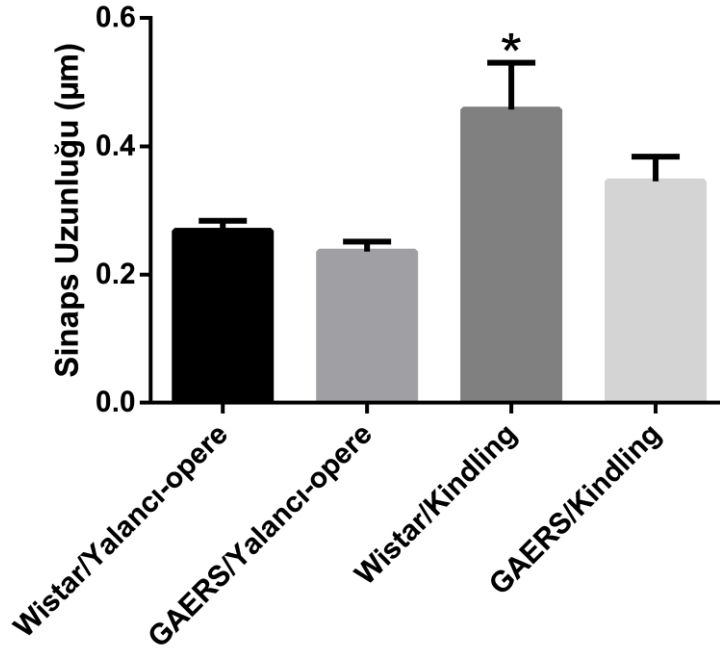
**Şekil 10.** Korteks bölgesinde mitokondri alanı/akson terminal alanı oranlarının karşılaştırılması.



**Şekil 11.** Korteks bölgesinde GABA(+) akson terminallerindeki veziküler GABA yoğunluğunun karşılaştırılması. \*p<0,05, kindling Wistar grubu ile yalancı-opere Wistar grubu kıyaslandığında.



**Şekil 12.** Korteks bölgesinde GABA immünreaktif akson terminallerindeki mitokondriyel GABA yoğunluğunun karşılaştırılması. \* $p < 0,05$ , kindling Wistar grubu ile yalancı-opere Wistar grubu kıyaslandığında.



**Şekil 13.** Korteks bölgesinde GABA(+) akson terminallerindeki sinaps uzunluğu ortalamalarının karşılaştırılması. \* $p < 0,05$ , kindling Wistar grubu ile yalancı-opere Wistar grubu kıyaslandığında.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Çalışmamızda kindling uygulaması yapılan Wistar ve GAERS grubu sıçanlarda ve yalancı-opere kontrollerinde somatosensoriyal korteks bölgesindeki GABAerjik akson terminaleri incelenmiştir. Kindling uyarıları sonucunda somatosensoriyal kortekste GABA yoğunluğunun kindling Wistar grubunda yalancı-opere Wistar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı, bu azalmanın kindling GAERS grubuna göre daha belirgin olduğu bulunmuştur. Yine sinaps uzunlukları ortalamaları kıyaslandığında kindling Wistar grubunda Wistar kontrol gruba göre anlamlı artış saptanmıştır.

Çalışmamızda GABAerjik akson terminali alan hesaplamaları bakımından tüm grupların arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular çalışmamızda birbirine eşdeğer nitelikte terminal alanlarının seçildiğini ve analizde kullanıldığını göstermektedir. Bu da kindling Wistar grubunda GABA yoğunluğunda saptadığımız azalmanın alan artışından değil, GABA'nın azalmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

GABA nörotransmitteri olan inhibitör GABAerjik nöronlar serebral korteks organizasyonunun en belirgin üyelerinden biridir. GABA-ilişkili nöro-iletideki değişimlerin epilepsi patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (Cossart ve ark., 2005; Sperk ve ark., 2004). TLE nöbetlerinde korteksin de rol aldığı bildirilmiştir. Temporal lobdaki nöbet yayılımı amigdala, hipokampus ve kortekste görülmektedir (Squire ve Zola-Morgan, 1991). TLE hastalarında ortaya çıkan nöbetlerde insular ve entorinal korteksin nöbet yayılımı üzerinde rolü olduğu gösterilmiştir (Bartolomei ve ark., 2005; Bernasconi ve ark., 1999; Bouillere ve ark., 2002; Bragin ve ark., 1999; Isnard ve ark., 2000; Ostrowsky ve ark., 2000). Çalışmamızda kindling Wistar grubunda somatosensoriyal kortekste gözlediğimiz değişiklikler, korteksin bir bölgesindeki bozukluğun diğer bölgeleri de etkiliyor olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızın bulguları Spencer'in "beynin bir bölgesindeki bozukluk diğer tüm beyin bölgelerini de etkiler" hipotezini destekler niteliktedir (Spencer, 2002). Diğer çalışmalarda TLE hastalarında kortekste nöron kaybı olduğu ve internöron dejenerasyonu olduğu tespit edilmiştir (Du ve ark., 1993; Du ve ark., 1995; Sloper ve ark., 1980). TLE'nin kimyasal kindling modelinin uygulandığı sıçanlardan elde edilen serebral korteks homojenatlarında GABA yoğunluğunun düştüğü

gösterilmiştir (Lacoste ve ark., 1988). Korazol enjeksiyonuyla farmakolojik kindling modelinin uygulandığı sıçanlarda ise sensoriyal motor kortekste post-konvülf periyotta GABA transaminaz ve glutamat dehidrojenaz aktivitesinde inhibisyon tespit edilmiştir (Kryzhanovskiï ve ark., 1986; Moiseev ve ark., 1984). Bakay ve Harris epileptik durumda GABA değerlerinde ve GABA alımında düşüş olduğunu bildirmiştir (Bakay ve Harris, 1981). Sıçan piriform korteksine genetik olarak değiştirilmiş GABA-üretici hücrelerin transplante edilmesinden sonra amigdalya elektriksel kindling uygulandığında parsiyel ve jeneralize nöbet eşiklerinin %100'e varan oranda değiştiği ve ilk jeneralize nöbete geçişin uzadığı gösterilmiştir (Gernert ve ark., 2002). Kimyasal kindling uygulanan farelere GABA agonist ve antagonistlerinin verildiği bir çalışmada ise GABA antagonisti verilen farelerin kindling sonrası epileptik durumunda güçlenme, GABA agonisti verilen farelerde ise epileptik durumda zayıflama olduğu açıklanmıştır (De Sarro ve ark., 2000). Söz konusu çalışmalar GABA'nın kindling modeliyle elde edilen epileptik durumlarda kortekste azaldığını ve GABA aktivitesinin kindling durumunda artırılması sonucunda epileptik durumda gerileme olduğunu açıklamaktadır. Bizim çalışmamızda da elektriksel kindling uygulanan Wistar gruplarda GABA yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı biçimde düştüğü gösterilmektedir ve bu bulgu bahsi geçen önceki çalışmalarla uyumludur. Korteks dokusunda yapılacak yeni moleküler ve histolojik çalışmalar epilepsiyi ortaya çıkaran durumların anlaşılmasını sağlayacaktır.

İnsan çalışmaları ve deneysel çalışmalara göre, GABA<sub>A</sub> reseptörlerindeki moleküler ve genetik değişimlerin saptanması genetik absans epilepsi nöbetlerinin sebeplerinin anlaşılmasına önemli katkı sağlayacaktır (Bessaïh ve ark., 2006; Gardiner, 2005; Noebels, 2003). Genetik absans epilepsi modeli olan GAERS'lerde talamustan ve serebral korteksten hazırlanan sinaptozomlarda yapılan bir çalışmada kortekste ve talamusta postsinaptik membranda GABA alımının azaldığı, fakat sadece talamusta anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (Sutch ve ark., 1999). Diğer bir çalışmada ise GAERS sensoriyal motor kortekslerinde GABA<sub>A</sub> alt ünitesi olan  $\beta_2$ - $\beta_3$ 'lerin sayısındaki azalmaya bağımlı olarak GABA<sub>A</sub> reseptörlerinde düşüş gözlenmiştir (Spreafico ve ark., 1993). GABA<sub>A</sub> antagonistleri enjekte edilen GAERS ve kontrol sıçanlarda, GAERS'lerde kontrollere göre konvulziyonlardaki artışın daha

yüksek olduğu saptanmıştır (Vergnes ve ark., 2000). Yine GAERS korteksinde ve talamusunda mikrodializ yöntemiyle yapılan GABA ölçümlerinde ise kortekste GABA seviyelerinde düşüş bulunmuştur fakat bu düşüşün kontrol sıçanların değerleriyle ciddi bir fark oluşturmadığı söylenmiştir (Touret ve ark., 2007). Başka bir absans epilepsi modeli olan  $\gamma$ -hidroksibütirik asit (GHB) modelinde yapılan bir çalışmada da absans epilepsi durumunda serebral kortekste GABA seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (Hu ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda ise yalancı-opere GAERS ve yalancı-opere Wistar sıçanlar arasında karşılaştırma yapıldığında GAERS'lerde GABA seviyesinin daha düşük olduğu fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bahsedilen daha önceki çalışmalardaki bulgularla uyumludur ve benzer niteliktedir.

GABA reseptörleri memeli beyindeki sinaptik inhibisyona aracılık etmektedir ve GABAerjik inhibisyon glutamerjik sinapsların aktivasyonunu düzenlemektedir (McCormick, 1989; Otis ve Trussell, 1996). Epileptik durumda simetrik sinaps sayısında düşüş ve asimetrik sinaps sayısında artış olduğu gösterilmiştir (Ribak ve ark., 1982). Yapılan başka çalışmalarda ise epileptik durumda inhibitör sinapsların sayısının azaldığı fakat eksitator sinapsların sayısında artış olduğu, bununla birlikte inhibitör sinapslardaki nörotransmitter yoğunluğunda artış olduğu belirlenmiştir (Marco ve ark., 1997; Marco ve DeFelipe, 1997). Hipokampal dentat girusta uzun-dönem potensiyasyon durumunda terminallerdeki sinaps boyutlarında artış olduğu gösterilmiştir (Desmond ve Levy, 1988). Yine sıçanlarda yapılan bir çalışmada epileptik durumda kontrol grubuna göre akson terminali aktif bölgesindeki sinaps uzunluğunun arttığı gösterilmiştir (Pierce ve Milner, 2001). Ayrıca sinaps boyutuyla sinapsın aktif bölgesinde tutunan vezikül sayısının doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (Schikorski ve Stevens, 1997). Çalışmamızda sinaps uzunluklarının ortalaması karşılaştırıldığında kindling Wistar grubunda yalancı-opere Wistar kontrol grubuna göre anlamlı oranda artış görülmüştür. Çalışmamız epileptik durumda terminallerin aktif bölgesinde sinaps uzunluklarındaki artışın gösterildiği diğer çalışmalarla uyumludur. Daha önceki çalışmaların ve bizim çalışmalarımızın bulguları; epileptik durumlarda inhibitör sinapsların sayısındaki azalmanın, sinaps uzunluğu, sinaptik aralıktaki

nörotransmitter yoğunluğu ve sinaptik vezikül sayısındaki artış ile dengelenmeye çalışıldığını düşündürmektedir.

Amigdalaya uygulanan elektriksel kindlingin piriform kortekste GABAerjik nöronlarda önemli miktarda azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (Lehmann ve ark., 1998). Yine kindling modelinin uygulanmasıyla kortekste nöron ölümüne bağlı olarak astrogliozis ve mikroglia aktivasyonunda artış görülmektedir (Löscher ve Ebert, 1996). Somatosensoriyal korteks ve ventrobazal talamusta konfokal mikroskopi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise GAERS'lerle kontrol sıçanlar arasında herhangi bir nörolojik anormallik ya da yapısal değişim gözlenmemiştir (Bessaïh ve ark., 2006). Yine evre 2 nöbet düzeyinde bırakılacak şekilde kindling uygulanan GAERS ve epileptik olmayan sıçanlarda lokal serebral kan akışının kontrol gruplarına göre yükseldiği bildirilmektedir (Çarçak ve ark., 2009). Söz konusu çalışmalarda bulgulara bakıldığında absans epilepsi modeli olan yalancı-opere GAERS'lerde ciddi bir morfolojik fark görülmezken, temporal lob epilepsi modeli olan kindling uygulanan GAERS grubunda GABAerjik nöron kaybı, astrosit ve mikroglia sayısında artış, serebral bölgeye kan akışının artması gibi beyin hasarıyla ilişkili durumların ortaya çıktığı gözlenmektedir. Çalışmamızda yaptığımız ince-yapısal incelemelerde ise yalancı-opere GAERS ve Wistar suşları arasında önemli bir yapısal fark görülmemesine rağmen, kindling uygulanan gruplarda miyelin yapısında bozulmalar ve nöropilde vakuolizasyon gözlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular önceki çalışmalarla da uyumluluk göstermektedir.

Kindling uyarısı verilen Wistar ve GAERS sıçanlarda yapılan bir çalışmada GAERS'lerin kindling modeline karşı bir direnç gösterdikleri belirtilmiştir. Absans epilepsinin nöronal yollarıyla TLE'nin nöronal yollarının genetik absans epilepsili sıçanlarda zıt devre sistemleri kullanıyor olabileceği ve söz konusu durumun absans epilepsi nöbetleri görülen bireylerde sekonder jeneralize epilepsiye karşı direnç meydana gelmesinden sorumlu olabileceği öne sürülmektedir (Eskazan ve ark., 2002). Yine GAERS'lerde DDD'yi baskılayan etosüksimid enjeksiyonu gerçekleştirildiğinde GAERS'lerin kindling uygulamasına karşı Wistar sıçanlar gibi tepki verdiği gösterilmiştir (Aker ve ark., 2010). Bir başka absans epilepsi modeli olan WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo from Rijswijk) sıçanların da kindling

uygulandığında direnç gösterdikleri gözlenmiştir (Aker ve ark., 2006; Onat ve ark., 2007). Yine hem GAERS hem de WAG/Rij suşu sıçanların korteksine kindling uyarısı verilen bir çalışmada ise kortikal kindling uygulanması durumunda da kindling direncinin ortaya çıktığı tespit edilmiştir (Akman ve ark., 2010). Çalışmamızda Wistar suşu sıçanlarda GAERS suşu sıçanlara oranla kindling uyarısı verildikten sonra GABA yoğunluklarında çok daha belirgin bir düşüş gözlenmiştir ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu anlamlı düşüş Wistar suşunun kindlinge duyarlı oluşuyla paralellik göstermektedir. Kindling GAERS grubunda GABA yoğunluğunda anlamlı bir düşüş olmayışı ise bu suşun kindlinge direnç mekanizmalarıyla ilişkili olabilir. Ortalama sinaps uzunlukları karşılaştırıldığında; kindling Wistar grubunda yalancı-opere Wistar grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir. Bu artış, yine bu grupta saptadığımız GABA azalması ile uyumlu bir bulgudur. Kindling GAERS grubunda ise yalancı-opere GAERS grubuna göre sinaps uzunluğunda artış eğilimi görülmüş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Kindling Wistar ve kindling GAERS grupları kıyaslandığında, kindling Wistar grubunda artış eğilimi saptanmış, ancak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda kindling GAERS grubunda anlamlı artış göstermeyen sinaps uzunluğu değerleri ve yine anlamlı azalma göstermeyen GABA yoğunluğu bu suşun kindling direnç mekanizmalarını aydınlatmada literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak; somatosensoriyal kortekste kindling gruplarında kontrol gruplarına göre GABA yoğunluğunda düşüş olması, daha önceki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. GAERS'lerde ise bu düşüş belirgin değildir; bu da bu suşun kindlinge direncini, dolayısıyla absans epilepsi hastalarında TLE'nin nadir olarak görülmesinin anlaşılmasına katkı sağlar niteliktedir. TLE'de somatosensoriyal kortekste GABA seviyesi yüksek tutularak benzer bir durumun oluşturulduğu ileri deneysel çalışmalar ile epileptik nöbet eşiğinin değişip değişmeyeceği araştırılmalıdır. Bunun yanı sıra, epileptik durumlarda aktif bölgelerdeki sinaps uzunluğu artışıyla terminallerden daha fazla GABA salınıyor olabilir ve bu da terminal içindeki GABA yoğunluğunda düşüş ile sonuçlanabilir. Bahsi geçen çalışmalar göz önüne alındığında, çalışmamızdaki GABA yoğunluğu ve sinaps uzunluğu değişimleri arasındaki farklılıklar, absans ve TLE arasındaki birbiriyle ilişkili olduğu düşünülen zıt nöronal yolları veya GAERS'lerin kindlinge direnç



mekanizmalarını yansıtır olabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ileride absans ve TLE karşılaştırmalı çalışmalarında epileptik mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sunacaktır. Çalışmamız epileptik sürecin anlaşılması ve epilepsi tedavisine yönelik klinik çalışmalar için katkı sunması bakımından önem taşımaktadır.

## **6. KAYNAKLAR**

Aker RG, Tezcan K, Çarçak N, Sakallı E, Akın D, Onat FY. Localized cortical injections of ethosuximide suppress spike-and-wave activity and reduce the resistance to kindling in genetic absence epilepsy rats (GAERS). *Epilepsy Res.* 2010; 89(1):7–16.

Aker RG, Yananli HR, Gurbanova AA, Özkaynakçı, Ateş N, Luijtelaar GV, Onat FY. Amygdala kindling in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47(1):33-40.

Akman O, Karson A, Aker RG, Ates N, Onat FY. Perirhinal cortical kindling in rats with genetic absence epilepsy. *Neurosci Lett.* 2010; 479(1):74–78.

Alloway KD, Johnson MJ, Wallace MB. Thalamocortical interactions in the somatosensory system: interpretations of latency and cross-correlation analyses. *J Neurophysiol.* 1993; 70:892-908.

Avanzini G, Panzica F, de Curtis M. The role of the thalamus in vigilance and epileptogenic mechanisms. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111:19-26.

Bakay RAE, Harris AB. Neurotransmitter, receptor and biochemical changes in monkey cortical epileptic foci. *Brain Res.* 1981; 206(2):387-404.

Bartolomei F, Khalil M, Wendling F, Sontheimer A, Régis J, Ranjeva JP, Guye M, Chauvel P. Entorhinal cortex involvement in human mesial temporal lobe epilepsy: An electrophysiologic and volumetric study. *Epilepsia.* 2005; 46(5):677–687.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Synaptic transmission. In: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, eds. *Neuroscience: Exploring the Brain.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007a, p:101-132.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. The somatic sensory system. In: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, eds. *Neuroscience: Exploring the Brain.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007b, p:387-422.

Becker A, Grecksch G, Brosz M. Antiepileptic drugs - Their effects on kindled seizures and kindling-induced learning impairments. *Pharmacol Biochem Be.* 1995; 52(3):453–459.

Bernasconi N, Bernasconi A, Andermann F, Dubeau F, Feindel W, Reutens DC. Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy: A quantitative MRI study. *Neurology.* 1999; 52(9):1870-1876.

Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? *Epilepsy Behav.* 2009; 14(Suppl 1):32-37.

Bessaïh T, Bourgeois L, Badiu CI, Carter DA, Toth TI, Ruano D, Lambolez B, Crunelli V, Leresche N. Nucleus-specific abnormalities of GABAergic synaptic transmission in a genetic model of absence seizures. *J Neurophysiol.* 2006; 96(6):3074-3081.

Bilginer B, Akalan N. Temporal lobe epilepsies. *Türk Nöroşir Derg.* 2006; 16(3):156-159.

Bouillere V, Dupont S, Spelle L, Baulac M, Samson Y, Semah F. Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy: A positron emission tomography study. *Ann Neurol.* 2002; 51:202–208.

Boussara J, Pinault D, Deschênes M. Corticothalamic projections from the cortical barrel field to the somatosensory thalamus in rats: a single-fibre study using biocytin as an anterograde tracer. *Eur J Neurosci.* 1995; 7:19-30.

Bragin A, Engel JJr, Wilson CL, Fried I, Mathern GW. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia.* 1999; 40(2):127–137.

Burkhalter A, Charles V. Organization of local axon collaterals of efferent projection neurons in rat visual cortex. *J Comp Neurol.* 1990; 302:920-934.

Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R, Shields WD. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46(5):720-730.

Caplan R, Siddarth P, Stahl L, Lanphier E, Vona P, Gurbani S, Koh S, Sankar R, Shields WD. Childhood absence epilepsy: Behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*. 2008; 49(11):1838-1846.

Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17:161–164.

Chebib M, Johnston GAR. The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. *Clin Exp Pharmacol P*. 1999; 26:937-940.

Chmielowska J, Carvell G, Simons DJ. Spatial organization of thalamocortical and corticothalamic projection system in the rat SmI barrel cortex. *J Comp Neurol*. 1989; 285:325-338.

Cossart R, Bernard C, Ben-Ari Y. Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsy. *Trends Neurosci*. 2005; 28:108–115.

Çarçak N, Ferrandon A, Koning E, Aker RG, Özdemir O, Onat FY, Nehling A. Effect of stage 2 kindling on local cerebral blood flow rates in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(1):33-43.

D'Amore V, von Randow C, Nicoletti F, Ngomba RT, Luijtelaar VG. Anti-absence activity of mGlu1 and mGlu5 receptor enhancers and their interaction with a GABA reuptake inhibitor: Effect of local infusions in the somatosensory cortex and thalamus. *Epilepsia*. 2015; 56(7):1141-1151.

Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes A, Marescaux C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in rat. *Prog Neurobiol*. 1998; 55:27-57.

De Sarro G, Palma E, Costa N, Marra R, Gratteri S, De Sarro A, Rotiroti D. Effects of compounds acting on GABA(B) receptors in the pentylenetetrazole kindling model of epilepsy in mice. *Neuropharmacology*. 2000; 39(11):2147-2161.

Delgado JMR, Sevillano M. Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat. *Electroenceph clin Neurophys*. 1961; 13:722-733.

Desmond NL, Levy WB. Synaptic interface surface area increases with long-term potentiation in the hippocampal dentate gyrus. *Brain Res*. 1988; 453(1-2):308–314.

Dichter MA. Models of epileptogenesis in adult animals available for antiepileptogenesis drug screening. *Epilepsy Res*. 2006; 68(1):31-35.

Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Pediatr Clin North Am*. 1989; 36(2):265-279.

Du F, Eid T, Lothman EW, Kohler C, Schwarcz R. Preferential neuronal loss in layer III of the medial entorhinal cortex in rat models of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*. 1995; 6301-6313.

Du F, Whetsell WOJr, Abou-Khalil B, Blumenkopf B, Lothman EW, Schwarcz R. Preferential neuronal loss in layer III of the entorhinal cortex in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1993; 16(3):223-233.

Duffy JD. The shifting paradigm of epilepsy. In: McConell HW, Snyder PJ, eds. *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy*. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc; 1998; p:1-14.

Duncan JS. Idiopathic generalized epilepsies with typical absences. *J Neurol*. 1997; 244:403-411.

Duron RM, Medina MT, Martinez-Juarez IE, Bailey JN, Perez-Gosiengfiao KT, Ramos-Ramirez R, López-Ruiz M, Alonso ME, Ortega RHC, Pascual-Castroviejo I, Machado-Salas J, Delgado-Escueta AV. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46(Suppl 9):34–47.

Engel JJr. Concepts of epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36(suppl 1):523-529.

Engel JJr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996; 26:141 – 150.

Engel JJr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44(6):741-751.

Eskazan E, Onat FY, Aker R, Oner G. Resistance to propagation of amygdaloid kindling seizures in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43(10):1115-1119.

Fariello RG, Golden GT. The THIP-induced model of bilateral synchronous spike and wave in rodents. *Neuropharmacology*. 1987; 26:161-165.

Fisher PD, Sperber EF, Moshe SL. Hippocampal sclerosis revisited. *Brain Dev*. 1998; 20:563–573.

Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*. 1989; 14:245-278.

Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia*. 2005; 46(Suppl 11):18-27.

French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. 1993; 34(6):774-80.

Fromm GH. Role of inhibitory mechanisms in staring spells. *J Clin Neurophysiol*. 1986; 3:297-311.

Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46(Suppl 9):15-20.

Geller EB, Lancman ME, Van Ness P. Coexistence of generalized and partial epilepsies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995; 95:17.

Gernert M, Thompson KW, Löscher W, Tobin AJ. Genetically engineered GABA-producing cells demonstrate anticonvulsant effects and long-term transgene expression when transplanted into the central piriform cortex of rats. *Exp Neurol.* 2002; 176(1):183-92.

Gilbert TH, Corley SM, Teskey GC. Conventional anticonvulsant drugs in the guinea pig kindling model of partial seizures: effects of acute phenobarbital, valproate, and ethosuximide. *Exp Brain Res.* 2002; 146(3):336-344.

Gloor P, Fariello RG. Generalized epilepsy: Some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci.* 1988; 11:63-68.

Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature.* 1967; 214:1020-1021.

Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol.* 1969; 25:295-330.

Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Di Bartolo RM, Bazzotti S, Morgese G, Balestri P. Childhood absence epilepsy: Evolution and prognostic factors. *Epilepsia.* 2005; 46(11):1796-1801.

Harvey AS, Berkovic SF, Wrennall JA, Hopkins IJ. Temporal lobe epilepsy in childhood: Clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology.* 1997; 49:960-968.

Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, Shabtai E, Kishon-Rabin L, Gadoth N. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47(2):126-132.

Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EK, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy: A population based study in Rochester, Minnesota. *Neurology.* 2011; 76(1):23–27.

Hu RQ, Banerjee PK, Snead III OC. Regulation of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) release in cerebral cortex in the  $\gamma$ -hydroxybutyric acid (GHB) model of absence seizures in rat. *Neuropharmacology*. 2000; 39(3):427-439.

Isnard J, Guénot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguière F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2000; 48:614-623.

Jafarian M, Karimzadeh F, Alipour F, Attari F, Lotfinia AA, Speckmann EJ, Zarrindast MR, Gorji A. Cognitive impairments and neuronal injury in different brain regions of a genetic rat model of absence epilepsy. *Neuroscience*. 2015; 298:161-70.

Johnston GAR. GABA<sub>A</sub> receptor pharmacology. *Pharmacol Ther*. 1996; 69:173-98.

Jones EG. The thalamus. In: Emson PC, eds. *Chemical Neuroanatomy*. New York: Raven Press; 1985, p:257-293.

Kerr DI, Ong J. GABA<sub>B</sub> receptors. *J Pharmacol Ther*. 1995; 67:187-246.

Klaassen A, Glykys J, Maguire J, Labarca C, Mody I, Boulter J. Seizures and enhanced cortical GABAergic inhibition in two mouse models of human autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *PNAS*. 2006; 103(50):19152–19157.

Koutroumanidis M, Hennessy M, Elwes RD. Coexistence of temporal lobe and idiopathic generalized epilepsies. *Neurology*. 1999; 53:490-495.

Kryzhanovskii GN, Moiseev IN, Shandra AA, Makul'kin RF, Godlevskii LS. Changes in the dehydrogenase and GABA transaminase activity in the cerebral cortex during corazol kindling. *Biull Eksp Biol Med*. 1986; 101(1):13-5.

Lacoste L, Bartolucci S, Lapointe J. Pentylenetetrazole inhibits glutamate dehydrogenase and aspartate aminotransferase, and stimulates GABA aminotransferase in homogenates from rat cerebral cortex. *Can J Physiol Pharmacol*. 1988; 66(9):1135-1138.



- Lehmann H, Ebert U, Löscher W. Amygdala-kindling induces a lasting reduction of GABA-immunoreactive neurons in a discrete area of the ipsilateral piriform cortex. *Synapse*. 1998; 29:299-309.
- Levav M, Mirsky AF, Herault J, Xiong L, Amir N, Andermann E. Familial Association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2002; 24(3):311-326.
- Lewis DV. Losing neurons: Selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*. 2005; 46(Suppl 7):39-44.
- Liu X, Wen F, Yang J, Chen L, Wei YQ. A review of current applications of mass spectrometry for neuroproteomics in epilepsy. *Mass Spectrom Rev*. 2010; 29(2):197-246.
- Liu Z, Mikati M, Holmes GL. Mesial temporal sclerosis: Pathogenesis and significance. *Pediatr Neurol*. 1995; 12:5-16.
- Löscher W, Ebert U. The role of the piriform cortex in kindling. *Prog Neurobiol*. 1996; 50(5-6):427-481.
- Löscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: Innovative strategies. *Epilepsy Res*. 2006; 69(3):183-272.
- Lu SM, Lin RCS. Thalamic afferents of the rat barrel cortex: a light- and electron-microscopic study using phaseolus vulgaris leucoagglutinin as an anterograde tracer. *Somatosens Mot Res*. 1993; 10:1-16.
- MacAllister WS, Schaffer SG. Neuropsychological deficits in childhood epilepsy syndromes. *Neuropsychol Rev*. 2007; 17(4):427-444.
- Macdonald R, Olsen RW. GABA<sub>A</sub> receptor channels. *Annu Rev Neurosci*. 1994; 17:569-602.

Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis-origins and imaging. *Epilepsia*. 2012; 53(Suppl 4):19-33.

Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*. 1997; 14(3):147-186.

Marco P, DeFelipe J. Altered synaptic circuitry in the human temporal neocortex removed from epileptic patients. *Exp Brain Res*. 1997; 114(1):1-10.

Marco P, Sola RG, Cajal SRY, DeFelipe J. Loss of inhibitory synapses on the soma and axon initial segment of pyramidal cells in human epileptic peritumoural neocortex: Implications for epilepsy. *Brain Res Bull*. 1997; 44(1):47-66.

Marescaux C, Micheletti G, Vergnes M, Depaulis A, Rumbach L, Warter JM. A model of chronic spontaneous petit mal-like seizures in the rat: comparison with pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsia*. 1984; 25:326-331.

Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg - A review. *J Neural Transm*. 1992; 35:37-69.

Mathern GW, Babb TL, Leite JP, Pretorius JK, Yeoman KM, Kuhlman PA. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996; 26:151-161.

Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, Melendez M, Levesque MF. The pathophysiologic relationships between lesion pathology, intracranial EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1995; 21:133-147.

McCormick DA. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1989; 62:1018-1027.

McNamara OJ, Byrne MC, Dasheiff RM, Fitz JG. The kindling model of epilepsy: A review. *Prog Neurobiol*. 1980; 15(2):139-159.

- Meldrum BS. The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurology*. 1994; 44:14-23.
- Mescher LA. Nerve tissue & the Nervous system. In: Mescher LA, eds. *Junqueira's Basic Histology*, 13th ed. United States: McGraw-Hill Education; 2013, p:160-187.
- Micheletti G, Vergnes M, Marescaux C, Depaulis A, Rumbach L, Warter JM. Antiepileptic drugs evaluation in a new animal model: spontaneous petit mal epilepsy in rat. *Arzneimittelforschung*. 1985; 35:483-485.
- Mirsky AF, Duncan CC, Myslobodsky MS. Petit mal epilepsy: a review and integration of recent information. *J Clin Neurophysiol*. 1986; 3:179-208.
- Moiseev IN, Shandra AA, Godlevskiĭ LS. Cytophotometric study of changes in glutamate dehydrogenase and GABA transaminase in the cerebral cortex during corazole kindling. *Biull Eksp Biol Med*. 1984; 97(4):418-420.
- Myslobodsky MS. Petit mal epilepsy: Too little or too much GABA? In: Fariello RG, Morselli PLV, Lloyd KG, Quesney LF, Engel JJr, eds. *Neurotransmitter, Seizures and Epilepsy II*. New York: Raven Press; 1984, p:337-345.
- Noebels JL. The biology of epilepsy genes. *Annu Rev Neurosci*. 2003; 26:599–625.
- Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, Sabaz M, Lawson JA. Memory function in childhood epilepsy syndromes. *J Paediatr Child H*. 2004; 40:20-27.
- Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: A population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2006; 47(3):626–630.
- Olsen RW. Progress in epilepsy research, GABA and epileptogenesis. *Epilepsia*. 1997; 38:399-407.

Onat FY, Aker RG, Gurbanova AA, Ateş N, Luijtelaar GV. The effect of generalized absence seizures on the progression of kindling in the rat. *Epilepsia*. 2007; 48(Suppl 5):150–156.

Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guénot M, Fischer C, Mauguière F. Functional mapping of the insular cortex: Clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41(6):681-686.

Otis TS, Trussell LO. Inhibition of transmitter release shortens the duration of the excitatory synaptic current at a calyceal synapse. *J Neurophysiol*. 1996; 76:3584-3588.

Ott D, Siddarth P, Gurbani S, Koh S, Tournay A, Shields WD, Caplan R. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: Unmet psychiatric need. *Epilepsia*. 2003; 44(4):591–597.

Ovalle WK, Nahirney PC. Nervous Tissue. In: Ovalle WK, Nahirney PC, eds. *Netter's Essential Histology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013, p:101-130.

Öztaş B. Konvulsiyonların etyopatogenezinin nöron düzeyinde yaklaşım. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1986; XXIII/1-2.

Pavone P, Bianchini R, Trifiletti RR, Incorpora G, Pavone A, Parano E. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology*. 2001; 56(8):1047-1051.

Pierce JP, Milner TA. Parallel increases in the synaptic and surface areas of mossy terminals following seizure induction. *Synapse*. 2001; 39:249-256.

Plioplys S, Dunn DW, Caplan R. 10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy. *J Am Acad Child Psy*. 2007; 46(11):1389-1402.

Racine RJ, Burham WM. The kindling model. In: Schwartzkroin PA, Wheal HV, eds. *Electrophysiology of Epilepsy*. London: Academic Press; 1984, p:153-171.

Ribak CE. Epilepsy and the cortex: anatomy. In: Peters A, eds. Cerebral cortex. New York: Plenum; 1991, p:427-483.

Ribak CE, Bradburne RM, Harris AB. A preferential loss of GABAergic, symmetric synapses in epileptic foci: A quantitative ultrastructural analysis of monkey neocortex. *J Neurosci.* 1982; 2(12):1725-35.

Ross MH, Pawlina W. Nervous Tissue. In: Ross MH, Pawlina W, eds. *Histology: A Text And Atlas*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, p:360-362.

Sato M, Racine RJ, McIntyre DC. Kindling: basic mechanisms and clinical validity. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 1990; 76:459-472.

Schikorski T, Stevens CF. Quantitative ultrastructural analysis of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci.* 1997; 17(15):5858-5867.

Schuele SU, Luders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol.* 2008; 7(6):514-24.

Schwartz RD. The GABA<sub>A</sub> receptor-gated ion channel: biochemical and pharmacological studies of structure and function. *Biochem Pharmacol.* 1988; 37:3369-3375.

Sherman SM, Guillery RW. Functional organization of thalamocortical relays. *J Neurophysiol.* 1996; 76:1367-1395.

Sinclair DB, Unwala H. Absence epilepsy in childhood: electroencephalography (EEG) does not predict outcome. *J Child Neurol.* 2007; 44:591-597.

Sloper JJ, Johnson P, Powell TPS. Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infant monkeys following controlled hypoxia: a possible cause of epilepsy. *Brain Res.* 1980; 198(1):204-209.

Snead III OC. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann Neurol.* 1995; 37:146-157.

Snead III OC, Hosey LC. Exacerbation of seizures in children by carbamazepine. *N Engl J Med.* 1985; 313:916-921.

Snead OC III. Gamma-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: Further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia.* 1988; 29:361-368.

Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia.* 2002; 43(3):219-27.

Sperk G, Furtinger S, Schwarzer C, Pirker S. GABA and its receptors in epilepsy. *Adv Exp Med Biol.* 2004; 548:92-103.

Spreafico R, Mennini T, Danober L, Cagnotto A, Regondi MC, Miari A, De Blas A, Vergnes M, Avanzini G. GABA<sub>A</sub> receptor impairment in the genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (GAERS): an immunocytochemical and receptor binding autoradiographic study. *Epilepsy Res.* 1993; 15(3):229-238.

Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science.* 1991; 253(5026):1380-1386.

Stefan H, Lopes da Silva FH, Löscher W, Schmidt D, Perucca E, Brodie MJ, Boon PA, Theodore WH, Moshé SL. Epileptogenesis and rational therapeutic strategies. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113(3):139-55.

Sutch RJ, Davies CC, Bowery NG. GABA release and uptake measured in crude synaptosomes from Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS). *Neurochem Int.* 1999; 34(5):415-425.

Sysoeva MV, Lüttjohann A, Luijtelaar GV, Sysoev IV. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges. *Neuroscience.* 2015; 314:75-89.

Touret M, Parrot S, Denoroy L, Belin MF, Didier-Bazes M. Glutamatergic alterations in the cortex of genetic absence epilepsy rats. *BMC Neurosci.* 2007; 8:69.

Trescher WH, Lesser RP. The Epilepsies. Bradley W, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. *Neurology in Clinical Practice*. Boston: Butterworth Heinemann; 2000, s. 1745-1779.

Üzüm G. Epileptik nöbet oluşumunda hücrenel mekanizmalar. *İst. Tıp Fak. Mecmuası*, 1998; 61(4):512-516.

Valentin A, Hindocha N, Osei-Lah A, Fisniku L, McCornick D, Asherson P, Moran N, Makoff A, Nashef L. Idiopathic generalized epilepsy with absences: Syndrome classification. *Epilepsia.* 2007; 48(11):2187-2190.

Vergnes M, Marescaux C. Pathophysiological mechanisms underlying genetic absence epilepsy in rats. In: Malafosse A, Hirsch E, Marasceux C, Broglin D, Bernasconi R, eds. *Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetic Aspects*. London: Libbey; 1994, p:151-168.

Vergnes M, Boehrer A, Reibel S, Simler S, Marescaux C. Selective susceptibility to inhibitors of GABA synthesis and antagonists of GABA-A receptor in rats with genetic absence epilepsy. *Exp Neurol.* 2000; 161:714-723.

Vergnes M, Marescaux C, Boehrer A, Depaulis A. Are rats with genetic absence epilepsy behaviorally impaired? *Epilepsy Res.* 1991; 9:97-104.

Vergnes M, Marescaux C, Depaulis A, Micheletti G, Warter JM. Spontaneous spike and wave discharges in thalamus and cortex in rat model of genetic petit mal-like seizure. *Exp Neurol.* 1987; 96:127-136.

Vergnes M, Marescaux C, Depaulis A, Micheletti G, Warter JM. Spontaneous spike and wave discharges in Wistar rats: A model of genetic generalized nonconvulsive epilepsy. In: Avoli M, Gloor P, Kostopoulos G, Naquet R, eds. *Generalized epilepsy*. London: Birkhäuser Boston; 1990, p:228-253.

Vergnes M, Marescaux C, Micheletti G, Depaulis A, Rumbach L, Warter JM. Enhancement of spike and wave discharges by GABA mimetic drugs in rats with spontaneous petit-mal-like epilepsy. *Neurosci Lett.* 1984; 44(1):91-94.

Vergnes M, Marescaux C, Micheletti G, Reis J, Depaulis A, Rumbach L, Warter JM. Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neurosci Lett.* 1982; 33:97-101.

Wieser HG. ILAE Commission report mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2004; 45:695-714.

Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Dooley JM, Gordon KE, Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy: Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151(2):152-158.

Witsch J, Golkowski D, Hahn TT, Petrou S, Spors H. Cortical alterations in a model for absence epilepsy and febrile seizures: in vivo findings in mice carrying a human GABA(A)R gamma2 subunit mutation. *Neurobiol Dis.* 2015; 77:62-70.





## MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

### PROJE ONAY FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>PROTOKOL KODU</b>	29.2015.mar	<b>ÇALIŞMA:</b> Yüksek lisans tezi		
	<b>PROJE ADI</b>	Kindling uyarısı alan Wistar ve genetik absans epilepsili sıçanların (GAERS) korteks dokularında ince-yapısal Gama-Aminobütirik asit immünitokimyası			
	<b>SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ ADI</b>	Prof. Dr. Serap Şirvancı			
	<b>ARAŞTIRMA MERKEZİ</b>	<b>DEHAMER</b>			
	<b>DESTEKLEYİCİ</b>				
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>TARİH:</b>	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için kurumumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.			
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>					
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.				
<b>ÜYELER</b>					
<b>Ünvanı/ Adı/ Soyadı</b>	<b>Uzmanlık Dalı</b>	<b>Kurumu/ Ek Üyeliği</b>	<b>Onaylanan Proje ile ilişkisi</b>	<b>Toplantıya Katılım</b>	<b>İmza</b>
Prof.Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. İnci ALICAN	Fizyoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	<b>Yürütücü</b>
Prof.Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Vet.Hek. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi ve Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	
Billur AYGÖR	Emekli Memur	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	

## ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>	Furkan	<b>Soyadı</b>	Bölükbaşı
<b>Doğum Yeri</b>	Ankara	<b>Doğum Tarihi</b>	30.09.1988
<b>Uyruğu</b>	Türkiye Cumhuriyeti	<b>Tel</b>	+90 543 678 5347
<b>E-mail</b>	furkanbolukbasi@gmail.com		

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
<b>Doktora/Uzmanlık</b>	-	-
<b>Yüksek Lisans</b>	-	-
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	2011
<b>Lise</b>	Kırıkkale Fen Lisesi	2006

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Araştırma Görevlisi	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	2013-Halen
Araştırma Görevlisi	Gümüşhane Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü	2012-2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok İyi	İyi	İyi

### Yabancı Dil Sınav Notu

YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
-	70	-	-	-	-	-	-	-

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	93,96052	93,78536	77,38282

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi
NIH Image Analysis (Image J)	Çok iyi
GraphPad Prism 6	Orta
Adobe Photoshop	Orta

**EK :** Diğer Bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.)

## **BİLDİRİLER**

Bölükbaşı F, Çilingir ÖT, Karamahmutoğlu T, Şirvancı S, Onat F. Kindling uygulanan genetik absans epilepsili sıçanların korteks dokusunda GABA immünsitokimyası. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi. Antalya-Belek. 27 Kasım-3 Aralık 2015.

## **KURSLAR VE KONGRELER**

İstanbul Teknik Üniversitesi İngilizce Hazırlık Kursu, Şubat-Mayıs 2012.

Roche Real-Time PCR Sertifikası, 2012.

Deney Hayvanları Kullanımı Sertifikası, Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi, 2013.

Proteomistanbul, Uluslararası Katılımlı Proteomik Çalıştayı, İstanbul, 15-17 Temmuz 2013.

51. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya-Belek, 27 Kasım-3 Aralık 2015.



# 51.

## ULUSAL NÖROLOJİ KONGRESİ

27 KASIM – 3 ARALIK 2015  
MARİTİM PİNE BEACH OTEL

**ANA TEMA: NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR**

BİLDİRİ ÖZETLERİ



Hastanemizin epilepsi polikliniğinde düzenli takipleri yapılan 361 epilepsi hastasının kayıtlarının ve takiplerinin incelendiği bu retrospektif çalışmada antiepileptik ilaç kullanımı sonrası unutkanlık, ajitasyon ve aşırı sinirlilik sorgulanmıştır. Toplam kullanılma sayısı 30'un altında kalan antiepileptik ajanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kombine tedavi alan hastalarda ilaçlar yan etki durumuna göre ayrı ayrı hesaba katılmıştır.

#### **Bulgular:**

Kombine tedavi alanları da içeren 361 hastalık serimizde 221 hastada valproik asit, 152 hastada karbamazepin, 125 hastada levetirasetam ve 47 hastada lamotrijin kullanımı mevcuttur. Valproik asit kullanan 221 hastanın 12'sinde (%5.42) unutkanlık, 2'sinde ajitasyon görülmüştür. Karbamazepin kullanan 152 hastanın 9'unda (%5.92) unutkanlık gözlenmiş olup ajitasyon etkisine rastlanmamıştır. Levetirasetam kullanan 125 hastanın 5'inde (%4) unutkanlık, 17'sinde (%13.6) ise aşırı ajitasyon gözlenmiştir.. Lamotrijin kullanan 47 hastanın 1'inde unutkanlık görülmüş olup ajitasyon kaydedilmemiştir.

#### **Sonuç:**

Çalışmamızdaki yan etki oranları, literatüre uygun yüzdelerde bulunmuş, belirgin farklılık saptanmamıştır. Epilepsi hastalarında antiepileptiklerin nöropsikiyatrik yan etkileri konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. (Bu çalışma 31. uluslararası epilepsi kongresinde poster olarak sunulmuştur.)

### **TP-92 KİNDLİNG UYGULANAN GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARIN KORTEKS DOKUSUNDA GABA İMMÜNSİTOKİMYASI**

*FURKAN BÖLÜKBAŞI<sup>1</sup>, ÖZLEM TUĞÇE ÇİLİNGİR<sup>1</sup>, TUĞBA KARAMAHMUTOĞLU<sup>2</sup>, SERAP ŞİRVANCI<sup>1</sup>, FİLİZ ONAT<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI*

*<sup>2</sup> MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI*

#### **Amaç:**

Gama-aminobütirik asit (GABA) merkezi sinir sistemindeki başlıca inhibitör nörotransmitterdir. Epileptik beyindeki GABA değişimleri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Temporal lob epilepside GABAerjik hücre kaybı gözlenirken, absans epilepside talamusta GABA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Aynı hastada bu iki farklı epilepsi tipi nadir olarak görülmektedir. Genetik absans epilepsili hayvanlarda temporal lob epilepsi modeli olan kindling uygulamasına karşı direnç olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, absans epilepsi modeli olan Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar-Strasbourg (GAERS) suşundaki kindling direncinin altında yatan mekanizmaları araştırmak amaçlanmıştır.

#### **Gereç ve Yöntem:**

Çalışmada erişkin Wistar albino ve GAERS suşu hayvanlar kullanıldı. Derin anestezi altında stereotaksik cerrahi ile bazolateral amigdala uyarı/kayıt elektrotları yerleştirildi ve toplam 6 kez elektriksel uyarı verildi. Son uyarıdan bir saat sonra derin anestezi altında perfüzyon fiksasyonu uygulandı. Korteks dokularına elektron mikroskopik takip işlemi uygulandı ve dokular epona gömüldü. Doku bloklarından ultramikrotom ile ince kesitler alındı ve kesitlere

anti-GABA antikoru kullanılarak immün-Altın boyama yöntemi uygulandı. Kesitler geçirimli elektron mikroskobu ile incelendi ve fotoğraflandı.

### **Bulgular:**

Yaptığımız kalitatif incelemelerde miyelin kılıfında bozulma ve nöropilde vakuol oluşumu izlendi. Bu kalitatif gözlemlerde kindling gruplarında yalancı-opere gruplara göre akson terminallerinde GABA yoğunluğunda azalma görüldü. Bu azalmanın kindling Wistar grubunda kindling GAERS grubuna göre daha belirgin olduğu saptandı.

### **Sonuç:**

Çalışmamızda kindling GAERS grubunda, kindling Wistar grubuna göre GABA yoğunluğundaki azalmanın belirgin olmayışı, GAERS'lerdeki kindling direnç mekanizmalarıyla ilişkili olabilir.

## **TP-93 REFLEKS EPİLEPSİLERDE KLİNİK, NÖRORADYOLOJİK VE ELEKTROENSEFALOGRAFİK BULGULAR**

*GİZEM GÜRSOY, KEMAL TUTKAVUL, YILMAZ ÇETİNKAYA, GÜLBÜN ASUMAN YÜKSEL, HÜLYA TİRELİ, SELEN ÖZYURT*

*HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ*

### **Amaç:**

Refleks epilepsiler, spontan tekrarlayan nöbetlerin eşlik ettiği ya da eşlik etmediği, özgün bir afferent uyaran ile uyarılan nöbetlerden ya da EEGde fotoparoksizmal nöbetlerden oluşan epilepsilerdir. Bu çalışmada refleks epilepsilere eşlik eden klinik, nöroradyolojik ve EEG bulgularını değerlendirmek amaçlanmıştır.

### **Gereç ve Yöntem:**

Temmuz 1995-Ocak 2015 tarihleri arasında ikinci nöroloji epilepsi polikliniğinde muayene edilmiş olan 2027 hasta içinde takibe devam eden 1395 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. İncelenen kayıtlarda refleks epilepsiler araştırıldı.

### **Bulgular:**

Halen takibe devam eden 1395 hastanın 69'unda refleks epilepsi tespit edilmiş olup 64 hastanın görsel uyaran ile tetiklenen nöbeti mevcuttu. Somatosensöriyel uyarılara bakıldığında 1 hastada yemek yeme, 3 hastada sıcak su saptandı, 1 hastada ise hem sıcak su hem görsel uyaran nöbeti tetikliyordu. Hastaların ortalama başlangıç yaşı 12,6'ydı. Yaklaşık %27,5'inde febril konvülsiyon öyküsü saptandı, 31 hastada ailede epilepsi öyküsü vardı. Nöbet tiplerinin dağılımına bakıldığında 58 hastada jeneralize tonik klonik nöbet, 35 hastada absans, 30 hastada myokloni saptandı. Hastaların yaklaşık %88,4'ünün nörolojik muayenesi doğaldı. Çekilen kranial BT ve MR görüntülemelerinin %86,9'unda herhangi bir bulgu saptanmadı. EEG bulgularında patoloji saptanan hastaların yaklaşık %31,8'inde jeneralize epileptiform deşarjlar gözlenirken %7,2'sinde fokal epileptiform deşarjlar vardı. 5 hastada yavaş dalga paroksizmi, 2 hastada organizasyon bozukluğu gözlemlendi. 15 hastada fotik stimülasyonla ortaya çıkan epileptiform deşarj mevcuttu, birinde klinik olarak fotosensitivite gözlenmemişti. En çok tercih edilen ilaç 38 hasta ile Valproat olurken 7 hasta ilaçsız takip edilmekteydi.