



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SUBSTANTIA NIGRA PARS RETİKÜLATA BÖLGESİNİN  
SPONTAN ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA LİMBİK EPİLEPSİ  
DİRENCİNDEKİ ROLÜ**

SEMA KETENCİ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
PROF.DR. FİLİZ ONAT

İSTANBUL-2010

## TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )

Anabilim Dalı : Tıbbi Farmakoloji

Tez Sahibi : Sema KETENCI

Tez Başlığı : Substantia Nigra Pars Reticulata Bölgesinin Spontan Absans Epilepsili Sıklarda Limbik Epilepsi Düzendeki Rolü

Sınav Yeri : M.Ü. Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Sınav Tarihi : 09.07.2010

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

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Kurumu

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan,  
Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Kemal Berkman M.Ü.

Prof. Dr. Ejderhan Özkaya C.Ü.

Prof. Dr. Filiz Öret M.Ü.

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 15.07.2010 tarih ve 49 sayılı kararı ile

onaylanmıştır.

Prof. Dr. Nimet GENÇOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**NOT:** Tez onay belgesini (<http://saglik.marmara.edu.tr/>) adresinden bilgisayardan doldurulması gerekmektedir.

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla 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.

Tarih

"Ad Soyadı" (İmza)

Sema Keşenci



## TEŞEKKÜR

Anabilim dalımızda bizleri her zaman bir bütün halinde organize ederek birlik ve beraberlik içerisinde nezih ve disiplinli bir çalışma ortamı sağlayan ve akademik kariyerimin başlaması için gerekli temelleri atmamda yardımcı olan saygın hocam **Prof.Dr. Kemal BERKMAN**'a,

Tüm eğitimim boyunca akademik uygulama anlayışında engin tecrübe ve bilgisini bilimsel çerçeve içerisinde aktarmayı ilke edinmiş, geleceğe yönelik öngörüsüyle ilke ve prensipler doğrultusunda hedefimi işaretleyen ve bu yolda bitmez fedakârlıklarını karşılıksız sunan kıymetli hocam **Prof.Dr. Filiz ONAT**'a,

Varlık ve değerleriyle bölümümüze bilimsel güç katıp birikimlerini benimle paylaşarak bana farmakolojinin temellerini ve esaslarını araştırma teknikleriyle özleştirmemi sağlayan birbirinden değerli hocalarım **Prof.Dr. Zafer GÖREN**, **Doç.Dr. Rezzan AKER**, **Doç.Dr. Atilla KARAALP**, **Doç.Dr. Ahmet AKICI**, **Doç.Dr. Hasan YANANLI** ve **Doç.Dr. Demet AKIN**'a,

Özverili ve dostça yaklaşımlarıyla sürekli yanımda olan, bilgi ve deneyimleriyle çalışmamın bütünlüğe ulaşmasını sağlayan **Yrd. Doç. Özlem AKMAN** ve **Uz. Dr. Medine GÜLCEBİ**'ye,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarım **Dr. Eren SAKALLI**, **Dr. Kutluhan TEZCAN**, **Araş. Gör. Tuğba ERYİĞİT**, **Dr. Emine AKKAYA**'ya,

Esirgemediği yardımları, bitmez fedakârlıklarıyla çalışmamda her zaman desteğini gördüğüm **Nurettin DEMİRCİ** ve çalıştığımız ortamda iyi niyeti ve hoşgörüsüyle hep hatırlayacağım **Şule GİRAY**'a,

Tezimi destekleyen, Marmara Üniversitesi **Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı**'na

Bu süreçteki her adımında sürekli yanımda olan bana eğitim sevgisini aşıl原因an varlıklarıyla kendimi ömür boyu şanslı hissedeceğim biricik **AİLEM**'e,

**Teşekkür ederim...**

## İÇİNDEKİLER

BEYAN .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ÖZET.....	1
SUMMARY .....	2
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	3
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	4
TABLolar LİSTESİ.....	5
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	6
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Epilepsinin Tanımı .....	8
2.3. Absans Epilepsisi ve Hayvan Modelleri .....	13
2.3.1. DDD.....	14
2.3.2. <i>Kindling</i> Modeli.....	15
2.3.2.1. Elektriksel <i>Kindling</i> .....	16
2.3.2.1.1 . Uyarı Parametreleri .....	16
2.3.2.1.2. AD Eşiği.....	17
2.3.2.2. Amigdala <i>Kindling</i> .....	17
2.4. Deneysel Epilepsi Modeli Olarak GAERS .....	17
2.5. Absans Epilepsisi Patogenezinde Limbik Yapıların Rolü .....	18
2.6. SN ve Absans Epilepsisi .....	19
2.7. Lidokain ve Etki Mekanizması .....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. Hayvanlar .....	22
3.2. Cerrahi Ameliyat .....	22
3.3. Deney Protokolü .....	24
3.3.1. SNpr bölgesine mikroenjeksiyon.....	24
3.3.2. <i>Kindling</i> .....	24
3.4. Histolojik Doğrulama .....	25

3.5. Verilerin Analizi .....	25
3.5.1. <i>Kindling</i> Hızı ve AD Süreleri.....	25
4. BULGULAR .....	26
4.1. AD Karakteristikleri .....	26
4.2. Nöbet Evrelerin Karakteristikleri .....	26
4.3. AD Eşikleri ve İlk AD Süreleri.....	28
4.4. DDD Komplekslerinin Yapısı.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31
KAYNAKLAR .....	35
ETİK KURULU KARARI .....	39
ÖZGEÇMİŞ.....	40

## ÖZET

**Giriş ve Amaç :** *Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg* (GAERS) ırkı sıçanlar, elektroensefalogramda (EEG) bilateral, senkronize diken-ve-dalga deşarjlarla (DDD) karakterize ve tipik absans epilepsisinin tanımlanmış iyi modellerinden biridir. Yapılan çalışmalarda, bu ırkın amigdala, hipokampal ve peririnal kortikal *kindling* modelleriyle oluşturulan parsiyel nöbetlerin jeneralizasyonuna karşı dirençli olduğu gösterilmiştir. Substantia Nigra pars retikulata (SNpr) konvülsif ve konvülsif olmayan nöbetlerin kontrolünde kritik bir beyin bölgesi olarak bilinmektedir. Bu çalışmada, GAERS ırkı sıçanlarda gözlenen *kindling* direncinde SNpr bölgesinin olası rolünün tanımlanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Yetişkin, erkek GAERS sıçanlara stereotaksik yöntemle SNpr'ye çift taraflı olarak kılavuz kanül, sağ bazolateral amigdalya uyarı/kayıt elektrotu ve korteks üzerine ise kayıt elektrotları yerleştirildi. Bazal EEG kaydı ve art-deşarj (AD) eşiklerinin belirlenmesinin ardından her *kindling* uyarısından 30 dakika önce bir Na<sup>+</sup> kanal blokeri olan lidokain (250 nl, n=5) bilateral olarak enjekte edildi. Kontrol grubuna (n=3) ise uyarılardan 30 dakika önce serum fizyolojik (Sf) enjeksiyonları yapıldı (250 nl). *Kindling* uyarılarına günde 2 kez olmak üzere 5. evre nöbet gözleninceye kadar ya da maksimum uyarı sayısına (22) ulaşana dek devam edildi.

**Sonuçlar:** *Kindling* uyarılarından önce SNpr posterior bölgesine lidokain enjekte edilen GAERS grubu ortalama  $20 \pm 0.5$  uyarıda 5. evre nöbete ulaşırken, SNpr anterior bölgesine lidokain uygulanan GAERS grubunda ise maksimum sayıdaki *kindling* uyarısı sonrasında dahi sıçanlar 2. evre nöbette kalmışlardır. SNpr posterior ve anterior bölgesine Sf uygulanan gruplardaki hayvanların nöbet evreleri benzer karakteristik göstererek uyarıların artması ile birlikte maksimum uyarı süresinceye kadar evre 2 olarak kalmıştır.

**Tartışma:** *Kindling* süreci boyunca SNpr'nin lidokain ile geçici olarak baskılanması GAERS ırkı sıçanlarda limbik nöbetlere karşı gözlenen direnci ortadan kaldırmıştır. Bu bulgu, SNpr'nin GAERS'ler de gözlenen *kindling* direncinde rol oynayan önemli bir bölge olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** GAERS, Lidokain, Substantia Nigra, Absans Epilepsisi

## **SUMMARY**

### **The Role of Substantia Nigra Pars Reticulata in Kindling Resistance in Genetic Model of Absence Epilepsy**

**Objectives :** Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS) is one of the validated genetic models of typical absence epilepsy. This strain is resistant to the progression of partial seizures induced by amygdaloid, hippocampal and perirhinal cortical kindling. The Substantia Nigra pars reticulata is known to be a critical structure that controls convulsive and non-convulsive seizures. In this study, we aimed to define the role of substantia nigra in kindling resistance in this absence epileptic rat strain.

**Method:** Adult, male GAERS were implanted with bilateral guide cannulas into the substantia nigra and recording-stimulation electrodes into the right basolateral amygdala and recording electrodes over the cortex. The rats received bilateral injections of lidocain, a Na<sup>+</sup> channel blocker, (250 nl/per side) 30 min before each kindling stimulation at their afterdischarge threshold. The control group received bilateral injections of saline instead of lidocain. Animals received kindling stimulation twice daily until they reached stage 5 seizures, or the maximum number of stimulations (22) was delivered.

**Results:** Focal application of lidocain into the substantia nigra eliminated the resistance to amigdaloid kindling. Lidocain injected in SNpr posterior group reached stage 5 seizures after  $20.4 \pm 0.5$  stimulations whereas control group and lidocain injected SNpr anterior group stayed at stage 2 seizures even after the maximum number of stimulations.

**Conclusion:** Suppression of the substantia nigra during kindling progress eliminates the resistance to limbic seizures in GAERS. This result reveals that substantia nigra is an important site underlying this resistance in the rat model of genetic absence epilepsy.

**Key Words:** GAERS, Lidocain, Substantia Nigra, Absence Epilepsy



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AD	: Art-deşarj
ANOVA	: Analysis of variance
DDD	: Diken-ve-dalga deşarj
EEG	: Elektroensefalogram
GABA	: Gama-aminobutirik asit
GAERS	: Genetic Absence Epilepsy Rats from Starsbourg
ILAE	: International League Against Epilepsy
Sf	: Serum fizyolojik
S.H.	: Standart hata
SN	: Substantia Nigra
SNpr	: Substantia Nigra pars retikülata
WAG/Rij	: Wistar Albino Glaxo from Rijswijk

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1 : GAERS sıçan beyninin korteks bölgesinden alınan EEG kayıdında DDD'lerin görüntüsü.....15
- Şekil 2 : Sağ-sol Substansiya Nigraya enjeksiyon için yerleştirilen kanül ve sağ bazolateral amigdalaya uyarı/kayıt elektrotlarının yerleştirilmesi.....23
- Şekil 3 : Sağ bazolateral amigdalaya yerleştirilen uyarı/kayıt elektrotlarının yerleştirilmesi.....23
- Şekil 4 : *Kindling* uyarılarından önce SN anteriora lidokain (n=5) ve sf (n=3) uygulanan gruplarda amigdaloid *kindling* süresince izlenen nöbet evreleri (A), bazolateral amigdaladan kaydedilen AD süreleri (B).....27
- Şekil 5 : *Kindling* uyarılarından önce SN posteriora lidokain (n=4) ve sf (n=3) uygulanan gruplarda amigdaloid *kindling* süresince izlenen nöbet evreleri (A), bazolateral amigdaladan kaydedilen AD süreleri (B).....28
- Şekil 6 : Tüm deney gruplarında bazolateral amigdalada da tespit edilen AD eşikleri ve ilk art-deşarj süreleri.....30
- Şekil 7 : Tüm deney gruplarında 10 dakikalık periyot için ortalama DDD sayıları ve kümülatif DDD süreleri.....31

## TABLolar LİSTESİ

**Tablo 1: Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması ILAE 1981 (Comission 1981).....12**

**Tablo 2 : Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflandırılması - ILAE 1989 (Comission 1989) .....13**

**Tablo 3 : Amigdalaya uygulanan elektriksel stimölasyonla erişkin sıçanda *kindling* gelişim evreleri.....16**

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanlarda tipik absans nöbetleri, aniden bilincin kaybolması, fiziksel ve mental aktivitenin durması ve EEG’de davranışa eşlik eden simetrik bilateral 3 Hz frekansında diken-ve-dalga deşarjlarla (DDD) karakterizedir (Panayiotopoulos 1997). Deneysel absans modeli olan Strasbourg kökenli genetik absans epilepsili sıçanlar (GAERS), epilepsinin altında yatan mekanizmaları aydınlatmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Marescaux ve ark. 1992, Coenen ve Van Luijelaar 2003). Bu hayvanların EEG’sinde spontan, bilateral, frekansı 7-11 Hz ve süresi 1-30 sn olan DDD’lar ve buna eşlik eden spesifik davranış biçimi (hareketsizlik, dalma, bıyık hareketleri) görülmektedir. Bu DDD’lar kümeler halinde görülüp (Midzyanovskaya ve ark. 2006), tipik absans epilepsisinin karakteristik bulgusunu oluşturur (Huguenard 2009). Bu aktivite, yüksek voltajlı diken ve onu takip eden yavaş dalga komponentinden ibarettir. DDD kompleksinin diken komponenti eksitator postsinaptik potansiyalleri ve dalga komponenti ise inhibitör postsinaptik potansiyelleri yansıtmaktadır (Gloor ve Fariello 1988).

Substantia nigra pars retikulata (SNpr) ventral beyin yerleşimli bir yapı olup, epilepsi nöbetlerinin kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır (Löscher 2002). Yetişkin sıçanlarda yapılan çalışmalar, SNpr’nin epilepsi nöbetleri üzerinde karşıt etkiler gösteren, topografik olarak iki farklı GABA<sub>A</sub>-sensitif bölgeye ayrıldığını göstermiştir. GABA<sub>A</sub>-sensitif antikonvulsan bölge anterior SNpr’de yerleşirken GABA<sub>A</sub>-sensitif prokonvulsan bölge posterior SNpr’de bulunmaktadır (Sarkisian 2001).

SN’ye projeksiyonları açısından bakıldığında ise, striatum, globus pallidus, subtalamik nükleus, dorsal rafe ve pedinkülopontin nükleus afferent bağlantıları olarak yer almaktadır. SN’nin efferent bağlantıları ise talamus, süperior kollikulus ve tegmentum ile ilişkilidir (Deransart 1998). Striatumdan SN’ye direkt olarak uzanan GABAerjik projeksiyonlar aktive olduğunda, SNpr üzerine bir GABA salınımı meydana gelir. Böylece SNpr’nin inhibe edici etkisi ortadan kalkar ve hedef

bölgeleri üzerinde bir disinhibisyon meydana gelir. Özellikle superior kollikulus üzerindeki disinhibisyon, epilepsi nöbetleri üzerindeki antikonvülsan etki açısından kritik bir öneme sahiptir (Löscher 1996). GAERS'lerle yapılan bir çalışmada, NMDA reseptör antagonistleri, SN'ye enjekte edilmiş ve GAERS'lerde izlenen spontan absans nöbetleri baskılanmıştır (Derensart 1996). İnhibitör etki sağlamak amacıyla SNpr anterior ve posterior bölgesine hücredeki Na<sup>+</sup> kanallarını inhibe ederek etki gösteren, amid yapılı bir lokal anestezi olan lidokain enjeksiyonu yapılan bu çalışmada SN'nin anterior ve posterior bölgesini geçici olarak susturarak bu iki bölgenin *kindling*'e ne çeşit katkılar sağlayacağı merak edilmektedir.

Bu çalışmada SNpr bölgesinin spontan absans epilepsili sıçanlarda limbik epilepsi direncindeki rolünü ortaya koymak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epilepsinin Tanımı

Tıp tarihinde hiçbir hastalığın tarihçesi epilepsi kadar eski tarihlere gitmez. İlk çağlardan kalma çok sayıda işaretler, bu hastalığın insanlığın başlangıcından beri var olduğunu gösterir. Epilepsi terimi Yunanca nöbet geçirmek anlamına gelen ‘epilambanein’ kelimesinden gelir. Epilepsi, santral sinir sisteminde, kortikal veya subkortikal bölgelerde yer alan nöron gruplarının ani, anormal ve aşırı derecede senkronize deşarjları sonucunda ortaya çıkan kronik nörolojik bir bozukluktur (Velez and Selwa 2003).

Epilepsi nöbetleri değişik tiplerde olabilir. Parsiyel nöbetler, serebral hemisferin sınırlı bir bölgesindeki nöronların aktivasyonu sonucunda oluşur. Yüz, kol veya bacakta kasılma ile karakterize parsiyel nöbetlere bilinç kaybı eklendiğinde kompleks parsiyel nöbetler olarak adlandırılır (Avanzini 1994). Duyu ile ilgili nöbetler, korteksin duyu ile ilgili bölgelerinden kaynaklanan nöbetlerdir ve kaynaklandığı korteks bölgesine göre karşı beden yarısında uyuşukluk, iğnelenme, karıncalanma ya da işitsel, görsel ve tad duyusu ile ilgili halüsyasyonlar şeklinde hissedilebilir. Otonom nöbetler ise kusma, renk solması, kızarma, terleme, pupillalarda dilatasyon gibi otonomik belirtilerle karakterize olan nöbetlerdir (ILAE 1981). Jeneralize nöbetler (konvülsif ve non-konvülsif) her iki hemisferden aynı anda kaynaklanır. Nöbetler sırasında bilinç bozulabilir ve motor belirtiler çift taraflı olur. Farklı anatomik yapılar tarafından oluşturulan klonik ya da tonik tutulumlar nöbetlerin klinik tablosunu belirlemektedir (Gale 1988, Engel 1989).

İdiyopatik jeneralize epilepsiler grubu içerisinde yer alan tipik absans epilepsi, çocukluk çağında gözlenen, EEG’de 2.5-4 Hz frekansında bilateral ve simetrik DDD’ların eşlik ettiği, ani ve kısa süreli bilinç kaybıyla karakterize jeneralize bir epilepsi formudur. Çocukluk çağı nöbetlerinin yaklaşık %4’ünü oluşturan tipik absans epilepsinin EEG fenomeni olan DDD’lerin oluşumundan talamo-kortikal yapılar sorumlu tutulmaktadır (Panayiotopoulos 1997).

## **2.2. Epilepsinin Sınıflandırılması**

1989 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneđi (ILAE) etiyolojik faktörler, yaş faktörü, nöbet tipleri ve EEG bulgularını değerlendirerek epileptik sendromlar için bir sınıflandırma yapmıştır (Tablo 1). Buna göre, parsiyel ve fokal epilepsilerin ayrımı, idiyopatik veya primer epilepsiler ile sekonder ya da semptomatik epilepsilerin ayrımı yapılmıştır.

**Tablo 1. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması ILAE 1981  
(Comission 1981)**

**I. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler**

A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yoktur)

Motor belirtiler gösterenler

Somatasensoryal veya özel duysal semptomlarla birlikte olanlar

(basit halusinasyonlar, karıncalanma, ışıklı görme)

Otonomik semptom belirtiler gösterenler (epigastrik his, terleme, pupiller dilatasyon, solgunluk, kızarma gibi)

Psşik semptomlar gösterenler (yüksek beyin fonksiyonlarının bozukluğu)

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

Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu eşlik eder)

Basit parsiyel başlayıp bilinç bozukluğu gözlenenler

Ek olarak başka bir özelliği olmayanlar

Basit parsiyel nöbetlerle birlikte olanlar

Ek olarak otomatizmalar gösterenler

C. Şuur kaybı ile ortaya çıkan nöbetler

- Ek olarak başka bir özelliği olmayanlar

- Ek olarak basit parsiyel nöbeti olanlar

- Ek olarak otomatizmalar gösterenler

D. Sekonder olarak jeneralize olan parsiyel nöbetler

Jeneralize nöbetlere dönüşen basit parsiyel nöbetler

Jeneralize nöbetlere dönüşen kompleks parsiyel nöbetler

Kompleks parsiyel nöbetlere, daha sonra da jeneralize nöbetlere dönüşen basit parsiyel



nöbetler

**II. Jeneralize nöbetler (konvülsif ya da konvülsif olmayan)**

A. Absans nöbetler

Absans nöbetler

Atipik absans nöbetler

B. Miyoklonik nöbetler

C. Klonik nöbetler

D. Tonik nöbetler

E. Tonik-klonik nöbetler

F. Atonik nöbetler

**III. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler**

**Tablo 2. Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflandırılması  
- ILAE 1989 (Comission 1989)**

**1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar**

1.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi

Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi

Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

Temporal lob epilepsisi

Frontal lob epilepsisi

Pariyetal lob epilepsisi

Oksipital lob epilepsisi

Çocukluk çağının kronik progresif 'epilepsia parsiyalis continua'sı

Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik

**2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar**

2.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)

Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları

Selim yenidoğan konvülsiyonları

Süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi

Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)

Jüvenil absans epilepsisi

Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit-mal)

Uyanırken gelen grand-mal nöbetli epilepsi

Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler

Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

West sendromu

Lenox-Gastaut sendromu

Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi

Miyoklonik absanslı epilepsi

### 2.3. Semptomatik

#### 2.3.1. Nonspesifik etiyoloji

Erken miyoklonik ensefalopati

Supresyon “burst”lü erken infantil epileptik ensefalopati

Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

#### 2.3.2. Spesifik sendromlar

### 3. Fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

#### 3.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler

Yenidoğan konvülsiyonları

Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi

Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi

Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

Diğer belirlenemeyen epilepsiler

#### 3.2. Net jeneralize ya da fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar

### 4. Özel durumlar

#### 4.1. Duruma bağlı nöbetler

**Febril konvülsiyonlar**

**İzole nöbet ya da izole status epileptikus**

**Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler**

### 2.3. Absans Epilepsisi ve Hayvan Modelleri

Absans epilepsisi ve temporal lob epilepsisinin deneysel modellerinin çeşitliliği ve yaygınlığı, her iki nöbet tipinin altında yatan mekanizmaların anlaşılması, tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine büyük katkılar sağlamış ve farklı nöbet tiplerinin etkileşimlerinin incelenmesine olanak tanımıştır.

ILAE tipik absans nöbetlerini şu şekilde tanımlamaktadır. Absans nöbetleri, yalnızca bilinç bozulması ya da bilinç bozulmasına hafif klonik, tonik ve otonomik bileşenlerin ve otomatizmaların eşlik etmesi ile karakterize jeneralize epileptik nöbetlerdir (ILAE 1989).

İnsanlarda tipik absans nöbetleri, aniden bilincin kaybolması, fiziksel ve mental aktivitenin durması ve EEG’ de buna eşlik eden simetrik bilateral 3 Hz frekansında diken-ve-dalga deşarjlarla karakterizedir (Panayiotopoulos 1997).

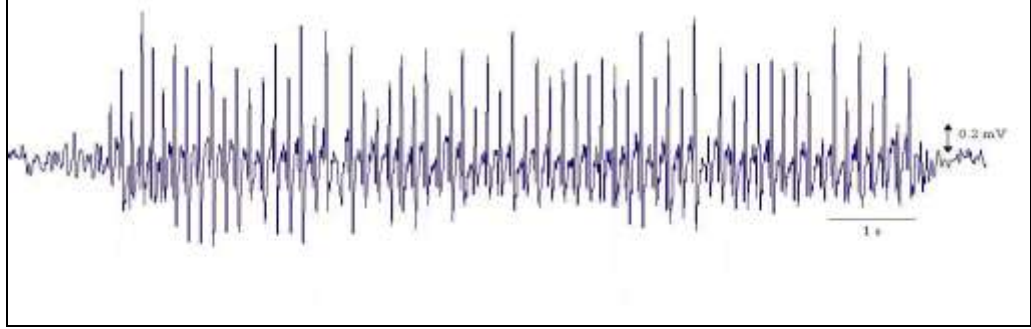
Genetik sıçan modelleri olan Strasbourg kökenli genetik absans epilepsili sıçanlar ve Rijswijk kökenli Wistar Albino (Wistar Albino Glaxo from Rijswijk, Wag/Rij) sıçanlar absans epilepsisinin gelişmesinde rol oynayan mekanizmaları aydınlatmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Marascaux ve ark. 1992). Bu iki modelde farmakolojik, morfolojik ve elektrofizyolojik olarak absans epilepsisinin özelliklerini yansıtır. EEG’lerinde DDD saptanan sıçanların inbred üretilmesiyle elde edilen bu modeller absans epilepsinin insandaki klinik, farmakolojik ve EEG özelliklerine benzerlik gösterirler (Depaulis and Luijtelaar 2006). Absans epilepsinin genetik hayvan modelleri (WAG/Rij ve GAERS ırkı sıçanlar) absans epilepsinin klinik, farmakolojik, EEG özelliklerini göstermektedirler (Marescaux ve ark. 1992, Coenen and Luijtelaar 2003). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, genetik absans epilepsili (WAG/Rij ve GAERS) sıçanların, bir temporal lob epilepsisi olan elektriksel amigdaloïd *kindling* modelinde limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonuna dirençli oldukları gösterilmiştir (Eşkazan ve ark. 2002, Onat ve ark. 2005, Aker ve ark. 2006).

### **2.3.1. DDD**

DDD’ler düzenli, simetrik, jeneralize ve geçici elektroensefalografik bir patern olup idiyopatik jeneralize epilepsilerin bir çok formuna eşlik etmektedir (Panayiotopoulos 2005).

İnsanlardakilerden farklı olarak, WAG/Rij ve GAERS modellerindeki DDD’ler daha yüksek temel frekansa (7-11 Hz) sahiptir. DDD’ler hem insanlarda hem de genetik sıçan modellerinde kümeler halinde ortaya çıkma eğilimindedir (Kellaway 1985, Midzyanovskaya ve ark. 2006) ve amplitüdüleri frontal orta bölgede en yüksek olup lateral ve posterior yönlere doğru giderek azalmaktadır. DDD’lerin diken

frekansının retiküler talamik çekirdeğin ritmik depolarizasyonlarıyla belirlendiği öne sürülmektedir (Destexhe and Sejnowski 2002, Steriade and Amzica 2003, Pinault 2004).



Şekil 1 : GAERS sıçan beyninin korteks bölgesinden alınan EEG kaydında DDD'lerin görüntüsü

### 2.3.2. Kindling Modeli

*Kindling* düşük şiddette tekrarlayan elektriksel ya da kimyasal uyarılar ile ortaya çıkan nöbetlerle karakterize, sekonder jeneralize temporal lop epilepsisi modeli olarak kabul edilmektedir (Goddard 1967). *Kindling*, bir kronik temporal lop epilepsisi ve epileptogenez modeli olmakla birlikte limbik sistemde oluşturduğu hasar akut modellere göre nisbeten az olmaktadır (Cavazos ve Cross 2006). Bunun yanı sıra, oluşturduğu nörofizyolojik ve nöropatolojik değişiklikler de hafif olmaktadır. *Kindling*'de temel mekanizma, merkezi sinir sisteminin özellikle limbik alanlar gibi bazı yapılarına art-deşarj (AD) oluşturacak eşik şiddetinde ya da eşik şiddetinin üzerinde elektriksel ya da kimyasal bir uyarının tekrarlanarak uygulanmasıyla, epileptogenez sürecinin başlatılarak, EEG'de progresif olarak yayılan ve büyüyen AD'ler ve sonunda konvülsif motor yanıtların tetiklenmesidir (Goddard 1967).

Elektrofizyolojik olarak uygulanan uyarılar ile AD'lerin büyüyerek keskin deşarjların ortaya çıkması ile birlikte davranışsal olarak da nöbetlerin gelişmesine neden olur. Bu davranışsal nöbetler sıçanlarda 5 döneme ayrılır (Racine 1972). *Kindling* nöbetinin yetişkin sıçandaki gelişme evreleri Tablo 3 'de gösterilmiştir.

Gelişim sürecine bakıldığında başlangıçta tipik “dona kalma” davranışını (Evre 0), yüzde seyirmeler, çiğneme ve kafa sallama hareketi izler (Evre 1 ve 2). Bu modelin gelişme sürecini motor nöbetlerin başlaması (Evre 3) ve jeneralize nöbetlerin oluşması (Evre 5) izler. Peşpeşe birkaç kez evre 5 nöbet geçiren bir hayvan *kindled* olmuş sayılır ve bu etki kalıcıdır (Pinel ve Rowner 1978, Wada ve ark. 1979).

**Tablo 3 : Amigdalaya uygulanan elektriksel stimülasyonla erişkin sıçanda *kindling* gelişim evreleri**

Evre	Belirtiler
0	Hareketsizlik, donma kalma
1-2	Çiğneme hareketleri, yüz ve bıyık hareketleri, baş sallama
3	Karşı taraf ön bacak klonusu
4	Şaha kalkma ve ön bacaklarda klonus
5	Yere düşme, denge kaybı, tonik klonik kasılmalar

### 2.3.2.1. Elektriksel *Kindling*

Elektriksel *kindling*, beynin değişik bölgelerine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla AD eşiği ya da eşik üstü uyarıların tekrarlanmasıyla gerçekleştirilmektedir. Elektriksel *kindling* oluşturabilmek için uyarı bölgesinde AD'lerin tetiklenmesi gerekir. Uyarıların tekrarıyla birlikte başlangıçta gözlenen kısa fokal AD'ların süresinde, amplitüdünde ve diken frekansında artış ve morfolojisinde değişiklikler gözlenir (Racine 1972, Morimoto ve ark. 2004).

#### 2.3.2.1.1 . Uyarı Parametreleri

Yapılan çalışmalarda 50-60 Hz frekanslı, kare ya da sinüs dalgası biçiminde, nispeten düşük şiddette (50-150 mikroamper), 1-2 saniye süreyle AD oluşturabilecek bir akım, her gün ve bir kez uygulanmıştır (Racine 1972). Elektriksel *kindling* oluşturabilmek için, uyarılma esnasında AD'nin tetiklenmesi gereklidir. Eğer

tekrarlanan uyarılar sonucu bu bölgede AD oluşmuyorsa, bu o bölgede *kindling* geliştirilemeyeceğinin göstergesidir

#### **2.3.2.1.2. AD Eşiği**

Fokal nöbet ağının en önemli özelliklerinden birini oluşturan AD eşiğinin saptanması düşük mikroamperde akımlardan başlanarak artan değerde uyarılar ile yapılmaktadır. *Kindling* gelişimi süresince AD süresinde, amplitüdünde ve frekansında artma olur (McIntyre 2005).

#### **2.3.2.2. Amigdala *Kindling***

Elektriksel *kindling*'in yerleştirilmesinde beynin değişik bölgeleri arasında duyarlılık farklılıkları mevcuttur. Böylece, limbik ve ön neokortikal yapıların uyarılması ile kolaylıkla tam nöbet düzeyine erişilmektedir. Goddard ve ark.'nın (1969) çalışmalarından beri limbik sistem yapılarının özellikle de amigdalanın, *kindling* oluşturmadaki yatkınlığına dikkat çekilmiştir.

### **2.4. Deneysel Epilepsi Modeli Olarak GAERS**

Absans epilepsisi, çocukluk çağında ve erken adolesan dönemde başlayan, bilinç kaybıyla beraber seyreden jeneralize konvülsif olmayan nöbetlerle karakterize epilepsi tipidir. Tipik absans nöbetlerin iktal EEG bulgusu, her iki hemisferde izlenen, düzenli, simetrik aniden başlayıp sona eren, frekansı genellikle 3 Hz olan DDD kompleksleridir. Bu kompleksler gün içinde oldukça sık, uyku ile uyanıklık arasındaki dönemde, dinlenme sırasında oluşur ve 10-20 sn sürer. Absans nöbetler farmakolojik profil bakımından diğer epilepsi nöbetlerinden değişiklik gösterirler; diğer nöbet türlerinde aktif olmayan etosüksimid ie baskılanırken karbamazepin, fenitoin gibi jeneralize konvülsif ve parsiyel nöbetler üzerine etkili olan antiepileptik ilaçlar ile tetiklenmektedir. Absans tipi konvülsif olmayan nöbet kriterlerini taşıyan ve en çok kullanılan deneysel modeller arasında spontan diken ve yavaş dalga deşarjlı genetik hayvan modeli olan GAERS ve Wig/Rij suşu sıçanlar sayılabilir (Marescaux ve ark. 1992).

GAERS sıçanlar günümüzde 'inbred' hale getirilmişlerdir. Benzer şekilde, GAERS'lerin aralarından seçilerek üretildiği Wistar sıçanlardan, EEG'lerinde

herhangi bir şekilde dikan dalga deşarj görülmeyen, epileptik olmayan bir kontrol suşuda üretilmiştir.

GAERS'ler, kortikal EEG kayıtlarında spontan, bilateral ve senkron diken-dalga deşarjları gösteren Wistar sıçanların "inbred" üretilmesiyle ortaya çıkmış bir suştur. Bu diken ve yavaş dalga deşarjları esnasında sıçanlar, aynen insanlarda izlenen absans epilepside olduğu gibi sürdürdükleri aktiviteyi birden keserek hareketsiz kalmakta ve deşarjlar sonlanınca aktivitelerine kaldıkları yerden devam ettirmektedirler. Nöbetler çoğunlukla hayvanlar sakinken ortaya çıkmakta, güçlü bir uyaran olduğunda, hareket ve dikkat gerektiren davranış deneyler sırasında ya da hayvan ajite olduğunda görülmektedir (Marescaux ve ark. 1992). Bunun aksine uyku ile beraber diken ve yavaş dalga deşarjları azalmakta ve kaybolmaktadır (Lannes ve ark. 1988).

## **2.5. Absans Epilepsisi Patogenezinde Limbik Yapıların Rolü**

Absans epilepsisinin diğer nöbet tiplerinden farklı olarak jeneralize konvulsif nöbetlere karşı duyarlılık artışı gözlenirken, limbik nöbetlere karşı direnç gözlenmektedir. WAG/Rij ve GAERS ırkı sıçanlarda yaşa bağlı olarak tonik-klonik konvulsif nöbetlere dönüşüm çok fazla rapor edilmemişse de, bu hayvanların jeneralize konvulsif ajanlara daha duyarlı oldukları pek çok çalışmada gösterilmiştir (Vergnes ve ark. 2000, Klioueva ve ark. 2001). İnsanlarda ise absans nöbetlerin sıklıkla jeneralize konvulsif nöbetlere dönüştüğü rapor edilmiştir. Öte yandan aynı hastada idiopatik jeneralize epilepsilerin parsiyel temporal lob epilepsilerle birlikteliğine çok ender rastlanmaktadır (Koutroumanidis ve ark. 1999, Nicholson ve ark. 2004). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda WAG/Rij ve GAERS sıçanların elektriksel amigdaloid *kindling* sürecinde limbik fokal nöbetlerin sekonder jeneralizasyonuna dirençli olduklarını gösterilmiştir (Eşkazan ve ark. 2002, Onat ve ark., 2005; Aker ve ark. 2006). Bu çalışmalarda GAERS ve WAG/Rij sıçanlardaki DDD'lerin total süresinin *kindling* sürecinin hızıyla negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Onat ve ark. 2007). Aynı zamanda, elektriksel *kindling* uyarıları bu sıçanlardaki DDD'lerin sayı ve sürelerinde bir artışa neden olmuştur (Onat ve ark. 2005, Aker ve ark. 2006). Tüm bu veriler, EEG'de DDD'leri oluşturan talamokortikal aktivitenin gerek kortiko-limbik gerekse talamo-limbik bağlantılar aracılığıyla *kindling* sürecini



engelleyebileceğini düşündürmektedir. 20 ve 30 günlük yavru GAERS'lerde yapılan amigdala *kindling* çalışmasında DDD'lerin henüz oluşmadığı yavru sıçanların 5. evre nöbete Wistar sıçanlarla aynı sürede ulaştığı gösterilmiştir (Çarçak ve ark. 2008) GAERS'lerin sadece elektriksel *kindling*'e değil amigdalaya uygulanan kainik asit ile oluşturulan temporal lob epilepsisine de Wistarlara göre dirençli olduğu tespit edilmiştir (Gurbanova ve ark. 2008) .

Genetik absans epilepsili modeller üzerinde ilk yıllarda yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, limbik yapıların absans nöbet aktivitesi açısından sessiz bölgeler olduğunu göstermiş olduğundan limbik yapılar uzun dönem ilgi alanı dışında kalmıştır (Goddard 1969). Ancak son yıllarda amigdala ve hipokampus gibi limbik bölgelerin DDD'lerin ortaya çıkmasına katkıda bulunmadıkları düşünülmektedir. Nehlig ve arkadaşlarının (1998) yaptığı bir çalışmada GAERS sıçanlarda beyinde glukoz kullanım oranının limbik yapılara ait olan bölgelerde arttığı gösterilmiştir. DDD'leri henüz ortaya çıkmamış olan 20 günlük GAERS sıçanlarda glukoz metabolizması kortiko-talamo-kortikal yapılarda değil özellikle limbik bölgelerde artış göstermektedir (Nehlig ve ark. 1998). WAG/Rij sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada, tiagabin gibi GABA-mimetik ajanların hipokampüse enjeksiyonu ile elde edilen GABAerjik inhibisyonun artışı, EEG'de absans nöbetlerinin azalması ile sonuçlanmıştır (Tolmacheva and Luijtelaar 2007). Ayrıca, GAERS sıçanlarda glutamat dansitesinin hipokampusun mossy lifleri terminallerinde anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulunmuştur (Sirvanci ve ark. 2003; 2005). Limbik yapıların, özellikle amigdalanın, kortikal ve talamik bölgelerle karşılıklı bağlantıları morfolojik ve fonksiyonel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, absans nöbet aktivitesi sırasındaki talamokortikal aktivitenin, kortiko-limbik ya da talamo-limbik bağlantılar aracılığıyla, *kindling* sürecini etkilemesi olası görünmektedir.

## **2.6. SN ve Absans Epilepsisi**

SNpr, ventral orta beyinde yer alan ve bazal ganglion sisteminin esas komponentlerden biri olarak nitelendirdiğimiz bir yapıdır. SN'yi oluşturan iki temel yapı mevcuttur. Bu yapılar pars kompakta ve pars retikulata'dır. SNpr, SN'nin büyük olan alt bölümüdür ve içerdiği GABA-erjik nöronlar aracılığı ile epilepsi nöbetlerinin kontrolünde önemli bir rol oynar (Löscher 2002, Sarkisian 2001). SN, 1980'li

yılların başından beri epilepsi nöbetlerinin kontrolünde anahtar yapı olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra SN'nin nöbetlerin ateşlenmesinde etkili olmamasıyla birlikte antiepileptik etki için kullanılan GABA mimetik ilaçların lokal enjeksiyonu ile inhibe olduğu da gösterilmiştir (Deransart 1996).

Nöbetlerin kontrolünde önemli rolü olduğu düşünülen ve bazal ganglia'nın majör komponenti SN'nin, bazal gangliadan gelen intrinsik ve ekstrinsik projeksiyonlarıyla beraber nöbetlerin kognüsyonu ve motor fonksiyonların koordinasyonunu sağlamada da önemli rolü olduğu gösterilmiştir (Iadarola and Gale. 1982, McNamara ve ark. 1984, Meurs ve ark. 2006, Velišková and Moshé 2006).

SN iki ana bölümden oluşmaktadır: pars compacta ve pars retikülata. SNpr SN büyük alt birimidir ve klonik nöbetler için çeşitli yollarla uyarılan sıçanlarda SNR'nin duyarlılık düzenleyen bir yapı olduğu ve GABA-duyarlı nöronlar yüksek miktarda içerdiği gösterilmiştir (Bloms-Funke and Löscher 1996; Boda and Szente, 1992; Bonhaus ve ark., 1986; Depaulis ve ark. 1994, Gale 1985, McNamara ve ark. 1984, Meurs 2006, Moshé and Sperber 1990, Velišková ve ark. 1996, Zhang and Rosenberg 1989).

SNpr ile ilgili yetişkin sıçanlarda, nöbet yayılımı ve kontrolleri açısından farklı roller üstlenen SNpr anterior ve SNpr posterior olarak iki ayrı bölgenin varlığı gösterilmiştir. SNpr posterior bölgesinin nöbet başlangıcı, nöbeti arttırıcı ve nöbet için bir 'geçit' olarak yayılım gösterdiği belirtilmiştir ( Velišková ve ark. 2005).

Kompakta alt bölgesi dopaminerjik nöronlar içerir, özellikle striatuma yaptığı projeksiyonlarla hareketin santral kontrolünde önemli role sahiptir. Retikülata alt bölgesi ise tonik bir aktiviteye sahiptir, GABAerjik nöronlar içerir ve globus pallidusun iç segmenti ile birlikte talamusa yaptığı inhibitör projeksiyonlarla hareketin santral kontrolüne yardımcı olur. Talamus ise glutamaterjik projeksiyonlarını kortekste bulunan tamamlayıcı motor alana gönderir. SN ve globus pallidusun iç segmentine başka beyin bölgelerinden projeksiyon olmazsa, bu bölgede bulunan nöronlar tonik aktivite göstererek talamusta inhibisyona sebep olur ve talamustan kortekse olan uyarıcı çıkışını azaltır. Nöbet aktivitesinin yayılmasında SN ile birlikte diğer beyin bölgeleri de önemlidir (Löscher 1996). Daha önce hayvan modellerinde SN'nin retikülata alt bölgesine striatumdan gelen GABAerjik uyarıların potansiyalizasyonu deneysel olarak oluşturulmuştur. Retikülataya gelen GABAerjik

uyaruların artması sonucu beyinin farklı beyin bölgelerinden kaynaklanan farklı nöbet tiplerinin yayılmasını yavaşlattığı görülmüştür (Löscher 1996, Gale 1988). SNpr'nin jeneralize nonkonvülsif nöbetlerin kontrolü için de önem taşıdığı bilinmektedir. GAERS'lerle yapılan bir çalışmada, NMDA reseptör antagonistleri, SNpr'ye enjekte edilmiş ve GAERS'lerde izlenen spontan absans nöbetleri baskılanmıştır (Derensart 1996). SNpr'ye uygulanan GABAmimetik ajanlar ile GAERS'lerde absans nöbetleri baskılanırken, bu durum GABA<sub>A</sub> reseptör antagonistleri ile kontrol edilmiştir (Depaulis 1988).

SN'nin nöbetlerin modifikasyonundaki rolünü anlayabilmek için bu bölgenin anatomisi hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamız gerekmektedir.

### **2.7. Lidokain ve Etki Mekanizması**

Kimyaca N-diethylaminoasetil-2,6-ksilidin hidroklorür'dür. Lidokain, voltaja bağımlı Na<sup>+</sup> kanallarını bloke ederek etki gösterir ve nöronal aktiviteyi devre dışı bırakmak için uygun bir kimyasaldır. Enjekte edilen lidokain 40-60 dakika süre zarfı içinde sinaptik faaliyetlerin azalmasını sağlar (Sitnikova 2004). Diğer amid türevi olan anestezikler gibi; kandaki kolinesterazlar tarafından parçalanmaz, sadece karaciğerde hidroliz edilerek parçalanır. Minimum etkin konsantrasyonu üzerinden değerlendirildiğinde prokain'e göre yaklaşık üç kez daha güçlü lokal anestezik etkiye sahiptir ve prokain'e göre üstünlüğü etkisinin daha çabuk başlaması, daha güçlü olması ve dokuda daha iyi yayılmasıdır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Hayvanlar**

Çalışmamızda 4-5 aylık, erkek, 300-350 gram ağırlığında genetik absans epilepsili GAERS ırkı sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar, 12'şer saat aydınlık-karanlık döngüsüne uygun olarak sabit ısı (20±4°C) bir odada standart laboratuvar sıçan yemi ve şebeke suyu ile yiyecek ve içecek alımları serbest bırakılarak barındırılmıştır. Tüm hayvanlar cerrahi işlemlerden sonra her kafeste bir hayvan olacak şekilde tutulmuştur. Tüm deneyler Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (21.05.2009-36.2009.mar).

#### **3.2. Cerrahi Ameliyat**

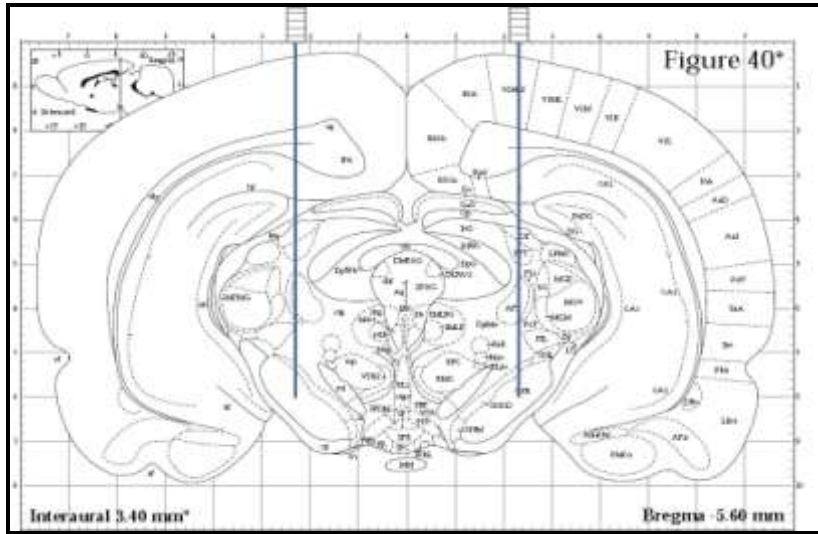
Cerrahi işlemler, tüm deney gruplarındaki sıçanlara ketamin (100mg/kg-ip) ve klorpromazin (1mg/kg-ip) anestezisi altında gerçekleştirilmiştir. Anestezinin derinliği kornea ve pençe refleksleri ile kontrol edildikten sonra, stereotaksi aletine (Stoelting, model 51600, A.B.D.) bregma ve lambda noktaları aynı düzlemde olacak şekilde yerleştirilmişlerdir. Sıçanların kafaları, kulak delikleri ve ön dişlerden, sabitleme çubukları aracılığı ile stereotaksi aletine sabitlenerek, kafa derisi üzerindeki tüyler tıraş edilip, deri antiseptik solüsyon ile silindikten sonra orta hattın bir insizyonla açılarak, kafatası kemikleri, lambda ve bregma noktaları ortaya çıkartılmıştır. Tüm elektrot ve kanüller aşağıda belirtilen koordinatlara göre Paxinos ve Watson'un (1998) sıçan beyin atlası kullanılarak hesaplanmış ve Bregma referans "0" noktası olarak alınarak yerleştirilmiştir. Elektrot ve kanüllerin dışında 2 adet sabitleme vidası yerleştirildikten sonra dental akrilik yardımıyla kafatasına sabitlenmiştir.

Sağ Bazolateral Amigdala: Amigdala uyarı elektrotları, AP -2.6 mm, L 4.8mm, V -8.5 mm koordinatlarında yerleştirilmiştir.

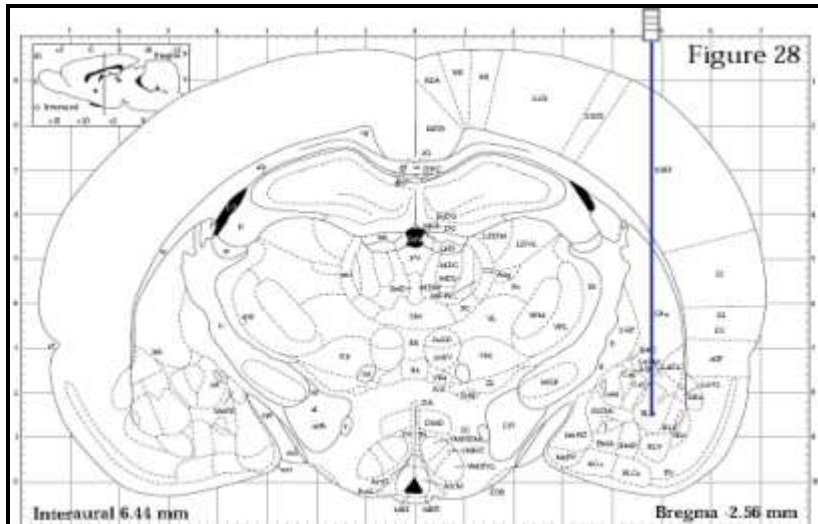
SN posterior bölgesi: SN'ye takılan kanüller, AP -5.8 mm, L -4.6 mm, V -7.4 mm koordinatlarında yerleştirilmiştir.

SN anterior bölgesi: SN'ye takılan kanüller, AP -5.2 mm, L -4.4 mm, V -7.7 mm koordinatlarında yerleştirilmiştir.

Cerrahi işlemler sonrasında hayvanların genel durumu 1-haftalık dinlenme dönemi boyunca takip edilmiştir. Olası enfeksiyonları önlemek için, cerrahi işlemden sonra iyot çözeltisi ile pansuman yapılmıştır. Cerrahiden sonra sıvı kaybını önlemek için ise cilt altına ılık % 0.9 NaCl (vücut ağırlığının her 100 g başına 2.5 ml) çözeltisi enjekte edilmiştir.



Şekil 2 : Sağ-sol Substansiya Nigraya enjeksiyon için yerleştirilen kanül ve sağ bazolateral amigdalaya uyarı/kayıt elektrotlarının yerleştirilmesi



Şekil 3 : Sağ bazolateral amigdalaya yerleştirilen uyarı/kayıt elektrotlarının yerleştirilmesi

### **3.3. Deney Protokolü**

Hayvanlar 1 haftalık iyileşme periyodundan sonra deneyler süresince Pleksiglas kafeslere konularak, kafalarındaki mikrokonektörler, kablolar aracılığı ile EEG kayıt sistemine (PowerLab 8S, ADI Instruments, İngiltere) bağlanmıştır. Deneylerin başlangıcından bir gün önce hayvanlar sisteme bağlanarak sisteme adapte olmaları sağlanmıştır. EEG sinyalleri amplifiye edilmiş, 0.3 ve 100 Hz aralığında filtre edilmiştir. Örnekleme hızı 1000/saniye olarak ayarlanmıştır. Bilgisayara aktarılan EEG kayıtları “Chart for Windows” programı ile analiz edilmiştir.

#### **3.3.1. SNpr bölgesine mikroenjeksiyon**

Hayvanların anestezisi intraperitoneal (i.p.) 100 mg/kg ketamin ve 0.5 mg/kg klorpromazin ile yapılmıştır. Anestezi sağlandıktan sonra sıçanlar stereotaksi aletine (Stoelting Model 51600, A.B.D.) bregma ve lambda noktaları aynı düzlemde olacak şekilde yerleştirilmiştir. Sıçanların kafaları, kulak delikleri ve ön dişlerden, sabitleme çubukları aracılığıyla stereotaksi aletine sabitleştirilerek, kafa derisi üzerindeki tüyler traş edilmiş, deri antiseptik solüsyon ile silindikten sonra orta hattan insizyon ile açılarak, kafatası kemikleri, lambda ve bregma noktaları ortaya çıkartılmıştır. Paxinos ve Watson’ un sıçan beyin atlası kullanılarak hesaplanan koordinatlarla kortekse ve amigdalaya elektrod, SN’ye ise bilateral kanül takılmıştır (bregma, referans “0” noktası olarak alınacaktır). İyileşme döneminin ardından sıçanların bazal kayıtları alınacak ve AD eşiği belirlenmiştir. Daha sonra her iki tarafa %2’lik 250 nl lidokain enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyondan 30 dakikadan sonra uyarı verilmiştir. Her uyarıdan önce mutlaka lidokain enjeksiyonu yapılmıştır. Kontrol grubu için ise lidokain yerine Sf enjekte edilmiştir. Deney sonrası gruptaki hayvanların kindling hızları ve AD süreleri karşılaştırılmıştır. Lidokain sonrası ve uyarı sonrası kayıtları edilen DDD’ları sayılmıştır.

#### **3.3.2. Kindling**

Stereotaksik cerrahi işlemi ile yukarıda açıklandığı gibi Paxinos ve Watson’un sıçan beyin atlası kullanılarak (bregma, referans “0” noktası olarak alınacaktır) belirlenen koordinatlarla hayvanların bazolateral amigdala ve korteks bölgelerine elektrodlar yerleştirilmiştir. Hayvanlar stereotaksik cerrahi işleminin ardından 1 haftalık iyileşme dönemine bırakılmışlardır. Bu dönemin ardından hayvanlar her gün

pleksiglas kafeslere konularak ve kafalarındaki mikrokonnectörler, kablolar aracılığı ile EEG kayıt sistemine bağlanmıştır. 30 dakikalık adaptasyon döneminden sonra EEG kayıtları başlatılmıştır. Deneyin birinci günü hayvanlardan bazal EEG kaydı alınarak ve AD eşiği belirlenmiştir. Sonraki günler hayvanlar günde iki kere (sabah ve akşam) kendi AD eşiğindeki akım ile uyarılmışlardır. Ayrıca her uyarıdan önce mutlaka hayvanların SNpr anterior bölgelerine lidokain enjeksiyonu yapılmıştır. Kontrol grubu için ise lidokain yerine Sf enjekte edilmiştir. Hayvanların her uyarıdan sonra ortaya çıkan davranış yanıtları *kindling* için tanımlanan skalaya göre (Racine, 1972) değerlendirilmiştir. Bu skalaya göre üç kere evre 5 nöbet geçiren hayvanlar 'kindled' olarak kabul edilerek ve *kindling* deneyine son verilmiştir.

### **3.4. Histolojik Doğrulama**

Deney sonunda, elektrotların hedeflenen beyin bölgelerine yerleşip yerleşmediğinin doğrulanması amacıyla, sıçanlar derin ürethan anestezisi (1,2 g / kg i.p.) uygulanarak dekapite edilmiş, beyinleri çıkartılmıştır. Çıkarılan beyinler % 20'lik sükroz içeren % 4'lük formol solüsyonu içinde 2 gün bekletilerek fikse edilmişler ve fikse olan beyinler soğutmalı kriyostatda (Mikrom, Almanya) 40 µm kalınlığında, koronal olarak kesilmiştir. İnce koronal beyin kesitleri jelatinli lamların üzerine alınmış, tiyonin ile boyanarak cerrahi ışık mikroskobunda incelenmiştir. Hedeflenen bölgeye yerleşimli deneylere ait sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır, elektrot yerleşimi uygun olmayan deneyler çalışma dışı bırakılmıştır.

### **3.5. Verilerin Analizi**

#### **3.5.1. *Kindling* Hızı ve AD Süreleri**

*Kindling* uyarılarından sonra EEG'de izlenen AD süreleri ölçülmüş ve davranış yanıtları Racine skalasına göre değerlendirilmiştir. Amigdaloid *kindling* yapılan GAERS sıçanlardan elde edilen veriler aynı bölgelere *kindling* yapılan Wistar sıçanlardan elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır. Ayrıca aynı bölgeye *kindling* yapılan gruplar arasında AD eşiği ve ilk AD süreleri karşılaştırılmıştır. Serum fizyolojik verilerle amigdalaoid *kindling* oluşturulan kontrol grubunun verileri ise Sf verilen Wistar grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. AD Karakteristikleri

SNpr anterior bölgesine lidokain uygulanan gruptaki AD süreleri SNpr anterior bölgesine Sf uygulanan gruba göre uyarı sayısı arttıkça azalmıştır. Bu sonuçta SNpr anterior bölgesine lidokain ve Sf uygulanan gruplar arasında farklılık sağlamıştır (Şekil 4. B).

SNpr posterior bölgesine lidokain uygulanan gruptaki AD süreleri ise SNpr posterior bölgesine Sf uygulanan gruptaki AD sürelerine göre uyarısı sayısı arttıkça uzamıştır. Bu da SNpr posteriora lidokain ve Sf uygulanan gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir (Şekil 5.B).

Kindling uyarılarından önce SNpr anteriora lidokain ve SNpr posteriora lidokain uygulanan gruplarda amigdaloid kindling süresince bazolateral amigdalada kaydedilen AD sürelerinin SNpr posterior grubunun SNpr anterior grubuna göre uyarısı sayısı arttıkça uzadığını göstermiştir.

Kindling uyarılarından önce SNpr posteriora Sf uygulanan grubun AD süreleri SNpr anteriora Sf uygulanan gruptaki AD sürelerine göre uyarı sayısı arttıkça artış göstermiştir.

### 4.2. Nöbet Evrelerin Karakteristikleri

SNpr anterior bölgesine lidokain enjeksiyonu yapılan grubun SNpr anterior bölgesine Sf enjeksiyonu yapılan gruba göre uyarı süresinin artması ile nöbet evrelerine geçişinde farklıklar gözlenmemiştir. SNpr anterior lidokain ve SNpr anterior Sf grubunun uyarı sayısı arttıkça nöbet evresi 22. uyarıya kadar evre 2 kalmıştır(Şekil 4. A).

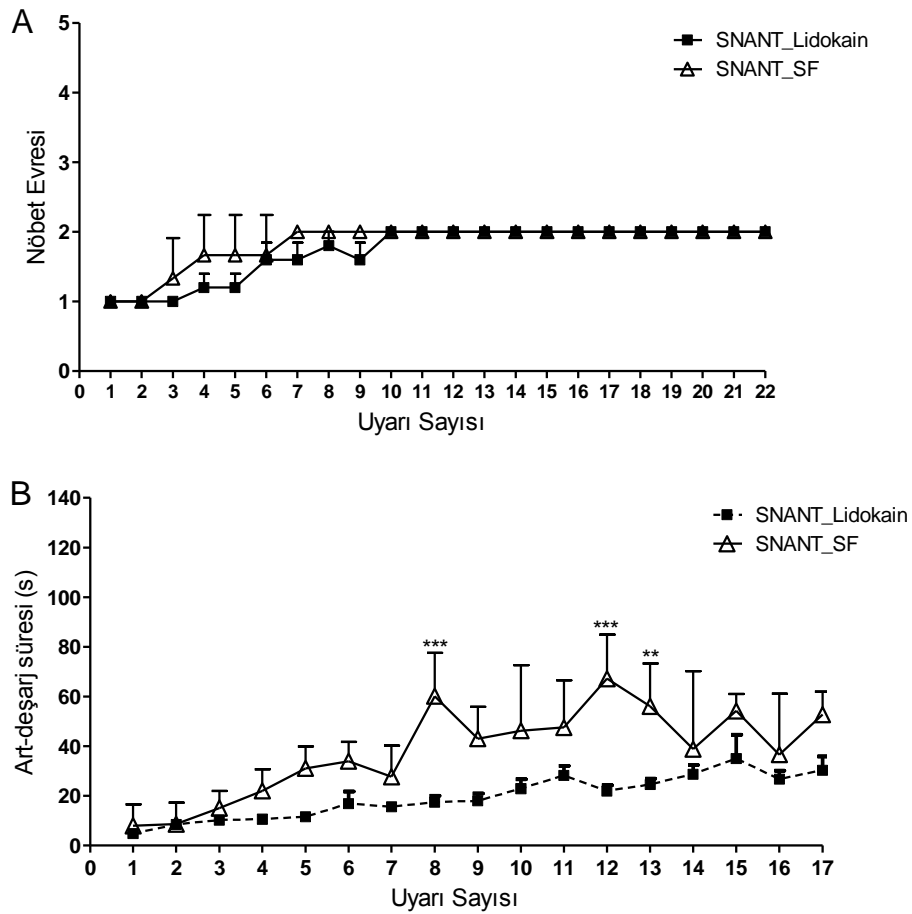
SNpr posterior bölgesine lidokain enjeksiyonu yapılan grubun SNpr posterior bölgesine Sf enjeksiyonu yapılan gruba göre uyarı süresi arttıkça nöbet evrelerine geçişi anlamlı derecede farklılık göstermektedir. *Kindling* uyarılarından önce SNpr posterior bölgesine lidokain enjekte edilen grubun ortalama  $20 \pm 0.5$  uyarıda 5. evre nöbete ulaşırken, SNpr posteriora Sf uygulanan kontrol grubundaki hayvanlar



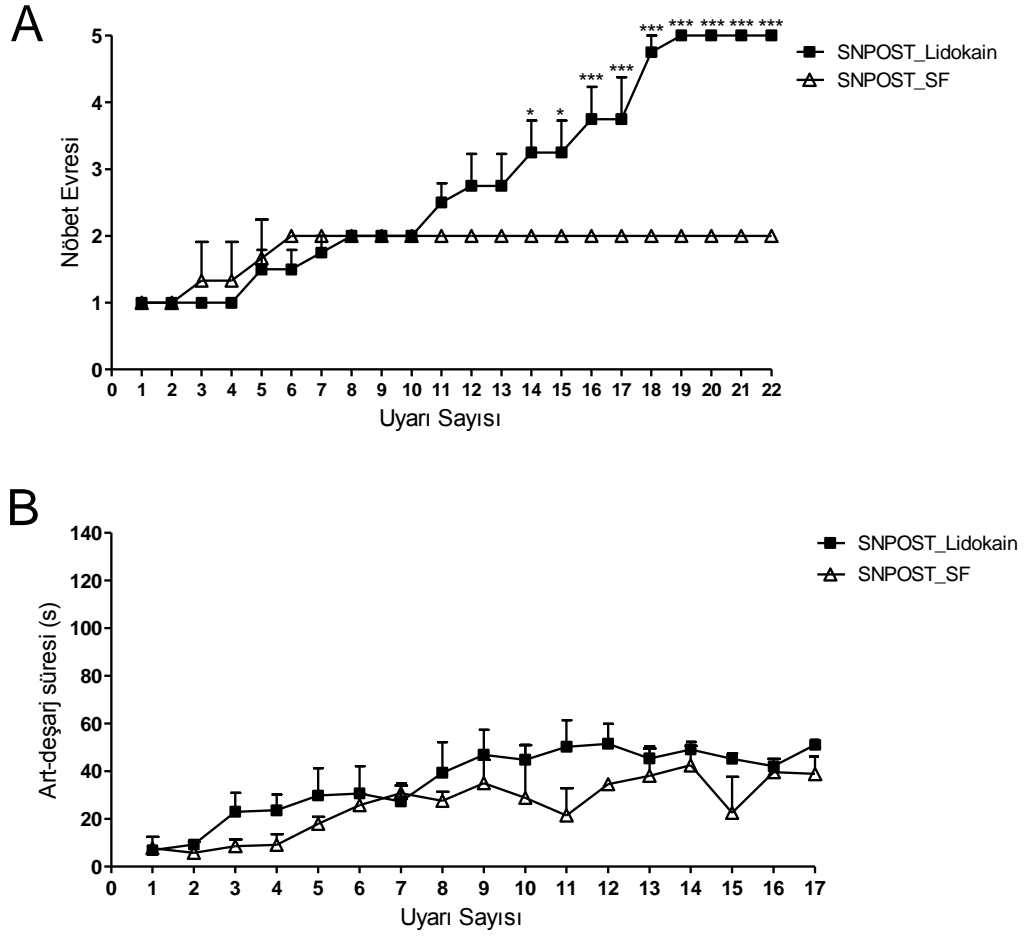
maksimum sayıdaki *kindling* uyarısı sonrasında dahi 2. evre nöbette kalmışlardır (Şekil 5.B).

SNpr posterior ve anterior bölgesine Sf uygulanan gruptaki hayvanların nöbet evreleri benzer karakteristik göstererek uyarıların artması ile birlikte maksimum uyarı süresinceye kadar evre 2 olarak kalmıştır.

SNpr posterior bölgesine lidokain enjeksiyonu yapılan hayvanlar 20. uyarıda evre 5 olmuşlardır.



**Şekil 4.** *Kindling* uyarılarından önce SNpr anterior bölgesine lidokain (n=5) ve Sf (n=3) uygulanan grupta amigdaloïd *kindling* süresince izlenen nöbet evreleri (A), bazolateral amigdaloïdadan kaydedilen AD süreleri (B). Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile SNpr anterior bölgesine lidokain ve sf uygulanan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (\*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001).

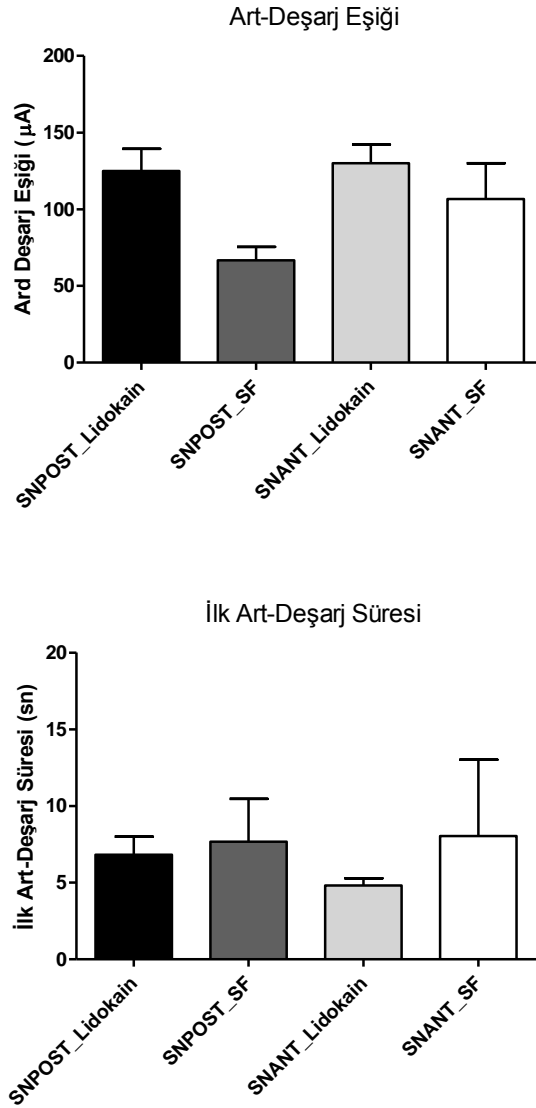


**Şekil5.** *Kindling* uyarılarından önce SNpr posteriora lidokain (n=4) ve Sf (n=3) uygulanan gruplarda amigdaloïd *kindling* süresince izlenen nöbet evreleri (A), bazolateral amigdaloïdan kaydedilen AD süreleri (B). Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile SNpr posteriora lidokain ve Sf uygulanan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (\*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001).

### 4.3. AD Eşikleri ve İlk AD Süreleri

Tüm deney gruplarında bazolateral amigdaloïdan tespit edilen AD eşikleri SNpr posterior ve anterior bölgesine lidokain enjekte edilen gruplarda farklılık göstermemiştir. SNpr posterior ve anterior bölgesine Sf enjeksiyonu yapılan grupta da AD eşikleri anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

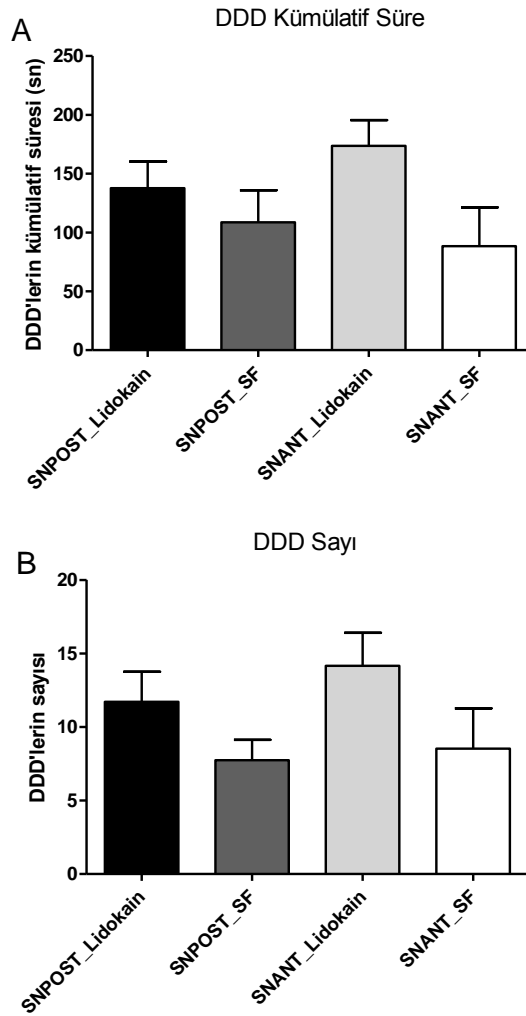
Bazolateral amigdaldan tespit edilen ilk ard deşarj süreleri SNpr posterior ve anterior bölgesine lidokain enjeksiyonu yapılan gruplar arasında arklılık göstermemiştir. Aynı şekilde SNpr posterior ve anterior bölgesine Sf enjeksiyonu yapılan kontrol gruplarının arasında da ilk AD süreleri açısından belirgin farklılıklargözlenmemiştir.



Şekil 6. Tüm deney gruplarında bazolateral amigdaldada da tespit edilen AD eşikleri ve ilk AD süreleri.

#### 4.4. DDD Komplekslerinin Yapısı

Tüm deney gruplarında ortalama DDD sayıları ve kümülatif DDD sürelerine bakıldığında her iki grupta bazal DDD sayı ve kümülatif süreleri açısından farklılık gözlenmemiştir. SNpr posterior ve anterior bölgesine lidokain enjeksiyonu ve SNpr anterior ve posterior bölgesine Sf enjeksiyonu yapılan kontrol grupları arasında DDD'lerinin kümülatif süresi bakımından anlamlı farklılık yoktur. DDD'lerin sayısının gruplar arasındaki dağılıma bakıldığında deney grubunun kontrol grubuna göre farklılık göstermediği görülmüştür (Şekil 7).



Şekil 7. Tüm deney gruplarında 10 dakikalık periyot için ortalama DDD sayıları ve kümülatif DDD süreleri.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışma sonucunda elde edilen veriler, amigdalooid *kindling* süreci boyunca SNpr'nin lidokain ile geçici olarak baskılanmasının ardından GAERS ırkı sıçanlarda limbik nöbetlere karşı gözlenen direnci ortadan kaldırdığını göstermiştir. Bu bulgu, SNpr'nin GAERS'ler de gözlenen *kindling* direncinde rol oynayan önemli bir bölge olduğunu göstermektedir. Daha önce yapılan araştırmalarda primer veya sekonder jeneralize konvülsif nöbetlerde ve jeneralize konvülsif olmayan nöbet modellerinde SNpr'ye gelen GABAerjik nöronların antiepileptik etki ortaya çıkardığı ve farklı epileptik hayvan modellerinde SNpr'ye uygulanan bilateral GABA agonistleri nöbetleri baskıladığını ve sekonder jenarilazyona karşı dirençli olduğu gösterilmiştir (Maresceux 1994). Yapılan başka bir çalışmada SNpr bölgesine uygulanan musimol'un GABA<sub>A</sub> reseptörleri üzerinden etki göstererek SNpr nöronlarının etkisinde azalma olduğu gösterilmiştir (Waszzak 1980). Bu çalışmada SNpr anterior bölgesine lidokain enjeksiyonu yapılan grubun SNpr anterior bölgesine Sf enjeksiyonu yapılan gruba göre uyarı süresinin artması ile nöbet evrelerine geçişinde farklılıklar gözlenmemiştir. SNpr anterior lidokain ve SNpr anterior Sf grubunun uyarı sayısı arttıkça nöbet evresi 22. uyarıya kadar evre 2 kalmıştır. Bu sonuca göre bu grupta lidokain etkisi bir şey değiştirmemiştir. SNpr posterior bölgesine lidokain enjeksiyonu yapılan grubun SNpr posterior bölgesine Sf enjeksiyonu yapılan gruba göre uyarı süresi arttıkça nöbet evrelerine geçişi anlamlı derecede farklılık göstermektedir. *Kindling* uyarılarından önce SNpr posterior bölgesine lidokain enjekte edilen grubun ortalama  $20 \pm 0.5$  uyarıda 5. evre nöbete ulaşırken, SNpr posteriora Sf uygulanan kontrol grubundaki hayvanlar maksimum sayıdaki *kindling* uyarısı sonrasında 2. evre nöbete kalmışlardır. Bunun sonucunda amigdalooid *kindling* sürecinde limbik nöbetten motor nöbete geçişi oluşturan direnç basamağı lidokain grubundaki hayvanların SNpr bölgesinin inhibe edilmesinden kaynaklı posterior bölgedeki prokonvülsan etki nedeniyle kırılarak sıçanların daha hızlı bir şekilde konvülsif nöbete geçtiğini göstermiştir.

Gale 1982'de sıçanlara bir GABA agonisti olan musimol maddesini SNpr'ye bilateral enjekte etmiş ve jeneralize konvülsif nöbetlerin baskılandığını göstermiştir.

Ayrıca sistemik olarak enjekte edilen pilokarpın ardından nöbetlerin baskılandığını göstermiştir.

Hayashi 1952'de rostral midbrain beyin bölgesinde yer alan SNpr'ye bikukulin maddesi ile bilateral lezyon oluşturarak o bölgede süpresif bir etkinin varlığını ve nöbetlerin baskılandığını göstermiştir. Ayrıca epileptik nöbetlerin kontrolünde kaynağını striatumdan alan GABAerjik nöronların varlığı ve bunun sonucu olarak SNpr'nin indükleyici etkisi ve jeneralize nöbetlerdeki süpresif etkisi gösterilmiştir (Depaulis 1998).

GABAerjik aktiviteye sahip SNpr'yi lidokain ile geçici olarak susturup inaktive ettiğimiz zaman nöbetlerin kontrol altına alınmasının zorlaştığı ve kindlinge geçiş süresinin kısaldığı görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda SNpr 'nin epilepsi nöbetleri üzerinde karşıt etkiler gösteren, topografik olarak iki farklı GABA<sub>A</sub>-sensitif bölgeye ayrıldığını gösterilmiştir. GABA<sub>A</sub>-sensitif antikonvulsan bölge anterior SNpr'de yerleşirken GABA<sub>A</sub>-sensitif prokonvulsan bölge posterior SNpr'de bulunmaktadır (Sarkisian 2001). Çalışmanın bir sonucu olarak da SNpr posterior bölgesine lidokain enjeksiyonu yapılan gruptaki hayvanların prokonvulsan bölgeye sahip olmalarından ötürü kindling sürecine daha çabuk girdikleri gösterilmiştir. Yetişkin sıçanlarda yapılan bir çalışmada SNpr bölgesine uygulanan zolpidem maddesi ile anterior bölgesinde antikonvulsan posterior bölgesinde prokonvulsan etki gösterilerek SNpr'nin topografik olarak iki farklı yapıdan oluştuğu ve bu bölgelerin farklı miktarlarda GABA içerdiği gösterilmiştir (Moshe 1994).

GABAerjik nöronların önemli olduğunu gösteren bir başka çalışmada da bu nöbetlerin kontrolünde gene SNpr'nin önemli rolü olduğu gösterilmiştir (Moshe 1997). SNpr'nin anterior ve posterior bölgelerinde düşünülen farklılıklar SNpr'nin nöbetler üzerindeki etkisini daha da arttırmıştır. Bu bölgeye bağlı olduğu düşünülen farklılıklar bu çalışmada da göstermiştir ki SNpr'nin nöbetler üzerindeki etkisini bu iki farklı bölge olan anterior ve posteriorun bölgelerinin farklı oranda içerdiği GABAerjik nöronlarla alakalıdır.

Bulgularımız, *kindling*'e lidokainin maksimum etki süresinde, posterior bölgesinin katkısı olduğunu göstermiştir. SNpr posterior bölgesi kindling uyarısından önce bloke edildiğinde limbik nöbetlerin sekonder jeneralizasyonda direncini ortadan kaldırmaktadır. Bu sonuçta posterior bölgesinin kindling direncine katkıda

bulduğunu göstermiştir. SNpr ile ilgili yetişkin sıçanlarda, nöbet yayılımı ve kontrolleri açısından farklı roller üstlenen SNpr anterior ve SNpr posterior olarak iki ayrı bölgenin varlığı gösterilmiştir. SNpr posterior bölgesinin nöbet başlangıcı, nöbeti arttırıcı ve nöbet için bir "geçit" olarak yayılım gösterdiği belirtilmiştir (Velišková ve ark. 2005). Çalışmadaki bulgumuz, muhtemelen lidokainin etki süresi boyunca SNpr bölgesini inhibe ederek buradaki nöronların ateşlenmesini durdurduğunu ve böylece nöbetlerin kontrol altına alınmasının zorlaşarak posterior bölgedeki prokonvülsan aktiviteden de ötürü motor nöbete geçişi hızlandırarak kindling gelişimine katkıda bulunduğunun göstergesidir. Buna ek olarak SNpr'nin posterior bölgesine lidokain yerine Sf uygulanan kontrol grubunda bu etki gözlenmemiştir. Posterior kontrol grubundaki hayvanlar anterior bölgeye lidokain ve Sf uygulanan gruptaki hayvanlarla benzerlik göstermiştir. Bu sonuçta lidokain maddesiyle geçici olarak inhibe edilen SNpr bölgesindeki iki farklı yapının kindlinge olan dirençlerindeki farklılığı ortaya koymuştur.

Daha önce yapılan çalışmalar GABA<sub>A</sub>-sensitif antikonvülsan bölge anterior SNpr'de yerleşirken GABA<sub>A</sub>-sensitif prokonvülsan bölge posterior SNpr'de bulunduğunu göstermiştir (Sarkisian M.R. 2001). Bulgularımızda SNpr'nin anterior bölgeye lidokain ve Sf uygulanan gruplarda nöbet evrelerine geçiş bakımından bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçta SNpr anterior bölgeye lidokain ile geçici olarak inhibe edildiğinde antikonvülsan etki ortaya çıkararak kindling sürecini zorlaştırıp kindlinge geçişe bir katkı sağlamadığını göstermiştir. Kontrol grubuna verilen Sf ile de lidokain verilmese dahi SNpr anteriorun antikonvülsan etkiye sahip olduğunu doğrulamaktadır. Oysa SNpr posterior kontrol grubuna verilen Sf anterior grubundaki antikonvülsan etkiyle *kindling* direnci sağlayarak posterior bölgesinin susturulduğunda prokonvülsan etkiye sahip olduğunu gösteren bulguyu desteklemiştir.

Çalışmamızda, SNpr anterior bölgeye lidokain ve Sf verilen grup ve SNpr posterior bölgeye lidokain ve SF verilen gruplar arasında bazal DDD açısından farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç SNpr anterior ve posterior bölgelerindeki *kindlinge* direnç tepkilerinin DDD'larıyla ya da DDD'larının sayılarıyla ilişkili olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmada SNpr bölgesinin spontan absans epilepsili sıçanlarda limbik epilepsi direncindeki rolünü ortaya koymasını amaçlayan bu çalışmada SNpr bölgesindeki inhibitör etkiyi sağlamak amacıyla SNpr anterior ve posterior bölgesine hücredeki Na<sup>+</sup> kanallarını inhibe ederek inhibitor etki gösteren, amid yapılı bir lokal anestezi olan lidokain enjeksiyonu yapılarak SNpr'nin anterior ve posterior bölgesini geçici olarak inhibe edilmiştir. Bu iki bölgenin *kindling* direncine katkısına bakıldığında SNpr posterior bölgesinin *kindling* uyarılarından önce lidokain enjekte edilen GAERS grubu *kindling* daha erken geçerken, kontrol grubundaki hayvanlar maksimum sayıdaki *kindling* uyarısı sonrasında dahi *kindling* geçememişlerdir. Bu sonuçta SNpr bölgesinin spontan absans epilepsili GAERS sıçanlardaki limbik epilepsi direncine SNpr posterior bölgesinin katkısı olduğunu göstermiştir.



## KAYNAKLAR

Avanzini G and Curtis M. (1994). Thalamic Regulation of Epileptic Spike and Wave Discharges. *Functional Neurology*, 9, 6, 307-326

Avoli M. and Gloor P. (1982). Interaction of cortex and thalamus in spike and wave discharges of feline generalized penicilin epilepsy. *Exp Neurol*, 76, 196-217

Bloms-Funke, P. and Loscher, W. (1996). The anticonvulsant gabapentin decreases firing rates of substantia nigra pars reticulata neurons, *European Journal of Pharmacology* 316 211-218.

Boda, B. and Szente, M.B. (1992). Stimulation of substantia nigra pars reticulata suppresses neocortical seizures, *Brain Research* 574, 237-243.

Bonhaus, D.W., Walters, J.R. and McNamara, J.O. (1986). Activation of substantia nigra neurons: Role in the propagation of seizures in kindled rats, *J. Neurosci.* 6, 3024-3030.

Cavazos J. and Cross D. (2006). The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 8, 483-93.

Coenen, A.M., Van Luijtelaar, E.L. (2003). Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet.* 33:635-55.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*;22:489-501.

Depaulis A., Vergnes M., Marescaux C., Lannes B. and Warter J. (1988) Evidence that activation of GABA receptors in the substantia nigra suppresses spontaneous spike-and-wave discharges in the rat. *Brain Res.*, 448, 20-29.

Depaulis, A. and van Luijtelaar, G. (2006). Genetic models of Absence epilepsy in the rat. In *Models of seizures and epilepsy.* ed. Pitkanen, A., Schwartzkroin, P.A. & Moshe, S.L. pp. 233-48. San Diego, CA: Elsevier Ac Press.

Depaulis, A., Vergnes, M. and Marescaux, C. (1994). Endogenous control of epilepsy: the nigral inhibitory system, *Prog. Neurobiol.* 42, 33-52.

Deransart C., Vercueil L., Marescaux C., Depaulis A. (1998). The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Research*, 32, 213-223.

Deransart C., Marescaux C. and Depaulis A. (1996). Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in a genetic model of absence Epilepsy in the *Rat. Neuroscience*, Vol. 71. No. 3, 721-728.

Deransart C., Vercueil L., Marescaux C., Depaulis A. (1998). The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Research*, 32,213-223.

Destexhe, A.(1999). Can GABAA conductances explain the fast oscillation frequency of absence seizures in rodents? *Eur J Neurosci*. 11:2175-81.

Iadarola, M.J. and Gale, K. (1982). Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by  $\gamma$  aminobutyric acid, *Science*, 218,1237-1240.

Engel, J. (1989). Seizures and epilepsy. Philadelphia: F.A. Davis Company.

Eskazan, E., Onat, F.Y., Aker, R., Oner, G. (2002). Resistance to propagation of amygdaloid kindling seizures in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia*. 43 :1115-9.

Gale K. (1988). Progression and generalization of seizure discharge: anatomical and neurochemical substrates, *Epilepsia* 29 (Suppl. 2), S15– S34.

Gloor P. And Fariello R.G. (1988) Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci*, 11(2), 63-8

Goddard, G (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214, 1020-1021

Huguenard J. (2000) Circuit mechanisms of spike-wave discharge: are there similar underpinnings for centrotemporal spikes? *Epilepsia*, 41(8), 1076-77

ILAE; Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. (1989). *Epilepsia*, 30, 389-399

Kellaway, P. (1985). Childhood seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 37:267-83.

Lannes, B., Micheletti, G., Vergnes, M., Marescaux, C., Depaulis, A., Warter, J.M. (1988). Relationship between spike wave discharges and vigilance levels in rats with spontaneous petit-mal like epilepsy in rats. *Neurosci. Lett.*, 94, 187-191

Löscher W. (2002). Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post status epilepticus models of temporale lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 50, 105-123.

Löscher W., Ebert U. (1996). Basic mechanisms of seizure propagation: targets for rational drug design and rational polypharmacy, *Epilepsy Res. Suppl.* 11, 17– 44.

Marasceux C., Vergnes m., Depaulis A. (1992) Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *J Neural Trans*, Suppl 35, 37-69.

McIntyre, D.C.(2006). The kindling phenomenon. Models of seizures and Epilepsy. Elsevier

McNamara, J.O., Galloway, M.T., Rigsbee, L.C. and Shin, C. (1984). Evidence implicating substantia nigra in regulation of kindled seizure threshold, *J Neurosci* 4 2410-2417.

Meurs, A., Clinckers, R., Ebinger, G., Michotte, Y. and Smolders, I. (2006). Substantia nigra is an anticonvulsant site of action of topiramate in the focal pilocarpine model of limbic seizures, *Epilepsia* 47, 1519-1535.

Morimoto, K., Fahnestock, M., Racine, R.J. (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol.* 73:1-60.

Mosche S.L., Ludvig N. (1988). Kindling. Recent advances in Epilepsy. *Churchil Livingstone*;21-37

Moshé, S.L., Brown, L.L., Kubová, H., Velísková, J., Zukin, R.S. and Sperber, E.F. (1994). Maturation and segregation of brain networks that modify seizures, *Brain Research* 665, 141-146.

Panayiopotoulos C. (1997). Absence epilepsies. In *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Ed. Engel, J. & Pedley, T.A. pp. 2327-46. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.

Panayiotopoulos, C.P. (2005). Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia*. 46 (Suppl 9):1-6.

Pinault, D. (2004). The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Brain Res Rev*. 46:1-31.

Racine R.J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation, 1. After discharge threshold. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32, 269-279.

Sarkisian, M.R. (2001). Overview of current animal models for human seizure and epileptic disorders. *Epilepsy & Behaviour*, 2, 201-206.

Steriade, M., Amzica, F.(2003). Sleep oscillations developing into seizures in corticothalamic systems. *Epilepsia*. 44 (Suppl) 12:9-20.

Vélez, L., Selwa, L.M., (2003). Seizure disorders in the elderly. *Am. Fam. Physician*. 67:325-32.

Velíšková, J. and Moshé, S.L. (2006). Update on the role of substantia nigra pars reticulata in the regulation of seizures, *Epilepsy Curr* 6, 83-87.

Velíšková, J., Velíšek, L., Nunes, M.L. and Moshé, S.L. (1996). Developmental regulation of regional functionality of substantia nigra GABA<sub>A</sub> receptors involved in seizures, *European Journal of Pharmacology* 309 167-173.

Velíšková, J., Miller, A.M., Nunes, M.L. and Brown, L.L. (2005). Regional neural activity within the substantia nigra during peri-ictal flurothyl generalized seizure stages, *Neurobiol Dis* 20, 752-759.

Zhang, H. and Rosenberg, H. (1989). Injection of benzodiazepines but not GABA or muscimol into pars reticulata substantia nigra suppresses pentylenetetrazol seizures, *Brain Res* 488, 73-79.

# ETİK KURUL KARARI



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU

PROJE ONAY FORMU

**PROJENİN ADI** : Substantia Nigra pars retikülata bölgesinin spontan absans epilepsili sıçanlarda Limbik epilepsi direncindeki rolü

**PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ** : Prof.Dr. Filiz ONAT

**PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR** : Doç.Dr. Rezzan GÜLHAN AKER-Medine GÜLÇEBİ İDRİS OĞLU- Sema KETENCİ-Özlem AKMAN-Nihan ÇARÇAK

**PROJENİN YÜRÜTÜLECEĞİ LABORATUVAR** : M.Ü Tıp fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji ABD

**ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI** : 21.05.2009-36.2009.mar

Sayın : Prof.Dr. Filiz ONAT

Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'na "Substantia Nigra pars retikülata bölgesinin spontan absans epilepsili sıçanlarda Limbik epilepsi direncindeki rolü " isimli projeniz"Hayvan Deneyleri Etik Kurulu " tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Çalışmalarınızda başarılar dileriz.

Doç.Dr. Zafer GÖREN

Hayvan Deneyleri Etik Kurul

Yürütücü Sekreteri

# ÖZGEÇMİŞ

## Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Sema	<b>Soyadı</b>	Ketenci
<b>Doğum Yeri</b>	Beyoğlu	<b>Doğum Tarihi</b>	03.05.1986
<b>Uyruğu</b>	T.C	<b>Tel</b>	05418344034
<b>E-mail</b>	semaketenci@yahoo.com		

## Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
<b>Doktora/Uzmanlık</b>		
<b>Yüksek Lisans</b>	Marmara Üniversitesi	2010
<b>Lisans</b>	Haliç Üniversitesi	2007
<b>Lise</b>	Aliağa Süper Lisesi	2003

## İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok İyi	Çok iyi
Almanca			

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

<b>Yabancı Dil Sınav Notu #</b>								
KP DS	Ü DS	IE LTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FC E	CAE	CPE
	55		3,5					

# Başarılımış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

# KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>ALES Puanı</b>	69.5	68	67
<b>(Diğer) Puanı</b>			

#### **Bilgisayar Bilgisi**

<b>Program</b>	<b>Kullanma becerisi</b>
Ofis Programları	Çok iyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin