



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SIÇANLARDA İRKİLMENİN ÖN UYARAN ARACILI
İNİBİSYON EŞİĞİNE GÖRE PENTİLENTETRAZOL İLE
İNDÜKLENEN EPİLEPTİK NÖBETLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Seda ÖZDAMAR

**Tez Danışmanı
Prof.Dr.İ. Tayfun Uzbay**

İSTANBUL - 2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SIÇANLARDA İRKİLMENİN ÖN UYARAN ARACILI
İNİBİSYON EŞİĞİNE GÖRE PENTİLENTETRAZOL İLE
İNDÜKLENEN EPİLEPTİK NÖBETLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Seda ÖZDAMAR

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İ.Tayfun UZBAY**

İSTANBUL - 2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

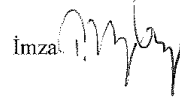
Anabilim Dalı :Nörobilim
Program :Nörobilim
Öğrenci No : 154202010
Öğrenci Adı Soyadı :Seda ÖZDAMAR

“Sıçanlarda İrkilmenin Ön Uyararı Araçlı İnhibisyon Eşiğine Göre Pentilentetrazol İle İndüklenen Epileptik Nöbetlerin Değerlendirilmesi” isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından **22.01.2019** tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Doç.Dr.Korkut ULUCAN
(Marmara Üniversitesi)

İmza 

Danışman : Prof.Dr.İ.Tayfun UZBAY
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza 

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Pınar ÖZ
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza 

ONAY

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Türker Tekin ERGÜZEL
Enstitü Müdürü V.

ÖZET

Epilepsi ve psikozlar nöropatolojik ve psikolojik işlevlerin bozulması ile ilişkili olduğu bilinen hastalıklardır. Epilepsi ile psikozların bir arada görülmesi farklı klinik çalışmalarla raporlanmıştır. Komorbidite oranı klinik çalışmalarda %0.48 ile %35.7 arasında değişmektedir. Bu iki hastalığın ilişkisi için pek çok farklı neden önerilmiştir. Bu sebepler; genetik faktörler, nörogelişimsel bozukluklar, antiepileptik ilaçların akümülyasyonu, nörobiyolojik faktörler, limbik sistemde devamlı subiktal aktivite ve epilepsinin nörotoksik etkisi olarak literatürde geçmektedir. Epilepsi ve psikozlar aynı etiyolojik proseslerin farklı sonuçları da olabilirler. Ön uyaran aracılı irkilme refleksi (ÖUAİ) test sistemi dışarıdan gelen uyarıları algılayıp yanıtı dönüştüren filtre edici düzeneği yansıtmaktadır. ÖUAİ değerlerindeki bozukluklar psikozlarla ilişkilendirilmiştir. Bazal ÖUAİ değerleri ölçülen ratlar, bu değerlere göre düşük ve yüksek ÖUAİ gruplarına ayrılmıştır. Pentilentetrazol(PTZ) epilepsi modellemesinde yaygın olarak kullanılan bir kimyasal ajandır. Çalışmada 15mg/kg, 30mg/kg ve 60mg/kg (intraperitoneal, ip) olmak üzere üç ayrı doz PTZ enjeksiyonu ile nöbet indüklenmiştir. Epilepsi modellemesinde kullanılan PTZ ile epilepsi indüklenip, ÖUAİ değerlerine göre gruplandırılmış ratların epileptik nöbetleri değerlendirilecektir. Çalışma sonucunda 30mg/kg PTZ enjeksiyonu ile indüklenmiş epilepsi şiddetlerinde, düşük ve yüksek ÖUAİ grupları arasında anlamlı farklılık($p=0.023$) görülmüştür. Korelasyon analizi sonucunda, ÖUAİ'nin 78db ses düzeyindeki ve ortalama ÖUAİ değerleri ile epilepsi şiddeti arasında da ters yönlü ve eksponansiyel ilişki olduğu görülmüştür. ÖUAİ bir şizofreni modeli, PTZ de bir epilepsi modeli olarak kabul edilirse, bu iki hastalığın birlikte gelişme olasılığı olduğu söylenebilir. Sonuçlar, klinik çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, şizofreni, PTZ, ÖUAİ, rat

ABSTRACT

Epilepsy and psychosis are both associated with neuropathological and psychological disfunctions. Comorbidity of epilepsy and psychosis are reported with some remarkable clinical researches that the comorbidity rates differ from 0.48% to 35.7% . Some proposed reasons for the comorbidity are; genetic factors, neurodevelopmental defects, accumulation of antiepileptic medication, neurobiological factors, continuous subictal activity in limbic system and neurotoxic effect of epilepsy. Also, epilepsy and psychosis might be the different outcomes of the same etiological processes. Enlargement of ventricles, decrease in white and gray matter, cortical dysgenesis, asynchronism between the transmitters glutamate and GABA and some rare genetic mutations are the common abnormalities in psychosis and epilepsy. Pre-pulse inhibition of the acoustic startle reflex (PPI) is an experimental pattern of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders, and the defects in PPI are known to be associated with psychosis. PPI test system reflects the filter system that senses the exterior stimulus and converts it to response. In this study after testing the basal PPI values, rats were grouped as low PPI and high PPI. Pentylentetrazole (PTZ) is the most common used chemical agent for rat models of epilepsy. To model epilepsy, three different doses; 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg were injected intraperitoneally(ip) to induce epileptic seizures. Seizures induced by PTZ were evaluated for both low and high PPI groups. As a result, the scores of the epileptic seizures induced by 30mg/kg PTZ were statistically different ($p=0.023$) between low PPI and high PPI groups. There is an exponential and reverse relation between PPI scores of 78 db and average PPI. Accepting PPI as a schizophrenia model and PTZ induced seizures as an epilepsy model, these two diseases might develop together. The results of this experimental research supports current literature.

Key words: epilepsy, schizophrenia, PTZ, PPI, rat

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca tecrübesi, bilgisi, duruşu, sabrı ve hoşgörüsüyle bana yol gösteren, destek olan, öğrencisi olma şansına sahip olduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay'a,

Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (NPFUAM) tezim süresince bana bilgisini aktaran, manevi destek sağlayan Vet. Hek. Burcu Çevreli'ye

Projesinde çalışma imkanına sahip olduğum, akademik ve manevi desteğiyle yanımda olan Dr.Ögr. Üyesi Pınar Öz'e,

Deney çalışmalarım boyunca her aşamada bıkmadan yardımcı olan NPFUAM laboratuvar personeli Emre KARACA'ya;

Bana hep destek olan maddi manevi yanımda olan anne, babama, canım kardeşime ve Gökberk Uğurlu'ya,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, çok teşekkür ederim...

BEYAN

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamada etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

25.01.2019

Seda ÖZDAMAR



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGE VE KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1 Epilepsinin Tarihçesi	3
2.1.2 Epilepsinin Epidemiyolojisi	5
2.1.3 Epileptik Nöbet Türleri	6
2.1.4 Epilepsi Fizyopatolojisi.....	8
2.1.5 Deneysel Epilepsi Modelleri.....	10
2.2. Şizofreni Hakkında Genel Bilgiler	11
2.2.1 Şizofreni semptomları.....	12
2.2.3 Şizofreni Patogenezi.....	13
2.2.4 Akustik İrkilme Refleksi Aracılığı ile Deney Hayvanlarında Şizofreni Modellemesi.....	15
2.3. Epilepsi, Şizofreni ve Psikotik Bozuklukların Komorbiditesi	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.Deney hayvanları ve etik koşullar	23
3.2.Laboratuar	23
3.3. Kullanılan Maddeler Ve Kullanılma Nedenleri.....	23
3.4. Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon Ölçümleri	24
3.5. Pentilentetrazol (PTZ) Nöbetleri Ve Skorlaması	26
3.6. İstatiksel analiz yöntemi	27
3.7. Deneyin Sonlandırılması	27
4.BULGULAR.....	28

5.TARTIŞMA	33
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7.KAYNAKLAR	37
EK 3. ETİK KURUL KARARI	45



ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** Epilepsi prevalansı ve ülkelere göre dağılımı
- Şekil 2:** Ön uyaranlı irkilme yanıtı oluşumu
- Şekil 3:** Ön uyararı aracılı inhibisyon için önerilen nöral ağ.
- Şekil 4:** Akustik irkilme refleksinin ön uyararı aracılı inhibisyonunu (ÖUAİ) ölçüm cihazı.
- Şekil 5:** Basitleştirilmiş deney planı basamakları
- Şekil 6:** Çalışmada kullanılan ÖUAİ cihazı
- Şekil 7:** Sıçanlarda nöbet tipleri
- Şekil 8:** Düşük ve Yüksek ÖUAİ gruplarının, farklı dozlardaki PTZ enjeksiyonları ile nöbet skorlaması
- Şekil 9:** Düşük ve Yüksek ÖUAİ gruplarının, farklı dozlardaki PTZ enjeksiyonları ile nöbete giriş süreleri
- Şekil 10:** 78db ÖUAİ değerleri ile epilepsi şiddeti grafiğı ve regresyon eğrisi
- Şekil 11:** Ortalama ÖUAİ değerleri ile epilepsi şiddeti grafiğı ve regresyon eğrisi

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Babillerden kalma epilepsi ile ilgili detaylı açıklama içeren tablet



TABLolar DİZİNİ

Tablo1: Nöbetlerin sınıflandırılması

Tablo 2: Çalışmada kullanılan gruplar

Tablo 3: ÖUAİ ve epilepsi şiddeti (skorlama) korelasyonu

Tablo 4: 30 mg/kg PTZ enjeksiyonu yapılan tüm ratların ÖUAİ değerleri ile epilepsi şiddeti korelasyon katsayıları tablosu



SİMGE VE KISALTMALAR

PTZ:	Pentilentetrazol
GABA:	Gamma-aminobütirik asit
NMDA:	N-metil-D-aspartat
GABAA:	Gamma-aminobütirik asit reseptörü
EEG:	Elektroensefalografi
NPFUAM:	Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma merkezi
ÖUAI:	Ön uyarıcı aracılı inhibisyon; ing. PPI: Pre-pulse inhibition
PDK:	Paroksizmal depolarizasyon kayması
GTC:	jeneralize tonik klonik
mPFK:	medial prefrontal korteks
PVT:	paraventriküler çekirdek
PrL:	prelimbik korteks
VTA:	ventral tegmental alan
BLA:	bazolateral amigdala
CeA:	merkezi amigdala
NAc:	nükleus akkumbens
SN:	substantia nigra
rVP:	rostral ventral pallidum
dHipp:	dorsal hipokampus
PAG:	periaquadektal gri
CuN:	kuneiform çekirdek
SC:	superior kollikulus
IC:	inferior kollikulus
PPT:	pedünculopontin tegmental çekirdek
VLtg:	ventrolateral tegmental çekirdek
PnC:	kaudal pontin retiküler çekirdek
CN:	kohlear çekirdek.

1.GİRİŞ

Neredeyse yüzyıldır epilepsi ile psikozların ilişkisi araştırılmasına karşın henüz bu bağlantı aydınlatılamamıştır. Epidemiyolojik olarak tamamlanan ilk çalışmalardan biri 1966 yılında İzlanda’da epilepsili tüm hastalarla yapılan görüşmeleri kapsayan ve psikoz oranını %7.2 olarak bildiren çalışmadır. (Gudmundsson, 1966) Sonrasında farklı oranlar sunan pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan klinik çalışmalar sonucu epilepsi ve şizofreni komorbiditesinin tesadüfi olabilecek oranlardan daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Bu komorbiditenin, genetik ve nörogelişimsel sebepleri olduğu düşünülmektedir. (Meyer ve Nasrallah 2003, Demirel Döngel ve ark. 2017, Slater ve ark., 1963; Lindsay ve ark., 1979,Chang ve ark, 2011)

Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre, dünya üzerinde kayıtlı 70 milyon epilepsi hastası bulunmakta ve her sene ortalama 2.4 milyon kişiye teşhis konulmaktadır. Epilepsi prevalansı gelişmiş ülkelerde 1000 kişide 4-10 civarındayken, gelişmekte olan ve tropik ülkelerde ise 1000 kişide 14-57 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde epilepsi vakaları çocukluk ve yaşlılık dönemlerinde daha fazla görülürken, gelişmekte olan ülkelerde ise genç yetişkinlerde daha çok vaka görülmektedir. (Megiddo ve ark. 2016; Atlas, WHO, IBE, ILAE, 2005) Epilepsi, devamlı ve nedensiz nöbetlerin meydana geldiği nörolojik bozukluğa verilen isimdir. Epilepsinin beyin disfonksiyonu ile alakalı bir çok sebebi olabilir. (Shorvon ve ark., 2011). Fizyopatogenizinde, iyon kanallarının disfonksiyonu, başta GABA ve glutamat olmak üzere nörotransmitter sistemlerdeki bozukluklar rol alır. Epilepsi bilişsel, biyolojik, psikolojik ve sosyal sebepleri olabilen bir bozukluktur. (Seino, 2006)

Gelen uyarıların işlenmesi ve yanıt oluşturulmasındaki bozukluklar ön uyarın aracılı inhibisyon (ÖUAİ) bozulması anlamına gelmekte ve filtre edici zihinsel fonksiyonlarda bozulma olduğunu göstermektedir. Normal ön uyarın aracılı inhibisyonun gözlemlenememesi durumu duyuşal kapılama sisteminde eksiklik ölçütüdür. Ön uyarın aracılı inhibisyon(ÖUAİ) bozulması kortikal ve limbik yapılarda gelen uyarıların düzgün işlenememesi ile doğru yanıt oluşmamasıdır ve bu ‘sinyal ayırıcı duyuşal kapılama’ sistemindeki sorunlar, şizofreni, bipolar bozukluk, Huntington hastalığı gibi hastalıklardaki işlev sorununu gösterir. . (Braff and Geyer, 1990; Geyer ve ark., 2001, Uzbay, 2004)

Bu çalışmada, deney hayvanlarında klinik öncesi çalışmalar ile psikozlar ile epilepsi bağlantısı araştırılması amaçlanmıştır. Bazal UAİ değerleri ölçülmüş ratların, düşük ve yüksek ortalama UAİ değerlerine göre gruplandırılması sonrası, epilepsi modellenmesinde en sık kullanılan kimyasal olan pentilentetrazol ile epilepsi modellenmesi, ve epilepsi nöbetlerinin incelenmesi hedeflenmiştir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

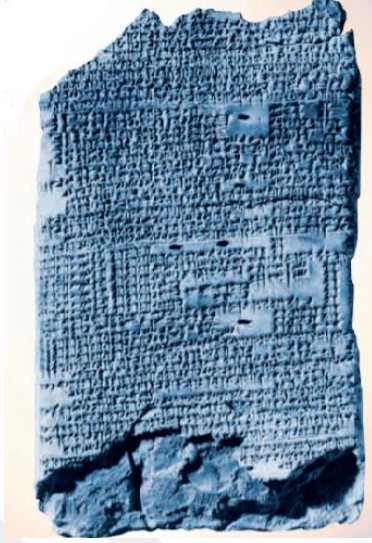
Nöbet, nöronlardan aşırı ve hipersenkronize salınımlar olması sonucu nörolojik işlevlerin paroksizmal başkalaşımıdır. Epileptik nöbet ise bu anormal salınımın fizyojenik nöbetler gibi epilepsi dışı nöbetlerden ayrılması için kullanılan tanımlamadır. Epilepsi, devamlı ve nedensiz nöbetlerin meydana geldiği nörolojik bozukluğa verilen isimdir. Epilepsinin beyin disfonksiyonu ile alakalı bir çok sebebi olabilir. (Shorvon ve ark. 2011). Epilepsi bilişsel, biyolojik, psikolojik ve sosyal sebepleri olabilen bir bozukluktur. (Seino, 2006).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre yaklaşık 70 milyon kişi epilepsi hastalığından muzdariptir ve bu sayı ile dünyadaki en yaygın nörolojik hastalıklardan biri olarak görülür (Amudhan ve ark. 2011).

2.1.1 Epilepsinin tarihçesi

Günümüzde kullandığımız “epilepsi” kelimesi eski Yunan'daki “kavramak” anlamına gelen epi ve “tutup sarsmak” anlamına gelen lipis kelimelerinin birleşimi ile oluşturulmuştur. (Swaiman ve ark., 2005). Epilepsiye dair ilk yazılı kanıt Babillerden kalma bir tablettir. Tablette yazana göre Babillilerde epilepsi hastalarının ruhunun şeytan tarafından ele geçirildiği düşünülmüştür. Karanlık çağlarda ise epilepsinin bir hastalık değil, cadılık faaliyeti olduğuna inanılmış ve hastalıktan muzdarip olanlara ölüm cezası verilmiştir (Reynolds, 2009).

Resim 1: Babillerden kalma epilepsi ile ilgili detaylı açıklama içeren kil tablet



British Museum, Dünya Sağlık Örgütü, Epilepsi Atlası, 2005

Hipokrat epilepsi hastalığının ‘çeşitli patolojilerden kaynaklı beyinsel durum’ olarak nitelendirene dek bu inanışlar devam etmiştir. Varolmayan ses duyma, görüntüler görme, dokunma, basınç, sıcaklık hissetme gibi duyumsamalar, sanrılar gibi nöbet öncesi belirtilerden bahsetmiştir, bu belirtiler günümüzde “aura” ismi ile bilinmektedir. Ayrıca Hipokrat’ın epilepsi nöbetleri ve nöbetlerin sebepleri üzerinde çalışan ilk kişi olduğu bilinmektedir. Ardından Galen de Hipokrat’ın epilepsi hakkındaki düşüncelerini savunarak, epilepsinin beyinden kaynaklı olduğunu söylemiştir. Galen epilepsiyi kriz sebeplerine göre üçe ayırmıştır:

1. Beyin boşluklarının kara safra veya flegma ile tıkanması (idiopatik epilepsi)
2. Beynin uyarılması ile başka organların epilepsi geçirmesi (sempatik epilepsi)
3. Yaygın seyreden, kan ve balgam salgısı görülen kas seyirmeleri

Bu gelişmeler sonrasında Ortaçağ’da herhangi bir ilerleme görülmemiştir ve epilepsinin bulaşıcı olduğu düşünülmüş ve büyü, sihir ve muska gibi yöntemlerle tedavisine çabalanmıştır. Rönesans’ın ilk senelerinde epilepsinin tanrısal bir hastalık olduğu düşünülmüştür.

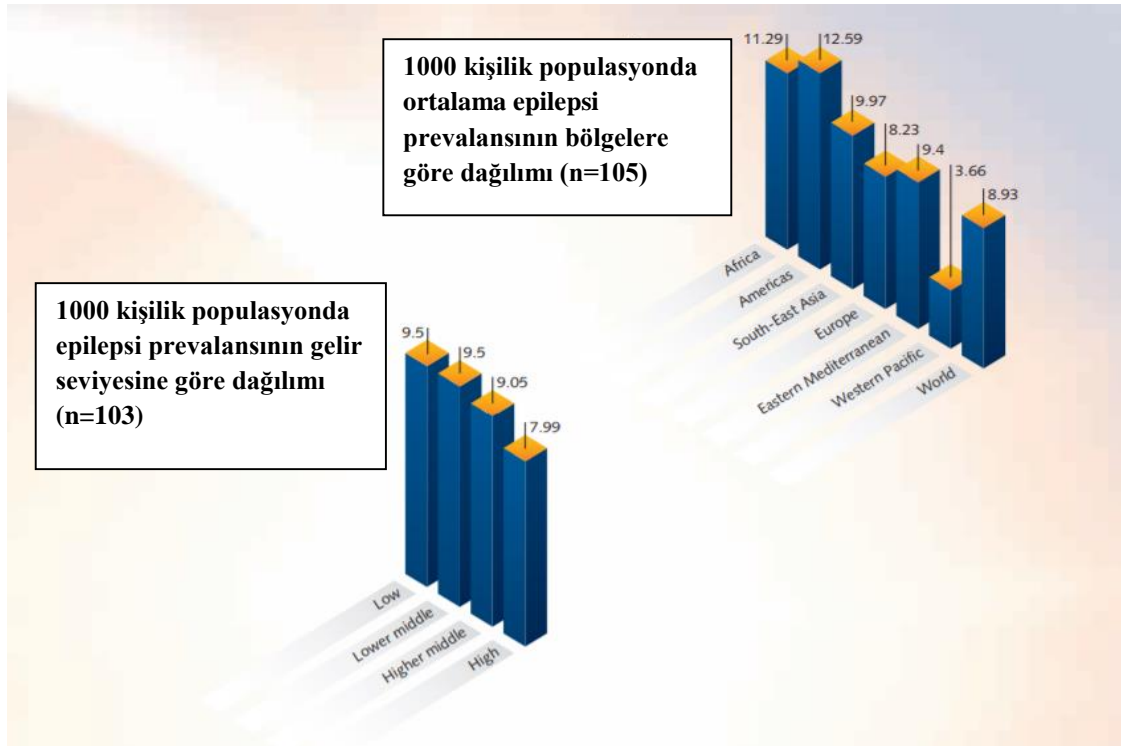
On altıncı yüzyıl başlarında yaşamış olan Paracelcus epilepsinin nöbet sıklık ve şiddetini ayın devirleri ile ilişkilendirmiştir. Gene 16. yüzyılda, Johann Wayer De Preastiquus Deamon adlı kitabında paranoya, toksik psikoz ve epilepsiyi açıklamıştır. Ardından 17. yüzyılda Thomas Wilis de Devil's Handwork isimli kitabında epilepsiyi tanımlamıştır. Bu tanımlar ve çeşitli çalışmaların ardından, 18. yüzyıl başlarında akıl hastalıklarının şeytani, cin oyunları, suç, günah ve kötülük gibi nitelendirmelerden kurtulup hastalık olarak görülmesi yaygınlaştığı için hastalıklardan muzdarip olanların daha insani tedavi görmeleri de sağlanmıştır. Robert Boyle, serebral oksijen eksikliği ile nöbet geliştiğini öne sürmüş ve atmosferik basıncı azaltarak deney hayvanlarında konvulsiyon yaratıp bu düşüncesini doğrulamıştır. Luigi Galvani, 1786 senesinde, bir kurbağa bacağının demir parmaklığa değmesi ile elektrik akımı yaymasından yola çıkarak, sinir örgüsü ile elektrik akımı bağlantısını tesadüfi olarak keşfetmiş ve öne sürmüştür. Bu yeni bakış açısının ışığında, 19. yüzyılda Benjamin Duchenne epilepsi tanı ve tedavisinde elektrik akımından faydalanmıştır. Aynı yüzyılda yaşayan Braun Sequard ise epilepsi nöbetlerinin refleks aktivite olduğunu, dolayısıyla da medulla spinalis kaynaklı olduğunu söylemiştir. Hughling Jackson da 1870 senesinde epilepsiyi nöronların kaslar üzerine getirdiği düzensiz paroksimal boşalmalar olarak tanımlamıştır. Epilepside klinik ve deneysel elektroensefalografi (EEG) kullanımını yaygınlaştıran isim ise psikiyatrist Hans Berger olarak bilinmektedir.

2.1.2 Epilepsinin Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre, dünya üzerinde kayıtlı 70 milyon epilepsi hastası bulunmaktadır. Bu 70 milyon hastanın, %90'ı gelişmekte olan ülkelerde, geri kalanı ise gelişmiş ülkelerdedir. Dünya çapında her sene ortalama 2.4 milyon kişiye epilepsi tanısı konulduğu bilinmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde yeni vaka oranı 100000 de 30-50 kişi arasında değişmekteyken, bu oran düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde iki kat daha fazla olarak saptanmıştır. Epilepsi prevalansı gelişmiş ülkelerde 1000 kişide 4-10 civarındayken, gelişmekte olan ve tropik ülkelerde ise 1000 kişide 14-57 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde epilepsi vakaları çocukluk ve yaşlılık dönemlerinde daha fazla görülürken, gelişmekte olan ülkelerde ise genç yetişkinlerde daha çok vaka görülmektedir (Megidido ve ark. 2016; Atlas, WHO, IBE, ILAE, 2005).

2014 senesinde Bell ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş olan ve global epilepsi prevalans değerlerinin derlendiği bültene göre ülkemizdeki epilepsi prevalansı ortalama 1000 kişide 5.2'ye denk gelmektedir. 2012 yılında yayınlanmış, 4-6 yaş arasındaki 1625 çocuğu kapsayan bir başka çalışmada ise erkek çocuklarında prevalans 4.9/1000, kız çocuklarında 12.4/1000 ve ortalama prevalans da 8.6/1000 olarak tespit edilmiştir (Bell ve ark. 2014; Hüseyinoğlu ve ark. 2012). 2005 senesinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanmış olan epilepsi atlasında gelir durumuna ve ülkelere göre epilepsi prevalansı grafikler ile gösterilmiştir.

Şekil 1: Epilepsi prevalansı ve ülkelere göre dağılım



(Dünya Sağlık Örgütü, 2005)

2.1.3 Epileptik Nöbet Türleri

2010 yılında “International League Against Epilepsy (ILAE)” yeni bir sınıflandırma ile nöbetleri jeneralize, fokal (parsiyel) ve epileptik spazmlar olarak üçe ayırmıştır. 2017’de ILAE tarafından bunlara ek olarak, fokal-jeneralize kombine edilmiş epilepsiler de tanımlanmıştır (Berg ve ark. 2010; Scheffer ve ark, 2018). EEG verileri nöbet türünü belirlemede önemli bir kaynaktır. Jeneralize nöbetlerde diken dalga (spike-wave) aktivitesi gözlemlenirken, fokal-jeneralize birlikte olan nöbetlerde ise hem diken dalga aktivite hem de fokal epileptiform boşalımalar görülebilir. (Scheffer ve ark., 2018).

Tablo1: Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması*

Fokal Nöbetler	Jeneralize Nöbetler	Jeneralize-fokal kombine nöbetler	Diğer
Basit parsiyel nöbetler <ul style="list-style-type: none">• Motor semptomlu• Somatosensoryal veya duysal semptomlu• Otonomik semptomlu• Psşik semptomlu kompleks parsiyel nöbetler• Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu• Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması• Sekonder jeneralize nöbete dönüşen	<ul style="list-style-type: none">• Absans• Tonik• Tonik-klonik• Miyoklonik• Atonik	<ul style="list-style-type: none">• Hem jeneralize hem de fokal epilepsinin görüldüğü durumlar• Klinik veri ve EEG kayıtları ile teşhis konulması• EEG kayıtlarında hem spike-wave hem de epileptiform boşalmalar görülmesi• Örn; Dravet ve Lennox-Gastaut sendromları	<ul style="list-style-type: none">• Sınıflandırılmayan epilepsiler• Örn; normal EEG kayıtları ile birlikte tonik-klonik nöbetler

*Scheffer ve ark. 2018 makalesinden uyarlanmıştır.

Fokal nöbetler, yalnızca bir hemisferin tek bölgesinden başlarken jeneralize nöbetler bilateral olarak başlayıp nöral yollara dağılır. Fokal nöbetler, unifokal ve multifokal olabilirler ya da nöbet fokal başlayıp jeneralize nöbete dönüşebilir. Fokal nöbetlerin tezahürü kortekste etkilenen alan ile orantılı olarak değişiklik gösterir. Bilinç kaybı görülen fokal nöbetlerde hasta uyaranlara yanıtız kalır ve bu nöbetler diskognitif (kompleks parsiyel) nöbetler olarak isimlendirilmiştir. Bu nöbetler genellikle temporal lobdan başlayan nöbetlerdir. Bazı fokal nöbetlerde ise hasta bilinçlidir ve motor, duysal, otonomik ve zihni semptomları tanımlayabilir (Berg ve ark. 2010; Berg ve Millichap 2013; Muro ve Connolly 2014).

Parsiyel (fokal) nöbetlerin fokal salınımlar ile subkortikal alanlar ve kommissural yollarla korteksin tamamına yayıldığı durumlarda buna sekonder jeneralize fokal konvulsiyon denilir.

Jeneralize nöbetler, absans, tonik, jeneralize tonik-klonik(GTC), miyoklonik ve atonik olarak alt dallara sahiptir. Jeneralize nöbetlerde EEG verilerinde spike-wave diye adlandırılan diken dalga aktivitesi görülmektedir. Bu nöbetler, beş alt başlıkla incelenir. Bunlar, absans, tonik, jeneralize tonik klonik, miyoklonik ve atonik nöbetlerdir.

Jeneralize nöbetlerde bilinçsizlik, ekstremitte atımları ve postür bozukluğu gözlemlenebilir (Swaiman ve ark, 2005). Absans nöbetleri (petit-mal) sözel uyaranlara cevap vermeme ile başlar, göz kırpması ve kafa sallama ile devam edebilir. Jeneralize tonik-klonik (grand-mal nöbet) nöbetlerde bilinç kaybı ile birlikte bilateral konvülsif hareketler, kaslarda sertleşme ve seğirme gözlemlenir. Tonik dönemde kas tonusu artışı gözlemlenirken, klonik dönemde ise kaslarda sertleşme meydana gelir. Miyoklonik nöbetlerde ani ve hızlı kasılmalar gözlemlenirken bilinç kaybı yoktur. Miyoklonik kasılmalar vücuda yayılmış veya fokal olabilir. Atonik nöbetlerde kas tonusu kaybı sonucu kafada düşme veya yere düşme gözlemlenebilir. Bu bilinçli geçen birkaç saniye/dakika ardından ise nöbet fokal diskognitif veya jeneralize nöbete evrilir. Epileptik spazmların orijini henüz belirlenmemiştir, uzuvların birkaç saniye boyunca kasılma veya gevşemesinin ani meydana gelmesi ve döngüler içinde devam etmesidir (Stafstrom ve Carmant, 2015; Scheffer ve ark., 2018).

2.1.4 Epilepsi Fizyopatolojisi

Bilindiği üzere epileptik nöbetler inhibitör ve eksitator mekanizmalar arası dengenin bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Voltaja bağlı sodyum ve kalsiyum kanalları inhibitör ve eksitator aktivitede önemli rol sahiptir. Kanallardan içeri iyon girişi ile depolarizasyon ardından nöronlardan eksitator nörotransmitter salınımı görülür. Bu sayede nöbet oluşumunda rol alan nöron uyarımı ve gen ekspresyonuna neden olur. Potasyum kanallarının inhibitör etkisi Na^+ ve Ca^{2+} kanalları ile oluşan depolarizasyon sistemini dengelemektedir. Hipokampusta potasyum iyonlarının kanallardan içeri geçişi ile depolarizasyondan repolarizasyona geçilir. Repolarizasyon nöronal deşarjı durdurup nöbeti engelleyerek antiepileptik görevi yapar. Epilepside kanıtlanmış bir genetik özellik iyon kanalı mutasyonlarıdır, sodyum-potasyum ve klor pompaları membran potansiyeli korunmasında ve depolarizasyon repolarizasyon dengesinin korunmasında önem taşır. İyon kanallarında oluşan mutasyonlar ise, bu dengelerin bozulmasına sebep olarak eksitator-inhibitör nörotransmisyon dengesini bozarak epilepsiye yol açabilir (Stafstrom 2009).

Nöbet odağındaki nöronların ani, uzun süren depolarizasyonları ile tanımlanan yanıtta “paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK)” adı verilmektedir. PDK'nın

özellikle gözlemlendiği bölgeler hipokampus piramidal hücrelerin Ca²⁺ ve Ca⁴⁺ nöronlarının da bu bölgelerden olabileceği düşünülmektedir. Nöbet odağı olan ve nöbet başlangıç yeri olarak kabul edilen bu bölgeler uyarı merkezi “pacemaker” diye isimlendirilmektedir (Üzüm, 1998; Zaidel, 1993).

Epilepside başta gama aminobütirik asit (GABA) hipoaktivitesi olmak üzere nörotransmitter aktivitesindeki değişiklikler üzerine odaklanılmıştır. Kalsiyum, sodyum, klor ve potasyum akımlarında da değişim gözlemlenmiştir. Epileptogeneze kalsiyum akımının artırılması ve GABAerjik presinaptik inhibisyonun azalması katkı sağlar. Bunun yanısıra, NMDA reseptör aracılığı ile glutamatın, postsinaptik ve presinaptik, eksitotoksik hareketlerinin de epileptogeneze payı vardır. Dopamin ve noradrenalin hiperaktivitesi, serotonin hipoaktivitesi ve GABA-A reseptörleri üzerinden GABA hipoaktivitesi epileptik nöbet oluşumuna sebep olur. Bazı beyin bölgelerindeki nöropeptit hipo ve hiperaktivitesi de epilepside görülebilir.

Jeneralize epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar iyon kanal blokerleri ve/veya GABA-A reseptörleri üzerinden etki eden GABA agonistleridir. Örneğin, klonazepam GABA agonisti olarak etki eder, Ca²⁺ akımını azaltır ve Na⁺ kanallarını bloke eder. Bu tip ilaçlar ile tedavi edilemeyen epilepsi türlerinde ise NMDA antagonistleri kullanılır (Badawy ve ark., 2009; Werner, 2011).

GABA-A reseptör antagonisti hayvan modellerinde epileptik aktiviteyi artırır. GABA presinaptik inhibisyon yapar. Epilepsi yatkınlığı olan farelerde GABA miktarının azaldığı görülmüştür. İnsan beyin gelişimi esnasında postsinaptik eksitatoru olan GABA-A reseptörleri presinaptik inhibitöre dönüşür. GABA-A reseptör agonistleri antiepileptik efekt gösterirler. Kesintisiz epilepsi durumunda ise NMDA antagonistleri ile kombine kullanılmaları gereklidir (Chen ve ark, 2007; Werner 2011).

Glutamat, NMDA ve diğer glutamat reseptörleri üzerinden etki eder. NMDA reseptörleri, sodyum ve kalsiyum kanallarını etkiler, bu iyonların nöron içine geçişini sağlar ve uzun süreli ve yavaş etki eden postsinaptik eksitasyona sebep olur. Bu da epileptik burst sinyallerinin ortaya çıkmasına neden olur (Uysal, 2008). Glutamatın NMDA reseptörlerinden eksitotoksik salınımı epileptik nöbete neden olabilir. Kesintisiz epilepsi(status epilepticus) hipokampusteki GABAerjik ve glutamaterjik yollar arasında dengesizliğe yol açabilir. (Chen ve ark, 2007)

Alfa-2 reseptörleri üzerinden etki eden noradrenalinin hipokampusta düşük konsantrasyonda bulunması prokonvülsan etki ediyorken, yüksek konsantrasyonda bulunması da tam tersi olarak antikonvülsan etki eder.

Genetik olarak epilepsi yatkınlığı oluşturulan sıçanlarda frontal ve paryetal kortekste ve hipokampusta D2 reseptör miktarında artış görülmüştür. Kesintisiz epilepsi (status epilepticus) dopaminin hipokampus ve frontal kortekste turnoverini değiştirir. Asetilkolin reseptör, M1 agonistleri ile epileptik nöbet oluşturulabiliyorken, antagonistleri ile de antikonvülsan etki görülmüştür.

Bunların yanısıra serotonin reseptörleri agonistlerinin antikonvülsan etkiye sahip olup olmadığı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (Werner, 2011).

2.1.5 Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsiyi deney hayvanlarında modellemenin çeşitli yolları bulunmaktadır. Elektriksel stimülasyon ile GABA blokajı, elektroşok, kimyasal konvülsan (penisilin, tetanoz toksini, bikukulin, striktin, pentilantetrazol vb.) uygulanması gibi modellerin yanı sıra, genetik olarak epilepsiye yatkın hayvanlar (WAG-Rij, GAERS, genetik absence epileptic rats from Strasbourg sıçanları) üzerinde de epilepsi çalışmaları yapılabilir.

Pentilantetrazol (PTZ), deney hayvanlarında epilepsiyi modellemek için sıklıkla kullanılan bir kimyasal konvülsan ajandır. Sıçan, fare, tavşan ve primatlara etki ettiği bilinmektedir. Uzun yıllardır epilepsi mekanizmasının anlaşılması ve yeni epileptik ilaç geliştirme amacı ile deneysel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır. PTZ, GABA reseptörü GABA-A antagonistidir, santral sinir sisteminde GABA aracılı nörotransmisyonun azaltılması ile ilişkilidir. NMDA reseptör aracılı transmisyon da PTZ ile oluşturulmuş tonik-klonik epileptik nöbetlere aracılık eder (Velisek ve ark., 1990). PTZ'nin periton içi enjeksiyonla 25-160 mg/kg arası farklı dozları ile rodentlerde epilepsi modellemeleri yapılmıştır. Doza bağlı olarak nöbet tipi değişiklik gösterir. Düşük dozda absans benzeri non konvulsif nöbet oluşumu için kullanılır, yüksek dozlu akut PTZ ise tonik-klonik konvulsiyonlara yol açar. Rodentlerde epilepsi miyoklonik jerklerle

(çekilmeler) başlar, uygulanan doz ve deneğin duyarlılığına bağlı olarak tonik-klonik tipte nöbetlere dönüşebilir; hatta nöbet esnasında ölümle sonuçlanan şiddette yanıtlar oluşabilir (Bonetti ve ark. 1982; Zhao ve ark. 1994; Osonoe ve ark. 1994; Kaputlu ve Uzbay 1997; Sneyder-Keller ve ark., 2000; White ve ark., 2006; Bambal ve ark., 2011). Düşük dozlarda nöbet şiddetinde azalma ve nöbete giriş süresinde uzama görülür. PTZ, rodent ağırlığına göre suda çözülüp (tercihan izotonik NaCl) intraperitoneal yolla deneğe verilir (Bambal ve ark., 2011).

PTZ'nin mezensefalondaki retiküler formasyon ve korteks noronlarını etkilediği yapılan çalışmalar sonucunda bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, mamillar cisimciklerin, talamus ve talamik yolakların nöbet oluşumunda önem taşıdıkları düşünülmektedir.

Gama-vinil GABA'nın hipotalamus ve retiküler formasyona lokal verilmesinin epileptik nöbeti durdurması sonucu PTZ'nin GABA parçalanması üzerine etki ettiği düşünülmüştür. Çeşitli çalışmalarda da GABA ve PTZ arasında zıt ilişki olduğu ve PTZ'nin glutamat etkinliğini artırdığı tespit edilmiştir (Marangoz 1997; Alexander ve Godwin, 2006).

PTZ ile indüklenen absans nöbetleri oluşurken talamakortikal yolakların, klonik nöbetlerde serebral korteks ile ön beyin ve tonik nöbet oluşumunda da beyin sapının merkez olduğu belirlenmiştir (Andre ve ark., 1998).

Intraperitoneal PTZ enjeksiyonu ardından 30 dakika içerisinde epileptik nöbetler gözlemlenir. Nöbet gözlemlenen hayvanlarda hareketsizlik, anormal uzuv hareketleri, kasılmalar ve doğrulma refleksinde bozulmalar gözlemlenmektedir (Pinder ve ark, 1977).

2.2. Şizofreni Hakkında Genel Bilgiler

Yunanca kökenli ayrık anlamına gelen “şizo” ve akıl anlamına gelen “frenos” kelimelerinin birleşiminden oluşan şizofreni kelimesi, iki farklı gerçeğe inanma anlamına gelir ve ilk kez 1911 senesinde Bleuler tarafından kullanılmıştır. Şizofreni kelimesinden önce kullanılan “dementia praecox” terimi de katatoni ve hebefreni gibi aynı organik

temele bağı olduğu düşünölen ciddi sendromları tanımlamak için kullanılıyordu (Bleuer, 1950; Moser, 2000). Şizofreni, daha çok genç ve ergenlerde görölen, toplumun %1'ini etkileyen önemli bir nörogelişimsel bozukluktur (Konradi ve Heckers, 2001; Kotagale ve ark., 2012 ; Najjar ve Pearlman, 2015).

Günümüzde kabul edilen şizofreni semptom ve belirtileri pozitif, negatif ve kognitif semptomlar olarak kategorize edilmiştir. (American Psychiatric Association, 2000)

2.2.1 Şizofreni semptomları:

1. Pozitif semptomlar
 - Düşüncelerde düzensizlik
 - Sanrı
 - Halusinasyonlar
2. Negatif semptomlar
 - Mimiksizlik ve monoton ses tonu
 - İrade kaybı (avolisyon)
 - Anhedoni
3. Kognitif eksiklikler
 - Duygulanım bozuklukları
 - Düşünme bozuklukları
 - Algı bozuklukları

Düşüncelerde düzensizlik, sanrı ve halusinasyonlar gibi normal işlevlerin artışı ile meydana gelen semptomlar pozitif semptomlardır. Şizofreni hastalarında işitsel, görsel, tat alma ile ilgili ve dokunsal halusinasyonlar görölebilir. Sanrılar da halusinasyonlar gibi farklı çeşitlerde olabilir (Khan ve ark., 2013). Normal işlevlerdeki azalma sonucu anhedoni ve irade kaybı (avolition) görölmesi ise negatif semptomlardır (American Psychiatric Association, 1994 ; Schultz ve Andreasen, 1999). Negatif semptomlarda mimiksizlik, monoton ses tonu, isteksizlik olarak gözlemlenir (Khan ve ark., 2013). Şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarına ek olarak, kognitif eksiklikler oluşumu ve bu eksikliklerin şizofreni semptomları ile ilişkisine de önem verilir. (Frith, 1995; Green,

1998). Şizofreni hastalığında tüm Santral Sinir Sistemi (SSS) işlevleri etkilenir. Kognisyon, duygulanım, düşünme ve algılama mekanizmalarında değişimler görülebilir (Uzbay, 2012). Bu nörogelişimsel bozukluğa çevresel, sosyal ve genetik faktörlerin etkisi de eklenir ve hastalık ortaya çıkar. Bu durum kesin tedaviyi zorlaştıran etmenlerdendir. Tüm bu bilgilerden yola çıkarak, şizofreni için karmaşık, multifaktoriyel ve premorbid süreçleri etkileyen bir bozukluk denilebilir (Stefan ve ark.,2002; Uzbay, 2009 ; Uzbay, 2012).

Şizofreni etiopatogenezini anlayabilmek için dopamin, glutamat, serotonin, GABA, asetilkolin ve noradrenalin gibi nörotransmitter sistemleri ve bunların reseptörlerindeki düzensizlikler araştırılmaktadır (Kotagale ve ark., 2012). Bunun yanı sıra bir poliamin olan ve yeni bir beyin nörotransmitteri olabileceği düşünülen agmatinin de şizofreni patogenezinden sorumlu olabileceği klinik öncesi (Uzbay 2009; Uzbay, 2010) ve klinik (Liu ve ark., 2017) çalışmalarda gösterilmiştir.

2.2.3 Şizofreni Patogenezi

Dopamin hipotezi, limbik bölgelerde dopamin hiperaktivitesi ve kortikal bölgelerde ise dopaminerjik hipoktiviteyi tanımlar. Dopamin hiperaktivitesi teorisi 1960'larda şizofrenide antipsikotiklerin kullanımına dayanır. İlk olarak 1952 senesinde psikiyatrist Jean Delay ve Pierre Deniker şizofreni hastalarında dopamin reseptör antagonisti olan klorpromazini denemiştir (Delay ve ark., 1952). Klorpromazin şizofreninin pozitif semptomları üzerinde etkili olmuştur. Sonrasında haloperidol gibi diğer klasik antipsikotikler kullanılmıştır (Carlsson 2003). Bu antipsikotikler dopamin D2 reseptör blokeri olarak görev yaparlar. Bu ilaçlar halusinasyon ve sanrıları birkaç gün içinde hafifletse de negatif ve kognitif semptomların giderilmesi için başka tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır (Delay ve ark., 1952; Kapur ve ark., 2005; Seeman ve Seeman, 2014).

D2 reseptör antagonisti antipsikotik kullanımı ile negatif semptomlarda kötüleşme görülebilir. Prefrontal kortekste D2 reseptör sayısı çok fazla değildir ve mezolimbik sistemdeki dopaminin azalmasından, mezokortikal yolak da etkilenir. Dopaminin mezokortikal yolakta azalması anhedoni, sosyal ilişkilerde azalma, motivasyon ve ilgi

kaybı gibi semptomlara yol açabilir (Remington ve ark. 2006). Mezokortikal yolaktaki dopamin miktarını artırırken mezolimbik yolakta dopamin miktarının azalmasını hedef alan bir tedavi uygulanmalıdır. Atipik antipsikotikler bu gibi durumlarda tedavide tercih edilir (Takahashi ve ark., 2006).

Klozapin ve aripiprazol ile yapılan farmakolojik çalışmalar, şizofreni gelişiminde D4 reseptörleri ve kısmi D2 agonizmasına dikkat çekmiştir fakat sonraki çalışmalarda bunu destekleyen sonuçlar alınamamıştır (Shin ve ark., 2011).

Şizofreni hastalarında dopamin seviyesinin ve santral sinir sisteminde dopamin reseptör duyarlılığının artmasının yanı sıra, periferik dolaşımında D3 reseptör sayısında artış da görülür. İnsan periferik kan lenfositlerinde farklı tipte dopamin reseptörü ekspresyonu vardır (D3, D4 ve D5). Lenfosit dopamin reseptörlerinin beyin dopamin reseptör aktivitesini kopyaladığı söylenmektedir. D3 reseptörlerindeki mRNA seviyesi yükselişi de, post mortem beyin D3 reseptörlerine bakılarak, şizofreni hastalarında tespit edilmiştir (İlan ve ark., 2001). Bu çalışma lenfotik D3 reseptörlerinin mRNA densitesinin şizofreni markerı olabileceğini ve hastalığın aşamaları için fikir verebileceği düşüncesini desteklemiştir (İlan ve ark., 2001).

Beyinde fazla bulunan bir nörotransmitter olan glutamat santral sinir sistemindeki herhangi bir nöronu uyarıp aktifleştirebilir (Rubesa ve ark., 2011). Prefrontal korteksten ponsa kadar devam eden glutamaterjik yollar bulunur. Glutamat diğer nörotransmitterlerin salıverilmesinde düzenleyici görev yapar, bu nedenle şizofreni ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (Oral ve Göktalay, 2012). Bunun yanı sıra, NMDA reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda, fensiklidin (PCP), dizosilpin (MK-801) ve ketamin gibi antagonistlerin ÖUAİ'da bozulmaya neden olduğu görülmüştür. NMDA antagonistlerinin şizofreni hastalarında kullanıldıklarında semptomları arttırdığı ve sağlıklı bireylerde de şizofreninin pozitif semptomlarına yol açtığı gözlemlenmiştir (Geyer ve ark.,2001 ; Mansbach ve Geyer, 1989 ve 1991).

Glutamaterjik aktivite bozuklukları santral sinir sisteminde pek çok patofizyolojik bozukluğa yol açabilir. Glutamat ile şizofreniyi ilişkilendiren hipotezlerden en önemlisi glutamat hipoaktivitesidir. NMDA reseptörlerinin hipoaktivitesi ile oluşan şizofreninin pozitif semptomları üzerine çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir.

Glutamat hipotezinde korteks NMDA reseptör hipoaktivitesi ile GABAerjik nöronların aktifleştirilemediği ve dolayısı ile GABAerjik nöronların glutamat inhibisyonu yapamaması üzerine disinhibisyon olmasından bahsedilmektedir. GABAerjik nöronların inhibitor olarak çalışmaması sonucu korteksteeki eksitasyon-inhibisyon dengesinin bozulması da şizofreni patolojisine neden olabilir (Lewis ve ark., 2005, Bennet ve ark., 2005; Scarr ve ark. 2005; Coyle ve ark., 2006; Nakazawa ve ark., 2012).

Normal koşullarda, glutamaterjik yolak, mezolimbik dopaminerjik yolak üzerinde frenleyici etkiye sahiptir. NMDA reseptörlerinin uyarılması, mezolimbik dopamin yolağından dopamin salıverilmesini inhibe edici olan GABA aktivasyonuna neden olur. NMDA reseptörlerinin hipoaktivitesi bu frenleme mekanizmasını etkileyeceğinden, dopamin salıverilmesi artar ve dopaminerjik yolakta hiperaktiviteye sebep olur. Mezolimbik dopamin hiperaktivitesi ise şizofreninin pozitif semptomlarından olan psikozlar ile ilişkilidir (Rubesa ve ark., 2011). NMDA hipoaktivitesi ile kortekste dopamin üzerine olan tonik eksitasyon etkisi ortadan kalktığında ise dopaminerjik hipoaktivite sonucu şizofreninin negatif semptomları görülür (Lodge ve ark., 2006; Rubesa ve ark., 2011).

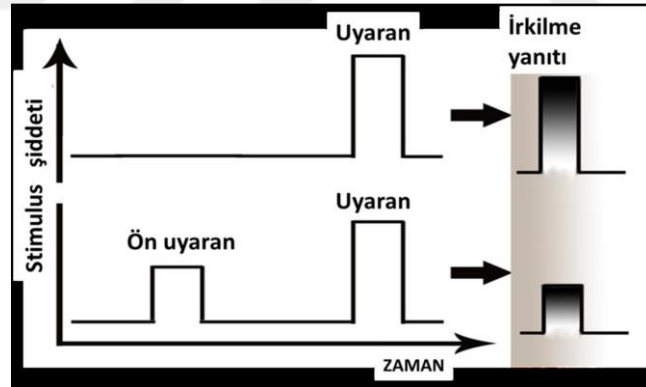
NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu ile beş farklı glutamat yolağında disregulasyon olması sonucu şizofreninin pozitif, negatif ve kognitif semptomları görülebilir. Ayrıca dopamin salıverilmesinin NMDA reseptörleri ile düzenlenmesinin bilinmesi, NMDA hipoaktivitesi sonucu mezolimbik dopaminerjik yolakta pozitif semptomlar oluşması ve mezokortikal dopaminerjik yolakta da kognitif ve negatif semptomların oluşmasına açıklama getirir (Pralong ve ark., 2002).

2.2.4 Akustik İrkilme Refleksi Aracılığı ile Deney Hayvanlarında Şizofreni Modellemesi

Beklenmedik bir durumda karşılaşılan sesli uyarana yüz ve iskelet kaslarının hızlı kasılması ile verilen doğal savunma tepkisine akustik irkilme refleksi denir. Ön uyarın aracılı inhibisyon (ÖUAİ, İngilizcesi “prepulse inhibition”, PPI) irkilmenin plastisitesidir. Modelde sesli (akustik) ya da dokunsal (taktil) bir uyarı öncesinde deney hayvanına zayıf bir uyarı verildiğinde, deneğin asıl uyarıya yeterli bir irkilme refleksi ile karşılık verip verememesinin ölçülmesi esastır. Sağlıklı deneklerde daha zayıf bir uyarı ile

öncelendiğinde asıl uyarıya verilen irkilme refleksi inhibe olur. Şizofreni hastalarında ise asıl uyarıya verilen yanıt şiddeti değişmez. Aynı şiddette veya daha da yüksek şiddette irkilme yanıtı oluşabilir. Bir uyarı ile ilk karşılaşıldığında irkilme yanıtı şekil 2’de üstte görüldüğü gibi yüksektir. Eğer denek bu uyarıdan önce daha zayıf bir şiddette uyarana maruz bırakılıp sonrasında normal uyarı alırsa irkilme şiddeti Şekil 2’de altta görüldüğü gibi daha düşük olur. Şizofreni hastalarında ön uyarı ile asıl uyarı ne kadar öncelenirse öncelensin yanıt daha şiddetlidir (Braff ve ark., 1978; Swerdlow ve ark., 1994; 2014; Braff 2010; Uzbay 2009). Gelen uyarıların işlenmesi ve yanıt oluşturulmasındaki bozukluklar ÖUAİ bozulması anlamına gelmekte ve filtre edici zihinsel işlevlerde bozulma olduğunu göstermektedir. Normal ön uyarı aracılı inhibisyonun gözlemlenememesi durumu duyuşsal kapılama sisteminde (sensorimotor gating) eksiklik ölçütüdür. Ön uyarı aracılı inhibisyon bozulması kortikal ve limbik yapılarda gelen uyarıların düzgün işlenememesi ile doğru yanıt oluşmamasıdır ve bu “sinyal ayırıcı duyuşsal kapılama” sistemindeki sorunlar, şizofreni, bipolar bozukluk, Huntington hastalığı gibi hastalıklardaki işlev sorununa işaret eder (Braff ve Geyer, 1990; Geyer ve ark., 2001; Uzbay, 2004).

Şekil 2: Ön uyarı aracılı irkilme yanıtı oluşumu

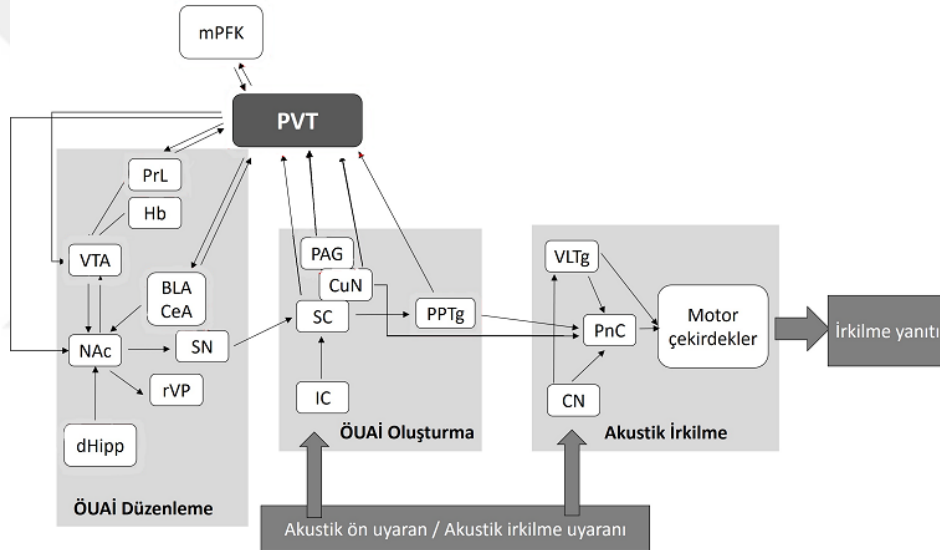


ÖUAİ’un bozulması kortikal ve limbik yapıların katılımı ile dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici (sinyal ayırıcı veya sinyal süzücü veya duyuşsal kapılama/sensorimotor gating), zihinsel işlevlerdeki sorunu yansıtır (Uzbay, 2009). Şizofreninin yanı sıra bipolar bozukluk (Perry ve ark., 2001), Huntington hastalığı (Swerdlow ve ark., 1995; Braff ve ark., 2001), Tourette sendromu (Castellanos ve ark., 1996) ve obsesif kompulsif bozukluk (Swerdlow ve ark., 1993) gibi diğer hastalıkların değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Tüm bu hastalıklar bazı kaynaklarda “kapılama bozuklukları” şeklinde de adlandırılırlar. Ön uyarı aracılı

inhibisyon eksiklikleri duyusal, motor ve kognitif bozukluklarla ilişkilidir ve tüm bu bozukluklar örtüşen semptomları paylaşırlar (Geyer ve ark., 2001).

Şekil 3'te irkilme yanıtı oluşumunda rol alan bölgelerin hipotetik bir nöral ağ modeli gösterilmektedir.

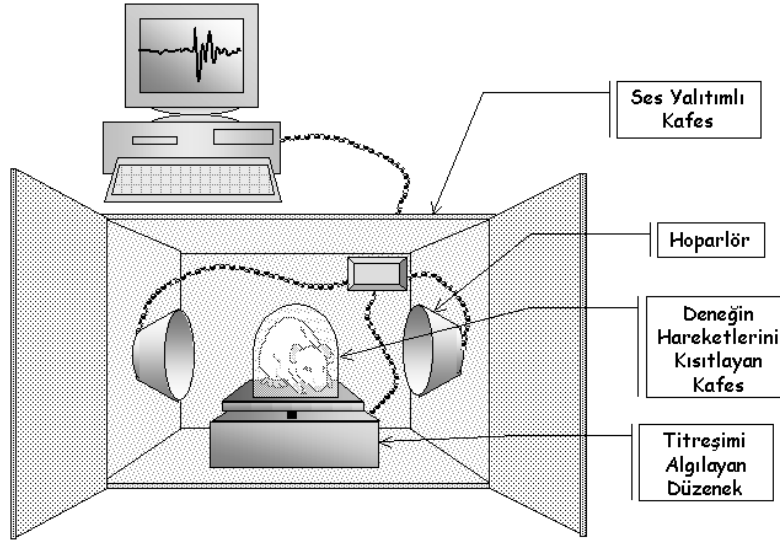
Şekil 3: Ön uyarın aracı inhibisyon için önerilen nöral ağ (Akustik irkilme refleksi alt nöral ağı, ÖUAİ yanıtını oluşturan ve düzenleyen alt nöral ağlarla birlikte verilmiştir. mPFK = medial prefrontal korteks; PVT = paraventricüler çekirdek; PrL = prelibmik korteks; Hb = habenula; VTA = ventral tegmental alan; BLA = bazolateral amigdala; CeA = merkezi amigdala; NAc = nükleus akkumbens; SN = substantia nigra; rVP = rostral ventral pallidum; dHipp = dorsal hipokampus; PAG = periakvadektal gri; CuN = kuneiform çekirdek; SC = superior kollikulus; IC = inferior kollikulus; PPTg = pedünculopontin tegmental çekirdek; VLTg = ventrolateral tegmental çekirdek; PnC = kaudal pontin retiküler çekirdek ; CN = kohlear çekirdek)



(Öz ve ark., 2018)

ÖUAİ modeli şizofreni hayvan modeli çalışmalarında günümüzde kullanılan en geçerli yöntemlerden biridir (Geyer ve ark. 2001; Geyer ve Swerdlow 2005; Uzbay 2005). Dışarıdan gelen uyarıların işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici zihinsel işlevlerdeki bozukluğu yansıtır (Uzbay 2004). Şizofreni hastalarında da ölçülebilen bir parametre olması önemini arttırmaktadır (Braff ve ark. 1999; Perry ve ark. 1999; Witten ve ark., 2014). Deney hayvanlarındaki ölçümler Şekil 4'te şematize edilen irkilme refleksi ölçüm cihazı ile yapılır. Bu cihaz ses yalıtımlı bir kafesin içinde ivmelenme ölçer algılayıcılar üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri ve geniş ses aralığına sahip hoparlörlerden ve bir bilgisayardan oluşur.

Şekil 4: Akustik irkilme refleksinin ön uyararı aracılı inhibisyonunu (ÖUAI) ölçüm cihazı



(Uzbay, 2009)

2.3. Epilepsi, Şizofreni ve Psikotik Bozuklukların Komorbiditesi

Hem psikoz hem de epilepsi nöropatolojik ve psikolojik işlevlerin bozulmasıyla ilişkilidir (Sachdev, 1998). Epilepsi ve psikozlar tesadüf olabilecekten çok daha fazla bir arada görülmektedir. Bu sebeple şizofreni ve epilepsinin komorbiditesi hakkında pek çok klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda hem hastalıkların sağlıklı populasyona oranla risklerinin artıp artmadığı hem de aile geçmişi gibi kıstaslarına değinilmiştir.

1900lerin ortalarında şizofreni ve epilepsinin birbirlerinin karşıt durumu olduğu düşünülmekteydi. Daha sonra yapılan klinik çalışma sonuçları, epidemiyolojik çalışmalar ve vaka-kontrol tasarım çalışmaları sonuçlarının; şizofreni hastalarında epilepsi olma sıklığının sağlıklı popülasyona oranla yüksek olması ve epilepsi hastalarında sıklıkla psikozların oluştuğunu göstermesi ile bu karşıtlık fikrinden vazgeçilmiştir. Bunun yanı sıra psikiyatrik hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalarda da şizofreni ve epilepsi arasında güçlü bir bağlantıya rastlanmıştır (Qin ve ark., 2005; Cascella ve ark., 2009). Bu komorbiditenin genetik, çevresel ve nörobiyolojik faktörler sebebi ile meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir (Cascella ve ark. 2009). Ancak; bu iki hastalığın komorbiditesinin başlangıçta hastalığa sebep olan nöropatolojik farklılıklardan veya hastalık sebebi ile meydana gelmiş değişikliklerden mi

kaynaklandığı henüz aydınlatılamamıştır ve tartışılmaya devam etmektedir (Slater ve ark., 1963; Lindsay ve ark., 1979; Meyer ve Nasrallah, 2003; Chang ve ark., 2011; Demirel Döngel ve ark., 2017).

Yapılan klinik çalışmalarda epilepsi hastalarında psikoz riskinin genel popülasyona oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmalardaki oranlar birbirlerinden oldukça farklıdır, %0.48 ile %35.7 arasında çok farklı sonuçlar vardır. (Clancy ve ark., 2014)

Qin ve arkadaşları, 2005 yılında epilepsi ile şizofreni ve/veya epilepsi benzeri psikozların sıklıkla bir arada görülmesinin sebebini aydınlatmak amacı ile aile hikayeleri araştırması yapmışlardır. Belirsiz olan epilepsi ve şizofreni ilişki mekanizmasının, epilepsi nöbetleri sonucu beyin hasarlanması ile psikoz riski artması, ortak etiyolojik faktörler ve ortak genetik faktörler olması hipotezleri ile anlamlandırılmaya çalışılmaktadır. Şizofreni ile epilepsinin ilişki mekanizması belirsizdir. Epilepsi nöbetlerinin beyne verdiği hasar şizofreni benzeri psikoz riskini artırıyor olabilir, ya da bu iki hastalık ortak etiyolojik faktörlere sahip olabilirler. Aile hikayesinde epilepsi olan hastaların şizofreni benzeri psikoz riski araştırılarak bu hipotezlerin aydınlatılması amaçlanmıştır (Toone, 2000). Psikoza genetik yatkınlığın epilepsi hastalarında psikoz oluşumunu kolaylaştırabileceği söylenmektedir (Adachi ve ark. 2000) Qin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada epilepsi hastalarında, sağlıklı popülasyona oranla, şizofreni benzeri psikoz riski 2.93 kat, şizofreni riski ise 2.48 kat fazladır. Ayrıca, epilepsi ile bağlantılı şizofreni riskinin yaş ile bağlantılı olduğu ve 15-24 yaş aralığında 2.28 kat olan riskin, 35 yaşın üzerinde 4 kat olduğu sonucuna varılmıştır. Aile hastalık geçmişine bakıldığında ise ailesinden birinin epilepsi tanısı almış olan bireylerin şizofreni riski 1.1, şizofreni benzeri psikoz riskinin ise 1.2 kat fazla olduğu belirtilmiştir (Qin ve ark., 2005).

Yaklaşık 1000 aile ve 23.500 bireyi kapsayan bir başka aile çalışmasında da epilepsisi olan bireylerde şizofreni riskinin sağlıklı toplumla kıyaslandığında 8.5 kat fazla olduğunu gösterilmiştir. Ailelere bakıldığında ise epilepsi ve şizofreni hastalıklarının ikisinin de mevcut olduğu ailelerin, hastalıklardan yalnızca birinin tanısını almış ailelerden daha yaygın olduğunu göstermektedir. Anne ya da babanın epilepsi tanısı almış olmasının sonraki çocuklarının psikotik bir rahatsızlığı olması riskini 2 kat artırdığı,

anneninin epilepsi tanısı almasının da babaya kıyasla daha fazla etki ettiği sonuçlarına ulaşılmıştır. Bunun tam tersi olan, anne babanın psikotik rahatsızlığa sahip olması durumunda da tüm epilepsi türleri için çocuktaki riskin 1.6 kat, jeneralize epilepsi için ise daha yüksek bir oranla, 2.7 kat artışa sebep olabildiği sonuçlarına ulaşılmıştır. Parental psikoz ile jeneralize epilepsi arasında daha güçlü bir ilişki olabileceği söylenmiştir (Clarke ve ark. 2012). Tüm bu sonuçlar ailelerin ortak genetik ve çevresel faktörlere maruz kalmasının önemi olduğunu göstermektedir. Epilepsi, şizofreni ve şizofreni benzeri psikozların ilişkisi bu iki hastalığın da ortak genetik ve/veya çevresel sebeplere bağlı olabileceğini sorgulatan niteliktedir.

Tayvan'da toplumun %99'unun kayıtlı sağlık bilgilerinin bulunduğu veritabanından(National Health Insurance, NHI), 1998-2008 seneleri arası verilerin kullanıldığı bir komorbidite çalışması yapılmıştır. Tayvan'daki epilepsi/şizofreni komorbiditesi çalışmasında iki ayrı analiz yapılmıştır. İlkinde şizofreni hastalarının epilepsi riski hesaplanırken, ikincisinde ise epilepsi hastalarında şizofreni görülme riski hesaplanmıştır. Çalışma, şizofreni hastalarında epilepsi görülme oranının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Şizofreni epilepsi ile artmış bir insidans ile bağlantılıdır. Şizofreni hastalarında epilepsi gelişmesi riski %5.88 çıkarken, epilepsi hastalarında şizofreni gelişmesi riski ise %7.65 ile daha yüksektir.(Chang ve ark. 2011)

İngiltere'de, 2012 yılında, şizofreni ve epilepsi comorbiditesini göstermek adına, 1963-1998 ve 1999-2011 yılları arasını kapsayan iki çalışma verisini birleştirerek analiz eden bir araştırma yayınlanmıştır. Bu retrospektif kohort çalışmada, Oxford bölgesi Ulusal Sağlık Servisi (National health service-NHS) hastanelerine 1963-1998 yılları arasına yatılı ve ayakta kayıt yaptırmış tüm hasta kayıtları istatistiksel analizlerinin yapılmış olduğu Oxford Record Linkage Study (ORLS) ve 1999 başı ile 2011 Şubat sonuna kadar olan verileri içeren İngiltere Ulusal Hastane Bölüm İstatistikleri (English national hospital episodes statistics-HES) veri setleri kullanılmıştır (Goldacre ve ark., 2000; Gill ve Goldacre, 2003) Her iki veri kümesinde de şizofreni tanısı konmuş bireylerde epilepsi riskinde artış görülmüştür. Bu artış Oxford verilerinde 2.1 kat iken, tüm İngiltere'yi kapsayan verilere bakıldığında ise 3 kat olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde, epilepsi tanısı almış bireylerde de şizofreni riskinde Oxford verilerine göre 5.1 kat, tüm İngiltere verilerine göre ise 4.5 kat artış kaydedilmiştir (Wotton ve Goldacre, 2012).

Clancy ve arkadaşlarının yapmış olduğu sistematik çalışmada epilepsi hastalarının %5.6'sının başka bir komorbid psikotik hastalığa daha sahip olduğu ve de epilepsi hastalarının psikoz geliştirmeye 7.8 kat daha yatkın olduğunu saptanmıştır. Şizofreni hastalarının sağlıklı popülasyona oranla epilepsi hastası olma riskinin daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (Clancy ve ark., 2014).

Epilepsi ve psikoz/şizofreni komorbiditesi için muhtemel bazı mekanizmalar önerilmiştir. Önceki çalışmalarda bu ilişkinin genetik faktörlerden (Qin ve ark., 2005; Adachi ve ark., 2010; Craddock ve Owen, 2010) veya nörogelişimsel bozukluklardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (McAfee ve ark., 2007; Kanner, 2008). Bunlar arasında kindling, zorunlu normalleşme, limbik sistemdeki devamlı subiktal aktiviteler, antiepileptik ilaçların birikimi, genetik faktörler ve nörobiyolojik faktörler sayılabilir. Bunlardan biri epilepsinin nörotoksik etkisidir. 'Kindling' sebebi ile akut nöbet elektriksel boşalmaları ile reseptöre bağlı değişimler ve serebral kan akışı değişimi ile beyin işlevlerinin farklılaşması, limbik sistemde devamlı subiktal aktivite ile EEG ile tespit edilemeyen beyin yapısı değişimlerinin psikozlara yol açması gibi sebepler sunulmuştur. İkinci olarak antiepileptik ilaçların özellikle risk grubunda olan hastalarda, psikiyatrik hastalık geçmişi ya da aile geçmişi, beyin işlevlerinde bozulma meydana getirmesi sonucu psikoz gelişimi de olası mekanizmalardandır. Bunların dışında, epilepsi ve psikotik hastalıkların ortak etiyolojik proseslerin farklı sonuçları olması da muhtemel bulunmuştur. Epilepsi ve şizofreni hastalarında bazı nörolojik, genetik bulgular ve nörogörüntüleme bulguları benzer beyin anormalliklerine işaret etmiştir (Casella ve ark., 2009, Clancy ve ark., 2014).

Psikozların 1. evrelerinde ve temporal lob epilepsisinde (TLE) nöronal migrasyondaki eksiklikler ventrikül genişlemesine sebep olabilir ve bu defektin şizofreni ve epilepside ortak olduğu söylenmektedir. Nörobiyolojik perspektiften bakıldığında ise gri ve beyaz madde azalması psikozlu TLE'de görülür ve bu şizofreni ile örtüşen bir hasardır. Kortikal disgenезis ya da yaygın beyin hasarı da hem epilepsi hem de psikozlara sebebiyet verebilir (Clancy ve ark., 2014).

Nörotransmitter dengeleri beyin işlevlerinin sağlıklı yürümesi için hayati önem taşır. Merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan nörotransmitterler olan glutamat ve GABA dengesi beyinde senkronizasyonu sağlamaktadır. Bu nörotransmitter sistemde meydana gelen senkronizasyon sorunları da şizofreni ve epilepsi ile ilişkilendirilmiştir.

(Chen ve ark., 2007). Şizofreni ve epilepside ortak olan dopamin, glutamat ve GABA disregülasyonları ve nöronal migrasyonda sorunlar iki hastalıkta ortak etiyolojilerdir ve komorbiditeye neden olabilirler (Clarke ve ark.,2012).

Genetik çalışmalarda bazı nadir görülen mutasyonların hem epilepsi hem de şizofreniye neden olabileceği gösterilmiştir. Örneğin, genomik bölge nikotin reseptörü içeren 15q 13-14'deki bir mikrolelesyon şizofreni ve juvenil epilepsi ile ilişkilendirilmiştir (Helbig ve ark., 2009; Masurel-Paulet ve ark., 2010; Vassos ve ark., 2010).

LGII1 geni (leucine-rich glioma-inactivated gene) nörogelişimde görev alır. Otosomal dominant parsiyel epilepside etkili olduğu gibi, glutamaterjik sinaptik transmisyon regülasyonunda da rol alıyor olabilir ve bu süreç şizofreni patolojisinde de yer alır (Fukata ve ark., 2006; Cascella ve ark., 2009). İyon kanallarını kodlayan genler de psikiyatrik hastalıkların patolojisinde önem taşır. İyon kanalopatisi bazı epilepsilerin ana sebebidir. CACNA1 geni, L tipi voltaj bağlantılı iyon kanalı kodlama altbirimi varyasyonları şizofreni, depresyon ve bipolar bozuklukla da ilişkilendirilmiştir (Ferreira ve ark., 2008). Farklı genetik mutasyonların akümülyasyonları da farklı fenotiplere sebep olabilir, bu da epilepsi ve şizofreni komorbiditesinde bir hipotezdir. Tek gen mutasyonu sonucu farklı fenotiplerin oluşması, genetik mutasyonun yalnızca DNA'yı değil, kodladığı proteinlerin yapı ve işlevini değiştirmesi de nedenler arasında olabilir (Clarke ve ark., 2012). İyon kanalları ve nörotransmitter sistem dengesizliklerinin yanı sıra nörobiyolojik ve nörogelişimsel anormalliklerin epilepsi ve şizofreni komorditesi için bir yapı oluşturduğunu düşünebiliriz.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Deney hayvanları ve etik koşullar

Çalışmada deney hayvanı olarak yetişkin (3-5 aylık), erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Deneklerin ağırlıkları 250-400 g arasında değişmekteydi. Her bir grupta 8 denek kullanıldı. Gruplardaki deneklerin doğum tarihleri arasında en fazla 2 hafta vardı. Çalışma için Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'ndan 19.01.2018 tarihinde onay alınmıştır. Onay numarası 2018-02'dir.

3.2.Laboratuvar

Tüm deneyler Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (NPFUAM) yürütüldü ve tamamlandı.

Çalışmanın yürütüldüğü NPFUAM Laboratuvarları 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodunun sağlandığı (07:00-19:00, aydınlık), sıcaklığın 22 ± 3 °C, bağıl nemin ise 60 ± 5 'te sabit tutulduğu, dış etkenlere karşı izole, ilgili bakanlık izni ve akreditasyonu olan laboratuvarlardır.

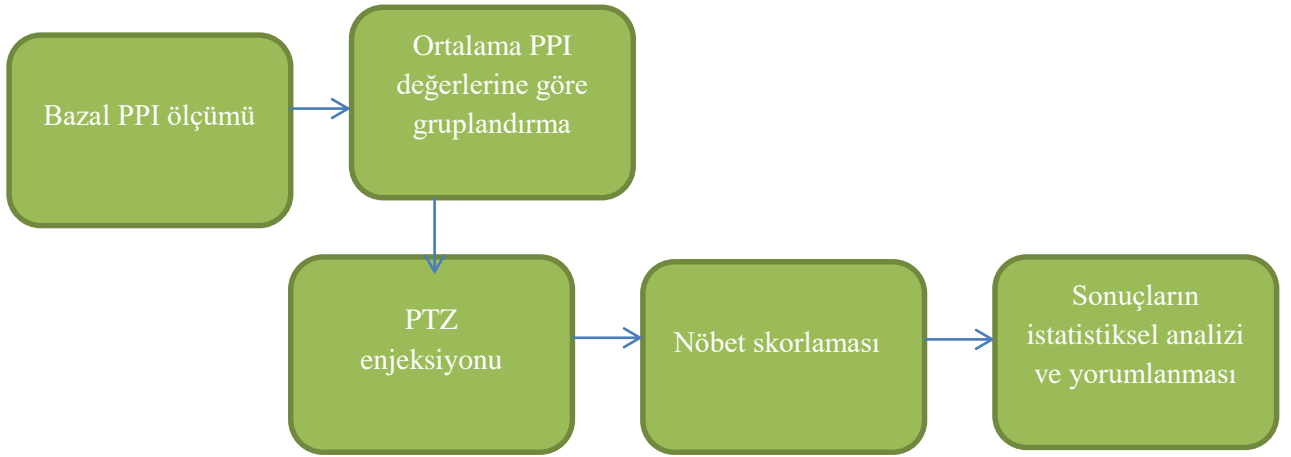
3.3. Kullanılan Maddeler Ve Kullanılma Nedenleri

Çalışmada epilepsi modellemesi için pentilentetrazol kullanılmıştır. Deney grupları ve kullanıldığı dozlar Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2: Çalışmada kullanılan gruplar

GRUP	GRUP KODU	VERİLİŞ YOLU	N	PTZ DOZU
Yüksek ÖUAİ	Y1	İntraperitoneal (ip)	8	15 mg/kg
Yüksek ÖUAİ	Y2	İntraperitoneal (ip)	8	30mg/kg
Yüksek ÖUAİ	Y3	İntraperitoneal (ip)	8	60 mg/kg
Düşük ÖUAİ	D1	İntraperitoneal (ip)	8	15 mg/kg
Düşük ÖUAİ	D2	İntraperitoneal (ip)	8	30mg/kg
Düşük ÖUAİ	D3	İntraperitoneal (ip)	8	60 mg/kg

Şekil 5: Basitleştirilmiş deney planı basamakları

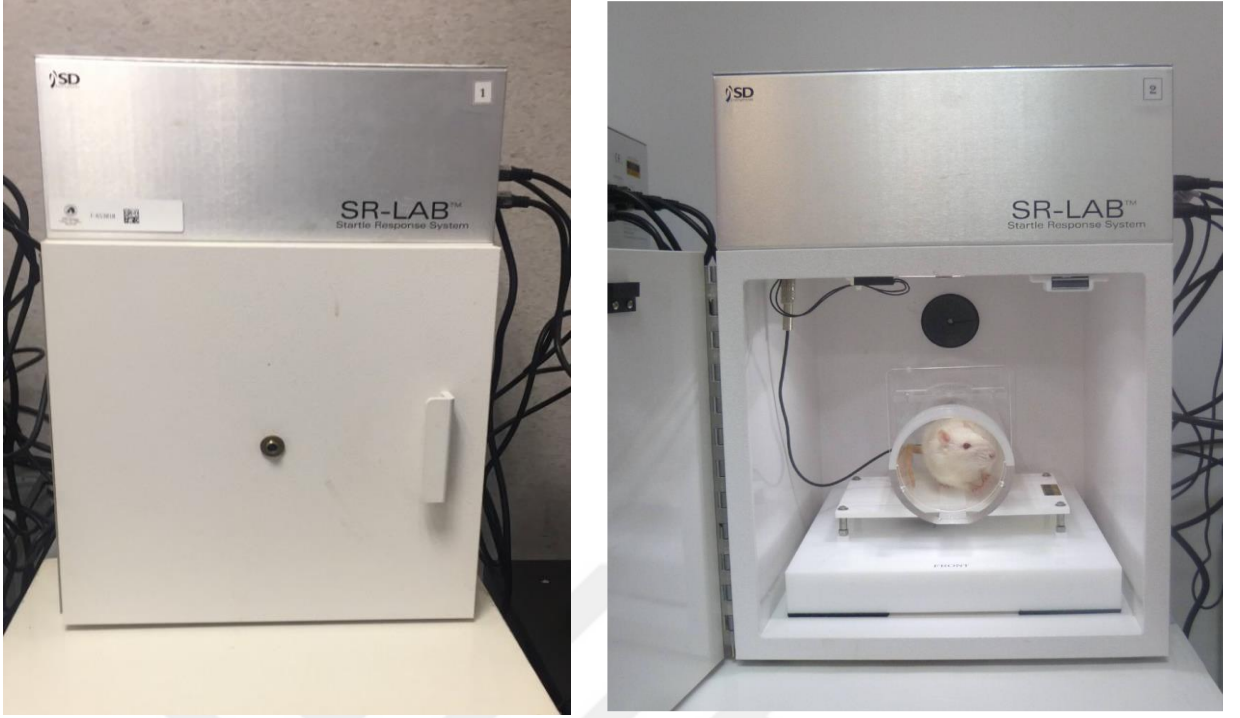


Yukarıda deney planı şekilde basitçe gösterilmiştir. Öncelikle ratların bazal ÖUAİ değerleri ölçülmüştür. Ortalama ÖUAİ değerlerine göre 3 adet her birinde 8 rat olan yüksek ÖUAİ'lı gruplar ve 3 adet yine her birinde 8 rat bulunan düşük ÖUAİ'lı olarak gruplandırma yapılmıştır. Bu gruplara epilepsi oluşturmak için, 3 ayrı doz intraperitoneal PTZ enjeksiyonu uygulanmıştır. PTZ enjeksiyonları sonrası ratlar ayrı kafeslere alınmış ve 30 dakika boyunca tek tek gözlemlenmişlerdir. Bu esnada epilepsiye girme süresi (onset time) ve epilepsi şiddeti skorları kaydedilmiştir.

3.4. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Ölçümleri

Ön uyarıcı aracılı inhibisyon ölçüm cihazı dört adet ses yalıtımlı kafes, hareket algılayıcı sistemler üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri ve geniş ses aralığına sahip hoparlörlerden ve bir bilgisayardan oluşur. Hareket algılayıcılar ivmelenme ölçerlerden oluşmaktadır. İvme ölçerler irkilmeyi hızlanma olarak kaydeder, veri olarak maksimum hızlanma ve eğri altında kalan alanı temsil eden sayısal bir sonuç verir. İvme ölçümünün hassasiyeti daha fazladır. Cihaz geniş bir frekans aralığında ses üretir. İstenilen şiddette, sürekli sabit bir fon gürültüsü üretebilmektedir. Çalışmada Akustik İrkilme Refleks Sistem (Acoustic Startle Reflex System, (SRLab San Diego Ins. CA, USA) kullanılmıştır.

Şekil 6: Çalışmada kullanılan ÖUAİ cihazı



Uyaran verilmesi ve irkilme refleksinin ölçüm basamakları tamamen bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilen prosedür şu şekildedir: Sıçanlar üç gün süre ile dokunularak (handling, elleme) enjeksiyon tutuşuna ve çalışan kişiye alıştırılır. Dördüncü gün 15 dakika cihazda tutularak alıştırma yapılır. Beşinci gün gerçek ölçümlerin yapıldığı deney prosedürüyle aynı şekilde sıçanlardan hiç ilaç vermeden ve enjeksiyon yapmadan bazal ön uyaran (prepulse) ölçümleri alınır. Bu uyarılara 30 birimden daha düşük irkilme cevabı veren sıçanlar deney dışı bırakılır. Bu ölçümden 24 saat sonra asıl ölçümler yapılır. (Uzbay ve ark., 2010)

Uygulanacak prosedür 5 dakika alıştırma ile başlar. Bu sırada hiçbir uyari verilmez. Sesli uyarılar beş adet 120 dB şiddetinde irkilme uyarısı ile başlar. Sonrasında uyaran blokları on kere arka arkaya tekrarlanır. Bu blokların her birinde, gene sıralaması her denemede gelişigüzel değışecek olan beş farklı sesli uyaran, gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn arasında değışen) uygulanmaktadır. Bunlar:

I. 40 milisaniye (ms) süreli 120 dB şiddetinde sesli uyari,

II. 20 ms süreli bazal +4 dB şiddetinde bir ön uyarandan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyari,

III. 20 ms süreli bazal +8 dB şiddetinde bir ön uyarandan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyari,

IV. 20 ms süreli bazal +16 dB şiddetinde bir ön uyarandan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,

V. Sadece arka-alan sesi (bu uyarın sıçanın kafes içindeki hareketlerinden doğan cevapların kontrol edilmesi içindir).

Son olarak ölçümün başında verilen 5 adet irkilme uyarısı gene gelişigüzel aralıklarla (10-30 saniye) uygulanır ve irkilme yanıtı değerlendirilir. Bu protokol yaklaşık olarak 25 dakika sürmektedir.

Denemelerin sonunda, üç farklı ön uyarın şiddetinin her biri için irkilme şiddetindeki yüzde azalma “önuyarın şiddetine bağı ön uyarın aracılı inhibisyon” olarak adlandırılır ve her bir ön uyarın şiddeti (bazal +4, +8 ve +16 dB) için şu formülle hesaplanır:

$$(\%ÖUAİ)=100 - \frac{\text{Ön Uyaranlı Denemelerdeki İrkilme Şiddetinin Ort}}{\text{Ön Uyaransız Denemelerdeki İrkilme Şiddetinin Ort.}} \times 100$$

ÖUAİ ölçümleri sonrası ölçüm değerlerine göre sıçanlar gruplara ayrılmıştır. Bu gruplar ortalama ÖUAİ değerleri 50 ve üstü yüksek, 40 ve altı da düşük olacak şekilde ayarlanmıştır. (Oral ve Göktalay, 2012)

3.5. Pentilentetrazol (PTZ) Nöbetleri Ve Skorlaması

Sıçanlarda nöbet gözlemlenmesi:

Kontrol ve test edilen ilaç gruplarında, “epileptik uyarının verilmesini izleyerek nöbetlerin ortaya çıkmasına kadar geçen zamanın saptanması (on-set time)”, “epileptik nöbetlerin var veya yok şeklinde değerlendirilerek yüzde sıklıklarının saptanması” ve “oluşan nöbetlerin davranışsal düzeyde skorlanarak şiddetinin saptanması” epileptik çalışmalarda kullanılan başlıca değerlendirme yöntemlerindedir (Uzbay 2003).

PTZ nöbetlerinde yapılan skorlama şu sekildedir (Grecksch ve ark., 1997):

0: Cevap yok

1: Kulaklar ve yüzde seyirmeler

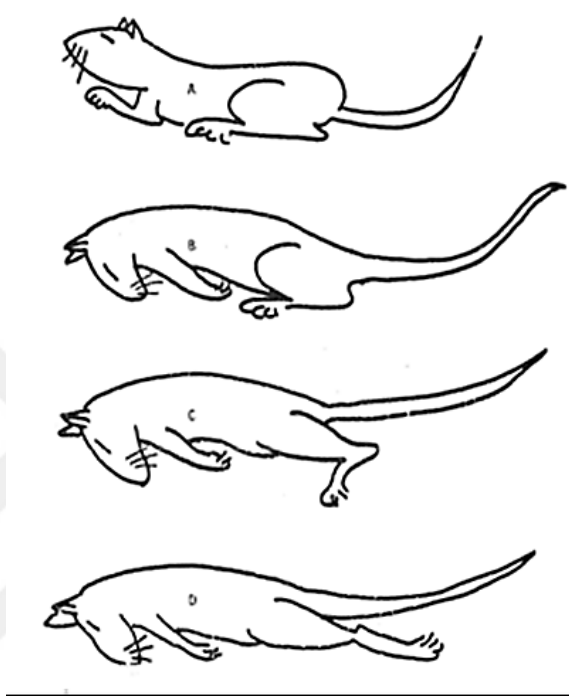
2: Vücuda yayılan konvülsif dalga

3: Myoklonik jerkler ya da arka ayaklar üzerinde Şaha kalkma

4: Hayvanın olduğu yere düşmesi ile birlikte klonik nöbetler

5: Tekrarlayan şiddetli tonik-klonik ya da ölümcül nöbetler

Şekil 7: Sıçanlarda nöbet tipleri (A, ön ve arka ekstremiteleri, kulakları ve bıyıkları etkileyen jeneralize kasılmalar. B, boyun, gövve arke ve ön ekstremitede tonik fleksiyon, arka ekstremitelerde kasılma. C, B dekinden farklı olarak arka ekstremitelerde parsiyel tonik ekstensiyon. D, C dekinden farklı olarak arka ekstremitelerde tam ekstensiyon olur).



3.6. İstatiksel analiz yöntemi

Oluşturulan veriler İstatistik Paketi (SPSS) sürüm 20.0 ve Microsoft Excel, 2010, Veri çözümüleme eklentisi ile analiz edilmiştir. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Veriler t-test ve Varyans (tek yönlü ANOVA) kullanılarak analiz edilmiş ve Post-hoc Tukey testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

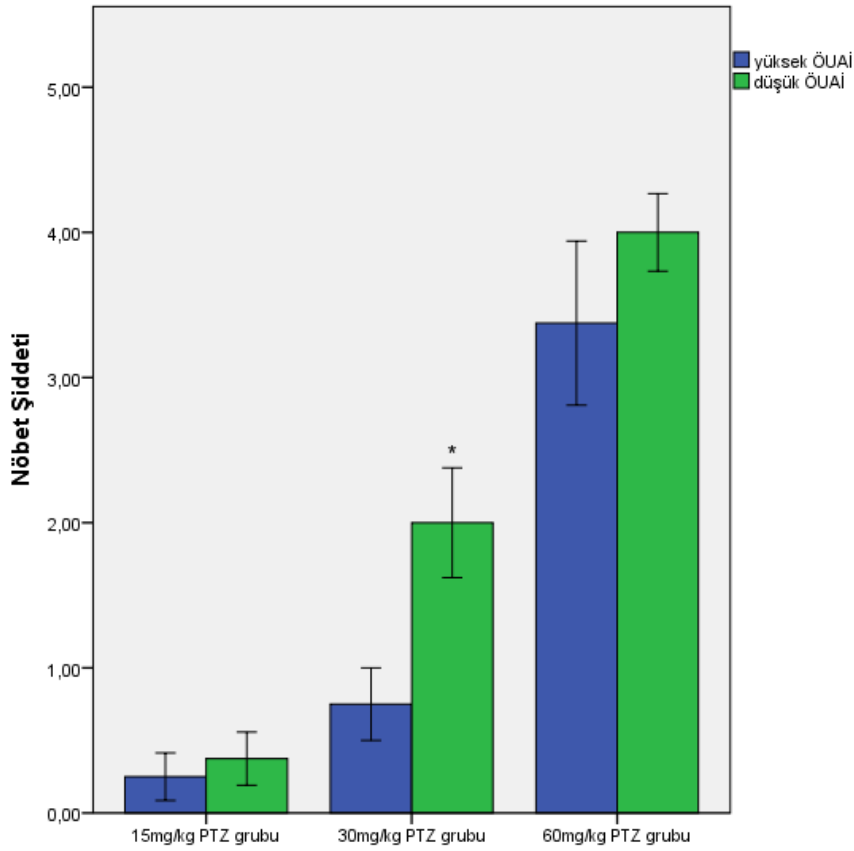
3.7. Deneyin Sonlandırılması

Deney sonlandırılma prosedürü, yüksek doz Rompun (ksilazine) ve Ketamine anestezisi altında yapılmıştır.

4.BULGULAR

Düşük ve yüksek ÖUAİ'li ratların farklı dozlardaki PTZ enjeksiyonları ile ortaya çıkan nöbetlerinin şiddeti ile ilişkili sonuçlar Şekil 8'de görülmektedir.

Şekil 8: Düşük ve Yüksek ÖUAİ gruplarının, farklı dozlardaki PTZ enjeksiyonları ile nöbet şiddeti skorlaması (PTZ 15mg/kg, n=8; PTZ 30mg/kg, n=8, PTZ 60mg/kg, n=8) (*p< 0.05 istatistikçe anlamlı etki).

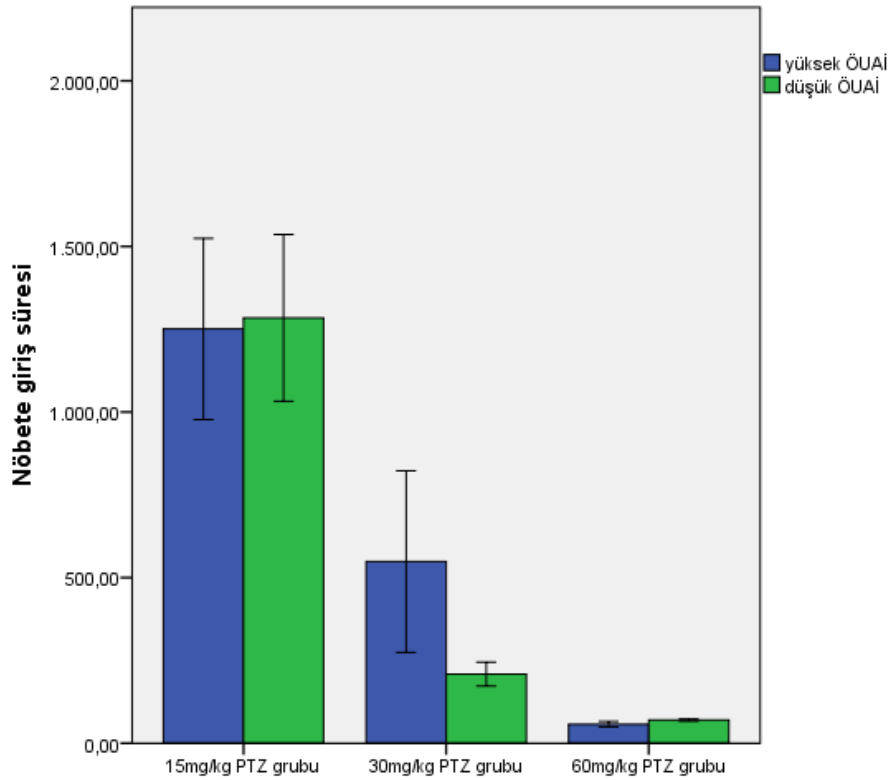


Gruplar arası farklılık olup olmadığı t-test ile kontrol edilmiştir. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre 30mg/kg PTZ verildiğinde yüksek ÖUAİ ve düşük ÖUAİ grupları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$; $p=0.023$). Düşük ÖUAİ ortalamasına sahip grupta bu dozda PTZ yüksek ÖUAİ ortalamasına sahip gruba göre anlamlı ölçüde daha şiddetli nöbet oluşturmuştur. Ancak 15mg/kg ve 60mg/kg PTZ enjeksiyonu yapılan

grupların epilepsi şiddeti arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$; sırasıyla $p=0.61$ ve $p=1$).

Düşük ve yüksek ÖUAİ'li ratların farklı dozlardaki PTZ enjeksiyonları ile ortaya çıkan nöbete giriş süreleri (onset time) ile ilişkili sonuçlar Şekil 9'da görülmektedir.

Şekil 9: Düşük ve Yüksek ÖUAİ gruplarının, farklı dozlardaki PTZ enjeksiyonları ile nöbete giriş süreleri (PTZ 15mg/kg, n=8; PTZ 30mg/kg, n=8, PTZ 60mg/kg, n=8)



Hiçbir grup için, nöbete giriş süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. PTZ 15mg/kg grubu için $p=0.56$, PTZ 30 mg/kg grubu için $p=0.23$, PTZ 60 mg/kg grubu için ise $p=0.23$ olarak bulunmuştur.

60mg/kg PTZ enjeksiyonu ile yapılan epilepsi modelinde tüm ratların epilepsi şiddeti arasında $p=1$ değeri ile fark olmadığı görüldüğü için, PTZ 60mg/kg grubu için ÖUAİ değerleri ve nöbet şiddeti arasında korelasyon ve regresyon analizleri yapılmamıştır.

Tablo 3: ÖUAİ ve epilepsi şiddeti (skorlama) korelasyonu

	74db	78 db	86 db	ortalama ÖUAİ	irkilme refleksi
Korelasyon katsayısı	-0,32	-0,36	-0,23	-0,30	-0,004

Korelasyon katsayılarına göre, tüm grupların ÖUAİ değerleri ile epilepsi şiddetleri arasındaki korelasyonlar ters yönlü ve düşük seviyededir. İrkilme refleksi ile epilepsi skoru arasında ise korelasyon çok düşüktür.

Ortalama ÖUAİ değerlerine göre düşük ve yüksek ÖUAİ gruplarının 30 mg/kg PTZ enjeksiyonu ile modellenmiş epilepside nöbet şiddetlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği grubun ÖUAİ değerleri ile epilepsi şiddetinin korelasyonuna bakıldı.

Tablo 4: 30 mg/kg PTZ enjeksiyonu yapılan tüm ratların ÖUAİ değerleri ile epilepsi şiddeti korelasyon katsayıları tablosu(*:p<0.05)

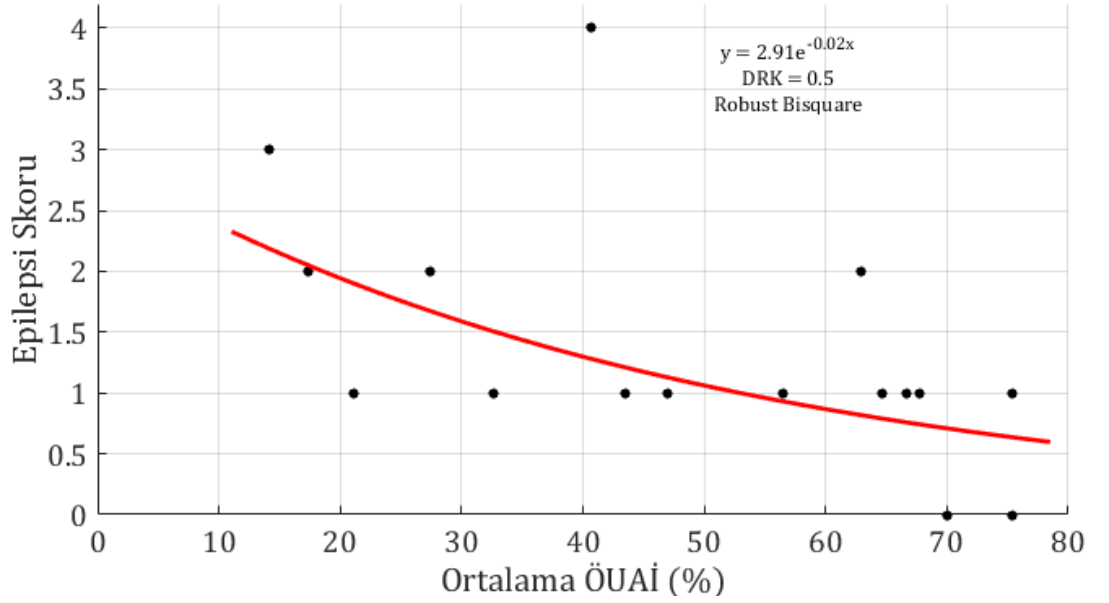
	74db	78 db	86 db	ortalama ÖUAİ	irkilme refleksi
Korelasyon katsayısı	-0,37	-0,62*	-0,43	-0,55*	-0,17

Tablodaki korelasyon katsayılarına bakarak, PTZ 30 mg/kg PTZ grubu için; 74db ve 86db için düşük seviyeli ters yönlü korelasyon olduğu, 78 db ve ortalama ÖUAİ için orta seviyede ters yönlü korelasyon olduğu ve irkilme refleksi için ise çok düşük korelasyon olduğu anlaşılmaktadır.

Korelasyon katsayıları yüksek olan gruplar için yapılan analizde, p değerlerine bakılmıştır. Anlamlılık tespit edilmiştir.(p<0.05; 78db ve epilepsi şiddeti korelasyonu için p=0,01, ortalama ÖUAİ değeri ve epilepsi şiddeti korelasyonu için ise p=0.03 bulunmuştur.)

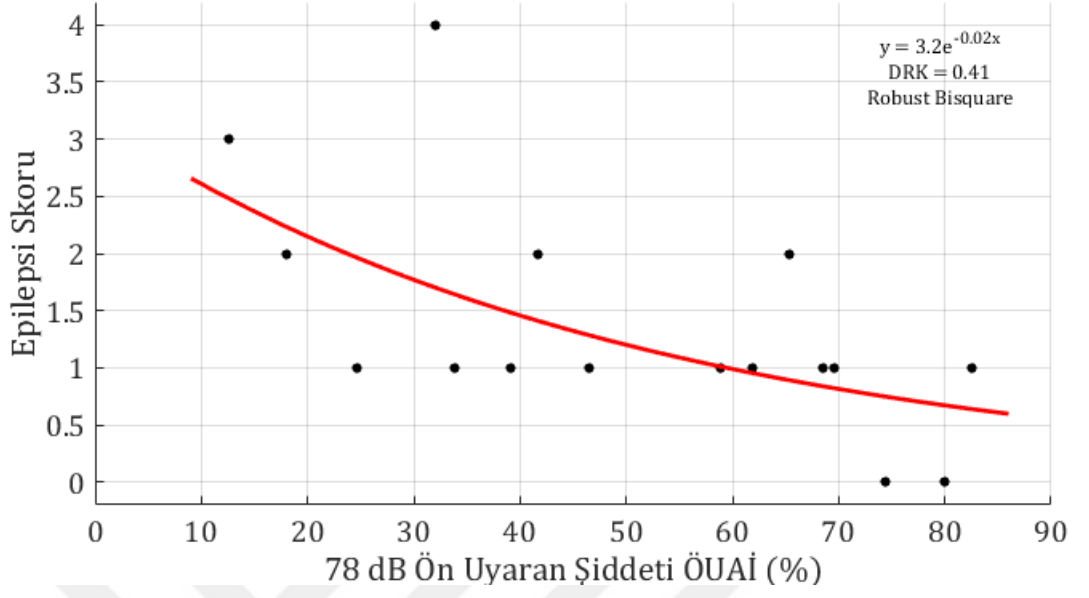
Epilepsi şiddeti ile orta seviyeli korelasyonu olan 78 db ÖUAİ değerinin ilişkisinin daha iyi anlaşılması için regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizi sonucunda, nöbet şiddeti ve ÖUAİ değeri ilişkileri ve doğru denklemleri gösterilmiştir. Matlab v2015b versiyonu kullanılarak yapılan regresyon analizlerinde, regresyon eğrisine en uygun olan eksponansiyel eğri oldu. R^2 değerlerinin düzeltilmesi için 'robust bisquare' düzeltme uygulandı.

Şekil 10: 78db ÖUAİ değerleri ile epilepsi şiddeti grafiği ve regresyon eğrisi (DRK:düzeltilmiş r kare)



Regresyon analizi sonucu R^2 değeri 0.50 olarak bulundu.

Şekil 11: Ortalama ÖUAİ değerleri ile epilepsi şiddeti grafiği ve regresyon eğrisi
(DRK: düzeltilmiş r kare)



Regresyon analizi sonucu R^2 değeri 0.41 olarak bulundu.

5.TARTIŞMA

Çalışmada daha önce yapılmış olan klinik araştırmalarda gösterilmiş olan epilepsi ile psikoz ve şizofreni ilişkisinin deneysel bir yolla gösterilmesi hedeflenmiştir. Bu sebeple, deney hayvanlarında epilepsi modellenmesinde en sık kullanılan kimyasal olan PTZ ile indüklenen epilepsi modellenmesi ile ön uyarıcı aracılı inhibisyon değerlerine (ÖUAİ) göre gruplandırılmış ratların epilepsi nöbet şiddetleri ve nöbete giriş süreleri incelenmiştir.

Bazal ÖUAİ ölçümü sonrası ortalama ÖUAİ değerlerine göre gruplandırılmış ratların 15 mg/kg PTZ ile indüklenmiş epilepsi nöbeti şiddetlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.56$) Bu sonuç, 15mg/kg olan PTZ dozunun sıçanlarda akut epilepside düşük bir doz olması sebebiyle yalnızca 1 şiddetinde, ön ve ayakları etkileyen jeneralize kasılmalar gözlemlenmiş veya epilepsi nöbeti hiç oluşmamıştır. 60mg/kg intraperitoneal PTZ enjeksiyonu ile indüklenen epilepside ise, tüm ratlarda ya 4 ya da 5 şiddetinde epilepsi nöbet şiddeti kaydedilmiş ve gruplar arası istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Bu dozun da her ratta nöbet oluşumuna yol açan bir doz olduğu sonucuna varılmıştır.

Nöbete giriş süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. PTZ 15mg/kg grubu için $p=0.56$, PTZ 30 mg/kg grubu için $p=0.23$, PTZ 60 mg/kg grubu için ise $p=0.23$ olarak bulunmuştur.

Yapılan korelasyon analizi sonucu, tüm grupların ÖUAİ değerleri ile epilepsi şiddetleri arasındaki korelasyonların düşük seviyededir. İrkieme refleksi ile epilepsi şiddeti arasında ise korelasyon çok düşüktür. Bu sonuç 15mg/kg PTZ grubunun ÖUAİ değerlerinin de dahil edilmesinden kaynaklı olabilir. Yalnızca 30mg/kg grubu için epilepsi şiddeti ve ÖUAİ değerleri arasında korelasyon yapıldığında ise; 78 db ve ortalama ÖUAİ için orta seviyede ters yönlü korelasyon olduğu sonucu alınmıştır. Bunun üzerine aradaki bağlantının kuvvetinin anlaşılması için regresyon analizi uygulanmıştır. Regresyon analizlerinde de 78db'deki ÖUAİ değerinin ortalama ÖUAİ değerine kıyasla daha güçlü bir bağlantı gösterdiği görülmüştür. Regresyon analizleri sonucunda epilepsi şiddeti ile hem 78db ses düzeyindeki ÖUAİ değeri hem de ortalama ÖUAİ değeri için ters yönlü ve eksponansiyel bir ilişki olduğu görülmüştür.

30mg/kg intraperitoneal PTZ enjeksiyonu ile indüklenen epilepsi nöbetlerinde ise yüksek ortalama ÖUAI değerine sahip grupta epilepsi nöbetleri şiddetli iken, düşük ortalama ÖUAI değerine sahip grupta deney gözlemleri esnasında nöbetlerin daha hafif seyrettiği gözlemlenmiştir. İstatistiksel olarak da iki grubun nöbet şiddetleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. ($p=0.023$) PTZ’de seçtiğimiz ara doz olan 30 mg/kg uygulamasının, 15mg/kg PTZnin çok düşük, 60mg/kg PTZ uygulamasının ise yüksek dozlar olduğu ve bu sebeple farklılık yaratmadığını düşündürebilir. 15mg/kg ve 60mg/kg PTZ ile indüklenen epilepsi nöbetlerinde ÖUAI değerleri ile ilişkilendirilememesinin sebebi bir dozun çok düşük, diğerinin ise yüksek olması olabilir. Düşük ve yüksek dozlar ÖUAI ile epilepsinin değerlendirilmesi için uygun olmayabilir. Bunun nedeni düşük dozlarda incelenebilecek ölçüde epileptik bir model ortaya çıkmaması, yüksek dozlarda ise hem düşük hem de yüksek ÖUAI’lı gruplarda maksimum epileptik nöbet şiddetine ulaşılmış olduğundan her iki grup arasında bir karşılaştırma yapmanın zorluğu olabilir. İrkilme için uygulanan sesli uyarının şiddetini artması da benzer bir sonuca yol açabilir. 74 ve 86dB’lik uygulamadaki korelasyonun düşük çıkmasının nedeni de bu olabilir. PTZ’nin 15 mg/kg’lık dozu epilepsi modellemeden çok koşullu anksiyete oluşturmak için kullanılır (Wada ve Fukuda 1993; Uzbay, 2004).

Eğer doz seçimi sebebi ile istatistiksel farklılık görüldüğü üzerinden devam edersek, epilepsi ve psikozların komorbiditesinin sebepleri olabilecek mekanizmalardan, genetik faktörler ve nörogelişimsel yaklaşımlar ile bu sonucu anlamlandırabiliriz. Bilindiği gibi glutamat aktivitesi hem psikozlarda hem de epilepside önemli rol alır.

Şizofreninin pozitif semptomlarından olan psikozların glutamat ve NMDA reseptör hipoaktivitesi ile olan bağlantısı bilinmektedir. Korteksteki NMDA reseptörleri hipoaktivitesi sebebi ile GABA aktifleşip glutamat inhibisyonu yapamadığında GABA-glutamat dengesi bozulmuş olur. Gene NMDA reseptörlerinin uyarılamaması ile GABA salınımı olmadığında, dopamin salınımı inhibisyonu engellenemez ve dopamin hiperaktivitesi meydana gelir. Glutamat, GABA ve dopamin; epilepsi patogenezinde de etkili nörotransmitterlerdir. Epileptik nöbet oluşumunda GABA-A reseptörleri üzerinden hipoaktivitesi, dopamin hiperaktivitesi ve glutamatın eksitotoksik etkisi önem taşır. NMDA reseptör disregulasyonu iyon kanallarının işlevlerini etkiler, postsinaptik aktivite bozulur ve nöbet oluşur. Özetle, glutamat, GABA ve dopamin işlevlerindeki bozulma ve etkileşimleri hem psikozlara hem de epilepsiye sebebiyet verir.

Paroksizmal depolarizasyon kaymasının en sık gözlemlendiği bölge hipokampus piramidal hücrelerinin Ca²⁺ ve Ca⁴⁺ nöronlarıdır, bu bölge nöbet başlangıç yeri kabul edilir ve ön uyaran aracılı inhibisyon yanıt oluşumunda hipokampus de rol almaktadır. Hipokampusteki bozukluklar da iki hastalığı da etkileyebilir. (Üzüm, 1998; Zaidel 1993; Öz ve ark., 2018).

D2 dopaminerjik reseptörlerin hipokampus, frontal ve paryetal korteksteki artışının genetik epilepsi yatkınlığı ile ilişkisinden bahsedilmiştir (Werner, 2011). Şizofreni tedavisindeki en eski yaklaşımlardan biri ise haloperidol gibi D2 reseptör blokerlerinin dopamin hiperaktivitesini baskılamak amacı ile kullanılması olmuştur (Carlsson, 2003).

Önerilmiş komorbidite sebeplerinden biri, genomik bölge nikotin reseptörü içeren 15q 13-14'deki bir mikrolelesyondur, bu mutasyon şizofreni ve juvenil epilepsi ile ilişkilendirilmiştir (Helbig ve ark., 2009; Masurel-Paulet ve ark., 2010, Vassos ve ark., 2010). İlişkinin nörogelişimsel olduğu düşünülürse, glutamaterjik sinaptik transmisyon regülasyonunda rol aldığı düşünülen LGI1 geni (Fukata ve ark., 2006 Cascella ve ark., 2009), iyon kanalları kodlanmasında rol alan CACNA1 geninin (Ferreira ve ark., 2008) bu ilişkiyi anlamlandırmada fayda sağlayan bulgular olduğu söylenebilir.

Çalışmanın sonuçları doğrultusunda epilepsi şiddeti ile ÖUAİ değerlerinin bağlantısı görülmüştür. İnsanlarda da şizofreni başta olmak üzere psikotik rahatsızlıklarda ÖUAİ'da bozulma ve ÖUAİ'nin dopaminerjik, glutamaterjik, serotonerjik ve kolinerjik yollarla ilişkilendirildiği bilinmektedir (Takahashi ve ark., 2011). Çalışmamızda ÖUAİ ile epilepsi şiddeti arasında korelasyon olduğu görülmektedir. Buradan hareketle, epilepsiye yatkın veya epilepsili insanlarda ÖUAİ'nin değerlendirilmesi tedavi için yararlı olabilir. Bu sayede ilaca yeterli yanıt alınamayan epilepsi vakaları için farklı tedavi yaklaşımları veya doz değerlendirmeleri denenebilir.

Komorbidite sebebi olarak önerilmiş olan diğer mekanizmalar olan, kindling, zorunlu normalleşme, limbik sistemdeki devamlı subiktal aktiviteler ve antiepileptik ilaçların akümüasyonu hakkında bu çalışma ile bir şey söylemek mümkün değildir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, 30mg/kg PTZ ile indüklenen epilepsi nöbetleri şiddetleri ile ön uyaran aracılı inhibisyon değerleri arasında bir ilişki olduğu söylenebilir. Ön uyaran aracılı inhibisyon ölçümlerinde özellikle 78db ve ortalama ÖUAI değeri ile epilepsi şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Korelasyon ters yönlü ve eksponansiyel bir ilişkiye işaret etmektedir. Bunun anlamı ÖUAI'nın bozulması ile epilepsi şiddetinin artmasıdır. Yani, ÖUAI'yı bir şizofreni ve PTZ'yi epilepsi modeli olarak ele alırsak, bu deneysel modeller üzerinden her iki hastalığın birlikte gelişme olasılığının daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

PTZ ve ÖUAI modelleri epilepsi ve şizofreni komorbiditesi için deneysel bir karşılaştırma ve çalışma modeli olartak kullanılabilir. Sonuçlarımız deneysel modeller düzeyinde epilepsi ile şizofreni arasında bir ilişki olabileceği yönündeki literatürü desteklemektedir.

Yapılan çalışma sonucunda epilepsi ile psikoz veya şizofreninin ilaç kullanımı veya zaman içerisinde gelişen beyin hasarları dışında gelişimsel ya da genetik olarak da bağlantılı olduğu ile ilgili düşüncelere katılmak mümkündür. En azından bir dozda epilepsi şiddeti ile ÖUAI'un niteliği arasında bir bağlantı görülmektedir.

ÖUAI testi epilepsi hastalarında tanı ve tedavi için destekleyici bir katkı sunabilir.

İlerleyen çalışmalarda, kindling modelinde ÖUAI değerleri kıyaslanması ve ratların beyin dokularında, özellikle hipokampusta, histoloji çalışmaları yapılması, genetik değerlendirmelerin yapılması konuya ilişkin daha net veriler sunabilir.

7.KAYNAKLAR

ADACHI N, MATSUURA M, OKUBO Y, OANA Y, TAKEI N, KATO M ve ark.(2010) “Predictive variables of interictal psychosis in epilepsy.” *Neurology* 55:1310-4.

ALEXANDER GM, GODWIN DW.(2006) “Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy.” *Epilepsy Res*; 71(1):1–22.

American Psychiatric Association. (1994) in: “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, American Psychiatric Association, Washington, DC

AMUDHAN S., GURURAJ G., & SATISHCHANDRA P. (2015). Epilepsy in India I: Epidemiology and public health. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 18(3), 263-77.

ANDRE V., PINEAU N., MOTTE J.E., MARESCAUX C., NEHLIG A. (1998) “Mapping of neuronal networks underlying generalized seizures induced by increasing doses of pentylenetetrazol in the immature and adult rat: a c-Fos immunohistochemical study.” *Eur J Neurosci.*, 10(6): 2094–106.

Atlas: epilepsy care in the world. (2005) WHO; IBE; ILAE.

BADAWAY R.A.B.; HARVEY A.S.; MACDONALD R.A.L. (2009) “Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy – Part 1.” *J. Clin. Neurosci.*, 16, 355-65.

BAMBAL G., ÇAKIL D., EKICI F.(2011) “Models of experimental epilepsy”, *Journal of Clinical and Experimental Investigations* , 2 (1): 118-123.

BELL G.S., NELIGAN A. AND SANDER J.W. (2014) “Commentary: Epilepsia's Survey on the Prevalence of Epilepsy.” DOI: 10.1111/epi.12875.

BENNET S and GRONIER B. (2005) “Modulation of striatal dopamine release in vitro by agonists of the glycine B site of NMDA receptors; interaction with antipsychotics.” *Eur J Pharmacol.* 527:52-9.

BERG AT, BERKOVIC SF, BRODIE MJ, BUCHHALTER J, CROSS JH, VAN EMDE BOASW, ENGEL J, GLAUSER TA, MATHERN GW, MOSHE SL, ve ark. (2010) “Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009.” *Epilepsia* 51: 676–685.

BERG AT, MILLICHAP JJ. (2013) “The 2010 revised classification of seizures and epilepsy.” *Continuum (Minneapolis)* 19: 571–597.

BONETTI, E.P., PIERI, L., CUMIN, R., SCHAFFNER, R., PIERI, M., GAMZU, E.R., MÜLLER, R.K.M., HAEFLEY, W.(1982.) “Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788: Neurological and behavioral effects” *Psychopharmacology* ,78: 8-18.

- BRAFF DL, GEYER MA (1990) "Sensorimotor gating and schizophrenia: human and animal model studies." *Arch Gen Psychiatry* 47:181-188
- BRAFF, D., STONE C., CALLAWAY E., GEYER M., GLİCK I., BALI L. (1978) "Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics." *Psychophysiology*, 15:339-343.
- BRAFF, D.L. (2010) "Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment." Editor: Swerdlow, N.R., 349-371. Heidelberg: Springer-Verlag.
- BRAFF, D.L., GEYER, M.A., LİGH, G. A., SPROCK, J., PERRY, W., CADENHEAD, K.S., SWERDLOW, N.R. (2001) "Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia." *Schizophrenia Research*, 49:171-178.
- BRAFF, D.L., SWERDLOW, N.R., GEYER, M.A. (1999) "Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients." *American Journal of Psychiatry*, 156:596-602.
- CARLSSON, A. (2003) "Dopamine in The Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia." Taylor & Francis, Sayfa 1-13.
- CASCELLA, N. G., SCHRETLEN, D. J., & SAWA, A. (2009). "Schizophrenia and epilepsy: Is there a shared susceptibility" *Neuroscience Research*, 63(4), 227-235. doi:10.1016/j.neures.2009.01.002
- CHANG, Y., CHEN, P., TSAI, I., SUNG, F., CHİN, Z., KUO, H., . . . CHOU, I. (2011). "Bidirectional relation between schizophrenia and epilepsy: A population-based retrospective cohort study." *Epilepsia*, 52(11), 2036-2042.
- CHEN, J.W.; NAYLOR, D.E.; WASTERLAIN, C.G. (2007) "Advances in the pathophysiology of status epilepticus." *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 186, 7-15.
- CLANCY MJ, CLARKE MC, CONNOR DJ, CANNON M, COTTER DR.(2014) "The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta analysis." *BMC Psychiatr.*14:75.
- COYLE JT.(2006) "Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis." *Cell Mol Neurobiol.*; 26:365-84.
- CRADDOCK N, OWEN MJ. (2010) "Molecular genetics and the relationship between epilepsy and psychosis." *Br J Psychiatry* 197:75-76
- DÖNGEL DEMİREL, B , TAMAM, L , KIR, G . (2017). "Şizofrenide Görülen Tıbbi Durumlar. Psikiyatride Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry" 9 (3), 363-378. DOI: 10.18863/pgy.288680
- E. BLEULER. (1911) "in: Dementia Praecox Or the Group of Schizophrenias" International Universities Press, New York, 1911, (translated by E Zinkin, 1950).

FERREIRA MA, O'DONOVAN MC, MENG YA, JONES IR, RUDERFER DM, JONES L, FAN J, KIROV G, PERLIS RH, GREEN EK, SMOLLER JW, GROZEVA D, STONE J, NIKOLOV I, CHAMBERT K, HAMSHERE ML, NIMGANONKAR VL, MOSKVINA V, THASE ME, CAESAR S, SACHS GS, FRANKLIN J, GORDON-SMITH K, ARDLIE KG, GABRIEL SB, FRASER C, BLUMENSTIEL B, DEFELICE M, BREEN G, GILL M VE ARK. (2008) "Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder." *Nat Genet*, 40(9):1056–1058.

FRIEDMAN JI, VRIJENHOEK T, MARKX S, JANSSEN IM, VAN DER VLIET WA, FAAS BH, KNOERS NV, CAHN W, KAHN RS, EDELMANN L, DAVIS KL, SILVERMAN JM, BRUNNER HG, VAN KESSEL AG, WIJMENGA C, OPHOFF RA, VELTMAN JA. (2008) "CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy." *Mol Psychiatry* 13:261–266.

FRIEDMAN JI, VRIJENHOEK T, MARKX S, JANSSEN IM, VAN DER VLIET WA, FAAS BH, KNOERS NV, CAHN W, KAHN RS, EDELMANN L, DAVIS KL, SILVERMAN JM, BRUNNER HG, GEURTS VAN KESSEL A, WIJMENGA C, OPHOFF RA, VELTMAN JA. (2010) "CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy." *Mol Psychiatry* 15:1121

FRITH. (1995) "The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia" *Int. Clin. Psychopharmacol.* 10 (Suppl. 3) 87–98.

FUKATA Y, ADESNIK H, IWANAGA T, BREDT DS, NICOLL RA, FUKATA M. (2006) "Epilepsy Related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission." *Science*, 313(5794):1792–1795.

GEYER MA, KREBS-THOMSON K, BRAFF DL, SWERDLOW NR. (2001) "Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review." *Psychopharmacology.* 156: 117-54.

GILL L, GOLDACRE M. (2003) "English national record linkage of hospital episode statistics and death registration records." Unit of Health-Care Epidemiology, Oxford University, Oxford

GOLDACRE M, KURINA L, YEATES D, SEAGROATT V, GILL L. (2000) "Use of large medical databases to study associations between diseases." *QJM* 93:669–675.

GUDMUNDSSON G.(1966) "Epilepsy in Iceland. A clinical and epidemiological investigation." *Acta Neurol Scand* 1966;43(suppl 25):1–124.

HELBIG I, MEFFORD HC, SHARP AJ, GUIPPONI M, FICHERA M, FRANKE A, MUHLE H, DE KOVEL C, BAKER C, VON SPICZAK S, KRON KL, STEINICH I, KLEEFUSS-LIE AA, LEUC, GAUS V, SCHMITZ B, KLEIN KM, REIF PS, ROSENOW F, WEBER Y, LERCHE H, ZIMPRICH F, URAK L, FUCHS K, FEUCHT M, GENTON P, THOMAS P, VISSCHER F, DE HAAN GJ, MOLLER

- RS VE ARK. (2009) "15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy." *Nature genetics*, 41(2):160–162.
- HÜSEYİNOĞLU N., ÖZBEN S, ARHAN E, PALANCI Y, GUNES N. (2012) "Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in eastern Turkey." *Pediatr Neurol*. Jul;47(1):13-8.
- ILAN T, BEN-SHACHAR D, STROUS RD, MAZOR M, SHEINKMANA, KOTLER M ve ark. (2001) "A peripheral marker for schizophrenia: Increased levels of D3 dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes." *PNAS*. 98:625–28.
- KANNER AM. (2008) "Psychiatric comorbidity in children with epilepsy or is it: epilepsy comorbidity in children with psychiatric disorders?" *Epilepsy Curr* 8:10–12.
- KAPUR S, ARENOVIĆH T, AGİD O, ZİPURSKY R, LİNDBORG S, JONES B. (2005) "Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment." *Am J Psychiatry*. 162:939–46. [PubMed: 15863796]
- KAPUTLU, İ., UZBAY, T. (1997.) "L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnine-induced seizures in mice" *Brain Research*, 753
- KONRADI, C., HECKERS, S. (2001) "Antipsychotic drugs and neuroplasticity: Insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia." *Biological Psychiatry*, 50:729-742
- LEWIS, D. A., HASHIMOTO, T., & VOLK, D. W. (2005). "Cortical inhibitory neurons and schizophrenia." *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 312–324. doi:10.1038/nrn1648
- LINDSAY J, OUNSTED C, RICHARDS P. (1979) "Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. III: Psychiatric aspects in childhood and adult life." *Dev Med Child Neurol* 21:630–636.
- LODGE DJ, GRACE AA. (2006) "The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation." *Neuropsychopharmacology*. 31: 1356-61.
- GREEN MF. (1998) "in: Schizophrenia From A Neurocognitive Perspective: Probing the Impenetrable Darkness" Allyn and Bacon, Needham Heights, MA.
- MANSBACH RS, GEYER MA.(1989) "Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat." *Neuropsychopharmacology*. 2: 299-308.
- MANSBACH RS, GEYER MA. (1991) "Parametric determinants in prestimulus modification of acoustic startle: interaction with ketamine." *Psychopharmacology (Berl)*. 105: 162-8.
- MASUREL-PAULET A, ANDRIEUX J, CALLIER P, CUISSET JM, LE CAIGNEC C, HOLDER M, THAUVİN-ROBINET C, DORAY B, FLORİ E, ALEX-CORDIER MP, BERİ M, BOUTE O, DELOBEL B, DİEUX A, VALLEE L, JAİLLARD S, ODENT S, ISİDOR B, BENETEAU C, VİGNERON J, BİLAN

F, GILBERT-DUSSARDIER B, DUBOURG C, LABALME A, BIDON C, GAUTIER A, PERNES P, PINOIT JM, HUET F, MUGNERET F ve ark. (2010) "Delineation of 15q13.3 microdeletions." *Clinical genetics*. 78(2):149–161.

MCAFEE AT, CHILCOTT KE, JOHANNES CB, HORNBUCKLE K, HAUSER WA, WALKER AM. (2007) "The incidence of first provoked and unprovoked seizure in pediatric patients with and without psychiatric diagnoses." *Epilepsia* 48:1075–1082.

MEGİDDO I, COLSON A, CHISHOLM D, DUA T, NANDI A, AND LAXMINARAYAN R (2016). "Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model." *Epilepsia Official Journal of the International League Against Epilepsy* doi: 10.1111/epi.13294.

MEYER JM, NASRALLAH HA (2003) "Medical Illness and Schizophrenia." Washington DC, American Psychiatric Publishing

MOSER, P.C., HITCHCOCK, J.M., LİSTER, S., MORAN, P.M. (2000) "The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia." *Brain Research Reviews*, 33:275-307.

NAJJAR, S., PEARLMAN D.M. (2015) "Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review." *Schizophrenia Research*, 161:102-112.

NAKAZAWA K, ZSİROS V, JİANG Z, NAKAO K, KOLATA S, ZHANG S VE ARK. (2012) "GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology." *Neuropharmacology*. 62: 1574-83.

NATESAN S. RECKLESS GE, NOBREGA JN, FLETCHER PJ AND KAPUR S.(2006) "Diassociation between in vivo occupancy and functional antagonism of dopamine D2 receptors: comparing aripiprazole to other antipsychotics in animal models." *Neuropsychopharmacology*. 3:1854-63.

ORAL, S., & GÖKTALAY, G. (2012). "Şizofreni Hastalığının Biyolojik Belirteçlerinden Olan Ön Uyarıcı İnhibisyon Testine (ÖUAI) Göre Gruplandırılmış Sıçanların Dizosilpin (MK-801)'e Verdikleri Yanıt Farklılıkları." *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(1), 5-10.

OSONOE, K., MORİ, N., SUZİK,İ .K., OSONOE, M. (1994.) "Antiepileptic effects of nitric oxide synthase examined in pentylene-tetrazol-induced seizures in rats" *Brain Res*, 663: 338-340.

ÖZ, P., GÖKALP, H. K., GÖVER, T., & UZBAY, T. (2018). "Dose-dependent and opposite effects of orexin A on prepulse inhibition response in sleep-deprived and non-sleep-deprived rats." *Behavioural Brain Research*, 346, 73–79. doi:10.1016/j.bbr.2017.12.002

PİNDER R.M., BROGDEN R.N., SPEİGH T.M., AVERY G.S. (1977) "Sodium Valproate: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Epilepsy" *Epilepsia* 13(2): 81–123.

- PRALONG E, MAGISTRETTI P AND STOOP R. (2002) "Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders." *Prog Neurobiol.* 67:173-202
- QIN P, XU H, LAURSEN TM, VESTERGAARD M, MORTENSEN PB. (2005) "Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study." *BMJ* 331:23.
- REMINGTON G, MAMO D, LABELLE A, REISS J, SHAMMI C, MANNAERT E VE ARK. (2006) "A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone." *Am J Psychiatry.* 163:396-401.
- REYNOLDS E.H. (2009) "Milestones in epilepsy." *Epilepsia.* 50(3):338-42.
- RUBEŠA G, GUDELJ L, KUBINSKA N. (2011) "Etiology of schizophrenia and therapeutic options." *Psychiatr Danub.* 23: 308-15.
- S.K. SCHULTZ, N.C. ANDREASEN (1999) "Schizophrenia" *Lancet* 353, 1425-1430.
- SACHDEV P. (1998) "Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association." *Am J Psychiatry* 155:325-336.
- SCARR E, BENEYTO M, MEADOR-WOODRUFF JH AND DEAN B. (2005) "Cortical glutamatergic markers in schizophrenia." *Neuropsychopharmacology.* 30:1521-31.
- SCHEFFER, I. E., BERKOVIC, S. , CAPOVILLA, G. , CONNOLLY, M. B., FRENCH, J. , GUILHOTO, L. , HIRSCH, E. , JAÏN, S. , MATHERN, G. W., MOSHÉ, S. L., NORDLI, D. R., PERUCCA, E. , TOMSON, T. , WIEBE, S. , ZHANG, Y. AND ZUBERI, S. M. (2017), "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." *Epilepsia*, 58: 512-521. doi:10.1111/epi.13709
- SEEMAN, M. V., & SEEMAN, P. (2014). "Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction?" *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 155-160. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.10.003
- SEINO, M. (2006) "Classification criteria of epileptic seizures and syndromes" *Epilepsy Res* ,70(Suppl 1):27-33.
- SHORVON SD, ANDERMANN F, GUERRINI R. (2011) "The causes of epilepsy." Cambridge University Press, Cambridge.
- SLATER E, BEARD AW, GLITHERO E. (1963) "The schizophrenialike psychoses of epilepsy." *Br J Psychiatry* 109:95-150.

- SLATER E, MORAN PA.(1969) "Thpsychoses of epilepsy: relation between ages of onset." Br J Psyche schizophrenia-like chiatry 1969;115:599-600
- STAFSTROM, C. E., & CARMANT, L. (2015). "Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists." Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 5(6). doi:10.1101/cshperspect.a022426
- STEFAN, M., TRAVÍS, M., MURRAY, R.M. (2002) "An Atlas of Schizophrenia" London: The Parthenon Publishing Group.
- SUNDRAM F, CANNON M, DOHERTY CP, BARKER GJ, FİTZSİMONS M, DELANTY N, COTTER D. (2010) "Neuroanatomical correlates of psychosis in temporal lobe epilepsy: voxel-based morphometry study." Br J Psychiatry, 197(6):482-492.
- SWAİMAN KS, ASHWAL S, FERRİERO DM.(2005) Pediatric "Neurology Principles and Practice." New York: Mosby Press, 2005: 989-1181.
- SWERDLOW, N.R., BRAFF, D.L., TAAİD, N., GEYER, M.A. (1994) "Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients." Archieves of General Psychiatry, 51:139-154.
- SWERDLOW, N.R., LİGH, G.A., SPROCK, J., CALKİNS, M.E., GREEN, M.F., GREENWOOD, T.A., GUR, R.E., GUR, R.C., LAZZERONİ, L.C., NUECHTERLEİN, K.H., RADANT, A.D., RAY, A., SEİDMAN, L.J., SİEVER, L.J., SİLVERMAN, J.M., STONE, W.S., SUGAR, C.A., TSUANG, D.W., TSUANG, M.T., TURETSKY, B.I., BRAFF, D.L. (2014) "Deficient prepulse inhibition in schizophrenia detected by the multi-site COGS." Schizophrenia Research, 152:503-512.
- SWERDLOW, N.R., PAULSEN, J., BRAFF, D.L., BUTTERS, N., GEYER, M.A., SWENSON, M.R. (1995) "Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease." Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 58:192-200.
- TAKAHASHİ, H., HASHİMOTO, R., IWASE, M., ISHİİ, R., KAMİO, Y., & TAKEDA, M. (2011). "Prepulse inhibition of startle response: recent advances in human studies of psychiatric disease." Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology, 9(3), 102-10.
- TOONE BK.(2000) "The psychoses of epilepsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry 69:1-3.
- UYSAL,P. (2008) "İlk kez afebril konvülsiyon geçiren çocuklarda etiyolojik ve prognostik faktörler." Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- UZBAY ,I.T.(2003) "Epilepsi araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri" Türk Nöroloji Dergisi, 8: 45-54.

- UZBAY T. (2012) "A New Target for Diagnosis and Treatment of CNS Disorders: Agmatinerbic System"
- UZBAY, I.T. (2004) "Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri." Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi.
- UZBAY, I.T.(2009) "New pharmacological approaches to the treatment of schizophrenia." Turk. Psikiyatri Derg. 20, 175-182.
- UZBAY, T. (2009a) "Şizofreni tedavisinde yeni bir hedef agmatin ve beyin poliamin sistemi." Klinik Psikiyatri, 12:188-196.
- UZBAY, T., KAYİR, H., GOKTALAY, G., & YİLDİRİM, M. (2010). "Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats." Journal of Psychopharmacology 24, 923–929.
- VASSOS E, COLLIER DA, HOLDEN S, PATCH C, RUJESCU D, ST CLAIR D, LEWIS CM.(2010) "Penetrance for copy number variants associated with schizophrenia." Hum Mol Genet. 19(17):3477–3481.
- VELİSEK L, KUSA R, KULOVANA M, MARES P.(1990) "Excitatory amino acid antagonists and pentylenetetrazol-induced seizures during ontogenesis: I. The effects of 2-amino-7-phosphonoheptanoate." Life Sci 1990;46:1349-57.
- WADA T, FUKUDA N. (1993) "Discriminative stimulus properties of a new anxiolytic DN-2327, in rats." Psychopharmacology 1993;110:280-6.
- WERNER, F., & COVENAS, R. (2011). "Classical Neurotransmitters and Neuropeptides Involved in Generalized Epilepsy: A Focus on Antiepileptic Drugs." Current Medicinal Chemistry, 18(32), 4933-4948. doi:10.2174/092986711797535191
- WHİTE HS, SMİTH-YOCKMAN M, SRİVASTAVA A, WİLCOX KS. (2006) "Therapeutic assays for the identification and characterization of antiepileptic and antiepileptogenic drugs"
- WOTTON, C. J., & GOLDACRE, M. J. (2012). "Coexistence of schizophrenia and epilepsy: Record-linkage studies." Epilepsia, 53(4). doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03390.x
- ZHAO, D., LEUNG, L.S., BOON, F., Cain, D.P.(1994) "Persistent physiological effects caused by a single pentylenetetrazol induced seizure in neonatal rats" Brain Res Dev Brain Res 15:190-198.

EK 3. ETİK KURUL KARARI

T.C.

Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Ü.Ü- HADYEK)

Sayı: 2018-02

Konu: Ü.Ü-HADYEK

20. kurul toplantısı

19.01.2018

Sayın Seda Özdamar

“Sıçanlarda irkilmenin ön uyarıcı aracılı inhibisyon eşliğine göre pentilentetrazol ile indüklenen epileptik nöbetlerin değerlendirilmesi” adlı projeniz üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

Prof. Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı
MDBF / Dekan / Moleküler Biyoloji ve Genetik - Bölüm Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Mesut KARAHAN

SHMYO / Biyomedikal Cihaz Teknolojisi

Prof. Dr. Muhsin KONUK
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik (İngilizce)
/ Rektör Yrd.-Fen Bilimleri Enstitüsü Md., Sos. Bil. Ens. Md V

Burcu ÇEVRELİ
Veteriner Hekim
Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

Yrd. Doç. Dr. Emel Serdaroğlu KAŞIKÇI (T2701)
Biyokimya Uzmanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik

Fadime CANBOLAT
Uzman Farmakolog
SHMYO / Gıda Teknolojisi

Yelda İBADI
Araştırma Görevlisi
İTBF / Psikoloji (İngilizce)

Mustafa ALPER
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Akif GÜZTOKLUSU
Sivil Üye