

157110

T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEÇİRİLMİŞ FEBRİL KONVULSIYONLARIN JENERALİZE
TONİK-KLONİK VE ABSANS EPİLEPSİLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Özlem AKMAN

**Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
FİZYOLOJİ Programı İçin Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

Danışman: Prof. Dr. Nurbay ATEŞ

**Bu tez çalışması, Kocaeli Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
desteklenmiştir. (Proje No:2002/49)**

**KOCAELİ
2004**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼'ne

İř bu çalışma, j¼rimiz tarafından FİZYOLOJİ Anabilim Dalında BİLİM UZMANLIğI TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŐKAN

Prof. Dr. Ayşe Sevim G¼KALP



¼YE

Prof. Dr. Mehmet KAYA



¼YE

Prof. Dr. Nurbay ATEŞ (Danışman)



ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen ¼retim ¼yelerine ait olduğunu onaylıyorum.

19.07.2004



Prof. Dr. Nejat GACAR
Enstit¼ M¼d¼r¼

ÖZET

Febril konvulsiyonlar çocukluk çağının en yaygın nöbet tipini oluşturmaktadırlar. Deneysel yolla oluşturulan febril konvulsiyonların limbik sistemin uyarılabilirliğinde değişikliklere yol açtığı ve limbik nöbetlere karşı eşiği düşürdüğü bildirilmiştir. Febril konvulsiyonlar ile limbik nöbetler arasındaki ilişki aydınlatılmış olmasına rağmen bu nöbetlerin jeneralize tonik-klonik ve absans epilepsi gelişimi üzerine etkisi çok net değildir. Bu çalışmanın amacı, geçirilmiş febril konvulsiyonların yetişkinlikte jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı eşiği düşürüp düşürmediğini ve absans epilepsinin gelişimi ve ilerlemesi üzerine nasıl bir etkisi olduğunu değerlendirmektir.

Febril nöbetlerle absans epilepsi arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla genetik olarak absans epilepsili WAG/Rij ırkı sıçanlar kullandık. Wistar ve WAG/Rij sıçanlara postnatal 21. ve 22. günden itibaren tek ve tekrarlayan febril nöbetler uygulandı. Wistar sıçanların postnatal 6. ayda PTZ ile oluşturulan nöbetlere karşı nöbet eşiği değerlendirildi. 10 dakika ara ile subkonvulsif doz PTZ enjeksiyonları yapılarak nöbet paterni incelendi. WAG/Rij sıçanlarda ise postnatal 6. ayda yapılan EEG kayıtlarından SWD sayı ve süreleri incelendi.

Sonuçlarımız, tekrarlayan febril konvulsiyonlara maruziyetin, yeni febril konvulsiyonlara yatkınlığı arttırdığını ve absans epilepsinin en karakteristik özelliği olan SWD sayı ve süresinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermektedir. Bu bulgular, geçirilmiş febril konvulsiyonların sayısı ile paralel olarak daha sonraki nöbetlere karşı yatkınlığı arttığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Absans Epilepsi, Jeneralize Tonik-Klonik Epilepsi, Febril Konvulsiyon, Pentilentetrazol, WAG/Rij

ABSTRACT

Febrile convulsions are the most common seizure type during childhood. It is known that experimental febrile seizures alter limbic excitability and reduce threshold to experimental seizures. Although the relation between febrile convulsions and limbic epilepsy has been shown, effects of these seizures on the development of generalized tonic-clonic and absence epileptic seizures are not clear. The aim of this study was to clarify whether intensity of the febrile convulsions reduced seizure threshold to the generalized tonic-clonic epilepsy and how the experienced febrile convulsions effects to the development and progression of absence epilepsy in adulthood.

For this, we use genetically absence epileptic WAG/Rij strain of rats, to determine effects of febrile convulsions on absence epilepsy. Single and repeated febrile convulsions were induced in WAG/Rij and Wistar rats beginning at the age of 21-22 days. Then, Wistar rats were tested for threshold to the PTZ induced seizures at the age of 6 month. A subconvulsive dose of PTZ was administered every 10 min and then the occurrence of seizure components were noted. Duration and number of SWD's of WAG/Rij rats were investigated from their EEG recordings at the age of 6 month.

Our results showed that exposure to repeated febrile convulsions facilitate to appearance of new febrile convulsions and does not effect the duration and number of SWD's which is the most characteristic phenomenon of absence epilepsy. This data indicate that, the susceptibility to future seizures increases with the intensity of febrile convulsions.

Key Words: Absence epilepsy, generalized tonik-clonic epilepsy, febrile convulsion, Pentylenetetrazol, WAG/Rij

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimin sırasında ve tezimin hazırlanmasında gösterdikleri yakın ilgi ve emeklerinden dolayı danışmanım ve hocam
Sn. Prof.Dr. Nurbay ATEŞ'e,
Bu araştırmanın her aşamasında değerli katkı ve yönlendirmeleriyle bana destek olan
Sn. Yard. Doç. Dr. Ayőe BALCI KARSON'a,
Çalışmalarında bilgi ve emekleriyle her zaman yanımda buldukları için
Sn.Yard. Doç. Dr. Gül İLBAY ve Sn. Dr. Deniz ÖZTÜRK ŐAHİN'e
Ve yardımlarından dolayı çalışma arkadaşlarıma
Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii-viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİ	
1.1. Epilepsi.....	1
1.2. Febril Konvulsiyonlar.....	3
1.3. Febril Konvulsiyonların Epileptik Nöbet Gelişimindeki Yeri.....	5
1.4. Etyopatogenez.....	7
1.5. Deneysel Febril Konvulsiyon Modelleri.....	10
1.6. Absans Epilepsi.....	10
1.6.1. WAG/Rij Modeli.....	11
1.7. Pentilentetrazol.....	13
2. AMAÇ VE KAPSAM.....	15
3. MATERYAL VE METOD.....	17
3.1. Febril Konvulsiyon Modeli.....	18
3.2. Steryotaksik Uygulama ve Elektrot Yerleşimi.....	19
3.3. EEG Kaydı ve PTZ uygulaması.....	19
3.3.1. Wistar Albino Sıçanlar.....	19
3.3.2. WAG/Rij Sıçanlar.....	20
3.4. İstatistik.....	21
4. SONUÇLAR.....	23
4.1. Hipertermik Nöbetler.....	23
4.1.1. Hipertermik Nöbet Paterni.....	23
4.1.2. Hipertermik Nöbet Latansı.....	24
4.1.3. Hipertermik Nöbet Süresi.....	27

4.2. Geçirilmiş Febril Konvulsiyonların Jeneralize Epilepsi Üzerine Etkisinin Değerlendirildiği Grupların Sonuçları.....	30
4.2.1 Major Nöbet Latansı.....	31
4.2.2. Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet Süresi.....	32
4.3. Geçirilmiş Febril Konvulsiyonların Jeneralize Epilepsi Üzerine Etkisinin Değerlendirildiği Grupların Sonuçları.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	51



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AVP	: Arginin vazopressin
Cl ⁻	: Klor İyonu
EEG	: Elektroansefalogram
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GAD	: Glutamat Dekarboksilaz
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği)
IPSP	: İnhibitör Post Sinaptik Potansiyel
NMDA	: N-Metil D-aspartat
PTZ	: Pentilentetrazol
RTN	: Retiküler Talamik Çekirdekler
SF	: Serum Fizyolojik
SWD	: Spike-Wave Discharges (Diken-Dalga Deşarjları)
TLE	: Temporal Lob Epilepsisi
i.p	: İntraperitonal
i.v	: İntravenöz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.6.1. 7-11 Hz frekanslı tipik diken dalga deşarjları gösteren kortikal EEG kaydı.....	13
Şekil 3.3.1. PTZ enjeksiyonları ardından oluşan generalize tonik-klonik nöbetin 4. ve 5. evresinde EEG de izlenen yüksek frekanslı çoklu diken aktivitesi.....	22
Şekil 4.1.1. Wistar sıçanlarda hipertermik nöbetlerin latansları.....	25
Şekil 4.1.2. WAG/Rij sıçanlarda hipertermik nöbetlerin latansları.....	25
Şekil 4.1.3. WAG/Rij ve Wistar gruplarının hipertermik nöbete girme latansları....	26
Şekil 4.1.4. Wistar sıçanlarda hipertermik nöbetlerin süresi.....	27
Şekil 4.1.5. WAG/Rij sıçanlarda hipertermik nöbet süreleri.....	28
Şekil 4.1.6. WAG/Rij ve Wistar gruplarının hipertermik nöbet süreleri.....	29
Şekil 4.2.1. Wistar grubunun PTZ enjeksiyonları sonrası jeneralize tonik-klonik nöbete girme latansları.....	32
Şekil 4.2.2. Deney gruplarında PTZ enjeksiyonlarından sonra oluşan jeneralize tonik klonik nöbet süreleri.....	33
Şekil 4.3.1 Febril nöbet geçirmiş ve kontrol grubu WAG/Rij sıçanlarda toplam SWD sayıları.....	34
Şekil 4.3.2. 1, 4 ve 10 febril nöbet geçirmiş ve kontrol grubu WAG/Rij sıçanlarda toplam SWD sayıları.....	35

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1.1. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması.....	2
Tablo 4.2.1. Febril konvulsiyonlara maruz kalmış gruplarda ve kontrol grubunda PTZ enjeksiyonları sonrası jeneralize tonik klonik nöbete giren hayvan sayısı.....	30
Tablo 4.2.2. Febril konvulsiyon geçirmiş gruplarda ve kontrol grubunda PTZ enjeksiyonları dozlarına bağlı olarak jeneralize tonik klonik nöbete giren hayvan sayıları.....	31



1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Epilepsi

Epilepsi, serebral kortekste ani, anormal, senkronize ve aşırı miktarda elektriksel deşarjlar sonucu ortaya çıkan bir bozukluktur (Velez, 2000). Tekrarlayıcı nöbetler şeklinde seyreden bu tabloya, fokal ve/veya jeneralize kasılmalar, duygu ve hareket bozuklukları ve bazen bilinç kaybı eşlik eder (Kayaalp, 1995). Epileptik nöbetler, bilinç kaybının bulunduğu tonik klonik kas kasılmaları ya da duygu ve düşünce bozuklukları gibi birçok şekilde ortaya çıkabilir. Farklı anatomik yapılar tarafından oluşturulan klonik ya da tonik tutulumlar nöbetlerin klinik tablosunu belirler (Gale K, 1988).

Nöbetler, genetik bozukluklar, yapısal, fonksiyonel ve metabolik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Epilepsinin insidansı %5-7, prevalansı ise %0.5-1'dir.

“Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği” (ILAE) 1989 yılında, epileptik nöbetlerdeki farklılıkları, etiyolojik faktörleri, yaş faktörünü, nöbet tipini, nöbeti uyaran faktörleri ve EEG bulgularını göz önüne alarak epileptik sendromlar için bir sınıflandırma yapmıştır (Tablo 1.1.1). Bu sınıflandırmada, parsiyel epilepsiler ile fokal olanların ayrımı, idiyopatik veya primer olanlarla sekonder ya da semptomatik olanların ayrımı yapılmıştır (Velez, 2000).

Jeneralize nöbetler her iki hemisferden eş zamanlı kaynaklanan, parsiyel nöbetler ise serebral hemisferin herhangi bir bölgesinden kaynaklanan nöbetlerdir.

İdiyopatik epilepsiler genetik yatkınlığın bulunduğu düşünülen ve altta yatan patolojik bir durum olmadığı epilepsi ve sendromlardır. Semptomatik epilepsilerde ise genellikle altta yatan sinir sistemi hastalığı ve buna bağlı bozukluklar vardır.

Kriptojenik epilepsiler, nedeni gösterilemeyen ancak bir merkezi sinir sistemi hastalığının neden olduğu düşünülen epilepsilerdir. (Dreifuss F.E, 1990)

Ayrıca, duruma bağlı olarak ortaya çıkan farklı konvulsiyon tipleride tanımlanmaktadır.

Tablo I.I.I. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILAE 1989)

- I. Lokalizasyona bağlı (parsiyel ya da fokal) epilepsiler ve epileptik sendromlar
- 1.1. İdiyopatik (yaşla ilişkili başlangıç)
- Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
 - Oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi
 - Primer okuma epilepsisi
- 1.2. Semptomatik
- Çocukluk çağının kronik progresif 'epilepsia parsialis continua'sı
 - Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize semptomlar
 - Temporal lob epilepsisi
 - Frontal lob epilepsisi
 - Pariyetal lob epilepsisi
 - Oksipital lob epilepsisi
- 1.3. Kriptojenik
- II. Jenaralize epilepsiler ve sendromlar
- 2.1. İdiyopatik (yaşla bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)
- Selim ailesel yenidoğan konvulsiyonları
 - Selim yenidoğan konvulsiyonları
 - Süt çocukluğunun selim myoklonik epilepsisi
 - Çocukluk çağı absans epilepsisi
 - Jüvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit mal epilepsi)
 - Uyanırken gelen grand-mal nöbetli epilepsi
 - Diğer jenaralize idiyopatik epilepsiler
 - Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
- 2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaşla bağlı başlangıç- yaş sırasına göre sıralanmıştır)
- West Sendromu
 - Lenox-Gastaut sendromu
 - Myoklonik astatik nöbetli epilepsi
 - Miyoklonik absanslı epilepsi
- 2.3. Semptomatik
- 2.3.1. Nonspesifik etyoloji
- Erken myoklonik ensefalopati
 - Supresyon burst'lü erken infantil epileptik ensefalopati
 - Diğer semptomatik jenaralize epilepsiler
- 2.3.2. Spesifik sendromlar
- III. Tanımlanamayan
- 3.1. Duruma bağlı nöbetler
- Febril konvulsiyonlar
 - İzole nöbet ya da izole status epileptikus
 - Akut metabolik ya da toksik nedenlere bağlı nöbetler
-

1.2. Febril Konvulsiyonlar

Febril konvulsiyonlar ve febril nöbetler, daha önce afebril nöbet öyküsü olmayan 3 ay–6 yaş grubu çocuklarda, santral sinir sistemi enfeksiyonu ya da başka bir etken bulunmaksızın yüksek (>38 °C) ateşle birlikte görülen nöbetler için kullanılan eş anlamlı terimlerdir (Knudsen, 2000). Yaşamın 18. ayında en yüksek insidansa sahip olan febril nöbetler, çoğunlukla 6 ay- 5 yaş grubu çocuklarda görülür. Febril konvulsiyonlar 7 yaşın üzerinde çocuklarda nadiren görülür (Shinnar ve Glauser, 2002). Erkek çocuklarda kız çocuklarına göre daha yaygın olduğu ve insidansının siyah ırkda beyaz ırka göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Hirtz, 1989). Febril konvulsiyonlar, tekrarlayan febril olmayan nöbetlerle karakterize olan epilepsiden farklıdır ve ateşin eşlik ettiği her nöbet febril konvulsiyon değildir. Pyojenik menenjit, ensefalit, serebral malarya, hipernatremik dehidratasyon ve diğer metabolik hastalıkların sebep olduğu ateşin görüldüğü çocuklardaki konvulsiyon, febril konvulsiyonlara dahil sayılmamaktadır. Febril konvulsiyonlar, genellikle yükselen ateşin erken fazlarında meydana gelir ve ateş başlangıcının 24 saat sonrasında ise seyrek olarak görülür (Singhi ve Srinavas, 2001).

Febril nöbetler iki alt grup altında tanımlanmıştır;

1. Basit febril nöbetler: Postiktal nörolojik anormalliklerin olmadığı, 15 dakadan kısa süren ve 24 saat içinde tekrarlamayan jeneralize nöbetlerdir.
2. Kompleks febril nöbetler: Postiktal nörolojik anormalliklerle ilişkili, uzamış ya da 24 saat içerisinde tekrarlayan fokal nöbetlerdir. Bu nöbetler, febril nöbetlerin yaklaşık % 15 ini oluşturur.

Febril status da ise nöbet süresi 30 dakika ya da daha fazladır. İnteriktal olarak bilincin yeniden kazanılmadığı ya bir uzun nöbet ya da kısa nöbetler serisiyle seyreden bir tablodur (Singhi ve Srinavas, 2001).

Çoğu febril nöbet tonik, klonik, tonik-klonik ya da nadiren atoniktir. Basit febril nöbetler her zaman jeneralizedir, kompleks tür ise parsiyal ya da jeneralize olabilir (Knudsen, 2000).

İnsanlardaki en yaygın nöbet tipi olan febril nöbetler neredeyse her yıl 500.000 çocukta görülmektedir (Hauser, 1994). Bu nöbetler, bebeklik ve erken çocukluk çağının gelişimsel periyodu ile sınırlıdır. Konvulzif hastalıkların büyük bir kısmı

(%60–90) çocukluk çağında görülürken, bunların büyük bir kısmını febril konvulsiyonlar oluşturmaktadır. Beş yaşından küçük çocuklarda görülen febril konvulsiyonların insidansı %3–4 olarak tespit edilmiştir (Singhi ve Srinavas, 2001).

Etyopatogenezi tam açık olmamakla birlikte, tipik yaş aralığı, genetik yatkınlık ve ateşin yükselme hızı temel hazırlayıcı etmenler olmaktadır. Aile öyküsü pozitifliği'nin yüksek olması (%30) nedeni ile genetik çalışmalar sürmektedir. Febril nöbetlere yatkınlığı sağlayan önemli genetik komponentler tanımlanmıştır. İki varsayılan febril nöbet lokusu, FEB1 (kromozom 8q13-q21) ve FEB2 (kromozom 19p13.3) üzerinde durulmaktadır. Ayrıca, kromozom 19q13,1'de voltaj kapılı sodyum kanalı beta alt ünitesi geni üzerindeki bir mutasyon tanımlanmış ve bu tablo febril nöbetlerle birlikte görülen jeneralize epilepsi sendromu "GEFS(+)" olarak adlandırılmıştır. Bu sendrom çocukluk çağının erken dönemlerinde başlayan çok sayıda febril konvulsiyon ile karakterizedir. Ateşin eşlik ettiği konvulsiyonlar 6 yaşına devamlılık gösterir ve afebril konvulsiyonlar görülebilir (Scheffer, 1997). Çalışmalar, kromozom 5q14-q15'deki febril nöbetlere eğilim oluşturan bir genden (FEB4) de bahsetmektedir (Nakayan, 2000). Bir çocukta febril konvulsiyon geçirme riski; kardeşlerden birinde febril konvulsiyon öyküsü bulunması halinde 1/5, ebeveynlerden her ikisi ve bir önceki çocukta febril nöbet öyküsü bulunması halinde 1/3' tür (Baraitser, 1983).

İlk febril nöbet için risk faktörleri; ailede febril nöbet öyküsünün bulunması, yavaş gelişim, çocuk bakımı, düşük serum sodyum düzeyi ve yüksek ateş olarak tespit edilmiştir (Hirtz,1997; Vestergaard M, 2002).

Febril konvulsiyonların tekrarlama oranı, tedavi tipinin de rol oynayabileceği değişik risk faktörleriyle ilişkilidir. Tekrar eden febril konvulsiyon ile daha sonraki dönemlerde gelişen epilepsinin belirleyici etkenleri farklıdır. Risk faktörleri tekrar eden basit ve karmaşık tipteki febril konvulsiyonlar için aynıdır (Offringa, 1994). İlk febril nöbetten sonra tekrarlama riski %30-40'dır, ancak risk profili çocuktan çocuğa, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir (Knudsen, 2000). Febril nöbetin çok erken yaşta görülmesi tekrarlama riskini büyük oranda artırır. Çoğu tekrarlayan febril nöbet (%75) ilk febril nöbetten sonraki 1 yıl içerisinde gerçekleşir (Tsuboi, 1991). İlk febril konvulsiyonun genç yaşta (<12–18 ay) geçirilmesi, febril konvulsiyon öncesi ateşli dönemin kısa olması, ilk nöbet esnasında

ateşin 40 °C'nin altında olması, ailede febril ve afebril nöbet öyküsünün bulunması febril nöbetlerin tekrarlama riskleridir (Hirtz,1997 ve Offringa, 1992). Bu gruba girmeyen çocuklarda ise 18 ay içinde febril konvulsiyon tekrarlama oranı oldukça düşük bulunmuştur (%10). Bir veya iki risk faktörüne sahip çocuklarda tekrarlama riski orta düzeyde (%25–50), daha fazla risk faktörüne sahip çocuklarda ise tekrarlama riski oldukça yüksektir (%50–100). Ateş sırasında aralıklı diazepam profilaksisi uygulanmış ancak risk faktörlerine sahip olan çocuklarda febril nöbetlerin tekrarlama riski % 12'dir. Profilaktik uygulamalar bir ya da daha fazla risk faktörüne sahip çocuklardaki tekrarlama oranını düşürmektedir (Knudsen, 2000).

Basit febril nöbet geçirmiş çocuklarda kognitif fonksiyonlarına dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar sonucunda, erken yaşta geçirilen febril konvulsiyonların çocukların eğitsel performansları ve nörokognitif dikkatleri üzerinde olumsuz bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (Verity, 1998). Camfield ve arkadaşları (1997), febril konvulsiyon öyküsü bulunan çocukların akademik süreçlerinde, zekâ ve davranışlarında olumsuz bir değişiklik bulunmadığını bildirmişlerdir.

Febril konvulsiyonların tekrarını önlemek için, riskli çocuklarda günlük proflekside fenobarbital ve valproat kullanılmaktadır. Diazepam ve diğer benzodiazepinler sadece ateşli hastalık varlığında intermitan profilaksi olarak oral ve rektal yolla uygulanır. Fenobarbital ve valproat basit febril konvulsiyonların tekrarlama oranını önlemede etkili olmasına rağmen daha sonraki epilepsi gelişimini riskini azaltmada etkili değildir. Antipiretik olarak genellikle parasetamol uygulanmaktadır, antipiretiklerin tekrarlayan nöbetleri engellemekte çok etkili olmadıkları bildirilmesine rağmen çocuğun rahatlama için kullanışlıdır (Singhi, 2001; Hirtz, 1997; Knudsen, 2000).

1.3. Febril Konvulsiyonların Epileptik Nöbet Gelişimindeki Yeri

Tek bir basit febril konvulsiyonu takiben epilepsi gelişme riski, normal popülasyonun sahip olduğu epilepsi riskinden çok yüksek değildir. Kompleks, uzamış ve tekrarlayan febril konvulsiyonların yetişkinlikte kompleks parsiyel nöbetlere dönüşmesi basit febril nöbetlere göre daha sıklıkla görülür (Maher 1995;

Fujiwara, 1979). Diğ er taraftan, epilepsili hastaların % 10-15'inde febril konvulsiyon öyküsü bulunmaktadır (Hammate-Haddad, 1998). Ailede epilepsi öyküsünün bulunması, kompleks febril nöbetler ve febril nöbet öncesi var olan nörolojik ya da gelişimsel anormallikler, febril nöbet sonrası epilepsi gelişimi için risk faktörleridir (Shinnar, 2003).

Febril konvulsiyonları takiben ortaya çıkan epileptik nöbetler, jeneralize tonik klonik, absans, kompleks parsiyal gibi farklı tiplerde olabilir. Az sayıda vakada birçok febril nöbet tekrarını takiben myoklonik epilepsi görülmüştür (Knudsen, 2000). TLE hastalarının retrospektif analizleri bunların çocuklukta febril nöbet öyküsünün yüksek (%30-50) sıklıkta olduğunu göstermektedir, bu da febril nöbetlerin TLE için etiyolojik bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Febril nöbetlerle meydana gelen nöronal hasar ve ölümünün, mesial temporal skleroz gelişimi açısından altta yatan mekanizma ve TLE'nin patolojik bir özelliği olabileceği düşünülmektedir. Febril nöbetlerle ile TLE arasındaki ilişkiyi açıklayan alternatif mekanizma ise daha önceden bulunan nöronal hasarın, febril nöbetleri ve bunu takip eden TLE yi tetiklediği yönündedir. (Jensen ve Baram, 2000)

İmmatür sıçanlarda yapılan çalışmalarda, tekrarlayan hipertermik nöbetlerin bazı hipokampal piramidal nöronlarda yapısal değişikliklere sebep olduğu saptanmıştır. Hipertermi kaynaklı nöbetler hipokampus ve amigdalada ki nöronal popülasyonun yapısında değişikliğe sebep olur ve hipokampusun CA1 ve CA3 alanlarındaki piramidal tabakadaki nöronların fizikokimyasal özelliklerinde önemli ve uzun süre devam eden değişikliklere yol açar (Toth ve Baram, 1998). Hipokampal kesitlerde hücre içi kayıt kullanılarak yapılan çalışmalarda hipokampal döngünün uyarılabilirliğinde nöbetten bir hafta sonra başlayan ve yetişkinlikte devam eden büyük ve uzun süreli değişiklikler gösterilmiştir (Chen ve Baram, 1999).

İmmatur sıçan modelindeki febril nöbetler kimyasal konvulsantlara ve elektriksel uyarıya karşı nöbet eşiğini düşürür, bu limbik uyarılabilirlik deki artışın bir göstergesidir ve epilepsi gelişimini kolaylaştırıyor olabilir (Dube ve Baram, 2000).

Hipertermik nöbetlerin akut çalışmaları febril nöbetlerin lokalizasyonu hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. İnsanda febril nöbetler beklenmedik bir anda oluşur ve bu yüzden kısıtlı sayıda EEG kaydının bulunduğu veri bildirilmiştir

Morimoto ve arkadaşları (1991), sıçanlarda febril nöbet esnasında oluşan ve oksipital, frontal ve paryetal korteksten görüntülenen EEG değişikliklerinin insan febril konvulsiyonundaki EEG bulgularına benzer olduğunu bildirmişlerdir. Hem yavru sıçanda hem de çocuktan alınan EEG kayıtlarında, konvulsiyon öncesi yüksek voltajlı yavaş dalga paterni ve bunu takiben minör semptomlara eşlik eden geniş diken ve yavaş dalgaları içeren düzensiz aktivite ve jenaralize konvulsiyonlara eşlik eden hızlı ritmik patlamalar gösterilmiştir. Febril nöbetlerde sıklıkla karşılaşılan çiğneme ve ekstremiteleri ısırma gibi davranışların limbik kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda; korteks, amigdala ve hipokampusu takılan bipolar elektrotlar aracılığı ile hipertermik nöbetlerin esasen hipokampusu içerdiği gösterilmiştir (Baram, 1999 ve Dube, 2000). Hipertermi uygulaması esnasında hipokampustan yapılan EEG kayıtlarında, nöbet başlangıcı yüksek frekanslı, düşük amplitüdü birbiri üzerine binmiş diken aktivitesi ve bunu takip eden yaklaşık 10 saniyelik süreç ise, 5–6 Hz frekanslı diken dalga aktivitesi ile karakterizedir. Sonraki dönemde ise diken dalga aktivitesinin düzenliliğinde ve frekansında dalgalanmalar ve en sonunda ise burst-suppression paterni kaydedilmiştir (Jiang ve ark., 1999). Değişik febril konvulsiyon modelleri kullanılarak yapılan araştırmalar sonucunda, uzamış febril konvulsiyonların nöron ölümüne sebep olmadığı ama hipokampal formasyonda nöronal hasara sebep olduğu tespit edilmiştir. Uzamış febril konvulsiyonlar hipokampal formasyonda kalıcı aksonal reorganizasyon ile sonuçlanır. Bu bulgular deneysel febril konvulsiyonların hipokampal döngüyü değiştirdiğini göstermektedir (Bender ve Baram, 2003).

1.4. Etyopatogenez

Febril konvulsiyonlar oldukça yaygın bir klinik problem olmasına rağmen bunun patogenezinin altında yatan mekanizma çok açık değildir. Patogenezi açıklamaya yönelik çeşitli elektrofizyolojik ve nörokimyasal çalışmalar mevcuttur.

Liebrechts ve arkadaşlarının (2002) 17 günlük sıçanlarla yaptıkları çalışmaların sonucunda, artan sıcaklık ile hipokampustaki nöronal uyarılabilirliğin değiştiğini ve bu değişikliğin yetişkin sıçanda yavru sıçana göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Yavru sıçanların hipokampusu yetişkinlere oranla hipertermik

nöbetlere daha yatkındır. Hipertermi nedeniyle hipokampusun CA1 bölgesinde ve dentate gyrus inhibisyonundaki değişiklikler nöbet oluşumuna etkili olabilir. Yavru sıçan hipokampusunda CA1 bölgesindeki inhibisyonun azalmasıyla hipertermi nöbet yatkınlığına katkıda bulunur. Yetişkin sıçanda ise CA1 bölgesindeki inhibisyonun azalması daha yüksek derecede hipertermi gerektirir ve dentate gyrus inhibisyonu ile hipokampal nöbet oluşumuna karşı koyar. CA1 bölgesindeki disinhibisyonun hipertermi kaynaklı hipokampal nöbetlerin başlangıcına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, sadece yetişkin sıçanlarda, hipertermi ile birlikte dentate gyrus inhibisyonunda kompensatuvar artış görülmüştür. Bu verilere dayanarak, dentate gyrusun hipertermik durumda nöbeti baskılamak için “güçlü bir kapı” olarak görev aldığı düşünülmektedir.

Epilepsi ve epilepsi hayvan modellerindeki birçok bulgu, beyin aminoasit nörotransmitterlerinin nöbet gelişimiyle ilgili olduğunu göstermektedir. İnsanda, glutamat ve diğer aminoasitlerin miktarı epileptik odakta değişiklik gösterir ve deneysel hayvan modellerinde epileptik deşarjdan önce glutamat salınımı artar. Glutamat oldukça etkili eksitator nörotransmitterdir, ekstrasellüler alandaki glutamat artışı nöronal eksitabiliteyi artırabilir ve nöbet deşarjlarına yol açabilir. Yavru sıçanlarda, tüm beyinde hipertermi sırasında glutamat ve aspartat miktarının arttığı saptanmıştır. Hiperteminin, beyinde epileptik bir odak bulunmaksızın ekstrasellüler glutamat miktarının artışına yol açtığı ve bunda nöbet başlangıcına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Morimoto ve ark., 1993). Pedder ve arkadaşları (1990) epileptik tavuklarda NMDA reseptör antagonistlerinin febril nöbetleri azalttığını rapor etmiştir.

Glutamat dekarboksilaz (GAD), Glutamattan GABA sentezine aracılık eder ve bu şekilde beyin uyarılabilirliğinin regülasyonunda yer alır. GAD’ın bazı özellikleri ve ısı duyarlılığı yeni doğan ve yetişkin beyinde farklıdır. Arias ve arkadaşları (1992) yeni doğanda GAD’ın ısı duyarlılığının bebeklerdeki febril konvulsiyon gelişimiyle ilgili olabileceğini vurgulamaktadır. GAD inhibisyonunun sonucu olarak GABAerjik iletimdeki eksiklik febril konvulsiyonlarla ilgili bir faktör olabilir. Birçok çalışmada GAD aktivitesi azaldığında, miktarı artmış olsa bile GABA seviyesinden bağımsız olarak nöbet geliştiği gösterilmiştir. Febril konvulsiyonlara yatkınlığın yaşın ilerlemesiyle azalması, GAD özelliklerinin

gelişimle değişimine bağlı olarak ısıya karşı artmış GAD direnciyle ilgili olabilir. Tekrarlayan febril konvulsiyonlara maruz kalan çocukların beyin omurilik sıvısındaki GABA konsantrasyonları nöbet geçirmemiş çocuklara göre daha düşük bulunmuştur (Löscher ve ark., 1981). Febril konvulsiyon tavuk modelinde, nöbet duyarlılığının GABA reseptör agonistleri ve GABA Transaminaz inhibitörleriyle azaldığı görülmüştür (Peder ve ark., 1988; Johnson ve ark., 1985)

Yapılan çalışmalarda AVP'nin febril konvulsiyonlarda etkili olabileceği gösterilmiştir. Hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerinin hücre gövdelerinden sentezlenen arginin vazopresin (AVP) febril konvulsiyonların ve ateşin regülasyonunda spesifik nöromodülatör olarak etki eder. AVP endojen antipiretik olarak etkilidir. Sıçanlarda yüksek çevresel sıcaklık, beyinde ve periferik dolaşımında aşırı miktarda AVP salınımı indükler. Sıçan beyinde ventriküllere AVP verilmesi konvulsiyon ya da epileptik deşarjlarla ilgili davranışlar oluşturur. Yüksek vücut sıcaklığına cevap olarak salınan AVP'nin febril konvulsiyonların sebeplerinden biri olabileceği düşünülmektedir. Febril konvulsiyon öyküsü, ateşi bulunan ya da epilepsili hastaların plazmalarındaki AVP miktarı yüksek bulunmuştur (Nagaki ve ark., 1996). Yavru sıçanlara AVP V2 reseptör antagonisti uygulamasını takiben oluşturulan hipertermide nöbet insidansının azaldığı, yetişkin sıçanlarda ise pilokarpin nöbetlerinden önce uygulanan AVP V2 reseptör antagonistinin status epileptikus latansını artırıp insidansını azalttığı gösterilmiştir (Güleç ve Noyan, 2002).

Nagaki ve arkadaşları (1996), yavru sıçanlarda hipertermi ile oluşturulan nöbetlerde, somatostatin düzeyinin prekonvulsif dönemde korteks ve hippocampusta artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Epileptik nöbetlere sebep olduğu kanıtlanan somatostatinin febril konvulsiyon geçirmiş çocukların serebrospinal sıvılarındaki düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular somatostatinin febril konvulsiyonlarda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

1.5. Deneysel Febril Konvulsiyon Modelleri

Deneysel febril konvulsiyon modellerinde, sıçanların vücut sıcaklıkları yaklaşık 42–44 °C ye artırılarak hayvanların nöbet geçirmesi sağlanmaktadır. Kullanılan yöntemler;

1. Sıçanların 45 °C'lik sıcak su banyosuna kısa bir süre (4 dakika) kafaları dışarıda kalacak şekilde daldırılmasıyla vücut sıcaklığının arttırılması (Klaunberg ve Sparper,1984).
2. 250-W' lık infrared lamba kullanılarak hayvanların vücut sıcaklığının arttırılması (Holtzman ve ark., 1981)
3. Hayvanın bulunduğu özel bir kafes içerisine doğru 45–47 °C'lik sıcak hava verilmesiyle vücut sıcaklığının arttırılması (Morimoto ve ark., 1991).

Tüm bu deneysel modellerde nöbet semiyolojisi oldukça birbirine benzerdir ancak nöbete girme latansı açısından değişiklikler gösterirler. En uzun latans sıcak hava yönteminde gözlenir, infrared lamba ile oluşturulan nöbetlerde latans daha kısa olup en kısa latans suya batırma yöntemi ile oluşturulan nöbetlerde görülmektedir. (Jiang ve ark.,1999). Klauenberg ve Sparberin tanımladığı suya batırma yönteminin diğer yöntemlere göre daha basit, ucuz, hızlı ve noninvaziv olmasından dolayı daha kullanışlı olduğu düşünülmektedir (Noyan ve ark., 2000).

1.6. Absans Epilepsi

Absans epilepsi, çocuklukta sıklıkla 4–12 yaşlar arasında görülen, ortalama 6–7 yıl süren bir epilepsi tipidir. Absans nöbetlere, ani bilinç kaybı, aktivitede durgunluk, otomatizm, boş bakışlar, gözlerin yana veya yukarıya kayması gibi davranış belirtileri eşlik eder. Ataklar genellikle 10 saniyeden daha az sürer ve aura ya da postiktal dönem bulunmaz. Nöbetler genellikle pubertede sonlanır ancak bir kısmında adolesan dönemde tonik klonik (grand mal) nöbet tipine dönüşebilir ya da ileri yaşlarda absans statuslar ortaya çıkabilir (Duncan, 1995). Absans nöbetlere eşlik eden EEG bulguları, bilateral senkron ve simetrik 2,5–3,5 Hz frekanslı, 100-1200mV

amplitüdünde diken dalga deşarjlarıdır (spike-wave discharges-SWD). EEG ve davranış değişiklikleri kaybolduktan sonra şahıs normal aktivitesine devam eder ve nöbet boyunca ortaya çıkan olaylar hatırlanmaz (Dreifuss, 1990).

Absans epilepsinin patogeneğinde korteks, talamus, substantia nigra ve retiküler formasyon önemli rol oynar. SWD oluşumunun altında yatan mekanizmada talamus korteks ilişkisi oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda korteks ve talamusdan SWD'ler eş zamanlı kaydedilmiştir SWD lerin oluşumu talamo-kortikal fazik burst ateşlemeye bağlı gibi görünmektedir. Talamik nöronlar osilatör ve tonik ateşleme modu arasında geçiş yapabilirler ve bu sayede talamus dış dünyadan gelen tüm duysal uyarıların trafiğini düzenler. Talamokortikal döngüdeki osilatör davranış Retiküler talamik çekirdeklerdeki (RTN) bir grup nöronun interensek özelliğine bağlı olarak değişiklik gösterir (Avanzini ve ark., 2000). RTN'nin osilatör ve tonik ateşleme moduna geçiş yapabilme (EEG senkronizasyonu/desenkronizasyonu ve sonuçta bilinç durumu değiştirme) özelliği Ca^{+2} -bağımlı düşük-eşikli diken (LTS) dalgalarıyla ilişkilidir. Bu olay $GABA_B$ aracılı geç inhibitör post-sinaptik potansiyeller (IPSP) tarafından tetiklenir (Avanzini ve ark., 1993).

$GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörleri SWD oluşumuna katkıda bulunur. $GABA_A$ aktivitenin artması deneysel modellerde absans nöbetleri şiddetlendirirken, normal hayvanda ise SWD oluşumuna yol açar. Yapılan çalışmalarda ise talamusa uygulanan glutamatın senkronizasyonu azaltarak epilepsiyi azalttığı görülmüştür (Marescaux ve ark.,1992; Luhmann ve ark., 1995).

1.6.1. WAG/Rij Modeli

WAG/Rij ırkı sıçanlar, özellikle absans benzeri epilepsi gösteren hayvan serisinin seçilip inbred üretilmesiyle elde edilen genetik epilepsili sıçanlardır. (Coenen ve van Luijtelaar, 1988) Kortikal EEG kayıtlarında 7-11Hz frekansında, 200-1000mV amplitüdünde, 1-45 sn süreli spontan olarak gelişen, bilateral senkronize diken-dalga aktivitesi görülmektedir. Bu aktiviteye, dalgınlık, bıyık hareketleri ve solunum hızlanması gibi davranışsal belirtiler eşlik eder. Fertil olan bu ırk absans nöbetlerin oluştuğu dönem dışında davranışsal anormallik göstermez.

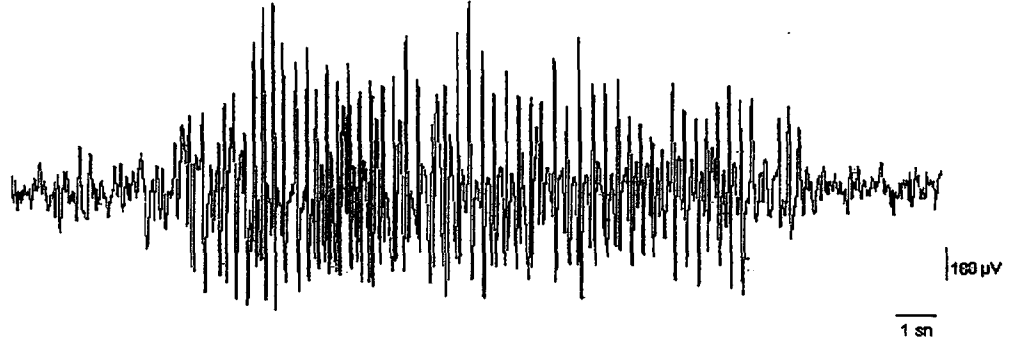
WAG/Rij ırkı sıçanlarda SWD'ler saatte ortalama 18 ve günde yaklaşık olarak 300–400 adet gözlenir (van Luijtelaar ve Coenen, 1989). SWD'ler 6. aydan itibaren ırkın tüm bireylerinde gözlenir ve yaşa bağımlı olarak artar. Sekse bağılı değişim minimaldir (Coenen ve van Luijtelaar, 1987).

SWD lerin oluşumu ve uyku uyanıklık arasındaki ilişki insandakine benzerlik gösterir. Pasif uyanıklık durumunda %33 oranında gözlenen SWD'ler derin uykuda %13 oranında gözlenirken, aktif uyanıklık ve REM uyku sırasında çok nadir olarak ortaya çıkarlar (van Luijtelaar ve ark., 1991).

Farmakolojik çalışmalar, absans tedavisinde kullanılan ilaçların SWD'leri baskıladığını ve diğer anti-konvulsif ilaçların ise arttırdığını göstermiştir. GABA_Aerjik ilaçlar, insanda olduğu gibi WAG/Rij ırkı sıçanlarda da SWD'lerin sayısını arttırmaktadır (Peeters ve ark., 1989). SWD kompleksleri üzerine GABA_B agonistleri arttırıcı, GABA_B antogonistleri azaltıcı etki yapmaktadır. SWD'lerin inbred olarak üretilen WAG/Rij ırkı sıçanlarda 100'den fazla jenarasyonda devam etmesinden dolayı bu modelin, insan absans epilepsisi için uygun bir model olduğu bildirilmiştir (Coenen ve van Luijtelaar, 1987).

Bu modelde, absans epilepsinin EEG fenomeni olan SWD'lerin oluşumundan talamokortikal yapılar sorumludur ve retiküler talamik çekirdekler bu osilasyonların oluşumunda pace-maker aktivite gösterirler. SWD'ler limbik yapılarda ortaya çıkmazken her iki hemisfer korteksi üzerinde ve talamusun lateral parçasında bilateral ve senkron olarak gözlenir (Inoue ve ark., 1993).

Sonuç olarak, WAG/Rij ırkı sıçanlar, farmakolojik, elektronörofizyolojik, davranışsal ve genetik özelliklerine dayanılarak insan absans epilepsisi için uygun bir model olarak kabul edilmektedirler.



Şekil 1.6.1. 7–11 Hz frekanslı tipik diken dalga deşarjları gösteren kortikal EEG kaydı.

1.7. Pentylenetetrazol (PTZ)

PTZ deneysel epileptik modeller oluşturmak için yaygın olarak kullanılan sistemik konvulsif bir ajandır. Kan beyin bariyerinden kolayca geçer. Doza ve verilmiş tarzına bağlı olarak klonik ya da tonik klonik konvulsiyonlar oluşturur (Ziylan ve Ateş, 1989; Goldman ve ark., 1992).

Düşük dozlarda, açık bir şekilde davranış cevabı olmadan EEG’de 5–7 Hz frekansında kısa süreli diken ve dalga dizilerini oluşturur. PTZ yüksek dozlarda (> 40 mg/kg) ise oldukça belirgin bir şekilde davranışsal cevabı oluşturur. Motor nöbetlerin 2 tipi ortaya çıkabilir; minimal nöbetler, ön ekstremitelerle sınırlı ve genellikle klonikdir. Major nöbetler ise tüm vücudun kas kontraksiyonları formunda jeneralize tonik-klonik cevap şeklindedir ve bu sıklıkla tonik fazla devam eder (Ateş ve ark., 2000; Marescaux ve ark., 1984). EEG görüntüsünde klonik faz, diken, çoklu diken ve yavaş dalgalarla, tonik faz ise eş zamanlı yüksek frekanslı çoklu dikenlerle karakterizedir (Vergnes ve ark., 1997).

PTZ hüresel disinhibisyon yaparak merkezi sinir sisteminde jeneralize eksitator ajan olarak işlev görür. GABA_A reseptör kompleksini bloke ederek (Olsen, 1981) ve voltaj-bağımlı bir mekanizma ile hücre membranının permabilitesini değiştirerek prokonvulsif bir etki gösterir (Madeja ve ark., 1996). GABA reseptörleri ile doğrudan etkileşmez ancak GABA aracılı Cl⁻ influxunu bloke eden yarışmasız bir

antagonisttir (Coimra, 2001). Beyin sapı bölgeleri PTZ konvulsiyonlarında önemli bir yer alır ve beyin sapı retiküler formasyon bölgesi PTZ kaynaklı paroksizmal ritmik aktivite için düşük bir eşik gösterir. Talamus ise PTZ nöbetlerinin yayılımına aracılık eder, korteks ve limbik yapılara olan efferentleriyle diensefalaon ve kortekse beyin sapı yapılarından nöbet aktivitesinin yayılmasında kolaylaştırıcı bir bölge görevini görür (Mirski ve Mckeon, 1986).



2. AMAÇ VE KAPSAM

Febril konvulsiyonlar, çocukluk çağının en yaygın nöbet tipini oluşturmaktadır ve tüm dünyada sıklığı % 5'lere kadar çıkabilmektedir. Çocukluk çağının febril konvulsiyonlarını takiben yetişkinlikte epilepsi gelişimi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Retrospektif epidemiyolojik çalışmalar geçirilmiş febril konvulsiyonlarının TLE'ye ilerlemesini gösteremezken, deney hayvanlarında değişik metotlarla oluşturulan febril konvulsiyonların insandaki epilepsi paternine oldukça benzer karakteristik nöronal hasar paternine yol açtığı görülmüştür. Ayrıca, prospektif görüntüleme çalışmaları ile uzamış ve fokal kompleks nöbet geçiren çocukta hipokampal atrofiyi içeren akut hipokampal hasar olabileceğini gösterilmiştir (Sloviter, 1999; Shinnar, 2002).

Yapılan çalışmalar sonucunda febril nöbetlerin limbik kaynaklı olduğu görülmüştür. Febril nöbetler hipokampal ve amigdala nöronlarında yapısal değişikliklere sebep olmaktadır ve hipokampal döngüdeki bu değişiklikler proepileptojenik olarak düşünülmektedir. Ayrıca uzamış ve tekrarlayan febril nöbetler hipokampusda aksonal reorganizasyon ile sonuçlanmaktadır (Dube, 2003; Liebrechts ve ark., 2002).

Epileptik nöbetler beyindeki inhibitör ve eksitör nörotransmitter sistemlerinin arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Bu dengesizlik inhibitör sistemlerin kaybı ve/veya eksitör sistemlerin aktivasyonu sonucu meydana gelir. Beyinde GABA başlıca inhibitör nörotransmitter ve Glutamat ise başlıca eksitör nörotransmitterdir. Jeneralize tonik-klonik nöbetler her iki hemisferde bilateral olarak başlayan nöbetlerdir ve anatomik ve fonksiyonel bir fokus içermezler. Başlangıçtan itibaren bilinç kaybına yol açan bu nöbetler birdenbire jeneralize olma özelliğindedir (Velez ve Selva, 2003).

PTZ, deney hayvanlarına yüksek dozlarda ip ve iv uygulamaları ile jeneralize tonik klonik nöbetlerin oluşturulmasında yaygın olarak kullanılan sistemik konvulsif bir ajandır (Ateş ve ark.,1999; Santucci ve ark.,1985).

Diğer bir jeneralize epilepsi tipi olan absans nöbetler ise anormal talamokortikal ritimlerden kaynaklanmaktadır ve absans epilepsinin tipik EEG

fenomeni olan diken dalga deşarjların oluşunu talamo-kortikal ossilatör burst ateşlemeye bağlıdır.

Genetik absans epilepsi modellerinden bir diğeri olan GAERS ırkı sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, bu ırkın amigdalaya uygulanan kindlinge karşı dirençli oldukları tespit edilmiştir. Jeneralize absans nöbetlerin, amigdalanın kindlingi süresince limbik nöbetlerin ikincil jeneralizasyonuna karşı bir direnç sebebi olabileceği düşünülmektedir (Eşkazan ve ark., 2002). Diğeri bir çalışmada ise; GAERS ırkı sıçanlarda limbik yapılarda SWD'lerin görülmemesine rağmen, SWD'lerden önce 4 önemli limbik yapıda (entorinal ve priform bölge, hipokampus ve bazolateral amigdala) ve nigral inhibitör sistemde glukoz kullanımına bağlı metabolik aktivitenin artışı saptanmıştır (Marescaux ve ark., 1998).

Geçirilmiş febril nöbetlerden sonra epilepsi gelişen çocuklarda, jeneralize tonik klonik, absans, kompleks parsiyal gibi farklı tip nöbetler görülebilir (Knudsen, 2000). Febril konvülsiyonlar ve TLE arasındaki ilişkiyi kapsayan birçok çalışma mevcut olmasına rağmen febril nöbetlerin jeneralize ve absans epilepsi gelişimi üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalar çok daha seyreklerdir.

Çalışmamızda, bir ve daha fazla sayıda geçirilmiş febril konvülsiyonların yetişkin dönemde jeneralize tonik-klonik ve absans epilepsi gelişimi üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

Bu amaçla:

1. Wistar ve inbred WAG/Rij ırkı sıçanlar arasında hipertermik nöbet paterni karşılaştırılacaktır.

2. Febril konvülsiyonların jeneralize tonik-klonik epilepsi üzerine etkilerini değerlendirmek üzere; 21-22. günden itibaren bir ve daha fazla sayıda febril konvülsiyonlara maruz kalmış yetişkin Wistar ırkı sıçanlar üzerinde PTZ nöbet duyarlılığı ve paterni değerlendirilecektir.

3. Febril konvülsiyonların jeneralize absans nöbetler üzerine etkilerini incelemek üzere; 21-22. günden itibaren bir ve daha fazla sayıda febril konvülsiyonlara maruz kalmış yetişkin WAG/Rij ırkı sıçanlarda SWD sayı ve süreleri değerlendirilecektir.

4. Geçirilmiş febril konvülsiyonların absans nöbet paternini değiştirip değiştirmediği incelenecektir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 28–36 gr ağırlığında 21-22 günlük Wistar Albino sıçanlar ile genetik olarak absans epilepsili Wistar Albino Glaxo/Rijwick (WAG/Rij) sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar sabit ısılı bir odada (20-21°C), 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyodunda, yiyecek ve su alımları serbest bırakılarak tutuldular. Deney grupları aşağıdaki şekilde düzenlendi.

Gurup 1. Wistar Albino sıçanlar kullanılarak febril konvulsiyonların jeneralize epilepsi üzerine etkisinin değerlendirildiği gruplar:

Grup1a: Bir febril konvulsiyon geçirmiş grup (n:8)

Grup1b: Dört febril konvulsiyon geçirmiş grup (n:7)

Grup1c: On ve üzeri sayıda febril konvulsiyon geçirmiş grup (n:13)

Grup1d: Kontrol grubu (n:8)

Tüm gruplardaki sıçanlara yaşamlarının 6. aylarında PTZ enjeksiyonları yapıldı. Gruplar kendi içlerinde ve kontrol grubuyla kıyaslanarak PTZ ile oluşturulan jeneralize tonik klonik nöbet duyarlılıkları ve paterni değerlendirildi.

Grup 2. WAG/Rij ırkı sıçanlar kullanılarak febril konvulsiyonların absans epilepsi üzerine etkisinin değerlendirildiği gruplar:

Grup 2a. Bir febril konvulsiyon geçirmiş grup (n:6)

Grup2b : Dört febril konvulsiyon geçirmiş grup (n:6)

Grup2c: On febril konvulsiyon geçirmiş grup (n:5)

Grup 2d: Kontrol grubu (n:6)

Tüm gruptaki hayvanların 6. ayda EEG kayıtları yapılarak gruplar kendi içlerinde ve kontrol grubuyla kıyaslanarak diken dalga komplekslerinin (SWD) sayı ve süreleri değerlendirildi.

3.1. Febril Konvulsiyon Modeli

Hipertermi uygulaması 30x30x60cm ebadında sıcak su banyosunda gerçekleştirildi. Sıcak su banyosunun içerisine, yavru sıçanlar ayağa kalktıklarında, kafaları dışarıda kalacak seviyede su doldurularak suyun ısı 45 °C ye getirildi ve deney süresince su sıcaklığı sabit tutuldu. Bu sıcaklığın 1 saatten daha kısa sürelerde deri hasarına yol açmadığı bildirilmiştir. İnsanlarda 45 °C su, hafif şiddette batıcı ağrıya yol açmakta ve bu duyarlılık çok kısa sürmektedir (Jiang ve ark., 1999). Hipertermi uygulaması, tekrarlayan febril konvulsiyon gruplarında her iki günde bir yapıldı. Sıçanlar suyun içerisinde, hareketleri engellenmeyecek şekilde, maksimum 4 dakika ya da nöbet başlangıcına dek (4 dakikadan daha kısa) tutuldu. Nöbet başlangıcının ilk belirtilerinde hayvanlar derhal sudan çıkartılıp pleksiglas gözlem kafesine alındılar. Sıçanların vücut sıcaklıkları, sıcak su uygulaması öncesi ve nöbet başlangıcında bir rektal prob (SKT 100B, MP 100 data acquisition and analysis sistem, Biopac Systems Inc.) ile ölçüldü. Nöbet latansı, hayvanların suya temas ettikleri an ile nöbet başlangıcının ilk belirtileri (genellikle bir miyoklonik spazm) arasındaki zaman olarak tayin edildi. Nöbet süresi ise nöbet başlangıcından hayvanların bilinçli göründükleri ve hareketlendikleri ana kadar geçen zaman olarak hesaplandı. Sıçanlar gözlem periyodunun hemen ardından nazik bir şekilde kurularak kafeslerine geri konuldu. Nöbet şiddeti aşağıdaki skalaya göre değerlendirildi:

- 0 – Konvulsif davranış yok
- 1 – Fasyal klonus
- 2 – Ön ekstremitte klonusları
- 3 – Şaha kalkma hareketi
- 4 – Şaha kalkma ve dengenin kaybolup hayvanın bir tarafı üzerine düşmesi (Jiang ve ark.,1999).

Kontrol grubundaki hayvanlar ise 4 dakika 37 °C'lik suya maruz kaldılar ve uygulamanın ardından kurularak kafeslerine geri konuldular.

3.2. Steryotaksik Uygulama ve Elektrot yerleşimi

Sıçanlar, Ketamin (100 mg/kg-ip) + chlorpromazin (1 mg/kg-ip) anestezisi uygulandıktan sonra steryotaksik (Stoelting Model 51600) alete kulaklarından ve dişlerinden sabitlendi. Scalp longitudinal olarak kesildi ve deri yanlara çekilerek açılmış olan alana, hem lokal anestezi etkisi hem de kanamayı durdurması için lidokain uygulandı. Kranyum, serum fizyolojik ile temizlenerek bregma ve lambda ortaya çıkartıldı. EEG kayıtları için paslanmaz çelik tripolar kayıt elektrotları (Plastic Products Company, MS 333/2A) kullanıldı. Kafatasına diril vasıtasıyla elektrot için üç, sabitleyici vidalar için iki küçük delik açıldı. Elektrotlar frontal bölge koordinatları: Bregma '0' kabul edilerek, 2.0 mm anterior , - 3,5 mm lateral, pariyetal bölge koordinatları -6 mm posteriyor ve 4 mm lateral olacak şekilde kortekse yerleştirildi. Elektrotların referans ucu serebellum üzerinde (lambdanın 1 mm altına) olacak şekilde kortekse yerleştirildi (Coenen ve van Luijtelaar, 1987; Ateş ve ark.,1992). Elektrotlar dental akrilik yardımıyla sabitlendi Hayvanların kafalarının üzerindeki deriye kesi yerinin her iki ucundan dikiş atıldıktan sonra, ısıtıcı lambanın altında anestezinin etkisi bitinceye kadar bekletildi. Bu cerrahi uygulamadan sonra hayvanların her biri ayrı kafeslere koyularak bir haftalık iyileşme periyoduna bırakıldılar.

3.3. EEG Kaydı Ve PTZ Uygulaması

3.3.1. Wistar Albino sıçanlar

Hayvanlar, PTZ uygulanmasından 1 saat önce ortama alışmalarını sağlamak için EEG kaydının yapılacağı pleksiglas gözlem kafesine yerleştirildi ve bağlantı kablosu hayvanın kafasındaki elektrota takıldı. PTZ uygulanmasından önceki 1 saatlik baseline EEG kaydı (EEG100B, Biopac System) ve PTZ uygulamaları esnasındaki EEG kayıtları hayvanların rahat hareket edebileceği ortamda gerçekleştirildi.

Yaşamlarının 21-22. günlerinden itibaren febril konvulsiyonlara maruz kalmış 6 aylık sıçanlara 10 dakika ara ile tekrarlayan PTZ (Sigma) enjeksiyonları

yapıldı (Weller ve Mostofsky, 1993). PTZ, SF ile çözdürüldü ve tüm hayvanlara i.p olarak uygulandı. İlk enjeksiyon 30 mg/kg, ikinci ve üçüncü enjeksiyonlar ise 15mg/kg dozlarında uygulandı (maksimum üç enjeksiyon) ve uygulanan enjeksiyonların toplamı 60 mg/ kg doz üzerine çıkmadı. PTZ enjeksiyonlarının başlangıcından itibaren hayvanların davranışları 1 saat boyunca görsel olarak değerlendirilip kaydedildi ve aynı zamanda EEG kayıtları alındı. Görsel değerlendirme Velisek ve arkadaşlarının (1996) tanımladığı skalaya göre yapıldı;

0 – davranışta değişiklik yok

0.5 – atipik davranışlar (Şiddetli grooming, koklama, hareketlerde donuklaşma)

1 – izole myoklonik jerkler, kulaklarda ve yüzde seyirmeler

2 – atipik minimal nöbetler, vücut boyunca konvulsif dalga

3 – tamamen oluşan minimal nöbet, kafa kaslarının ve ön ekstremitelerin klonusları (doğrulma refleksi mevcut)

4 – major nöbetler (tonik fazın görülmediği jeneralize nöbet)

5 – jeneralize tam tonik-klonik nöbetler

Anormal davranış değişiklikleri, izole miyoklonik jerkler, fasiyal ve ön ekstremiteler kaslarının klonuslarına eşlik eden klonik nöbetler minimal PTZ nöbetleri olarak, bunları takiben ortaya çıkan baş, boyun kuyruk ekstansiyonu ile birlikte doğrulma refleksinin kaybı ve tonik fleksiyon-ekstansiyonu takiben uzamış klonuslar major nöbet olarak değerlendirildi.

Yapılan EEG kayıtlarında, major nöbet latansı ve major nöbet süresi değerlendirildi. Major nöbet latansı, PTZ enjeksiyonlarından sonra yüksek frekanslı çoklu diken aktivitesinin ortaya çıkma süresi olarak değerlendirildi, EEG deki bu kompleks generalize tonik-klonik nöbet aktivitesiyle (st4 ve st5) eş zamanlı olarak oluştu (Şekil 3.3.1.). Major nöbet süresi ise EEG deki jeneralize tonik klonik nöbete eşlik eden yüksek frekanslı çoklu diken aktivitesinin uzunluğu olarak belirlendi.

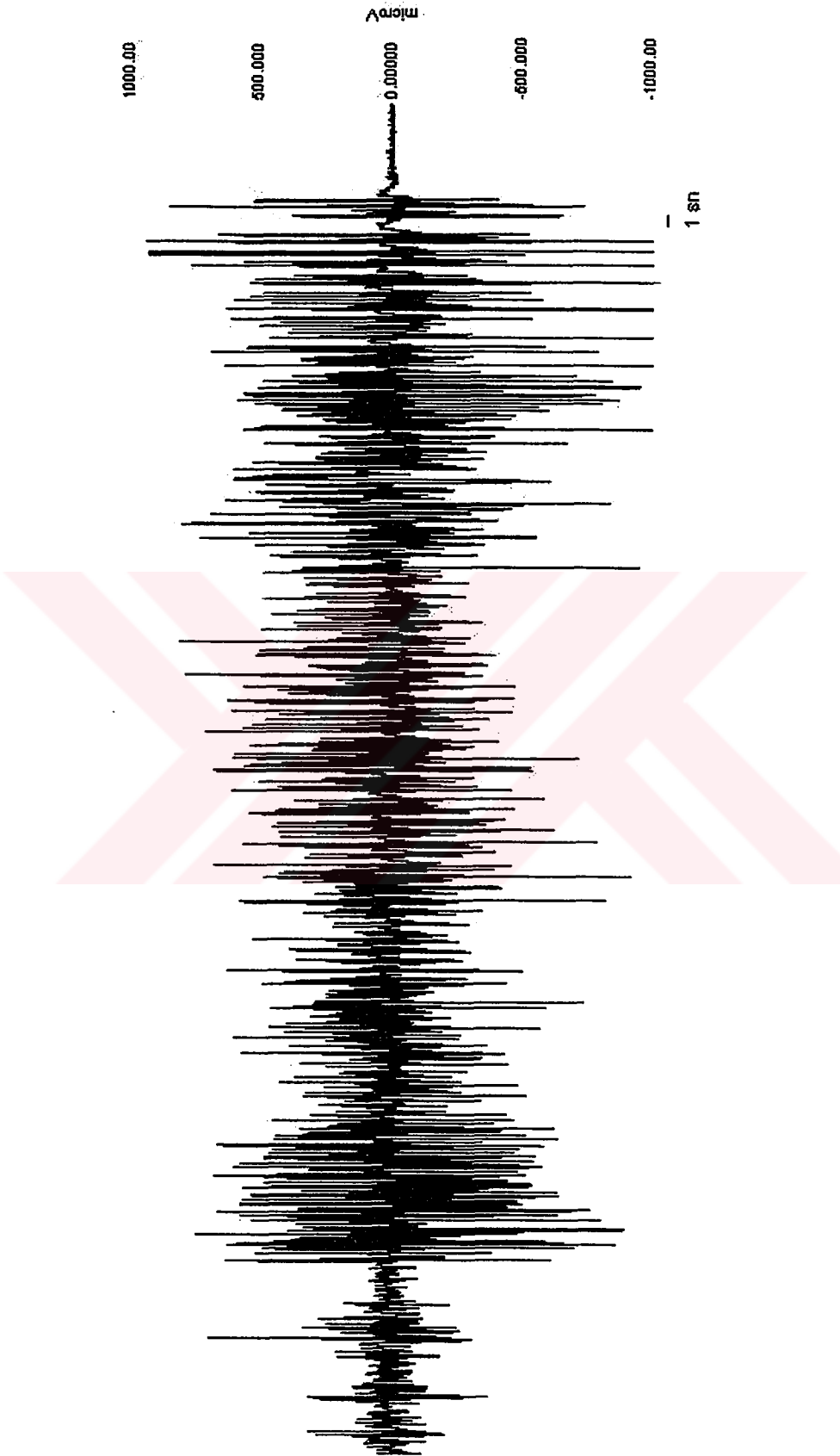
3.3.2. WAG/Rij Sıçanlar

Postnatal 21–22. günlerden itibaren hipertermik nöbetlere maruz kalmış WAG/Rij sıçanların 6. aylarında EEG kayıtları alındı ve nöbete ait davranışsal değişikliklerin olup olmadığı gözlemlendi. Hayvanların ortama adaptasyonu

sağlandıktan sonra yapılan EEG kayıtlarında 1 saat süresinde ortaya çıkan ortalama SWD sayıları ve SWD'lerin süreleri (Şekil 1.6.1.) değerlendirildi. Tüm EEG kayıtları sabah 08.00–12.00 saatleri arasında yapıldı.

3.4. İstatistik

Sonuçlar “ortalama±standart” hata olarak ifade edildi. Hipertermik nöbetlerin latansları ve sürelerini nöbet sayısına bağlı olarak değerlendirmek ve WAG/Rij sıçanlarda SWD sayı ve sürelerini değerlendirmek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc testlerden Tukey kullanıldı. Wistar ve WAG/Rij sıçanlar arasında hipertermik nöbet latans ve sürelerini karşılaştırmak için t-testi uygulandı. Geçirilmiş febril konvulsiyonların jeneralize nöbetler üzerine etkisinin değerlendirildiği gruplar arasında chi-square testi uygulandı. Bu gruplarda major nöbet süresi ve latansı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı ve post-hoc testlerden Tukey testi kullanılarak değerlendirildi.



Şekil 3.3.1. PTZ enjeksiyonları ardından oluşan jeneralize tonik-klonik nöbetin 4. ve 5. evresinde EEG de izlenen yüksek frekanslı çoklu diken aktivitesi

4. SONUÇLAR

4.1. Hipertermik Nöbetler

4.1.1. Hipertermik nöbet paterni

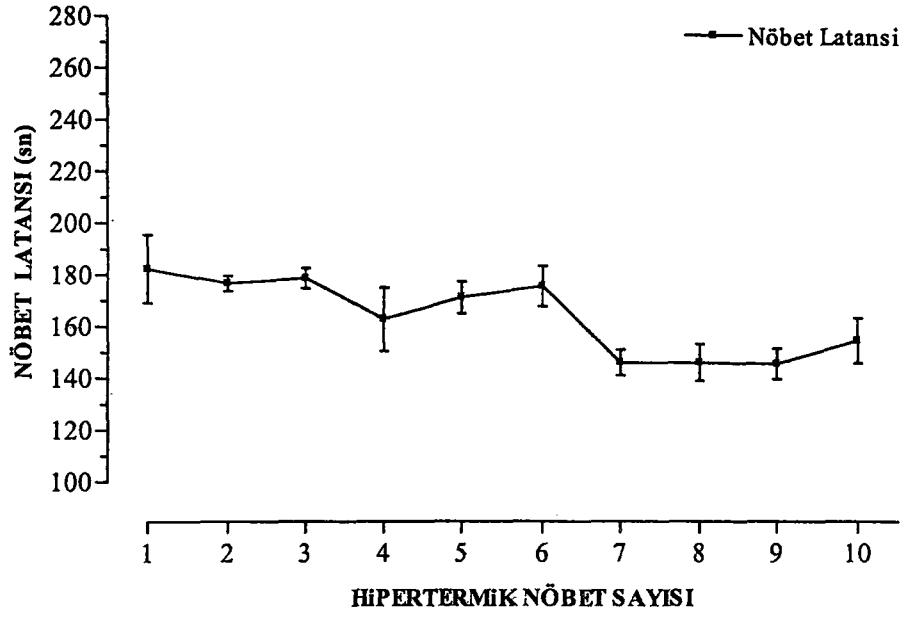
Wistar albino ve WAG/Rij gruplarındaki yavru sıçanlar, 45 °C'lik sıcak su tankının içerisindeki suya bırakılmalarının ardından kısa bir süre yüzdükten sonra tankın kenarlarına ön ekstremiteleriyle dayanarak arka ekstremiteleri üzerinde durdular ve böylece kafalarının suyun dışarısında kalmasını sağladılar. Hayvanlar bu pozisyonlarını suyun içerisinde kaldıkları süre (nöbetin ilk belirtilerini gösterene dek ya da 4 dk) içerisinde kısa süreli yüzme davranışlarıyla birlikte sürdürdüler. Hipertermi uygulamasından önce 37.4 ± 0.2 °C ölçülen baseline vücut ısıları, hipertermi uygulamasından sonra nöbet başlangıcında 42.90 ± 0.6 °C'ye yükseldi. Genellikle suyun içerisinde nöbetin ilk belirtisi bir miyoklonik jerk ya da tankın dibine batmaya başlama şeklinde gözlemlendi. Hipertermik nöbetin başlamasının ardından derhal gözlem kafesine alınan hayvanlarda, önce fasyal klonus ve kafa sallama hareketleriyle karakterize olan nöbet, ön ekstremiteler ve bunu takiben arka ekstremiteler klonusları ile devam etti ve hemen ardından tüm vücudun kontraksiyonu meydana geldi. Ardından vücut kasılmaları artan frekansda şiddetlenerek ekstremiteleri tonik ekstansiyona geçti, bu sırada kuyrukları kamçı gibi hareketli ve dik bir pozisyondaydı. Bazı hayvanların 5. ve 6. hipertermi uygulamasıyla oluşan nöbetlerinde vücut kasılmaları çok şiddetlendi ve havaya zıpladılar. Bazı hayvanlar ise devrilmeden önce arka ekstremiteleri üzerinde kanguru benzeri pozisyonda kısa bir süre durdular. Sıçanlar devrildikten sonra hızlı solunumla beraber vücut kasılmaları giderek azalmaya başladı. Bu esnada hayvanlarda ara sıra vücut kasılmalarıyla birlikte fasyal çekilmeler ve çene hareketleri gözlemlendi. Bu periyodun ardından hayvanların bilinçli hallerine geri döndüğü, uyarıya yanıt verdiği ya da kendiliğinden doğrularak ön ekstremiteleriyle sık sık yüzlerini temizlediği izlendi. Bu davranış nöbetin bitişi olarak kabul edildi.

45 °C'lik sıcak suda, maksimum 4 dakika hipertermiye maruz kalan deney gruplarındaki hayvanların tümü nöbetin 4. ve 5. evrelerine girdiler.

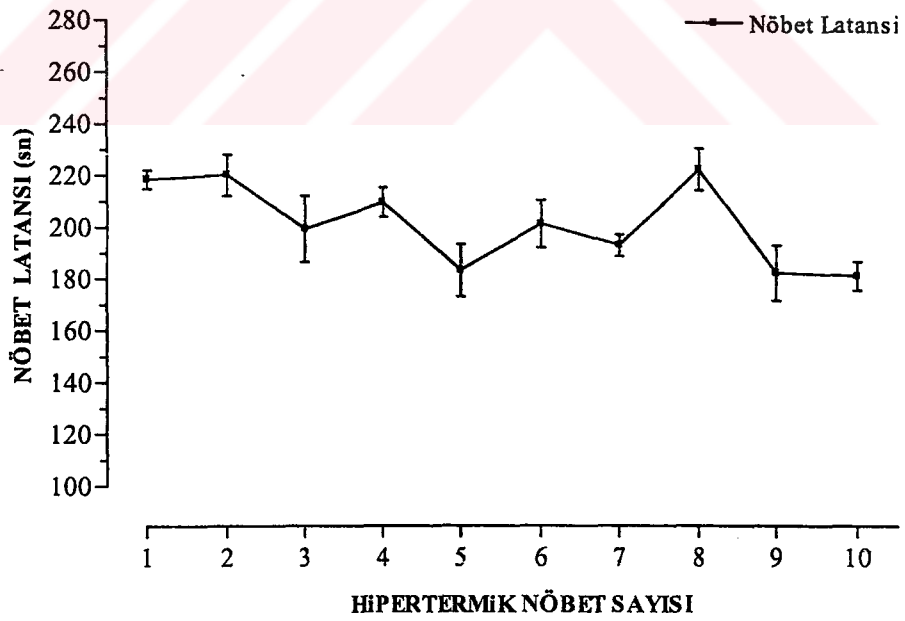
4.1.2. Hipertermik Nöbet Latansı

Hem Wistar hem WAG/Rij gruplarında, hipertermik nöbet latansları geçirilen hipertermik nöbet sayısının artışına bağlı olarak bir azalma gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 4.1.1 ve 4.1.2.).

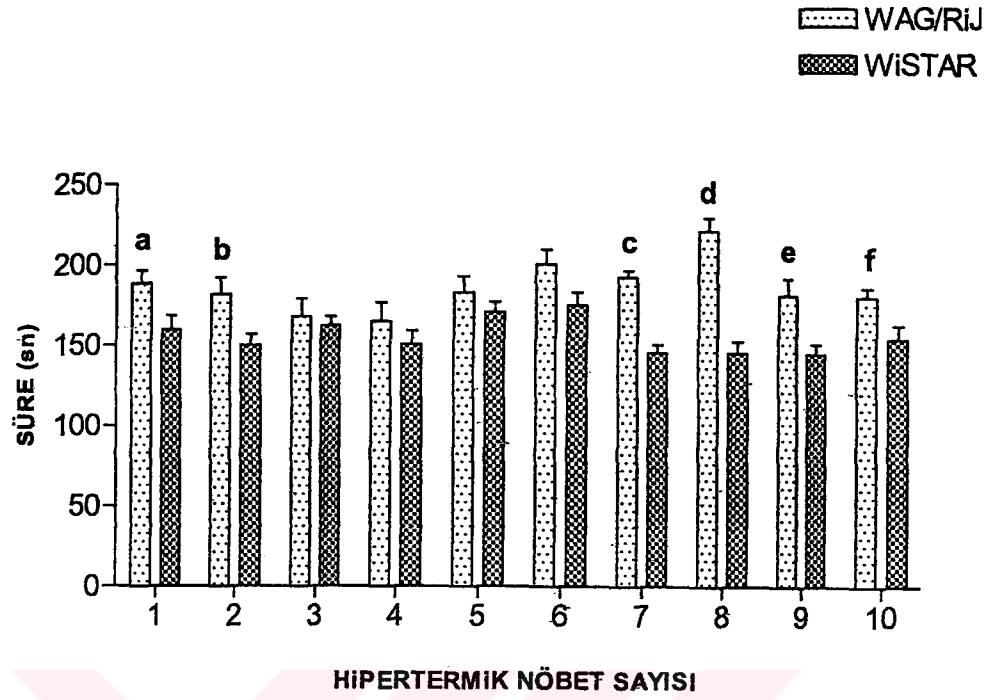
Wistar ve WAG/Rij sıçanlar hipertermik nöbeti latansı açısından değerlendirildiğinde; WAG/Rij sıçanların latansının tüm nöbetlerde daha uzun olduğu gözlemlendi. İlk hipertermik nöbetin latansı WAG/Rij'lar da 188 ± 8 sn, Wistar'lar da 160 ± 9 sn, 2. hipertermik nöbet latansı WAG/Rij'lar da 182 ± 11 sn, Wistar'lar da 150 ± 7 sn, 7.hipertermik nöbet latansı WAG/Rij'lar da 193 ± 4 sn, Wistar'lar da 146 ± 4 sn, 8.hipertermik nöbet latansı WAG/Rij'lar da 222 ± 8 sn, Wistar'lar da 146 ± 7 sn., 9.hipertermik nöbet latansı WAG/Rij'lar da 182 ± 10 sn., Wistar'lar da 145 ± 6 sn, 10.hipertermik nöbet latansı WAG/Rij'lar da 181 ± 5 sn., Wistarlarda 154 ± 8 sn olarak bulunup aralarında istatistiksel olarak anlamlılık ($p < 0.05$) gözlemlendi (Şekil 4.1.3.)



Şekil 4.1.1. Wistar sıçanlarda hipertermik nöbetlerin latansları (n=6).



Şekil 4.1.2. WAG/Rij sıçanlarda hipertermik nöbetlerin latansları (n=5).

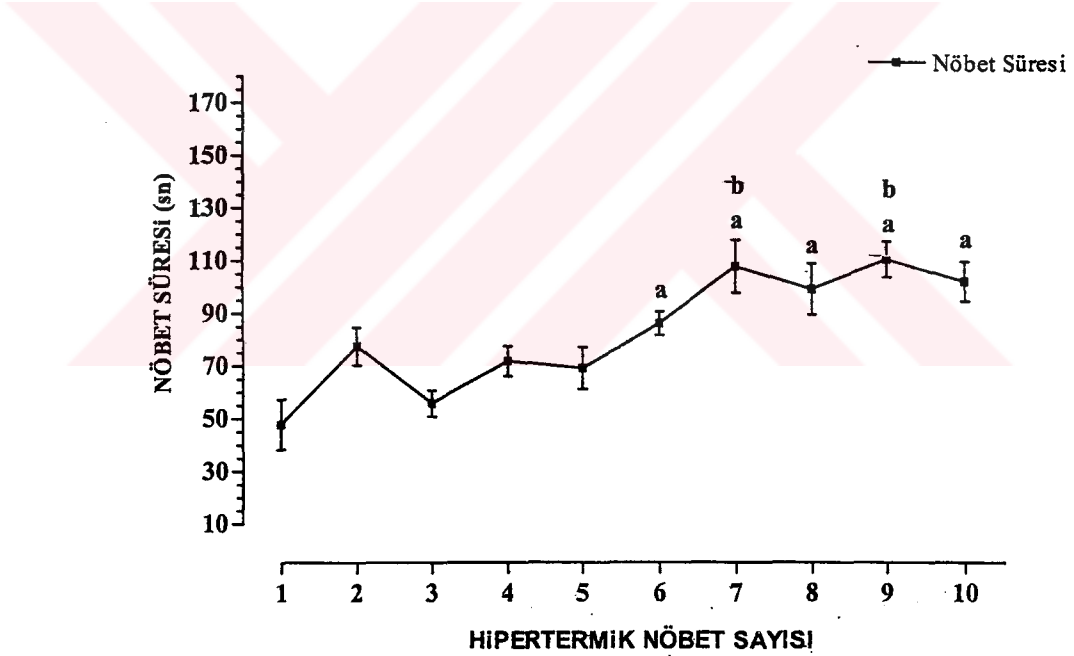


Şekil 4.1.3. WAG/Rij ve Wistar gruplarının hipertermik nöbete girme latansları.

^ap<0.05 (Wistar grubu 1. nöbet latansına göre), ^bp<0.05 (Wistar grubu 2. nöbet latansına göre), ^cp<0.05 (Wistar grubu 7. nöbet latansına göre), ^dp<0.05 (Wistar grubu 8. nöbet latansına göre), ^ep<0.05 (Wistar grubu 9. nöbet latansına göre), ^fp<0.05 (Wistar grubu 10. nöbet latansına göre). İlk dört hipertermik nöbet için; Wistar grubu (n=14), Wag/Rij grubu (n=19). 4-10 hipertermik nöbetler için Wistar grubu (n=5), Wag/Rij grubu (n=5).

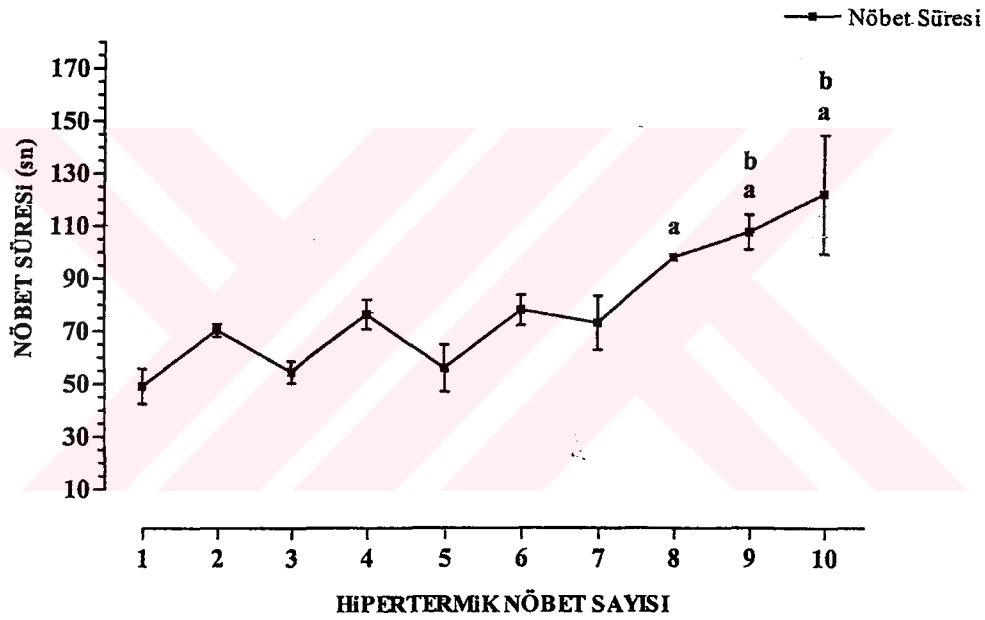
4.1.3. Hipertermik Nöbetlerin Süresi

Wistar grubunda, geçirilen hipertermik nöbet sayısındaki artışa bağlı olarak nöbet sürelerinde artış saptandı. İlk nöbet süresi (48 ± 9 sn) ile 6. nöbet süresi (86 ± 4 sn), 7. nöbet süresi (108 ± 10 sn), 8. nöbet süresi (99 ± 10 sn), 9. nöbet süresi (110 ± 7 sn) ve 10. nöbet süresi (102 ± 8 sn) arasında istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0.001$) artış gözlemlendi. 5. hipertermik nöbet süresi (69 ± 8 sn) ile 7. (108 ± 10 sn) ve 9. (110 ± 7 sn) nöbet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0.05$) artış bulundu (Şekil 4.1.4.).



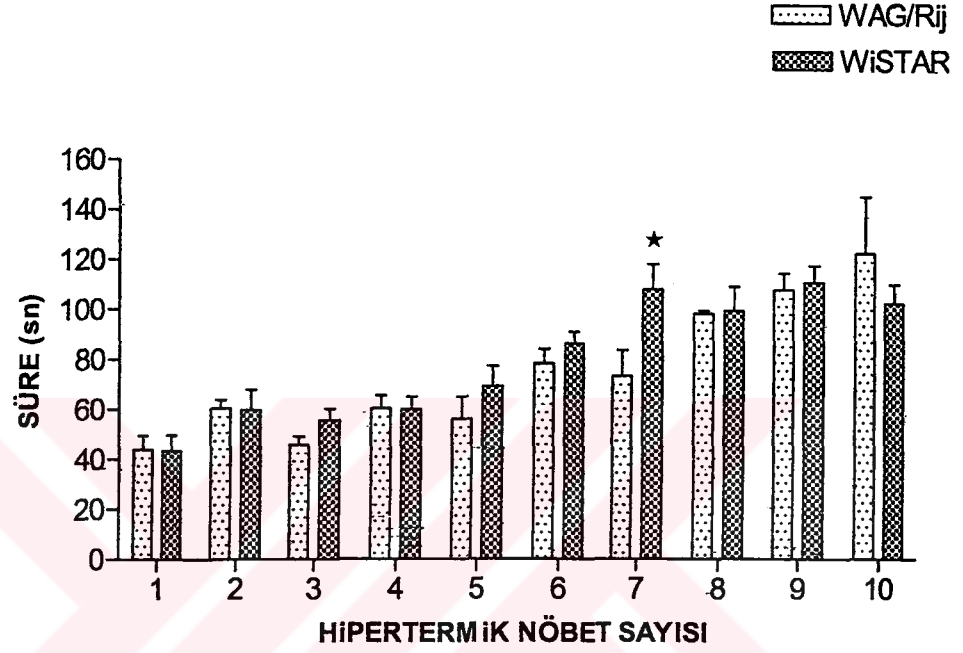
Şekil 4.1.4. Wistar sıçanlarda hipertermik nöbetlerin süresi. ^a $p < 0.001$ (1. hipertermik nöbet süresine göre), ^b $p < 0.05$ (5. hipertermik nöbet süresine göre).

WAG/Rij grubunda, geçirilmiş hipertermik nöbet sayısındaki artışa bağı olarak nöbet sürelerinde artış saptandı. İlk nöbet süresi 49 ± 7 sn olarak bulundu ve 8. nöbet (98 ± 1 sn), 9. nöbet (108 ± 7 sn) ve 10. nöbet (122 ± 22 sn) süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0.05$) fark bulundu. 5. nöbet süresi 56 ± 9 bulunurken 9. ve 10. nöbet süreleriyle anlamlı ($P < 0.05$) fark gözlemlendi (Şekil 4.1.5.)



Şekil 4.1.5. WAG/Rij sıçanlarda hipertermik nöbet süreleri. ^a $p < 0.05$ (1. nöbet süresine göre), ^b $p < 0.05$ (5. nöbet süresine göre)

Wistar ve WAG/Rij grupları hipertermik nöbet süreleri açısından karşılaştırıldığında; ilk ve son hipertermik nöbet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 4.1.7).



Şekil 4.1.6. WAG/Rij ve Wistar gruplarının hipertermik nöbet süreleri.

4.2. Geçirilmiş Febril Konvulsiyonların Jeneralize Tonik-Klonik Epilepsi Üzerine Etkisinin Değerlendirildiği Grupların Sonuçları:

Febril konvulsiyonlara maruz kalmış tüm gruplara yaşamlarının 6. aylarında maksimum 3 doz (30+15+15 mg/kg) PTZ enjeksiyonu ile jeneralize tonik klonik nöbet aktivitesi oluşturuldu. Çocukluk çağında febril nöbet geçiren gruplarda PTZ enjeksiyonları sonrası jeneralize nöbete giren hayvan sayısının kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.2.1). Geçirilmiş febril nöbet sayısı artış gösterdikçe jeneralize nöbete girme sıklığında artış ve jeneralize tonik klonik nöbete neden olan PTZ dozunda düşüş olduğu izlendi (Tablo 4.2.1.ve Tablo 4.2.2.).

	Nöbete Giren	Nöbete Girmeyen
Kontrol *	4 (%50)	4 (%50)
1 febril nöbet geçirmiş grup	7 (%87.5)	1 (%12.5)
4 febril nöbet geçirmiş grup	7 (%100)	0
10 ve üzeri sayıda febril nöbet geçirmiş grup	13 (%100)	0

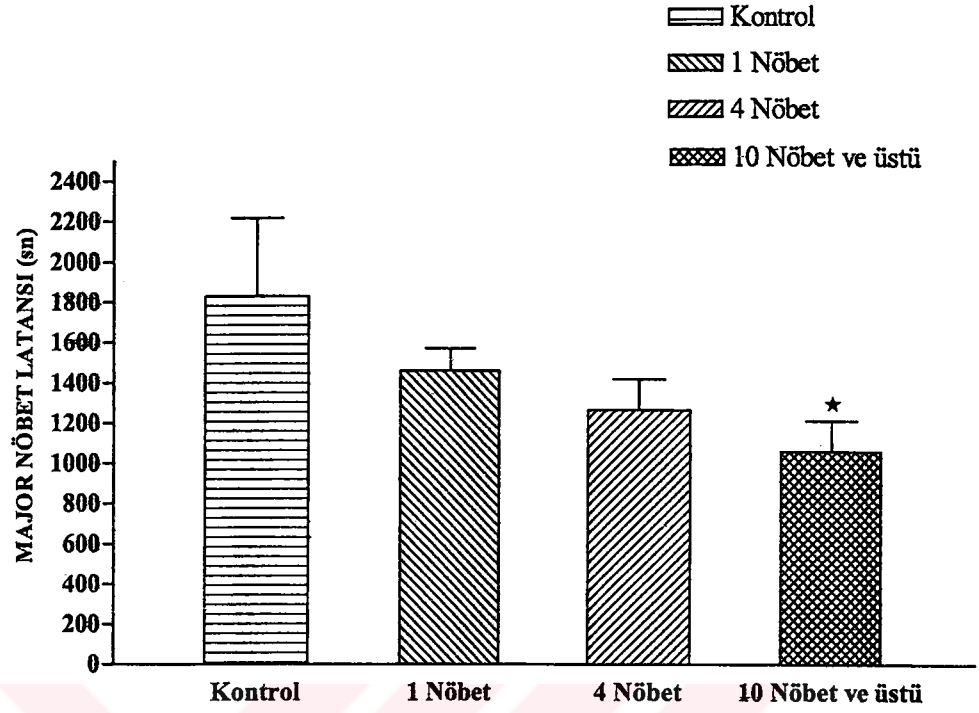
Tablo 4.2.1. Febril konvulsiyonlara maruz kalmış gruplarda ve kontrol grubunda PTZ enjeksiyonları sonrası jeneralize tonik klonik nöbete giren hayvan sayısı. İstatistiksel farkı yaratan kontrol grubu , * p= 0.007, $\chi^2 = 11.96$

	Nöbete Girmeyen	30 mg/kg PTZ	45 mg/kg PTZ	60 mg/kg PTZ
Kontrol	% 50 (n=4)	% 0	% 25 (n=2)	% 25 (n=2)
1 febril nöbet geçirmiş grup	%12.5 (n=1)	% 0	% 25 (n=2)	% 62.5 (n=5)
4 febril nöbet geçirmiş grup	% 0	% 0	% 57.2 (n=4)	% 42.8 (n=3)
10 ve üzeri sayıda febril nöbet geçirmiş grup	% 0	% 7.7 (n=1)	% 69.2 (n=9)	% 23.1 (n=3)

Tablo 4.2.2. Febril konvulsiyon geçirmiş gruplarda ve kontrol grubunda PTZ enjeksiyonları dozlarına bağlı olarak jenaralize tonik klonik nöbete giren hayvan sayıları.

4.2.1. Major Nöbet Latansı

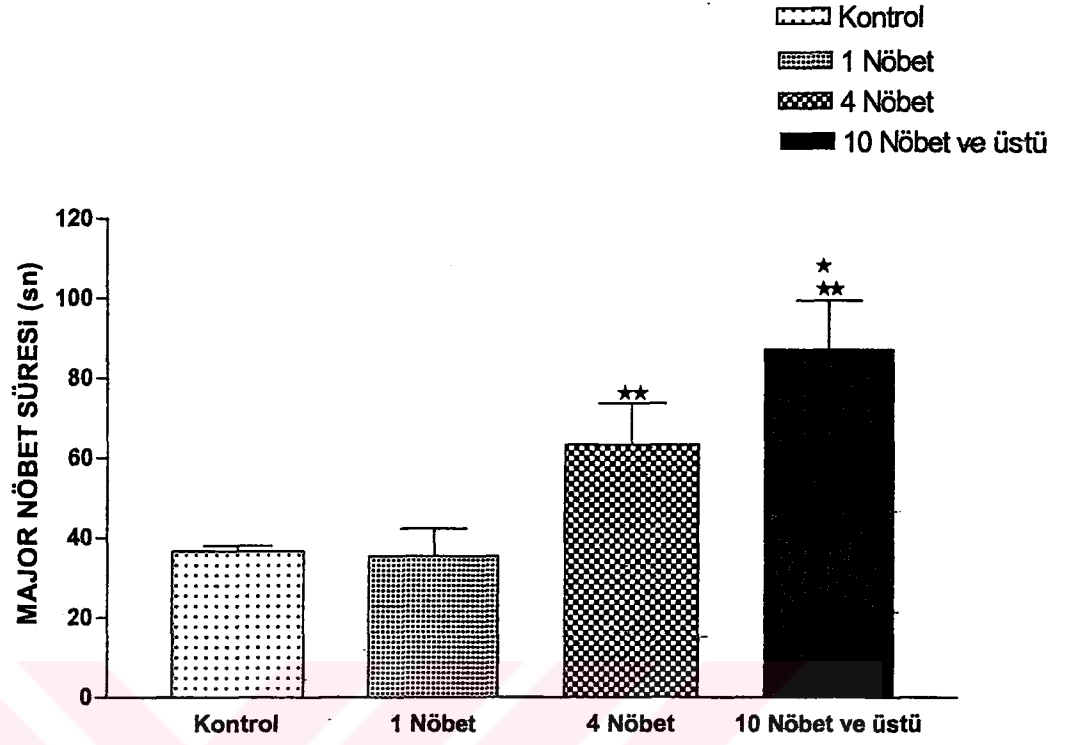
Hipertermik nöbet sayısındaki artışa paralel olarak PTZ enjeksiyonları sonrası majör nöbete girme süresinde azalma izlendi. Jenaralize tonik klonik nöbete girme süresi kontrol grubunda 1831 ± 390 sn, 1 nöbet geçirmiş grupta 1460 ± 110 sn, 4 nöbet geçirmiş grupta 1266 ± 155 ve 10 ve üzeri sayıda nöbet geçirmiş grupta 1061 ± 153 sn olarak tespit edildi. 10 ve üzeri sayıda nöbet geçirmiş grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0.05$) düşüş bulundu (Şekil 4.2.1.).



Şekil 4.2.1. Wistar grubunun PTZ enjeksiyonları sonrası jeneralize tonik-klonik nöbete girme latansları. * $p<0.05$ (kontrol grubuna göre)

4.2.2. Jeneralize Tonik Klonik Nöbet Süresi:

Geçirilmiş febril konvülsiyon sayısının artışına paralel olarak PTZ enjeksiyonları sonrası oluşan jeneralize tonik klonik nöbet sürelerinde artış gözlemlendi. Major nöbet süresi, kontrol grubunda ($n=4$) 37 ± 1 sn, bir febril konvülsiyon geçirmiş grupta ($n=7$) 35 ± 6 sn, 4 febril konvülsiyon geçirmiş grupta ($n=7$) 63 ± 10 sn, 10 ve üzeri sayıda febril konvülsiyon geçirmiş grupta ($n=13$) ise 87 ± 12 sn olarak bulundu. 10 ve üstü febril nöbet geçirmiş grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). 1 nöbet geçirmiş grup ile 4 ve 10 ve üzeri sayıda febril nöbet geçirmiş grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) fark izlendi (Şekil 4.2.2.).

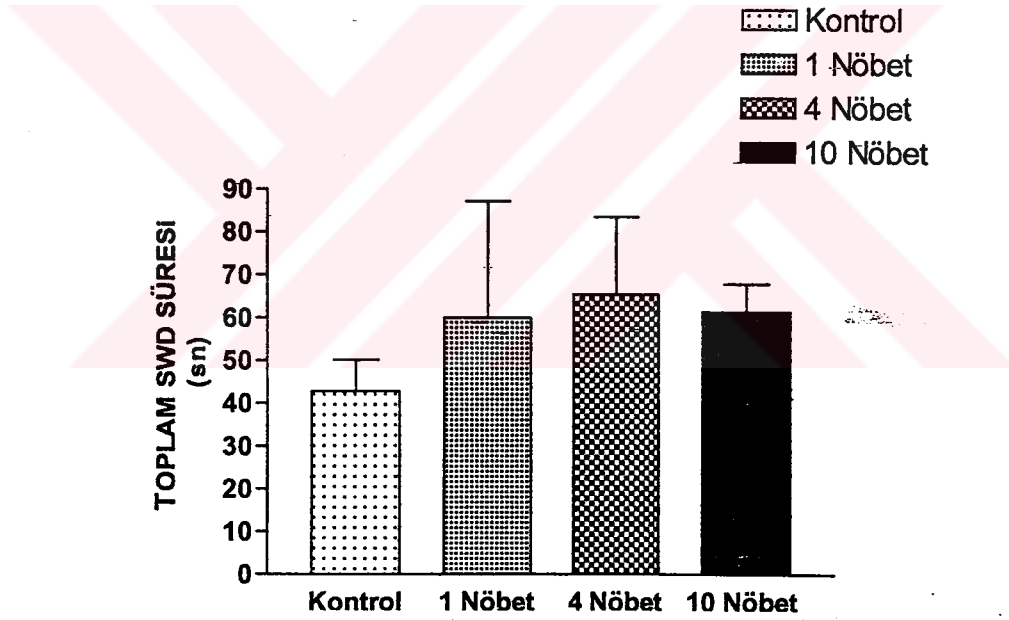


Şekil 4.2.2. Deney gruplarında PTZ enjeksiyonlarından sonra oluşan jeneralize tonik klonik nöbet süreleri. * $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), ** $p < 0.05$ (bir febril nöbet geçirmiş gruba göre).

4.3. Geçirilmiş Febril Konvulsiyonların Absans Epilepsi Üzerine Etkisinin Değerlendirildiği Grupların Sonuçları

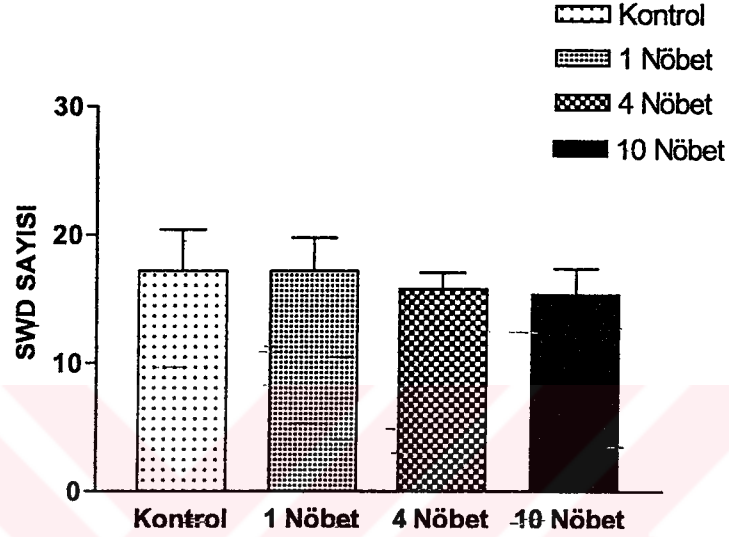
WAG/Rij sıçanlarda, geçirilmiş febril konvulsiyonların toplam diken dalga deşarj (SWD) süresi ve sayısı üzerine etkisi değerlendirildi.

Toplam SWD süresinin febril konvulsiyon geçirmiş gruplarda kontrol grubuna göre daha uzun olduğu izlense de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı (Şekil 4.3.1.).



Şekil 4.3.1 Febril nöbet geçirmiş ve kontrol grubu WAG/Rij sıçanlarda toplam SWD sayıları (n=5).

Toplam SWD sayıları açısından değerlendirildiğinde; febril konvulsiyon geçirmiş gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç izlenmedi (Şekil 4.3.2.).



Şekil 4.3.2. 1, 4 ve 10 febril nöbet geçirmiş ve kontrol grubu WAG/Rij sıçanlarda toplam SWD sayıları (n=5).

Yaşamlarının 21.-22. günlerinden itibaren febril konvulsiyonlara maruz kalmış absans epilepsili hayvanlarda tipik absans belirtileri dışında herhangi bir davranışsal değişiklik gözlenmedi.

5. TARTIŞMA

Hipertermik Nöbetler

Çalışmamızda, tekrarlayan hipertermik uygulamalar sonucunda, Wistar ve WAG/Rij sıçanlarda febril nöbet sayısının artmasıyla beraber nöbete girmenin kolaylaştığı ve nöbet süresinin arttığı gözlemlendi. Her iki grubun benzer nöbet paternine sahip olduğu izlendi ve dikkati çeken bir bulgu olarak WAG/Rij ırkı sıçanlarda -özellikle ilk nöbet dikkate alındığında- hipertermik nöbet latansları Wistar grubuna göre anlamlı olarak uzun bulundu.

Tekrarlayan nöbetlerin ardından hipertermik nöbetlere yatkınlığın artması, geçirilmiş febril nöbetlerin daha sonrakilerin gelişimini kolaylaştırdığını düşündürmektedir.

Deneyssel kronik febril nöbetlerin latans üzerine etkisiyle ilişkili çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bizim sonuçlarımız istatistiksel bir anlamlılık vermese de, tekrarlayan febril konvulsiyonlar da son nöbet latanslarının ilk latansdan kısa olduğunu gösteren Klauenberg ve Sparber'in (1984) sonuçlarıyla uyumludur. Spraque Dawley ırkı sıçanların kullanıldığı bir çalışmada ise ilk hipertermik nöbet latansının sonrakilerden daha kısa olduğu bildirilmiştir (Noyan ve Güleç., 2001). Ayrıca, postnatal 1-21. günler arasında hipertermik nöbet oluşturulan sıçanlarda ilk nöbet latansının diğerlerine göre kısa olduğu gösterilmiştir (Gibert ve Cain, 1985) ve bunun yaşla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Üç haftalık sıçan beyninin insanların febril konvulsiyonlara yatkın olduğu döneme denk geldiği bildirilmiştir. 7 günlük sıçan beyninin insanda yeni doğan dönemindeki, 15 günlük sıçan beyninin 1 yaşındaki ve 28-30 günlük sıçan beyninin de 2 yaşındaki çocuğun beyin gelişimine eşit olduğu kabul edilmektedir (Jiang ve ark.,1999). Morimoto ve arkadaşları (1990), 10 günden küçük sıçanların febril nöbetleri çalışmak için yeterince gelişmemiş olduğunu ve nörotransmitter sistemin bazı parametrelerinin gelişmeye devam ederek postnatal 1. ayda yetişkin düzeye ulaştığını, bu nedenle febril nöbet araştırmalarında 1 aydan küçük sıçanların daha uygun olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, GABAerjik sistemin en

önemli maturasyonunun postnatal 2.-3. haftada olduğu ve bu dönemde bu inhibitör sistemin dentate gyrusta tümüyle geliştiği gösterilmiştir (Lubbers, 1985).

Hipertermik nöbet sayısına paralel olarak nöbet sürelerinde artışın gözlemlendiği sonuçlarımız Jiang ve arkadaşlarının (1999) çalışmalarıyla uyumludur. Noyan ve arkadaşları (2001) ise çalışmalarında hipertermik nöbet sürelerinin değişmediğini belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada en fazla 8 hipertermik nöbet uygulanmıştır. Bizim bulgularımızda nöbet sürelerindeki artış 7. nöbetten sonra ortaya çıkmaktadır. Belirtilen çalışmada tekrarlayan nöbetlerle nöbet sürelerinde uzama görülmemesinin sebebi 8. hipertermik nöbetin üzerine çıkmamalarından kaynaklanabilir.

Tekrarlayan hipertermik nöbetlerin ardından daha sonraki febril nöbetlere yatkınlığın artması kindling etkisiyle açıklanmaktadır. Klauenberg ve Sparber (1984), hipertermi kaynaklı nöbetlerin, nöbet tekrarıyla giderek artmasının ve şiddetlenmesinin kindling fenomenuna benzemekte olduğunu belirterek bu durumu "hipertermik kindling" olarak adlandırmışlardır. Ek olarak, 45 °C,'de 4 dk sıcak su uygulamasının kindling için etkili uyaran olduğu bildirilmiştir. Uyarı subkonvulsive olmamasına rağmen nöbet eşiğinin giderek azalması kindling konsepti ile uyumlu bulunmuştur (Zhao ve ark., 1985). Frank ve arkadaşları (1982), tek bir febril konvulsiyonun sıçanların hipokampusunda selektif morfolojik değişikliklerle sonuçlandığını göstermişlerdir. Bu durumun nöbet duyarlılığında artışa sebep olabileceğini bildirmelerine rağmen hipertermik kindling gelişiminden sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.

Diğer taraftan, ailede febril nöbet öyküsünün bulunması ilk ve tekrarlayan nöbetler için risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve genetik çalışmalar bu durumu doğrulamaktadır (Berkovic, 1998; Hirtz, 1997) . Genetik olarak odiojenik nöbete yatkın olan sıçanların Wistar sıçanlara göre hipertermik nöbetlere daha yatkın olduğu ve daha kolay kindled oldukları belirtilmiştir (Zhao ve ark., 1985). Tüm bu veriler sonuçlarımızla birlikte değerlendirildiğinde, geçirilmiş febril nöbetlerin genetik yatkınlıktan bağımsız olarak sonrakilerin gelişimini kolaylaştırdığı söylenebilir.

Ayrıca, sonuçlarımızda WAG/Rij' larin hipertermik nöbet latanslarının Wistar sıçanlara göre daha uzun bulunması, GABAerjik hiperaktivasyonun febril nöbetlere karşı koruyucu bir rol oynamasından kaynaklanabilir.

Febril konvulsiyonlar da GABAerjik sistemin rolünün aydınlatılmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. GABAerjik iletide eksikliğin febril nöbetlerle ilişkili bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Yavru sıçanlar ile yapılan çalışmalar sonucunda, Glutamat dekarboksilaz (GAD) seviyesindeki düşmenin febril konvulsiyonlara duyarlılığı artırdığı tespit edilmiştir (Arias ve ark., 1992).

Bununla birlikte, MSS de major inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın beyin ve serebrospinal sıvı konsantrasyonları arasında yakın bir korelasyon mevcuttur (Loscher, 1979). Tekrarlayan febril konvulsiyon geçiren çocuklarda serebrospinal sıvıdaki GABA konsantrasyonlarının nöbet geçirmeyenlere göre düşük olduğu bulunmuştur (Loscher,1981). Tavuklarla gerçekleştirilen bir çalışmada ise febril nöbet duyarlılığının GABA reseptör agonisti ve GABA transaminaz inhibitörü ile azaldığı gösterilmiştir (Pedder ve ark., 1988; Johnson ve ark.,1985). Ayrıca, GABA transaminaz enzimini inhibe ederek GABA konsantrasyonlarını yükselten bir madde olan γ vinil GABA, tavuk deneysel febril nöbetlerde (Johnson ve ark.,1985) ve insanda kompleks parsiyal nöbet insidansında azalmaya yol açmıştır (Rimmer ve Richens, 1984).

WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetlerin oluşum mekanizmalarına bakıldığında GABAerjik sistemin SWD oluşumunda rol oynadığı görülmektedir. GABAerjik ilaçlar, insanda olduğu gibi WAG/Rij ırkı sıçanlarda da SWD'lerin sayısını arttırmaktadır (Coenen ve ark, 1989). Her ne kadar GABAerjik hiperaktivasyon SWD lerin ortaya çıktığı yetişkin dönemde gösterilmiş olsa da febril konvulsiyonların uygulandığı dönemde de mevcut olabilir. WAG/Rij sıçanların Wistarlara göre PTZ ile oluşturulan jeneralize nöbetlere daha duyarlı oldukları (Ateş ve ark., 1999) ve bu duyarlılık artışının postnatal 15. günden itibaren kararlı bir şekilde devam ettiği gösterilmiştir (van Luijtelaar ve ark., 2000). Tüm bu veriler GABA'nın febril konvulsiyonlarda koruyucu etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

Geçirilmiş Febril Konvulsiyonların Jeneralize Tonik-Klonik ve Absans Epilepsi Üzerine Etkisi

Çalışmamızda, geçirilmiş febril konvulsiyonların sayısı ile paralel olarak yetişkin dönemde PTZ ile oluşturulan jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı eşğin düştüğü ve nöbet süresinin uzadığı izlendi. Geçirilmiş febril konvulsiyonların diğer bir jeneralize epilepsi modeli olan absans epilepsili WAG/Rij grubunda, absans epilepsinin EEG fenomeni olan SWD sayısı ve süresi üzerine değişikliğe yol açmadığı görüldü.

Sonuçlarımız, febril konvulsiyonların limbik nöbetlerin yanı sıra jeneralize tonik-klonik nöbet gelişimi açısından da kolaylaştırıcı bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Geçirilmiş febril konvulsiyonlar ve yetişkinlikte TLE arasındaki ilişkiye dair birçok çalışma mevcuttur. Morfolojik çalışmalar çoğunlukla hipokampus üzerine yoğunlaşmış ve deneysel febril nöbetlerin sonrasında hipokampusda oluşan kısa ve uzun süreli değişiklikler saptanmıştır. Geçirilmiş febril nöbetlerin hücre yapısında fizikokimyasal değişikliğe yol açtığı, hipokampus ve amygdalada seçilmiş nöronal popülasyonun yapısını değiştirdiği bildirilmiştir. Bu tip geçici değişikliklerin nöbetten sonraki 2. haftada belirginleştiği gösterilmiştir (Baram, 1998; Jensen ve Baram, 2000). Ayrıca, hipokampal kesitlerde intrasellüler kayıtlar kullanılarak yapılan çalışmalar sonucunda, hipokampal döngünün eksitabilitesinde nöbetten sonraki 1 hafta içerisinde açıkça belli olan ve yetişkinlikte de devam eden önemli ve kalıcı değişikliklerin varlığı gösterilmiştir (Dube, 2000). Öte yandan, granül hücre ve moleküler tabakadaki yosunlu lif yoğunluğunda nöbetten sonraki 10. günde önemli bir değişiklik olmazken 3 ay içinde yoğunlaştığı ve uzamış febril nöbetler immatur hipokampal formasyonda kalıcı aksonal reorganizasyon ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Baram ve ark., 2003).

Epidemiyolojik veriler, tek ve kısa (15 dk'dan kısa) febril konvulsiyonların yaşamın ilerleyen dönemlerinde epilepsi gelişimindeki rolünün oldukça düşük olduğunu ancak uzamış ya da tekrarlayan febril konvulsiyonların ise önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Geçirilmiş febril konvulsiyonların ilerleyen yaşlarda nöbet duyarlılığına olan etkisini açıklamak amacıyla ağırlıklı olarak limbik nöbet ajanları kullanılmıştır. Kainik asit ve pilokarpin ile yapılan çalışmalarda

geçirilmiş febril nöbetlerin, nöbet sayısına bağlı olarak bu ajanlara karşı duyarlılığı artırdığı ve nöbetin süresini uzattığı gösterilmiştir (Noyan, 2001; Baram ve ark., 2000).

Febril konvulsiyonlarla TLE arasındaki ilişkiye dair pek çok çalışma mevcutken jeneralize epilepsilerle ilişkisi açıklık kazanmamıştır. Biz çalışmamızda jeneralize tonik klonik nöbet modeli olarak PTZ kullandık. Yaşamın erken döneminde uygulanan hipertermik nöbetlerin yetişkin dönemde PTZ ile oluşan nöbet insidansında artışa yol açtığını belirten çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmada sıçanlar, tekrarlayan nöbetlere postnatal 5–20. günler arasında maruz kalmışlar ve 55. günde de konvulsif doz PTZ uygulaması yapılmıştır (McCoughran ve ark., 1982)

Epilepsinin deneysel modelleri, ön beyin ya da beyin sapı orijinli olarak sınıflandırılabilir (Moraes ve ark., 2003). Klonik nöbetler ön beyin yapılarıyla ilişkiyken tonik-klonik nöbetler bu yapıların yanı sıra beyin sapı yapılarını da etkilemektedir (McCown, 1995; Marescaux., 1998; Browning., 1986). PTZ nöbetlerine katılan nöronal yapıları tanımlamak üzere gerçekleştirilen bir çalışmada da, yetişkin sıçanlarda orta doz (40 mg/kg) PTZ uygulamasını takiben oluşan klonik nöbetlerden sonra orta beyin, beyin sapı bölgeleri ve birçok hipokampal alanda, yüksek doz (100 mg/kg) PTZ uygulamasını takiben oluşan tonik-klonik nöbetlerden sonra tüm beyin bölgelerinde c-fos aktivasyonu saptanmıştır (Andre ve ark., 1998). Bu çalışmalar beyin sapı bölgelerinin PTZ'ye bağlı konvulsiyonlar da önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda gözlenen tonik-klonik nöbet eşiğinin düşmesi, önceki çalışmalarda belirtildiği şekilde hipokampal bölgedeki yapısal değişikliklerden kaynaklanabileceği gibi, tekrarlayan febril konvulsiyonların, PTZ nöbetlerine katılan beyin sapı ya da diğer ön beyin yapılarına (gerek nörotransmitter sistemleri etkileyerek gerekse nöronal bağlantıları değiştirerek) kalıcı etkileri aracılığıyla olabilir. Febril konvulsiyonlar jeneralize tonik-klonik nöbet gelişimi açısından kolaylaştırıcı bir faktör gibi görünmesine rağmen bu bulguların diğer nöbet modelleriyle de doğrulanması gerekmektedir.

Öte yandan, sonuçlarımızda geçirilmiş febril konvulsiyonların absans epilepsi üzerine anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı gözlemlendi. Bu, WAG/Rij'larda SWD'lerin postnatal 6. aydan itibaren oluşmasından ya da febril nöbetler ardından

hasar gören beyin yapıların SWD oluşum mekanizmasında rol alan yapılardan farklı olmasından kaynaklanabilir.

Absans epilepsinin EEG fenomeni olan SWD oluşumundan talamokortikal yapılar sorumlu tutulmaktadır ve talamik çekirdekler bu osilasyonun oluşumunda pace maker aktivite göstermektedir. SWD'ler limbik yapılarda ortaya çıkmazken her iki hemisfer korteksi üzerinde ve talamusun lateral parçasında bilateral ve senkron olarak gözlenirler. Absans epilepsilerde inhibitör GABA_Aerjik sistemin aktivitesinin arttığı ve osilasyonların talamik retiküler çekirdeklerde özellikle T-tipi Ca kanalları aracılığıyla başlayarak kortekse yayıldığı kabul edilmektedir (van Luijtelaar ve ark., 1995). Ancak bu olayın talamik nöronlardaki GABA_B aracılı geç inhibitör post sinaptik potansiyeller tarafından tetiklendiği ve RTN de lokalize olan GABA_A reseptörlerinin aktivasyonunun ise rekürrent inhibisyona aracılık ettiği düşünülmektedir. Ayrıca, absans nöbetlerdeki SWD'ler oluşumu sırasında limbik yapıların elektrofizyolojik olarak sessiz bölgeler olduğu gösterilmiştir (Futatsugi ve Riviello, 1998).

İki farklı epilepsi modelinin etkileşimlerinin araştırıldığı bir çalışmada, genetik absans epilepsili olan GEARS sıçanların amigdalarına uygulanan elektriksel kindlinge dirençli oldukları ve kindlingden sonra SDW lerin süre ve sayılarında değişiklik oluşmadığı gözlenmiştir. Jeneralize absans nöbetlerin amigdalanın kindlingi süresince limbik nöbetlerin ikincil jeneralizasyonuna direnç sebebi olabileceği düşünülmüştür. Bu veriler GAERS'lerde SWD ye yol açan mekanizmaların kindling gelişimini etkilerken, amigdaya yapılan kronik uygulamaların absans nöbet üzerine etkili olmadığını düşündürmektedir (Eşkazan ve ark., 2002). Çalışmamızda, bu bulgularla uygun olarak tekrarlayan febril konvulsiyonların SWD gelişimine etkisinin olmadığı gösterildi. Ayrıca bu hayvanların febril nöbet latanslarının yüksek oluşu yukarıdaki çalışmanın bulgularıyla uyumludur.

Hipokampus ve limbik yapıların absans nöbet gelişimindeki katkısının araştırıldığı çalışmalarda, GAERS'lerde hipokampal CA3 bölgesindeki glutamat dansitisenin Wistarlara göre yüksek olduğu bulunmuştur (Sirvancı ve ark., 2003). GEARS'ler ve epileptik olmayan sıçanlar arasında yapılan bir karşılaştırmada ise GAERS'lerin hipokampuslarının CA1 bölgesinin daha yüksek eksitabiliye sahip

olduğu ve GAERS lerin hipokampal entorinal korteks kesitlerinin 4-aminopyridine ile oluşturulan epileptiform aktivite gelişimine daha yatkın olduğu tespit edilmiştir (Armand ve ark.,1999). Yetişkin GEARS' ler da glukoz için lokal serebral metabolik hız, mediodorsal ve ventromedian talamus ve nucleus akumbens dışındaki tüm beyin bölgelerinde Wistarlara göre yüksek kaydedilmiştir. Bu artış SWD lerin kaydedilmediği 4 limbik yapıda da (entorinal ve priform korteks, hipokampus ve bazolateral amigdala) saptanmıştır (Marescaux ve ark., 1998).

Bu veriler temporal yapıların absans nöbetler sırasında elektrofizyolojik olarak sessiz olmalarına rağmen SWD lerin oluşumuna katkıda bulunabileceği düşüncesini desteklemektedir. Bu nedenle febril nöbetlerin neden olduğu hipokampusdaki yapısal değişikliklerin, absans nöbet gelişimini etkilemesi muhtemel görünebilir. Bu konuda ileri tekniklerin kullanıldığı farmakolojik, biyokimyasal ve morfolojik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuçlarımız, geçirilmiş febril konvulsiyonlarının nöbet duyarlılığını arttırdığını göstermektedir. Geçirilmiş febril nöbetlerin sayısı arttıkça nöbete girme latansının azaldığı ve nöbet süresinin uzadığı gözlemlendi. Bu bulgular febril nöbetlerin tekrarının engellenmesine yönelik tedavilerin belirlenmesinde ve geliştirilmesinde diğer rekürren risk faktörleriyle birlikte göz önünde bulundurulmalıdır. Laboratuvarımızda febril nöbetlerin tekrarının önlenmesinde etkin olabilecek uygulamalara yönelik çalışmalar sürdürülmektedir.

Bulgularımız, geçirilmiş febril nöbetlerin, nöbet sayısı ile ilişkili olarak yaşamın ilerleyen dönemlerindeki jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı eşiği düşürdüğünü göstermektedir. Konvulsiyonlar sırasında ortaya çıkabilecek beyin hasarının, yaşamın ilerleyen dönemlerinde epilepsiyi de içeren farklı serebrovasküler hastalıkların patogenezeinde rol oynayabileceği dikkate alındığında, febril nöbetlerin tekrarının önlenmesine dair çalışmalar önem kazanmaktadır. Ayrıca, febril konvulsiyonlar ile limbik nöbetler arasındaki ilişkiye dair çok sayıda çalışma olmasına rağmen jeneralize tonik-klonik nöbetlere yol açan mekanizmalar hakkındaki bilgiler çok net değildir. Geçirilmiş febril nöbetlerin jeneralize tonik-klonik nöbet eğilimini nasıl arttırdığına yönelik mekanizmaların aydınlatılması için çeşitli çalışmalar planlanmaktadır.

Öte yandan, çalışmamızda, febril konvulsiyonlara maruz kalan WAG/Rij sıçanlarda yaşamın ilerleyen dönemindeki absans epilepsi seyrinde, buna bağlı olan SWD sayı ve sürelerinde ve nöbetlerin davranışsal formunda önemli bir değişikliğin bulunmadığı gözlemlenmiştir. Çocukluk çağında görülen absans epilepsinin yaşamın ilerleyen dönemlerinde grand-mal epilepsi tipine ilerleme olasılığı bilinmektedir. Bu gelişim olasılıkla genetik faktörler ya da farklı metabolik değişikliklerle ilişkili olabilir. Bunun açığa çıkarılması için detaylı fizyolojik, histolojik ve biyokimyasal çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

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.* Jun;10(6):2094-106.

ARIAS, C., VALERO, H., TAPIA, R., (1992). Inhibition of brain glutamate decarboxylase activity is related to febrile seizures in rat pups. *J Neurochem.* Jan;58(1):369-73.

ARMAND, V., HOFFMANN, P., VERGNES, M., HEINEMANN, U., (1999). Epileptiform activity induced by 4-aminopyridine in entorhinal cortex hippocampal slices of rats with a genetically determined absence epilepsy (GAERS). *Brain Res.* Sep 11;841(1-2):62-9.

ATES, N., ESEN, N., ILBAY, G., (1999). Absence epilepsy and regional blood-brain barrier permeability: the effects of pentylenetetrazole-induced convulsions. *Pharmacol Res.* Apr;39(4):305-10.

ATES, N., VAN LUIJTELAAR, E.L., DRINKENBURG, W.H., (1992). VOSSEN, J.M., COENEN, A.M. Effects of loreclezole on epileptic activity and on EEG and behaviour in rats with absence seizures. *Epilepsy Res.* Oct;13(1):43-8.

AVANZINI, G., PANZICA, F., DE CURTIS, M., (2000). The role of the thalamus in vigilance and epileptogenic mechanisms. *Clin Neurophysiol.* Sep;111 Suppl 2:S19-26.

AVANZINI, G., VERGNES, M., SPREAFICO, R., MARESCAUX, C., (1993). Calcium-dependent regulation of genetically determined spike and waves by the reticular thalamic nucleus of rats. *Epilepsia.* Jan-Feb;34(1):1-7.

BARAITSER, M., (1983). Relevance of a family history of seizures. *Arch Dis Child.* Jun;58(6):404-5.

BENDER, R.A., DUBE, C., GONZALEZ-VEGA, R., MINA, E.W., BARAM, T.Z., (2003). Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. *Hippocampus.* 13(3):399-412.

BERKOVIC, S.F., SCHEFFER, I.E., (1998). Febrile seizures: genetics and relationship to other epilepsy syndromes. *Curr Opin Neurol.* Apr;11(2):129-34.

BROWNING, R.A., NELSON, D.K., (1986). Modification of electroshock and pentylenetetrazol seizure patterns in rats after precollicular transections. *Exp Neurol.* Sep;93(3):546-56.

CAMFIELD, P.R., (1997). Recurrent seizures in the developing brain are not harmful. *Epilepsia*. Jun;38(6):735-7.

CHEN, K., BARAM, T.Z., SOLTESZ, I., (1999). Febrile seizures in the developing brain result in persistent modification of neuronal excitability in limbic circuits. *Nat Med*. Aug;5(8):888-94.

COENEN, A.M., VAN LUIJTELAAR, E.L., (1987). The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res*. Sep;1(5):297-301

COENEN, A.M., VAN LUIJTELAAR, E.L., (1989). Effects of diazepam and two beta-carbolines on epileptic activity and on EEG and behavior in rats with absence seizures. *Pharmacol Biochem Behav*. Jan;32(1):27-35.

COIMBRA, N.C., FREITAS,R.L., SAVOLDI, M., CASTRO-SOUZA E.N., SEGATO, C., KISHI, R., WELTSON, A., RESENDE G.C., (2001). Opioid neurotransmission in the post-ictal analgesia: Involvement of μ -opioid receptor. *Brain Research*, 903, 216-221.

DANOBER, L., DERANSART, C., DEPAULIS, A., VERGNES, M., MARESCAUX, C., (1998). Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol*. May;55(1):27-57.

DEPAULIS, A., SNEAD O.C., MARESCAUX, C., VERGNES, M., (1989). Suppressive effects of intranigral injection of muscimol in three models of generalized non-convulsive epilepsy induced by chemical agents. *Brain Res*. Sep 25;498(1):64-72.

DODD, P.R., BRADFORD, H.F., (1976). Release of amino acids from the maturing cobalt-induced epileptic focus. *Brain Res*. Jul 30;111(2):377-88.

DREIFUSS F.E., (1990). The epilepsies: Clinical implications of the international classification. *Epilepsia*. 31(suppl3). 3-10

DRINKENBURG, W.H., COENEN, A.M., VOSSEN, J.M., VAN LUIJTELAAR, E.L., (1991). Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res*. Sep;9(3):218-24.

DUBE C., CHEN K., EGHBAL-AHMADI M., BRUNSON K., SOLTESZ I. BARAM T.Z., (2000). Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Ann Neurol*. Mar;47(3):336-44.

DUNCAN, J.S., (1995). Idiopathic generalized epilepsy of childhood and adolescence., *Epilepsy* 2.edn: Hopkins, A., Shorvon, S., Cascino, G., Chapman and Hall Medical Press, London., 423-434

ESKAZAN, E., ONAT, F.Y., AKER, R., ONER, G., (2002). Resistance to propagation of amygdaloid kindling seizures in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia*. Oct;43(10):1115

FRANK, J.E., CHISHOLM, J., KELLOGG, C.K., (1982). Neonatal febrile seizures alter adult hippocampus morphology and benzodiazepine binding. *Soc. Neurosci.Abstr.*8. 613

FUJIWARA, T., ISHIDA, S., MIYAKOSHI, M., SAKUMA, N., MORIYAMA, S., MORIKAWA, T., SEINO, M., WADA, T.,(1979). Status epilepticus in childhood: a retrospective study of initial convulsive status and subsequent epilepsies. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 33(3):337-44.

FUTATSUGI, Y., RIVIELLO, J.J. Jr., (1998). Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain Dev.* Mar;20(2):75-9.

GALE, K., (1988). Progression and generalization of seizure discharge: anatomical and neurochemical substrates. *Epilepsia.*, 28 Suppl 21, 515-534.

GILBERT, M.E., CAIN, D.P., (1985). A single neonatal pentylenetetrazol or hyperthermia convulsion increases kindling susceptibility in the adult rat. *Brain Res.* Oct;354(2):169-80.

GOLDMAN, H., BERMAN, R.F., HAZLETT, J., MURPHY, S., (1992). Cerebrovascular responses to pentylenetetrazol: time and dose dependent effects. *Epilepsy Res.*, Sep;12(3):227-42.

GULEC, G., NOYAN, B., (2002). Arginine vasopressin in the pathogenesis of febrile convulsion and temporal lobe epilepsy. *Neuroreport.* Nov 5;13(16):2045-8.

GULEC, G., NOYAN, B., (2001). Do recurrent febrile convulsions decrease the threshold for pilocarpine-induced seizures? Effects of nitric oxide. *Brain Res Dev Brain Res.* Feb 28;126(2):223-8.

HAMATE-HADDAD, A., ABOU KHALID, B., (1998). Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent febrile convulsions. *Neurology.* 50:917-922

HAUSER, W.A., (1994). The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia.* 35 Suppl 2:S1-6.

HIRTZ, D.G., (1989). Generalized tonic-clonic and febrile seizures. *Pediatr Clin North Am.* 1989 Apr;36(2):365-82.

HIRTZ, D.G., (1997). Febrile seizures. *Pediatr Rev.* Jan;18(1):5-8; quiz 9

HOLTZMAN, D., OBANA, K., OLSON, J., (1981). Hyperthermia-induced seizures in the rat pup: a model for febrile convulsions in children. *Science.* Aug 28;213(4511):1034-6.

INOUE, M., DUYSSENS, J., VOSSEN, J.M., COENEN, A.M., (1993). Thalamic multiple-unit activity underlying spike-wave discharges in anesthetized rats. *Brain Res. May* 28;612(1-2):35-40.

JENSEN, F.E., BARAM, T.Z., (2000). Developmental seizures induced by common early-life insults: short- and long-term effects on seizure susceptibility. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 6(4):253-7.

JIANG, W., DUONG, T.M., DE LANEROLLE, N.C., (1999). The neuropathology of hyperthermic seizures in the rat. *Epilepsia.* Jan;40(1):5-19.

JOHNSON, D.D., WILCOX, R., TUCHEK, J.M., CRAWFORD, R.D., (1985). Experimental febrile convulsions in epileptic chickens: the anticonvulsant effect of elevated gamma-aminobutyric acid concentrations. *Epilepsia.* Sep-Oct;26(5):466-71.

KAYAALP, O., (1995). Antiepileptik ilaçlar., *Tibbi Farmokolcji*, Cilt 2, 7. baskı, Ankara (1995).2027-2053

KLAUENBERG, B.J., SPARBER, S.B., (1984). A kindling-like effect induced by repeated exposure to heated water in rats. *Epilepsia* Jun;25(3):292-301.

KLIOUEVA, I.A., VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., CHEPURNOVA, N.E., CHEPURNOV, S.A., (2001). PTZ-induced seizures in rats: effects of age and strain. *Physiol Behav.* Feb;72(3):421-6.

KNIGHT, M., EBERT, J., PARISH, R.A., BERRY, H., FOGELSON, M.H., (1985). γ -aminobutyric acid in CSF of children with febrile seizures. *Arch Neurol.* May;42(5):474-5.

KNUDSEN, F.U., (2000). Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia.* Jan; 41(1): 2-9

LAKAYE, B., THOMAS, E., MINET, A., GRISAR, T., (2002). The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg (GAERS), a rat model of absence epilepsy: computer modeling and differential gene expression. *Epilepsia.* 43 Suppl 5:123-9.

LIEBREGTS, M.T., MCLACHLAN, R.S., LEUNG, L.S., (2002). Hyperthermia induces age-dependent changes in rat hippocampal excitability. *Ann Neurol.* Sep;52(3):318-26.

LOSCHER, W., (1979). GABA in plasma and cerebrospinal fluid of different species. Effects of gamma-acetylenic GABA, gamma-vinyl GABA and sodium valproate. *J Neurochem.* May;32(5):1587-91.

LOSCHER, W., (1981). Effect of inhibitors of GABA aminotransferase on the metabolism of GABA in brain tissue and synaptosomal fractions. *J Neurochem.* Apr;36(4):1521-7.

LUHMANN, H.J., MITTMANN, T., VAN LUIJTELAAR, G., HEINEMANN, U., (1995). Impairment of intracortical GABAergic inhibition in a rat model of absence epilepsy. *Epilepsy Res. Sep*;22(1):43-51

VAN LUIJTELAAR, E.L., ATEES, N., COENEN, A.M., (1995). Role of L-type calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats. *Epilepsia. Jan*;36(1):86-92.

VAN LUIJTELAAR, E.L., COENEN, A.M., (1988). Circadian rhythmicity in absence epilepsy in rats. *Epilepsy Res. Sep-Oct*;2(5):331-6.

MADEJA, M., MUSSHOF, U., LORA, C., PONGS, O., SPECKMAN, E.J., (1996). Mechanism of action epileptogenic drug pentylenetetrazol on a cloned neuronal potassium channel. *Brain Res.* 722, 59-70.

MAHER, J., MCLACHLAN, R.S., (1995). Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? *Brain. Dec*;118 (Pt 6):1521-8.

MARESCAUX, C., MICHELETTI, G., VERGNES, M., DEPAULIS, A., RUMBACH, L., WARTER, J.M., (1984). A model of chronic spontaneous petit mal-like seizures in the rat: comparison with pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsia. Jun*;25(3):326-31.

MARESCAUX, C., VERGNES, M., LIU, Z., DEPAULIS, A., BERNASCONI, R., (1992). GABA_B receptor involvement in the control of genetic absence seizures in rats. *Epilepsy Res Suppl.* 9:131-9.

MCCAUGHRAN, J.A. JR., SCHECHTER, N., (1982). Experimental febrile convulsions: long-term effects of hyperthermia-induced convulsions in the developing rat. *Epilepsia. Apr*;23(2):173-83.

MCCOWN, T.J., DUNCAN, G.E., JOHNSON, K.B., BREESE, G.R., (1995). Metabolic and functional mapping of the neural network subserving inferior collicular seizure generalization. *Brain Res. Dec* 1;701(1-2):117-28.

MIRSKI, M.A., MCKEON, A.C., FERRENDELLI, J.A., (1986). Anterior thalamus and substantia nigra: two distinct structures mediating experimental generalized seizures. *Brain Res. Nov* 12;397(2):377-80.

MORIMOTO, T., NAGAO, H., SANO, N., TAKAHASHI, M., MATSUDA, H., (1991). Electroencephalographic study of rat hyperthermic seizures. *Epilepsia. May-Jun*;32(3):289-93.

MORIMOTO, T., NAGAO, H., YOSHIMATSU, M., YOSHIDA, K., MATSUDA, H., (1993). Pathogenic role of glutamate in hyperthermia-induced seizures. *Epilepsia. May-Jun*;34(3):447-52.

NAGAKI, S. MINATOGAWA, Y., SADAMATSU, M., KATO, N., OSAWA, M., FUKUYAMA, Y., (1996). The role of vasopressin, somatostatin and GABA in febrile convulsion in rat pups. *Life Sci.* 58(24):2233-42.

NAKAYAN, J., HASSANO, K., IWASAKI, N., (2000). Significant evidence for the linkage of febrile seizures to chromosome 5 q14-q15. *Hum Mol Gene* 9: 87-91
Local cerebral glucose utilization in adult and immature GAERS.

NEHLIG, A., VERGNES, M., BOYET, S., MARESCAUX, C., (1998). Local cerebral glucose utilization in adult and immature GAERS. *Epilepsy Res. Sep*;32(1-2):206-12.

OFFRINGA, M., DERKSEN-LUBSEN, G., BOSSUYT, P.M., LUBSEN, J., (1992). Seizure recurrence after a first febrile seizure: a multivariate approach. *Dev Med Child Neurol. Jan*;34(1):15-24.

PEDDER, S.C., WILCOX, R., TUCHEK, J., JOHNSON, D.D., CRAWFORD, R.D., (1988). Protection by GABA agonists, gamma-hydroxybutyric acid, and valproic acid against seizures evoked in epileptic chicks by hyperthermia. *Epilepsia. Nov-Dec*;29(6):738-42.

PEDDER, S.C., WILCOX, R.I., TUCHEK, J.M., JOHNSON, D.D., CRAWFORD, R.D., (1990). Attenuation of febrile seizures in epileptic chicks by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Can J Physiol Pharmacol. Jan*;68(1) :84-8

PEETERS, B.W., VAN RIJN, C.M., VOSSEN, J.M., COENEN, A.M., (1989). Effects of GABA-ergic agents on spontaneous non-convulsive epilepsy, EEG and behaviour, in the WAG/RIJ inbred strain of rats. *Life Sci.* 45(13):1171-6.

RIMMER, E.M., RICHENS, A., (1984). Double-blind study of gamma-vinyl GABA in patients with refractory epilepsy. *Lancet. Jan* 28;1(8370):189-90.

SAHIN, D., ILBAY, G., ATES, N., (2003). Changes in the blood-brain barrier permeability and in the brain tissue trace element concentrations after single and repeated pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Pharmacol Res. Jul*;48(1):69-73.

SANTUCCI, V., FOURNIER, M., KEANE, P., SIMIAND, J., MICHAUD, J.C., MORRE, M., BIZIERE, K., (1985). EEG effects of i.v. infusion of pentylenetetrazol in rats: a model for screening and classifying antiepileptic compounds. *Psychopharmacology.* 87(3):337-43.

SCARLATELLI-LIMA, A.V., MAGALHAES, L.H., DORETTO, M.C., MORAES, M.F., (2003). Assessment of the seizure susceptibility of Wistar Audiogenic rat to electroshock, pentylenetetrazole and pilocarpine. *Brain Res. Jan* 17;960(1-2):184-9.

SCHEFFER, I.E., BERKOVIC, S.F., (1997). Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain. Mar*;120 (Pt 3):479-90.

- SHINNAR, S., GLAUSER, T.A., (2002). Febrile seizures. *J Child Neurol.* Jan; 17 Suppl 1: S44-52.
- SINGHI, P.D., SRINIVAS, M., (2001). Febrile Seizures. *Indian Pediatr.* Jul;38(7):733-40.
- SIRVANCI, S., MESHUL, C.K., ONAT, F., SAN, T., (2003). Immunocytochemical analysis of glutamate and GABA in hippocampus of genetic absence epilepsy rats (GAERS). *Brain Res.* Oct 24;988(1-2):180-8.
- SLOVITER R.S., (1999). Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia.* 40 Suppl 1:S34-41
- TOTH, Z., YAN, X., HAFTOGLU, S., RIBAK, C.E., BARAM, T.Z., (1998). Seizure-induced neuronal injury: vulnerability to febrile seizures in an immature rat model. *J Neurosci.* Jun 1;18(11):4285-94.
- TSUBOI, T., ENDO, S., IIDA, N., (1991). Long-term follow-up of a febrile convulsion cohort. *Acta Neurol Scand.* Nov;84(5):369-73.,
- VELEZ, L., SELWA L.M., (2000). Seizure disorders in the elderly. *The Lancet,* July, 356, 9226:323-329
- VERITY, C.M., (1998). Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child.* Jan;78(1):78-84.
- VERGNES, M., BOEHRER, A., SIMLER, S., BERNASCONI, R., MARESCAUX, C., (1997). Opposite effects of GABAB receptor antagonists on absences and convulsive seizures. *Eur J Pharmacol.*, Aug 13;332(3):245-55.
- VESTERGAARD, M., BASSO, O., HENRIKSEN, T.B., OSTERGAARD, J.R., OLSEN J., (2002). Risk factors for febrile convulsions. *Epidemiology.* May;13(3):282-7.
- WELLER, A., MOSTOFSKY, D.I., (1993). Ontogenetic development and pentylenetetrazol seizure thresholds in rats. *Physiol Behav.* Apr;57(4):629-31.
- ZHAO D., WU X., PEI Y., ZOU O., (1985). Kindling phenomenon of hyperthermic seizures in the epilepsy-prone versus the epilepsy-resistant rat. *Brain Res.* Dec 9;358(1-2):390-3.
- ZIYLAN, Y.Z, ATES, N., (1989). Age-related changes in regional patterns of blood-brain barrier breakdown during epileptiform seizures induced by pentylenetetrazol. *Neurosci Lett.* Jan 16;96(2):179-84.

ÖZGEÇMİŞ

Özlem AKMAN, 1978 yılında İzmit'te doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İzmit'te tamamladı.

1995–2000 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nde lisans eğitimini tamamladı.

2001 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.

Halen Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.