



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ANATOMİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA PİKROTOKSİN İLE
OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE
ÜZERİNE ELEKTROAKUPUNKTUR'UN ETKİSİ**

HAKAN OCAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. AHMET KALAYCIOĞLU

TRABZON – 2014

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Haluk ULUUTKU

Anatomi Anabilim Dalı Başkanı

.....

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Hakan Ocak'nın hazırladığı "Sıçanlarda Pikrotoksin ile Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Elektroakupunktur'un Etkisi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Ahmet KALAYCIOĞLU

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet KALAYCIOĞLU _____

Doç. Dr. Gülay YEGİNOĞLU _____

Doç. Dr. İsmail ABİDİN _____

Tarih: .../.../201...

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../.... tarih ve

...

sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

24.07.2014

Hakan OCAK

İTHAF

Bu yüksek lisans tezimi, benim bu günlere gelmem için maddi ve manevi hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Danışmanım Prof. Dr. Ahmet KALAYCIOĞLU'na tez boyunca yaptığı katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Çalışmanın planlanması, laboratuvarda uygulanması, dataların analizi ve birçok konuda bilgi ve tecrübesini her zaman benimle paylaşan Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a müteőekkirim.

Laboratuvar çalışmaları esnasında ellerinden gelen her türlü özveriği ortaya koyan Araő. Gör. Metehan AKÇA'ya ve Araő. Gör. Öznur GEDİKLİ'ye teşekkür ederim.

Araő. Gör. Hakan OCAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL ve ONAY

BEYAN

İTHAF

TEŞEKKÜR

TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
KISALTMALAR DİZİNİ	XI
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Epilepsi	6
4.1.1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması.....	6
4.1.1.1. Parsiyel Nöbetler.....	7
4.1.1.2. Jeneralize Nöbetler	7
4.1.1.3. Sınıflandırılmayanlar	8
4.2.Epilepsi Oluşum Mekanizması	8
4.2.1. Hücresel Mekanizmalar	8
4.2.2. Kortikal Yapı ve Epilepsi	9
4.2.2.1.Neokorteks	10
4.2.2.2. Serebral Bağlantılar ve Epileptiform Aktivitenin Yayılımı.....	11
4.2.2.3.Epileptiform Aktivitenin Yayılımı.....	16
4.2.2.4. Nöral Ağlar ve Epilepsi	17
4.3.Epilepsinin Teşhisi Ve Tedavisi	17
4.3.1.Epilepsi Teşhisi.....	17
4.3.1.1. Senkop	17
4.3.1.2. Epileptik Olmayan Psikojenik Nöbetler (EOPN)	18
4.3.1.3. Tonik-klonik Nöbetlere Benzeyen Diğer Durumlar	18

4.3.1.4. Muayene.....	18
4.3.1.5. Tetkikler.....	19
4.3.1.6. EEG.....	19
4.3.1.7. Görüntüleme	19
4.3.2.Epilepsi Tedavisi.....	20
4.3.2.1. İlaç Tedavisi.....	20
4.3.2.2. Farmakolojik Olmayan Tedavi	21
4.4.Akupunktur	23
4.4.1. Geleneksel Çin Tıbbı (GÇT) ve Akupunktur	24
4.4.2. Kanıta Dayalı Akupunktur Nörobiyolojisi	26
4.4.2.1.Ağrı	26
4.4.2.2. Psikiyatrik Durumlar.....	26
4.4.2.3.Felç.....	26
4.4.2.4. Nörodejeneratif Hastalıklar	27
4.4.2.5. Baş Ağrısı	29
4.4.2.6. Epilepsi	29
4.4.3. Fascia ve Akupunktur Mekanizması.....	31
4.4.3.1. Fascia Anatomisi.....	31
4.4.3.2. Fascia Fonksiyonu	32
4.4.4. Akupunktur Noktaları ve Meridyenler	33
4.4.4.1. 14 Ana Meridyen Üzerinde Bulunan Akupunktur Noktaları.....	35
4.4.4.2. Ekstra Meridyenler Üzerinde Bulunan Akupunktur Noktaları.....	44
4.4.4.3. Akupunktur Noktaları'nın ve Meridyenler'in Biyofiziksel Özellikleri.....	45
4.4.5. Akupunktur Noktaları ve Meridyenlerin Bağ Doku İle İlişkisi.....	46
5. MATERYAL-METOD.....	49
5.1. Deney Hayvanları	49

5.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Biçimleri	49
5.3. Deney Grupları	49
5.4. Üretan Anestezisi	49
5.5. Cerrahi İşlem.....	49
5.6. ECoG Kaydı.....	50
5.7. Epilepsi Modeli Oluşturulması	50
5.8. Akupunktur İğnelerinin Yerleştirilmesi.....	50
5.9. EA Uygulaması.....	53
5.10. İstatistiksel Analiz.....	53
6. BULGULAR.....	54
6.1. Kontrol Grubundaki Spike Frekansı Değişimleri	56
6.2. Kontrol Grubundaki Spike Amplitüdü Değişimleri.....	56
6.3. Sham Grubundaki Spike Frekansı Değişimleri	57
6.4. Sham Grubundaki Spike Amplitüdü Değişimleri	57
6.5. SI-6 Grubundaki Spike Frekansı Değişimleri.....	58
6.6. SI-6 Grubundaki Spike Amplitüdü Değişimleri	58
6.7. ST-36 Grubundaki Spike Frekansı Değişimleri.....	59
6.8. ST-36 Grubundaki Spike Amplitüdü Değişimleri	59
6.9. Dazhui Grubundaki Spike Frekansı Değişimleri	60
6.10. Dazhui Grubundaki Spike Amplitüdü Değişimleri	60
7. TARTIŞMA.....	62
8. SONUÇLAR.....	67
9. KAYNAKLAR	68

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Nöbetlerin Sınıflandırılması	7
Tablo 2. Ana Meridyenler	34
Tablo 3. Ekstra Meridyenler	34
Tablo 4. Lung meridian (shoutaiyin feijing)	35
Tablo 5. Large intestine meridian (shouyangming dachangjing)	35
Tablo 6. Stomach meridian (zhiyangming weiijing)	36
Tablo 7. Spleen meridian (zuiyin pijing)	37
Tablo 8. Heart meridian (shoushaoyin xinjing)	37
Tablo 9. Small intestine meridian (shoutaiyang xiaochangjing)	37
Tablo 10. Kidney meridian (zushaoyin shenjing)	38
Tablo 11. Bladder meridian (zutaiyang pangguangjing)	39
Tablo 12. Pericardium meridian (shoujueyin xinbaojing)	39
Tablo 13. Triple energizer meridian (shoushaoyang sanjiaojing)	40
Tablo 14. Gallbladder meridian (zushaoyang danjing)	41
Tablo 15. Liver meridian (zujueyin ganjing)	42
Tablo 16. Governor vessel (dumai)	42
Tablo 17. Conception vessel (renmai)	43
Tablo 18. 8 Ekstra Meridyen	43
Tablo 19. Head and neck (toujing)	44
Tablo 20. Back (bei)	44
Tablo 21. Upper extremities (shangzhi)	44
Tablo 22. Chest and abdomen (xiengfir)	44

Tablo 23. Lower extremities (xiazhi)	45
Tablo 24. Grupların spike frekansı değerlerinin uyarım öncesinde ve uyarım sonrasındaki beşer dakikalık dilimlerdeki değişimi	61
Tablo 25. Grupların spike amplitüdü değerlerinin uyarım öncesinde ve uyarım sonrasındaki beşer dakikalık dilimlerdeki değişimi	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Neokorteksin kortikal tabakaları	11
Şekil 2. Assosiasyon Yolları (Neurofibrae associationis), soldan görünüş	12
Şekil 3. Serebral hemisferlerin frontal ve oksipital loblarından geçen horizontal kesit	14
Şekil 4. Capsula interna ve Tr. pyramidalis	15
Şekil 5. Capsula interna'dan geçen ve onun ana liflerini gösteren horizontal bir kesit	16
Şekil 6. Dazhui noktasının sıçanlardaki ve insanlardaki yerleşimi	51
Şekil 7. ST-36 noktasının sıçan arka ekstremitesi üzerindeki pozisyonu	51
Şekil 8. SI-6 noktasının sıçan ön ekstremitesi üzerindeki pozisyonu	52
Şekil 9. ECoG kaydı esnasında EA uygulaması	52
Şekil 10. EA öncesi ve sonrasında elde edilen ECoG kayıtlarının grup ortalamalarını gösteren traseler	55
Şekil 11. Kontrol grubundan kaydedilen ECoG aktivitesinde meydana gelen spike frekansı ortalama değerlerinin her 5 dakikalık zaman dilimindeki değişimi	56
Şekil 12. Kontrol grubundan kaydedilen ECoG aktivitesinde meydana gelen spike amplitüdü ortalama değerlerinin her 5 dakikalık zaman dilimindeki değişimi	56
Şekil 13. 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un Sham grubunda spike frekansına etkisinin	57

- ortalama değerleri
- Şekil 14.** 80 Hz frekansında, 1 mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un Sham grubunda spike amplitüdüne etkisinin ortalama değerleri 57
- Şekil 15.** 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un SI-6 grubunda spike frekansına etkisinin ortalama değerleri 58
- Şekil 16.** 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dak. süresince uygulanan EA'un SI-6 grubunda spike amplitüdüne etkisinin ortalama değerleri 58
- Şekil 17.** 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un ST-36 grubunda spike frekansına etkisinin ortalama değerleri 59
- Şekil 18.** 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un ST-36 grubunda spike amplitüdüne etkisinin ortalama değerleri. 59
- Şekil 19.** 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un Dazhui grubunda spike frekansına etkisinin ortalama değerleri. 60
- Şekil 20.** 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un Dazhui grubunda spike amplitüdüne etkisinin ortalama değerleri. 60

KISALTMALAR DİZİNİ**Kısaltmalar**

AEİ	Antiepileptik ilaç
BT	Bilgisayarlı Tomografi
EA	Elektroakupunktur
ECoG	Elektrokortikografi
EEG	Elektroensefalografi
EOPN	Epileptik Olmayan Psikojenik Nöbet
fMRI	fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GAD	Glutamik Asid Dekarboksilaz
GÇT	Geleneksel Çin Tıbbı
ILAE	International League Against Epilepsy
İ.c.v.	İntraserebroventriküler
İ.p.	İntraperitoneal
KA	Kainik asid
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
Nuc.	Nucleus
NvU	Nervus vagus Uyarımı
PTZ	Pentilentetrazol
Tr.	Tractus

1. ÖZET

SIÇANLARDA PİKROTOKSİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ELEKTROAKUPUNKTUR'UN ETKİSİ

Bu yüksek lisans tezi çalışmasında, pikrotoksin ile Sprague Dawley cinsi sıçanlarda oluşturulan epileptiform aktivite üzerine Elektroakupunktur (EA)'un etkisinin araştırılması ve bu etkinin periferik sinir sistemi vasıtasıyla gerçekleştiğinin gösterilmesi amaçlandı. Çalışmada, 225-250 g. ağırlığında 10-12 haftalık erkek Sprague Dawley cinsi sıçanlar kullanılarak deneyler gerçekleştirildi. Deney grupları, kontrol, sham(boş nokta kullanımı), Dazhui (DU-14), Zusanli (ST-36), SI-6 (Yanglao) grubu olarak belirlendi. Üretan anestezisi altında elektrotlar yerleştirildikten sonra Elektrokortikografi (ECoG) kaydına başlandı ve kayıtlar esnasında hayvanlara 10 ug/2 uL dozunda pikrotoksin mikroenjeksiyonu yapıldı. Epileptiform aktivitenin oluşması ve kararlı hale gelmesinden sonra deney gruplarında ilgili noktalara, 80 Hz frekansında, 1 mA akım yoğunluğunda ve 5 dakika (dak.) süresince bilateral EA uyarımı yapıldı. ECoG kayıtlarına uyarım sonrasında 1 saat daha devam edildi ve deneyin başlangıcından itibaren toplam kayıt süresi 1.5 saat sürmüştü. Alınan kayıtların EA uyarımı öncesindeki 10 dakikalık dilim ile uyarım sonrasındaki 5'er dakikalık zaman dilimlerinde spike'ların frekans ve amplitüd değerleri hesaplandı. Grupların EA uyarımı sonrası periyotlardaki değerlerinin başlangıç değerlerine göre değişimi istatistiksel olarak analiz edildi. Karşılaştırmalarda sayısal verilere dönüştürülmüş olan elektrofizyolojik kayıtlar SPSS v12.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Bu hesaplamalar yapılırken verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları, normal dağılıma uyuyorlar ise varyanslarının homojen veya heterojen olma durumları incelendi ve birlikte analizi yapılacak grup sayıları da göz önüne alınarak Kruskal Vallis varyans analizi veya ANOVA ve sonrasında Bonferroni post-hoc testi uygulandı. Veriler ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi.

Çıkan sonuçlarda, uygulanan tek seanslık EA uyarımının deney gruplarında kontrol grubuna göre spike'ların frekansında ve amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir değişime yol açmadığı gözlemlendi.

Bu alışma, literatüre göre pikrotoksin modelinde EA'un etkisini inceleyen ilk çalışma olup; bu modelde EA'un etkisinin daha detaylı olarak incelenebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: EA, Deneysel Epilepsi, ECoG, Pikrotoksin, Sıçan

2. SUMMARY

EFFECT OF ELECTROACUPUNCTURE ON PICROTOXIN INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

In this thesis study, we aimed to research possible effects of Electroacupuncture (EA) on picrotoxin induced epileptiform activity of 10-12 week old male Sprague Dawley rats which weight between 225-250 g. Our experimental groups were control, sham, Dazhui, ST-36 (Zusanli) and SI-6. Under urethane anesthesia recording electrodes were inserted and then Electrocorticography (ECoG) recording started. During recording picrotoxin was microinjected in the dose of 10ug/2 ul. After formation and stabilization of epileptiform activity, bilateral EA stimulation was given to the above-mentioned acupuncture points with the following parameters: 80 Hz, 1 mA, 5 minutes. After this stimulation ECoG recording was continued for 1 hour. Recording procedure was lasted for 1.5 hours in total. We compared the basal activity of the interval of 10 minutes prior to EA application with activity of every 5 minutes intervals of post-stimulation period. We considered spike frequency and spike amplitude with this analysis. Electrical activity of post-stimulation period was compared with activity of pre-stimulation period and then existence of any difference between these 5 minutes periods was analyzed statistically. Electrophysiological recordings were transformed into quantitative data and then analyzed with SPSS v12.0 software. Normal distribution of experimental data analyzed and their variances evaluated for any homogeneity or heterogeneity cases if they were distributed normally. Then Kruskal Wallis variance analysis or ANOVA and Bonferroni post-hoc test were applied step by step in this order. Data was mentioned as Mean±Standard Error of Mean (SEM).

According to our results EA stimulation did not cause any statistically significant difference in spike frequency and amplitude on experimental groups in comparison to control group.

According to literature this study was the first one that evaluates effect of EA in picrotoxin induced epilepsy model. More studies are needed for a better understanding of possible effects of EA on this epilepsy model.

Keywords: Antiepileptic Effect, ECoG, EA, Epilepsy, Picrotoxin, Rat

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi bulaşıcı olmayan nörolojik hastalıklar içinde en sık görülen hastalık olup sakatlık ve ölüme sebebiyet veren önemli bir nedendir (1). Dünya çapında 70 milyon insanın epilepsiden etkilendiği tahmin edilmiştir. Düşük ve orta gelir grubundaki ülkelerde epilepsinin görülme sıklığı yüksek gelir grubundaki ülkelerekinden 2 kat daha fazladır (2).

Epilepsi elektrofizyolojik özellikleri göz önüne alındığında aşırı senkronize olmuş nöronal aktivite sonucu ortaya çıkan ve nöbetlerle karakterize olan nörolojik bir hastalık olarak tanımlanabilir (3). Epileptik aşırı uyarılmaya sebep olan birçok faktör vardır. Bunların içerisinde korteks ve hipokampus hücrelerinin kalıtsal veya sonradan edinilmiş membran özellikleri, eksitator ve inhibitör olaylar arasındaki dengenin bozulması, varolan sinaptik bağlantılar/devrelerdeki değişimler ve glial hücrelerin glutamat ve potasyum homeostazını sağlamadaki yetersizlikleri olarak sayılabilir (4).

Epileptik nöbetlere karşı uygulanan mevcut tedavi stratejileri sınırlı olmakla birlikte ciddi yan etkileri olabilmektedir (5). Aslında, nöbetlere sahip hastaların mevcut tedavileri, her bir birey için hangi ilacın daha iyi olduğunu görmek adına çeşitli ilaçların ve/veya bu ilaçların kombinasyonlarının kullanılarak deneme-yanılma stratejisini içermektedir. Bu hastaların 1/3'ü bu ilaçlardan fayda sağlayamamaktadır, bu oran ise toplam hasta sayısı göz önüne alındığında oldukça büyük bir hasta kesimini kapsamaktadır. Cerrahi tedavi belli bazı epilepsi türleri için olumlu sonuçlar verse de, bu tedavi yöntemi pahalı olup bazı yan etkileri mevcuttur ve her hasta için uygun değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde epilepsinin yıllık maliyeti 12.5 milyar Dolar'dır (6). Bu sonuç, epilepsi tedavisinde alternatif ve etkili bir tedaviye ihtiyaç duyulduğunu ortaya koyuyor.

Akupunkturun nöbetleri inhibe ettiğini gösteren hem anektodal çalışmalar, hem de hayvan çalışmaları vardır. Sıçanlarda penisilin ile epilepsi oluşturulmuş bir çalışmada, EA'un olasılıkla hipokampüste nöronal ve indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz transkripsiyonunu azaltarak nöbetleri inhibe ettiği bulunmuştur (7, 8). Teorik olarak EA, serotonin, GABA, veya opioid peptidler gibi inhibitör nörotransmitterlerin salınımını arttırarak epilepsi üzerinde etkide bulunur (9, 10). Bununla birlikte EA'un

Elektroensefalografi (EEG) kayıtları üzerindeki etkisi hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (11, 12).

Günümüzde, bir hayvan modeli tamamen veya kısmen insanlara veya diğer hayvan türlerine transfer edilebilen belli bazı klinik özellikleri gösteriyorsa bu model geçerli sayılmaktadır. Epilepside akut ve kronik epilepsi için modeller bulunmaktadır. Akut epilepsi konvulsiv maddelerin uygulanmasıyla veya elektriksel uyarım ile oluşturulabilir. Kronik epilepsi modelleri daha fazla çaba ve masraf gerektirirler fakat insanlardaki epilepsi patofizyolojisini daha iyi taklit ederler. Her iki model de parsiyel veya jeneralize nöbetler oluştururlar, bununla birlikte epilepsi zamanla tekrarlayan krizlerle karakterize bir hastalık olduğundan sadece bu koşulları oluşturan modeller epilepsinin geçerli modelleri olarak kabul edilirler. Deneysel modeller, oluşturulan nöbet tipine göre sınıflandırılırlar (13).

Deneysel olarak oluşturulan modellerin sayısı 50'den fazla olmakla beraber oluşturulan nöbet modellerini temelde basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler, jeneralize absans nöbetler ve status epileptikus modelleri şeklinde gruplandırabiliriz (14). Kimyasal olarak indüklenen nöbet modellerinde, uygulanan kimyasallar lokal veya sistemik olarak uygulanabilirler. Bu uygulama biçimine göre sınıflandırıldıklarında, lokal uygulanan kimyasalların ya basit parsiyel akut nöbetleri ya da basit parsiyel kronik nöbetleri oluşturduğu, sistemik uygulanan kimyasalların ise kompleks parsiyel veya jeneralize tonik klonik nöbetleri meydana getirdiği söylenebilir (15).

Epilepsi tedavisi ve akupunktur ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, EA'un antiepileptik etkisi olup olmadığını kainik asid (KA) (16-18), pilokarpin (19, 20), pentilentetrazol (PTZ) (21), penisilin (22, 23) gibi maddeler kullanarak çeşitli epilepsi modelleri oluşturup inceleyen birçok çalışma bulunmasına rağmen bu çalışmalar konuyu yeterince aydınlatamamıştır; ayrıca pikrotoksin kullanarak epilepsi oluşturan ve EA'un epilepsiye etkisini inceleyen herhangi bir çalışma mevcut değildir. Sunulan yüksek lisans tezi kapsamında, pikrotoksin ile epilepsi oluşturulan sıçanlara akut olarak uygulanan EA'un epilepsi üzerindeki etkisi incelenecektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Epilepsi

Epilepsi, normal beyin fonksiyonlarının tekrarlayıcı ve tahmin edilemeyen bir şekilde bozulmasıyla ortaya çıkan ve “epileptik nöbet” diye adlandırılan semptomlarla karakterize bir hastalıktır. Epilepsi, tek bir oluşum ile meydana gelen bir hastalık değildir, fakat beynin anormal şekilde fonksiyon görmesine sebep olan birçok faktörün altında yattığı birtakım rahatsızlıkları kapsar.

Nöbetler ve epilepsi en ilkel toplumlarda bile gözlenmiştir. Epilepsiye sahip çoğu bireyin bedeninin başka güçler tarafından ele geçirildiğine inanılmış ve böylece konvulsiyon esnasında kişinin tanrılar tarafından ele geçirildiğini ima eden “nöbet” terimi doğmuştur. Nöbet terimi genel bir tanım olarak, bir grup nöronun anormal şekilde senkron uyarılma oluşturduğu bir periyodu ifade eder. Nöbetler, genelde saniyeler veya dakikalar sürer fakat status epilepticus durumunda daha fazla uzayabilirler. Bu hastalarda, klinik tablolar değişken olabilir ve her nöbet kasılmalarını içermeyebilir.

Epilepsi ve nöbet terimleri farklı anlam taşımaktadır. Nöbet bir semptomdur, epilepsi ise kendiliğinden oluşan ve tekrarlayıcı olan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Eğer bir bireyde bir kez nöbet oluşmuşsa, bu o bireyin epilepsi hastası olduğu anlamına gelmez, herhangi bir başka sebeple de nöbet oluşmuş olabilir. Bu bireylerde bir daha nöbet olmayabilir. Epileptogenez, epilepsi durumunun gelişimine işaret eder ve normal bir beynin nöbetlere yatkın bir hale gelmesine yol açan olayları ihtiva eder (24).

4.1.1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Başlangıç bölgesine göre nöbetler, fokal/parsiyel ve jeneralize nöbetler olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Fokal nöbetler, bir beyin hemisferindeki nöral ağ içinde bulunan bir bölgeden kaynaklanan nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler ise, bilateral olarak yani her iki hemisferde dağılmış bulunan nöral ağlar içindeki bazı noktalardan kaynaklanır. Buna göre, epilepsiler de fokal/parsiyel nöbetlerle veya jeneralize nöbetlerle karakterize olmasına göre fokal (parsiyel), jeneralize ve sınıflandıramayanlar olmak üzere üç gruba ayrılabilir (25).

4.1.1.1. Parsiyel Nöbetler

Eski yıllarda yapılan sınıflandırmaya göre parsiyel nöbetler, nöbet esnasında bilincin kaybolmaması durumunda basit parsiyel, bilincin kaybolması durumunda ise kompleks parsiyel olarak sınıflandırılmışken; 2010'da yapılan düzenlemede bu ayrımın yapılmaması önerilmiştir. Parsiyel nöbetlerin sebepleri arasında anatomik ve/veya fonksiyonel lezyonlar sayılabilir (25).

4.1.1.2. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize epilepsiler, ilk klinik değişimlerin her iki hemisferden kaynaklandığı nöbetlerle karakterize olan epilepsi tipidir. Jeneralize nöbetleri konvulzif olanlar ve konvulzif olmayanlar olarak iki grupta toplayabiliriz. Konvulzif nöbetler grubunda, tonik-klonik nöbetler bulunur; konvulzif olmayan nöbetler grubunda ise absans, myoklonik, klonik, tonik, atonik nöbet tipleri bulunur (25):

Tablo 1. Nöbetlerin Sınıflandırılması

1. Fokal Nöbetler
2. Jeneralize Nöbetler:
a) Tonik
b) Atonik
c) Tonik-klonik
d) Myoklonik:
- Myoklonik
- Myoklonik atonik
- Myoklonik tonik
e) Klonik
f) Absans:
- Tipik
- Atipik
- Özel sendromlu:
- Myoklonik absans
- Gözkapığı seyirmesi
3. Sınıflandırılmayanlar:
- Epileptik spazmlar

4.1.1.3. Sınıflandırılmayanlar

Bu grupta, spazmları fokal, jeneralize veya her iki gruba da girecek şekilde sınıflandırılmayan nöbet tipleri girer.

4.2. Epilepsi Oluşum Mekanizması

4.2.1. Hücresel Mekanizmalar

Epilepsi, öncelikli olarak beyin korteksini etkileyen, tekrarlayıcı ve sebebi bilinmeyen ve nöbet oluşumuna yol açan birtakım moleküler ve hücresel mekanizmalar sonucu ortaya çıkar. Epilepsinin altında yatan sebepler çok çeşitli olmasına rağmen, epileptik nöbet nöronal ağların anormal derecede senkronize hale gelmiş elektriksel aktiviteleri sonucu ortaya çıkar. Bu ise temelde, eksitasyon ve inhibisyon olayları arasındaki dengesizlikten meydana gelir (26).

Eksitasyon ve inhibisyon, nörotransmitterlerin presinaptik nörondan sinaptik boşluğa salınması ve bu nörotransmitterlerin postsinaptik hücrenin membran potansiyelinde bir değişim yaratmasıyla meydana gelir. Nörotransmitterler, hücre gövdesinde sentezlenip aksonun sinaptik terminal denilen kısmına taşınırlar ve burada veziküller içinde depolanarak sinaptik bölgeye yakın bir pozisyonda tutulurlar. Akson terminaline bir aksiyon potansiyeli ulaştığında hücre içine kalsiyum akışı olur ve bu veziküller presinaptik membranla birleşerek içeriklerini sinaptik boşluğa aktarırlar. Nörotransmitterler, postsinaptik hücrede eksitasyon veya inhibisyon oluşturabilirler. Bunu postsinaptik hücrede depolarizasyon veya repolarizasyon oluşturarak meydana getirirler. Farklı hücre tiplerinde çok çeşitli reseptörler bulunduğu için, bir molekül hem eksitator hem de inhibitör etki gösterebilir. Örneğin; asetilkolin, bir hücrede bir tip reseptöre bağlanıp eksitator etki gösterirken; aynı hücrede diğer bir tip reseptöre bağlanıp inhibitör etki gösterebilir. Temel eksitator nörotransmitterler glutamat, serotonin, aspartat, adrenalin ve noradrenalindir. Temel inhibitör nörotransmitterler ise GABA ve glisindir. Dopamin ve asetilkolin çoğunlukla eksitator olmakla beraber inhibitör olarak da etki gösterebilirler. Epileptik olaylarda en fazla etkisi bulunan nörotransmitterler glutamat ve GABA'dır (27).

Merkezi Sinir Sistemin (MSS)'de en yaygın olarak bulunan eksitator nörotransmitter glutamattır. Glutamat beyinde granül hücreleri tarafından sentezlenen bir aminoasittir. İki temel reseptör alt tipini aktive eder. Bunlar iyonotropik reseptörler (NMDA, AMPA, kainat) ile G-protein ilişkili olan ve ikincil mesajcı molekülleri aktive eden metabotropik reseptörlerdir (28).

Glutamat inaktivasyonu, glutamatın nöronal ve glial membranlardaki glutamat taşıyıcıları tarafından sodyum bağımlı bir mekanizmayla hücre içine geri alınmasıyla gerçekleşir. Bu taşıyıcılar glutamati ekstrasellüler ortamdan hızlıca geri alırlar. Herhangi bir beyin hasarı veya rahatsızlığında bu mekanizmalar tersine şekilde işleyebilir ve hücre ölümüne sebebiyet verebilecek şekilde hücre dışı ortamda aşırı glutamat birikebilir. Epilepsi oluşumunda glutamat reseptörlerinin (özellikle NMDA reseptörünün) fazla uyarılması sonucu, hücre içi kalsiyum iyonu yoğunluğunun aşırı artmasına bağlı olarak hücre ölümüne sebebiyet verebildiği tespit edilmiştir. Epilepsi oluşumunda, glutamat bozukluklarından daha çok glutamat reseptörlerinin (özellikle NMDA reseptörünün) fazla uyarılmasının sonucunda hücre içi kalsiyum iyonu yoğunluğunun aşırı artmasına bağlı olarak hücre ölümüne sebebiyet verebildiği tespit edilmiştir (29).

GABA'nın epilepsi ile ilişkisi, GABAerjik inhibisyonun epilepside azalmış olduğu şeklinde ifade edilmiştir (30). Bu durumun sebepleri arasında akson terminallerinden GABA serbestlenmesinin azalması, GABA reseptörlerinin desensitizasyonu ve hücre içi klor birikmesi sonucu iyonik konsantrasyonlardaki değişiklikler sayılmıştır (31).

4.2.2. Kortikal Yapı ve Epilepsi

Cortex cerebri'de bulunan nöron sayısı yaklaşık olarak 14 milyardır. Hücre çeşidi olarak bakıldığında ise üç çeşit nöron bulunmaktadır. Bu hücreler, piramidal hücreler, stellate (granule) hücreler ve fusiform hücrelerdir.

Pyramidal hücreler, şekil olarak bir piramide benzeyip tabanlarından çok sayıda bazal dendrit ve birer aksonları çıkan, tepelerinden ise birer apikal dendritleri çıkan nöron tipidirler. Pyramidal hücreler, cortex'in esas efferent nöronlarıdır. Bu hücre tipinin aksonları hemisferlerin beyaz cevherine uzanım gösterirler. Bu aksonlar, çeşitli beyin bölgelerini birbirine bağlayarak beyin liflerini oluştururlar.

Stellat (granule) hücreler, multipolar nöronlar olup bu şekilleri hücre gövdelerinden bütün yönlere doğru uzanan dendritlerinden kaynaklanır. Bu hücrelerin iki alt tipi vardır: uzun aksona sahip olan Golgi Tip I hücreler ve kısa aksonlu Golgi Tip II hücreler.

Fusiform hücreler ise küçük nöronlardır ve cortex'in en derin tabakalarında bulunurlar. Bu hücreler, bir apikal dendrit ve bir aksona sahiptirler. Ayrıca fusiform hücreler, apikal dendritler dışında çok sayıda dendrite sahiptirler (32).

Bu üç hücre tipine ek olarak cortex cerebri'de, aksonları korteksin yüzeyine paralel olarak uzanan Cajal'ın horizontal hücreleri ve aksonları korteks yüzeyine dik olarak uzanım gösteren Martinotti hücreleri de bulunur.

4.2.2.1. Neokorteks

Embriyonik gelişim sırasında neokorteksi oluşturan hücreler, periventriküler bölgede oluşurlar ve daha sonra asıl bulunmaları gereken bölgeye göç ederler. Neokorteks, en erken oluşan hücrelerin en alt tabakada, daha sonra oluşan hücrelerin ise daha yüzeysel tabakalarda bulunduğu biçimde içten dışa doğru bir gelişim gösterir. Nöronlar olmaları gereken tabakaya ulaştıktan sonra hem yakın bölgelerdeki hem de korteksin ilgili daha uzak bölgelerindeki nöronlarla sinaptik bağlantılar kurarlar. Kortikal fonksiyonların düzgün şekilde işleyebilmesi için bu nöronların doğru bölgeye göç etmiş olması ve nöronlar arası bağlantıların doğru biçimde yapılmış olması gereklidir. Bu gelişim olayları esnasındaki anormallikler, başta epilepsi olmak üzere çeşitli beyin hastalıklarına sebebiyet verebilir (33).

Serebral korteksi oluşturan nöronlar, laminar ve radial bir dizilim ile oldukça mükemmel bir fonksiyonel yapılanma gösterirler. İnsan beyninin korteks yapısı lokalizasyonuna göre, archicortex, mesocortex ve neocortex olarak üçe ayrılmıştır (34).

Neokorteks 6 tabakalı bir yapılanmaya sahiptir (Şekil 1):

I. Lamina molecularis: Bu tabaka, Cajal'ın horizontal hücreleri, Golgi Tip II hücreler ve horizontal hücrelere sahiptir.

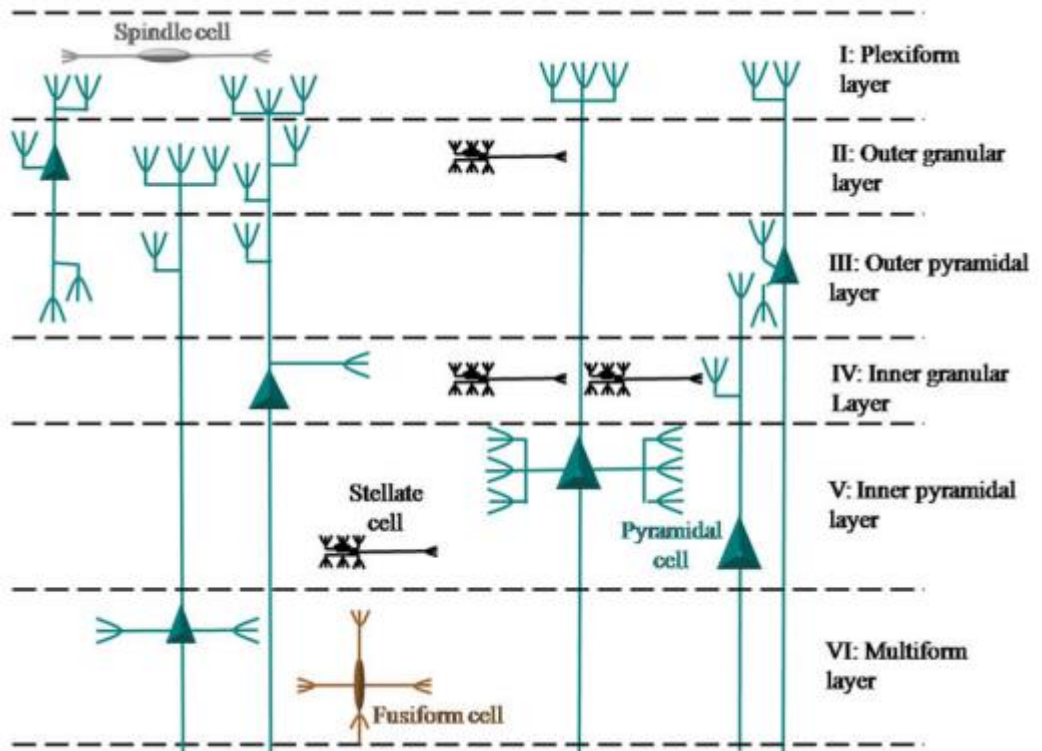
II. Lamina granularis externa: Stellate hücreler ve küçük piramidal hücreler bulunur.

III. Lamina pyramidalis externa: Büyük ve orta pyramidal hücreler ile az sayıda stellate hücreler içerir.

IV. Lamina granularis interna: Bu tabaka, myelinli horizontal hücreler ve çok sayıda stellate hücre ile az sayıda orta ve küçük pyramidal hücreler içerir.

V. Lamina pyramidalis interna: Orta ve büyük pyramidal hücreler ile az sayıda stellate hücreye sahiptir. Bu tabaka, motor kortekste daha kalındır.

VI. Lamina multiformis: Fusiform hücreler ile orta pyramidal hücrelere sahiptir. Bu lamina neokorteksin en derin tabakası olup bu tabakanın derininde cerebral hemisferlerin beyaz cevheri yer alır.



Şekil 1. Neokorteks kortikal tabakaları (34).

Bu kortikal hücre yapılanması yanında diğer bir özellik ise hücre kolonlarının fonksiyonel organizasyonudur. Bu kolonlar vücudun aynı bölgesinden gelen aynı uyarılara yanıt veren ve benzer fonksiyonlara sahip nöronlardan oluşmuşlardır (34).

4.2.2.2. Serebral Bağlantılar ve Epileptiform Aktivitenin Yayılımı

Sinir sisteminin, yaklaşık on milyar hücreden ve nöronlar arası iletişimi sağlayan 60 trilyon sinapstan oluşan kompleks bir hücresel yapısı vardır. Bu nöronlar, kognitif,

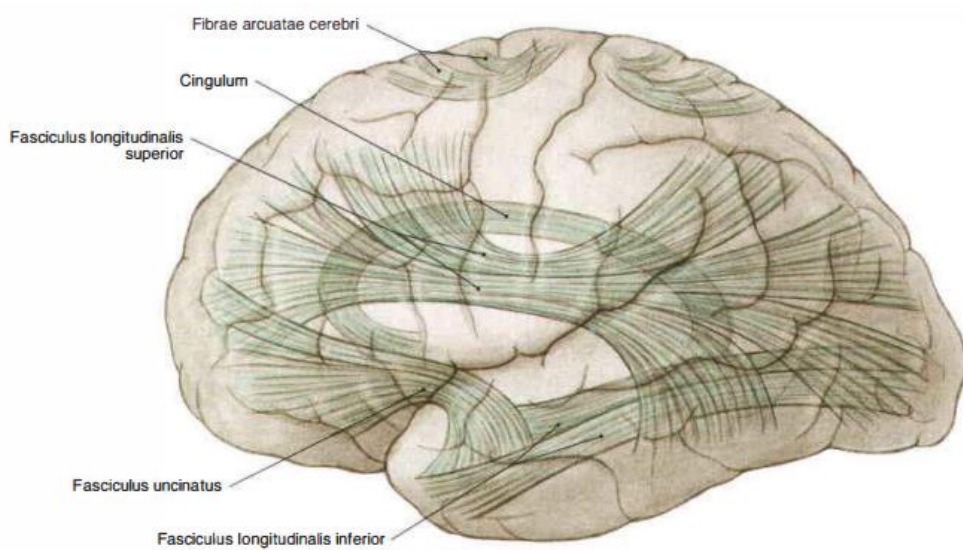
visseral, emosyonel ve soyut mantık işlevlerini bu kompleks yapısı sayesinde gerçekleştirir (34). Serebral hemisferlerin beyaz cevherinde bulunan lifler, bağlantılarına göre assosiyatif, kommissural ve projektif fonksiyon görürler. (35).

I. Assosiasyon Lifleri

Aynı hemisferdeki komşu gyrus'ları birbirine bağlayan kısa liflere Fibrae associationes breves, aynı hemisferdeki daha uzak bölgeleri birbirine bağlayan uzun liflere de Fibrae associationes longus denilir (35).

Fibrae associationes longus, beş gruba ayrılır (Şekil 2):

- a) **Fasciculus uncinatus:** Frontal lob'daki Gyrus orbitalis'i ve Broca'nın motor konuşma merkezini temporal lob'a bağlar.
- b) **Cingulum:** Lobus frontalis ve Lobus parietalis'i Gyrus parahippocampalis'e ve Lobus temporalis'teki diğer komşu yapılara bağlar.
- c) **Fasciculus arcuatus (Fasciculus longitudinalis superior):** Broca'nın motor konuşma merkezini Wernicke sahasına bağlar.
- d) **Fasciculus longitudinalis inferior:** Brodmann'ın 18. ve 19. sahalarını Lobus temporalis'e bağlar.
- e) **Fasciculus fronto-occipitalis:** Frontal ve occipital lobları birbirine bağlar.



Şekil 2. Assosiasyon Yolları (Neurofibrae associationis), soldan görünüş (36)

II. Kommissural Lifler:

Kommissural lifler, farklı hemisferdeki karşılıklı alanları orta hattı çaprazlayarak birbirine bağlayan beyaz cevher lifleridir. En büyükleri corpus callosum olup bu gruptaki diğer beyaz cevher lifleri ise commissura anterior, commissura posterior, commissura habenularum ve commissura fornicis'tir (35).

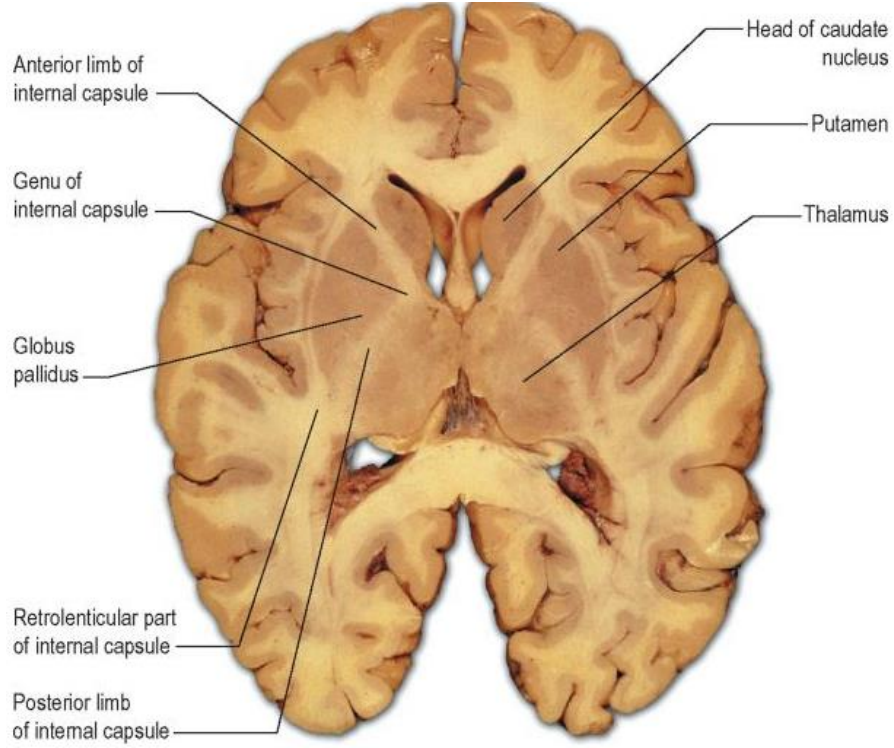
a) **Corpus callosum:** Corpus callosum, fissura longitudinalis'in tabanında yer alıp iki hemisferdeki karşılıklı alanları birbirine bağlar. Sağ ve sol beyin hemisferlerindeki birbirleriyle ilişkili merkezleri birbirine bağlayan kalın myelinli liflerden oluşan bir yapıdır. Corpus callosum, bir hemisfere ulaşan bilginin diğer hemisfere iletilmesinde rol oynayan en büyük ve en önemli yoldur.

b) **Commissura anterior:** Bu yol, limbik sistem ve koku yollarıyla ilgilidir. Her iki hemisferdeki bulbus olfactorius'ları, corpus amygdaloideum'ları ve substantia perforata anterior'ları birbirine bağlar. Ayrıca gyrus parahippocampalis'leri lobus temporalis'e bağlayan lifleri de vardır.

Ayrıca commissura posterior, commissura hippocampi ve commissura habenularum diye kommissural yollar da vardır.

III. Projeksiyon Lifleri:

Projeksiyon lifleri, cortex cerebri'nin daha alt seviye beyin merkezleri ve spinal cord ile bağlantısını sağlayan liflerdir. Bu lifler çok çeşitli corticofugal (cortex cerebri ile daha alt merkezleri birbirine bağlar) ve corticopetal (daha alt merkezleri cortex cerebri'ye bağlar) projeksiyonları içermektedirler. Corticofugal projeksiyon lifleri, her yöne uzanım gösterirler. Liflerin bu şekilde dağılımı corona radiata olarak isimlendirilir. Bu liflerin büyük bir kısmı corpus striatum ve thalamus'a gider. Corona radiata'yı oluşturan lifler, beyin hemisferinin derinliklerinde capsula interna'dan geçer (35).



Şekil 3. Serebral hemisferlerin frontal ve oksipital loblarından geçen horizontal kesit (37)

Capsula interna:

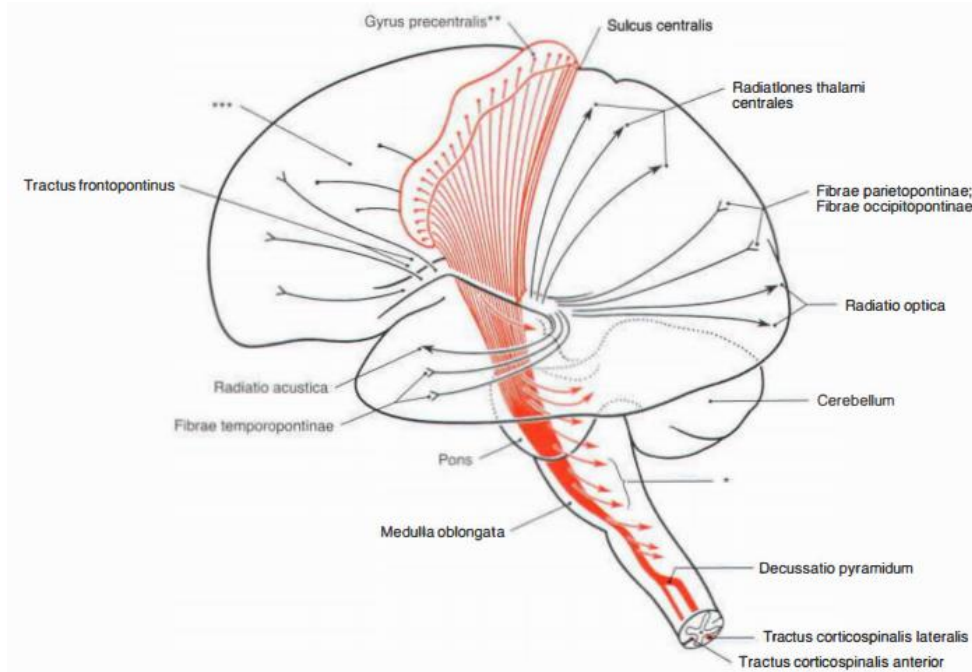
Değişik kısımlarından değişik lifler geçen Capsula interna'nın crus anterior'undan geçen lifler *radiatio thalami anterior* ve *tr. frontopontinus* olarak isimlendirilir. **Radiatio thalami anterior**'u oluşturan lifler, cortex cerebrinin frontal kısmı ile thalamus'un medial ve anterior nucleus gruplarını, hypothalamus'un bazı nucleus'larını ve limbik yapıları birbirine bağlayan liflerdir. Tractus frontopontinus'u ise lobus frontalis'ten başlayan ve nuclei pontis'te sonlanan lifler oluşturur. Nuclei pontis'teki nöronların aksonları, cerebellum'un kontralateral hemisferine gider.

Tr. corticonuclearis'i oluşturan lifler capsula interna'nın genu kısmından geçer. Bu lifler, Brodmann'ın dört numaralı motor sahasını beyin sakındaki kranial motor nucleus'lara bağlar. Capsula interna'nın crus anterior ve genu kısmından geçen lifler ise frontal göz sahasından başlar ve ekstrinsik göz kasları ile ilgili motor nucleus'lara gider.

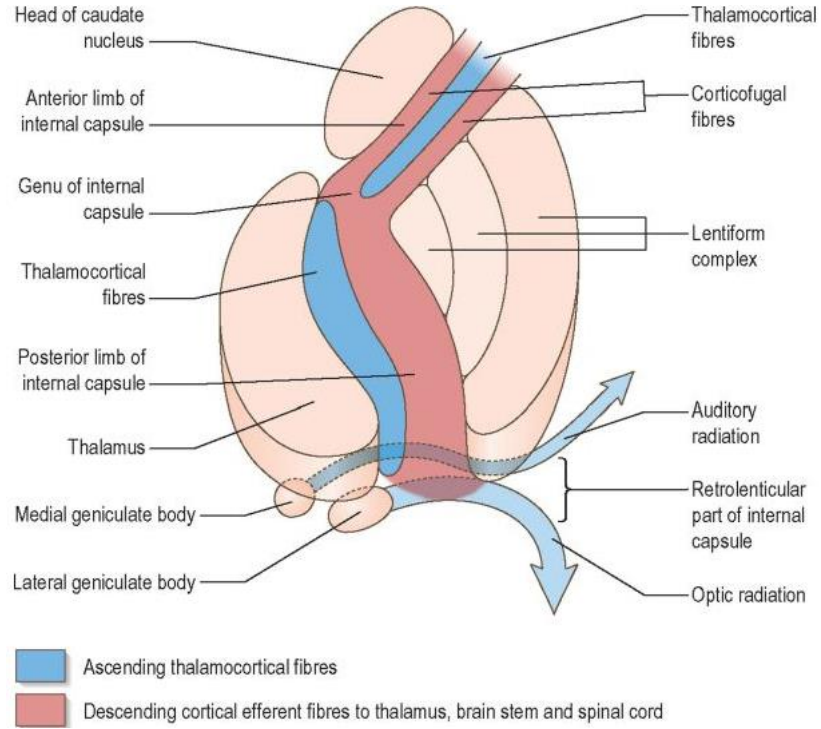
Tr. corticospinalis, capsula interna'nın crus posterior'undan geçer. Bu tractus içinde bulunan lifler crus posterior'ta önden arkaya doğru belli bir dizilim gösterirler. Buna göre önden arkaya doğru üst ekstremité, gövde ve alt ekstremité ile ilgili lifler dizilmiştir. Bu yapılardan başka crus posterior içerisinde, lobus occipitalis'te gözün

motor hareketleri ile ilgili sahalardan gelen lifler, thalamus'un ventral posterior nucleus'undan duyu cortex'ine giden lifler (radiatio thalamica superior, fibrae thalamoparietalis) ve tat duyusu ile ilgili olan thalamus'un ventral posteromedial nucleus'undan başlayarak operculum frontale ile insula'nın ön kısımlarına giden lifler bulunur. Ayrıca crus posterior'da, Brodmann'ın dört ve altı numaralı sahalarından başlayan lifleri, fibrae corticorubrales ve globus pallidus'tan başlayıp fasciculus subthalamicus içerisinde seyreden lifler de vardır.

Capsula interna'nın crus posterior'undan geçen bazı lifler, lobus occipitalis ve lobus parietalis'i pulvinar thalami'ye bağlar. Bunlardan başka *fibrae occipitopontinae*, *fibrae occipitocollicularis*, *fibrae occipitotectalis*, *fibrae parietopontinae* de pars retrolentiformis'ten geçer. Pars sublentiformis'in içinden geçen en önemli lif demeti ise *radiatio acustica* (*fibrae geniculotemporales*)'dir. Bu lif demeti, corpus geniculatum mediale ile işitme merkezi (Brodmann'ın 41 ve 42 numaralı sahaları)' ni birbirine bağlar. Pars sublentiformis içinde, ayrıca *fibrae temporopontinae* ve *fibrae parietopontinae* olarak isimlendirilen lifler de vardır (Şekil 4 ve 5).



Şekil 4. Capsula interna ve Tr. pyramidalis (36)



Şekil 5. Capsula interna'dan geçen ve onun ana liflerini gösteren horizontal bir kesit(37)

Yukarıda bahsedilen üç tip beyaz cevher tipinden başka hem projeksiyon hem de kommissural liflerden oluşan ve *Fornix* olarak isimlendirilen bir yol daha vardır. Fornix, formatio hippocampi'nin en önemli efferent yollarından biri olup; fornix içerisinde bulunan lifler hem daha alt merkezlere gider, hem de karşı hemisfere giderek iki formatio hippocampi'yi birbirine bağlar. Formatio hippocampi ve fornix, yakın hafızanın depolanması ile ilgilidir ve fornix harabiyetinde yakın hafıza ile ilgili problemler ortaya çıkabilir. İnsanda fornix içerisinde yaklaşık 1.2 milyon lif bulunur (32).

4.2.2.3. Epileptiform Aktivitenin Yayılımı

Azalmış inhibisyona bağlı olarak ortaya çıkan epileptiform aktivite ile ilişkili ardıl deşarjlar hipokampal ve kortikal ağlarda 70 mm/s ile 200 mm/s arasında yayılım gösterirler (38). Bu yayılım hızı, aksonun iletim hızından oldukça düşüktür. Bu hız, epileptiform aktivitede yer alan her bir nöronun ateşleme eşiğine gelmesi için gereken entegrasyon zamanı tarafından sınırlanmıştır. Her bir nöronun depolarizasyon hızı birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Bu faktörler arasında, epileptik ağda yer alan inhibitör ve eksitatör bağlantıların gücü ve aksonal uzunluğu gibi faktörler sayılabilir. (26).

Epileptiform aktivite, neokorteksin lamina granularis externa tabakasında sınırlı olmasına rağmen distal kortikal bölgelere de yayılabilir. Bu yayılım, lamina granularis externa tabakasından aynı tabakadaki nöronların dendritlerine ve ayrıca bir üstteki lamina molecularis tabakasına kadar da uzanım gösterebilir (39).

4.2.2.4. Nöral Ağlar ve Epilepsi

Nöral ağlar, anatomik ve fonksiyonel olarak bağlantılı olan, beyinde her iki hemisferde de etkisini gösteren, bir bölgedeki aktivitenin diğer tüm bölgelerdeki aktivitelerden etkilendiği bir takım kortikal ve/veya subkortikal beyin yapıları ve bölgeleri olarak tanımlanır.

Epileptik ağın temel özelliği, ağın bir bölümünde yer alan nöbet aktivitesinin bu ağın herhangi bir bölgesindeki aktivite tarafından etkilenebilmesidir. Bu husus, yukarıda bahsedilen nöbet yayılımı kavramından farklıdır. Bir nöbet, primer nöbet odağı ile anatomik bağlantıya sahip olan çok çeşitli bölgelere veya nöral yapılara yayılabilir. Bu durum epileptik ağdan farklı olarak çok daha fazla bölgeyi içerebilir ve dolayısıyla klinik nöbet tablolarının çeşitlenmesine yol açar (40).

4.3. Epilepsinin Teşhisi Ve Tedavisi

4.3.1. Epilepsi Teşhisi

Epilepsi teşhisi, sadece nöbetlerin teşhis edilmesiyle kısıtlı kalmayıp aynı zamanda epileptik sendromun ve altında yatan etiyolojinin de değerlendirilmesini içerir. Nöbetlerin klinik teşhisi, olayın tanımlanmasından yola çıkılarak yapılır. Bu tanımlama, kişinin öznel deneyimi ve eğer varsa nöbete şahit olan kişinin tanımlaması olabilir. Dikkat edilmesi gereken diğer etmenler ise nöbeti tetikleyici faktörler, herhangi bir uyarıcı semptom, olayın kendi özellikleri, olayın süresi ve nöbet sonrası periyod'dur. Ayırıcı tanıda, senkop ve epileptik olmayan psikojenik nöbetlerin varlığı değerlendirilmelidir (41).

4.3.1.1. Senkop

Senkop, ağrı, güçlü emosyon, dehidrasyon ve sıcakta uzun süre kalma gibi açık bir tetikleyici tarafından ortaya çıkarılan bir durumdur. Kişi aura deneyimi yaşayabilir ve bu deneyim bulantı, görmenin bulanıklaşması, duyma yetisinin bozulması ve dengenin kaybedilmesi hislerini içerebilir. Eğer bu gibi deneyimler yaşanmamışsa veya

tetikleyici bir faktör yoksa teşhis yeniden gözden geçirilmelidir. Kişi genellikle durgun ve sakin veya donuklaşmış gibi görünür. Bilinç kaybı yere düşmeyle sonuçlanır ve vücut katılaştığı veya esnek olabilir. Özetle; düzensiz ani multifokal hareketler ortaya çıkabilir, fakat kişi ayakta durma pozisyonunda olmadığı sürece bu hareketler değişkenlik göstermeksizin 15 saniyeden daha kısa sürer (42). Kişinin oryantasyon ve kooperasyonu bir veya iki dakika içerisinde gerçekleşir, fakat ayakta iken bilinç kaybının yeniden ortaya çıkması senkopa işaret eden güçlü bir belirtidir. Toparlanma çabuk gerçekleşse de kişi uzunca bir müddet kendini bitkin hissedebilir.

4.3.1.2. Epileptik Olmayan Psikojenik Nöbetler (EOPN)

Bu tip nöbetler görünüşte epilepsi nöbetlerine benzerler, fakat tümüyle emosyonlardan kaynaklanırlar. Emosyonel problemlere sebep olan birçok faktör vardır ve bu durum diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi EOPN'e sahip hastalar için de geçerlidir (43, 44).

Bir çalışmada, bu tip nöbetlere sahip hastaların nöbet kontrolünde düşük sonuç aldıkları gösterilmiştir (45). İkinci bir çalışmada, tonik kasılmalar, sarsılma, iradeli hareketlerde kayıp, dil ısırma, EOPN epizodları olmayan ve bu nedenlerle yoğun bakım ünitesine başvuru yapmak zorunda kalmayan hastaların daha az nöbet geçirdiği belirtilmiştir (46).

4.3.1.3. Tonik-klonik Nöbetlere Benzeyen Diğer Durumlar

Hipoglisemik nöbetler, normal epilepsi nöbetlerinden ayırılmalıdır ve kesin endikasyon için nöbet sonrasında kan glukoz seviyesi derhal ölçülmelidir. Bazen çocuklarda ağlama ve nefesini tutma sonrası, morarma ve gevşeyerek tepkisiz hale gelme ve sıklıkla birkaç klonik kasılmalar görülür (41).

4.3.1.4. Muayene

Nöbet geliştiren tüm hastalara tam bir genel muayene yapılmalı ve nörolojik sistem ile kardiyovasküler sisteme özellikle dikkat edilmelidir. Epilepsiye yatkınlık oluşturabilecek herhangi bir durum (tüber skleröz veya SturgeWeber sendromu, hemiatropi gibi) dikkatlice araştırılmalıdır.

4.3.1.5. Tetkikler

Nöbet geçiren hastalarda kan testleri sıklıkla normaldir. Bununla birlikte, anemi senkop oluşumuna yol açabilirken; hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi, alkol alımı ve hipertiroidi nöbetlerle birarada görülebilir. Bu yüzden, tam kan sayımı, böbrek fonksiyonları, kan glükoz seviyesi, kalsiyum, karaciğer fonksiyonu, tiroid fonksiyonlarını incelemek uygun bir yoldur; özellikle de antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımı düşünülüyorsa (çünkü çoğu AEİ karaciğer fonksiyonunu etkilemektedir).

Nöbetlere sahip olduğu düşünülen tüm hastalarda, Elektrokardiyografi kaydı alınmalıdır çünkü kardiyak aritmiler senkop veya nöbet gibi görünebilirler ve yaşamı tehdit edici olabilirler. Bu yüzden, doğru teşhis çok önemlidir; özellikle de bazı AEİ kullanımları kardiyak iletimi etkilediği için buna dikkat edilmelidir (41).

4.3.1.6. EEG

EEG, fokal veya jeneralize epilepsilerde nöbetlerin sınıflandırmasında faydalı olabiliyor. Ancak anormal EEG bulgularının olmaması epilepsinin olmadığını söylemek için kesin ve yeterli bir bulgu değildir.

Nöbetler arası periyotta çekilen EEG'de, epilepsili hastaların % 35'inde epileptik bulgular gözlenirken, % 50'sinde ise bazen epileptik anormallikler gözlenir. Diğer % 15'lik grupta ise herhangi bir anormallik gözlenmez (47). Epilepsisi olmayan insanların yaklaşık % 25'inde EEG kayıtlarında spesifik olmayan yavaş dalga anormallikleri gözlenebilirken, sadece % 0.5' inde gerçek epileptik anormallikler gözlenmiştir (48). Eğer sadece bir nöbet oluştuktan sonra kaydedilen EEG'de hala epileptik anormallikler varsa, yeniden nöbet görülme riski önemli ölçüde artar.

4.3.1.7. Görüntüleme

Nörogörüntüleme, genetik epilepsiye sahip çocuklar dışında fokal başlangıçlı olan veya fokal başlangıçlı olduğu düşünülen epilepsiye sahip tüm kişilerde kullanılmalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT)'de görülemeyen (örneğin, fokal kortikal displazi, kavernom, mesial temporal skleroz) ve epilepsiye sebep olabilecek anormallikleri ortaya koyduğu için genellikle tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte, MRI'nin uygun olmadığı hastalarda (örneğin kalp pili kullananlar), BT kullanmak gerekebilir. Eğer, bir hastaya belirgin şekilde

genetik jeneralize nöbet tanısı konulmuşsa tarama yapmak gerekmeyebilir fakat eğer bu kişinin nöbetleri AEİ tedavisine yanıt vermiyorsa tarama yapılmalıdır.

BT taraması, akut nöbet geçiren hastaya ilk müdahalenin yapılması amacıyla kullanılabilir. Görüntülemenin acil olarak uygulanması gereken bazı durumlar olabilir. Örneğin; fokal intrakraniyal lezyon olabileceği düşünülen hastalarda, yeni fokal veya ilerleyici fokal nörolojik işaretler/bulgular olan hastalarda, yeni fokal başlangıçlı nöbete sahip hastalarda, uzun süreli değişmiş mental duruma sahip kişilerde, HIV enfeksiyonu geçirmiş kişiler ve ateşi yükselmiş olan kişilerde (41).

4.3.2. Epilepsi Tedavisi

4.3.2.1. İlaç Tedavisi

Bromid'ler, 1857'de Charles Locock tarafından nöbetleri kontrol etmek amacıyla kullanılan ilk maddedir. Bu maddenin yan etkileri olmasına rağmen diğer ilaçlara dirençli bazı jeneralize tonik-klonik nöbet tiplerinde ek tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (49).

Phenobarbital (1912), bromidlerden daha az toksik olup uygulaması daha kolaydır ve bu sebeplerden dolayı bromidlerin yerini almışlardır. **Primidone** da aynı ailedendir, fakat antikonvülsan etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Bu maddenin kendi başına antikonvülsan etkisi olduğu gibi metabolitleri olan Phenobarbital ve **phenylethylmalonamide**'in de antikonvülsan etkisi vardır. **Hydantoin** (glycolylurea), ilk olarak 1861'de izole edilmiştir. Kesin mekanizması bilinmemekle beraber tedavi edici etkisini MSS'de anormal nöronal deşarjları baskılayarak ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Hidantoin'ler, phenytoin (Dilantin) ve mephenytoin (Mesantoin)'i içerirler. Phenytoin (5,5-diphenylhydantoin, dilantin; 1938), H. Houston Merritt ve Tracy Putnam tarafından keşfedilmiştir ve ilk keşfedildiği zamanlarda nöbet kontrolünde ilk seçenek olarak veya Phenytoin yetersiz olduğu zaman kullanılıyordu. Bu madde, tonik-klonik ve parsiyel nöbetlerde etkiliydi. 1949'da ninhydrin'e pozitif olan bir madde Roberts ve Frankel tarafından beyin dokusunun kromatografi ile incelenmesi sonucu bulunmuş ve daha sonra bu madde temel inhibitör nörotransmitter olan GABA olarak isimlendirilmiştir (50).

Valproate'ın GABA'yı arttırarak etki gösterdiği düşünülmüştür ve ayrıca mekanizması ortaya atılan ilk ilaçlardan biridir. Bu madde, İngiltere'de 1973'ten

itibaren, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 1978'den itibaren klinik kullanım lisansı almıştır. Metabolizmasının diğer antiepileptik ajanlar tarafından arttırılabileceği düşünülmüştür. 1970'lerde ve 1980'lerde en fazla kullanılan antiepileptik maddeler, **phenobarbital**, **phenytoin** ve **carbamazepine** idi. Fakat daha sonra, gebelik esnasında bu maddelere maruz kalmış yeni doğanlarda bazı majör malformasyonlar, mikrosefali, büyüme gerilemesi, yüzde ve parmaklarda bazı minör anormallikler meydana geldiği gözlemlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1993'de piyasaya sürülen **Gabapentin** (Neurontin), karaciğerde metabolize olmayan ilk AEİ olarak onaylanmıştır. Bu maddenin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (51).

4.3.2.2. Farmakolojik Olmayan Tedavi

Bu tedavi yöntemleri, epilepsi tedavisinde nöbetin hafifletilmesi veya cerrahi rezeksiyon yapılarak genellikle birleşik tedavi olarak uygulanır. Nöbeti ortaya çıkaran lokalize dokunun rezektif cerrahi yoluyla çıkarılması, ilaca dirençli parsiyel epilepsi türleri için özellikle de medial temporal lob epilepsisi için standard bir prosedürdür (52).

Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri arasında cerrahiye ek olarak nörostimülasyon, ketojenik diyet ve tamamlayıcı tıp yöntemleri sayılabilir.

a) Cerrahi

Epilepsi hastalarının yaklaşık % 10-20 kadarı, tıbbi tedaviye rağmen yaşamlarını zorlaştıran ağır nöbetlere sahiptirler. Epilepsisi lokal bir beyin alanından kaynaklanıp dikkatli ve uygun şekilde seçilen hastaların çoğu, bu beyin bölgesi rezektif cerrahi ile çıkarıldığında bu operasyondan fayda görmüşlerdir. Seçilen cerrahi yaklaşım birçok faktörün göz önüne alınmasını gerektirmektedir. Bu faktörler, epileptojenik bölgenin büyüklüğü ve sınırları, MRI bulguları, yapılacak cerrahi rezeksiyonun risk-fayda dengesi ve cerrahi öncesi takip olarak sıralanabilirler.

Cerrahi sonrasında hayat kalitesinin artışında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı sonuçlar elde edilmektedir. Bununla birlikte, cerrahi girişim sonrası klinik öneme sahip cerrahi morbidite görülme sıklığı % 2 oranındadır. Cerrahinin yetersiz kalma sebepleri tam olarak anlaşılammış olsa da bu sebepler arasında epilepsilerin bitemporal, psödotemporal veya extra-temporal yapıda olması, mesial temporal yapıların gerektiği gibi rezekte edilememesi gibi faktörler sayılabilir (52).

b) Nörostimülasyon

Bir grup epilepsi hastası, AEİ'leri maksimum dozlarda kullanmasına rağmen tedaviye direnç söz konusu olabilir. Bu hastalar rezektif beyin cerrahisi için de uygun olmayabilirler. Ayrıca bu hastalarda derin beyin uyarımının, tekrarlayıcı nöbetlerin tedavisinde etkili olduğu gözlemlenmiştir (53). Hayvan modellerinde çeşitli beyin yapıları uyarılarak etkili bir şekilde nöbetlerin baskılandığı gözlemlenmiştir (54-56).

c) Nervus vagus Uyarımı (NvU)

Nervus vagus'un % 80'lik kısmı afferent, % 20'lik kısmı ise efferent liflerden oluşmaktadır (57). Afferent liflerin % 90'ı ve efferent liflerin % 70'i myelinsiz C tipi liflerden meydana gelmektedir (58). Kalan lifler ise myelinli A ve B tipi liflerden oluşmaktadır (57). Efferent lifler, N. vagus'un Nuc. dorsalis'inden köken alırlar ve kalbe, akciğerlere, gastro-intestinal sistem ile diğer karın içi organlara parasempatik innervasyon sağlarlar. Larynx ve pharynx' in çizgili kaslarını innerve eden efferent motor nöronlar ise Nuc. ambiguus'tan köken alırlar. Afferent lifler, reseptörlerden aldıkları visceral duyuları, somatik duyuları ve tat duyusunu MSS'ye iletirler. Bu liflerin hücre gövdeleri, ganglion superius ve inferius'da bulunup Nuc. tractus solitarii 'de sonlanırlar. Nuc. tractus solitarii, direkt veya indirekt olarak Nuc. parabrachialis'e, Nuc. raphealis dorsalis'e, Locus coeruleus'a, hypothalamus'a, thalamus'a, corpus amygdaloideum'a ve hippocampus'a projeksiyon yaparlar. N. vagus'un antiepileptik etkisinin bu projeksiyonlar vasıtasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (59-66).

NvU, rezektif cerrahi için uygun olmayan veya bu cerrahiden olumlu sonuç alamamış epilepsili hastalar için kullanılan nöromodülatör bir tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntem, programlanabilir bir pil tarafından N. vagus'un uzun süreli olarak aralıklarla uyarılmasını içerir. Pil, göğüs duvarında cilt altı dokuya yerleştirilir. Pilin uyarıyı taşıyan kabloları Arteria carotis communis çevresine yerleştirilir. Böylece boyunda N. vagus etrafına sarılmış olur. 19. yüzyılın sonlarında, daha basit sayılabilecek bir N. vagus stimülatörü epilepsiyi tedavi etmek için kullanılmıştır (67).

d) Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet, 1920'lerden itibaren epilepsiyi tedavi etmek amacıyla kullanılan ve çok düşük karbonhidrat, yeterli seviyede protein, yüksek yağ miktarını içeren bir diyettir. Kalori miktarı günlük ihtiyacın % 85-90'ına sınırlanmıştır, sıvı alımı da kısmen

sınırlandırılmıştır (68). Kalori ve sıvı sınırlamasının gerekli olduğu konusunda yeterli kanıt yoktur ve birçok merkez artık kalori ve sıvı sınırlaması uygulamamaktadır. Başlangıçta en fazla reçete edilen ve protein ile kombine edilmiş yağ/karbonhidrat oranı 4/1'dir (69).

Ketojenik diyet uygulanmasıyla vücuttaki karbohidratların azalması sonucunda organizmanın glükoz kullanımı da azalır. Vücutta glükoz yerine, karaciğer tarafından yağ asitleri kullanılarak keton cisimcikleri, beta-hidroksibütrat ve asetoasetat üretilir. Ketojenik diyetle, nöronlar tarafından glükoz yerine keton cisimcikleri temel enerji kaynağı olarak kullanılır (70). Günümüze kadar yapılan ketojenik diyet araştırmaları, ya direkt keton cisimcikleri ile ya da glükoz oksidasyonunun azalması sonucu ortaya çıkan metabolik değişikliklerle ilgili olmuştur. Epilepsinin diyet ile tedavisini araştıran ilk klinik çalışmalar, ketozisi nöbetten korunma ile ilişkilendirmişler ve keton cisimciklerinin enjekte edilmesinin antikonvulsan etki oluşturduğunu göstermişlerdir (71-73).

e) Tamamlayıcı Tıp

AEİ alımı, cerrahi veya tıbbi cihaz implantasyonu gibi yöntemleri kullanmalarına rağmen nöbetlerinde iyileşme olmayan hastaların büyük çoğunluğu tamamlayıcı tıp yöntemlerine yönelmektedirler. Tamamlayıcı tıp yöntemlerinden en sık kullanılanı akupunkturdur. Diğer destekleyici tedaviler ise yoga, diyet, aromaterapi, masaj terapisi ve bitkisel tedavilerdir. Elektrik akımları ve yapay elektromanyetik alan kullanımı gibi yöntemler de epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca rahatlama terapisi, kognitif-davranışsal terapi, EEG, biyogeribildirim ve eğitici girişimler de epilepsi tedavisinde nöbet frekansını azaltmada veya yaşam kalitesini arttırmada tek başına veya diğer yöntemlerle kombinasyon şeklinde kullanılabilir (74).

4.4. Akupunktur

Akupunktur, insan vücudunda meydana gelen sağlık sorunlarını tedavi etmek amacıyla bilimsel çalışmalar ve araştırmalar sonucu tesbit edilmiş deri üzerindeki belli noktaların iğne, lazer, ısı, elektrik vb. yöntemler ile uyarılmasıdır. Bu tedavi yönteminin etki mekanizması periferik ve santral sinir sistemi yolu ile otonom sinir sisteminin aktive edilmesi ile gerçekleşir. Akupunkturu Geleneksel Çin Tıbbı (GÇT) 'nın temel

parçası olarak öngören ve milattan önce 500-300 yılları arasında derlenen ilk tıbbi belge, ‘Huangdi-Neijing’ tarafından yazılmıştır (75).

Akupunkturun, Çin’den Kore ve Japonya’ya geçişi 6. yüzyılda gerçekleşmiştir (75). Avrupa’ya ulaşması ise 1700’lü yıllarda meydana gelmiştir. Akupunkturun Avrupalı hekimler tarafından bir tedavi yöntemi olarak kabul görmesi ise 1800’lü yıllarda olmuştur. Britanya’lı birkaç hekim, akupunkturu Çin teorilerini kullanmadan sadece ağrıyan vücut bölgesine iğneler batırmak vasıtasıyla uygulamışlardır (76). Avrupa’da akupunkturun daha geniş çevrelerde kabul görmesi ise George Soulie’ de Morant’ın 1950’de akupunktur ile ilgili yaptığı çalışma sonucunda fizyoloji alanında Nobel Ödülü’ne aday gösterilmesi ile gerçekleşmiştir (77). Britanya’da 1959’da “The Medical Acupuncture Society” adlı kurum kurulmuştur. Bununla birlikte, akupunkturun batı toplumunun dikkatini çekmesi, 1971’de batılı bir medya mensubunun Pekin’de akupunktur ile başarılı bir şekilde tedavi edilmesiyle olmuştur (78).

Akupunktur ile ilgili yapılan çalışmalar ve tedavi ile ilişkili olarak elde edilen önemli bulgular neticesinde Dünya Sağlık Örgütü 1979’da, akupunkturu tıbbi bir uygulama olarak ilan etmiştir (79).

4.4.1. Geleneksel Çin Tıbbı (GÇT) ve Akupunktur

GÇT’ a göre tedavi, vücutta ve evrende bulunduğu inanılan; Yin ve Yang olarak adlandırılan iki temel gücün ilişkisine dayandırılır. Teorik olarak, sağlıklı olmak için insani güçlerin ve doğal güçlerin dengede olması gerekmektedir. Modern tıbda bunun karşılığı “homeostasis”dir. GÇT’ a göre, Yin ve Yang’ın yanında beş element teorisi de mevcuttur. Akupunktur felsefesi, vücuttaki 12 adet meridyen denilen bugünkü karşılığı ile myofasyal bantlar ile uyumlu anatomik yapılar ile uyarının taşındığını belirtmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu meridyenler vücuttaki myofasyal bantların seyrine birebir uymaktadır.

GÇT’nin temel kavramlarından birisi de vücutta dolaştığı ve yaşamın devamlılığını sağladığı “Qi” dir. Günümüz tıp bilimine uyarladığımız da bu vücudun elektriksel aktivitesinin yani canlılığın ve yaşam aktivitesinin eşdeğer göstergesidir. Qi, teorik bir vücut enerjisi olup meridyen kanalları üzerinden akmaktadır. Qi’deki bozuklukların hastalığa sebep olan temel faktör olduğuna inanılır ve akupunktur hekimleri bu myofasyal bantlar yani meridyenler üzerinde bulunan akupunktur

noktalarına iğneler batırarak bu bozuklukları düzeltmeye çalışırlar (80).

1972’de National Institutes of Health, akupunkturun araştırılması için ilk kaynağı sağlamıştır. Bu çalışma, akupunkturun gerçek bir etkisi olduğunu ve iğnelerin tek başına ağrıyı azaltmasıyla birlikte bu iğnelere elektrik akımı uygulanmasının istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde ağrıyı daha fazla azalttığını göstermiştir (81).

Son 20 yılda yapılan uluslararası araştırmalarla, GÇT’da kullanılan meridyen hipotezi sorgulandı. Meridyenlerle ilgili fikirler, bu araştırmalar ile bazı yönlerden desteklendiler fakat modern nörobiyoloji bilgileri dahilinde yeniden formüle edildiler. Yapılan bazı araştırmalar sonucunda, belli bir vücut noktasına batırılmış bir iğnenin sabit bir biçimde çevirilmesiyle, enerji veya elektrik akımı yoluyla uyarım verilmesi sonucu, MSS’de bazı nöropeptidlerin gen ekspresyonunun uyarıldığı anlaşılmıştır. Bu araştırmalarda kullanılan bu vücut noktaları, sinir liflerine veya sinir köklerine yakın noktalar idi. Kullanılan noktalar, bilateral olarak simetrik idiler ve elektriksel özellik bakımından çevre dokudan farklılık göstermekteydiler (82). Bu noktalar, yaygınca kullanılan 80 nokta olup çoğunluğu sinir terminallerinin kaslarla sinaps yaptığı motor noktalar idiler (83). İğne akupunkturunu savunan araştırmacılar, ağrının azalmasının sebebini mevcut doku hasarı veya iğne batırılması sonucu oluşan sirkülasyon, ısı ve kimyasal faktörlerdeki değişimler olarak yorumlamışlardır (84). Bir kasın insertion (sonlanma) yaptığı noktaya, akupunktur iğnesinin sürekli ve kuvvetlice çevirilerek derin şekilde batırılması, spastisiteyi, yaralanma sonucu oluşan nöropatiyi ve aşırı hassasiyeti ortadan kaldırır. İğne batırılması sonucu oluşan ilk yanıt, kas içerisindeki primer duysal nöron terminalinin uyarılması ile ortaya çıkmış olup bu yanıt “De Qi” olarak isimlendirilmiştir. Bu uyarım sonucunda medulla spinalis’e, mesencephalon’a ve cortex’e mesajlar gönderilir. Mesaj hypothalamus’a ulaştığında adrenokortikotropik hormon salınımı uyarılmış olur. Astım ve artirit rahatsızlıklarının akupunktur tarafından tedavi edilmesi, glukokortikoidlerin nihai salınımı ile açıklanmıştır (85).

1973’te, Pert ve Snyder MSS dokusunda opioid reseptörlerin varlığını gösterirken Kosterlitz ve Hughes domuzların beyinde enkefalinlerin varlığını keşfetmişlerdir (86, 87). Bu çalışmalar, kimyasal anestezi mekanizması hakkında bazı ipuçları ortaya koymuş oldular. Bir araştırmacı, laboratuvar ortamında bir tavşanda EA analjezisi oluşturup; bu tavşanın beyin omurilik sıvısından bir örneği henüz hiçbir işleme maruz kalmamış normal bir tavşana enjekte ettiğinde bu ikinci tavşanda da anestezi oluştuğunu

gözlemlemiştir. Bu sonuçlar bize sinir sisteminde kimyasal maddelerin analjeziden sorumlu olduğunu göstermiştir (88).

4.4.2. Kanıta Dayalı Akupunkturun Klinik Uygulamaları

1997 yılında gerçekleştirilen National Institutes of Health/Office of Alternative Medicine ortak toplantısı sonucunda yayınlanan bildiri de akupunkturun, cerrahi sonrası ve kemoterapi sonrası ortaya çıkan bulantı ve kusma tedavisinde, hamilelik bulantılarının tedavisinde ve cerrahi sonrası ortaya çıkan diş ağrısı tedavisinde etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Bu panelde ayrıca akupunkturun, bağımlılık, felç, baş ağrısı, menstrüel kramplar, epikondilit, fibromyalji, bel ağrısı, karpal tünel sendromu ve astım gibi birçok ağrılı rahatsızlığın tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (89).

4.4.2.1. Ağrı

EA'un ağrı kontrolünde etkili bir yöntem olduğunu gösteren en yaygın kanıt, cerrahi işlemler için analjezik olarak kullanılmasıdır. Cerrahiden 30 dakika önce yapılan EA uyarımı, kullanılacak kimyasal anestetik madde ihtiyacını % 50 oranında azaltmaktadır. Bel ağrısı, artrit, myofasyal rahatsızlıklar, migren ve diğer ağrılı durumlarda ağrının modülasyonunda veya eliminasyonunda klinik açıdan % 70 başarı sağlanmıştır (90, 91).

4.4.2.2. Psikiyatrik Durumlar

EA, posttravmatik stres bozukluğuna sahip hastaları tedavi etmek amacıyla da başarıyla kullanılmıştır. Anksiyeteyi tedavi etmek için EA ile kombine bir şekilde koşullama yönteminin kullanılması da kabul gören bir yöntem olmuştur (80).

Birçok ülkede, EA depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu yöntemde, 30 dakikalık periyodlarda günde iki defa uyarım verilmektedir (92). Hastahanedeki yatarak tedavi gören ve terapötik dozda Amitriptyline kullanan hastalarla yapılan bir karşılaştırma çalışmasında, EA kullanan grupta ilaca bağlı oluşabilecek yan etkilerin olmamasının da ötesinde tedavi anlamında olumlu cevaplar gözlenmiştir (93).

4.4.2.3. Felç

Randomize ve kontrollü olarak yapılan bir çalışmada, EA'un akut felç semptomları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, başlangıç semptomları son 36 saat içinde başlamış olan 30 hasta rastgele iki gruba ayrılmış olup bir grup

sadece klasik tedavi alırken; diğer grup bu tedaviye ek olarak akupunktur tedavisi almıştır. Dört haftalık tedavi süresince haftada üç kez akupunktur uygulaması yapılmış olup sonraki süreçte hastalar üç ay takip edilmiştir. Çalışma sonucunda, akupunktur tedavisi alan hastalarda diğer gruba göre anlamlı derecede olumlu fark bulunmuş olup; bu sonuç en fazla 28. ve 90. günlerde gözlemlenmiştir. Bu olumlu etkinin, nörolojik skorlaması düşük hastalarda daha da etkin ve tedavi edici olduğu gözlenmiştir (94).

Randomize ve kontrollü olarak yapılan başka bir çalışmada, iskemik felcin ilk semptomlarını gösteren hastalarda klasik tedavi alanlar ile ek olarak EA uyarımı yapılanlar karşılaştırılmıştır. Bu hastalara, bir ay içerisinde sekiz seans dönüşümlü olarak 3 Hz - 15 Hz arasında EA uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, klasik tedaviye ek olarak EA uyarımı alan hasta grubunun diğer gruba göre motor fonksiyonlarında daha iyi bir iyileşme süreci gösterdikleri gözlenmiştir (95).

Şiddetli hemiplejik semptomlara sahip 78 hasta üzerinde yapılan bir duysal uyarım çalışmasında, felç başlangıcından 10 gün sonraki dönemde hastalar rastgele olarak iki gruba ayrılmışlardır. Birinci gruptakilere (40 hasta), günlük fizyoterapi uygulanırken; ikinci gruptaki hastalara (38 hasta) fizyoterapi ile kombine bir şekilde 10 hafta süresince haftada iki kez 30 dakika boyunca 2-5 Hz frekansında EA uyarımı verilmiştir. Çıkan sonuçlarda, ikinci gruptaki hastaların birinci gruptakilere göre daha hızlı bir iyileşme gösterdikleri ve ayrıca dengede, günlük yaşam aktivitelerinde ve yaşam kalitesinde daha fazla artış gösterdikleri tesbit edilmiştir (96).

4.4.2.4. Nörodejeneratif Hastalıklar

a) Alzheimer Hastalığı ve Demans

Akupunktur tedavi yönteminin nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer da da faydalı olduğu bazı çalışmalar ile ispat edilmiştir. Bir çalışmada, EA tedavisi alan 26 Alzheimer hastasında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanılarak beyindeki değişiklikler incelenmiştir. EA tedavisinde, anod noktası olarak Shenmen HT7 ve katod noktası olarak ta ST36 akupunktur noktası kullanılmıştır. Diğer bir uygulamada ise anod noktası olarak ST40=mid 40 ve katod noktası olarak ta Taixi (K13) noktası kullanılmıştır. Çıkan sonuçlarda, sağ hemisferin gyrus hippocampalis ve insula bölgelerinde, sol hemisferin ise parietal ve temporal loblar'ında aktivite artışı gözlenmiştir. Beynin bu bölgeleri, hafıza ve lisan gibi kognitif yeteneklerle ilgilidir. Bu

da bize akupunkturun bu çalışmada kullanılan akupunktur noktalarına uygulanması sonucunda Alzheimer hastalarında yararlı bir etki ortaya çıkardığını göstermektedir (97).

Demans hastalarında uygulanan akupressur sonrası, hastaların ajite davranışlarında azalmalar olduğu gözlenmiştir. Uygulama, 5 dakikalık ısınma egzersizinden sonra 2 dakika boyunca Fengchi (GB20), Baihui (GV20), Shenmen (HT7), Neiguan (PC6) ve Sanyinjiao (SP6) noktalarına dört hafta boyunca haftanın beş günü olacak şekilde günde iki defa uygulanmıştır (98).

b) Parkinson

Yapılan bazı çalışmalarda akupunkturun Parkinson hastalığında bazı olumlu etkileri olabileceği yönünde sonuçlar çıkmıştır. Bir çalışmada, vücuttaki veya scalp üzerindeki akupunktur noktalarına beş-sekiz hafta boyunca haftada iki defa bir saatlik sürede akupunktur uygulanması Parkinson semptomlarını iyileştirmese bile uyku kalitesinde ve dinlenme durumunda bazı iyileşmelere yol açmıştır (99). fMRI yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda, Yanglingquan (GB34) noktasına akupunktur uygulanması motor fonksiyonlarda iyileşmeye yol açacak şekilde putamen'in bazı kısımlarında ve primer motor kortekste aktivasyonlara yol açmıştır (100).

Pozitron Emisyon Tomografisi kullanılarak yapılan bir çalışmada, beş hafta boyunca uygulanan scalp akupuncturu ve Madopa terapisi Parkinson hastalığına sahip beş hastada glükoz metabolizmasında artışa neden olmuştur (101). Başka bir çalışmada, levadopa kullanımına ek olarak; beş hafta boyunca scalp EA uygulaması hemisferik bölgesel kan akımını arttırmışsa da bazal gangliyonlarda striatal dopamin taşıyıcısı yoğunluğunda herhangi bir değişime neden olmamıştır (102).

Parkinson ile ilgili yapılan akupunktur çalışmaları göz önüne alındığında, EA' u da içerecek biçimde uygulanan akupunkturun Parkinson hastalarında motor fonksiyonlarda veya günlük yaşam aktivitelerinde tam bir iyileşme sağlamasa da beyin dokusunda kan akımını ve glikoz metabolizmasını artırarak zihinsel yeteneklerdeki gerilemeyi yavaşlattığı söylenebilir (103).

4.4.2.5. Baş Ağrısı

Yapılan araştırmalarda, akupunkturun özellikle GB20 ve EX-HN5 noktalarına en az 10 hafta boyunca ve haftada iki defa 30 dakika uygulanması ile migren tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (104, 105). 480 migren hastası üzerinde yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, EA tedavisi alan hastaların tedavilerinin 13-16. haftasında yalancı iğneleme (sham=akupunktur noktası olmayan yerlere iğne batırmak) yapılan hastalara göre anlamlı derecede iyileşme hali gözlenmiştir. Bu çalışmadan akupunkturun migrende klinik olarak tedavide etkili olduğu ortaya çıkmıştır.(106). Yang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kronik migren hastalarında BL2, EX-HN5, EX-HN-3 ve GB20 noktalarına akupunktur uygulanmıştır. Bu hastaların ilaç tedavisi alan hastalara göre migren bulguları azalmıştır(107).

2317 hastayı içeren ve 11 klinik denemenin sonuçlarının incelenmesiyle oluşturulan bir takım çalışmalara göre, akupunktur gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde etkili bir yöntemdir. Diğer bazı çalışmalarda, gerilim tipi baş ağrısının frekansını ve şiddetini azaltma açısından akupunktur tedavisinin sham akupunkturdan çok daha olumlu sonuçlar ortaya çıkardığı gözlemlenmiştir (108, 109).

4.4.2.6. Epilepsi

Akupunktur yöntemi kullanarak yapılan bazı çalışmalarda, akupunkturun epilepsi üzerinde olumlu bir etkisi bulunmadığına dair bazı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Örneğin; tedavisi g epilepsiye sahip hastalarda akupunkturun sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde iyileştirici bir etkisi bulunmadığı gözlemlenmiştir (110). Cochrane grubu tarafından oluşturulan bir derlemede, epilepsi üzerinde akupunkturun tedavi edici etkinliğini kanıtlamak için yeterli veri bulunmadığı, bunun sebebinin de yapılan çalışmaların yöntemsel olarak kalite seviyesinde düşüklük olduğu ifade edilmiştir.(111).

Ancak yapılan başka çalışmalarda EA'un epilepsi tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir. Burada temel felsefe otonom sinir sisteminin bir parçası olan Nervus vagus'un uyarılması ve bunu takiben otonomik olarak oluşan beyin aktivasyonunda azalmadır. Bu amaçla medikal sektör "vagal nervus stimulasyonu" amaçlı piller üretmiştir ve bunlar kullanılmaktadır. Ancak pil yerine doğru akupunktur noktalarının uyarımı ile Nervus vagus uyarıldığında da aynı etki sağlanabilir. Bu uyarıların gittiği ana merkez Nucleus tractus solitarii denilen çekirdektir. Burası kafa derisi, yüz, kulak

ve baş boyun bölgesinin afferent duyularının toplandığı yerdir. Epilepsi ataklarında istediğimiz zaten parasempatik bir uyarı ile beyin deşarjlarını kontrol altına almaktır (112, 113). Bir çalışmada, Zusanli (ST36) noktasına bilateral olarak yapılan 2 ve 100 Hz'lik EA uyarımlarının nabız sayısını azalttığı ve bu sonuca göre de bu noktaya uygulanan EA'un parasempatik aktiviteyi tetikleyebileceği gözlemlenmiştir (114). Diğer bir çalışmanın sonuçlarına göre araştırmacılar, kulak akupunkturunu ile parasempatik sistemi aktive ederek epileptik nöbetlerin azaltılabileceğini belirtmişlerdir. Burada etkili olan mekanizma, Nuc. tractus solitarii uyarımı üzerinden parasempatik aktivitede artış sağlanabileceği ve bunun sonucunda epilepsi patogenezinde rol alan yapıların baskılanabileceğidir. Bu yolak ise kolinerjik sistemin aktive olması üzerinden etkili olur (115).

Hayvanlar üzerinde deneysel epilepsi modelleri oluşturularak gerçekleştirilen ve akupunkturun epilepsi üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışmada da olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Taurinin KA ile tetiklenmiş epilepsideki rolü ve EA'un taurin yetersizliğine sahip Sprague Dawley cinsi sıçanlardaki anti-konvulsiv etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, DU26 ve KI noktalarına uygulanan EA'un epileptik aktiviteyi baskıladığı gözlenmiştir (17). Fareler üzerinde KA mikroenjeksiyonu vasıtasıyla oluşturulan epilepsi modelinde, HT8 akupunktur noktasına bilateral olarak uygulanan akupunkturun davranışsal nöbetleri baskıladığı, hipokampusün CA1 ve CA3 bölgelerinde KA tarafından oluşturulan hücre ölümlerine karşı koruyucu etkisi olduğu, yine bu bölgelerde KA tarafından tetiklenen c-Fos ekspresyonunu inhibe ettiği, ayrıca CA1 ve CA3 bölgelerinde GAD-67 pozitif nöron sayısının artış gösterdiği bulgulanmıştır (18). Sıçanlarda PTZ ile epileptik aktivite oluşturulan bir çalışmada, EA ve NvU uygulaması sonucunda oluşan talamik yanıtların antiepileptik etki açısından incelenmiştir. Bu çalışmada, GV14 akupunktur noktasına NvU ile aynı parametrelerde (frekans: 30 Hz (bipolar uyarım), akım yoğunlukları: 1 mA ve 3 mA, zaman aralığı: 0,5 ms ve toplam uygulama zamanı: beş dakika) uygulanan EA'un antiepileptik etki gösterdiği gözlenmiştir (21). Başka bir çalışmada, sıçanların hippokampuslerine tek taraflı olarak mikroenjeksiyonla penisilin enjekte edilerek epilepsi modeli oluşturulmuş ve daha sonra DU20 ile DU 16 akupunktur noktalarına EA uygulanmıştır. Uygulanan EA, epileptik deşarjları azaltmış ve davranışsal nöbeti inhibe etmiştir (22).

4.4.3. Fascia ve Akupunktur Mekanizması

Akupunktur iğneleri, deri ile yüzeysel fascia'yı her zaman gerer ve bazen de kas dokusunu gerebilir. Bu işlem yapılırken yumuşak bağ dokular uyarılmış olur. Akupunktur iğneleri, vücuttaki belli kanallar üzerinde yer alan akupunktur noktalarına batırılır ve bu yolla uyarım gerçekleştirilmiş olunur.

Akupunktur kanalları ve fascial düzlemler ile akupunktur noktaları ve koordinasyon merkezleri arasında bazı ilişkiler tanımlanmıştır (116). Bazı araştırmacılar, fascial düzlemler boyunca akupunktur noktaları ile intermusküler veya intramusküler septa arasında % 80 oranında bir uyuma gözlemlemişlerdir (117). Bu yüzden akupunkturun mekanizmasının anatomik olduğu düşünülebilir. Fascia üzerinde maksimum uyarımın gerçekleştiği bölgeler, tedavinin odak noktaları olarak kabul edilebilir. Vücut yüzeyi üzerindeki herhangi bir noktaya bir iğne yerleştirilmesi, fascia uyarımına yol açsa da akupunktur noktaları ve kanalları fascia anatomisi ile benzersiz bir anatomik uyumluluğa sahiptirler (118).

Literatürde akupunktur ile ilgili iğne derinliği, uyarım, devam edilen akupunktur seanslarının sıklığı gibi konularda farklı bilgiler mevcut olmasına rağmen, akupunktur tedavisinin fascia'nın uyarılarak gerçekleştirildiği konusunda görüş birliği bulunmaktadır. Geçmişte akupunktur tedavisinin fascia'nın uyarılmasına dayandığını belirten bazı araştırmacılar olmuştur fakat bu konunun asıl önemi yakın zamana kadar anlaşılammıştır (119, 120).

4.4.3.1. Fascia Anatomisi

Fascia, statik bir yapı olarak algılanırken; yapılan güncel araştırmalar sonucu fascia'nın vücut için yapısal destek sağlayan; tüm organları, kan damarlarını, lenf damarlarını, sinirleri, kasları ve kemikleri birbirine bağlayan ve vücut boyunca sürekli olan bir doku yaprağı olarak kabul edilmiştir. Araştırmacılar tarafından fascia, vücutta tüm organları, kasları, kemikleri ve sinir liflerini örten ve birbirine bağlayan sürekli bir matrix yapısında olup bağ doku sisteminin bir bileşeni olarak tanımlanmıştır (121). Başka bir araştırmacı tarafından da, vücuttaki her bir organı ve tüm fizyolojik sistemi birbiriyle ilişkilendiren tek bir organ olarak tanımlanmıştır (122).

Fascia, vücuttaki herbir kası, organı, damarı, siniri etkiler ve bu yapılar tarafından da etkilenir. Bu yapı, vücuttaki tüm diğer sistemleri etkileyen ve birbirine bağlayan bir metasistem olarak tanımlanmıştır (123).

Bazı araştırmacılar tarafından fascia, hücresele seviyede sürekli bir gerime ve aktiviteye sahip olduğu ve tüm mekanik uyarıları tüm sistem boyunca iletebildiği bir sitoiskelet yapısının olduğu belirtilmiştir. Bu sitoiskelete uygulanan kuvvetler, hücresele seviyede mekanokimyasal iletim vasıtasıyla bazı biyokimyasal değişikliklere yol açabilirler (124). Fascia yapısı reseptör içeriği açısından oldukça zengindir. Dört tip duyuşal reseptör içeriği ile çeşitlilik olarak da zengin bir yapısı vardır. Ayrıca vasküler, nöronal ve lenfatik sistem yapılarının tümünü içermektedir. Bu yapıların ve bunların eklerinin desteği ile perifer- merkez arası karşılıklı uyarı ve bilgi aktarımı gerçekleşir.

4.4.3.2. Fascia Fonksiyonu

Akupunktur tedavisinde etki mekanizması ile ilgili birçok teori mevcuttur. Bu teorilerden birisi de fascianın seyri ve fonksiyonları ile açıklanabileceğidir. Bozulmuş myofibroblast yapısı nedeniyle dokularda hasar yani fibrosis gelişir. Bu durum ilerledikçe hücre ölümü (apoptoz) gerçekleşir. Hücre içi ve hücre dışı ortamlar arası madde alışverişinde fascia önemli bir rol oynar (125-127).

Patojenlerin vücut içine girmesini engelleyen ilk immün yanıtta (spesifik olmayan immün yanıt) fascia'nın da rolü bulunmaktadır. Ayrıca fascia, hemodinamik olaylar ve kısmen venöz ve lenfatik dolaşımında da rol almaktadır.

Bu karmaşık fascia sistemi, lokal ve distal etkileri iletme yeteneğine sahiptir. Örneğin bazı ağrı tipleri ve myofascial bozukluğa bağlı hareket ile ilgili sorunlar fascial düzlemler boyunca iletilir.

Diğer örnekler ise 20. yüzyılın başlarından itibaren yapılan araştırmalarla gösterilen somatovisceral veya viscerosomatik yansımalarıdır (128, 129). Vücut yüzeyinde meydana gelen myofascial doku deformasyonları, çeşitli visceral ve otonomik fonksiyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiş olup meydana gelmiş olan doku deformasyonları tedavi edildiğinde ifade edilen fonksiyon bozukluklarının da düzeldiği gözlenmiştir (130).

Fascia, akupunktur için klinik kullanımda ve etki göstermesinde fizyolojik temeldir. Akupunkturun, çok çeşitli durumları nasıl tedavi edebildiğinin açıklamasını verir: fascia, organlar ve vücut yüzeyi arasındaki bağlantıyı sağlar; vücut yüzeyinin tedavi edilmesiyle organların ve çok çeşitli patolojilerin tedavisinin nasıl gerçekleştiğini gösterir. Ayrıca bir uyarım, fascia'nın hangi bölgesine uygulanırsa uygulansın fascia bu uyarılmaya yanıt veren bir organdır. Bununla birlikte, tedavinin etkinliğinin ve verimliliğinin sağlanabilmesi için fascia'daki deformasyonların ve fonksiyon bozukluklarının doğru şekilde lokalize edilebilmesi ve tedavi için uygun stratejinin belirlenebilmesi gerekmektedir.

4.4.4. Akupunktur Noktaları ve Meridyenler

Akupunktur tedavisi, meridyen sistemi ile açıklanmıştır ve bu meridyenler üzerinde akupunktur noktaları bulunmaktadır. Bu noktalar, iğne batırma, basınç veya ısı ile uyarıldığında belli bazı rahatsızlıklar için tedavi edici etkiler ortaya çıkarırlar (131).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 14 ana meridyen ve 8 ekstra meridyen ile 361 tane akupunktur noktası bulunduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, meridyenler üzerinde bulunan akupunktur noktalarının Çince isimleri ile alfabetik kodları sayılar ile kombine şekilde belirtilirken; meridyenlerin hem İngilizce hem de Çince isimleri ile alfabetik kodları birlikte ifade edilmiştir (132).

Tablo 2. Ana Meridyenler (132)

İngilizce İsmi	Çince İsmi	Alfabetik Kodu
lung meridian	shdutaiyin feijing	LU
large intestine meridian	shduyangming dachangjin	LI
stomach meridian	zuyangming weijing	ST
spleen meridian	zutaiyin pijing	SP
heart meridian	shdushaoyin xinjing	HT
small intestine meridian	shdutaiyang xaochangjing	SI
bladder meridian	zutaiyang panggudngjing	BL
kidney meridian	zushaoyin shenjing	KI
pericardium meridian	shdujueyin xinbaojing	PC
triple energizer meridian	shdushaoyang sanjiaojing	TE
gall bladder meridian	zushaoyang danjing	GB
liver meridian	zujueyin ganjing	LR
conception vessel	dumai	GV
governor vessel	renmai	CV

Tablo 3. Ekstra Meridyenler (132)

İngilizce İsmi	Çince İsmi	Kodu
governor vessel ¹	dumai	GV
conception vessel ¹	renmai	CV
thoroughfare vessel	chongmai	TV
belt vessel	daimai	BV
yin heel vessel	yinqiaomai	YinHV
yang heel vessel	yanqiaomai	YangHV
yin link vessel	yangweimai	YangLV
yang link vessel	yinweimai	YinLV

4.4.4.1. 14 Ana Meridyen Üzerinde Bulunan Akupunktur Noktaları

Tablo 4. Lung meridian (shoutaiyin feiing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
LU1	zhongfd	LU7	lieque
LU2	yunmen	LU8	jingqu
LU3	tianfd	LU9	taiyuan
LU4	xiabai	LU10	yuji
LU5	chize	LU11	shaoshang
LU6	kongzui		

Tablo 5. Large intestine meridian(shoiuyangming dachanjiing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
LI1	shangyang	LI12	zhouliao
LI2	erjian	LI13	shouwuli
LI3	sanjian	LI14	binao
LI4	hegu	LI15	jianyu
LI5	yangxi	LI16	jugu
LI6	pianli	LI17	tianding
LI7	wenliu	LI18	futu
LI8	xialian	LI19	kouheliao
LI9	shanglian	LI20	yingxiang
LI10	shousanli		
LI11	quchi		

Tablo 6. Stomach meridian (zriyangming wiijing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
ST1	chengqi	ST24	huaroumen
ST2	sibai	ST25	tianshu
ST3	juliao	ST26	wailing
ST4	dicang	ST27	daju
ST5	daying	ST28	shuidao
ST6	jiache	ST29	guilai
ST7	xiaguan	ST30	qichong
ST8	touwei	ST31	biguan
ST9	renying	ST32	futu
ST10	shuitu	ST33	yinshi
ST11	qishe	ST34	liangqiu
ST12	quepen	ST35	dubi
ST13	qihu	ST36	zusanli
ST14	kufang	ST37	shangjuxu
ST15	wuyi	ST38	tiaokou
ST16	yingchuang	ST39	xiajuxu
ST17	ruzhong	ST40	fenglong
ST18	rugen	ST41	jiexi
ST19	burong	ST42	chongyang
ST20	chengman	ST43	xiangu
ST21	liangmen	ST44	neiting
ST22	guanmen	ST45	lidui
ST23	taiyi		

Tablo 7. Spleen meridian (zuaiyin pijing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
SP1	yinbai	SP12	chongmen
SP2	dadu	SP13	fushe
SP3	taibai	SP14	fujie
SP4	gongsun	SP15	daheng
SP5	shangqiu	SP16	fuai
SP6	sanyinjiao	SP17	shidou
SP7	loughu	SP18	tianxi
SP8	diji	SP19	xiongxiang
SP9	yinlingquan	SP20	zhourong
SP10	xuehai	SP21	dabao
SP11	jimen		

Tablo 8. Heart meridian (shoushaoyin xinjing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
HT1	jiquan	HT6	yinxi
HT2	qingling	HT7	shenmen
HT3	shaohai	HT8	shaofu
HT4	lingdao	HT9	shaochong
HT5	tongli		

Tablo 9. Small intestine meridian (shoutaiyang xiaochangjing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
SI1	shaoze	SI11	tianzong
SI2	qiangu	SI12	bingfeng
SI3	houxi	SI13	quyuan
SI4	wangu	SI14	jianwaishu
SI5	yanggu	SI15	jianzhongshu
SI6	yanglao	SI16	tianchuang
SI7	zhizheng	SI17	tianrong
SI8	xiaohai	SI18	quanliao
SI9	jianzhen	SI19	tinggong
SI10	naoshu		

Tablo 10. Bladder meridian(zutaiyang panguangjing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
BL 1	jingming	BL 35	huiyang
BL 2	cuanzhu	BL 36	chengfu
BL 3	meichong	BL 37	yinmen
BL 4	qucha(quchai)	BL 38	fuxi
BL 5	wuchu	BL 39	weiyang
BL 6	chengguang	BL 40	weizhong
BL 7	tongtian	BL 41	fufen
BL 8	luoque	BL 42	pohu
BL 9	yuzhen	BL 43	gaohuang
BL 10	tianzhu	BL 44	shentang
BL 11	dazhu	BL 45	yixi
BL 12	fengmen	BL 46	geguan
BL 13	feishu	BL 47	hunmen
BL 14	jueyinshu	BL 48	yanggang
BL 15	xinshu	BL 49	yishe
BL 16	dushu	BL 50	weicang
BL 17	geshu	BL 51	huangmen
BL 18	ganshu	BL 52	zhishi
BL 19	danshu	BL 53	baohuang
BL 20	pishu	BL 54	zhibian
BL 21	weishu	BL 55	heyang
BL 22	sanjiaoshu	BL 56	chengjin
BL 23	shenshu	BL 57	chengshan
BL 24	qihai	BL 58	feiyang
BL 25	dachangshu	BL 59	fuyang
BL 26	guanyuanshu	BL 60	kunlun
BL 27	xiaochangshu	BL 61	pucan (pushen)
BL 28	panguangshu	BL 62	shenmai
BL 29	zhongliishu	BL 63	jinmen
BL 30	baihuanshu	BL 64	jinggu
BL 31	shangliao	BL 65	shugu
BL 32	ciliao	BL 66	zutonggu
BL 33	zhongliao	BL 67	zhiyin
BL 34	xialiao		

Tablo 11. Kidney meridian (zushaoyin shenjing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
KI1	yongquan	KI15	zhongzhu
KI2	rangu	KI16	huangshu
KI3	taixi	KI17	shanqu
KI4	dazhong	KI18	shiguan
KI5	shuiquan	KI19	yindu
KI6	zhaohai	KI20	futonggu
KI7	fuliu	KI21	youmen
KI8	jiaoxin	KI22	bulang
KI9	zhubin	KI23	shenfeng
KI10	yingu	KI24	lingxu
KI11	henggu	KI25	shencang
KI12	dahe	KI26	yuzhong
KI13	qixue	KI27	shufu
KI14	siman		

Tablo 12. Pericardium meridian (shoujueyin xinbaojing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
PC1	tianchi	PC6	neiguan
PC2	tianquan	PC7	daling
PC3	quze	PC8	laogong
PC5	ximen	PC9	zhongchong
PC4	jianshi		

Tablo 13. Triple energizer meridian(shoushaoyang sanjiaojing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
TE1	guanchong	TE13	naohui
TE2	yemen	TE14	jianliao
TE3	zhongzhu	TE15	tianliao
TE4	yangchi	TE16	tianyou
TE5	waiguan	TE17	yifeng
TE6	zhigou	TE18	chimai
TE7	huizong	TE19	luxi
TE8	sanyangluo	TE20	jiaosun
TE9	sidu	TE21	ermen
TE10	tianjing	TE22	erheliao
TE11	qinglengyuan	TE23	sizhukong
TE12	xiaoluo		

Tablo 14. Gallbladder meridian (zushaoyang danjing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
GB1	tongziliao	GB23	zhejin
GB2	tinghui	GB24	riyue
GB3	shangguan	GB25	jingmen
GB4	hanyan	GB26	daimai
GB5	xuanlu	GB27	wushu
GB6	xuanli	GB28	weidao
GB7	qubin	GB29	juliao
GB8	shuaigu	GB30	huantiao
GB9	tianchong	GB31	fengshi
GB10	fubai	GB32	zhongadu
GB11	touqiaoyin	GB33	xiyangguan
GB12	wangu	GB34	yanglingquan
GB13	benshen	GB35	yangjiao
GB14	yangbai	GB36	waiqiu
GB15	toulinqi	GB37	guangming
GB16	muchuang	GB38	yangfu
GB17	zhengying	GB39	xuanzhong
GB18	chengling	GB40	qiuxu
GB19	naokong	GB41	zulinqi
GB20	fengchi	GB42	diwuhui
GB21	jianjing	GB43	xiaxi
GB22	yuanye	GB44	zuqiaoyin

Tablo 15. Liver meridian(zujueyin ganjing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
LR1	dadun	LR8	ququan
LR2	xingjian	LR9	yinbao
LR3	taichong	LR10	zuwuli
LR4	zhongfeng	LR11	yinlian
LR5	ligou	LR12	jimai
LR6	zhongdu	LR13	zhangmen
LR7	xiguan	LR14	qimen

Tablo 16. Governor vessel (dumai) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
GV1	changqiang	GV15	yamen
GV2	yaoshu	GV16	fengfu
GV3	yaoyangguan	GV17	nahou
GV4	mingmen	GV18	qiangjian
GV5	xuanshu	GV19	houding
GV6	jizhong	GV20	baihui
GV7	zhongshu	GV21	qianding
GV8	jinsuo	GV22	xinhui
GV9	zhiyang	GV23	shangxing
GV10	lingtai	GV24	shenting
GV11	shendao	GV25	suliao
GV12	shenzhu	GV26	shuigou
GV13	taodao	GV27	duiduan
GV14	dazhui	GV28	yinjiao

Tablo 17. Conception vessel (renmai) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
CV1	huiyin	CV13	shangwan
CV2	qugu	CV14	juque
CV3	zhongji	CV15	jiuwei
CV4	guanyuan	CV16	zhongting
CV5	shimen	CV17	danzhong
CV6	qihai	CV18	yutang
CV7	yinjiao	CV19	zigong
CV8	shenque	CV20	huagai
CV9	shuifen	CV21	xuanji
CV10	xiawan	CV22	tiantu
CV11	jianli	CV23	lianquan
CV12	zhongwan	CV24	chengjiang

Tablo 18. 8 Ekstra Meridyen(132)

İngilizce Adı	Çince Adı	Alfabetik Kodu
governor vessel ¹	dumai	GV
conception vessel ¹	renmai	CV
thoroughfare vessel	chongmai	TV
belt vessel	daimai	BV
yin heel vessel	yinqiaomai	YinHV
yang heel vessel	yangqiaomai	YangHV
yin link vessel	yinweimai	YinLV
yang link vessel	yangweimai	YangLV

4.4.4.2. Ekstra Meridyenler Üzerinde Bulunan Akupunktur Noktaları

Tablo 19. Head and neck (toujing) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
EX-HN1	sishencong	EX-HN9	neiyingxiang
EX-HN2	dangyang	EX-HN10	juquan
M-HN3	yintang	EX-HN11	haiquan
EX-HN4	yuyao	EX-HN15	jinjin
EX-HN5	taiyang	EX-HN13	yuye
EX-HN6	erjian	EX-HN14	yiming
EX-HN7	qiuhou	EX-HN15	jingbailao
EX-HN8	shangying- xiang		

Tablo 20. Chest and abdomen (xiengfir) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı
EX-CA1	zhigong

Tablo 21. Back (bei) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
EX-B1	dingchuan	EX-B6	yaoyi
EX-B2	jiaji	EX-B7	yaoyan
EX-B3	weiwanxiashu	EX-B8	shiqizhui
EX-B4	pigen	EX-B9	yaoqi
EX-B5	xiazhishi		

Tablo 22. Upper extremities(shangzhi) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
EX-UE1	zhoujian	EX-UE7	yaotongdian
EX-UE2	erbai	EX-UE8	wailaogong
EX-UE3	zhongquan	EX-UE9	baxie
EX-UE4	zhongkui	EX-UE10	sifeng
EX-UE5	dagukong	EX-UE11	shixuan
EX-UE6	xiaogukong		

Tablo 23. Lower extremities (xiazhi) (132)

Alfabetik Kodu	Çince Adı	Alfabetik Kodu	Çince Adı
EX-LE1	kuangu	EX-LE7	lanwei
EX-LE2	heding	EX-LE8	neihuaijian
EX-LE3	xinei	EX-LE9	waihuaijian
EX-LE4	neixiyan	EX-LE10	bafeng
EX-LE5	xiyan	EX-LE11	duyin
EX-LE6	dannang	EX-LE12	qiduan

4.4.4.1. Akupunktur Noktalarının ve Meridyenlerin Biyofiziksel Özellikleri

Akupunktur noktalarının ve meridyenlerin vücudun diğer bölgelerinden farklı olarak sahip olduğu özellikleri belirlemek amacıyla biyofizik, biyokimya ve moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak bazı araştırmalar yapılmıştır (133).

Meridyenler ve akupunktur noktalarının genellikle düşük rezistans ve yüksek kapasitans'a sahip olduğu kabul edilmiştir (134, 135). Infrared termal görüntüler ve yüzey rezistans ölçümleri kullanılarak 20 adet tavşan üzerinde yapılan bir araştırmada, sağ ve sol pericardium 6 (PCD 6) noktalarından, sağ bladder 15 (BL 15) noktasından ve bu noktaların 1 cm uzağındaki bölgelerden ölçümler yapılmıştır. Çıkan sonuçlarda, akupunktur noktalarının diğer kontrol noktalarından daha yüksek ısıya ve daha düşük rezistansa sahip oldukları, düşük rezistansın cilt ısısı ile oldukça ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (136). Yapılan bir çalışmada, ölçüm yapılan akupunktur noktalarının 50 GHz-61 GHz arasında değişen dielektrik özelliklerinin kontrol noktalarından daha farklı olduğunu gözlemlemişlerdir (137).

Meridyenlerin optik özelliklerini inceleyen çalışmalar, temelde meridyen boyunca ışık dalgasının taşınma karakteristiklerine ve yüksek ışıma özelliklerine odaklanılmışlardır. Yapılan bir çalışmada, vücut yüzeyinde 14 yüksek ışıma hattı olduğu ve bu hatların kendilerinden beş mm uzakta bulunan bölgelerden anlamlı derecede farklı olduğu bulgulanmıştır (138).

İnsan vücudu, manyetik bir alana sahiptir. fMRI kullanılarak yapılan bir çalışmada, dinlenme durumu beyin ağları ve akupunktur noktalarının özgülüğü

araştırılmıştır. Gallbladder (GB) 40 noktasına akupunktur uygulaması yapıp; bu nokta ile aynı sinir segmentine ait olan fakat farklı bir meridyende bulunan kidneye (KI) 3 noktası da kontrol noktası olarak kullanıldığında farklı beyin bölgelerinde aktivasyon ortaya çıktığı bulgulanmıştır (139). Bunun sonucunda, farklı akupunktur noktalarının uyarılmasının dinlenme durumu beyin ağlarında farklı modülatör etki ortaya çıkardığı gösterilmiştir.

4.4.5. Akupunktur Noktaları ve Meridyenlerin Bağ Doku İle İlişkisi

Modern akupunktur kaynakları, her bir akupunktur noktasının lokasyonunu belirtmek için bazı yazılı ve görsel bilgiler sunar. Bu bilgileri, bazı anatomik oluşumları (kemik çıkıntıları, kaslar, tendonlar, vs.) ve bazı orantısal ölçümleri (dirsek ve el bileği arası mesafe gibi) temel alarak anlatır (140).

Antik Çin kaynaklarında, akupunktur noktaları ile ilişkili olan yağ doku, fascia ve birleştirici bazı membran yapılarından bahsedilmiştir. Bazı araştırmacılar da, akupunktur meridyenleri ve bağ doku arasında bazı ilişkiler olduğunu belirtmişlerdir (141, 142). Akupunktur noktalarının kontrol noktaları ile nicel olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada, 60 sağlıklı insan üzerinde uygulama yapılmış ve uygulama yapılan akupunktur noktalarındaki bağ doku yanıtının kontrol noktalarındakinden farklı olduğu gözlenmiştir (143).

Akupunktur noktasına iğne batırılması ve iğne manipülasyonu (batırma-çıkarma, rotasyon) esnasında, bu işleme karşı akupunktur iğnesi etrafında hafif acıtıcı olarak tanımlanabilecek bir his oluşur. Ayrıca, iğneyi tutan akupunktur hekimi tarafından hissedilen ve iğnenin doğru yere tutturulduğunun bir belirteci olan biyomekanik bir doku tepkisi oluşur. Geleneksel eğitime göre, iğne batırılması ile oluşan ve akupunktur tedavisi alan kişi tarafından hissedilen duyum akupunturun tedavi edici etkisi için vazgeçilmezdir. Akupunturun altında yatan en önemli prensiplerden biri, iğne batırma işleminin meridyenlerin oluşturduğu ağa ulaşmanın ve bu meridyen ağını etkilemenin bir yolu olduğudur. Tedaviyi alan kişi tarafından hissedilen ve iğne batırılması ile oluşan acı ile akupunktur hekimi tarafından iğnenin doğru yere tutturulduğu hissi bu yola ulaşıldığının bir göstergesidir (144).

Doku tarafından iğnenin tutulma derecesi, iğnenin manipülasyonu ile arttırılabilir. Bilgisayarlı iğne batırma cihazı ile yapılan bir deneyde, iğnenin batırıldığı yerden

çıkarılması için gereken kuvvet ölçülerek iğne tutulumunun derecesi ölçülmüştür. Bu deneylerin sonuçlarına göre, ölçülen kuvvetin rotasyon yapılan iğnelerde daha yüksek olduğu ve akupunktur noktalarında iğnenin çıkarılması için gerekli olan çekme kuvvetinin kontrol noktalarına göre % 18 daha fazla olduğu bulgulanmıştır. Yani iğne manipülasyonu hem akupunktur noktalarında hem de kontrol noktalarında ölçülen kuvveti arttırmıştır. Bu da iğne tutulumunun, sadece akupunktur noktalarına has bir özellik olmayıp kontrol noktalarında da meydana geldiğini göstermektedir (145).

İğne tutulumunun iskelet kasının kasılması sonucu gerçekleştiği ileri sürülmüşse de; daha sonra yapılan araştırmalar sonucu bu işlemin bağ doku ile gerçekleştiği anlaşılmıştır. In vivo ve in vitro olarak yapılan bu çalışmalarda, akupunktur iğnesinin rotasyonu esnasında bağ dokunun bu iğne etrafına sarıldığı ve iğne ile bağ doku arasında sıkı bir mekanik etkileşim ortaya çıktığı bulgulanmıştır. Oluşan bu etkileşim iğnenin bağ dokuyu daha fazla çekmesine ve deforme etmesine olanak verir ve böylece dokuya mekanik bir uyarım verilmiş olur (145). İğne ve doku arasında oluşan mekanik etkileşimin bazı önemli etkileri bulunmaktadır:

1) Böyle bir etkileşim, hücresele seviyede bilgi medyatörü olarak tanımlanmaktadır (146)

2) Biyoelektriksel ve/veya biyokimyasal sinyallere dönüştürülebilirler (147, 148)

3) Daha alt seviyelerde bir takım değişikliklere sebebiyet verebilirler: hücresele aktin polimerizasyonu, sinyal yolağı aktivasyonu, gen ekspresyonu değişiklikleri, protein sentezi, ekstrasellüler matriks modifikasyonu gibi (149, 150).

Ekstrasellüler matriks bileşimindeki değişiklikler, hücre içinde ve hücreler arasında daha ileri seviyede mekanik sinyallerin iletimini değişikliğe uğratabilir (151). Yapılan araştırmalarda, hem doku bükülmesinin hem de stres ile indüklenmiş elektriksel özelliklerin ekstrasellüler matriks bileşenleri tarafından etkilendiği ve mekanik strese yanıt olarak oluşan matriks bileşenlerindeki değişikliklerin farklı hücre çeşitleri arasındaki iletişimin önemli bir türü olduğu gözlenmiştir (152, 153). Akupunktur iğnesinin modülasyonu, iğneyi çevreleyen ekstrasellüler matriks bileşiminde uzun süreli değişiklikler oluşmasına sebep olabilir ve bu değişimler de ekstrasellüler matriks ile ilişkisi olan farklı hücre topluluklarını (fibroblastlar; duysal afferentler; immün sistem hücreleri ve vasküler damarlar gibi) etkileyebilir. Ayrıca bazı araştırmacılar tarafından,

akupunktur iğnesinin yakın komşuluğundaki bağ dokuya ait fibroblastlarda akupunktur işlemi ile meydana gelen aktin polimerizasyonunun, fibroblastların kışalmasına /büzülmesine ve kollajen liflerin çekilerek bir dalga şeklinde bu işlemin bağ doku boyunca ilerleyen bağ doku kontraksiyonu ve hücre aktivasyonuna yol açtığını ileri sürmüşlerdir (143).

5. MATERYAL-METOD

5.1. Deney Hayvanları

Çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilen 40 adet 225-250 g. ağırlığında Sprague Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar bu merkezde, 10-12 haftalık oluncaya kadar yem ve su kısıtlaması olmaksızın yetiştirildiler. 10-12 haftalık olan hayvanlar merkezden alınarak gruplara ayrıldılar. Deneysel araştırma standartlarına uymayan sıçanlar deneylere dahil edilmediler.

5.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Biçimleri

Deneyselerde kullanılan tüm kimyasal maddeler Sigma®' dan temin edildi.

Pikrotoksin: Epileptiform aktivite oluşturmak için 10 ug/2 uL dozunda Pikrotoksin intracerebroventricular (i.c.v.) yoldan uygulandı. Sol kortekse, Bregma'dan arka:0,8 mm, dış:1,5 mm, derinlik: 3,6 mm koordinata Hamilton mikroenjektörü vasıtasıyla enjekte edildi.

5.3. Deney Grupları

Pikrotoksin ile oluşturulan deneysel epilepside akupunkturun etkisini araştırmak amacıyla aşağıdaki deney grupları oluşturuldu:

1. Kontrol grubu: (n=7)
2. Pikrotoksin + Dazhui noktasına EA: (n=7)
3. Pikrotoksin + SI-6 noktasına EA: (n=8)
4. Pikrotoksin + Zusanli (ST-36) noktasına EA: (n=8)
5. Pikrotoksin + Sham EA grubu: (n=7)

5.4. Üretan Anestezisi

Sıçanlar 1,25 mg/kg dozunda üretanın intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonu ile anestezisi altına alındı.

5.5. Cerrahi İşlem

Sıçanlar tam olarak anesteziyeye girdikten sonra başlarının üst kısmındaki tüyler temizlendi ve sonrasında kafa derileri üzerinde rostrokaudal yönde üç-dört cm

uzunluğunda kesiler açıldı. Sol somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku ve periost temizlenerek kemik doku tur motoru ile inceltilerek kafatası kemiği kaldırıldı. Yumuşak dokuda meydana gelebilecek kanamalar bonewax (kemik mumu) ile durduruldu. Bu işlem sırasında sürtünmeden dolayı meydana gelen ısınmayı engellemek amacıyla periyodik aralarla kafatası üzerine serum fizyolojik emdirilmiş spanç ile tampon yapıldı. Kemik doku kaldırıldıktan sonra, dura mater tabakası dikkatlice uzaklaştırıldı.

5.6. ECoG Kaydı

İki adet Ag–AgCl elektrod sol somatomotor korteks üzerine yerleştirildi. Birinci elektrod kafatasının sol tarafında bregma noktasından 1 mm ön, 2 mm lateralde tesbit edilen noktaya yerleştirildi. İkinci elektrod bregma noktasından 5 mm arka, 2 mm lateral noktaya yerleştirildi.

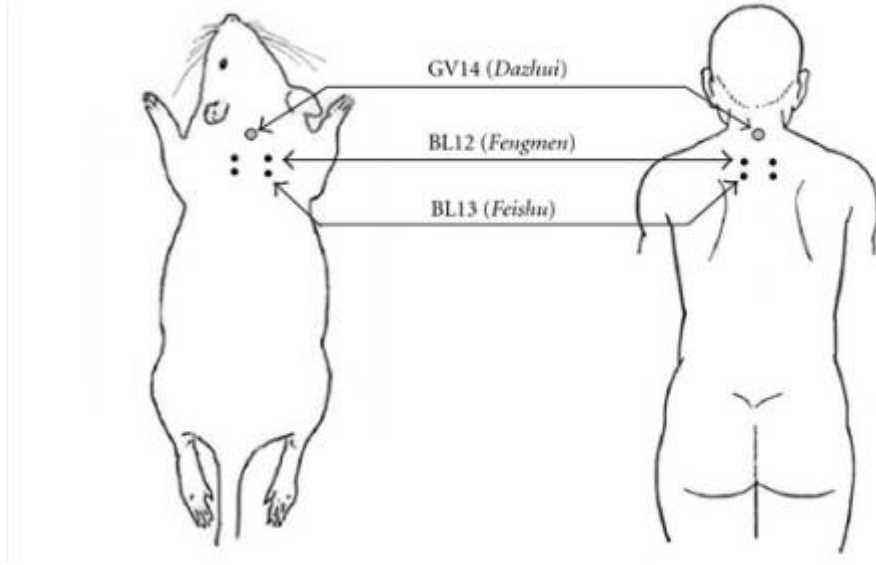
Referans nokta olarak ise sağ kulak kepçesi kullanıldı. Daha sonra EcoG kaydı için “PowerLab 16/SP, AD Instruments, Australia” sistem kullanıldı. 10 dakikalık bazal aktivite kaydı alındı.

5.7. Epilepsi Modeli Oluşturulması

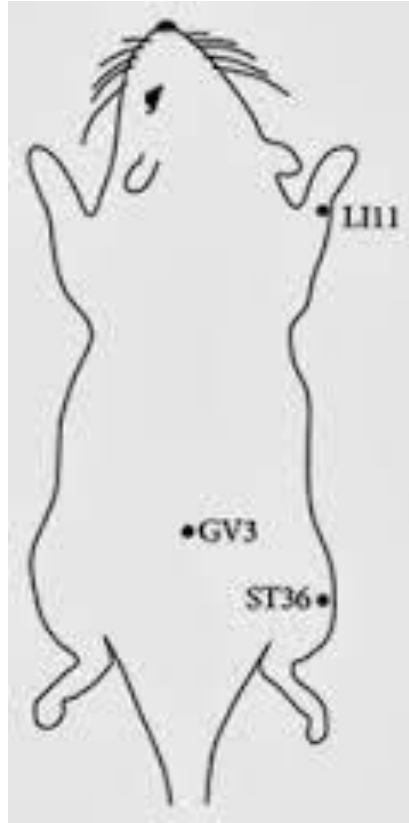
10 dakikalık bazal aktivite kaydını takiben epileptiform aktivite oluşturmak için 10 ug/2 uL dozunda Pikrotoksin intraserebroventriküler (i.c.v.) yoldan uygulandı. Sol kortekste Bregma'nın 0.8mm arka, 1.5mm dış, 3.6 mm derinlikteki daha önce tesbit edilen noktaya Hamilton mikroenjektörü vasıtasıyla enjekte edildi.

5.8. Akupunktur İğnelerinin Yerleştirilmesi

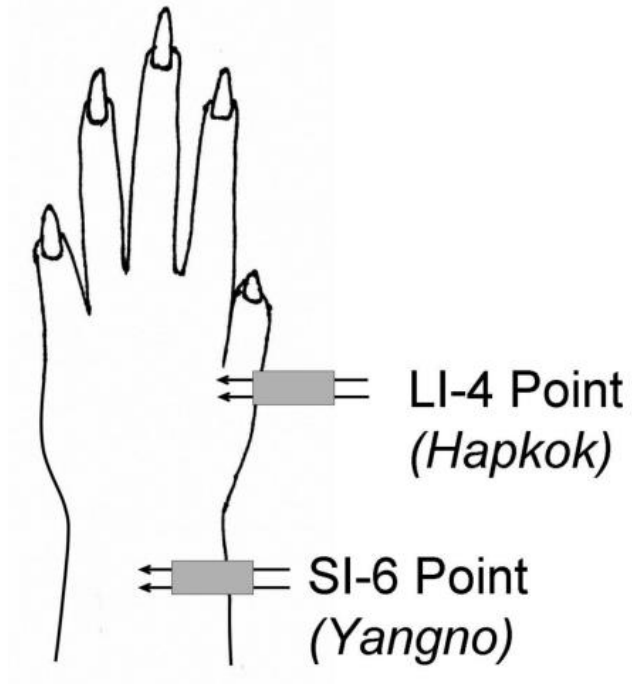
0,16 * 7 mm boyutlarındaki Nikel'den üretilmiş akupunktur iğneleri her bir deney grubunda belirtilen noktalara 1 mm derinliğinde bilateral olarak yerleştirildi. Sham grubunda kuyruğun distal kısmına bilateral olarak akupunktur iğneleri yerleştirildi (Şekil 6, Şekil 7, Şekil 8):



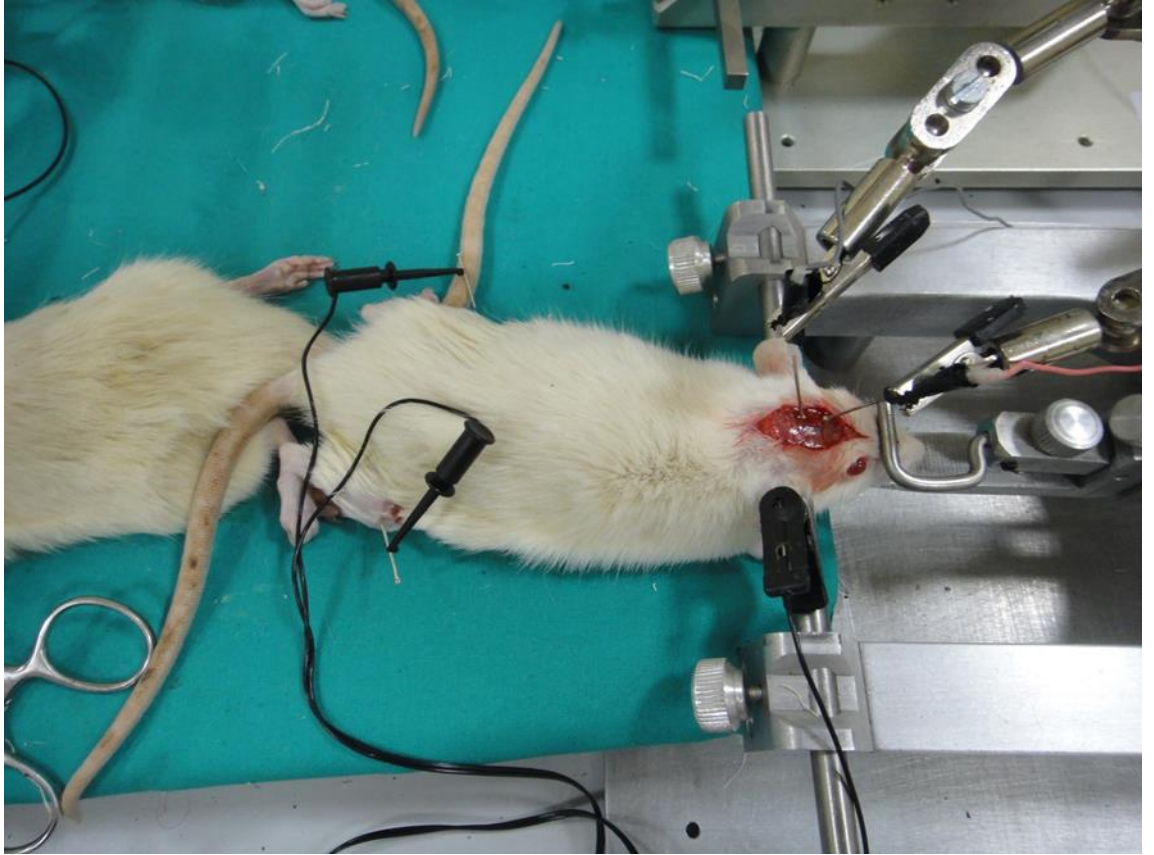
Şekil 6. Dazhui noktasının sıçanlardaki ve insanlardaki yerleşimi (154)



Şekil 7. ST-36 noktasının sıçan arka ekstremitesi üzerindeki pozisyonu (155)



Şekil 8. SI-6 noktasının sıçan ön ekstremitesi üzerindeki pozisyonu (156)



Şekil 9. ECoG kaydı esnasında EA uygulaması

5.9. EA Uygulaması

Pikrotoksin mikroenjeksiyonu ile oluşturulan epileptiform aktivitenin olgunlaşmasından 20 dakika sonra her bir grupta çalışma için daha önce belirlenen akupunktur noktalarına akupunktur iğneleri aracılığıyla EA uygulandı. 5 dakika boyunca 80 Hz frekansında, 1 mA akım yoğunluğunda EA uygulaması yapıldı (Şekil 9). Akupunktur uygulamasından sonra ECoG kaydına 1 saat devam edildi. ECoG kayıt işlemi, toplam 1.5 saat sürdü.

5.10. İstatistiksel Analiz

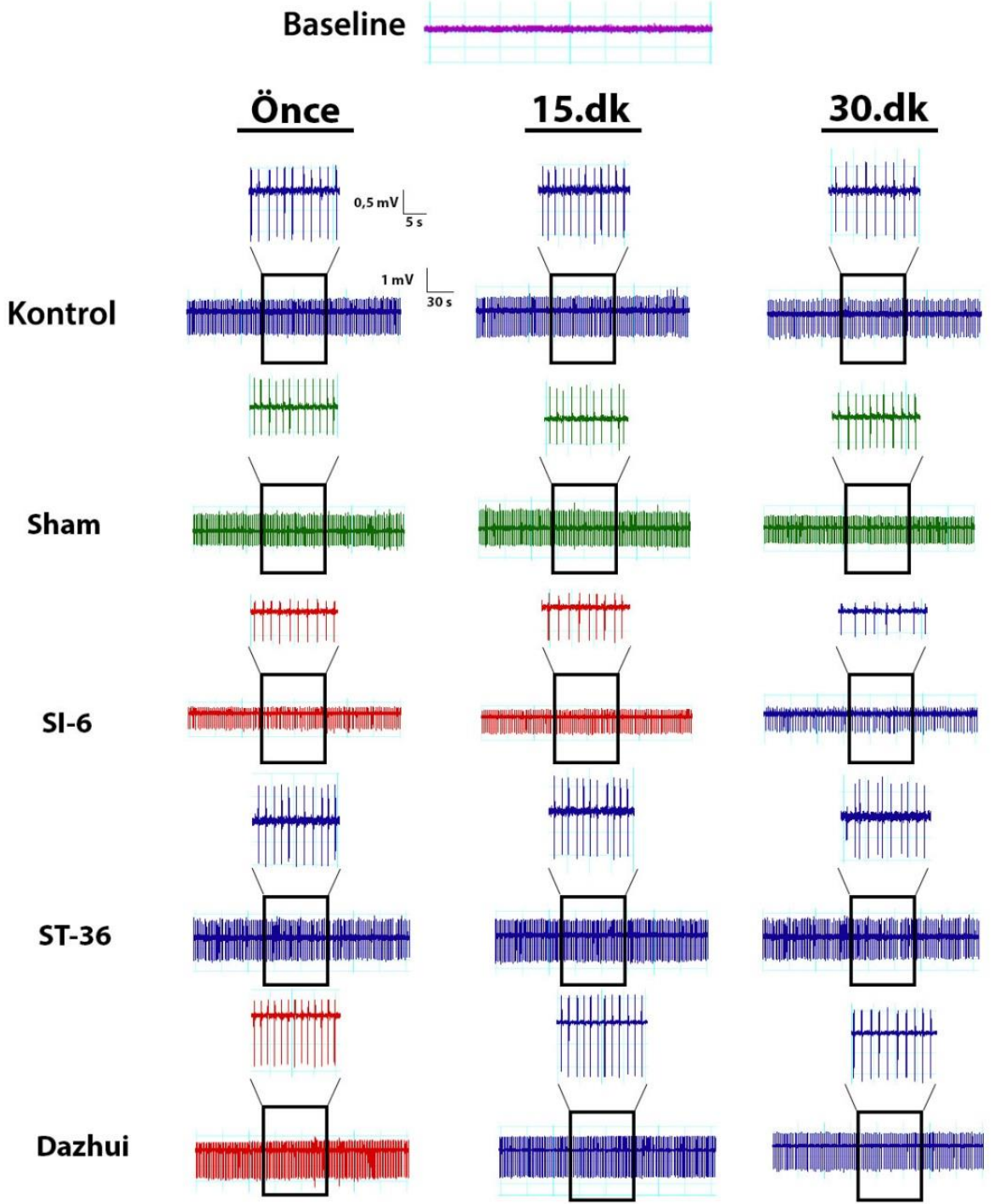
Her bir dakika başına düşen spike sayısı ve spike'ların ortalama amplitüdlere yazılımın özellikleri sayesinde otomatik olarak hesaplatıldı. Her bir hayvandan elde edilen kayıtlar için bu işlemler tekrarlandı. Sayısal verilere dönüştürülmüş olan elektrofizyolojik kayıtlar SPSS v12.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Bu hesaplamalar yapılırken verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları, normal dağılıma uyuyorlar ise varyanslarının homojen veya heterojen olma durumları incelendi ve birlikte analizi yapıldı. Grup sayıları da göz önüne alınarak sırasıyla Kruskal Wallis varyans analizi, ANOVA ve sonrasında Bonferroni post-hoc testi uygulandı. Veriler ortalama \pm standard hata (SEM) olarak ifade edildi.

6. BULGULAR

Bu çalışmada, beş gruba ayrılmış toplam 40 hayvan üzerinde pikrotoksin ile oluşturulmuş epileptiform aktiviteye 80 Hz frekansında, 1 mA akım yoğunluğunda, 5 dakika boyunca uygulanan EA'un etkisi incelendi. EA uygulaması yapılan gruplar ile kontrol grubu karşılaştırılarak belirtilen zaman periyodlarındaki spike değişimleri değerlendirildi (Şekil 10, Tablo 24-25).

Yapılan analizler sonucu, spike frekansı ve amplitüdlerindeki değişimleri belirten verilerin normal dağılıma uymadıkları gözlemlendi. Bu sonuçtan dolayı grup ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla Kruskal-Vallis varyans analizi kullanılmasına karar verildi. Bu analizin sonuçlarında anlamlılık bulunmadığı ($p>0,05$) için ikili grup karşılaştırmaları yapılmadı.

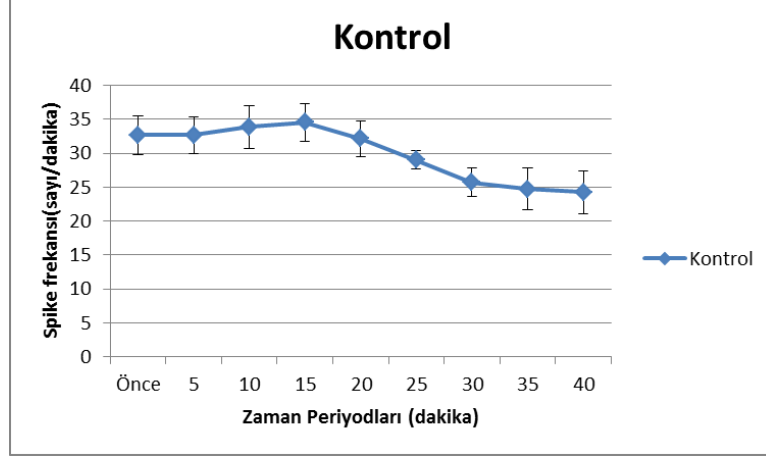
Amplitüd değerlerinin % dönüşümlerinin normal dağılıma uyduğu gözlemlendi. Grup ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla kullanılan ANOVA yöntemi ile 35. dakikada gruplar arası bir fark bulundu. Bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek amacıyla post-hoc Bonferroni testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Yapılan bu test sonucunda bu farkın Dazhui ile Kontrol grubunda olduğu fakat bu değer istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$) anlaşıldı.



Şekil 10. EA öncesi ve sonrasında elde edilen ECoG kayıtlarının grup ortalamalarına ait traseler

6.1. Kontrol Grubundaki Spike Frekansı Değişimleri

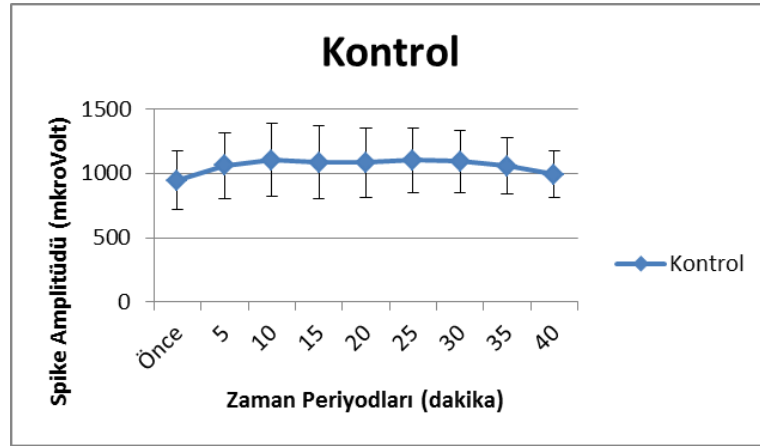
Kontrol grubu verileri incelendiğinde, her beş dakikadaki spike sayılarının grup içinde değerlendirilmesiyle zamanla azalma eğilimi gösterdiği gözlemlendi (Şekil 11)



Şekil 11. Kontrol grubundan kaydedilen ECoG aktivitesinde meydana gelen spike frekansı ortalama değerlerinin her 5 dakikalık zaman dilimindeki değişimi

6.2. Kontrol Grubundaki Spike Amplitüdü Değişimleri

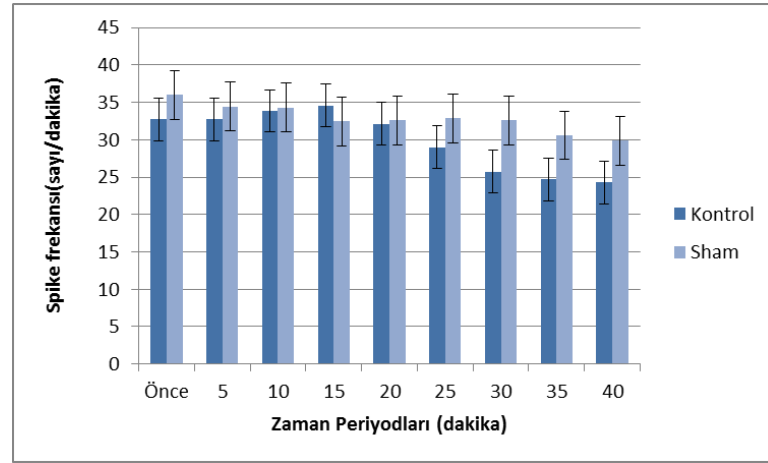
Kontrol grubu verileri incelendiğinde, her beş dakikadaki spike amplitüdüleri grup içinde değerlendirilmesiyle zamanla azalma eğilimi gösterdiği gözlemlendi (Şekil 12)



Şekil 12. Kontrol grubundan kaydedilen ECoG aktivitesinde meydana gelen spike amplitüdü ortalama değerlerinin her 5 dakikalık zaman dilimindeki değişimi

6.3. Sham Grubundaki Spike Frekansı Değişimleri

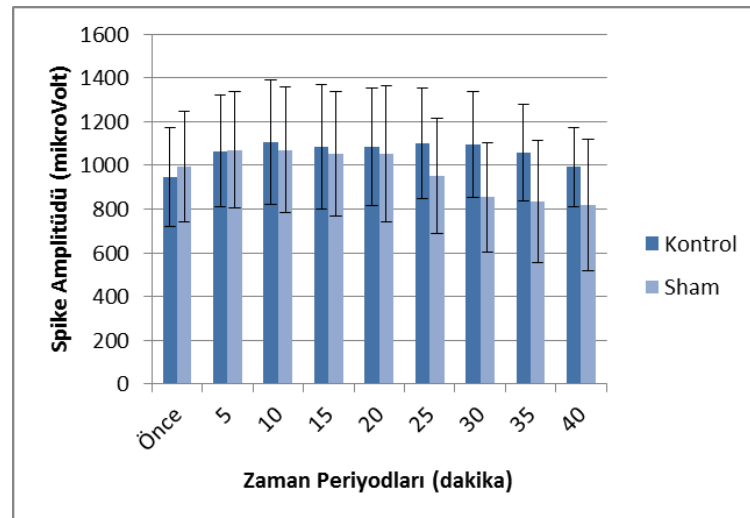
Sham grubu verileri incelendiğinde, her beş dakikadaki spike sayılarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; uygulanan EA'un spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Şekil 13).



Şekil 13. 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un Sham grubunda spike frekansına etkisinin ortalama değerleri

6.4. Sham Grubundaki Spike Amplitüdü Değişimleri

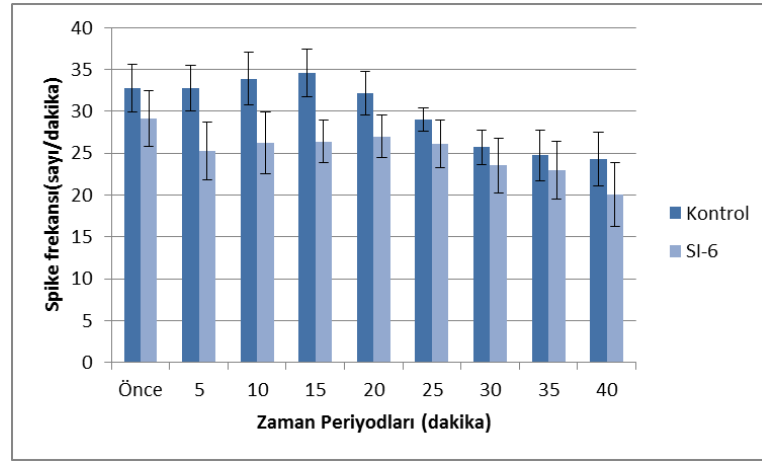
Sham grubu verileri incelendiğinde, her beş dakikadaki spike amplitüdüleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; uygulanan EA'un spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Şekil 14).



Şekil 14. 80 Hz frekansında, 1 mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un Sham grubunda spike amplitüdüne etkisinin ortalama değerleri

6.5. SI-6 Grubundaki Spike Frekansı Değişimleri:

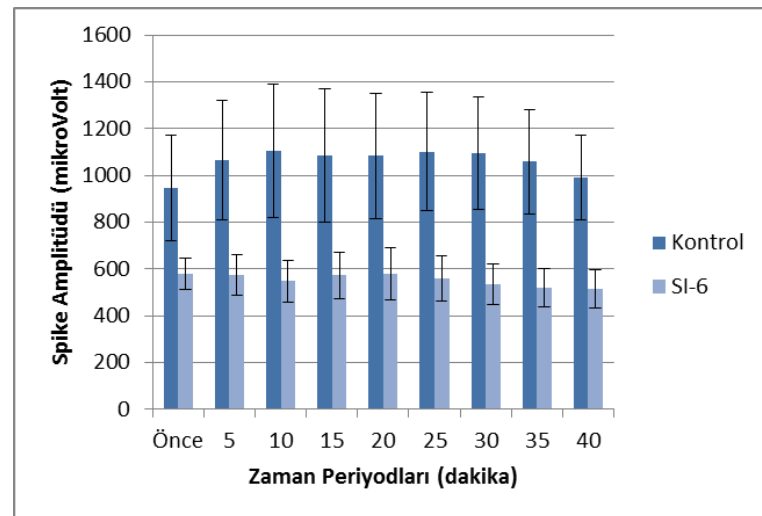
SI-6 grubu verileri incelendiğinde, her beş dakikadaki spike sayılarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; uygulanan EA'un spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Şekil 15).



Şekil 15. 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un SI-6 grubunda spike frekansına etkisinin ortalama değerleri

6.6. SI-6 Grubundaki Spike Amplitüdü Değişimleri

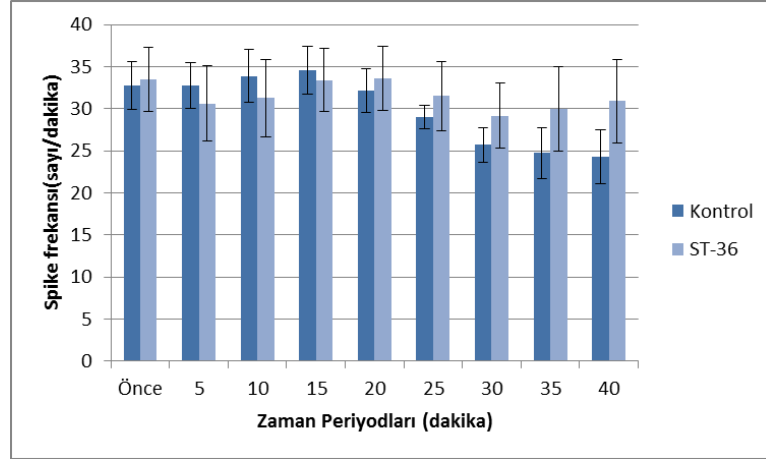
SI-6 grubu verileri incelendiğinde, her beş dakikadaki spike amplitüdüleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; uygulanan EA'un spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Şekil 16).



Şekil 16. 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un SI-6 grubunda spike amplitüdüne etkisinin ortalama değerleri

6.7. ST-36 Grubundaki Spike Frekansı Değişimleri

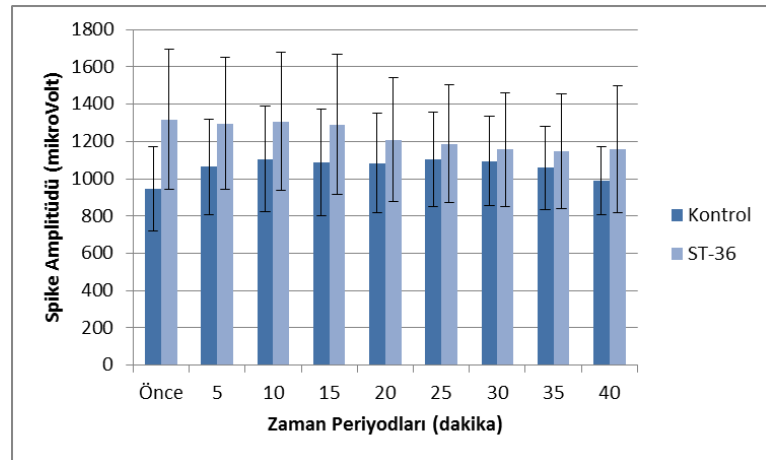
ST-36 grubu verileri incelendiğinde, her beş dakikadaki spike sayılarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; uygulanan EA'un spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açmadığı gözlemlendi ($p>0.05$)(Şekil 17).



Şekil 17. 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un ST-36 grubunda spike frekansına etkisinin ortalama değerleri.

6.8. ST-36 Grubundaki Spike Amplitüdü Değişimleri

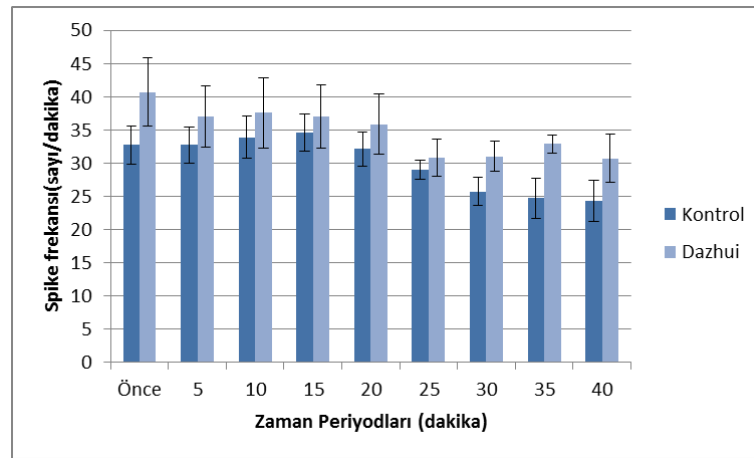
ST-36 grubu verileri incelendiğinde, her beş dakikadaki spike amplitüdüleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; uygulanan EA'un spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) (Şekil 18).



Şekil 18. 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un ST-36 grubunda spike amplitüdüne etkisinin ortalama değerleri.

6.9. Dazhui Grubundaki Spike Frekansı Değişimleri

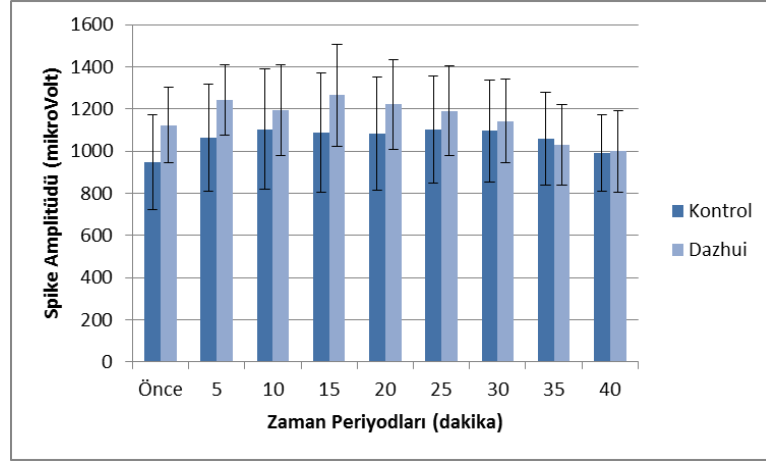
Dazhui grubu verileri incelendiğinde, her beş dakikadaki spike sayılarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uygulanan EA'un spike frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) (Şekil 19).



Şekil 19. 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un Dazhui grubunda spike frekansına etkisinin ortalama değerleri.

6.10. Dazhui Grubundaki Spike Amplitüdü Değişimleri

Dazhui grubu verileri incelendiğinde, her beş dakikadaki spike amplitüdüleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; uygulanan EA'un spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) (Şekil 20).



Şekil 20. 80 Hz frekansında, 1mA akım yoğunluğunda, 5 dakika süresince uygulanan EA'un Dazhui grubunda spike amplitüdüne etkisinin ortalama değerleri.

Tablo 24. Grupların spike frekansı değerlerinin uyarım öncesinde ve uyarım sonrasındaki beşer dakikalık dilimlerdeki değişimi

Gruplar		Before	spk 5	spk 10	spk 15	spk 20	spk 25	spk 30	spk 35	spk 40
Kontrol	Mean	32,7143	32,7143	33,8571	34,5714	32,1429	29,0000	25,7143	24,7143	24,2857
	Std. Deviation	7,52140	7,18132	8,35521	7,43544	6,84175	3,65148	5,49892	8,09762	8,36091
	Std. Error of Mean	2,84282	2,71429	3,15797	2,81033	2,58594	1,38013	2,07840	3,06061	3,16013
Sham	Mean	36,0000	34,4286	34,2857	32,4286	32,5714	32,8571	32,5714	30,5714	29,8571
	Std. Deviation	8,58293	10,50170	9,39351	8,26352	8,73417	8,66850	9,65845	10,43803	12,13025
	Std. Error of Mean	3,24404	3,96927	3,55041	3,12332	3,30121	3,27638	3,65055	3,94520	4,58480
SI-6	Mean	29,1250	25,2500	26,2500	26,3750	27,0000	26,1250	23,5000	23,0000	20,0000
	Std. Deviation	9,53846	9,58794	10,40261	7,15017	7,25062	8,07885	9,24276	9,73946	10,74377
	Std. Error of Mean	3,37235	3,38985	3,67788	2,52797	2,56348	2,85631	3,26781	3,44342	3,79850
ST-36	Mean	33,5000	30,6250	31,2500	33,3750	33,6250	31,5000	29,1250	30,0000	30,8750
	Std. Deviation	10,90216	12,58046	12,92561	10,62258	10,82243	11,68638	10,94711	14,17241	13,99426
	Std. Error of Mean	3,85450	4,44786	4,56989	3,75565	3,82631	4,13176	3,87039	5,01070	4,94772
Daz Hui	Mean	40,7143	37,0000	37,5714	37,0000	35,8571	30,8571	31,0000	32,8571	30,7143
	Std. Deviation	13,68350	12,12436	14,10505	12,44990	12,11650	7,42582	5,91608	3,53217	9,49937
	Std. Error of Mean	5,17188	4,58258	5,33121	4,70562	4,57961	2,80670	2,23607	1,33503	3,59043
Total	Mean	34,2432	31,7838	32,4324	32,5946	32,1351	30,0000	28,2703	28,1351	27,0541
	Std. Deviation	10,43340	10,80415	11,31504	9,56980	9,33084	8,30328	8,82436	10,15207	11,47448
	Std. Error of Mean	1,71524	1,77619	1,86018	1,57327	1,53398	1,36505	1,45072	1,66899	1,88639

Tablo25. Grupların spike amplitüdü değerlerinin uyarım öncesinde ve uyarım sonrasındaki beşer dakikalık dilimlerdeki değişimi

Gruplar		Before	amp_5	amp_10	amp_15	amp_20	amp_25	amp_30	amp_35	amp_40
Kontrol	Mean	947,2714	1063,4714	1104,4143	1086,3000	1083,7857	1101,8143	1095,1000	1057,9000	991,4714
	Std. Deviation	598,95145	676,41559	751,33858	752,45507	707,88091	672,18576	640,01654	585,30069	482,10000
	Std. Error of Mean	226,38237	255,66106	283,97929	284,40128	267,55384	254,06234	241,90351	221,22287	182,21667
Sham	Mean	992,8333	1069,4667	1070,0500	1052,4500	1053,4500	951,8167	853,9833	835,2833	818,7167
	Std. Deviation	620,28684	649,94884	701,09562	698,26304	766,10260	645,13933	611,75973	682,18662	731,82910
	Std. Error of Mean	253,23104	265,34050	286,22109	285,06469	312,76008	263,37703	249,74986	278,50152	298,76798
Sl-6	Mean	577,7500	573,6750	549,0125	572,5250	577,5875	558,5875	535,0625	517,9625	513,6625
	Std. Deviation	189,89951	241,27610	252,04885	278,29382	316,72399	277,06207	249,56080	230,18228	233,99186
	Std. Error of Mean	67,13962	85,30398	89,11273	98,39172	111,97884	97,95623	88,23307	81,38172	82,72862
ST-36	Mean	1317,6375	1296,7875	1307,5000	1291,3750	1209,6750	1186,6875	1155,9875	1148,9500	1158,4000
	Std. Deviation	1060,94687	1001,97825	1051,19060	1067,24738	944,43650	893,22191	868,39708	871,45264	958,38059
	Std. Error of Mean	375,10136	354,25281	371,65200	377,32893	333,90873	315,80163	307,02473	308,10504	338,83871
Daz Hui	Mean	1122,2286	1242,4571	1194,1714	1265,6429	1221,0429	1191,2571	1141,4000	1029,2143	998,4000
	Std. Deviation	475,93598	444,45927	572,29294	641,50121	562,07997	560,70505	525,03633	509,37264	508,60976
	Std. Error of Mean	179,88689	167,98981	216,30640	242,46467	212,44626	211,92659	198,44508	192,52476	192,23642
Total	Mean	989,0722	1042,2778	1037,8472	1046,9306	1020,9056	992,3500	952,9944	915,4667	894,9417
	Std. Deviation	674,44318	676,98648	730,77723	745,34306	695,99667	654,18754	629,58840	623,29450	639,87721
	Std. Error of Mean	112,40720	112,83108	121,79621	124,22384	115,99944	109,03126	104,93140	103,88242	106,84620

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada, EA'un sıçanlarda intraserebroventriküler pikrotoksin mikroenjeksiyonu ile oluşturulan epileptiform aktivite üzerindeki etkisi araştırılmış ve belirtilen parametrelerde uygulanan EA'un herhangi bir antiepileptik etkisi olup olmadığı ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır.

Epilepsi, aşırı senkronize olmuş nöronal aktivite sonucu ortaya çıkan ve nöbetlerle karakterize olan nörolojik bir hastalıktır (3). Aşırı senkronizasyonu meydana çıkaran sebep ise eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin eksitasyon yönüne kaymasıdır (26). Literatürde epilepsi patofizyolojisi glutamat biyokimyası üzerinden açıklanamamıştır. Bu durumda reseptör aktiviteleri ön plana çıkmış, glutamat reseptörlerinden özellikle NMDA'nın aşırı uyarılması sonucunda hücre içine normal seviyenin üstünde kalsiyum iyonu akışı ile hücre ölümü gerçekleşebileceği gözlemlenmiştir (29).

EA'un deneysel epilepsi üzerindeki etkisi çeşitli modeller üzerinde çalışılmıştır fakat pikrotoksin modeli kullanılarak yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. EA'un etkileri kullanılan deneysel epilepsi modeline, uyarım parametrelerine, yapılan uygulamanın akut veya kronik olmasına göre değişebilmekte ve farklı modellerde EA farklı yollar üzerinden etkisini gerçekleştirebilmektedir.

KA modeli kullanılarak sıçanların ön ayaklarında HT8 akupunktur noktalarına bilateral olarak yapılan akupunktur uygulaması, bu sıçanlarda davranışsal nöbeti inhibe etmiştir. Ayrıca alınan immünohistokimyasal beyin kesitlerinde, uygulanan akupunkturun hipokampusün CA1 ve CA3 bölgelerinde KA tarafından indüklenen hücre ölümüne karşı koruyucu etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, akupunkturun bahsedilen hipokampus bölgelerinde KA tarafından tetiklenen c-Fos ekspresyonunu inhibe ettiği ve akupunktur uygulaması yapılan grupta kontrol grubuna kıyasla yine aynı bölgelerde GAD-67 pozitif nöron sayısının artış gösterdiği bulgulanmıştır (16). Bizim yöntemimizden farklı olarak bu çalışmada akupunktur uygulaması KA enjeksiyonundan iki gün önce günde bir kez olacak şekilde ve KA enjeksiyonundan hemen sonra olmak üzere toplam üç kez uygulanmıştır. Bizim modelimizde uygulama ancak bir kez yapılmıştır.

KA modeli kullanılarak gerçekleştirilen başka bir çalışmada, taurin depleksiyonuna sahip sıçanların DU26 ve KI1 noktalarına uygulanan EA'un epileptik aktiviteyi baskıladığı gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada EA uyarımı, 30 dak. boyunca 64 Hz frekansına ve 0.8-1.0 mA yoğunluğuna sahip akım verilerek gerçekleştirilmiştir (17).

KA modeli kullanarak yapılan bir çalışmada, sıçanların baş ve boyun bölgesinde DU26 ve DU14 noktalarına, ön ayaklarda PC6 ve LI11, arka ayaklarda ST40 ve KI1, sırtta bölgesinde DU8 ve EXB9 noktalarına düşük (10 Hz/1 mA) ve yüksek (100 Hz/1 mA) frekanslarda EA uyarımı verilmiştir. Çıkan sonuçlarda, hem düşük hem de yüksek frekanslı EA'un (PC6 ve LI11 noktalarına uygulanan düşük frekanslı uyarım dışında) epilepsiyi baskıladığı, düşük frekanslı EA'un ST40 ve KI1 noktalarında diğer noktalardan daha iyi bir baskılama oluşturduğu; DU8 ve EXB9 noktaları dışında tüm noktalarda yüksek frekanslı EA'un düşük frekanslı EA'dan daha iyi bir antiepileptik etki ortaya çıkardığı gözlenmiştir (18).

Pilokarpin modeli oluşturulmuş bir çalışmada, sıçanların ST-36 noktasına akupunktur iğneleri yerleştirilmiş ve EA parametreleri 4 veya 20 Hz frekansına, 1-20 mA akım yoğunluğuna ayarlanmıştır. EA uygulaması ise 30 dakika sürmüştür. Daha sonra alınan hipokampus kesitlerinde Mossy liflerinin filizlenmesi incelenmiştir. Çıkan sonuçlarda uygulanan EA'un davranışsal nöbetleri ve gyrus dentatus'ta ortaya çıkan EEG nöbetlerini baskıladığı, Mossy liflerinin filizlenmesini azalttığı gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, EA'un antiepileptik etkisinin; bahsedilen filizlenme mekanizmasının baskılanması vasıtasıyla gerçekleştiği kanısına varmışlardır (19).

Yapılan bir çalışmada, EA'un pilokarpin ile epilepsi oluşturulmuş ratlarda T-maze testindeki performanslarına göre kognitif etkisini araştırılmıştır. Bu amaçla, GV-20, GV-14, GV-2, M-HN-3 noktaları ile St-36 ve Sp-6 noktalarına EA uyarımı yapılmıştır. Bu çalışmada EA uyarım parametreleri, 2 Hz, 2 Volt, 7 günlük periyotta günlük 20 dakika uyarım olarak ayarlanmıştır. Çıkan sonuçlarda, EA uygulaması yapılan iki grubun kontrol ve sham gruplarına göre öğrenme ve hafızada saklama aşamalarında kognitif performans açısından daha yüksek sonuç ortaya çıkardığı fakat bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (20).

PTZ modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, sıçanların Dazhui noktasına uygulanan EA'un kortikal epileptiform aktiviteyi baskıladığı ve thalamus'un antiepileptik yanıtını arttırdığı bulgulanmıştır (21). Bu çalışmada, bizim çalışmamızda kullandığımız noktalardan biri olan Dazhui noktası kullanılmasına karşın verilen uyarımın parametreleri farklıdır. Örneğin, bahsedilen çalışmada verilen akımın süresi 5 dakika iken; frekansı 30 Hz olup akım yoğunluğu 1 mA veya 3 mA'dir. Bu çalışmada, kullanılan her iki akım yoğunluğunda da EA'un antiepileptik etki gösterdiği bulgulanmıştır fakat kullanılan akım yoğunlukları arasında antiepileptik etki açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Penisilin modeli kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, taurinin kullanılan epilepsi modelinde ve EA'un anti-konvulsif etkisindeki rolü incelenmiştir (22). Bu amaçla, enjeksiyondan 25 dakika sonra DU20 ve DU 16 noktalarına EA uygulanmıştır. Daha sonra davranışsal nöbet sıklığı gözlemlenmiştir. EA, 100 Hz frekansında, 6 mA akım yoğunluğunda verilmiştir. Çıkan sonuçlarda, uygulanan EA epileptik deşarjları azaltmış ve davranışsal nöbeti inhibe etmiştir; ayrıca taurin EA'un antikonvulsif etkisini

arttırmıştır. Bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak kullanılan epilepsi modeli, uygulama yapılan akupunktur noktaları ve verilen akım parametreleri yanında uygulama zamanı da farklıdır. Bizim çalışmamızda, 5 dakika boyunca tek seans EA uygulaması yapılmış iken bu çalışmada ise 15 dakika boyunca uyarım verilmiş; 15 dakika beklenmiş ve 15 dakika boyunca ikinci bir uyarım verilmiştir.

Penisilin modeli kullanılan bir araştırmada, sıçan kulak kepçesinin ½ alt kısmında bulunan ve insanlarda Pizhixia, Shenmen, Zeng ve Nao noktalarını içeren bölgeye tekabül eden bir kısma EA uygulaması yapılmıştır (23). Verilen EA uyarımı, 0.2 mA akım yoğunluğu, 80 Hz frekansı ve 60 dakikalık uyarım zamanı ile verilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında, belirtilen parametrelerle verilen EA'un davranışsal tonik-klonik nöbetlerin sayısını azalttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamız ile aynı frekans değerinde akım verilmesine karşın; kullanılan akupunktur noktaları ve uyarımın diğer parametreleri bizim kullandığımız değerlerden oldukça farklıdır.

EA'un antiepileptik etkisinin yanı sıra bu etkinin mekanizmasını da inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin; sıçanların amygdala bölgesine penisilin mikroenjeksiyonu vasıtasıyla epilepsi modeli oluşturulan bir çalışmada, belli noktalara uygulanan EA'un antiepileptik etkisi frekans ve genlik azalması incelenerek ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Bu çalışma kapsamında, peritoneal boşluğa nalokson veya 3M-P mikroenjeksiyonu yapılmasının EA'un antiepileptik etkisini ortadan kaldırdığı gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda EA'un antiepileptik etkisinde endorfin ve GABA'nın rolü olabileceği düşünülmüştür (157).

Başka bir çalışmada, penisilin ile epilepsi oluşturulmuş ratlarda hippokampal Nitrik Oksit Sentaz izoform seviyelerini ölçmek ve EA'un bu seviyelere nasıl etki ettiğini gözlemlemek amacıyla epilepsi modeli oluşturulduktan sonra DU-16 ve DU- 8 akupunktur noktalarına EA uygulanmıştır. Daha sonra hippokampüsteki Nitrik Oksit Sentaz mRNA seviyeleri RT-PCR ile tespit edilmiştir. Çıkan sonuçlarda EA'un nöronal nitrik oksit sentaz ve indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz miktarını anlamlı derecede azalttığı, epitelyal Nitrik Oksit Sentaz seviyesinde ise bir değişiklik yapmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlardan, penisillin tarafından tetiklenen epilepside EA'un nöronal Nitrik Oksit Sentaz ile indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz seviyelerini azalttığı

ve EA'un antiepileptik etkisinin belirtilen Nitrik Oksit Sentaz izoformlarının miktarını azaltarak antikonvülsan etki ortaya çıkarabileceği ileri sürülmüştür (158).

Bir araştırmada, sıçanlarda nöbetler esnasında ve EA'un oluşturduğu antiepileptik etkide hipofiz, hipokampus ve serumdaki Melatonin seviyesindeki değişimleri tespit etmek amacıyla sıçanların hipokampusüne benzilpenisilin enjekte edilmiştir. Daha sonra DU-16 and DU-8 noktalarına EA uygulanmıştır. Sonuçlar göstermiştir ki, nöbet sırasında hipofiz ve hipokampüste Melatonin seviyesi yükselmiş; serumda ise ilk etapta değişiklik göstermemiş sonra ise ani bir yükseliş göstermiştir. Melatonin seviyesindeki artış, EA uygulamasından 30 dakika sonra meydana gelmiştir. Melatonin bir antistres maddesi ve epileptiform aktivitenin doğal bir baskılayıcısı olduğu için araştırmacılar, Melatonin seviyesindeki artışın konvülsiyonları ve nöbet ile tetiklenmiş stresi baskılayan endojen bir mekanizma olabileceğini söylemişlerdir. Ayrıca, EA tedavisiyle Melatonin'inin daha da arttırılmasının EA'un antiepileptik etkisinin olası bir sebebi olabileceği yorumunu yapmışlardır (159).

Farelerde i.p. KA enjeksiyonu ile epilepsi modeli oluşturulan bir çalışmada, KA enjeksiyonundan 24 saat sonra hipokampüsteki hücre yaşamı, mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu, IL-1 β ve TNF- α mRNA ekspresyonları incelenmiştir. Çıkan sonuçlarda HT8 noktasına uygulanan akupunkturun KA tarafından tetiklenmiş nöbetleri, hipokampüsteki hücre ölümünü, astrosit ve mikroglia aktivasyonunu ve IL-1 β mRNA ekspresyonunu anlamlı derecede azalttığı bulunmuştur. Bu noktaya uygulanan akupunkturun ayrıca TNF- α mRNA ekspresyonunu da azalttığı bulunmuştur fakat bu etkinin anlamlı seviyede olmadığı gözlemlenmiştir (160).

Literatürden de anlaşıldığı üzere, akupunkturun epilepsi üzerinde gösterdiği etki deneysel yöntem ve uyarım parametreleriyle yakından ilişkilidir. Epilepsi modelinin akut veya kronik olması, EA uyarım parametreleri, uyarım yapılan akupunktur noktası/noktaları ve diğer birçok etken elde edilen sonucu etkileyebilmektedir. Bu bakımdan pikrotoksin epilepsi modelinde EA'un etkisinin daha detaylı anlaşılabilmesi amacıyla farklı uyarım parametreleri ve kronik epilepsi modelleri de kullanılarak daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

8. SONUÇLAR

Çalışmamızdan çıkan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Çalışmamızda antiepileptik etki, spike frekansı ve amplitüd değişimleri incelenerek tespit edilmeye çalışılmıştır. Her iki parametrede de kontrol grubuna kıyasla deney gruplarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

2. Belirtilen uyarım parametleri ile uyarım yapıldığında EA'un pikrotoksin modeli üzerinde antiepileptik etkisinin olmadığı anlaşılmıştır.

3. Yapılan % dönüşümü analizlerinde, 35. dakikada gruplar arası bir farklılık bulunmuş olup bu farklılığın Dazhui grubu ile Kontrol grubu arasında olduğu belirlenmiştir. Fakat bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir.

4. Literatürde bu konu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde PTZ, penisilin, KA gibi epilepsi modelleri kullanıldığı görülmüştür ve birçok çalışmada EA'un epilepsi üzerinde tedavi edici özelliği olduğu gözlemlenmiştir. Bu modellerde, epileptiform aktivitenin

sonlanma süresi bizim modelimize göre daha uzun sürmektedir ve böylece daha uzun süreli ve tekrarlayıcı EA uyarımı verilmesine olanak sağlamaktadır. Bizim epilepsi modelimizde ise epileptiform aktivitenin sonlanma süresi gereği uzun süreli ve tekrarlayıcı uyarıma imkan vermemektedir. Bu faktör de alınacak sonucu etkileyebilmektedir.

5. EA uygulamasının tek doz ve az sayılı uygulamalar ile tedaviye katkı sağlamakta yetersiz kalacağı tesbit edilmiştir.

9. KAYNAKLAR

1. WHO (2004). Epilepsy in the WHO Africa Region: Bridging the Gap: The Global Campaign Against Epilepsy: "Out of the Shadows. Geneva: WHO.
2. Ngugi AK BC KI, Sander JW, Newton CR (2010). Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 51: 883– 90.
3. Schevon CA, Cappell J, Emerson R, Isler J, Grieve P, Goodman R, et al (2007). Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony. *NeuroImage*. 35 (1): 140-8.
4. Chao D XY (2012). Acupuncture Treatment of Epilepsy. In Xia Y, Ding G, Wu G Eds *Current Research in Acupuncture* 129-214.
5. Simonato M, Loscher W, Cole AJ, Dudek FE, Engel J, Jr., Kaminski RM, et al (2012). Finding a better drug for epilepsy: preclinical screening strategies and experimental trial design. *Epilepsia* 53 (11): 1860-7.

6. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, et al (2000). The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 41(3):342-51.
7. Huang ZN YR CG, Cheng JS (1998). Effect of electroacupuncture and 7-NI on penicillin-induced epilepsy and their relation with intrahippocampal NO changes. *Sheng Li Xue Bao*; 51 (5): 508–14.
8. Yang R, Huang ZN, Cheng JS (2000). Anticonvulsion effect of acupuncture might be related to the decrease of neuronal and inducible nitric oxide synthases. *Acupuncture & electro-therapeutics research* 25 (3-4): 137-43.
9. Liu J, Cheng J (1995). [Changes of amino acids release in rat's hippocampus during kainic acid induced epilepsy and acupuncture]. *Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji].*; 20 (3): 50-4.
10. Wu D (1992). Mechanism of acupuncture in suppressing epileptic seizures. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan / sponsored by All-China Association of Traditional Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine* 12 (3): 187-92.
11. Chen KY, Chen GP, Feng X (1983). Observation of immediate effect of acupuncture on electroencephalograms in epileptic patients. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan / sponsored by All-China Association of Traditional Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine* 3(2) : 121-4.
12. Kloster R, Larsson PG, Lossius R, Nakken KO, Dahl R, Xiu-Ling X, et al (1999). The effect of acupuncture in chronic intractable epilepsy. *Seizure* 8(3): 170-4.
13. Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matias Guiu J (2010). [Experimental models in epilepsy]. *Neurologia* 25 (3): 181-8.
14. Fisher RS (1989). Animal models of the epilepsies. *Brain research Brain research reviews* 14 (3): 245-78.
15. FSR. MD. Chemically induced models of seizures. *Animal Models of Neurological Disease. II Metabolic Encephalopathies and the Epilepsies* 199;22.

16. Kang X, Shen X, Xia Y (2013). Electroacupuncture-induced attenuation of experimental epilepsy: a comparative evaluation of acupoints and stimulation parameters. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* :149612.
17. Jin HB, Li B, Gu J, Cheng JS, Yang R (2005). Electro-acupuncture improves epileptic seizures induced by kainic acid in taurine-depletion rats. *Acupuncture & electro-therapeutics research* 30 (3-4): 207-17.
18. Kim ST, Jeon S, Park HJ, Hong MS, Jeong WB, Kim JH, et al (2008). Acupuncture inhibits kainic Acid-induced hippocampal cell death in mice. *The journal of physiological sciences: JPS* 58 (1): 31-8.
19. Guo J, Liu J, Fu W, Ma W, Xu Z, Yuan M, et al (2008). Effect of electroacupuncture stimulation of hindlimb on seizure incidence and supragranular mossy fiber sprouting in a rat model of epilepsy. *The journal of physiological sciences : JPS* 58 (5): 309-15.
20. Dos Santos JG, Jr., Tabosa A, do Monte FH, Blanco MM, de Oliveira Freire A, Mello LE (2005). Electroacupuncture prevents cognitive deficits in pilocarpine-epileptic rats. *Neuroscience letters* 384 (3): 234-8.
21. Zhang JL, Zhang SP, Zhang HQ (2008). Antiepileptic effect of electroacupuncture vs. vagus nerve stimulation in the rat thalamus. *Neuroscience letters* 441 (2): 183-7.
22. Li Q, Guo JC, Jin HB, Cheng JS, Yang R (2005). Involvement of taurine in penicillin-induced epilepsy and anti-convulsion of acupuncture: a preliminary report. *Acupuncture & electro-therapeutics research* 30 (1-2): 1-14.
23. Shu J, Liu RY, Huang XF (2004). The effects of ear-point stimulation on the contents of somatostatin and Amino acid neurotransmitters in brain of rat with experimental seizure. *Acupuncture & electro-therapeutics research* 29 (1-2): 43-51.
24. Scharfman HE (2007). The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 7 (4): 348-54.
25. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51 (4): 676-85.

26. McCormick DA, Contreras D (2001). On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual review of physiology* 63: 815-46.
27. Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA (2009). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 16 (3): 355-65.
28. Meldrum BS (1994). The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurology* 44 (11 Suppl 8): S14-23.
29. Dingledine R MC, McNamara JO (1990). Excitatory amino acid receptors in epilepsy. *Trends in pharmacological sciences* 11 (8): 334-8.
30. Dedeyn PP, Marescau B, Macdonald RL (1990). Epilepsy and the Gaba-Hypothesis - a Brief Review and Some Examples. *Acta Neurol Belg* 90 (2): 65-81.
31. Wong RKS, Watkins DJ (1982). Cellular Factors Influencing Gaba Response in Hippocampal Pyramidal Cells. *J Neurophysiol* 48 (4): 938-51.
32. Doğan T (2013). Fonksiyonel Nöroanatomî. 11. Baskı ODTÜ Yayıncılık.
33. Rakic P, Lombroso PJ (1998). Development of the cerebral cortex: I. Forming the cortical structure. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 37 (1): 116-7.
34. Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA (2009). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - part 2. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 16 (4): 485-500.
35. Elliott Mancall DB (2011). *Gray's Clinical Neuroanatomy Elsevier Store & Saunders.*
36. SOBOTTA (2006). *Atlas of Human Anatomy, Volume 1. 14'h edition. Churchill Livingstone.*
37. S S (2008). *Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th edition. CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVIER.*

38. Traub RD, Miles R, Jefferys JG (1993). Synaptic and intrinsic conductances shape picrotoxin-induced synchronized after-discharges in the guinea-pig hippocampal slice. *The Journal of physiology* 461: 525-47.
39. Chagnacamilal Y, Luhmann HJ, Prince DA (1990). Burst Generating and Regular Spiking Layer-5 Pyramidal Neurons of Rat Neocortex Have Different Morphological Features. *Journal of Comparative Neurology* 296 (4): 598-613.
40. Spencer SS (2002). Neural networks in human epilepsy: Evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 43(3): 219-27.
41. Hart YM (2012). Management of epilepsy. *J Medicine* September 40 (9): 477–83.
42. Lempert T, Bauer M, Schmidt D (1994). Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Annals of neurology* 36 (2): 233-7.
43. Leis AA, Ross MA, Summers AK (1992). Psychogenic seizures: ictal characteristics and diagnostic pitfalls. *Neurology* 42 (1): 95-9.
44. Meierkord H, Will B, Fish D, Shorvon S (1991). The Clinical-Features and Prognosis of Pseudoseizures Diagnosed Using Video-Eeg Telemetry. *Neurology* 41 (10): 1643-6.
45. Selwa LM, Geyer J, Nikakhtar N, Brown MB, Schuh LA, Drury I (2000). Nonepileptic seizure outcome varies by type of spell and duration of illness. *Epilepsia* 41 (10): 1330-4.
46. Reuber M PR, Bauer J, Helmstedter C, Tessendorf N, Elger CE (2003). Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10 year follow-up study in 164 patients. *Annals of neurology* 53: 305-11.
47. Marsan CA, Zivin LS (1970). Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 11 (4): 361-81.
48. Zivin L, Marsan CA (1968). Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the eeg of non-epileptic subjects. *Brain : a journal of neurology* 91 (4): 751-78.

49. Pearce JM (2002). Bromide, the first effective antiepileptic agent. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 72 (3): 412.
50. Cereghino JJ (2009). The major advances in epilepsy in the 20th century and what we can expect (hope for) in the future. *Epilepsia* 50 (3): 351-7.
51. Jensen AA, Mosbacher J, Elg S, Lingenhoehl K, Lohmann T, Johansen TN, et al (2002). The anticonvulsant gabapentin (Neurontin) does not act through gamma-aminobutyric acid-B receptors. *Molecular Pharmacology* 61 (6): 1377-84.
52. Engel J, Jr., Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al (2003). Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 60 (4): 538-47.
53. Litt B BG (2001). Brain Stimulation for Epilepsy. *Epilepsy Behav.* (2): S61–7.
54. Mirski MA, McKeon AC, Ferrendelli JA (1986). Anterior thalamus and substantia nigra: two distinct structures mediating experimental generalized seizures. *Brain research* 397 (2): 377-80.
55. Shandra AA, Godlevsky LS (1990). Antiepileptic effects of cerebellar nucleus dentatus electrical stimulation under different conditions of brain epileptisation. *Indian journal of experimental biology* 28 (2): 158-61.
56. Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C, Bressand K, Marescaux C, Depaulis A, et al (1998). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy research* 31 (1): 39-46.
57. Paintal AS (1973). Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol Rev* 53,53: 159–227.
58. Asala SA, Bower AJ (1986). An electron microscope study of vagus nerve composition in the ferret. *Anatomy and embryology* 175 (2): 247-53.
59. Fulwiler CE, Saper CB (1984). Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain research* 319 (3): 229-59.

60. Granata AR, Kitai ST (1989). Intracellular study of nucleus parabrachialis and nucleus tractus solitarius interconnections. *Brain research* 492 (1-2): 281-92.
61. Aghajanian GK, Wang RY (1977). Habenular and other midbrain raphe afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique. *Brain research* 122 (2): 229-42.
62. Van Bockstaele EJ, Peoples J, Telegan P (1999). Efferent projections of the nucleus of the solitary tract to peri-locus coeruleus dendrites in rat brain: evidence for a monosynaptic pathway. *J Comp Neurol* 412 (3): 410-28.
63. Ricardo JA, Koh ET (1978). Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain research* 153 (1): 1-26.
64. Hopkins DA, Holstege G (1978). Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Experimental brain research* 32 (4): 529-47.
65. Castle M, Comoli E, Loewy AD (2005). Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus. *Neuroscience* 134 (2): 657-69.
66. Aalbers M, Vles J, Klinkenberg S, Hoogland G, Majoie M, Rijkers K (2011). Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy. *Experimental neurology* 230 (2): 167-75.
67. Lanska DJ, J.L. (2002). Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology* 58(3):452-9.
68. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al (2009). Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 50 (2): 304-17.
69. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD (2007). Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 48 (4): 801-5.
70. DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB, Jr (1978). Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Annals of neurology* 3(4): 331-37.

71. H. K (1933). Factors influencing experimentally produced convulsions. . Arch Neurol Psychiatry 29: 148–54.
72. Rho JM AG, Donevan SD, White HS (2002). Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in 1-(+)-beta-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. *Epilepsia* 43: 358–61.
73. Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC, Burnham WM (2003). Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Annals of neurology* 54(2): 219-26.
74. Elger CE, Schmidt D (2008). Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy Behav.* 12 (4): 501-39.
75. Beijing, Shanghai & Nanjing Colleges of Traditional Chinese Medicine & The Acupuncture Institute of the Academy of Traditional Chinese Medicine (1980). *Essentials of Chinese acupuncture*. Beijing: Foreign Languages Press.
76. Baldry PE (2005). The integration of acupuncture within medicine in the U.K. – the British Medical Acupuncture Society 's 25th Anniversary. *Acupuncture in Medicine* 23 (1): 2-12.
77. Davis ME (1973). Acupuncture and physiotherapy - a decision for physiotherapists. *Australian Journal of Physiotherapy*, XVI V(1), 5-8.
78. Bivins R (2001). The needle and the lancet: acupuncture in Britain, 1683-2000. *Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society* 19 (1): 2-14.
79. Mole P (1992). *Acupuncture, energy, balancing for mind, body and spirit*. Rockport: Element books Ltd..
80. Ulett GA, Han JS, Han SP (1998). Traditional and evidence-based acupuncture: History, mechanisms, and present status. *Southern Med J.* 91 (12): 1115-20.
81. Parwatikar S BM, Stern J, et al (1979). Acupuncture, hypnosis and experimental pain. I. Study with volunteers. *Acupunct Electrother Res Int J.* 3: 161-90.
82. Brown ML, Ulett GA, Stern JA (1974). Acupuncture loci: techniques for location. *Am J Chin Med (Gard City N Y)* 2 (1): 67-74.

83. Gunn CC (1978). Motor Points and Motor Lines. *Am J Acupuncture* 6 (1): 55-8.
84. Peng A GW (1990). Precise scientific explanation of acupuncture mechanisms: are we on the threshold? (Editorial Review) *Acupunct Sci Int J*; 1: 28-9.
85. Stux G PB (1989). *Acupuncture. Textbook and Atlas*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1st Ed.,
86. Pert CB (1989). The Naloxone Methodology and the Discovery of Opiate Receptors - a Citation Classic Commentary on Opiate Receptor - Demonstration in Nervous-Tissue by Pert, C.B., and Snyder, S.H. *Cc/Soc Behav Sci.* (40): 16-7.
87. Kosterlitz HW HJ (1975). Some thoughts on the significance of enkephalin, the endogenous ligand. *Life sciences* 17: 91-6.
88. JS: H (1987). *The Neurochemical Basis of Pain Relief by Acupuncture*. A Collection of Papers Beijing, China, Beijing Medical University Press, .
89. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (1997). *Acupuncture*. Revised Draft 11/05/97 National Institutes of Health.
90. Thomas M, Lundberg T (1994). Importance of modes of acupuncture in the treatment of chronic nociceptive low back pain. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 38 (1): 63-9.
91. Andersson SA, Hansson G, Holmgren E, Renberg O (1976). Evaluation of the pain suppressive effect of different frequencies of peripheral electrical stimulation in chronic pain conditions. *Acta orthopaedica Scandinavica* 47 (2): 149-57.
92. JS H (1986). Electroacupuncture as an alternative to antidepressants for treating affective diseases. *Int J Neurosci.* 29: 79-92.
93. Loti H SY, Zou D, et al (1990). A comparative study of the treatment of depression by electroacupuncture. *Acupunct Sci Int J*; 1: 19-27.
94. Hu HH, Chung C, Liu TJ, Chen RC, Chen CH, Chou P, et al (1993). A randomized controlled trial on the treatment for acute partial ischemic stroke with acupuncture. *Neuroepidemiology* 12 (2): 106-13.

95. Hsieh RL, Wang LY, Lee WC (2007). Additional therapeutic effects of electroacupuncture in conjunction with conventional rehabilitation for patients with first-ever ischaemic stroke. *J Rehabil Med* 39 (3): 205-11.
96. Johansson K, Lindgren I, Widner H, Wiklund I, Johansson BB (1993). Can Sensory Stimulation Improve the Functional Outcome in Stroke Patients. *Neurology* 43 (11): 2189-92.
97. Zhou Y JJ (2008). Effect of acupuncture given at the HT 7, ST 36, ST 40 and KI 3 acupoints on various parts of the brains of Alzheimer's disease patients *Acupunct Electrother Res Int J.* 33: 9-17.
98. Yang MH, Wu SC, Lin JG, Lin LC (2007). The efficacy of acupressure for decreasing agitated behaviour in dementia: a pilot study. *Journal of clinical nursing* 16 (2): 308-15.
99. Shulman LM, Wen X, Weiner WJ, Bateman D, Minagar A, Duncan R, et al (2002). Acupuncture therapy for the symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 17 (4): 799-802.
100. Chae Y, Lee H, Kim H, Kim CH, Chang DI, Kim KM, et al (2009). Parsing brain activity associated with acupuncture treatment in Parkinson's diseases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24 (12): 1794-802.
101. Huang Y, Jiang X, Zhuo Y, Tang A, Wik G (2009). Complementary acupuncture treatment increases cerebral metabolism in patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 119 (8): 1190-7.
102. Huang Y JX, Zhuo Y, Wik G (2010). Complementary acupuncture in Parkinson's disease: a SPECT study. *Int J Neurosci.* 120: 150-4.
103. Hsieh. C-L (2012). Acupuncture as treatment for nervous system diseases. *BioMedicine* 2: 51-7.
104. Zheng H, Chen M, Wu X, Li Y, Liang FR (2010). Manage migraine with acupuncture: a review of acupuncture protocols in randomized controlled trials. *The American journal of Chinese medicine* 38 (4): 639-50.

105. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S, Airola G, Borgogno P, Terzi MG, et al (2011). Acupuncture in primary headache treatment. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 32 Suppl 1:S15-8.
106. Li Y, Zheng H, Witt CM, Roll S, Yu SG, Yan J, et al (2012). Acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 184 (4): 401-10.
107. Yang CP, Chang MH, Liu PE, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL, et al (2011). Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia : an international journal of headache* 31 (15): 1510-21.
108. Sun Y, Gan TJ (2008). Acupuncture for the Management of Chronic Headache: A Systematic Review. *Anesth Analg.* 107 (6): 2038-47.
109. Hopton A MH (2010). Acupuncture for chronic pain: is acupuncture more than an effective placebo? A systematic review of pooled data from meta-analysis. *Pain Pract.* 10: 94-102.
110. Stavem K, Kloster R, Rossberg E, Larsson PG, Dahl R, Kinge E, et al (2000). Acupuncture in intractable epilepsy: lack of effect on health-related quality of life. *Seizure-Eur J Epilep.* 9(6): 422-6.
111. Cheuk DKL WV (2006). Acupuncture for epilepsy (review). *The Cochrane Collaboration*, published by John Wiley & Sons, Ltd. (3).
112. Hsiang JNK, Wong LKS, Kay R, Poon WS. Vagus nerve stimulation for seizure control: local experience. *Journal of Clinical Neuroscience.* 1998;5(3):294-7.
113. Cakmak YO (2006). Epilepsy, electroacupuncture and the nucleus of the solitary tract. *Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society* 24 (4): 164-8.
114. Hsieh CL, Lin JG, Li TC, Chang QY (1999). Changes of pulse rate and skin temperature evoked by electroacupuncture stimulation with different frequency on both Zusanli acupoints in humans. *Am J Chinese Med.* 27 (1): 11-8.

115. He W, Rong PJ, Li L, Ben H, Zhu B, Litscher G (2012). Auricular Acupuncture May Suppress Epileptic Seizures via Activating the Parasympathetic Nervous System: A Hypothesis Based on Innovative Methods. *Evid-Based Compl Alt*.
116. Stecco L (2004). *Fascial Manipulation*. Piccin Nuova Libreria, Padova.
117. Langevin HM, Yandow JA (2002). Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. *The Anatomical record*. 269 (6): 257-65.
118. Finando S, Finando D (2011). Fascia and the mechanism of acupuncture. *Journal of bodywork and movement therapies*. 15 (2): 168-76.
119. Larson D (1990). The role of connective tissue as the physical medium for the conduction of healing energy in acupuncture and Rolfing. *Am J Acupuncture* 18 (3): 251-65.
120. Pischinger A (2007). *The Extracellular Matrix and Ground Regulation*. North Atlantic Books, Berkeley.
121. Findley T, Schleip, R (2007). *Introduction Fascia Research Conference Elsevier, Munich*.
122. Guimberteau J (2007). Human subcutaneous sliding system. The basic stone: the microvacuolar concept. Plea for a new perception of the human anatomy and of the living matter architecture. In: Findley, T, Schleip, R (Eds), *Fascia Research*; Elsevier, Munich: 237-40.
123. Langevin HM (2006). Connective tissue: a body-wide signaling network? *Med Hypotheses* 66 (6): 1074-7.
124. Chen CS, Ingber DE (1999). Tensegrity and mechanoregulation: from skeleton to cytoskeleton. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 7 (1): 81-94.
125. Tomasek J, Gabbiani G., Hinz B., Chaponnier C., Brown R (2002). Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodeling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 3: 349-63.
126. Gabbiani G (2003). The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *The Journal of pathology* 200 (4): 500-3.

127. Hinz B (2006). Masters and servants of the force: the role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission. *European journal of cell biology* 85 (3-4): 175-81.
128. Gutstein R (1944). The role of abdominal fibrosis in functional indigestion. *Mississippi Valley Medical Journal of Australia* 66: 114-24.
129. Good MG (1950). The role of skeletal muscles in the pathogenesis of diseases. *Acta medica Scandinavica* 138 (4): 284-92.
130. Travell J, Simons, D (1983). *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual* Williams and Wilkins, Baltimore.
131. Longhurst JC (2010). Defining meridians: a modern basis of understanding. *Journal of acupuncture and meridian studies* 3 (2): 67-74.
132. World Health Organization (1991). *A proposed standard international acupuncture nomenclature: Report of a WHO Scientific Group*. Geneva, Switzerland: World Health Organization..
133. Juan Li QW, Huiling Liang, Haoxu Dong, Yan Li, Ernest Hung Yu Ng, Xiaoke Wu (2012). *Biophysical Characteristics of Meridians and Acupoint: A Systematic Review*. Hindawi Publishing Corporation *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume: 6 pages.
134. Falk CX, Birch S, Avants SK, Tsau Y, Margolin A (2000). Preliminary results of a new method for locating auricular acupuncture points. *Acupuncture & electrotherapeutics research* 25 (3-4): 165-77.
135. M. S. Lee SYJ, Y. H. Lee, D. M. Jeong, Y. G. Eo, and S. B. Ko (2005). Differences in electrical conduction properties between meridians and non-meridians. *Am J Chinese Med.* 33 (5): 723–8.
136. Wang S. Y. ZD, Zhu Y. G. et al (2007). Correlation research of the relations between temperature and resistance of acupoint. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine* 34 (1): 5-6.

137. Egot-Lemaire S. J. and Ziskin M. C (2003). Dielectric properties of human skin at an acupuncture point in the 50—75 GHz frequency range, a pilot study. *Bioelectromagnetics* 32 (no.5): 568–9.
138. Yan Z. Q. SYQ, Wang Y. Z. et al (1989). Research on the biophysical features of strong luminescence phenomena in the 14 regular meridians of human body. *Acupuncture Research* 8: 389–94.
139. Zhong C, Bai L, Dai R, Xue T, Wang H, Feng Y, et al (2012). Modulatory effects of acupuncture on resting-state networks: a functional MRI study combining independent component analysis and multivariate Granger causality analysis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 35 (3): 572-81.
140. X. C (1987). *Chinese acupuncture and moxibustion.* Beijing: Foreign Language Press.
141. Zhu Z (1990). Study on the morphological basis of physiological and biophysical characteristics of acupuncture meridian. *Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji].*;15 (4): 332-4, 296.
142. Ho MW, Knight DP (1998). The acupuncture system and the liquid crystalline collagen fibers of the connective tissues. *The American journal of Chinese medicine* 26 (3-4): 251-63.
143. Langevin HM, Churchill DL, Fox JR, Badger GJ, Garra BS, Krag MH (2001). Biomechanical response to acupuncture needling in humans. *Journal of applied physiology* 91 (6): 2471-8.
144. O'Connor J BD (1981). *Acupuncture, a comprehensive text* (Shanghai College of Traditional Medicine) Seattle: Eastland Press..
145. Langevin HM, Churchill DL, Wu J, Badger GJ, Yandow JA, Fox JR, et al (2002). Evidence of connective tissue involvement in acupuncture. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 16 (8): 872-4.
146. Giancotti FG RE (1999). Integrin signaling. *Science* 285: 1028–1032.

147. Banes AJ TM, Yamamoto J, et al (1995). Mechanoreception at the cellular level: The detection, interpretation and diversity of responses to mechanical signals. *Biochem Cell Biol*; 73 (349–365).
148. Lai WM MV, Sun DD, Atesian GA (2000). On the electric potentials inside a charged soft hydrated biological tissue: Streaming potential versus diffusion potential *J Biomech Eng*; 122 (336–346).
149. Chicurel ME, Chen CS, Ingber DE (1998). Cellular control lies in the balance of forces. *Current opinion in cell biology* 10 (2): 232-9.
150. Chiquet M (1999). Regulation of extracellular matrix gene expression by mechanical stress. *Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology* 18 (5): 417-26.
151. RA. B (1997). What do tissues and cells know of mechanics? *Ann Med*; 29 (267–269).
152. Bonassar LJ, Stinn JL, Paguio CG, Frank EH, Moore VL, Lark MW, et al (1996). Activation and inhibition of endogenous matrix metalloproteinases in articular cartilage: effects on composition and biophysical properties. *Archives of biochemistry and biophysics* 333 (2): 359-67.
153. Swartz MA TD, Kamm RD, Drazen JM (2001). Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 6180–5.
154. Zhang Z, Yu Z, Zhang H (1992). [Inhibitory effect of electro-acupuncture on penicillin-induced amygdala epileptiform discharges]. *Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]* 17 (2): 96-8.
155. Yang R, Huang ZN, Cheng JS (1999). Anticonvulsion effect of acupuncture might be related to the decrease of neuronal and inducible nitric oxide synthases. *Acupuncture & electro-therapeutics research* 24 (3-4): 161-7.
156. Chao DM, Chen G, Cheng JS (2001). Melatonin might be one possible medium of electroacupuncture anti-seizures. *Acupuncture & electro-therapeutics research* 26 (1-2): 39-48.

157. Kim ST, Doo AR, Kim SN, Kim SY, Kim YY, Kim JH, et al (2012). Acupuncture suppresses kainic acid-induced neuronal death and inflammatory events in mouse hippocampus. The journal of physiological sciences: JPS. 62 (5): 377-83.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik/Pasaport No

Soyadı, Adı: OCAK, Hakan

Uyruğu: T.C.

Doğum tarihi ve yeri: Ardahan, 20.07.1984

Medeni hali: Bekar

Telefon: 0462-377-77-18

Faks:

E-Posta: hocak@ktu.edu.tr

Yazışma adresi: Karadeniz Teknik Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Binası B Blok
Anatomi ABD, 61100 Merkez/TRABZON

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece

Mezun Olduğu Kurumun Adı

Mezuniyet Yılı

Doktora/Uzmanlık

Yüksek Lisans Karadeniz Teknik Üniversitesi Devam ediyor

Lisans Fatih Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi 2009

Lise Bahçesehir Atatürk Lisesi 2002

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
---------------	--------------	-------------------------

1. Araştırma Görevlisi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Anatomi ABD 2011-Halen

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Biyoloji, Anatomi

YAYINLAR

1. Tevfik Yılmaz, Metehan Akca, Yahya Turan, **Hakan Ocak**, Kagan Kamasak, Mehmet Yildirim. Efficacy of dexamethasone on penicillin-induced epileptiform activity in rats: An electrophysiological study. Brain Res. 2014 Mar 20; 1554: 67-72.

BİLDİRİLER

1. **Ocak H.**, Keskin Ergen Y., Beyazyürek C., Ergenoğlu T., Ergen M., Beydağı H., Demiralp T. Effects of NMDA NR2A (GRIN 2A) Gene Polymorphism On Event Related Potentials (ERP) and Oscillations (ERO). ISNIP - ISBET - ECNS Joint Conference 2011: 'Neuroimaging through the life span', (Abstract Book, Page:100) Heidelberg University, September 7-10 2011, Heidelberg, Germany

2. Aslankara M., Kayacılar C., Zengin A., **Ocak H.**, Nurten A. Sıçanların farklı östral evrelerinde uygulanan akut kuyruk şoku stresinin teta dalgaları üzerine etkisi. 10. Ulusal Sinirbilim Kongresi (Özet Kitapçığı, Sayfa:78), İstanbul Üniversitesi, 9-12 Nisan 2011, İstanbul, Türkiye

HOBİLER

Kitap okumak

1. WHO. Epilepsy in the WHO Africa Region: Bridging the Gap: The Global Campaign Against Epilepsy: "Out of the Shadows. Geneva: WHO; 2004.
2. Ngugi AK BC KI, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51: 883– 90.
3. Schevon CA, Cappell J, Emerson R, Isler J, Grieve P, Goodman R, et al. Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony. *NeuroImage*. 2007;35(1):140-8.
4. Chao D XY. Acupuncture Treatment of Epilepsy. In Xia Y, Ding G, Wu G Eds *Current Research in Acupuncture*. 2012:129-214.
5. Simonato M, Loscher W, Cole AJ, Dudek FE, Engel J, Jr., Kaminski RM, et al. Finding a better drug for epilepsy: preclinical screening strategies and experimental trial design. *Epilepsia*. 2012;53(11):1860-7.
6. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia*. 2000;41(3):342-51.
7. Huang ZN YR CG, Cheng JS. Effect of electroacupuncture and 7-NI on penicillin-induced epilepsy and their relation with intrahippocampal NO changes. *Sheng Li Xue Bao* 1998;51(5):508–14.
8. Yang R, Huang ZN, Cheng JS. Anticonvulsion effect of acupuncture might be related to the decrease of neuronal and inducible nitric oxide synthases. *Acupuncture & electrotherapeutics research*. 2000;25(3-4):137-43.

9. Liu J, Cheng J. [Changes of amino acids release in rat's hippocampus during kainic acid induced epilepsy and acupuncture]. *Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]*. 1995;20(3):50-4.
10. Wu D. Mechanism of acupuncture in suppressing epileptic seizures. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan / sponsored by All-China Association of Traditional Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine*. 1992;12(3):187-92.
11. Chen KY, Chen GP, Feng X. Observation of immediate effect of acupuncture on electroencephalograms in epileptic patients. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan / sponsored by All-China Association of Traditional Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine*. 1983;3(2):121-4.
12. Kloster R, Larsson PG, Lossius R, Nakken KO, Dahl R, Xiu-Ling X, et al. The effect of acupuncture in chronic intractable epilepsy. *Seizure*. 1999;8(3):170-4.
13. Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matias Guiu J. [Experimental models in epilepsy]. *Neurologia*. 2010;25(3):181-8.
14. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain research Brain research reviews*. 1989;14(3):245-78.
15. FSR. MD. Chemically induced models of seizures. *Animal Models of Neurological Disease. II Metabolic Encephalopathies and the Epilepsies* 199;22.
16. Kang X, Shen X, Xia Y. Electroacupuncture-induced attenuation of experimental epilepsy: a comparative evaluation of acupoints and stimulation parameters. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2013;2013:149612.
17. Jin HB, Li B, Gu J, Cheng JS, Yang R. Electro-acupuncture improves epileptic seizures induced by kainic acid in taurine-depletion rats. *Acupuncture & electro-therapeutics research*. 2005;30(3-4):207-17.
18. Kim ST, Jeon S, Park HJ, Hong MS, Jeong WB, Kim JH, et al. Acupuncture inhibits kainic Acid-induced hippocampal cell death in mice. *The journal of physiological sciences : JPS*. 2008;58(1):31-8.
19. Guo J, Liu J, Fu W, Ma W, Xu Z, Yuan M, et al. Effect of electroacupuncture stimulation of hindlimb on seizure incidence and supragranular mossy fiber sprouting in a rat model of epilepsy. *The journal of physiological sciences : JPS*. 2008;58(5):309-15.
20. Dos Santos JG, Jr., Tabosa A, do Monte FH, Blanco MM, de Oliveira Freire A, Mello LE. Electroacupuncture prevents cognitive deficits in pilocarpine-epileptic rats. *Neuroscience letters*. 2005;384(3):234-8.
21. Zhang JL, Zhang SP, Zhang HQ. Antiepileptic effect of electroacupuncture vs. vagus nerve stimulation in the rat thalamus. *Neuroscience letters*. 2008;441(2):183-7.
22. Li Q, Guo JC, Jin HB, Cheng JS, Yang R. Involvement of taurine in penicillin-induced epilepsy and anti-convulsion of acupuncture: a preliminary report. *Acupuncture & electro-therapeutics research*. 2005;30(1-2):1-14.
23. Shu J, Liu RY, Huang XF. The effects of ear-point stimulation on the contents of somatostatin and Amino acid neurotransmitters in brain of rat with experimental seizure. *Acupuncture & electro-therapeutics research*. 2004;29(1-2):43-51.

24. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7(4):348-54.
25. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85.
26. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual review of physiology.* 2001;63:815-46.
27. Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2009;16(3):355-65.
28. Meldrum BS. The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurology.* 1994;44(11 Suppl 8):S14-23.
29. Dingledine R MC, McNamara JO. Excitatory amino acid receptors in epilepsy. *Trends in pharmacological sciences.* 1990;;11(8):334-8.
30. Dedejn PP, Marescau B, Macdonald RL. Epilepsy and the Gaba-Hypothesis - a Brief Review and Some Examples. *Acta Neurol Belg.* 1990;90(2):65-81.
31. Wong RKS, Watkins DJ. Cellular Factors Influencing Gaba Response in Hippocampal Pyramidal Cells. *J Neurophysiol.* 1982;48(4):938-51.
32. T. D. Fonksiyonel Nöroanatomi. 11. Baskı ODTÜ Yayıncılık. (2013).
33. Rakic P, Lombroso PJ. Development of the cerebral cortex: I. Forming the cortical structure. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1998;37(1):116-7.
34. Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - part 2. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2009;16(4):485-500.
35. Elliott Mancall DB. *Gray's Clinical Neuroanatomy.* 2011:Elsevier Store & Saunders.
36. SOBOTTA. *Atlas of Human Anatomy, Volume 1.* 14'h edition 2006. . Churchill Livingstone.
37. S S. *Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice.* CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVIER. 2008;40th edition.
38. Traub RD, Miles R, Jefferys JG. Synaptic and intrinsic conductances shape picROTOXIN-induced synchronized after-discharges in the guinea-pig hippocampal slice. *The Journal of physiology.* 1993;461:525-47.
39. Chagnacamil Y, Luhmann HJ, Prince DA. Burst Generating and Regular Spiking Layer-5 Pyramidal Neurons of Rat Neocortex Have Different Morphological Features. *Journal of Comparative Neurology.* 1990;296(4):598-613.
40. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: Evidence of and implications for treatment. *Epilepsia.* 2002;43(3):219-27.
41. Hart YM. Management of epilepsy. *J Medicine* September 2012;40(9):477–83.
42. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Annals of neurology.* 1994;36(2):233-7.

43. Leis AA, Ross MA, Summers AK. Psychogenic seizures: ictal characteristics and diagnostic pitfalls. *Neurology*. 1992;42(1):95-9.
44. Meierkord H, Will B, Fish D, Shorvon S. The Clinical-Features and Prognosis of Pseudoseizures Diagnosed Using Video-Eeg Telemetry. *Neurology*. 1991;41(10):1643-6.
45. Selwa LM, Geyer J, Nikakhtar N, Brown MB, Schuh LA, Drury I. Nonepileptic seizure outcome varies by type of spell and duration of illness. *Epilepsia*. 2000;41(10):1330-4.
46. Reuber M PR, Bauer J, Helmstedter C, Tessendorf N, Elger CE. Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10 year follow-up study in 164 patients. *Annals of neurology*. 2003;53:305-11.
47. Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia*. 1970;11(4):361-81.
48. Zivin L, Marsan CA. Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the eeg of non-epileptic subjects. *Brain : a journal of neurology*. 1968;91(4):751-78.
49. Pearce JM. Bromide, the first effective antiepileptic agent. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;72(3):412.
50. Cereghino JJ. The major advances in epilepsy in the 20th century and what we can expect (hope for) in the future. *Epilepsia*. 2009;50(3):351-7.
51. Jensen AA, Mosbacher J, Elg S, Lingenhoehl K, Lohmann T, Johansen TN, et al. The anticonvulsant gabapentin (Neurontin) does not act through gamma-aminobutyric acid-B receptors. *Molecular Pharmacology*. 2002;61(6):1377-84.
52. Engel J, Jr., Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003;60(4):538-47.
53. Litt B BG. Brain Stimulation for Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2001(2):S61-7.
54. Mirski MA, McKeon AC, Ferrendelli JA. Anterior thalamus and substantia nigra: two distinct structures mediating experimental generalized seizures. *Brain research*. 1986;397(2):377-80.
55. Shandra AA, Godlevsky LS. Antiepileptic effects of cerebellar nucleus dentatus electrical stimulation under different conditions of brain epileptisation. *Indian journal of experimental biology*. 1990;28(2):158-61.
56. Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C, Bressand K, Marescaux C, Depaulis A, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy research*. 1998;31(1):39-46.
57. Paintal AS. Vagal sensory receptors and their reflex effects. . *Physiol Rev* 53, . 1973;53:159-227.
58. Asala SA, Bower AJ. An electron microscope study of vagus nerve composition in the ferret. *Anatomy and embryology*. 1986;175(2):247-53.
59. Fulwiler CE, Saper CB. Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain research*. 1984;319(3):229-59.

60. Granata AR, Kitai ST. Intracellular study of nucleus parabrachialis and nucleus tractus solitarii interconnections. *Brain research*. 1989;492(1-2):281-92.
61. Aghajanian GK, Wang RY. Habenular and other midbrain raphe afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique. *Brain research*. 1977;122(2):229-42.
62. Van Bockstaele EJ, Peoples J, Telegan P. Efferent projections of the nucleus of the solitary tract to peri-locus coeruleus dendrites in rat brain: evidence for a monosynaptic pathway. *J Comp Neurol*. 1999;412(3):410-28.
63. Ricardo JA, Koh ET. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain research*. 1978;153(1):1-26.
64. Hopkins DA, Holstege G. Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Experimental brain research*. 1978;32(4):529-47.
65. Castle M, Comoli E, Loewy AD. Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus. *Neuroscience*. 2005;134(2):657-69.
66. Aalbers M, Vles J, Klinkenberg S, Hoogland G, Majoie M, Rijkers K. Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy. *Experimental neurology*. 2011;230(2):167-75.
67. Lanska DJ. J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology*. 2002;58(3):452-9.
68. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17.
69. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia*. 2007;48(4):801-5.
70. DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB, Jr. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Annals of neurology*. 1978;3(4):331-37.
71. H. K. Factors influencing experimentally produced convulsions. . *Arch Neurol Psychiatry* 1933;29:148-54.
72. Rho JM AG, Donevan SD, White HS. . Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in l-(+)-betahydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. . *Epilepsia*. 2002; 43: 358-61.
73. Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC, Burnham WM. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Annals of neurology*. 2003;54(2):219-26.
74. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):501-39.
75. Beijing SNCoTCMTAloTAcM. Essentials of Chinese acupuncture. Beijing: Foreign Languages Press. 1980.
76. Baldry PE. The integration of acupuncture within medicine in t he U.K. – the British Medical Acupuncture Society ’s 25th Anniversary. *Acupuncture in Medicine*. 2005;23(1):2-12.
77. Davis ME. Acupuncture and physiotherapy - a decision for physiotherapists. . *Australian Journal of Physiotherapy*, XVI V(1), 5-8. 1973.

78. Bivins R. The needle and the lancet: acupuncture in Britain, 1683-2000. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society*. 2001;19(1):2-14.
79. Mole P. *Acupuncture, energy, balancing for mind, body and spirit*. Rockport: Element books Ltd. 1992.
80. Ulett GA, Han JS, Han SP. Traditional and evidence-based acupuncture: History, mechanisms, and present status. *Southern Med J*. 1998;91(12):1115-20.
81. Parwatikar S BM, Stern J, et al: . Acupuncture, hypnosis and experimental pain. I. Study with volunteers. *Acupunct Electrother Res Int J*. 1979;3:161-90.
82. Brown ML, Ulett GA, Stern JA. Acupuncture loci: techniques for location. *Am J Chin Med (Gard City N Y)*. 1974;2(1):67-74.
83. Gunn CC. Motor Points and Motor Lines. *Am J Acupuncture*. 1978;6(1):55-8.
84. Peng A GW. Precise scientific explanation of acupuncture mechanisms: are we on the threshold? . (Editorial Review) *Acupunct Sci Int J* 1990;1:28-9.
85. Stux G PB. *Acupuncture. Textbook and Atlas*. . Heidelberg, Springer-Verlag, 1st Ed., 1989.
86. Pert CB. The Naloxone Methodology and the Discovery of Opiate Receptors - a Citation Classic Commentary on Opiate Receptor - Demonstration in Nervous-Tissue by Pert, C.B., and Snyder, S.H. *Cc/Soc Behav Sci*. 1989(40):16-7.
87. Kosterlitz HW HJ. Some thoughts on the significance of enkephalin, the endogenous ligand. . *Life sciences*. 1975;17: 91-6.
88. JS: H. *The Neurochemical Basis of Pain Relief by Acupuncture*. . A Collection of Papers Beijing, China, Beijing Medical University Press, . 1987.
89. Statement NIOHCDC. *Acupuncture*. . Revised Draft 11/05/97 National Institutes of Health. Nov 2-5, 1997.
90. Thomas M, Lundberg T. Importance of modes of acupuncture in the treatment of chronic nociceptive low back pain. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1994;38(1):63-9.
91. Andersson SA, Hansson G, Holmgren E, Renberg O. Evaluation of the pain suppressive effect of different frequencies of peripheral electrical stimulation in chronic pain conditions. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1976;47(2):149-57.
92. JS H. Electroacupuncture as an alternative to antidepressants for treating affective diseases. *Int J Neurosci* 1986;29: 79-92.
93. Loti H SY, Zou D, et al. A comparative study of the treatment of depression by electroacupuncture. *Acupunct Sci Int J* 1990; 1:19-27.
94. Hu HH, Chung C, Liu TJ, Chen RC, Chen CH, Chou P, et al. A randomized controlled trial on the treatment for acute partial ischemic stroke with acupuncture. *Neuroepidemiology*. 1993;12(2):106-13.
95. Hsieh RL, Wang LY, Lee WC. Additional therapeutic effects of electroacupuncture in conjunction with conventional rehabilitation for patients with first-ever ischaemic stroke. *J Rehabil Med*. 2007;39(3):205-11.
96. Johansson K, Lindgren I, Widner H, Wiklund I, Johansson BB. Can Sensory Stimulation Improve the Functional Outcome in Stroke Patients. *Neurology*. 1993;43(11):2189-92.

97. Zhou Y JJ. Effect of acupuncture given at the HT 7, ST 36, ST 40 and KI 3 acupoints on various parts of the brains of Alzheimer's disease patients *Acupunct Electrother Res Int J*. 2008;33:9-17.
98. Yang MH, Wu SC, Lin JG, Lin LC. The efficacy of acupressure for decreasing agitated behaviour in dementia: a pilot study. *Journal of clinical nursing*. 2007;16(2):308-15.
99. Shulman LM, Wen X, Weiner WJ, Bateman D, Minagar A, Duncan R, et al. Acupuncture therapy for the symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(4):799-802.
100. Chae Y, Lee H, Kim H, Kim CH, Chang DI, Kim KM, et al. Parsing brain activity associated with acupuncture treatment in Parkinson's diseases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(12):1794-802.
101. Huang Y, Jiang X, Zhuo Y, Tang A, Wik G. Complementary acupuncture treatment increases cerebral metabolism in patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 2009;119(8):1190-7.
102. Huang Y JX, Zhuo Y, Wik G. . Complementary acupuncture in Parkinson's disease: a SPECT study. *Int J Neurosci* 2010;120:150-4.
103. Hsieh. C-L. Acupuncture as treatment for nervous system diseases. . *BioMedicine* (2012) 2:51-7.
104. Zheng H, Chen M, Wu X, Li Y, Liang FR. Manage migraine with acupuncture: a review of acupuncture protocols in randomized controlled trials. *The American journal of Chinese medicine*. 2010;38(4):639-50.
105. Schiapparelli P AG, Rolando S, Airola G, Borgogno P, Terzi MG, et al. Acupuncture in primary headache treatment. . *Neurological sciences official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2011;32(Suppl. 1):S15-8.
106. Li Y, Zheng H, Witt CM, Roll S, Yu SG, Yan J, et al. Acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(4):401-10.
107. Yang CP, Chang MH, Liu PE, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2011;31(15):1510-21.
108. Sun Y, Gan TJ. Acupuncture for the Management of Chronic Headache: A Systematic Review. *Anesth Analg*. 2008;107(6):2038-47.
109. Hopton A MH. Acupuncture for chronic pain: is acupuncture more than an effective placebo? A systematic review of pooled data from meta-analysis. *Pain Pract* 2010;10: 94-102.
110. Stavem K, Kloster R, Rossberg E, Larsson PG, Dahl R, Kinge E, et al. Acupuncture in intractable epilepsy: lack of effect on health-related quality of life. *Seizure-Eur J Epilep*. 2000;9(6):422-6.
111. Cheuk DKL WV. Acupuncture for epilepsy (review). *The Cochrane Collaboration, published by John Wiley & Sons, Ltd*;. 2006(3).
112. Hsiang JNK, Wong LKS, Kay R, Poon WS. Vagus nerve stimulation for seizure control: local experience. *Journal of Clinical Neuroscience*. 1998;5(3):294-7.

113. Cakmak YO. Epilepsy, electroacupuncture and the nucleus of the solitary tract. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society*. 2006;24(4):164-8.
114. Hsieh CL, Lin JG, Li TC, Chang QY. Changes of pulse rate and skin temperature evoked by electroacupuncture stimulation with different frequency on both Zusanli acupoints in humans. *Am J Chinese Med*. 1999;27(1):11-8.
115. He W, Rong PJ, Li L, Ben H, Zhu B, Litscher G. Auricular Acupuncture May Suppress Epileptic Seizures via Activating the Parasympathetic Nervous System: A Hypothesis Based on Innovative Methods. *Evid-Based Compl Alt*. 2012.
116. Stecco L. *Fascial Manipulation*. Piccin Nuova Libreria, Padova. 2004.
117. Langevin HM, Yandow JA. Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. *The Anatomical record*. 2002;269(6):257-65.
118. Finando S, Finando D. Fascia and the mechanism of acupuncture. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2011;15(2):168-76.
119. Larson D. The role of connective tissue as the physical medium for the conduction of healing energy in acupuncture and Rolfing. *Am J Acupuncture*. 1990;18 (3):251-65.
120. Pischinger A. *The Extracellular Matrix and Ground Regulation*. North Atlantic Books, Berkeley. 2007.
121. Findley T, Schleip, R. . *Introduction Fascia Research Conference Elsevier, Munich*. 2007
122. Guimberteau J. Human subcutaneous sliding system. The basic stone: the microvacuolar concept. Plea for a new perception of the human anatomy and of the living matter architecture. In: Findley, T, Schleip, R (Eds), *Fascia Research*. 2007;Elsevier, Munich:237-40.
123. Langevin HM. Connective tissue: a body-wide signaling network? *Med Hypotheses*. 2006;66(6):1074-7.
124. Chen CS, Ingber DE. Tensegrity and mechanoregulation: from skeleton to cytoskeleton. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 1999;7(1):81-94.
125. Tomasek J, Gabbiani, G., Hinz, B., Chaponnier, C., Brown, R. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodeling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2002;3: 349-63.
126. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *The Journal of pathology*. 2003;200(4):500-3.
127. Hinz B. Masters and servants of the force: the role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission. *European journal of cell biology*. 2006;85(3-4):175-81.
128. Gutstein R. The role of abdominal fibrositis in functional indigestion. *Mississippi Valley Medical Journal of Australia*. 1944;66:114-24.

129. Good MG. The role of skeletal muscles in the pathogenesis of diseases. *Acta medica Scandinavica*. 1950;138(4):284-92.
130. Travell J, Simons, D. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual* Williams and Wilkins, Baltimore 1983.
131. Longhurst JC. Defining meridians: a modern basis of understanding. *Journal of acupuncture and meridian studies*. 2010;3(2):67-74.
132. Organization. WH. A proposed standard international acupuncture nomenclature: Report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1991.
133. Juan Li QW, Huiling Liang, Haoxu Dong, Yan Li, Ernest Hung Yu Ng, Xiaoke Wu. . *Biophysical Characteristics of Meridians and Acupoint: A Systematic Review*. . Hindawi Publishing Corporation *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2012:6 pages.
134. Falk CX, Birch S, Avants SK, Tsau Y, Margolin A. Preliminary results of a new method for locating auricular acupuncture points. *Acupuncture & electro-therapeutics research*. 2000;25(3-4):165-77.
135. M. S. Lee SYJ, Y. H. Lee, D. M. Jeong, Y. G. Eo, and S. B. Ko. Differences in electrical conduction properties between meridians and non-meridians. *Am J Chinese Med*. 2005;33(5):723–8.
136. Wang S. Y. ZD, Zhu Y. G. et al. Correlation research of the relations between temperature and resistance of acupoint. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2007;34(1):5-6.
137. C. E-LSJaZM. Dielectric properties of human skin at an acupuncture point in the 50—75 GHz frequency range, a pilot study,. *Bioelectromagnetics*. 2003; 32(no.5):568–9.
138. Yan Z. Q. SYQ, Wang Y. Z. et al. Research on the biophysical features of strong luminescence phenomena in the 14 regular meridians of human body. *Acupuncture Research*. 1989; 8:389–94
139. Zhong C, Bai L, Dai R, Xue T, Wang H, Feng Y, et al. Modulatory effects of acupuncture on resting-state networks: a functional MRI study combining independent component analysis and multivariate Granger causality analysis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;35(3):572-81.
140. X. C. *Chinese acupuncture and moxibustion*. Beijing: Foreign Language Press. 1987.
141. Zhu Z. Study on the morphological basis of physiological and biophysical characteristics of acupuncture meridian. *Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]*. 1990;15(4):332-4, 296.
142. Ho MW, Knight DP. The acupuncture system and the liquid crystalline collagen fibers of the connective tissues. *The American journal of Chinese medicine*. 1998;26(3-4):251-63.
143. Langevin HM, Churchill DL, Fox JR, Badger GJ, Garra BS, Krag MH. Biomechanical response to acupuncture needling in humans. *Journal of applied physiology*. 2001;91(6):2471-8.

144. O'Connor J BD. Acupuncture, a comprehensive text (Shanghai College of Traditional Medicine) Seattle: Eastland Press. 1981.
145. Langevin HM, Churchill DL, Wu J, Badger GJ, Yandow JA, Fox JR, et al. Evidence of connective tissue involvement in acupuncture. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002;16(8):872-4.
146. Giancotti FG RE. Integrin signaling. *Science*. 1999;285(1028–1032.).
147. Banes AJ TM, Yamamoto J, et al. . Mechanoreception at the cellular level: The detection, interpretation and diversity of responses to mechanical signals. *Biochem Cell Biol* 1995;73(349–365).
148. Lai WM MV, Sun DD, Atesian GA. On the electric potentials inside a charged soft hydrated biological tissue: Streaming potential versus diffusion potential *J Biomech Eng* 2000;122(336–346).
149. Chicurel ME, Chen CS, Ingber DE. Cellular control lies in the balance of forces. *Current opinion in cell biology*. 1998;10(2):232-9.
150. Chiquet M. Regulation of extracellular matrix gene expression by mechanical stress. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*. 1999;18(5):417-26.
151. RA. B. What do tissues and cells know of mechanics? . *Ann Med* 1997;29(267–269).
152. Bonassar LJ, Stinn JL, Paguio CG, Frank EH, Moore VL, Lark MW, et al. Activation and inhibition of endogenous matrix metalloproteinases in articular cartilage: effects on composition and biophysical properties. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1996;333(2):359-67.
153. Swartz MA TD, Kamm RD, Drazen JM. . Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:6180–5.
154. Xu YD, Cui JM, Wang Y, Yin LM, Gao CK, Liu XY, et al. Proteomic analysis reveals the deregulation of inflammation-related proteins in acupuncture-treated rats with asthma onset. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2012;2012:850512.
155. Lim BS, Moon HJ, Li DX, Gil M, Min JK, Lee G, et al. Effect of bee venom acupuncture on oxaliplatin-induced cold allodynia in rats. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2013;2013:369324.
156. Koo ST, Lim KS, Chung K, Ju H, Chung JM. Electroacupuncture-induced analgesia in a rat model of ankle sprain pain is mediated by spinal alpha-adrenoceptors. *Pain*. 2008;135(1-2):11-9.
157. Zhang Z, Yu Z, Zhang H. [Inhibitory effect of electro-acupuncture on penicillin-induced amygdala epileptiform discharges]. *Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]*. 1992;17(2):96-8.
158. Yang R, Huang ZN, Cheng JS. Anticonvulsion effect of acupuncture might be related to the decrease of neuronal and inducible nitric oxide synthases. *Acupuncture & electro-therapeutics research*. 1999;24(3-4):161-7.
159. Chao DM, Chen G, Cheng JS. Melatonin might be one possible medium of electroacupuncture anti-seizures. *Acupuncture & electro-therapeutics research*. 2001;26(1-2):39-48.

160. Kim ST, Doo AR, Kim SN, Kim SY, Kim YY, Kim JH, et al. Acupuncture suppresses kainic acid-induced neuronal death and inflammatory events in mouse hippocampus. *The journal of physiological sciences : JPS*. 2012;62(5):377-83.