



**TC.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ABSANS EPİLEPTİK (WAG/RIJ) SIÇANLARDA OKSİTOSİNİN VE
ÇEŞİTLİ İLAÇLARLA KOMBİNASYONLARININ
ANTİEPİLEPTİK ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Ziya ÇAKIR**

**SİVAS
2014**



**TC.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ABSANS EPİLEPTİK (WAG/RİJ) SIÇANLARDA OKSİTOSİNİN VE
ÇEŞİTLİ İLAÇLARLA KOMBİNASYONLARININ
ANTİEPİLEPTİK ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Ziya ÇAKIR**

**Danışman Öğretim Üyesi
Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK**

**2014
SİVAS**

ONAY SAYFASI

Bu alışma Cumhuriyet Üniversitesi Fen/Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Başkan : Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK

Üye : Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

Üye :Doç. Dr. Zübeyda AKIN POLAT

ONAY

Bu tez çalışması, tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali ÇELİKSÖZ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Fen/Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım

Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Fizyoloji Anabilim Dalında Lisans Üstü eğitim yaptığım süre boyunca hem akademisyenlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman çok cömertçe bizlerle paylaşan, engin tecrübelerini ve bilimsel çalışma disiplini yaşayarak gösteren Saygıdeğer Hocam Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK 'e; eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen ve engin bilgilerinden faydalandığım bölüm Hocalarım Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR 'e; ve Uz. Dr. A. Kemal FİLİZ 'e; bölümümüz personeli Ali ÇAKIN 'a; laboratuvar çalışmalarım boyunca destek ve tecrübelerini esirgemeyen B. Selim BENEK 'e; Sebahattin KARABULUT 'a; Ferda TONYALI 'ya; beni bugünlere getirene kadar birçok sıkıntı ve fedakarlığa katlanan sevgili anneme ve babama; ayrıca tüm bu çalışmalar boyunca beni sabırla bekleyen ve fedakârca destekleyen sevgili eşim Gülay ÇAKIR 'a ve biricik oğlum E. Berkay ÇAKIR 'a teşekkür ederim.

Ziya ÇAKIR

ÖZET

ABSANS EPİLEPTİK (WAG/RİJ) SIÇANLARDA OKSİTOSİNİN VE ÇEŞİTLİ İLAÇLARLA KOMBİNASYONLARININ ANTİEPİLEPTİK ETKİLERİ

Ziya ÇAKIR

Yüksek Lisans tezi, Fizyoloji ABD.

Danışman: Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK

2014, 75 sayfa

Epilepsi merkezi sinir sisteminde bir grup nöronun anormal, aşırı, eş zamanlı deşarjlara bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablodur. İdiyopatik jeneralize epilepsiler grubu içerisinde yer alan tipik absans epilepsi, çocukluk çağında gözlenen, EEG’de 2.5-4 Hz frekansında bilateral ve simetrik diken-ve-dalga deşarjların (DDD) eşlik ettiği, ani ve kısa süreli bilinç kaybıyla karakterize jeneralize bir epilepsi formudur.

Çalışmamızda 104 adet Wag/Rij cinsi erkek sıçanlara oksitosin, valproik asit, etosüksimid, magnezyum sülfat ve metilprednizolon ve bunların ikili-üçlü kombinasyonları uygulanarak toplam 13 grup oluşturuldu. Stereotaksik cerrahi işlemlerden sonra tüm sıçanlar direkt kortikal EEG ölçümüne hazır hale getirildiler. Oksitosin (OT) 80 (nmol/kg), metilprednizolon (MP) 20 (mg/kg), valproik Asit (VA) 300 (mg/kg), magnezyum sülfat (MGS) 600 (mg/kg) ve etosüksimid (ESM) 200 (mg/kg) intraperitoneal uygulandı. İlaç uygulamaları tüm gruplarda DDD sayısı (nDDD), süresi (tDDD) ve ortalama süresi (mDDD) değerlerinde azalma meydana getirdi ($p<0.05$). En fazla azalma etosüksimid uygulanan grupta oldu. İkili kombine gruplar (OT+ESM, OT+VA, OT+MP, OT+MGS) nDDD, tDDD, mDDD değerleri açısından incelendiğinde, ilaçların oksitosin ile kombine edilmesinin nDDD, tDDD, mDDD değerlerinde tek başına ilaç uygulamalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha güçlü bir azalma meydana getirdiği görüldü ($p<0.05$). En etkili oksitosin+etosüksimid kombinasyonu oldu. Üçlü kombine gruplar (OT+ MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS) nDDD, tDDD, mDDD değerleri açısından incelendiğinde, metilprednizolonun ikili kombinasyonlara eklenmesinin daha güçlü bir etki meydana getirdiği görüldü ($p<0.05$). Oksitosin+etosüksimid kombinasyonuna metilprednizolon eklenmesi nDDD, tDDD ve mDDD değerlerinde en güçlü azalmayı meydana getiren kombinasyon oldu ($p<0.05$).

Sonuç olarak, oksitosin absans nöbetlerde azalmaya neden olmuştur. Oksitosinin diğer ilaçlar ile kombinasyonu diğer ilaçların antiepileptik etkisini artırdı. Metilprednizolonun ikili kombinasyona eklenmesi kombinasyonların antiepileptik etkinliğini artırdı. Tüm kombinasyonlar içinde en güçlü olan OT+MP+ESM olarak bulundu.

Anahtar sözcükler: Wag/Rij, Diken Dalga Deşarj, Oksitosin, Etosüksimid, Valproik asit, Metilprednizolon, Magnezyum sülfat

ABSTRACT

Antiepileptic Effects of Oxytocin and the Other Agents Combined with Oxytocin in Rats with Absence Epilepsy (WAG / RIJ)

Ziya ÇAKIR

Masters' Thesis, Department of Fizyology

Supervisor: Doç. Dr.Sefa GÜLTÜRK

2014, 75 pages

Epilepsy is clinical manifestation which is caused by abnormal, excessive and synchronized discharge of group of central nerve system. Typical Absence Epilepsy, which belongs to Idiopathic generalized epilepsy, is a kind of epilepsy characterized by 2.5-5 Hz bilateral and symmetrical spike wave discharges (SWD) and accompanied by sudden and short time loss of consciousness.

In the present study, 104 male Wag/Rij rat have been divided in to 13 groups in order to apply oxytocin, valproic acid, ethosuximide, magnesium sulfate, methylprednisolone and double and triple combinations of these drugs. After stereotactic surgery, all rats have been prepared for direct cortical EEG measurement. oxytocin (OT) 80 (nmol/kg), methylprednisolone (MP) 20 (mg/kg), valproic acid (VA) 300 (mg/kg), magnesium sulfate (MGS) 600 (mg/kg) and ethosuximide (ESM) 200 (mg/kg) applied intrathecally. In all groups, administration of drugs decreased both count (c), duration (d) and mean duration (m) of spike wave discharges (SWD) ($p < 0.05$). Decrease in cSWD, dSWD and mSWD was the most prominent in ethosuximide group. When the double combination groups (OT+ESM, OT+VA, OT+MP, OT+MGS) have been assessed in terms of cSWD, dSWD and mSWD values, it has been observed that combination of the other drugs with oxytocin caused stronger decrease in cSWD, dSWD and mSWD when compared to administration of the drugs alone ($p < 0.05$). The most effective combination was oxytocin-ethosuximide combination. Likewise double combination groups, adding methylprednisolone to double combination groups caused stronger decrease in cSWD, dSWD and mSWD values ($p < 0.05$). Adding methylprednisolone to oxytocin-ethosuximide combination caused the strongest decreased in cSWD, dSWD and mSWD values ($p < 0.05$).

In conclusion, oxytocin itself decreased absence seizures. Combination of oxytocin with other drugs increased the antiepileptic effects of other drugs. Adding methylprednisolone to double combination groups caused stronger antiepileptic effect. OT+MP+ESM was the strongest combination in all combinations.

Key words: Wag/Rij, Spike wave discharge, oxytocin, valproic acid, ethosuximide, magnesium sulfate, methylprednisolone

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
<i>2.1. Epilepsinin tanımı</i>	4
<i>2.2. Epidemiyoloji</i>	5
<i>2.3. Etiyoloji</i>	6
<i>2.4. Sınıflandırma</i>	7
<i>2.5. Elektroensefalogram (EEG)</i>	10
<i>2.5.1. Elektroensefalogram Dalgalarının Oluşumu</i>	11
<i>2.5.2. EEG Dalgaları</i>	13
<i>2.6. İdiyopatik Jeneralize Absans Epilepsisi</i>	15
<i>2.6.1. Absans Epilepsi Deneysel Modelleri</i>	16
<i>2.6.2. WAG/Rij</i>	17
<i>2.6.3. Absans Epilepside Patofizyoloji</i>	18
<i>2.6.4. Diken ve Yavaş Dalga Deşarj</i>	20

<i>2.7. Antiepileptik İlaçlar</i>	20
<i>2.7.1. Valproik Asit</i>	22
<i>2.7.2. Etosüksimid</i>	23
<i>2.8. Oksitosin</i>	24
<i>2.8.1. Oksitosin ve Epilepsi</i>	25
<i>2.9. Metilprednizolon</i>	26
<i>2.9.1. Metilprednizolon ve Epilepsi</i>	26
<i>2.10. Magnezyum</i>	27
<i>2.10.1. Magnezyum ve Epilepsi</i>	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
<i>3.1. Deney Hayvanları</i>	29
<i>3.2. Deney Grupları</i>	30
<i>3.3. Deney Prosedürü</i>	30
<i>3.4. Stereotaksik Uygulama</i>	31
<i>3.5. EEE Kayıt Alınması</i>	32
<i>3.6. DDD'lerin Değerlendirilmesi</i>	33
<i>3.7. İstatiksel Değerlendirme</i>	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	52
6. KAYNAKLAR	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa	
Şekil 1	Farklı durumlar süresince elde edilen EEG kayıtları	13
Şekil 2	EEG'yi oluşturan çeşitli beyin dalgaları	14
Şekil 3	Generalize absans epilepsinin orjini üzerindeki 5 teorinin şematik gösterimi	19
Şekil 4	WAG/Rij sıçan EEG kaydı örneğinde Diken Dalga Deşarjlar	20
Şekil 5	EEG kaydı öncesi stereotaksik uygulama	32
Şekil 6	PowerLab yazılımı WAG/Rij sıçanda Diken Dalga Deşarjlar	33
Şekil 7	Tüm grupların ilk diken dalga deşarj sayıları	36
Şekil 8	Tüm grupların son diken dalga deşarj sayıları	37
Şekil 9	Tüm grupların ilk ve son diken dalga deşarj sayıları	40
Şekil 10	Tüm grupların ilk diken dalga deşarj süreleri	42
Şekil 11	Tüm grupların son diken dalga deşarj süreleri	43
Şekil 12	Tüm grupların ilk ve son diken dalga deşarj süreleri	46
Şekil 13	Tüm grupların ilk diken dalga deşarj ortalamaları	48
Şekil 14	Tüm grupların son diken dalga deşarj ortalamaları	49
Şekil 15	Tüm grupların ilk ve son diken dalga deşarj ortalamaları	51

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa	
Tablo 1	Etiyolojik faktörlere göre epilepsi insidans oranları	6
Tablo 2	Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması	8
Tablo 3	Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (Engel, 2001)	9
Tablo 4	Çalışmamızdaki deney Grupları	30
Tablo 5	Grupların ilk ve son nDDD değerleri	35
Tablo 6	Grupların ilk ve son tDDD değerleri	41
Tablo 7	Grupların ilk ve son mDDD değerleri	47

KISALTMALAR

WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
DDD	: Diken Dalga Deşarj
EEG	: Elektroensefalografi
WAG/Rij	: Wistar Albino Glaxo Rats from Rijswijk
GAERS	: Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg
ILAE	: International League Against Epilepsy
IPSP	: İnhibitory Postsynaptic Potential
EPSP	: Excitatory Postsynaptic Potential
GABA	: Gamma Amino Bütirik Asit
AEİ	: Antiepileptik İlaç
OT	: Oksitosin
VA	: Valproik Asit
ESM	: Etosüksimid
MP	: Metilprednizolon
MGS	: Magnezyum sülfat
PTZ	: Pentylenetetrazol
ECOG	: Elektrokortikografi
RTN	: Retiküler Talami Nüklei
IFSECN	: Elektroensefalografi ve Klinik Nörofizyoloji Terminoloji Komitesi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
SOP	: Supraoptik
PVN	: Paraventriküler
Mg ²	: Magnezyum iyonu
NMDA	: N-metil D-aspartat
nDDD	: Diken Dalga Deşarj sayısı
tDDD	: Diken Dalga Deşarj süresi
mDDD	: Diken Dalga Deşarj ortalaması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, dünya nüfusunun yaklaşık %1'inde görülmekte olup, merkezi sinir sisteminin (MSS) en önemli hastalıklarından biridir (1). Genellikle konvulsiyon şeklinde seyreden nöbetlerle karakterize olsa da etkilenen beyin bölgesine bağlı olarak absans gibi başka klinik şekillerde de ortaya çıkabilir (2). Epilepsi, beyin fonksiyonlarının kısa süreli paroksimal rahatsızlığı olarak tanımlanır. Epilepsi merkezi sinir sisteminde bir grup nöronun ani, anormal ve hipersenkronize deşarjları ile nöbetler halinde gözlenir (3). Nöbetler anormal nöronal deşarjın başlangıç yeri ve yayılımına bağlı olarak parsiyel veya jeneralize olabilir. Parsiyel nöbetler genellikle tümör, travma vb. nedenlerle (sekonder epilepsi), jeneralize nöbetler ise belli bir nedene bağlı olmadan (primer, idiyopatik form) ortaya çıkar. Jeneralize epilepsinin sık görülen iki formu tonik klonik (grand mal) ve absanstır (petit mal) (4).

Epileptogenez oluşumunun altında hangi mekanizmaların yattığı çok iyi bilinmemektedir. Ancak, bu konuda belirli sinaps dışı olaylar, hücre kaybı, değişmiş reseptör yapımı, hücresele düzeyde anatomik değişiklikler, presinaptik sonlanmada aşırı uyarılma ve hatalı sinaptogenez gibi birçok mekanizma önerilmektedir (4, 5). Epilepside altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmediğinden şu anki tedavi yaklaşımları antikonvülsan ilaçlarla nöbetleri baskılamak şeklindedir (5). Epilepsinin temelindeki moleküler mekanizmaları aydınlatmak amacıyla çeşitli deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiş ve birçok kimyasal ajanın epileptik aktiviteye etkisi araştırılmıştır. Araştırmacıların birçoğu, aşırı miktarda Ca^{++} iyonunun hücre içine girişinin epileptik aktivite oluşumunda tetik rol oynadığını ileri sürmektedir (6) Epilepsi patogenezinde iyon kanallarının rolünün belirlenmesi ve bazı epilepsi hastalarında uzun QT sendromu gibi ani kardiyak ölümle ilişkili bir durumda da iyon kanallarının rolünün saptanması ilgiyi bu konuya çekmiştir. Epilepsi hastalarında QT'deki artışın iki nedene bağlı olduğu düşünülmektedir; otonomik fonksiyon bozukluğu ve iyon kanallarında bozukluğa neden olan genetik mutasyonlardır. Epilepsi hastalarında nöbetler esnasında kalp hızı, kalp hızı değişkenliği ve kan basıncı anormalliklerinin görülmesi otonomik fonksiyon bozukluğunun göstergeleridir (7).

Semptomatik ve idiyopatik epilepsiler bu hastalığın ana formlarını oluştururlar. İdiyopatik epilepsiler tespit edilen bir beyin lezyonu olmaksızın tekrarlayan fokal ya da jeneralize nöbetlerle karakterizedir. İdiyopatik jeneralize epilepsiler grubu içerisinde yer alan tipik absans epilepsi, çocukluk çağında gözlenen, EEG’de 2.5-4 Hz frekansında bilateral ve simetrik diken-ve-dalga deşarjların (DDD) eşlik ettiği, ani ve kısa süreli bilinç kaybıyla karakterize jeneralize bir epilepsi formudur. Çocukluk çağı nöbetlerinin yaklaşık %4’ünü oluşturan tipik absans epilepsinin EEG fenomeni olan DDD’lerin oluşumundan talamo-kortikal yapılar sorumlu tutulmaktadır (8).

Anormal nöronal boşalımın nörokimyasal temeli tam olarak bilinmemektedir. Eksitatör (uyarıcı) amino asit iletiminde artış (örn: glutamat), inhibitör (baskılayıcı) iletiminin düşmesi (örn: GABA) veya etkilenen hücrelerin anormal elektriksel özellikleri fizyopatolojiden sorumlu olabilir (9).

Antiepileptik ilaçların prelinik değerlendirilmesi için maksimal elektrokonvülsif şok, pentilentetrazol (leptazol) ile uyarılmış nöbetler, kindling, genetik epilepsili hayvanlar gibi pek çok hayvan modeli vardır (9).

Absans epilepsinin deneysel modellerinin çeşitliliği ve yaygınlığı, bu nöbet tipinin altında yatan mekanizmaların anlaşılması, tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine büyük katkılar sağlamış ve farklı nöbet tiplerinin etkileşimlerinin incelenmesine olanak tanımıştır. Absans epilepsinin genetik hayvan modelleri (WAG/Rij ve GAERS suşları) absans epilepsinin klinik, farmakolojik, EEG özelliklerini göstermektedirler (10).

Oksitosin bilinen endokrin etkileri dışında nitelikleri son on yılın en yoğun araştırma konularındandır. Oksitosin davranış çalışmalarında da anksiyolitik etkileri olduğu bilinmekte, ancak etki düzeyi tam olarak açıklanamamaktadır. Yapılan çalışmalar da enjeksiyon anksiyetesinin oluşturduğu amigdalar EEG aktivite artışının Oksitosin ile giderildiği gösterilmiştir. Oksitosinin sıçanda uyanık spontan amigdala EEG’sini baskıladığını ve deneysel diyabetik nöropatide periferik sinir ileti hızını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu bulgular, oksitosinde olasılıkla VIP ve bazı diğer

peptitler gibi beyin, beyin sapı inhibitör yollar üzerinden etkileyebilme olabileceği düşündürmektedir (11).

Önceki yapılan çalışmalarda oksitosinin, talamik EEG sonuçlarında PTZ ile oluşan frekans artımını ve diken dalga komplekslerini doza bağımlı olarak baskıladığını gösterdiler. Çalışmaları oksitosinin epilepsi tedavisinde kullanılabilir yeni bir ajan aday olabileceği gösterdi (12).

Bizde bu çalışmamızda absans tipi epilepside kullanılan iki önemli antiepileptik (valproik asit, etosüksimid), antikonvulzan olan magnezyum ve santral sinir sistemini etkileyerek gamma amino butirik asit (GABA)'yı artıran sentetik bir kortikosteroid olan metilprednizolonu oksitosin ile kombine ederek oksitosinin antiepileptik özelliğini araştırmayı ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsinin tanımı

Epilepsi iki Yunanca kelimededen oluşmaktadır. Epi: üstünde, üstünden, lepsi: tutmak, tutup sarsmak. Epilepsinin kelime anlamı ise yakalamak, birden tutulmaktır. Günlük dilimizde epilepsi karşılığı olarak kullandığımız “sar’a” sözcüğü Arapça kökenlidir ve “yere serme” anlamına gelmektedir. Uzun yıllar boyunca epilepsi hastaları tanrı tarafından cezalandırıldıkları düşünülerek toplum tarafından dışlanmış, toplumsal alanlara girmelerini engelleyici yasaklar konulmuştur (13).

Epilepsi merkezi sinir sisteminde bir grup nöronun anormal, aşırı, eş zamanlı deşarjlara bağlı olarak ortaya çıkan ve geçici duyuşsal, motor, bilişsel ve otonom klinik belirtilerle şekillenen nöbetlerin görüldüğü, tekrarlayıcı nitelikte klinik tablodur. Epileptik nöbetler kısa süreli ilgi kaybı ve uyku hali gibi ılımlı davranışlarla (petit mal) ya da şiddetli kasılmalara eşlik eden bilinç kaybı gibi ciddi sistemik yanıtlarla (grand mal) ortaya çıkabilir. Nöbet durumuna geçiş tek bir nöron seviyesinde ya da lokal devreler seviyesinde gerçekleşebilir (4). Nöbetleri tetikleyen normalden fazla elektriksel aktiviteye sahip bu hücre grubuna “epileptojenik odak” denir. Bu nöronların neden anormal deşarj yaptıkları sorusu tam olarak bilinmese de, kortikal epileptojenik nöronların hipersensitif oldukları, stoplazmik membran permeabilitesinin artmış olduğu ve kronik olarak böyle kaldıkları bilinmektedir (14).

Epilepsi 50 milyondan fazla insanı etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Epilepsinin prevalansı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde % 1 civarındadır (1). İnsidansı ise yüzbinde 50-70 olgu arasındadır (15). Epilepsi olgularının yaklaşık yarısı çocukluk ve yaşlılık döneminde çıkmaktadır.

Lokalizasyon özelliklerine göre epilepsiler “parsiyel epilepsiler” ve “jeneralize epilepsiler” olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Parsiyel nöbet, bir hemisferdeki bir grup nöronun aşırı deşarjı ile ortaya çıkar ve klinik ve EEG bulguları ilgili nöronların işlevsel özellikleri ile yakından ilgilidir. Örneğin, normalde istemli olarak başın sola çevrilmesini kontrol eden sağ hemisferdeki frontal bölge epileptik deşarjların odağı haline gelmişse, bu işlem istemsiz olarak

gerçekleşecektir. Jeneralize epilepsiler ise her iki hemisferde hemen hemen aynı anda başlayan nöbet aktivitesiyle karakterize edilirler (16).

2.2. Epidemiyoloji

Epidemiyoloji çalışmaları hastalıkların görülme sıklığı, bölgesel farklılıkları, risk faktörleri, etyolojileri, ilişkili mortaliteleri ve doğal süreçleri hakkında bilgi sağlar. Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğünü ve hiçbir etnik fark, cinsiyet ayrımı ve yaş sınırı tanımadığını göstermektedir. Ancak, epilepsi epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlar büyük farklılıklar gösterebilmektedir (17).

Epilepsi prevalansı gelişmiş ülkeler için ortalama 6/1000 olduğu ve WHO protokolü ile gerçekleştirilen prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerde bu oranın ortalama 18.5/1000 olduğu hesap edilmektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde genellikle insidans değerleri 20-70/100.000 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde izlenen insidans 64-122/100.000 civarındadır (18).

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda yaşla ilgili olarak epilepsi insidansının artış gösterdiği dikkati çekmektedir. Bazı gelişmiş ülkelerde ise hayatın ilk yılında epilepsi insidansının yüksek olduğu, yaşla birlikte giderek düşüp, sabitleştiği ve 55 yaş üstünde tekrar artma eğilime girerek en yüksek değerlerine 75 yaşın üstünde vardığı izlenmiştir (15). Gelişmiş ülkelerdeki prevalans çalışmalarında yaşla birlikte prevalans değerlerinin giderek arttığı ve en yüksek değerlere ileri yaşlarda ulaşıldığı izlenmiştir (19, 20).

2.3. Etiyoloji

İnsan beynini etkileyen bütün faktörler, örneğin, kafa travması, neoplazmalar, dejeneratif hastalıklar, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, iskemi ve hemoraji epilepsi için predispozan faktör olabilir (21). Rochester çalışmasına göre epilepside izlenen yaygın etiyojik faktörler Tablo 1’de verilmiştir (22).

Tablo 1. Etiyojik faktörlere göre epilepsi insidans oranları. (23)

Etiyojik Faktör	İnsidans Oranı
İdiyopatik	% 65,5
Travma	% 10,9
Neoplastik	% 8,0
Vasküler	% 5,5
Konjenital	% 4,1
Dejeneratif	% 3,5
Enfeksiyon	% 2,5
Toplam	% 100

2.4. Sınıflandırma

1989'da Uluslararası Epilepsiyle Savaş Ligi (ILAE-International League Against Epilepsy) sınıflandırma komisyonunun yaptığı 1989 Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu sınıflama epileptik nöbetlerdeki farklılıkları, etiyolojik faktörleri, yaş faktörünü, nöbet tipini ve EEG bulgularını göz önüne alarak epileptik sendromlar için bir sınıflandırma yapmıştır.

1989 yılındaki sınıflandırma hala geçerli olmakla beraber ILAE 1997 yılından iktal fenomen, nöbet tipi, sendrom, etiyoloji ve bozuklukları temel alan yeni bir sınıflandırma şeması üzerinde çalışmaktadır (Tablo 3). İdiyopatik epilepsiler genetik olarak taşınır, genelde başka bir nörolojik disfonksiyon eşlik etmez, gelişme basamakları normal ilerler, altta gösterilebilen herhangi bir patolojik süreç yoktur. Nöbetler daha seyrek ve tedaviye yanıt daha iyidir. EEG interiktal dönemde normal aktivite gösterir.

Buna karşın semptomatik epilepside altta yatan bir beyin hastalığı ve buna bağlı nörolojik bozukluklar ve EEG'de temel aktivitede yavaşlama saptanır. Tedaviye cevap değişkendir ve spontan sonlanma (remisyon) olasılığı düşüktür. Kriptojenik epilepsiler, nedeni gösterilemeyen ancak bir merkezi sinir sistemi hastalığının neden olduğu düşünülen epilepsilerdir. Ayrıca duruma bağlı ortaya çıkan farklı konvulsiyon tipleride tanımlanmaktadır (24).

Tablo 2. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILAE,1989) (17).

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

- 1.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)**
Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
Primer okuma epilepsisi
- 1.2. Semptomatik**
Temporal lob epilepsisi
Frontal lob epilepsisi
Pariyetal lob epilepsisi
Oksipital lob epilepsisi
Çocukluk çağının kronik progresif "epilepsia parsiyalis continua"sı
Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
- 1.3. Kriptojenik**

2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

- 2.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)**
Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları
Selim yenidoğan konvülsiyonları
Süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi
Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
Jüvenil absans epilepsisi
Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif "petit-mal")
Uyanırken gelen grand-mal nöbetli epilepsi
Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
- 2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)**
West sendromu
Lenox-Gastaut sendromu
Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
Miyoklonik absanslı epilepsi
- 2.3. Semptomatik**
- 2.3.1. Nonspesifik etioloji**
Erken miyoklonik ensefalopati
Supresyon "burst"lü erken infantil epileptik ensefalopati
Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
- 2.3.2. Spesifik sendromlar**

3. Fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

- 3.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler**
Yenidoğan konvülsiyonları
Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgali epilepsi
Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
Diğer belirlenemeyen epilepsiler
- 3.2. Net jeneralize ya da fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar**

4. Özel durumlar

- 4.1. Duruma bağlı nöbetler**
Febril konvülsiyonlar
İzole nöbet ya da izole status epileptikus
Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler
-

Tablo 3. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (25).

1. Kendini Sınırlandıran Epilepsi Nöbetleri

Jeneralize nöbetler

Klonik nöbetler

Tipik absans nöbetler

Atipik absans nöbetler

Miyoklonik absans nöbetler

Tonik nöbetler

Spazmlar

Myoklonik nöbetler

Göz kapağı myoklonisi

Myoklonik atonik nöbetler

Negatif myoklonus

Atonik nöbetler

Jeneralize epilepsi sendronlarındaki refleks nöbetler

2. Fokal Nöbetler

Fokal duysal nöbetler

Fokal motor nöbetler

Jelastik nöbetler

Hemiklonik nöbetler

Sekonder jeneralize nöbetler

Fokal epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler

3. Devam Eden Nöbet Tipleri

Jeneralize status epileptikus

Fokal status epileptikus

4. Refleks Nöbetlere Neden Olan Uyarılar

Görsel uyarı

Herhangi bir iş yapma

Somatosensoryel

Proprioseptif

İrkilme

2.5. Elektroensefalogram (EEG)

Caton, 1875 yılında tavşan beyninden spontan dalgalar kaydetti. Hans Berger, 1929-1938 yılları arası, insan saçlı derisinden EEG olarak isimlendirdiği, beyin spontan aktivitelerini yazdırdı. Bazı hastalıklarda bu aktivitelerin değiştiklerini ileri sürdü (26).

Elektroensefalogram; beyin korteksinden kaynaklanan, kortikal nöronlardaki pek çok inhibitör ve eksitatör sinaptik potansiyelin toplamı olan, ekstraselüler boşlukta akan elektrik akımlarının oluşturduğu, spontan elektriksel aktivitelerin saçlı deriden kaydedilmesidir. Elde edilen kayıtlara elektroensefalografi denir. Kortikal nöronların aktivitesini kaydetmek için ya mikro veya makro elektrotlar kullanılır. Mikroelektrotlar tek hücre cevaplarının kaydında, daha çok deney hayvanlarına uygulanan; zor ve zaman alıcı bir metottur. Makro elektrotlarla, kalabalık hücre gruplarının toplam aktivitesi kaydedilir.

Peroperatif beyin korteksinin yüzeyinden makro elektrotlarla alınan kayıtlara elektrokortikografi (ECOG) denir. Büyük hücre gruplarının aktivitelerinin kaydedilmesiyle insanda uyku-uyanıklık, rüya ve epilepsi gibi olaylar üzerinde araştırmalar yapılabilir. Elde edilen kayıtlar, nörolojik hastalıkların teşhisinde kullanılabilir. Saçlı deriden kaydedilen kaba potansiyellerin çoğunluğunu dikine olarak yerleşen piramidal hücrelerin, aynı anda aktivasyonları (senkronize) sonucu oluşan, postsinaptik potansiyeller meydana getirir. Bu potansiyellerin oluşarak, cebirsel toplama tabii tutulması ile hücre dışı alandan geçen akım EEG potansiyellerini doğurur. Kaba potansiyellerin gerçek şekli ve biçimi postsinaptik potansiyellerin yerine ve şekline bağlıdır. Kaba potansiyellerin nöronal temellerini anlamak için hem anatomik yollar hem de hücre dışı akım hakkında bilgi sahibi olmak gerekir. Kortikal spontan aktivite, talamus ve mezensefalondaki retiküler formasyondan etkilenir ve senkronize edilir.

Kortikal piramidal hücreler birbirine paralel ve dendritleri korteks yüzeyine dik olarak uzanır. Bu nedenle, dendritler üzerinde oluşan bir sinaptik potansiyel pek azalma göstermez. Çünkü kaynak ve giriş bölgeleri de, korteks yüzeyine dik olarak yerleşmişlerdir. Glia hücrelerinde böyle bir yerleşim şekli görülmez.

Bundan dolayı glia hücrelerinin EEG'ye katkısı, muhtemelen önemli değildir. Glia hücrelerinin potasyum tamponlama görevi iyi değilse, epileptiform aktiviteye zemin hazırlanmış olur.

EEG olarak kaydedilen skalpteki potansiyel değişmelerini, kaydedici elektrodun altında bulunan binlerce hücre meydana getirir. Elde edilen potansiyeller, binlerce hücreye ait iyon akımının cebirsel toplamı olarak görülebilir. Ekstraselüler alandaki dirence karşı gerçekleşen net iyon akımı voltaj cinsinden kaydedilir.

2.5.1. Elektroensefalogram Dalgalarının Oluşumu

EEG dalgalarının nasıl meydana geldiklerini izah etmek için şu üç işlem üzerinde durmak gerekir:

1. Aktif nöron topluluğu içindeki tek bir nöronun, hücre içi cevabını incelemek
2. Bir nöronun ve ona komşu olan nöronların cevabını hücre dışı mikro-elektrotla tespit etmek
3. Kafatasına yerleştirilen makro elektrotla, bütün hücre topluluğunun ortak ve toplam cevabını incelemek

Hücre dışı potansiyelleri incelemek için, önce çok küçük olan hücre dışı direnç ele alınır. Hücre dışı kayıta, kaydedilen voltajı, sadece hücre dışı direnç etkiler. Hücre içinde kaydedilen potansiyeller milivoltajla ifade edilecek biçimde büyük, hücre dışından kaydedilen potansiyeller mikro voltajla ifade edilecek kadar küçüktür. Bunun sebebi, membrandan içeri doğru geçen bir akım membran potansiyelini daha fazla değiştirir. Geniş ifadesiyle; belli bir akım, (IEPSP) membranın direncine (R_m) karşı aktığında, bunun membran potansiyelinde meydana getireceği değişiklik (V_m); aynı akımın hücre dışı ortamdaki dirence karşı akmasıyla, membran potansiyelinde meydana getireceği değişiklikten çok daha fazladır. Ohm kanunu kullanılarak hücre içinden ve hücre dışından kaydedilen potansiyeller arasındaki voltaj frekansı hesap edilebilir. Uyarıcı postsinaptik potansiyelin doğurduğu akım devrenin her tarafında, yani membranda ve hücre dışı ortamda aynıdır. O halde, hücre içinden yazdırılan uyarıcı postsinaptik potansiyelin 5mV

olduğu kabul edilirse, o zaman hücrenin hemen dışından kaydedilecek hücre dışı sinyalin yüksekliği $2,5\mu\text{V}$ kadar olacaktır (27).

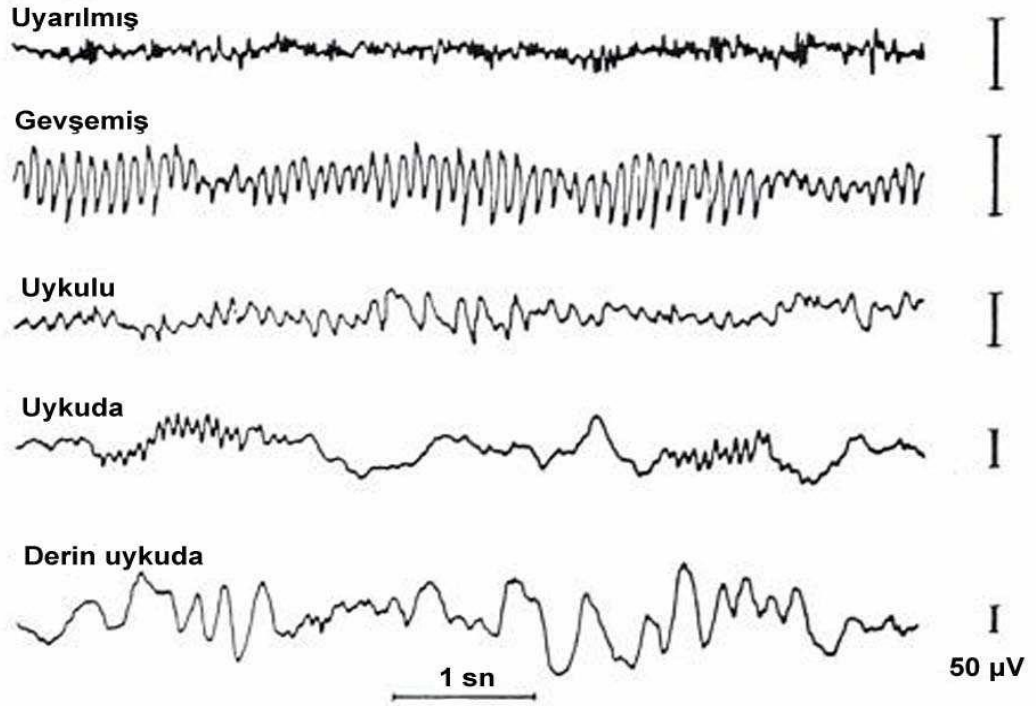
Hücre içinden yazdırılan uyarıcı postsinaptik potansiyeller, depolarize edici potansiyeller pozitif yüklü iyonların hücre içine akmasından dolayı oluşurlar. Bundan dolayı hücre içi kayıtlar, kayıt yerine bağlı olmadan hep aynı polariteyi gösterirler. Hücre dışı kayıtlar, bir hücrenin sinyaliymiş gibi gösterilirler. Fakat aslında hücre dışı elektrotlar çok sayıda hücrenin aktivitesini kaydetmektedir.

Hücre dışı elektrot tarafından yazılan bir sinyal, aslında elektroda en yakın nöronlara aittir. Uzak nöronlar, bu potansiyele çok az katkı sağlarlar. Aktivite odağından elektrot uzaklaştırdıkça, kaydedilen potansiyelin yüksekliği azalır. Yükseklikteki bu azalma, uzaklığın kareköküyle orantılıdır. Hücre dışından kaydedilen potansiyellerin daha küçük olmasının bir sebebi olarak, hücre dışı ortamdaki direncin düşük olması belirtilmiştii. İkinci sebebi ise, elektrotun hücreden uzaklaşmasıyla, potansiyel yüksekliğinin hızlı bir şekilde düşmesidir.

Makro elektrotlarla tek nöron aktivitesi yazdıramadığından; aktif nöronlardan uzakta olan makro elektrotlarla kayıt alınırken, ekstraselüler potansiyellerin küçük olması ciddi bir problem oluşturur. Bununla birlikte, saçlı deriden alınan kayıtlar büyük nöron topluluklarına ait aktivitenin cebirsel toplamını ifade etmektedir. Talamustan kortekse giren bilgi, kortekste binlerce nöronun aynı anda (senkron) aktivite göstermesine sebep olur. Bu durum başlangıçta uyarıcı sinapsların bulunduğu derin tabakalarda giriş, yüzey tabakalarında ise kaynak odaklarını meydana getirir. Yani kaynak, saçlı derideki kaydedici elektrotlara daha yakındır. Fakat, daha sonra giriş ile kaynağın durumu ve yeri değiştir. Hücre dışı kayıtlarda pozitif potansiyeli alta doğru sapmış olarak göstermek gelenektir. Bundan dolayı korteksin derin tabakalarındaki uyarıcı postsinaptik potansiyelleri, EEG kayıtlarında aşığı doğru sapmış olarak görmekteyiz. Bunun aksine, hücre içi kayıtlarda pozitif potansiyeller üste doğru sapan dalgalardır. Uyarıcı sinaps korteksin yüzey tabakalarında bulunduğunda, elde edilen elektrik sinyalinin şekli farklı olur. Zıt taraftaki korteksten korpus kallozum yoluyla gelen aksonlar, II. ve III. tabakalarda sonlanır. Burada giriş kaydedici elektroda yakındır ve potansiyel yukarı doğru sapma göstermiştii (27).

2.5.2. EEG Dalgaları

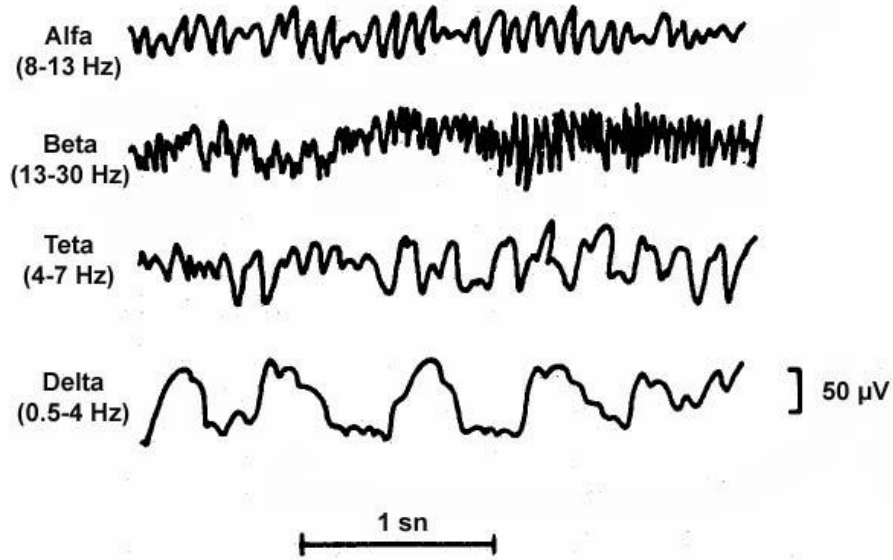
EEG çeşitli frekanslarda ve amplitüdlere potansiyeller gösterir. Normal insanda skalpten kaydedilen potansiyellerin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz; yükseklikleri ise 20-100 mikrovolt kadardır. Kranium ve skalp kalınlığı, EEG dalgalarının yüksekliğini azaltıcı bir etki gösterir.



Şekil 1. Farklı durumlar süresince elde edilen EEG kayıtları (27)

a) Alfa Dalgaları: Hans Berger'e izafeten Berger ritmi olarak isimlendirilen Alfa dalgası, saniyede 8-13 Hz frekansında, 20-60µV yüksekliğinde ritmik osilasyondur. Normal bireyde, sessiz bir odada gözler kapalı, zihin ve beden tam istirahat halindeyken kaydedilir. Paryetal ve özellikle oksipital bölgede daha belirgindir (Şekil 1). Uykuda kaybolur. İnsan dominant hemisferinde dalga yüksekliği daha fazladır. Alfa dalgaları görme korteksinde IV. ve V. tabakadaki piramidal nöronlar tarafından meydana getirilir. Deneysel sonuçlara göre, görme korteksinden yazdırılan alfa dalgalarının oluşumunda talamus nukleuslarının katkısı vardır. Ancak, alfa ritminin kortekse yayılmasında korteks içi bağlantılar rol oynar.

Gözler açıldığında, duyuusal uyarılar alındığında veya zihin bir problemle meşgul olduğunda alfa ritmi kaybolur. Onun yerine düzensiz, daha düşük voltajlı ve yüksek frekanslı bir aktivite görülür. Bu olaya alfa blokajı veya desenkronizasyon denir. Alfa blokajı süresince ilgili nöronlar senkron deşarj yapmazlar (Şekil 2).



Şekil 2. EEG'yi oluşturan çeşitli beyin dalgaları.

Hipoglisemi, hipotermi, glukokortikoid hormon miktarında azalma, arteriyel PCO₂'de artma olursa alfa ritim frekansı yavaşlar. Aksi durumlarda frekans yükselir.

b) Beta Dalgaları: Beta dalgası 13-30 Hz frekansında, yaklaşık 2-20 µV amplitüde sahip düzensiz bir dalgadır. Normal olarak frontal bölgede daha belirgindir. Uyarılar ve aşırı zihin aktivitesi olduğunda daha yoğundur. Beta ritmi EEG'nin en küçük genlikli, fakat en yüksek frekanslı dalgalarıdır. Kaynağı korteks olan bu dalgalar, beynin hasara uğrayan bölgelerinde azalır veya tamamen kaybolur (28, 29; Şekil 2).

c) Teta Dalgaları: Teta dalgası frekansı 4-7 Hz, yüksekliği 20-100 µV olan beyin ritminin nisbeten daha az ortak tipidir. Yetişkinlerden ziyade, çocuklarda görülen dalgadır. Uyanırken sağlıklı erişkinde görülmeyip, çocuklarda görülmesi normaldir. Subkortikal lezyonlarda, metabolik ensefalopatide, orta düzlemin derin

lezyonlarında ve sıklıkla hidrosefalide görülürler. Ayrıca, uyuklama, sevinç ve keder gibi durumlarda genç erişkinlerde teta dalgaları kayıt edilebilir (Şekil 2).

Teta dalgası ayrıca hipokampus aktivitesi ile yakından ilişkilidir ve singulat korteks ve septum gibi diğer bazı beyin bölgelerinden de kaydedilmiştir. Teta dalgalarının, yavaş (kolinerjik veya atropine duyarlı; 4-7 Hz) teta ve hızlı (atropine dirençli; 7-9 Hz) teta olmak üzere iki bileşeni bulunduğu bildirilmiştir (30). Bu farmakolojik farklılıklar, bu dalgaların oluşumunda farklı nöronal yolların etkili olduklarını göstermektedir.

Hipokampus ve singulat kortekste daha fazla gözlenen yavaş teta aktivitesinin medial septum ve Broca diagonal bandında bulunan kolinerjik liflerle yönetildiği düşünülmektedir (30).

d) Delta Dalgaları: Düşük frekanslı yüksek amplitüdü dalgalarıdır. Delta dalgaları 0.5-4Hz ile en az frekanslı ve 20-200 μ V aralığındaki en fazla yüksekliğe sahip dalgalarıdır. Normal insanda sadece derin uyku da görülürler. Subkortikal lezyonların varlığında, yaygın lezyonlarda, metabolik ensefalitde ve hidrosefalide görülebilir. Eğer uyanık bir insanda meydana gelirse, tümör gibi beyin anormalliklerine işaret eder. Yeni doğan çocuklarda (bir yaşına kadar) ve uykunun 3., 4., safhalarında dominant ritimdir. Erişkinde frontal bölgede, çocuklarda ise oksipital bölgede daha belirgindir (Şekil 2).

2.6. İdiyopatik Jeneralize Absans Epilepsisi

Tüm epileptik nöbet tipleri arasında en yoğun araştırılmış olanı absans tipi nöbetlerdir. Absans nöbetler ilk kez 1705 yılında Poupart tarafından tanımlanmış ve Tissot tarafından "*petits acces's*" (hafif nöbet) olarak isimlendirilmiştir. 1824 yılında ise isim Calmeil tarafından absans nöbetler olarak değiştirilmiştir (31).

ILAE'nin kabul ettiği tipik absanslarla seyreden dört epileptik sendrom bulunmaktadır.

1. Çocukluk çağı absans epilepsisi,
2. Jüvenil absans epilepsisi,
3. Jüvenil miyoklonik epilepsi,
4. Miyoklonik absans epilepsisi.

Tipik absans nöbetleri genellikle çocukluk çağında görülmekle birlikte, erişkin yaşlarda da devam edebilir ve çok nadir de olsa erişkinlikte ilk kez ortaya çıkabilir (32). Başlangıç yaşı genellikle 3-15 yaş arası olup prevalansı kızlarda biraz daha sıktır. Nöbetler, fiziksel ve mental aktivitenin aniden durması ve saniyeler sonra kaldığı yerden devam etmesi şeklinde olur. Bu sırada hastanın cevapsız ve hareketsiz olduğu, boş bir şekilde baktığı gözlenir. Sadece bilinç kaybı ile seyreden nöbetlere basit absans, bilinç kaybı ile birlikte hafif klonik, atonik, tonik, ve otonom komponentlerin ve otomatizmlerin olduğu nöbetlere kompleks absans nöbetleri denir. Tipik absans nöbetlerinin EEG bulgusu bilateral, genellikle düzenli ve simetrik 3 (2.5-4) Hz frekansında diken-dalga kompleksleri ile karakterize olup bazen çoklu diken-ve-yavaş dalgalar şeklinde seyredebilir (8). EEG'deki temel aktivite normaldir. DDDlerin başlangıcı ve bitişi ani olup atakları özellikle uyanıklık döneminde normal EEG aktivitesi izlemektedir. DDD'ler çocuklara özgün olmayıp epilepsiye sahip yetişkinler %10-15'inde sıklıkla diğer jeneralize epilepsilerle kombine bir şekilde görülmektedir.

Absans epilepsi çok faktörlü genetik etiyolojiye sahiptir. DDD'lerin mevcut olduğu idiyopatik jeneralize epilepsilerin bulunduğu ailelerin incelenmesi çocukluk absans epilepsisi ile juvenil absans epilepsisinin oldukça yakın bir genetik ilişkiye sahip olmasına rağmen, juvenil miyoklonik epilepsinin daha farklı bir genetik altyapıya sahip olduğunu göstermiştir (33).

2.6.1. Absans Epilepsi Deneysel Modelleri

Tipik absans epilepsiler genellikle ılımlı seyrettikleri ve çocukluk döneminde ortaya çıkıp ilerleyen yaşlarda kendiliğinden ortadan kalktıklarından dolayı bu alanda

yapılan çalışmalar etik nedenlerden ötürü insanlar üzerinde gerçekleştirilemez. Bu nedenle, olası epileptik mekanizmaları ortaya çıkarmak ve tedavilerine ışık tutmak amacıyla deneysel hayvan modelleri tercih edilmektedir. Deneysel hayvan modelleri genetik ve kimyasal ajanlarla oluşturulan modelleri içerir.

Seksenli yıllarda iki ayrı grup tarafından Wistar suşlarından inbred üretilen ve duraklama davranışı ile birlikte EEG kayıtlarında bilateral DDD'leri gösteren WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo-Rijswijk) ve GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats From Strasbourg) suşu sıçanlar insan absans epilepsisinin nörofizyolojik, farmakolojik ve davranışsal özelliklerini birarada bulundurlar. Her iki suşun erişkin sıçanlarında absans nöbetler sırasında klinik bulgularla birlikte EEG'de DDD'ler gözlenmektedir (34). Her ne kadar iki sıçan modelinin özellikleri doğrudan karşılaştırılmasa da, nöbetlerin başlangıcının gelişimsel profilinde küçük bir farklılık dışında oldukça benzer oldukları görülür. Öyle ki iktal belirtilerin gelişimi GAERS sıçanlarda 30 günden sonra başlarken, (35). WAG/Rij sıçanlarda bu süre 75 günden sonradır (36).

İnsan fenotipiyle karşılaştırıldığında ana farklılıklar DDD'lerin daha yüksek (7-11 Hz) frekansı, DDD'lerin neredeyse hiç polisprike olmayışı ve bu sıçanların davranışsal ve EEG komponentlerinin geç gelişmesiyle birlikte erişkin dönemde de devam etmesidir (37). Absans epilepsinin hayvan modelleri olarak genetik modellerin yanında rodentler, kediler ve primatların Pentilentetrazol, Penisilin, GABA antagonistlerinin enjeksiyonuyla oluşturulan kimyasal modelleri de kullanılmaktadır.

2.6.2. WAG/Rij

1986'da WAG/Rij olarak adlandırılan ve spontan olarak DDD gösteren Wistar suşu sıçanlar İngiltere'de yetiştirilmiş, önce Rijswijk'de daha sonra Hollanda (Nijmegen)'da üretilmiştir. WAG/Rij sıçanların 6 aydan büyük tüm erkek ve dişi üyelerin kortikal EEG'lerinde ortalama 5 saniye (1-30 sn) süren 7-11 Hz frekansında deşarjlar görülmektedir. EEG'de DDD'ler sıçanlar 2-3 aylık olduktan sonra görülmeye başlar, saat başına 3-30 kez meydana gelir ve günlük ortalama deşarj sayısı 300-400 civarındadır. Sıçanlarda nöbet sırasında bıyıklarda seğirme, solunumda hızlanma, kafa sallama gibi davranışsal değişiklikler görülebilir.

WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetler insanlarda olduğu gibi yaşla birlikte düzelme göstermez, aksine daha da artar.

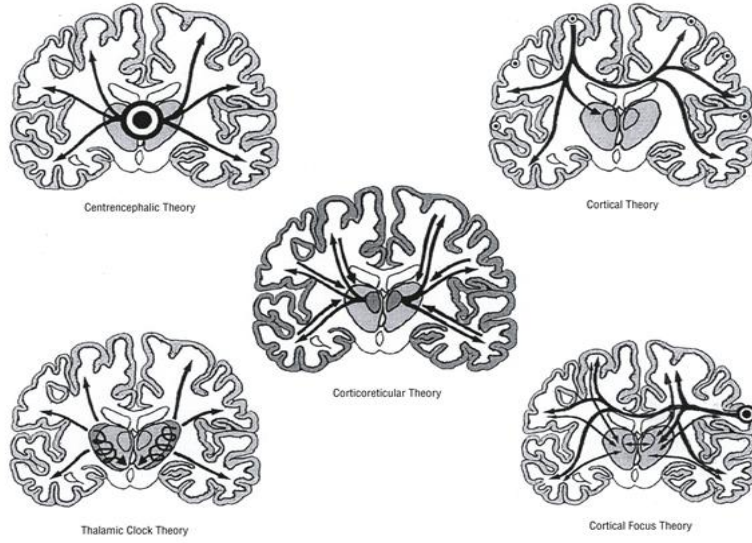
Bu sıçanlarda ortaya çıkan DDD'lerin farmakolojik profili absans epilepsili hastalarla benzer şekilde görülmüştür. WAG/Rij sıçanlardaki DDD'ler insanlarda da etkili olan dört ana antiepileptik ilaç tarafından baskılanır: etosüksimid, valproat, trimetadion, benzodiazepinler. İnsanda absans nöbetleri artıran ya da nöbetlere etkisiz kalan ilaçlar ise bu sıçanlarda nöbetleri artırır: karbamazepin, fenitoin, vigabatrin, tiagabin (34).

Yine insanlarla benzer şekilde WAG/Rij sıçanlarda absans nöbetlerin ortaya çıkması uyku-uyanıklık siklusu ile yakından ilişkilidir (38). Bununla birlikte insan absans epilepsisinden farklı olarak WAG/Rij sıçanlarda DDD'ler puberteden sonra (2-3 aylıkken) görülmeye başlar.

2.6.3. Absans Epilepside Patofizyoloji

Absans epilepsinin patofizyolojisi tam olarak çözümlenmemiş olsa da ileri sürülen teorilerde korteks ve talamus ön plandadır. Öyle ki kortiko-talamo-kortikal devre, talamusun retiküler çekirdeği ve korteksin somatosensöryel bölgesinin absans epilepsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (38, 39).

Şimdiye kadar jeneralize absans epilepsinin patofizyolojisi için 4 teori öne sürülmüştür (39) (Şekil 3). “Centerensefalik teori”, DDD'lerin talamusun orta noktasında derin olarak lokalize olmuş subkortikal bir pacemaker'dan orjin aldığını ileri sürer (40). Bu teori 1991'de “Talamik teori” ye dönüşmüştür, buna göre talamustaki Retiküler Talami Nüklei (RTN) pacemaker hücreler içerir ve bunların ritimleri korteksi etkiler. “Kortikal teori”, DDD'lerin kortekste fokal bir başlangıçtan sonra hızla yayılarak jeneralize olduğunu öne sürer (41). Gloor'un “Kortiko-retiküler teori”si ise absans nöbetlerin başlatılmasında ve devam ettirilmesinde talamik ve kortikal süreçlerin kombinasyonunu kapsar (42). Gloor'un jeneralize absans epilepsinin fenil penisilin modeli üzerinde yaptığı çalışmalardan elde ettiği sonuçlar, DDD'lerden sorumlu kritik faktörün korteksin artmış olan uyarılabilirliğine işaret etmektedir. Uyarılabilirliği artmış kortikal nöronlar normal talamik uyarılara anormal cevap vererek uyku iğleri yerine DDD üretimine neden olurlar (42, 43).



Şekil 3. Generalize absans epilepsinin orjini üzerindeki 5 teorinin şematik gösterimi.

Meeren ve ark (39). WAG/Rij sıçanların EEG'lerinde non-lineer asosiyasyon analizi ile nöbetin somatosensöryel korteksin perioral bölgesinde bir odaktan kaynaklandığını ve daha sonra korteksin diğer alanlarının olaya katıldığını göstermiştir. Buna göre nöbet başlangıcında ilk 500 ms korteks talamusu yönetir. Bu çalışmada, bilateral senkronize DDD üretilmesinin anatomik ve fonksiyonel olarak sağlam bir kortiko-talamik ağın varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir. Fokal teoriyi destekleyen diğer veriler şunlardır:

- WAG/Rij sıçan korteksinde parvalbumin boyaması göstermeyen bölgeler (fokal bölge) bulunmuştur (44).
- Somatosensöryel kortekste fokal bölgenin lidokain ile lokal deaktivasyonu DDD'lerin azalmasına yol açmaktadır (45).
- Anılan fokal bölgede, dendritlerin anormal dallanmasının görüldüğü nöronlar bulunmuştur (46).

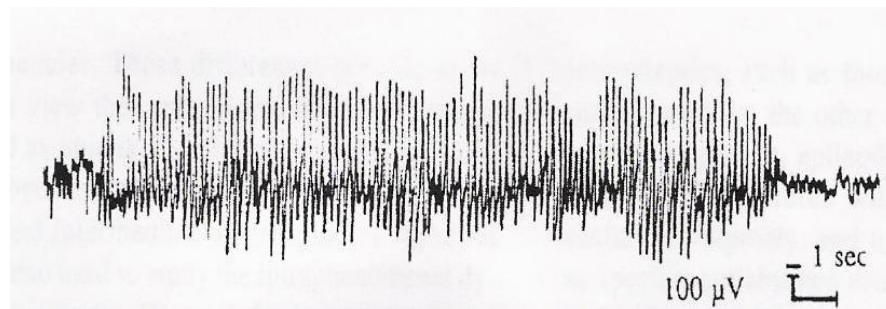
WAG/Rij sıçanlarda gösterilen fokal zona benzer bir odak GAERS'de de bulunmuştur (47).

2.6.4. Diken ve Yavaş Dalga Deşarj (DDD; Spike and Wave, SWD)

DDD'ler simetrik, düzenli, jeneralize ve geçici elektroenseflografik bir patern olup idiyoatik jeneralize epilepsilerin birçok formuna eşlik etmektedir. Uluslararası Elektroensefalografi ve Klinik Nörofizyoloji Terminoloji Komitesi (IFSECN) tarafınca bir diken-dalga kompleksi; "bir yavaş dalganın takip ettiği diken içeren patern" olarak tanımlanmaktadır (48).

WAG/Rij ve GAERS modellerinde DDD'ler daha yüksek temel frekansa (7-11 Hz) sahiptir. DDD'ler hem insanlarda hem de genetik sıçan modellerinde kümeler halinde ortaya çıkma eğilimindedir (49). DDD'lerin diken frekansının retiküler talamik çekirdeğin ritmik depolarizasyonlarıyla belirlendiği öne sürülmektedir (50, 51).

Diken Dalga Deşarj'ların yoğunluğunun sayı ve süre gibi değişkenlerle ifadesinin ötesinde dalga formlarının karakterizasyonunda EEG'nin zaman ve frekans alanında karakterizasyonu iki önemli yaklaşımı oluşturur. Bu çerçevede, frekans alanında DDD'lerin karakterizasyonunda güç spektrumunun hesaplanması temel bir yaklaşımdır. Diken-ve-dalga paterni gibi kendisi aperiyojik olan işaretlerin belirli sıklıkta yinelenmeleri, güç spektrumunda yinelenme frekansı ve bunun katları olan harmoniklerde tepelere yol açmaktadır (52). Bu DDD'leri EEG'deki diğer paroksizmal aktivitelere ayıran bir özelliktir (Şekil 4).



Şekil 3. WAG/Rij sıçan EEG kaydı örneğinde Diken Dalga Deşarj'lar.

2.7. Antiepileptik İlaçlar

Antiepileptik ilaçların (AEİ) epileptogenezi yani epilepsiyi oluşturan temel mekanizmaları engelleyemediği, sadece kullanıldıkları süre için nöbetleri

azaltabildikleri veya ortadan kaldırabildikleri bilinmektedir. Epilepsi tedavisinin uzun yıllar ve hastaların büyük kısmında yaşam boyu sürececek olması, ortaya çıkması mümkün diğer hastalıklar, yaşlanma ve yaşamdaki gebelik gibi fizyolojik durumlar açısından da AEİ'lerin seçimini ve bir bütün olarak tedavinin hastanın özelliklerine göre bireyselleştirmesini gerekli kılmaktadır (53, 54).

Genel olarak AEİ'lar nöronal eksitasyonu azaltırlar ya da inhibisyonu artırırılar. Nöronlarda membran eksitabilitesini istirahat potansiyeli düzeyine çekerek membran stabilizasyonu sağlarlar.

Epilepside ilaç tedavisinin temel ilkeleri:

1. Sendroma ve nöbet tipine uygun seçilen tek ilaç ile tedavi uygulanması (monoterapi)
2. En düşük etkili dozla başlanması ve dozun tam nöbet kontrolü sağlanana ya da yan etkiler görülene dek arttırılması
3. İlaç kan düzeyinin toksik etki veya tedaviye uyumsuzluk şüphesi olursa kontrol edilmesi ve bunun dışında sadece kan düzeyine bakılarak doz değişikliği yapılmaması
4. Kullanılacak diğer ilaçlarla (örneğin antibiyotikler, oral kontraseptifler vd.) ilacın etkisinin kaybolabileceği ya da toksik düzeye ulaşabileceğinin hastaya mutlaka belirtilmesi ilacın aniden kesilmesi ve unutulmasının risklerinin hastaya anlatılması
5. İlk ilaca yanıt alınmazsa ikinci uygun seçim ile monoterapi; buna da yanıt alınmazsa uygun ilaç kombinasyonuna gidilmesi tedavi şartlarının hastanın yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik olduğunun unutulmaması (53).

Mevcut anti-epileptikler arasından seçim yapılırken ilacın etki spektrumu, tam nöbet kontrolü ya da yaşam kalitesini yükseltecek derecede nöbet kontrolü, uzun ve kısa dönemde görülebilecek yan etkileri, doz titrasyon ve kullanım kolaylığı,

maliyeti, üreme siklusu üzerine olan etkileri, hastanın kadın, çocuk ya da yaşlı olması göz önüne alınmalıdır. Ayrıca; nöbet tipine, epilepsi tanısının yeni ya da eski olmasına da dikkat etmek önemlidir (55).

2.7.1. Valproik Asit

Yapı bakımından diğer antiepileptiklerden farklıdır. VA bir yağ asididir (56). Yapısı sodyum dipropilasetik asittir (57). Antikonvülzan özelliği tesadüfen bulunmuştur (58).

Valproik asit etki mekanizmasını iki yolla gösterir:

- Nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke eder.
- İnhibitör etkili nörotransmitter gamma amino bütirik asit (GABA)'ın beyindeki düzeyini artırarak GABA bağımlı postsinaptik inhibisyonu kuvvetlendirir.

Süksinik semialdehid dehidrogenaz ve GABA transaminaz ile kompetitif inhibisyona girerek, ayrıca glutamik asit dehidrogenaz gibi GABA sentezleyen enzimleri stimüle ederek GABA konsantrasyonunu artırır (59). GABA, nöronlarda hiperpolarizasyon oluşturarak eksitator stimulusları inhibe eder (60). Bu durum WAG/Rij sıçanlar üzerinde olumsuz etki gösterip DDD tetiklemesi yaptığı gösterilmiştir. Ancak Valproik asit T tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek ve potasyum kanallarını açarak WAG/Rij sıçanlar üzerinde olumlu etkiler oluşturabilmektedir.

Valproik asit geniş spektrumlu antiepileptik etkiye sahiptir. Jeneralize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinin birçok tipinde etkin bir ilaçtır; özellikle primer jeneralize tonik-klonik, miyoklonik ve absans nöbetlerinin tedavisinde ve bu nöbetlerin yer aldığı juvenil miyoklonik epilepside, uyanmada grand mal epilepsisinde, fotosensitif epilepside başarı ile kullanılmaktadır (61).

Valproik asit, Santral sinir sisteminde; Sedasyon VA tek başına alındığında nadiren görülürken diğer antiepileptiklerle kombine edildiğinde bu etki ön plana çıkabilir. Ataksi, baş ağrısı, diplopi, tremor (doza bağımlı fizyolojik tremor), dizartri, baş dönmesi ve inkoordinasyon nadiren görülebilir. Gastrointestinal sistemde; en sık

bulantı, kusma ve gastrointestinal intolerans şeklinde belirtiler görülür. Genellikle geçici etkilendir ve tedavinin başlangıç dönemlerinde görülür. Diyare, abdominal kramplar ve konstipasyon da rapor edilmiştir. Endokrin sistemde; Düzensiz adet görme ve sekonder amenore ile tiroid fonksiyon testlerinde anormallik gözlenebilir. Psikiyatrik yan etkileri; Depresyon, psikoz, agresyon, hiperaktivite ve davranış sorunları bildirilmiştir.

Hematolojik yan etkileri; Trombositopeniye yol açabilir. Relatif lenfositoz ve hipofibrinojemiye yol açabilir. Lökopeni, eozinofili, anemi ve kemik iliği supresyonu bildirilmiştir. Hepatik yan etkileri; Transaminazlarda ufak yükselmelere yol açar. Laktat dehidrogenaz (LDH)'da daha sık ve doza bağlı olarak artış meydana gelir. Hepatotoksisite ve nadiren de fetal hepatit yapabilir (62, 63). Hepatotoksisite özellikle bebek ve çocuklarda daha yaygın görülmektedir. Metabolik yan etkileri ise; karaciğerde üre sentezini inhibe ederek hiperamonyemiye ve buna bağlı ensefalopatiye yol açabilir. Yine karaciğerde koenzim A'yı bağlayarak yağ asitlerinin oksidasyonunu inhibe eder, sonucunda ketoasidoza yol açabilir. Pankreatit nadiren görülebilir ancak fatal seyirlidir. Teratojenite oranı %4-6 arasındadır (64).

2.7.2. Etosüksimid

Temel etki mekanizması T- tipi kalsiyum kanal blokajıdır. Etosüksimid'in talamusta T tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltma yoluyla etki ettiği gösterilmiştir. Na^+/K^+ - ATPaz ve GABA amino transferazı inhibe eder (65).

Etosüksimid absans ve miyoklonik tipte nöbetlerin tedavisinde etkilidir ancak parsiyel epilepsi nöbetlerini ve jeneralize konvulziyonları tedavide etkisizdir (66).

Fensüksimid ve metsüksimid etosüksimidden önce geliştirilmiş fenilsüksimidlerdir (67).

Miyokloni ve absansta valproik asit etkiliyken izole absans nöbetlerde etosüksimid denenebilir. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların etkinlikleri arasında anlamlı fark olmadığı ortaya konulmuştur (68).

Özellikle talamusta yer alan ve T- tipi kalsiyum kanalının jeneralize absans tipi oluşumunda rol aldığı ve bu nedenle etosüksimid gibi antiepileptiklerin T tipi kalsiyum kanalını bloke ederek nöbeti engellediği düşünülmektedir (65, 66, 68).

Etosüksimid gastrointestinal yoldan hızlı, tama yakın emilir ve tepe konsantrasyonuna yaklaşık 3-4 saat sonra ulaşır. İlacın plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir. Eliminasyon yarılanma ömrü yetişkinlerde 40-60 saat, çocuklarda ise 20-40 saattir. Karaciğerde metabolize edilir. Günlük yetişkin dozu 500-1500 mg, çocuk dozu ise 10-20 mg/kg'dır (68).

Yan etkileri; bulantı, kusma, anoreksi gibi gastrointestinal yakınmalar ve sersemlik, uykuya meyil, öfori, baş ağrısı gibi belirtilerdir. Parkinson benzeri semptomlar, fotofobi ve hıçkırık da bildirilmiştir. Ürtiker, Stevens-Johnson sendromu, SLE, lökopeni, trombositopeni çok ender yan etkileri arasında sayılır (69).

2.8. Oksitosin

Oksitosin Yunanca, *okytokine*, "hızlı doğum" kelimesinden gelmektedir. Britanyalı farmakolog Sir Henry Hallett Dale 1906 yılında bu hormonun uterus kasılmalarında ki etkilerini keşfinden sonra bu ismi kullanmıştır (70). Süt atılımındaki etkileri Ott ve Scott tarafından 1910 yılında, ve Schafer ve Mackenzie tarafından 1911 yılında tanımlanmıştır (71, 72). Hormonun 9 aminoasitlik dizilimi Vincent du Vigneaud ve ark. ve Tuppy tarafından 1953'de tanımlanmıştır (73). Kimyasal sentezi Vigneaud ve arkadaşları tarafından 1953'de yapılmıştır (74).

Oksitosin (OT) hipotalamusta supraoptik (SOP) ve paraventriküler (PVN) çekirdeklerden salınan ve dokuz amino asitten oluşan peptid yapılı bir hormondur. Bu iki çekirdeğin yanısıra OT hipotalamusun yakınındaki diğer çekirdeklerden de (forebrain bundle, bed stria terminalis, zona incerta, substantia innominata vb.) salınır. OT aksonal transport ile hipofiz sapına taşınır. Buradan arka hipofizde terminal butonlardan genel dolaşıma salınır. OT sistemik dolaşıma katıldıktan sonra özellikle uterus kası, meme bezi ve semifer tübüller üzerine etkir. Bunun yanında OT hipotalamusun kaudal paraventriküler çekirdeklerindeki daha küçük sinirler üzerinde klasik bir nörotransmitter olarak etki gösterir (75).

Oksitosin organizmanın çok farklı amaçlar doğrultusunda kullanılabilirdiği biyolojik moleküllere iyi bir örnektir. OT bilinen etkilerinin dışında kalan ve son yıllarda ortaya konulmuş, bir kısmı hala tartışılmakta olan bir çok etkisi vardır. OT' in fizyolojik etkilerinden bazıları; üreme, şeker metabolizması, timus fizyolojisi ve bağışıklık sistem, cinsel ve beslenme davranışları, kalp damar sistemi, medulla spinalis ve ağrı duyusu üzerine olan etkileri olarak nitelendirilebilir (76).

Oksitosin kanda serbest bir peptit olarak dolaşır. Böbrekler ve karaciğer kan dolaşımından uzaklaştıran başlıca organlardır. OT nörofizin I ve metenkefalin ile bağlanarak depolanır. Doğum, koitus ve meme başının uyarılması ile salınımı artar. Hemoraji, doyma hissi, barsak hormonları, anjiotensin ve psikolojik stres (katekolaminler) gibi durumlar salınımını artırır. OT uterus kontraksiyonlarının gücünü ve sıklığını artırır, damarları gevşetir, antidiüretik etki oluşturur, prolaktin ve ACTH salınımını artırır (77).

2.8.1. Oksitosin ve Epilepsi

Oksitosin primer olarak beyinde nöromodülatör görevi olan bir memeli hormonudur. Beyinde hipotalamusta sentez edilir ve arka hipofizden salınır.

Oksitosin en fazla üremedeki rolü ile bilinir. Özellikle doğum esnasındaki ve doğum sonrasındaki rolü önemlidir. Doğum esnasında serviks ve uterusun gerilmesi ile çok miktarlarda salınır, rahim kaslarının kasılmasını uyarır ve doğumu kolaylaştırır. Doğumdan sonra ise meme başı uyarısı ile sütün salınımını sağlayarak emzirmeye yardımcı olur.

Son zamanlardaki çalışmalar oksitosin hormonunun davranışlar üzerine etkisini de ortaya koymaktadır. Örneğin; orgazm, sosyal tanıma, eşler arasındaki bağ, anksiyete ve anne davranışları bu davranışlar arasında sayılabilir (78). Bu nedenle bu hormona bazen "aşk hormonu" da denmektedir. Oksitosin salgılanmasındaki yetersizlik sosyopati, psikopati, narsisizm ve genel manipülasyon eğilimi ile ilişkili bulunmuştur (79).

Oksitosin bilinen endokrin etkileri dışında nitelikleri son on yılın en yoğun araştırma konularındandır. Oksitosin davranış çalışmaların da anksiyolitik etkileri

olduğu bilinmekte, ancak etki düzeyi tam olarak açıklanamamaktadır.Yapılan çalışmalar da enjeksiyon anksiyetesinin oluşturduğu amigdalar EEG aktivite artışının oksitosin ile giderildiği gösterilmiştir. Oksitosinin sıçanda uyanık spontan amigdala EEG'sini baskıladığını ve deneysel diyabetik nöropatide periferik sinir ileti hızını iyileştirdiği gösterilmiştir.Bu bulgular, oksitosinde olasılıkla VIP ve bazı diğer peptitler gibi beyin, beyin sapı inhibitör yollar üzerinden etkileyebilme olabileceği düşündürmektedir (11).

Önceki yapılan çalışmalarda oksitosinin, talamik EEG sonuçlarında PTZ ile oluşan frekans artımını ve diken dalga komplekslerini doza bağımlı olarak baskıladığını gösterdiler. Çalışmaları oksitosinin epilepsi tedavisinde kullanılabilecek yeni bir ajan adayı olabileceği gösterdi (12).

2.9. Metilprednizolon

Metilprednizolon otoimmün hastalıklarının kronik tedavisinde kullanılan bir kortikosteroiddir. Prednizolonun metil türevi olan metilprednizolonun 4 mg' nın antiinflamatuvar gücü 0,75 mg deksametazoma, 5 mg prednizolona ve 20 mg kortizole eşdeğerdir. Prednizon karaciğerde prednizolona dönüşür (80).

Metilprednizolon lipid peroksidasyonunu azaltır, intra / eksraselüler Ca akımını kontrol eder, asit - baz dengesini olumlu etkiler. Sinir kökü irritasyonunun (ör:disk hernisine bağlı) tedavisinde, tetik nokta oluşumuna bağlı miyofasiyal ağrı tedavisinde, steroid replasmanında ve sempatik ağrı tedavisinde kullanılır (81).

2.9.1. Metilprednizolon ve Epilepsi

Santral sinir sistemini etkileyerek gama amino butirik asit (GABA)' yı artıran sentetik bir kortikosteroiddir (82). Metilprednizolon spinal kord yaralanmasında radikal kurtarıcı, antilipid peroksidasyonu ve nöroprotektif etkilerden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir. Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoid drogdur ve uzun zamandır beyin ödemi ve kord yaralanmasında kullanılmaktadır (83).

2.10. Magnezyum

Magnezyum vücuttaki en çok bulunan dördüncü, hücre içindeki (potasyumdan sonraki) ikinci katyondur. Vücutta her hücrede bulunan bir mireraldir. Hücrenin birçok temel fonksiyonlarında rol oynar. Enerji transferinde ve depolanmasında, protein, karbonhidrat, yağ metabolizmasının da normal hücre zarı fonksiyonlarının korunmasında, PTH sekresyonunun ayarlamasında rolü vardır (84).

Ortalama kiloda bir erişkinde toplam vücut magnezyum seviyesi 25 gram yani 1000 mmol' dür. Yaklaşık olarak bunun % 60'ı kemiklerde, % 20'si kasta, % 20'si yumuşak dokuda ve karaciğerdedir. Toplam vücut magnezyumunun % 99'u hücre içinde, sadece % 1'i hücre dışı (kanda) bulunur (85).

Sistemik olarak magnezyum kan basıncını düşürür ve periferik damar direncini düzenler. Enerji üretiminde ADP'nin kullanılmasını sağlar. Nükleik asitler - karbonhidrat ve protein sentezindeki enzimlerin çalışması için, kasların kasılmasında, sinirsel fonksiyonlar ve kemik doku yapımında gereklidir (86).

Magnezyum fazlalığı hipermagnezemi, magnezyum azlığı ise hipomagnezemi olarak adlandırılır. Magnezyum seviyesinin anormallikleri neredeyse tüm organları etkileyebilir ve hatta ventriküler aritmi, koroner arter vasospasm, ani ölüm gibi, ölümcül komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Magnezyum hem transport sistemiyle, hem de pasif difüzyonla başlıca jejunumdan emilir (87).

2.10.1. Magnezyum ve Epilepsi

Magnezyum iyonu (Mg^{2+}) bir çok enzimin fonksiyonuna ko-faktör olarak katılır. Nörokimyasal impuls transmisyonu ve kas eksitabilitesinde önemli rol oynar. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Magnezyum nöronal kavşakta asetilkolin salıverilmesini inhibe ederek nöromusküler iletimi baskılayabilir. Ayrıca düz kas üzerine depresan etkisi olabileceği gibi santral sinir sistemini de deprese edebilir. Antikonvülzan olarak terapötik serum konstrasyonları 4-7 mEg/lt' dir (88).

Magnezyum sülfat ($MgSO_4$) kontüzyon yaralanmasından sonra nöroprotektif özellik göstermiştir. NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini

önler. Magnezyum iyi bilinen nöroprotektif ajandır. Kan- spinal kord kaçışını endotelde glutamat antagonizması ile önleyebilir. Magnezyumun lipid peroksidasyon yan ürünlerini glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile azalttığına inanılmaktadır (89).

Magnezyum sülfat hipokampal nöbet fare modelinde N- Metil- D - Aspartat ile indüklenen nöbetler üzerinde merkezi bir antikonvülsan etkisi vardır (90). Magnezyum sülfat (MGS) hipertansiyonlu gebe kadınlarda preeklampatik nöbetleri bastırmak için kullanılan ve kainat sebebi çarpıntıları engellemek için kullanılmıştır (91).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları

Bu araştırma Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Laboratuvarında, Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne uygun olarak deney hayvanları bakım ve kullanım kurallarına bağlı kalınarak gerçekleştirilmiştir. Yeni erişkin erkek 250-300 gr ağırlığında sağlıklı Absans epilepsi genetik hayvan modeli olan WAG/Rij sıçanlar (n=104) kullanılmıştır. Bütün hayvanlar standart laboratuvar diyeti ile beslenmiş ve içme suyu isteklerine göre her zaman içebilecekleri şekilde bulundurulmuştur. Kafeslerde normal aktivitelerini yapabilen sıçanlar 22 ± 2 °C, nem (%50-70) ve 12 saat gece/gündüz olarak ayarlanmış odalarda tutulmuştur. Tüm hayvanlar araştırma öncesi birkaç gün sağlıklı olup olmadıklarını gözlemlemek açısından gözlem altında tutulmuştur.

3.2. Deney Grupları

Tablo 4. Çalışmamızdaki deney grupları

<i>Gruplar</i>		<i>n</i>	
1	<i>Kontrol</i>	<i>K</i>	8
2	<i>Oksitosin</i>	<i>OT</i>	8
3	<i>Metilprednizolon</i>	<i>MP</i>	8
4	<i>Valproik Asit</i>	<i>VA</i>	8
5	<i>Magnezyum sülfat</i>	<i>MGS</i>	8
6	<i>Etosüksimid</i>	<i>ESM</i>	8
7	<i>Oksitosin+Magnezyum sülfat</i>	<i>OT+MGS</i>	8
8	<i>Oksitosin+Valproik Asit</i>	<i>OT+VA</i>	8
9	<i>Oksitosin+Metilprednizolon</i>	<i>OT+MP</i>	8
10	<i>Oksitosin+Etosüksimid</i>	<i>OT+ESM</i>	8
11	<i>Oksitosin+Metilprednizolon+Valproik Asit</i>	<i>OT+MP+VA</i>	8
12	<i>Oksitosin+Metilprednizolon+Etosüksimid</i>	<i>OT+MP+ESM</i>	8
13	<i>Oksitosin+Metilprednizolon+Magnezyum sülfat</i>	<i>OT+MP+MGS</i>	8
	<i>Toplam</i>		104

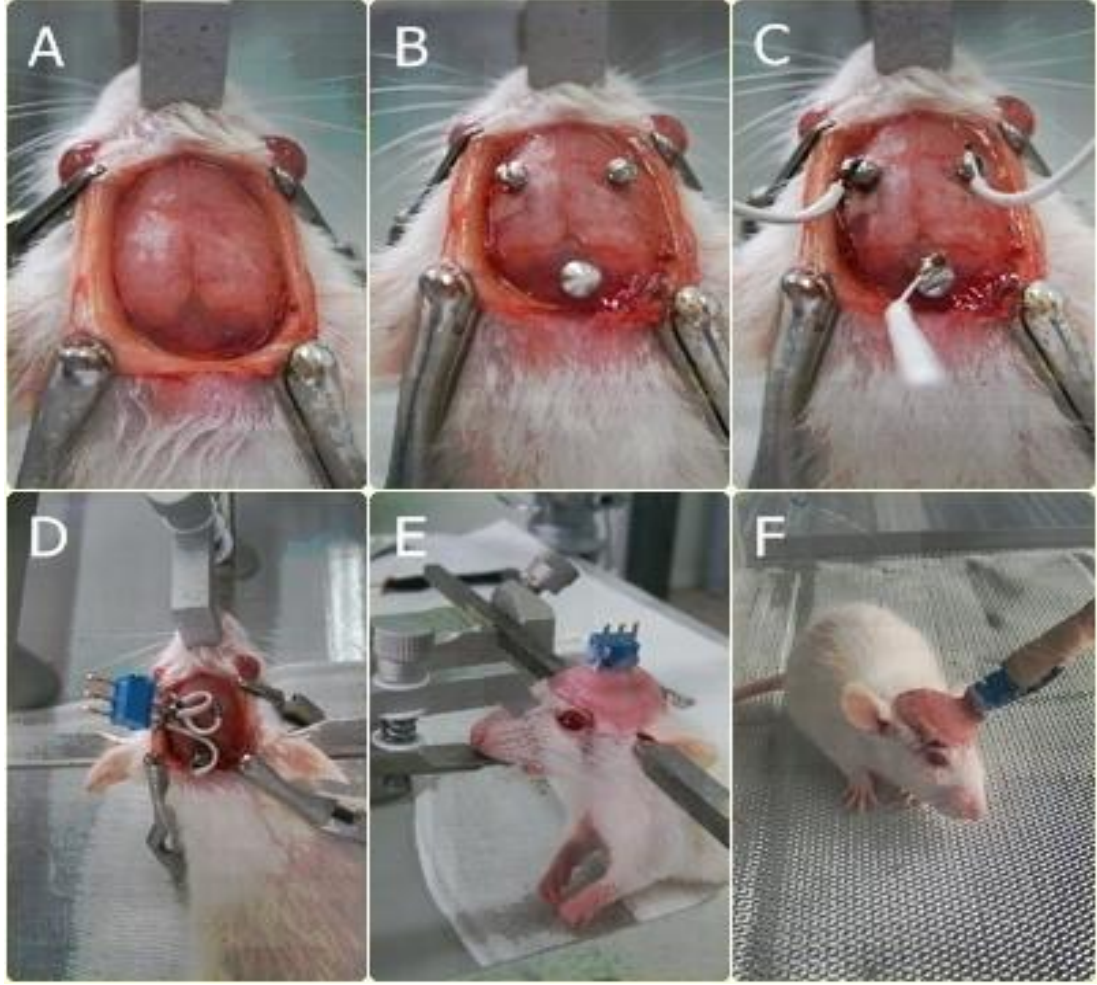
3.3. Deney Prosedürü

Araştırmamızda peptit yapılı hormon olan oksitosin, antiepileptik ilaç olan valproik asit ve etosüksimid, kortikosteroid olan metilprednizolon ve mineral olan magnezyum sülfat kullanıldı. Dozlar daha önce incelenen literatüre göre belirlendi. **1. grup** ilaç uygulanmadan bazal kayıt alındı. **2. grup** bazal kayıt sonrası oksitosin (OT) 80 nmol/kg i.p. miktarda uygulandı (11, 12). **3. grup** bazal kayıt sonrası metilprednizolon (MP) 20 mg/kg i.p. miktarda uygulandı (92). **4. grup** bazal kayıt sonrası valproik asit (VA) 300 mg/kg i.p. miktarda uygulandı (93). **5. grup** bazal kayıt sonrası magnezyum sülfat (MGS) 600 mg/kg i.p. miktarda uygulandı (94). **6. grup** bazal kayıt sonrası etosüksimid (ESM) 200 mg/kg i.p. miktarda uygulandı (95).

Kombine gruplarda ise; **7. grup** önce OT (80 nmol/kg i.p.), sonra magnezyum sülfat (600mg/kg i.p.) olacak şekilde bazal kayıt sonrası uygulandı. **8. grup** önce OT (80 nmol/kg i.p.), sonra valproik asit (300 mg/kg i.p.) olacak şekilde bazal kayıt sonrası uygulandı. **9. grup** önce OT (80 nmol/kg i.p.), sonra metilprednizolon (20 mg/kg i.p.), olacak şekilde bazal kayıt sonrası uygulandı. **10. grup** önce OT (80 nmol/kg i.p.), sonra etosüksimid (200 mg/kg i.p.) olacak şekilde bazal kayıt sonrası uygulandı. **11. grup** önce OT (80 nmol/kg i.p.), sonra metilprednizolon (20 mg/kg i.p.), daha sonra ise valproik asit (300 mg/kg i.p.) olacak şekilde bazal kayıt sonrası uygulandı. **12. grup** önce OT (80 nmol/kg i.p.), sonra metilprednizolon (20 mg/kg i.p.), daha sonra ise etosüksimid (200 mg/kg i.p.) olacak şekilde bazal kayıt sonrası uygulandı. **13. grup** önce OT (80 nmol/kg i.p.), sonra metilprednizolon (20 mg/kg i.p.), daha sonra ise magnezyum sülfat (600 mg/kg i.p.) olacak şekilde bazal kayıt sonrası uygulandı.

3.4. Stereotaksik Uygulama

Stereotaksik uygulama öncesi ketamin 90 mg/kg i.m. + xylazine 3 mg/kg i.m. veya s.c. ile anesteziye edilmiştir. Anestezinin derinliği kornea ve pençe refleksleri ile kontrol edildikten sonra, stereotaksi aletine bregma ve lambda noktaları aynı düzlemde olacak şekilde yerleştirilmiştir. Sıçanların kafaları, kulak delikleri ve ön dişlerden, sabitleme çubukları aracılığı ile stereotaksi aletine sabitlenerek, kafa derisi üzerindeki tüyler tıraş edilip, deri antiseptik solüsyon ile silindikten sonra orta hattan bir insizyonla açılarak, kafatası kemikleri, lambda ve bregma noktaları ortaya çıkartılmıştır. Tüm elektrot vidalar Paxinos ve Watson'un (1998) sıçan beyin atlası kullanılarak hesaplanmış ve Bregma referans "0" noktası olarak alınarak yerleştirilmiştir. Bir tur motoru aracılığıyla kafatası üzerine 4 tane 1 mm çapında delik açılmıştır. Kafatası paryetal kemik üzerine iki adet bipolar derin EEG implant (vida) elektrot serebral kortekse temas edecek şekilde, diğer iki vida frontal kemik üzerine yerleştirilmiştir (frontal bölgeye 2 adet (AP = 2, L = ±2,5) ve paryetal bölgeye 2 adet (AP - 6 = 2, L = ±2,5). Elektrotlar dental akrilik yardımıyla kafatasına sabitlenmiştir. Cerrahi işlemler sonrasında hayvanların her biri ayrı kafeslere konularak genel durumu 1-haftalık dinlenme dönemi boyunca takip edilmiştir.

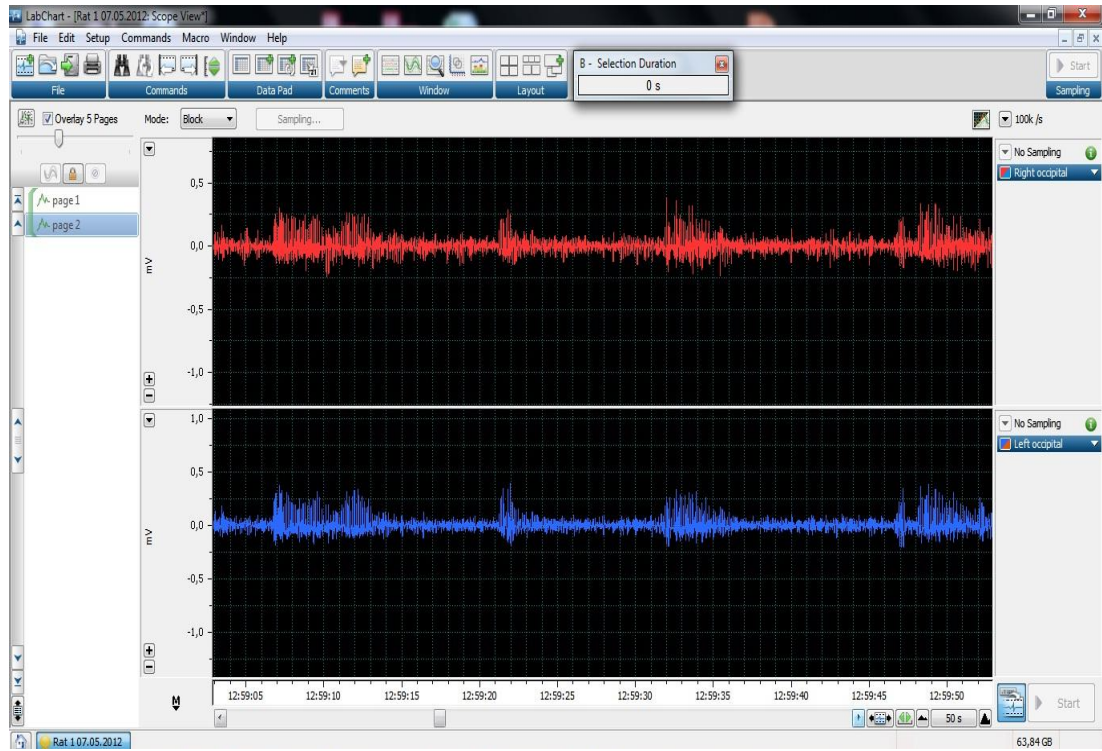


Şekil 5. EEG kaydı öncesi stereotaksik uygulama. A) Operasyon öncesi hazırlık, B) Üç adet vida elektrot, C) Vidalara kablo takılmış halde, D) Kablo uçları konnektöre lehimlenmiş halde, E) Akrilik ile sabitlenmiş, F) EEG kaydı için hazırlanmış sıçanın görünümü.

3.5. EEG Kayıt Alınması

Çalışmaya başlamadan önce hayvanlar rastgele yöntemle yapılacak işlemlere göre 13 gruba ayrılmıştır. Her gruptaki sıçan sayıları ve alacakları ilaçlar tablo 1' de gösterilmiştir. Her gruptaki hayvanlar Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı Nörofizyoloji laboratuvarına alınarak 2 saat bekletilmiştir. Böylece sıçanların ortama adaptasyonu sağlanmıştır. Daha sonra hayvanlar deneyler süresince Pleksiglas kafeslere konularak, kafalarındaki konektörler ve kablolar aracılığıyla EEG kayıt sistemine (PowerLab 4S, ADI Instruments, İngiltere) bağlanarak EEG kayıtları alınmıştır. Tamamen parazitsiz hale gelince alınan

kayıtların depolanmasına başlanmıştır. Bu ilk kayıtlara 2 saat süre ile devam edilmiştir. Daha sonra hayvanlara gruplarına göre ilaç uygulamaları yapılmış ve 5 dakika sonra aynı grubun ikinci EEG kayıtları yine 2 saat süre ile depolanmıştır. EEG sinyalleri amplifiye edilerek, 1 ve 100 hz aralığında filtre edilmiştir. Bilgisayarda saklanan EEG kayıtları daha sonra “Chart for Windows” programı ile analiz edilmiştir. EEG kayıtları, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapılmıştır.



Şekil 6. WAG/Rij sıçanda Diken Dalga Deşarjlar.

3.6.DDD'lerin Değerlendirilmesi

WAG/Rij ırkı sıçanlarda gözlenen DDD'ler kriterlere uygun olarak EEG'den görsel olarak tespit edildi ve her bir grup için 2 saat bazal ve 2 saat ilaç uygulaması sonrası EEG kayıtlarından ortalama DDD sayısı, kümülatif DDD süresi ve DDD'lerin ortalama süreleri hesaplandı. Ortalama süre, kümülatif DDD sürelerinin DDD sayılarına oranıyla bulunarak değerlendirildi. DDD'lerin kriteri olarak, en

az 2 saniye süren diken ve dalgadan oluşan yüksek amplitüdü asimetrik senkronize ritmik aktivite kabul edildi (106).

3.7. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin istatiksel değerlendirmesi “SPSS for Windows 17.0” paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm grupların değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, grupların ikiyeşerli farkların belirlenmesinde Mann Whitney U testi ve grup içi karşılaştırmada Wilcoxon Rank testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 5' de tüm grupların ilaç öncesi (ilk nDDD) ve sonrası (son nDDD) değerleri verilmiştir.

Tablo 5. Grupların ilk ve son nDDD değerleri

Gruplar	ilk nDDD	son nDDD	P
Kontrol	66.0 (60.0 - 69.0)	66.0 (60.0 - 69.0) ^b	
Oksitosin (OT)	69.0 (65.0 - 73.0) ^a	33.0 (31.0 - 35.0) ^c	<0.05
MetilPrednizolon (MP)	63.0 (59.0 - 67.0)	34.0 (30.0 - 37.0) ^d	<0.05
ValproikAsit (VA)	68.5 (64.0 - 71.0)	24.0 (21.0 - 26.0) ^e	<0.05
MagnezyumSülfat (MGS)	67.5 (62.0 - 70.0)	35.0 (32.0 - 37.0) ^f	<0.05
Etosüksimid (ESM)	68.5 (64.0 - 71.0)	22.0 (19.0 - 24.0) ^g	<0.05
OT+MGS	67.0 (63.0 -70 .0)	32.0 (30.0 - 34.0) ^h	<0.05
OT+VA	68.5 (64.0 - 71.0)	21.5 (19.0 - 23.0) ⁱ	<0.05
OT+MP	67.5 (63.0 - 70.0)	30.0 (28.0 - 33.0) ^j	<0.05
OT+ESM	66.5 (62.0 - 69.0)	19.5 (15.0 - 23.0) ^k	<0.05
OT+MP+VA	68.5 (63.0 - 72.0)	18.5 (14.0 - 22.0) ^l	<0.05
OT+MP+ESM	67.5 (63.0 - 71.0)	12.0 (10.0 - 15.0) ^m	<0.05
OT+MP+MGS	68.0 (62.0 - 71.0)	29.0 (27.0 - 33.0) ⁿ	<0.05

^aP MP karşılaştırıldığında

^bP OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^{c,d,i,m}P kontrol, VA, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM karşılaştırıldığında.

^eP Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

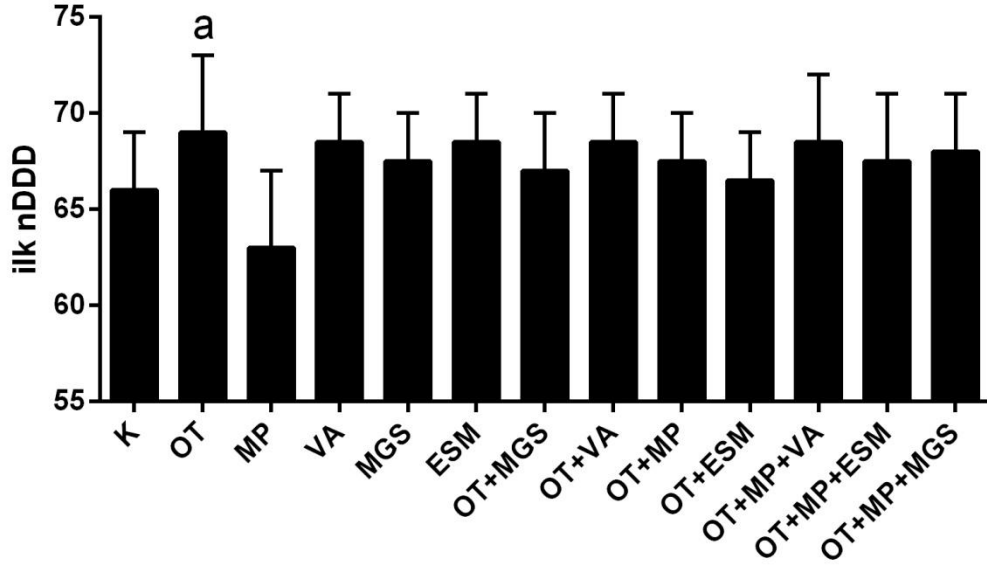
^fP Kontrol, VA, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, karşılaştırıldığında.

^{g,i,j}P Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^hP kontrol, VA, MGS, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, karşılaştırıldığında.

^kP Kontrol, OT, MP, VA, MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

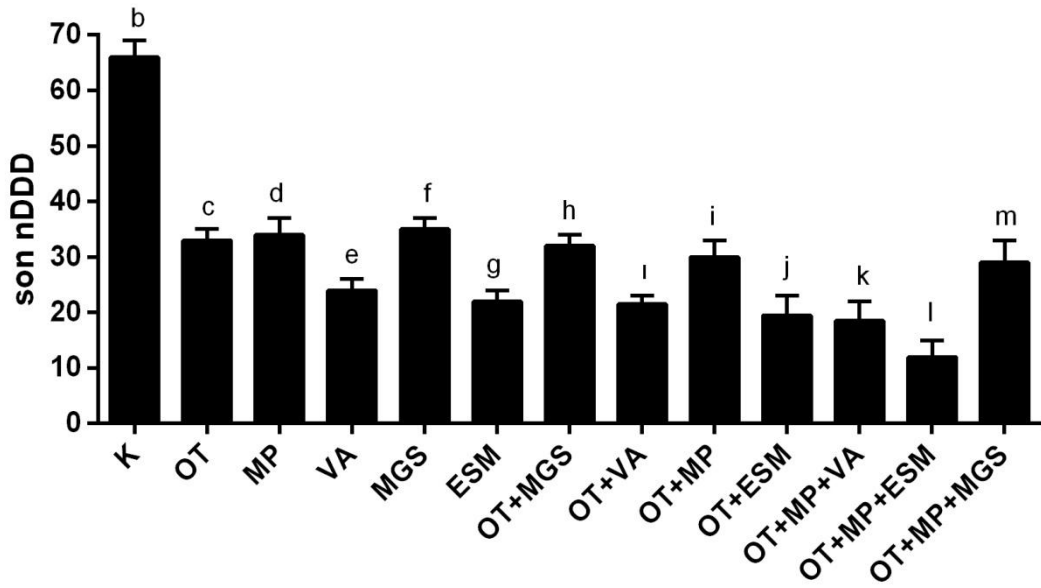
^lP Kontrol, OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.



Şekil 7. Tüm grupların ilk diken dalga deşarj sayıları (ilk nDDD).

^a $p < 0.05$ MP grubunun ilk nDDD değeri karşılaştırdığında.

Oksitosin (OT) grubunun ilk nDDD değeri ile MP grubunun ilk nDDD değeri hariç diğer grupların ilk nDDD değerleri karşılaştırdığında anlamlı olarak fark yoktur (Şekil 7, $p > 0.05$).



Şekil 8. Tüm grupların son diken dalga deşarj sayıları (son nDDD).

^bP OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^{c,d,i,m}P kontrol, VA, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM karşılaştırıldığında.

^eP kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^fP kontrol, VA, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, karşılaştırıldığında.

^{g,i,j}P kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^hP kontrol, VA, MGS, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, karşılaştırıldığında.

^kP kontrol, OT, MP, VA, MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^lP kontrol, OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

Tüm grupların son nDDD değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulundu (şekil 8, $p < 0.05$). Buna göre kontrol grubunun son nDDD değeri ile OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 8, $p < 0.05$).

Oksitosin (OT) grubunun son nDDD değeri ile VA, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 8, $p<0.05$).

Metilprednizolon (MP) grubunun son nDDD değeri ile VA, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 8, $p<0.05$).

Valproik asit (VA) grubunun son nDDD değeri ile MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 8, $p<0.05$).

Magnezyum sülfat (MGS) grubunun son nDDD değeri ile ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 8, $p<0.05$).

Etosüksimid (ESM) grubunun son nDDD değeri ile OT+MGS, OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 8, $p<0.05$).

Oksitosin+magnezyum sülfat (OT+MGS) grubunun son nDDD değeri ile OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 8, $p<0.05$).

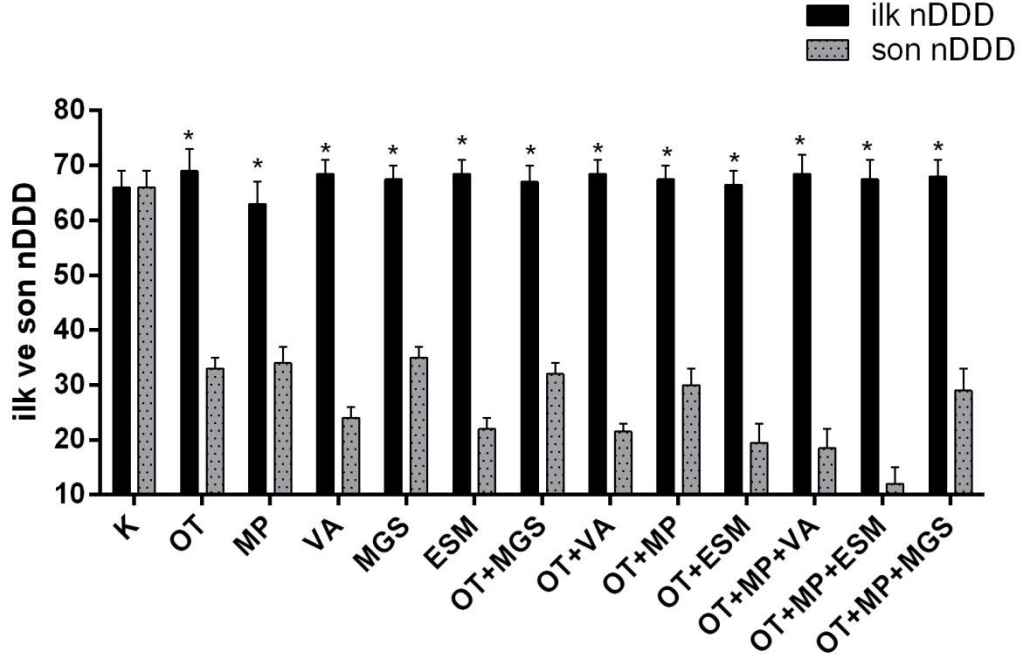
Oksitosin+valproik asit (OT+VA) grubunun son nDDD değeri ile OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 8, $p<0.05$).

Oksitosin+metilprednizolon (OT+MP) grubunun son nDDD değeri ile OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 8, $p<0.05$).

Oksitosin+etosüksimid (OT+ESM) grubunun son nDDD değeri ile OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 8, $p<0.05$).

Oksitosin+metilprednizolon+valproik asit (OT+MP+VA) grubunun son nDDD değeri ile OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son nDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 8, $p<0.05$).

Oksitosin+metilprednizolon+etosüksimid (OT+MP+ESM) grubunun son nDDD değeri ile OT+MP+MGS grubunun son nDDD değeri karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark vardı (şekil 8, $p<0.05$).



Şekil 9. Tüm grupların ilk ve son diken dalga deşarj sayıları

* $p < 0.05$ aynı grubun son nDDD değeri ile karşılaştırılınca.

Tüm grupların ilk nDDD değerleri ile son nDDD değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulundu (Şekil 9, $p < 0.05$). Buna göre OT, MP, VA, MGS, ESM OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin ilk nDDD değeri ile son nDDD değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 9, $p < 0.05$).

Tablo 6 de tüm grupların ilaç öncesi (ilk tDDD) ve sonrası (son tDDD) değerleri verilmiştir.

Tablo 6. Grupların ilk ve son tDDD değerleri

Gruplar	ilk tDDD	son tDDD	P
Kontrol	548.1 (498.3 - 584.1)	546.1 (495.3 - 573.1) ^a	
Oksitosin(OT)	550.2 (503.2 - 581.3)	191.2 (182.7 - 202.8) ^b	<0.05
MetilPrednizolon(MP)	539.4 (490.3 - 571.7)	209.9 (201.4 - 221.3) ^c	<0.05
ValproikAsit(VA)	548.4 (496.4 - 576.3)	115.4 (104.4 - 125.8) ^d	<0.05
Magnezyumsülfat(MGS)	552.8 (501.6 - 592.3)	233.3 (225.3 - 245.2) ^e	<0.05
Etosüksimid(ESM)	547.8 (490.4 - 578.8)	100.9 (94.5 - 113.8) ^f	<0.05
OT+MGS	558.0 (513.6 - 588.3)	204.3 (195.5 - 211.6) ^g	<0.05
OT+VA	553.8 (510.7 - 583.4)	109.9 (99.6 - 119.4) ^h	<0.05
OT+MP	557.7 (501.7 - 590.4)	184.1 (175.7 - 192.4) ⁱ	<0.05
OT+ESM	549.1 (500.4 - 580.6)	98.8 (90.5 - 106.5) ⁱ	<0.05
OT+MP+VA	563.8 (530.4 - 590.6)	81.9 (75.4 - 90.3) ^j	<0.05
OT+MP+ESM	558.1 (512.9 - 583.5)	54.5 (48.5 - 60.4) ^k	<0.05
OT+MP+MGS	567.1 (520.4 - 593.4)	170.3 (160.4 - 180.2) ^l	<0.05

^aP OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^bP Kontrol, MP, VA, MGS, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^cP Kontrol, OT, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^{d,f}P Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^eP Kontrol, OT, MP, VA, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^gP Kontrol, MP, VA, ESM, MGS, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

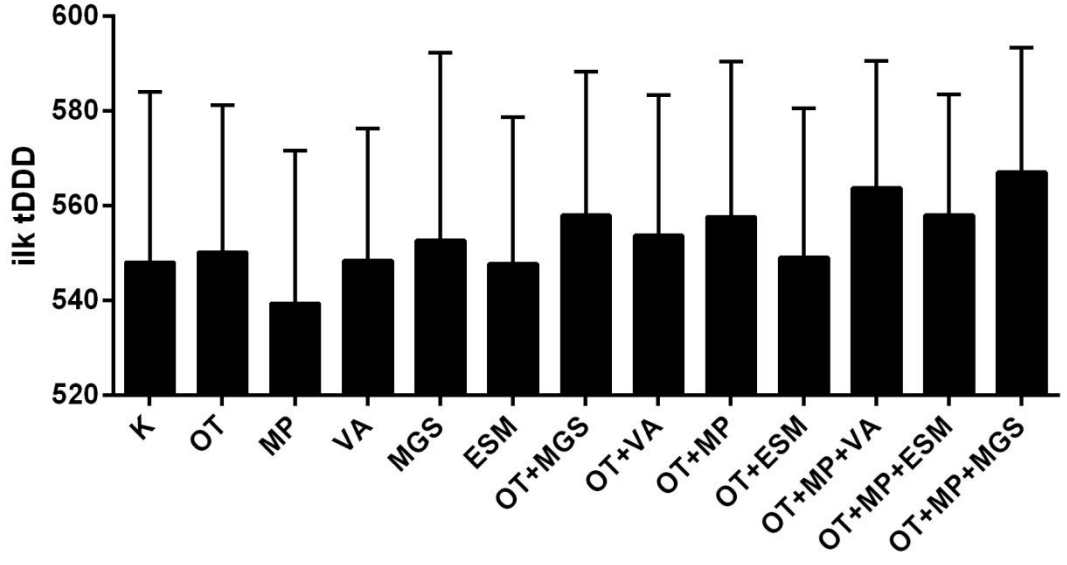
^{h,l}P Kontrol, OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM karşılaştırıldığında.

^jP Kontrol, VA, MGS, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

ⁱP Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

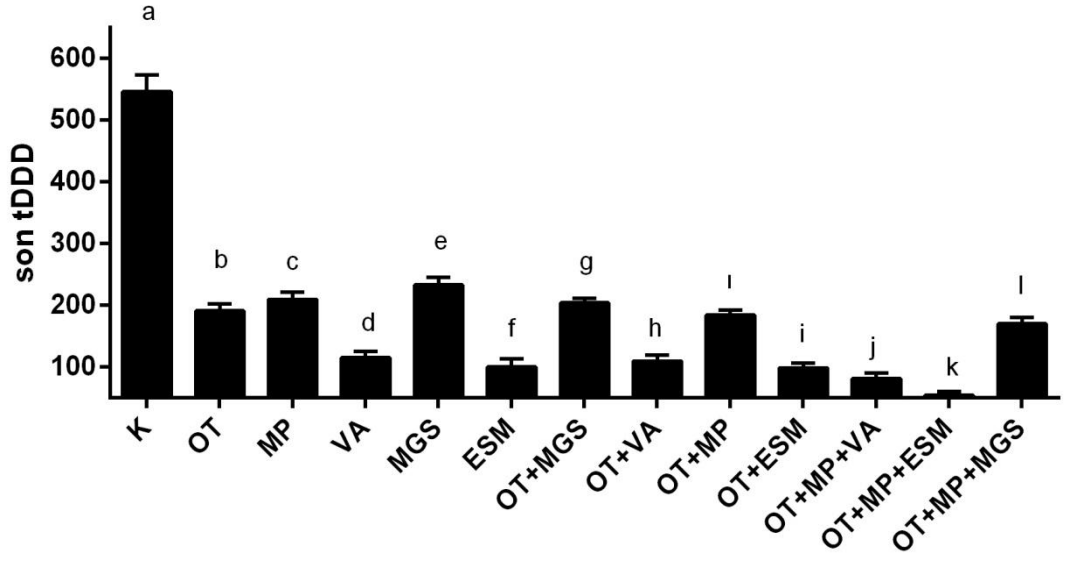
^jP Kontrol, OT, MP, VA, MGS, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^kp Kontrol, OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.



Şekil 10. Tüm grupların ilk diken dalga deşarj süreleri (ilk tDDD).

Tüm grupların ilk tDDD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 10, $p>0.05$).



Şekil 11. Tüm grupların son diken dalga deşarj süreleri (son tDDD)

^aP OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^bP Kontrol, MP, VA, MGS, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^cP Kontrol, OT, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^{d,f}P Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^eP Kontrol, OT, MP, VA, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^gP Kontrol, MP, VA, ESM, MGS, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^{h,l}P Kontrol, OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM karşılaştırıldığında.

ⁱP Kontrol, VA, MGS, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^jP Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^kP Kontrol, OT, MP, VA, MGS, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^lP Kontrol, OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

Tüm grupların son tDDD değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulundu (şekil 11, $p < 0.05$). Buna göre kontrol grubunun son tDDD değeri ile OT grubunun son tDDD değeri karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark vardı (Şekil 11, $p < 0.05$).

Kontrol grubunun son tDDD değeri ile MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 11, $p<0.05$).

Oksitosin (OT) grubunun son tDDD değeri ile MP, VA, MGS, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 11, $p<0.05$).

Metilprednizolon (MP) grubunun son tDDD değeri ile VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 11, $p<0.05$).

Valproik asit (VA) grubunun son tDDD değeri ile MGS, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 11, $p<0.05$).

Magnezyum sülfat (MGS) grubunun son tDDD değeri ile ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 11, $p<0.05$).

Etosüksimid (ESM) grubunun son tDDD değeri ile OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 11, $p<0.05$).

Oksitosin+magnezyum sülfat (OT+MGS) grubunun son tDDD değeri ile OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 11, $p<0.05$).

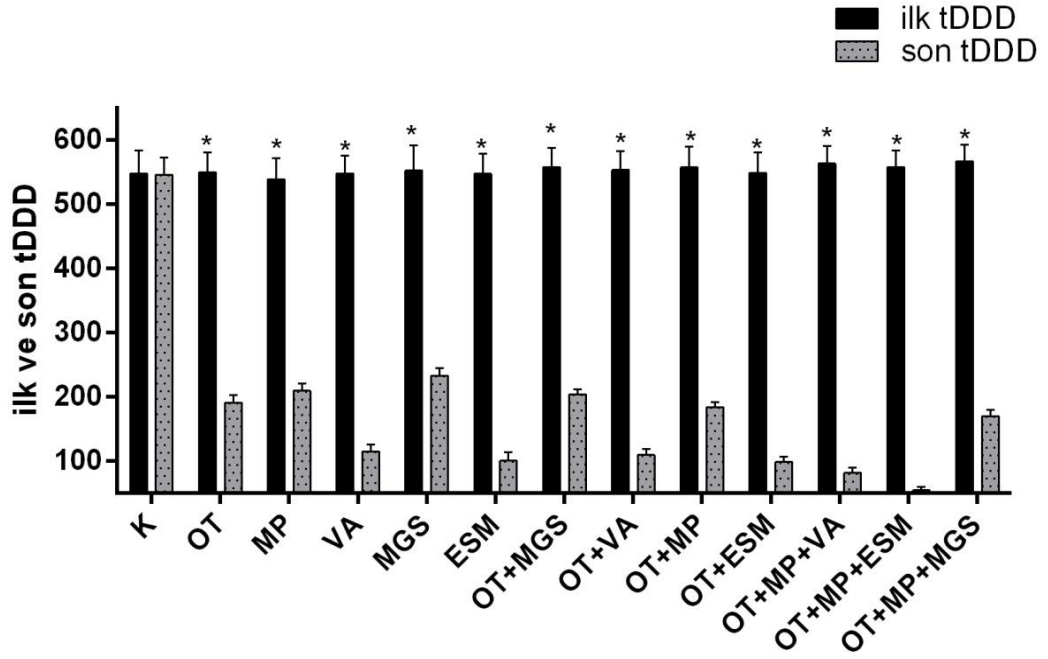
Oksitosin+valproik asit (OT+VA) grubunun son tDDD değeri ile OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 11, $p<0.05$).

Oksitosin+metilprednizolon (OT+MP) grubunun son tDDD değeri ile OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 11, $p<0.05$).

Oksitosin+etosüksimid (OT+ESM) grubunun son tDDD değeri ile OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 11, $p<0.05$).

Oksitosin+metilprednizolon+valproik asit (OT+MP+VA) grubunun son tDDD değeri ile OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son tDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 11, $p<0.05$).

Oksitosin+metilprednizolon+etosüksimid (OT+MP+ESM) grubunun son tDDD değeri ile OT+MP+MGS grubunun son tDDD değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (şekil 11, $p<0.05$).



Şekil 12. Tüm grupların ilk ve son diken dalga deşarj süreleri

* $p < 0.05$ aynı grubun son tDDD değeri ile karşılaştırılınca.

Tüm grupların ilk tDDD değerleri ile son tDDD değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulundu (Şekil 12, $p < 0.05$). Buna göre OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin ilk tDDD değeri ile son tDDD değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 12, $p < 0.05$).

Tablo 7 de tüm grupların ilaç öncesi (ilk mDDD) ve sonrası (son mDDD) değerleri verilmiştir.

Tablo 7. Grupların ilk ve son mDDD değerleri

	ilk mDDD	son mDDD	P
Kontrol	8,2 (8,1 - 8,3)	8,2 (8,1 - 8,3) ^a	
Oksitosin (VA)	8,2 (7,2 - 9,1)	5,9 (5,1 - 6,2) ^b	<0.05
MetilPrednizolon (MP)	8,1 (6,0 - 10,1)	6,6 (5,4 - 7,5) ^c	<0.05
ValproikAsit (VA)	8,1 (6,5 - 10,7)	4,9 (4,2 - 5,8) ^d	<0.05
MagnezyumSülfat MGS)	8,2 (6,8 - 10,1)	6,8 (6,2 - 7,4) ^e	<0.05
Etosüksimid (ESM)	8,6 (7,2 - 10,2)	4,9 (3,9 - 5,6) ^f	<0.05
OT+MGS	8,2 (6,2 - 10,2)	5,6 (5,4 - 6,2) ^g	<0.05
OT+VA	8,3 (6,0 - 10,2)	4,8 (3,9 - 5,7) ^h	<0.05
OT+MP	8,3 (7,4 - 9,6)	5,5 (5,2 - 6,2) ⁱ	<0.05
OT+ESM	8,3 (6,3 - 10,3)	4,7 (3,6 - 5,6) ^j	<0.05
OT+MP+VA	8,3 (7,4 - 9,4)	4,6 (4,5 - 5,6) ^j	<0.05
OT+MP+ESM	8,5 (6,4 - 10,1)	4,6 (4,1 - 4,8) ^k	<0.05
OT+MP+MGS	8,3 (6,2 - 10,2)	5,5 (5,0 - 5,6) ^l	<0.05

^aP OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^{b,g}P Kontrol, MP, VA, MGS, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM karşılaştırıldığında.

^{c,e}P Kontrol, OT, VA, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

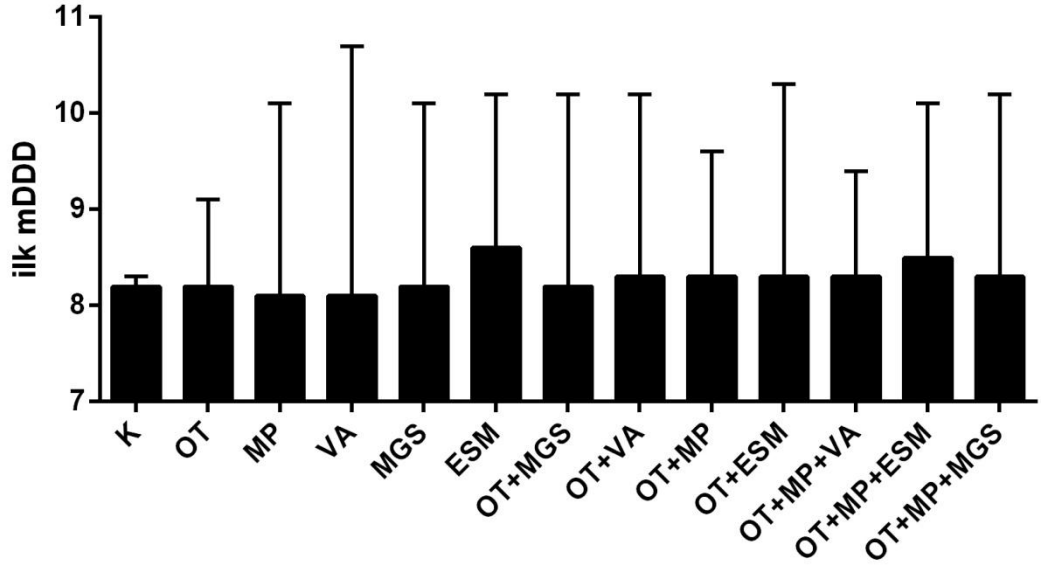
^{d,f}P Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS karşılaştırıldığında.

^{h,j}P Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+MP karşılaştırıldığında.

ⁱP Kontrol, MP, MGS, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM karşılaştırıldığında.

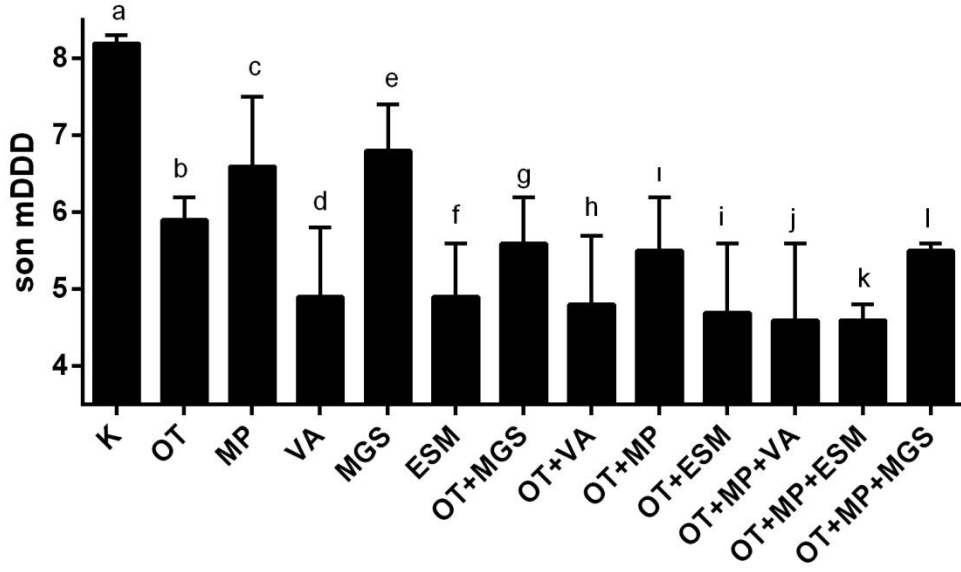
^{i,k}P Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^lP Kontrol, MP, MGS, OT+ESM, OT+MP+ESM karşılaştırıldığında.



Şekil 13. Tüm grupların ilk diken dalga deşarj ortalamaları (ilk mDDD).

Tüm grupların ilk mDDD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 13, $p>0.05$).



Şekil 14. Tüm grupların son diken dalga deşarj ortalamaları (son mDDD).

^aP MP karşılaştırıldığında

^bP OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^{c,d,i,m}P kontrol, VA, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM karşılaştırıldığında.

^eP Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^fP Kontrol, VA, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, karşılaştırıldığında.

^{g,i,j}P Kontrol, OT, MP, MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^hP kontrol, VA, MGS, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, karşılaştırıldığında.

^kP Kontrol, OT, MP, VA, MGS, OT+MGS, OT+MP, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

^lP Kontrol, OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+MGS karşılaştırıldığında.

Tüm grupların son mDDD değerleri arasında anlamlı fark bulundu (Şekil 14, $p < 0.05$). Buna göre kontrol grubunun son mDDD değeri ile OT, MP, VA,, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son mDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p < 0.05$).

Oksitosin (OT) grubunun son mDDD değeri ile MP, VA, MGS, ESM, OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM gruplarının herbirinin son mDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p<0.05$).

Metilprednizolon (MP) grubunun son mDDD değeri ile VA, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son mDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p<0.05$).

Valproik asit (VA) grubunun son mDDD değeri ile MGS, OT+MGS gruplarının herbirinin son mDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p<0.05$).

Magnezyum sülfat (MGS) grubunun son mDDD değeri ile ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin son mDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p<0.05$).

Etosüksimid (ESM) grubunun son mDDD değeri ile OT+MGS grubunun son mDDD değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p<0.05$).

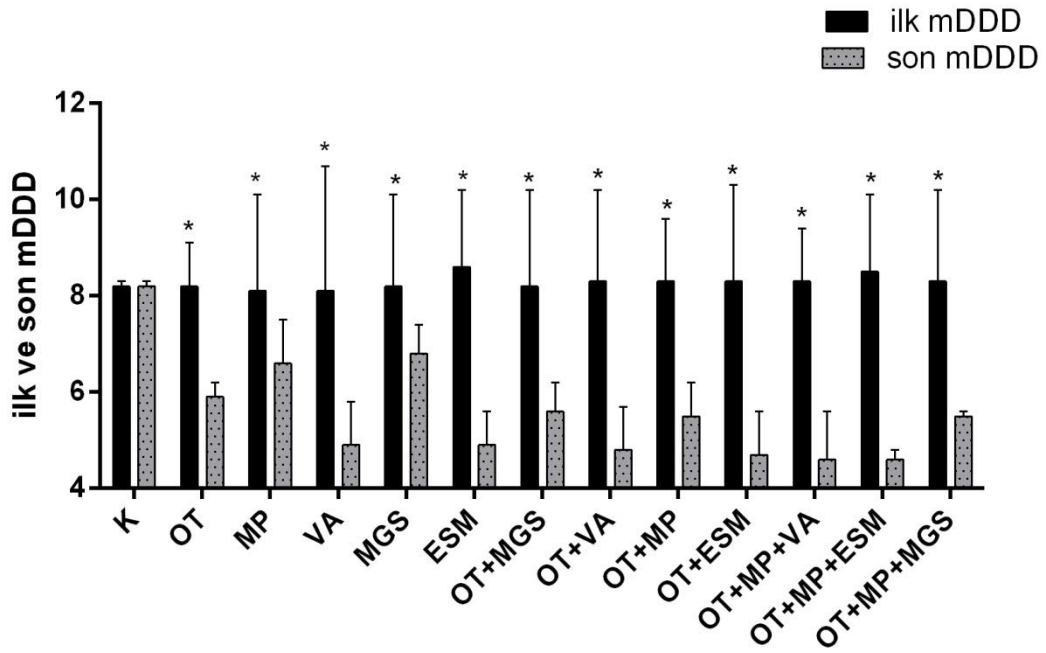
Oksitosin+Magnezyum (OT+MGS) sülfat grubunun son mDDD değeri ile OT+VA, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM gruplarının herbirinin son mDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p<0.05$).

Oksitosin+valproik asit (OT+VA) grubunun son mDDD değeri ile OT+MP, OT+ESM gruplarının herbirinin son mDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p<0.05$).

Oksitosin+metilprednizolon (OT+MP) grubunun son mDDD değeri ile OT+MP+VA, OT+MP+ESM gruplarının herbirinin son mDDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p<0.05$).

Oksitosin+etosüksimid (OT+ESM) grubunun son mDDD değeri ile OT+MP+MGS grubunun son mDDD değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p<0.05$).

Oksitosin+metilprednizolon+etosüksimid (OT+MP+ESM) grubunun son mDDD değeri ile OT+MP+MGS grubunun son mDDD değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 14, $p<0.05$).



Şekil 15. Tüm grupların ilk ve son diken dalga deşarj ortalamaları.

* $p<0.05$ aynı grubun son mDDD değeri ile karşılaştırılınca.

Tüm grupların ilk mDDD değerleri ile son mDDD değerleri arasında anlamlı fark bulundu (şekil 12, $p<0.05$). Buna göre OT, MP, VA, MGS, ESM, OT+MGS, OT+VA, OT+MP, OT+ESM, OT+MP+VA, OT+MP+ESM, OT+MP+MGS gruplarının herbirinin ilk mDDD değeri ile son mDDD değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (Şekil 15, $p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Wag/Rij cinsi erkek sıçanlara, hipotalamusta supraoptik (SOP) ve paraventriküler (PVN) çekirdeklerden salınan ve dokuz amino asitten oluşan peptit yapılı bir hormon olan oksitosin, günümüzde klinikte absans tipi epilepside kullanılmakta olan iki önemli antiepileptik (Valproik Asit, Etosüksimid), antikonvulzan olan magnezyum sülfat ve santral sinir sistemini etkileyerek gamma amino butirik asit (GABA)'yı artıran sentetik bir kortikosteroid olan metilprednizolon ve bunların ikili-üçlü kombinasyonları uygulanarak absans epilepside etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Bunun için gruplarımızda Diken dalga deşarjların sayısı (nDDD), süresi (tDDD) ve ortalamaları (mDDD) göz önünde bulundurulmuştur. Ayrıca her grubun uygulama öncesi ve sonrası değerleri de değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

Diken dalga deşarj sayısı dikkate alındığında bütün kullandığımız ajanlar; oksitosin, etosüksimid, valproik asit, metilprednizolon ve magnezyum sülfat etkiliydi. En fazla etosüksimid etki gösterdi ve nDDD değerini 68.5 dan 22' ye düşürdü. Valproik asit de etosüksimid kadar etki gösterdi nDDD değerini 68.5 den 24'e düşürdü. Oksitosin nDDD'yi 69'dan 33'e düşürdü. Metilprednizolon ise nDDD'yi 63'den 34'e düşürdü. En az magnezyum sülfat etkiliydi.

Van Rijn ve ark. (99) Wag/Rij sıçanlarla yapılmış olan çalışmada etosüksimid uygulamanın nDDD'ler üzerinde azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Clementina ve ark. (100) ESM uygulanan absans epilepsili sıçanlarda nöbetlerin (nDDD) azaldığını göstermişlerdir. Mathew ve ark. Pentilentetrazol(PTZ) ile nöbet oluşturduğu Wistar' larda etosüksimid'nin nDDD değerini azalttığını göstermiştir. Onat (101) ve ark. yaptıkları çalışmada genetik absans epilepsili sıçanlarda kortikal odakta diken ve dalga deşarj aktivitesinin lokal etosüksimid uygulaması ile baskılandığını göstermişlerdir. Ecke ve ark. (102) yaptıkları çalışmada T tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının, beyindeki nöronal uyarılabilirlik ve ağ salınımlarının düzenlenmesinde önemli rol oynadığını gösterdiler. Etosüksimid'in talamusta T tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltarak etki ettiği gösterilmiştir (65, 66, 68). Çalışmamızda da aynı şekilde etosüksimid nDDD üzerine azaltıcı etki göstermiştir hatta kullandığımız ajanlardan en etkilisidir. Etosüksimid, daha önceki

yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi talamusta T tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltarak GABA düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bununda antiepileptik etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

Van Rijn ve ark. (99) WAG/Rij sıçanlarda yapmış oldukları çalışmada valproik asit uygulamanın nDDD'ler üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu gösterdiler. Glauser ve ark. (103) 128 absans epilepsili hasta üzerinde yapılan çalışmada, valproik asit'nin uzun süreli kullanımı sonucunda etkinliği yüksek bulunmuştur. Johannessen (104) yaptığı çalışmada valproik asit'nin antiepileptik etkisini GABA miktarını artırarak gösterdiğini düşünmektedir. GABA düzeylerinde artışa sebep olan faktör, valproik asit'nin GABA transaminaz enzimini inhibe etmesidir. Ayrıca glutamik asit dekarboksilazı aktive ederek GABA sentezine yol açtığı da düşünülmektedir. Ancak bu çalışmaların ortaya koyduğu sonuçlar ile çelişen çalışmalarda mevcuttur. O'Donnell ve ark. (105) kronik olarak valproik asit verilen sıçanlarda yapılan manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarında beyindeki GABA miktarının azaldığı tespit etmişlerdir. Valproik asit'nin absans nöbetleri kötüleştirdiğine dair az sayıda çalışmada bulunmaktadır. Lerman-Sagie ve ark.(106) valproik asit monoterapisinde olan absans epilepsili 141 hastanın sekizinde nöbet kötüleşmesi gözlenmiş; bunların beşinde ilaç tekrar denendiğinde aynı sonuç ortaya çıkmıştır. Ancak, Hirsch ve Genton'un (107) literatürü tarayarak yaptıkları bir değerlendirmede, valproik asit'nin bu tür bir paradoksal nöbet artırıcı etkisinin çok düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda da literatürdeki çoğu araştırmaya paralel olarak valproik asit nDDD değeri üzerine azaltıcı etki göstermiştir. Bu etki daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi GABA transaminazı inhibe ederek GABA düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bununda antiepileptik etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

Erbaş ve ark. (11) yaptığı çalışmalar da enjeksiyon anksiyetesinin oluşturduğu amigdalar EEG aktivite artışının oksitosin ile giderildiğini göstermişlerdir. Oksitosinin sıçanda uyanık spontan amigdala EEG'sini baskıladığı ve deneysel diyabetik nöropatide periferik sinir ileti hızını iyileştirdiği gösterilmiştir. Erbaş ve ark. yaptıkları çalışmalarda oksitosinin, talamik EEG sonuçlarında PTZ ile oluşan frekans artımını ve diken dalga komplekslerini doza bağımlı olarak

baskıladığını gösterdiler. Farelerde PTZ indüklenen nöbetler üzerinde oksitosinin belirgin inhibitör etkileri olduğunu gösterdiler. Oksitosinin antikonvülsan etkisi talamik EEG kayıtları ile ilişkili buldular (12). Piekut et al. (108) beyindeki oksitosin seviyesinin epileptik nöbetler boyunca arttığı gösterdiler. Ayrıca, sepsis kaynaklı hayvan modellerinde , oksitosinin deri altına enjeksiyonuyla antioksidan özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir ve immün anti inflamatuvar yanıtları modüle edilmiştir. Oluşturulan epileptik nöbetlerin oksitosin ile inhibe edilmesi oksitosinin antioksidan etkileri ile ilişkili olabilir. Brussaard ve ark. (109) yaptığı çalışma da oksitosinin glutamaterjik sinir iletimini azalttığını buldular. Ipe (110) yaptığı çalışmada oksitosin'in glutamatların salınımını azaltarak intralimbic medial prefrontal korteks tabakası piramidal nöronlarda glutamat sinir iletimini bastırdığını; bu nedenle de oksitosinin glutamaterjik sistemi baskılayarak antikonvülsan etkisini gösterdiler. Yapılan çalışmalar da oksitosinin nDDD sayısını arttırdığını bulanlarda vardır. Mesela Loyens ve ark. (111) bir fare modelinde oksitosinin prokonvülsan etkilerin de dozun çok önemli bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda da oksitosin diğer antiepileptik ilaçlar kadar antiepileptik etki göstererek nDDD değerlerini ciddi oranında azaltmıştır. Hatta bu azaltıcı etki valproikasit ve etosüksimid in etkisi kadardır. Oksitosinin bu etkisi VIP ve bazı diğer peptitler gibi beyin ve beyin sapı inhibitör yollar üzerinden olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca glutamaterjik sistemi baskılayarak ve antioksidan etkisi ile de epilepsi tedavisinde ileriki zamanlarda yeni çalışmaların da katkısı ile kullanılabilir bir ajan olabilir.

Willmore ve ark. (92) epilepsi nöbetlerinde kortikosteroidlerin etkisini araştırdığı çalışmada metilprednizolon'un nDDD değerlerini azalttığını gösterdiler. Cıkrıkçılı ve ark. (112) EEG bulgularında metilprednizolon'un nDDD değerlerini azalttığını gösterdiler. Chachua ve ark. (113) yaptıkları çalışma da metilprednizolon'un nDDD değerlerini azalttığını gösterdiler. Çalışmamızda da literatürdeki çoğu araştırmaya paralel olarak metilprednizolon nDDD değeri üzerine azaltıcı etki göstermiştir. Bu etki daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi GABA düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bununda antiepileptik etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

Oliveira ve ark. (114) yaptığı çalışma da magnezyum sülfat doza bağımlı olarak nDDD değerini azaltmıştır. DeCherney ve ark. (89) yaptığı çalışmalarda magnezyum sülfat ($MgSO_4$) konfüzyon yaralanmasından sonra nöroprotektif özellik göstermiştir. NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini önler. Magnezyum iyi bilinen nöroprotektif ajandır. Kan- spinal kord kaçışını endotelde glutamat antagonizması ile önleyebilir. Magnezyumun lipid peroksidasyon yan ürünlerini glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile azalttığına inanılmaktadır. Standley ve ark.(115) yaptıkları çalışmada N-metil-D-aspartat ile indüklenen nöbetler üzerinde magnezyum sülfatın nDDD'leri azalttığını gösterdiler. Sibai (89) yaptığı çalışma da magnezyum sülfat hipokampal nöbet fare modelinde N- Metil- D - Aspartat ile indüklenen nöbetler üzerinde merkezi bir antikonvülsan etkisi olduğunu bulmuştur. Sibai (91) yine yaptığı bir çalışma da magnezyum sülfatı (MGS) hipertansiyonlu gebe kadınlarda preeklampatik nöbetleri bastırmak için ve kainat sebebiyle çarpıntıları engellemek için kullanmıştır. Magnezyum sülfatın antiepileptik etkisinin olmadığını gösteren az sayıda çalışma vardır. Mikati ve ark. (116) yaptıkları çalışmada magnezyum sülfatın KA P35 modelinde antiepileptik etkisinin olmadığını söylediler. Okutomi ve ark. (117) yaptıkları çalışmada magnezyum sülfat'ın klinik olarak kullanılan uyanık farelerde bupivakain konsantrasyon kaynaklı nöbet eşiğini artırdığını gösterdiler. Çalışmamızda da literatürdeki çoğu araştırmaya paralel olarak magnezyum sülfat nDDD değeri üzerine azaltıcı etki göstermiştir. Kullandığımız ajanlardan en az etkiyi magnezyum sülfat gösterdi. Bu etki daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile GABA düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bununla antiepileptik etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

İkili kombine gruplar nDDD değerleri açısından incelendiğinde oksitosin+etosüksimid (OT+ESM) en etkiliydi ve nDDD değerini 66.5'den 19.5'e düşürdü. Oksitosin+valproik asit (OT+VA) nDDD değerini 68.5'den 21.5'e düşürdü. Ama oksitosin+magnezyum sülfat (OT+MGS) ve oksitosin+metilprednizolon (OT+MP) kombinasyonu o kadar etkili olmadı. Oksitosin+metilprednizolon nDDD değerini 67.5'den 30'a düşürdü. Oksitosin+magnezyum sülfat ise nDDD değerini 67'den 32'e düşürdü. Oksitosin; valproik asit, etosüksimid, metilprednizolon ve magnezyum sülfat ile kombine edildiğinde bütün gruplar da nDDD sayısını azaldı.

Buna göre oksitosin hem etosüksimid'nin hemde valproikasiti'n etkisini potansiyelize etti. Literatüre baktığımızda oksitosin ile kombine edilen antiepileptiklerle yapılan bir çalışmaya rastalanmadı. Dolayısı ile oksitosinin antiepileptikleri potansiyelize edici etkisini göstermesi bakımından ilk çalışmadır. Belozertsev ve ark. (118) yaptıkları çalışmada nDDD sayıları üzerinde magnezyum sülfat ve gabapentin az bir etki üretirken lamotrigin, topiramet ve sodyum valproat güçlü bir etki üretmiştir.

Üçlü kombine gruplarda ise en etkili oksitosin+metilprednizolon+etosüksimid (OT+MP+ESM) grubu nDDD değerini 67.5 den 12'ye düşürdü. Oksitosin+etosüksimid nDDD değerini 19'a düşürmüşken bu ikiliye metilprednizolon ekleyince nDDD değerimiz 12 ye kadar inmiştir. Dolayısı ile metilprednizolon, oksitosin ile birlikte etosüksimid' nin etkisini artırdı. En fazla nDDD değerinde azalma bu kombinasyon da görüldü.

Diğer kombinasyonumuz olan oksitosin+metilprednizolon+valproikasit (OT+MP+VA) grubu ise nDDD değerini 68.5'den 18.5' düşürdü. Metilprednizolon, oksitosin ile birlikte vaproik asit'in de etkisini artırdı. Oksitosin+metilprednizolon+magnezyum sülfat (OT+MP+MGS) grubu ise en az etki gösterdi, nDDD değerini 68'den 29'a düşürdü. Metilprednizolon; oksitosin+etosüksimid ve oksitosin+valproik asit kombinasyonunda gösterdiği etkiyi oksitosin+magnezyum sülfat grubunda göstermedi. Oksitosin ikili kombinasyonlar da çok düşürücü etki göstermedi. Üçlü kombinasyonlar da metilprednizolon, oksitosin ile etosüksimid' nin etkisini artırdı. Metilprednizolon oksitosin ile kombine edildiğinde fazla bir etki göstermedi. Ama metilprednizolon, oksitosin+etosüksimid ile kombine edildiğinde anlamlı olarak nDDD sayısını azalttı. Metilprednizolon aynı etkiyi oksitosin+valproik asit kombine grubunda da gösterdi. Literatüre baktığımızda oksitosin ile kombine edilerek kortikosteroid+antiepileptik yapılan bir çalışmaya rastalanmadı. Dolayısı ile oksitosinin ile kombine edilerek kortikosteroid+antiepileptik yapılan ilk çalışmadır.

Diken dalga deşarj süresi dikkate alındığında bütün kullandığımız ajanlar; oksitosin, etosüksimid, valproik asit, metilprednizolon ve magnezyum sülfat etkiliydi. En fazla etosüksimid etki gösterdi tDDD değerini 547.8'den 100.9'a düşürdü. Valproik asit de etosüksimid kadar etki gösterdi ve tDDD değerini

548.4'den 115.4'e düşürdü. Oksitosin tDDD değerini 550.2'den 191.2'e düşürdü. Metilprednizolon ise tDDD değerini 539.4'den 209.9'e düşürdü. En az magnezyum sülfat etkiliydi tDDD değerini 552.8'den 233.3'e düşürdü.

Van Rijn ve ark. (99) WAG/Rij sıçanlarla yapılmış olan çalışmada etosüksimid uygulamanın tDDD'ler üzerinde azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Clementina ve ark. (100) etosüksimid uygulanan absans epilepsili sıçanlarda tDDD değerinin azaldığını göstermişlerdir. Mathew ve ark. pentilentetrazol(PTZ) ile nöbet oluşturduğu Wistar sıçanlarda etosüksimid'nin tDDD değerini azalttığını göstermiştir. Çalışmamızda da aynı şekilde etosüksimid tDDD üzerine azaltıcı etki göstermiştir hatta kullandığımız ajanlardan en etkilisidir. Bu etki Ca kanallarını özellikle T tipini bloke ederek ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Van Rijn ve ark. (99) WAG/Rij sıçanlarda yapmış oldukları çalışmada valproik asit uygulamanın tDDD'ler üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu gösterdiler. Johannessen (104) yaptığı çalışmada valproik asit'in antiepileptik etkisini GABA miktarını artırarak gösterdiğini düşünmektedir. Çalışmamızda da literatürdeki çoğu araştırmaya paralel olarak valproik asit tDDD değeri üzerine azaltıcı etki göstermiştir. Bu etki daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi GABA transaminazı inhibe ederek GABA düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bununla antiepileptik etki gösterdiğini düşünmekteyiz. Ancak bu çalışmaların ortaya koyduğu sonuçlar ile çelişen çalışmalarda mevcuttur. O'Donnell ve ark. (105) kronik olarak valproik asit verilen sıçanlarda yapılan manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarında beyindeki GABA miktarının azaldığı tespit etmişlerdir.

Erbaş ve ark. (12) yaptıkları çalışmalarda oksitosinin, talamik EEG sonuçlarında PTZ ile oluşan tDDD'leri doza bağımlı olarak baskıladığını gösterdiler. Ipe yaptığı çalışmada (110) oksitosinin tDDD'yi azalttığını gösterdi. Çalışmamızda da oksitosin diğer antiepileptik ilaçlar kadar (valproikasit, etosüksimid) antiepileptik etki göstererek tDDD değerlerini ciddi oranında azaltmıştır. Oksitosin bu etkisi VIP ve bazı diğer peptitler gibi beyin, beyin sapı inhibitör yollar üzerinden olabileceğini düşündürmektedir.

Willmore ve ark. (92) epilepsi nöbetlerinde kortikosteroidlerin etkisini araştırdığı çalışmada metilprednizolonun tDDD değerlerini azalttığını gösterdiler. Chachua ve ark. (113) yaptıkları çalışma da metilprednizolonun tDDD değerlerini azalttığını gstrediler. Çalışmamızda da literatürdeki çoğu araştırmaya paralel olarak metilprednizolon tDDD değeri üzerine azaltıcı etki göstermiştir. Bu etki daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi GABA düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bununda antiepileptik etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

Sibai (90) yaptığı çalışma da magnezyum sülfatın tDDD'leri azalttığını gösterdi. Oliveira ve ark. (114) yaptığı çalışma da magnezyum sülfat doza bağımlı olarak tDDD'leri azaltmıştır. Çalışmamızda da literatürdeki çoğu araştırmaya paralel olarak magnezyum sülfat tDDD değeri üzerine azaltıcı etki göstermiştir. Kullandığımız ajanlardan en az etkiyi magnezyum sülfat gösterdi. Bu etki daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile GABA düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bununda antiepileptik etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

İkili kombine gruplara baktığımızda oksitosin; valproik asit, etosüksimid, metilprednizolon ve magnezyum sülfat ile kombine edildiğinde bütün gruplar da tDDD sayısını azaldı. Yine oksitosin+etosüksimid en düşük tDDD sayısına ulaştı. oksitosin+valproik asit de oksitosin+etosüksimid kadar etkiliydi. Ama oksitosin+magnezyum sülfat ve oksitosin+metilprednizolon kombine grupları o kadar etkili olmadı. Oksitosin+etosüksimid tDDD sayısını 549,1'den 98,8'e düşürdü. Oksitosin+valproik asit tDDD sayısını 553.8'den 109,9'a düşürdü. Oksitosin+metilprednizolon tDDD sayısını 557.7'den 184.1'e düşürdü. Oksitosin+metilprednizolon ise tDDD sayısını 558'den 204.3'e düşürdü. Literatüre baktığımızda oksitosin ile kombine edilerek (etosüksimid, valproik asit, metilprednizolon ve magnezyum sülfat) yapılan bir çalışmaya rastalanmadı. Dolayısı ile oksitosinin ile kombine edilerek yapılan ilk çalışmadır.

l kombine gruplarda ise en etkili oksitosin+metilprednizolon+etosüksimid grubu tDDD değerini 558.1'den 54.5'e düşürdü. l kombinasyonlar da metilprednizolon, oksitosin ile etosüksimid' nin etkisini artırdı. Metilprednizolon oksitosin ile kombine edildiğinde fazla bir etki göstermedi. Ama metilprednizolon

oksitosin+etosüksimid ile kombine edildiğinde anlamlı olarak tDDD sayısını azalttı. Daha sonra ise oksitosin+metilprednizolon+valproik asit grubu etki gösterdi ve tDDD değerini 563.8'den 81.9'a düşürdü. Metilprednizolon aynı etkiyi oksitosin+valproik asit'de de gösterdi. Ama metilprednizolon bu etkiyi oksitosin+magnezyum sülfat grubunda göstermedi. OT+MP+MGS grubu en az etki gösterdi ve tDDD değerini 567.1'den 170.3'e düşürdü. Oksitosin ikili kombinasyonlar da çok düşürücü etki göstermedi. Ama üçlü kombinasyonlar da metilprednizolon; etosüksimid ve valproik asit'in etkisini artırdı. Literatüre baktığımızda oksitosin ile kombine edilerek (etosüksimid, valproik asit, metilprednizolon ve magnezyum sülfat) yapılan bir çalışmaya rastalanmadı.

Diken dalga deşarj ortalaması (tDDD/nDDD) dikkate alındığında bütün kullandığımız ajanlar; oksitosin, etosüksimid, valproik asit, metilprednizolon ve magnezyum sülfat etkiliydi. En fazla etosüksimid etki gösterdi ve mDDD değerini 8.6'dan 4.9'a düşürdü. Valproik asit de etosüksimid kadar etki gösterdi ve mDDD değerini 8.1'den 4.9'a düşürdü. Oksitosin mDDD değerini 8.2'den 5.9'a düşürdü. Metilprednizolon ise mDDD değerini 8.1'den 6.6'e düşürdü. En az magnezyum sülfat etki gösterdi ve mDDD değerini 8.2'den 6.8'e düşürdü.

Van Rijn CM ve ark. (99) WAG/Rij sıçanlarla yapılmış olan çalışmada etosüksimid uygulamanın mDDD'ler üzerinde azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Clementina M. ve ark. (100) ESM uygulanan absans epilepsili sıçanlarda mDDD'lerin azaldığını göstermişlerdir. Mathew ve ark. Pentilentetrazol (PTZ) ile nöbet oluşturduğu Wistar' larda etosüksimid'in mDDD'leri azalttığını göstermiştir. Çalışmamızda da aynı şekilde etosüksimid mDDD üzerine azaltıcı etki göstermiştir hatta kullandığımız ajanlardan en etkilisidir. Bu etki Ca kanallarını özellikle T tipini bloke ederek ortaya çıkmaktadır.

Van Rijn ve ark. (99) WAG/Rij sıçanlarda yapmış oldukları çalışmada valproik asit uygulamanın mDDD'ler üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu gösterdiler. Glauser ve ark. (103) 128 absans epilepsili hasta üzerinde yapılan çalışmada, valproik asit'in uzun süreli kullanımı sonucunda etkinliği yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da literatürdeki çoğu araştırmaya paralel olarak valproik asit mDDD değeri üzerine azaltıcı etki göstermiştir. Bu etki daha önceki çalışmalarda gösterildiği

gibi GABA transaminazı inhibe ederek GABA düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bununda antiepileptik etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

Erbaş ve ark. (11) yaptığı çalışmalar da enjeksiyon anksiyetesinin oluşturduğu amigdalar EEG aktivitesindeki mDDD artışını oksitosin ile giderildiğini göstermişlerdir. Yine Erbaş ve ark. yaptıkları çalışmalarda oksitosinin, talamik EEG sonuçlarında PTZ ile oluşan mDDD artımını doza bağımlı olarak baskıladığını gösterdiler. Çalışmamızda da oksitosin diğer antiepileptik ilaçlar kadar (valproikasit, etosüksimid) antiepileptik etki göstererek mDDD değerlerini ciddi oranında azaltmıştır. Oksitosin bu etkisi VIP ve bazı diğer peptitler gibi beyin, beyin sapı inhibitör yollar üzerinden olabileceğini düşündürmektedir.

Willmore ve ark. (92) epilepsi nöbetlerinde kortikosteroidlerin etkisini araştırdığı çalışmada metilprednizolonun mDDD değerini azalttığını gösterdiler. Çalışmamızda da literatürdeki çoğu araştırmaya paralel olarak metilprednizolon mDDD değeri üzerine azaltıcı etki göstermiştir. Bu etki daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi GABA düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bununda antiepileptik etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

Sibai (90) yaptığı çalışma da magnezyum sülfatın mDDD değerini azalttığını gösterdi. Oliveira ve ark. (114) yaptığı çalışma da magnezyum sülfat doza bağımlı olarak mDDD'leri azaltmıştır. Çalışmamızda da literatürdeki çoğu araştırmaya paralel olarak magnezyum sülfat mDDD değeri üzerine azaltıcı etki göstermiştir. Kullandığımız ajanlardan en az etkiyi magnezyum sülfat gösterdi. Bu etki daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile GABA düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bununda antiepileptik etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

İkili kombine gruplara baktığımızda oksitosin; valproik asit, etosüksimid, metilprednizolon ve magnezyum sülfat ile kombine edildiğinde bütün gruplar da mDDD değerini azaldı. En düşük mDDD değerine oksitosin+etosüksimid ulaştı ve mDDD değerini 8.3'den 4.7'e düşürdü. Oksitosin+valproik asit da oksitosin+etosüksimid kadar etkiliydi ve mDDD değerini 8.3'den 4.8'e düşürdü. Ama oksitosin+magnezyum sülfat ve oksitosin+metilprednizolon kombine grupları o

kadar etkili olmadı. Oksitosin+metilprednizolon mDDD değerini 8.3'den 5.5'e düşürdü. Oksitosin+magnezyum sülfat ise mDDD değerini 8.2'den 5.6'ya düşürdü.

Belozertsev ve ark. (118) yaptıkları çalışmada mDDD sayıları üzerinde magnezyum sülfat ve gabapentin az bir etki üretirken lamotriginin, topiramatin, ve sodyum valproat güçlü bir etki üretmiştir.

Üçlü kombine gruplarda ise en etkili oksitosin+metilprednizolon+etosüksimid grubuydu ve mDDD değerini 8.5'den 4.6'ya düşürdü. Metilprednizolon, oksitosin ile birlikte etosüksimid' nin etkisini artırdı. Metilprednizolon aynı etkiyi oksitosin+valproik asit grubunda da gösterdi. Oksitosin+metilprednizolon+valproik asit grubu mDDD değerini 8.3'den 4.6'ya düşürdü. Ama metilprednizolon bu etkiyi oksitosin+magnezyum sülfat grubun da göstermedi ve mDDD değerini 8.3'den 5.5'e düşürdü. Oksitosin ikili kombinasyonlar da çok düşürücü etki göstermedi. Üçlü kombinasyonlar da metilprednizolon, oksitosin ile etosüksimid' nin etkisini artırdı. Metilprednizolon oksitosin ile kombine edildiğinde fazla bir etki göstermedi. Ama metilprednizolon oksitosin+etosüksimid ile kombine edildiğinde anlamlı olarak mDDD değerini azalttı. Aynı etkiyi oksitosin+valproik asit kombine grubunda da gösterdi. Literatüre baktığımızda oksitosin ile kombine edilerek kortikosteroid+antiepileptik yapılan bir çalışmaya rastalanmadı. Dolayısı ile oksitosinin ile kombine edilerek kortikosteroid+antiepileptik yapılan ilk çalışmadır.

SONUÇ

- Tüm kullandığımız ajanlar (oksitosin, etosüksimid, valproik asit, metilprednizolon, magnezyum sülfat) nDDD, tDDD ve mDDD değerlerini azalttı.
- Oksitosinin antiepileptikler ile kombine olarak kullanımını nDDD, tDDD ve mDDD değerlerinde, antiepileptiklerin tek başına kullanımlarına göre bir azalma meydana getirmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Antiepileptiklere oksitosin eklenmesi ile elde edilen ikili kombinasyonlara Metilprednizolon eklenmesi, ikili kombinasyonlar ile karşılaştırıldığı zaman antiepileptik etkinliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdı.
- Metilprednizolon, oksitosin+etosüksimid ile kombine edildiğinde anlamlı olarak nDDD, tDDD ve mDDD değerlerini azalttı ve en fazla azalma bu kombinasyon da görüldü.
- Metilprednizolon aynı etkiyi oksitosin+valproik asit kombine grubunda da gösterdi.
- Literatür taraması yaptığımızda oksitosin+kortikosteroid+antiepileptik kombinasyonu yapılan bir çalışmaya rastlanmadı. Dolayısı ile oksitosinin+kortikosteroid+antiepileptik kombine edilerek yapılan ilk çalışmadır.
- Çalışmamız oksitosinin epilepsi tedavisinde, yeni çalışmaların da katkısı ile, kullanılabilecek yeni bir ajan adayı olabileceğini gösterdi.

KAYNAKLAR

1. Sander, JW. (2003). The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*; 16:165–70.
2. Altay E.E., Bilir, E. (1999) Demans ve Epilepsi. *Demans Dizisi*, 4:116-128.
3. Porter R.J. (1993). Classification of Epileptic Seizures and Epileptic Syndromes. Editörler: Laidlaw J, Alan R, Chadwick D: *A Textbook of Epilepsy*, 4. Basım:S. 1-23
4. Khosravani H, Zamponi GW. (2006). Voltage Gated Calcium Channels and Idiopathic Generalized Epilepsies *Physiol Rev*; 86:941-66.
5. Cockerell, O.C., Johnson, A.L., Sander, J.W.A.S., Hart, Y.M., Shorvon, S.D. (1995) Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet*, 346:140-44.
6. Bağırıcı F., Bostancı M.Ö. (2001) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.B.D.,Samsun. 18(2); 135-49.
7. Moss AJ. (2003). Long QT syndrome. *JAMA*; 289:2041-4.
8. Panayiopotoulos C. (1997). Absence epilepsies. In *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Ed. Engel J, Pedley TA. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; pp. 2327-46.
9. Süzer Ö. (2009) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul. Antiepileptikler Ders Notları.
10. Marescaux, C., Vergnes, M., Depaulis, A. (1992) Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *J Neural Trans, Suppl* 35:37-69.
11. Erbaş O., Evren V., Bora E.S., Kaya E., Demirgoren S., Peker G.O. (2012) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir. Oksitosinin pentilentetrazol ile oluşturulmuş konvulziyonu engelleyici etkisinin davranışsal ölçüm ve talamik EEG ile irdelenmesi. *Peptides* 1-4.

12. Erbaş O., Yılmaz M., Korkmaz H. A., Bora S., Evren V., Peker G. (2012) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, İzmir. Oxytocin inhibits pentylentetrazol - induced seizures in the rat. *Peptides*. 40:141-4.
13. Hrcic D. , Rasic-Markovic A., Krstic D., Macut D. , Djuric D., Stanojlovic O. (2010) The Role of Nitric Oxide in Homocysteine Thiolaetone-Induced Seizures in Adult Rats. *Cell Mol Neurobiol*. 30:219–31.
14. Adams, RD, Victor, M. (1989). *Principles of neurology* ; p.258.
15. Hauser WA, Annegers JF Kurland LT. (1993). The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota. *Epilepsia*; 34: 453I68.
16. Laidlaw MV, Laidlaw T. (1984). *People with epilepsy*. p.67.
17. ILAE Commission Report (1997). The epidemiology of the epilepsies:Future directions. *Epilepsia*. 38(5):614-18.
18. Bittencourt PR, Adamolekum B, Bharuca N, ve ark (1997). Epilepsy in the tropics:I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*. 37:1121-7.
19. Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, ve ark (1996). Incidence and prevalence of epilepsy in rural Iceland. *Epilepsia*. 37:951-5.
20. De la Court A, Brteler MMB, Meinardi H, ve ark (1996). Prevalence of epilepsy in the elderly: The Rotterdam Study. *Epilepsia*. 37:141-7.
21. Vinters, H.V., Armstrong, D.L., Babb, T.L., Daumas-Duport, C., Robitaille, Y., Bruton, C.J., Farrel, M.A. (1993). The neuropathology of human symptomatic epilepsy. İçinde: Engel, J.Jr. (ed) *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd ed. Raven Press, New York, 593-608.
22. Hauser, W.A. (1997). Incidence and prevalence. İçinde: Engel JJr & Pedley TA (eds) *Epilepsy – A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 47-58.
23. Rochester, Minnesota, 1935-1984 (Hauser1997'den).

24. Dreifuss, F. (1990). The epilepsies: clinical implications of the international classification. *Epilepsia*. 31(Suppl. 3), 3-10.
25. Engel, J. (2001). *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F.A. Davis Company. *Epilepsy*. 10:1046-63
26. Berger, H. (1929). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch. f. Psychiat.* 87:527-70.
27. Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessel, T.M. (Eds) (2000). *Principles of Neural Science*, 4/E, McGraw-Hill, New York. 1281-7
28. Schmidt, R.F. (1989) Integrative functions of the central nervous system. In: *Human physiology*. Ed.(s), Schmidt, R.F., Thews, G., 2nd Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 124-165.
29. Ferri, R., Cosentino, F. I.I., Elia, M., Musumeci, S.A, Marinig, R., Bergonzi, P. (2001) Relationship between delta, sigma, beta and gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology*. 112, 2046-52.
30. Timofeeva, O.A., Gordon, C.J. (2001) Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*, 893, 165-77.
31. Temkin, O. (1971). *The Falling Sickness. A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology*, second ed. Johns Hopkins Press, Baltimore.424-5
32. Thomas, P., Beamanoir A., Genton. P, ve ark (1992). “De novo” absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology*. 42:104-10.
33. Marini, C., Scheffer, I., Crossland, K. (2004). Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia*. 45:467–78.

34. Depaulis A, van Luijtelaar G. (2006). Genetic models of Absence epilepsy in the rat. In *Models of seizures and epilepsy*. ed. Pitkanen, A., Schwartzkroin, P.A. & Moshe, S.L. pp. 233-148. San Diego, CA: Elsevier Ac Press. 983-1003
35. Ingram, E. M., Tessler, S., Bowery, N. G. & Emson, P. C. (2000). Glial glutamate transporter mRNAs in the genetically absence epilepsy rat from Strasbourg. *Brain Res Mol Brain Res*; 75;96-104.
36. Midzianovskaia IS, Kuznetsova GD, Coenen AM, Spiridonov AM, Van Luijtelaar EL. (2001). Electrophysiological and pharmacological characteristics of two types of spike-wave discharges in WAG/Rij rats. *Brain Res*; 911: 62-70.
37. Coenen AM, Drinkenburg WH, Inoue M, van Luijtelaar G. (1992). Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Res*; 12:75-86.
38. Gloor P. (1968) Generalized cortico-reticular epilepsies: some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia*; 9:249-63.
39. Meeren, HK, Pijn JP, van Luijtelaar G, Coenen AM, Lopes da Silva FH.(2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci*; 22:1480-95.
40. Jasper HH, Droogleever Fortuyn J. (1947). Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*; 26:272-298.
41. Penfield WG, Jasper HH. (1954). *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Mass: Little Brown & Co. 896-3
42. Gloor P. (1986). Consciousness as a neurological concept in epileptology: a critical review. *Epilepsia*; 27(Suppl 2):S14-26.
43. Kostopoulos, G.K. (2000). Spike and wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis. *Clinical Neurophysiology*; 111 (Suppl. 2): 27-38.
44. Van de Bovenkamp, Janssen MC, Akhmadeev A, Kalimullina L, Nagaeva DV, van Luijtelaar G, Roubos EW. (2004). Synaptology of the rostral reticular thalamic nucleus of absence epileptic WAG/Rij rats. *Neurosci Res*; 48(1): 21-31.

45. Sitnikova EY, van Luijtelaar EL. (2004). Cortical control of generalized absence seizures: effects of lidocaine applied to the somatosensory cortex in WAG/Rij rats. In: van Luijtelaar EL, Kuznetsova GD, Coenen AM, Chepurinov SA, editors. The WAG/Rij model of absence epilepsy: the Nijmegen-Russian Federation papers. Nijmegen: NICI; p. 37-54.
46. Karpova AV, Bikbaev AF, Coenen AM, van Luijtelaar EL. (2004). Morphometric golgi study on some cortical locations in WAG/Rij and ACI rat strains. In: van Luijtelaar EL, Kuznetsova GD, Coenen AM, Chepurinov SA, editors. The WAG/Rij model of absence epilepsy: the Nijmegen-Russian Federation papers. Nijmegen: NICI; p. 73-88.
47. Gurbanova AA, Aker R, Berkman K, Onat FY, van Rijn CM, van Luijtelaar G. (2006). Effect of systemic and intracortical administration of phenytoin in two genetic models of absence epilepsy. *Br J Pharmacol*; 148:1076-82.
48. Blume, W.T., Lemieux, J.F. (1988). Morphology of spikes in spike-and-wave complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 69:508–15.
49. Kellaway, P. (1985). Childhood seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 37:267-83.
50. Destexhe, A., Sejnowski, T.J. (2002). The initiation of bursts in thalamic neurons and the cortical control of thalamic sensitivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 357:1649- 57.
51. Steriade, M., Amzica, F.(2003). Sleep oscillations developing into seizures in corticothalamic systems. *Epilepsia*. 44 (Suppl) 12:9-20.
52. Drinkenburg, W.H., van Luijtelaar, E.L., van Schaijk, W.J., Coenen, A.M. (1993). Aberrant transients in the EEG of epileptic rats: a spectral analytical approach. *Physiol Behav*. 54:779-83.
53. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A (2004): Epilepsi. In: Öge A. E (edt): *Nöroloji Ders Kitabı*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. Pp 295-304.
54. Eşkazan E: Antiepileptik İlaçlar. In: Bora İ, Yeni N, Gürses C (edt).(2008). *Epilepsi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. pp:595-607.
55. Brodie MJ, French JA (2000). Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet*. 356: 323-329.
56. Gugler R, Von Unruh G (1980). Clinical pharmacokinetics of valproic. *Clinical Pharmacokinetics*. 5:67-83

57. Bora İ., Yeni N., Gürses C. (2008). *Epilepsi*. Nobel Tıp Kitabevi Ankara. 3-10.
58. Brodie MJ, Schachter SC (2002). Pharmacological treatment of epilepsy in adolescents and adults References cited *Epilepsi*. 15:36-7.
59. Marks WA, Morris MP, Badensteiner JB et al (1988). Gastritis with valproate therapy. *Arch Neurol*. 45:903.
60. Harvey P.K.P (1975). Some aspects of the neurochemistry of epilim. Clinical and pharmacological aspects of sodium valproate (Epilim) in the treatment of epilepsy. Published by MCS Consultants England. Sept. Session 4:130-135.
61. Shorvon S, Perucca E, Fish D, ve ark. ed (2004). *The Treatment of Epilepsy* 2. Ed. Blackwell. 528-558.
62. Dreifuss F. E, Langer D. H (1987). Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 28 (2). 523-529.
63. Jeavons P.M. (1984). Non-dose related side effects of valproate. *Epilepsia* 25 (1). 550-555.
64. Dreifuss F. E, Langer D. H (1988). Side effects of valproate. *The American of Medicine*. 34-41.
65. Holland KD. (2001). Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics* May; 19: 313-45.
66. Perruca E. (2001). The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia*; 42: 31-35.
67. Handman JG, Limbard LE, Mc Grov Hill. (2001). *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics USA*,:521-47.
68. Goren MZ, Onat FY. (2007) Ethosuximide from bench to bedside. *CNS Drug Rev*; 13: 224-39.
69. Mattson RH. (1998). Medical management of epilepsy in adults. *Neurology*; 51:1 5-20.
70. Dale HH (1906). "On some physiological actions of ergot". *J. Physiol. (Lond.)* 34 (3): 163–206. PMC =pmcentrez 1465771. PMID 16992821.
71. Ott I, Scott JC. (1910). The action of infundibulum upon mammary Secretion. *Proc Soc Exp Biol*. p.8:48–49.

72. Schafer EA, Mackenzie K. (1911). The action of animal extracts on milk secretion. Proceedings of the Royal Society of London Series B-Containing Papers of a Biological Character. p.84:16–22.
73. Du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S. (1953). The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. J. Biol. Chem. 205 : 949–57.
74. Du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG, Gordon S (1953). The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. J. Am. Chem. Soc. 75: 4879–80.
75. Kelly J. and Swanson LW. (1980). Additional forebrain regions projecting to the posterior pituitary: Preoptic region, bed nucleus of the stria terminalis and zone incerta. Brain Res. 197: 1-9.
76. Arletti R, Benelli A and Bertolini A. (1989). Influence of oxytocin on feeding behaviour in the rat. Peptides, 10: 89-93.
77. Elands J, Resink A and De Kloet ER. (1988). Oxytocin receptors in the rat thymic gland. Eur J Pharmacol, 151:345-352.
78. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS (2009). Oxytocin: the Great Facilitator of Life. Progress in Neurobiology 88: 127–51.
79. O'Callaghan, Tiffany (2010). "Thanks, Mom!". Time Magazine (Time, Inc.). Erişim tarihi: 2010-06-08.
80. Kayaalp Oğuz S. (2005). Kortikosteroidler, Kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Kitabevi. 11. Baskı; 1079-1107.
81. McDonald, John (1999). Repairing the Damaged Spinal Cord. Scientific American: 65.
82. Gold R., Buttgerit F, Toyka VK. (2001). Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. Journal of Neuroimmunol; 117: 1-8.
83. Topsakal C, Erol FS, Özveren MF, et al: (2002). Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. Neurosurg. Rev, 25: 258-266.
84. Whang R, Ryder KW. (1990). Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. JAMA .3063-4.

85. Xi Q, Hoenderop JG, Bindels RJ. (2008). Regulation of magnesium reabsorption in DCT. *Pflugers Arch* . Oct 24.
86. Cole DE, Quamme GA. (2000). Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol* .11:1937-47.
87. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. (2004). Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 286:F599-605.
88. Nogay T.ve Yücel D. (1990): Serum magnezyum ölçümü, Colmatığı boyama yönteminin santrifugal analizöre uygulanması. X. ulusal Biyokimya kongresi, İzmir.
89. Courtney R. (2003). Hypertensive States of Pregnancy. (In): DeCherney AH, Nathan L, eds. *Obstetric&Gynecologic, Diagnosis & Treatment 9 th ed.* Mc Graw Hill;338-54.
90. Sibai BM. (1990). Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia – eclampsia . *Am J Obstet Gynecol*;162:1141-5.
91. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD. (1984). Effect of magnesium sulfate on electroencephalographic findings in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol*;64:261-6.
92. Willmore LJ, Triggs WJ. (1984). Effect of phenytoin and corticosteroids on seizures and lipid peroxidation in experimental posttraumatic epilepsy. *J. Neurosurg.* Mar; 60: 467-72.
93. Nacar T (2008). Penisilin Modeli Deneysel Epilepside Farklı Antikonvulsan Ajanların Etkileri: Elektrofizyolojik Bir Çalışma. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun.
94. Katalan S, Lazar S, Brandeis R, Rabinovitz I, Egoz İ, Grauer E, Bloch-Shilderman E, Raveh L, Toxicol A. (2013). Magnesium sulfate treatment against sarin poisoning dissociation between overt convulsions and recorded cortical seizure activity. 347-60.
95. Sarkisova K.Y, Kuznetsova G.D, Kulikov M.A and Luijtelaar G.V. (2010). Spike - wave discharge are necessary for the expression of behavioral depression - likesymptoms. *Epilepsia*, 51(1) : 146-60.

96. Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchia C, Plotkine M, Boulu RG. (1993). Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport*. 1993, 4: 444–6.
97. Marangoz, C. (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 14, 147–86.
98. Coenen, A.M., Van Luijtelaar, E.L. (2003). Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet*. 33:635-55.
99. Van Rijn CM, Sun MS, Deckers CL, Edelbroek PM, Keyser A, Renier W, Meinardi H. (2004). Effects of the combination of valproate and ethosuximide on spike wave discharges in WAG/Rij rats. *Epilepsy Res*. 59:181-9.
100. Clementina M. van Rijna, Mei Shen Suna, Charles L.P. Deckersc,d, Peter M. Edelbroekd, Antoine Keyserc, Willy Renierc, Harry Meinardic. (2004). Effects of the combination of valproate and ethosuximide on spike wave discharges in WAG/Rij rats. *Epilepsy Research* 59: 181–189.
101. Gülhan Aker R, Tezcan K, Carçak N, Sakalli E, Akin D, Onat FY. (2010). Localized cortical injections of ethosuximide suppress spike-and-wave activity and reduce the resistance to kindling in genetic absence epilepsy rats (GAERS). *Epilepsy Res* 89:7-16.
102. Eckle VS, Shcheglovitov A, Vitko I, Dey D, Yap CC, Winckler B, Perez-Reyes E. (2013). Mechanisms by which a CACNA1H mutation found in epilepsy patients increase seizure susceptibility. *J Physiol*. Nov 25.
103. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, Clark PO, Adamson PC (2012). Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*, 54:141-55.
104. Johannessen, C. U. & Johannessen, S. I. (2003). Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev*, 9, 199-216.
105. O'Donnell T, Rotzinger S, Ulrich M, Hanstock CC, Nakashima TT, Silverstone PH (2003). Effects of chronic lithium and sodium valproate on concentrations of brain amino acids. *EurNeuropsychopharmacol*;13:220–7.

106. Lerman-Sagie T, Watemberg N, Kramer U, Shahar E, Lerman P. (2001). Absence seizures aggravated by valproic acid. *Epilepsia*;42:941-3.
107. Hirsch E, Genton P. (2003). Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? *CNS Drugs*; 17:633-40.
108. Piekut DT, Pretel S, Applegate CD. (1996). Activation of oxytocin-containing neurons 302 of the paraventricular nucleus (PVN) following generalized seizures. *Synapse* 303;23:312–20.
109. Brussaard AB, Kits KS, De Vlieger TA. (1996). Postsynaptic mechanism of depression of 240 GABAergic synapses by oxytocin in the supraoptic nucleus of immature rat. *J 241 Physiol (Lond)*;497:495–507.
110. Ipe N. (2011). Oxytocin suppresses basal glutamatergic transmission but facilitates 258 activity-dependent synaptic potentiation in the medial prefrontal cortex. *J 259 Neurochem*;119:324–31.
111. Loyens E, Vermoesen K, Schallier A, Michotte Y, Smolders I. (2012). Proconvulsive 285 effects of oxytocin in the generalized pentylentetrazol mouse model are medi- 286 ated by vasopressin 1a receptors. *Brain Res*;1436:43–50.
112. Cikrikçili U, Ulusoy C, Turan S, Yildiz S, Bilgiç B, Hanagasi H, Baykan B, Tüzün E, Gürvit H. (2013). Non-convulsive status epilepticus associated with glutamic acid decarboxylase antibody. Department of Neurology, Istanbul University, Istanbul, Turkey; 44:232-6.
113. Chachua T, Yum MS, Velišková J, Velišek L. (2011). Validation of the rat model of cryptogenic infantile spasms; 52:1666-77.
114. Oliveira LD, Oliveira RW, Futuro Neto Hde A, Nakamura-Palacios EM. (2011). The role of magnesium sulfate in prevention of seizures induced by pentylentetrazole in rats. *69(2B)*:349-55.
115. Standley CA, Mason BA, Cotton DB. (1995). Differential regulation of seizure activity in the hippocampus of male and female rats;173:1160-5.
116. Mikati MA, Injibar H, Kurdi RM, El Hokayem J, Abou Rialy S, Lteif L, Abdul Jawad M, Francis E, Geha G, Farhat F. (2006). Effects of magnesium sulfate in kainic acid-induced status epilepticus;54:200-4.

117. Okutomi T, Zhang Y, Cooper TB, Morishima HO. (2005). Magnesium and bupivacaine-induced convulsions in awake pregnant rats;14:32-6.
118. Belozertsev IuA, Zapol'skaia IuA, Belozertsev Flu, Iuntsev SV. (2012). Comparison of neuroprotective effects of anticonvulsant drugs in brain injury therapy.75:11-4.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı	Ziya ÇAKIR
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 1987
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Sivas.
E-posta	cakirziya@yahoo.com

Eğitim ve Akademik Durumu

İlk ve Ortaokul	Sivas Şarkışla Samankaya Köyü İlköğretim Okulu
Lise	Bursa Atatürk Anadolu Lisesi, 2005
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2010
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2014

İş Tecrübesi

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. Arş. Gör. 2013-...