



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

**WAG/Rij SIÇANLARDA L-ARJİNİN VE VALPROİK ASİT'İN DİKEN
DALGA DEŞARJLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

Bedri Selim BENEK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİVAS
2013**



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

**WAG/Rij SIÇANLARDA L-ARJİNİN VE VALPROİK ASİT'İN DİKEN
DALGA DEŞARJLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Bedri Selim BENEK**

Danışman Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK

**2013
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 : Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

Üye : Yrd. Doç. Dr. Köksal DEVECİ

ONAY

Bu tez çalışması, 08.02.2013 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer POYRAZ

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.

Bu alışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından desteklenmektedir (CÜBAP Proje No: T-512).

TEŞEKKÜR

Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans yaptığım süre boyunca engin tecrübelerinden faydalandığım, her bilim insanına örnek olabilecek, bilimsel çalışma disipliniyi yaşayarak gösteren ve bana çalışmalarımda ufuk açan Sayın Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK'e; bilimsel birikimlerinden faydalandığım bölüm hocam Yrd. Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR'e; Dr. A. Kemal FİLİZ'e; bölümde her türlü sıkıntımıza katlanan personelimiz Ali ÇAKIN'a; yapmış olduğu küçük sınavlar ile fizyolojiye ilgimi ve sevgimi artıran Prof. Dr. Fatma TÖRE'ye; yapacağım her işin en iyisini yapmam gerektiğini öğrendiğim Sayın Hocam Prof. Dr. Kenan GÜMÜŐTEKİN'e; beni bugünlere getiren, yıllardır verdikleri emek ve yaptıkları fedakârlıklardan dolayı borçlarını asla ödeyemeyeceğim sevgili anneme ve babama; ayrıca tüm bu çalışmalar boyunca beni her koşulda fedakârca destekleyen eşim Ümmügülsüm BENEK'e teşekkür ederim.

Bedri Selim BENEK

ÖZET

WAG/Rij SIÇANLARDA L-ARJİNİN VE VALPROİK ASİT'İN DİKEN DALGA DEŞARJLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Bedri Selim BENEK

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji AD.

Danışman: Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK

2013

Anahtar sözcükler: WAG/Rij, Diken Dalga Deşarj, Nitrik Oksit, Valproik Asit

Epilepsi, beyinde nöronal aktivite artışına (nöronal hipereksitabilite) bağlı olarak gelişen spontan ve tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize epizodik serebral disfonksiyondur. 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. DDD'lerinbaşlangıcı ve bitişi ani olup atakları özellikle uyanıklık döneminde normal EEGaktivitesi izlemektedir. Çalışmamızda Geniş spektrumlu antiepileptik olan Valproik asit ve Nitrik Oksit donörü L-arjinin'in absans epilepsinin genetik bir modeli olan WAG/Rij sıçanlarda DDD'lere etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Valproik asit, L-arjinin ve Valproik asit ile L-arjinin kombine uygulanması sonucu 3 grup oluşturuldu (n=8). Stereotaksik cerrahi işlemlerden sonra tüm sıçanlar direkt kortikal EEG ölçümüne hazır hale getirildiler. Valproik asit (300 mg/kg) ve L-arjinin (150 mg/kg) intraperitoneal uygulandı. Valproik asit uygulanan grupta DDD sayısı, süresi ve ortalama süresi değerlerinde azalma görüldü (p<0.05). L-arjinin uygulanan grupta DDD sayısı, süresi ve ortalama süresi değerlerinde artma görüldü (p<0.05). L-arjinin ve Valproik asit ilaçlarının kombine uygulandığı grupta DDD sayısında ve süresinde VPA'nın etkinliğinin arttığı görüldü (p<0.05).

Sonuç olarak, VPA absans nöbetlerde etkin azalmaya neden olmuştur. L-arjinin tek başına uygulandığında nöbetleri kötüleştirdiği ancak VPA ile kombine uygulandığında tedaviyi güçlendirdiği belirlendi.

ABSTRACT

EFFECTS OF L-ARGININE AND VALPROIC ACIDE ON SPIKE-WAVE DISCHARGE IN WAG/RiJ RATS

Bedri Selim BENEK

Master of Sciences Thesis, Department of Physiology

Supervisor: Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK

Epilepsy, the increase in neuronal activity in the brain (neuronal hyperexcitability)-induced spontaneous and episodic cerebral dysfunction characterized by recurrent, unprovoked seizures. Within the group of idiopathic generalized epilepsy with typical absence epilepsy in childhood, observed in EEG 2.5-4 Hz spike-and-wave discharges are bilateral and symmetrical (DDD), accompanied by loss of consciousness characterized by a sudden and short-term form of generalized epilepsy. DDD is the beginning and end of episodes of sudden, especially during the normal waking EEG activity are examined. In our study, the broad-spectrum antiepileptic valproic acid and nitric oxide donor L-arginine is a genetic model of absence epilepsy, the WAG / Rij rats to compare the effects of DDD.

Valproic acid, L-arginine and L-arginine combined with valproic acid as a result of the implementation of three groups (n = 8). After stereotaxic surgical procedures, all rats were returned ready for direct measurement of cortical EEG. Valproic acid (300 mg / kg) and L-arginine (150 mg / kg) administered intraperitoneally. DDD group treated with valproic acid number, duration, and average duration of the reduction (p <0.05). Number of DDD group treated with L-arginine, and the average length of time levels were increased (p <0.05). L-arginine and valproic acid medications applied to the combined values of number and duration of VPA increased the effectiveness of the DDD group (p <0.05).

As a result, VPA led to a decrease in the effective absence seizures. L-arginine administered alone, but seizures exacerbated when applied in combination with VPA treatment were strengthened.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.1.4. Sınıflandırma.....	5
2.2. ELEKTROENSEFALOGRAM (EEG).....	9
2.2.1. Elektroensefalogram Dalgalarının Oluşumu.....	10
2.2.2. EEG Dalgaları.....	12
2.3. İDİYOPATİK JENERALİZE ABSANS EPİLEPSİSİ.....	15
2.3.1. Absans Epilepsi Deneysel Modelleri.....	16
2.3.2. WAG/Rij	16
2.3.3. Absans Epilepside Patofizyoloji	17
2.3.4. Diken-ve Yavaş Dalga Deşarj (DDD; Spike and Wave, SWD).....	18
2.4. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR	19
2.4.1. Valproik Asit.....	20
2.5. NİTRİK OKSİT (NO)	22
2.5.1. Nitrik Oksit ve Epilepsi.....	23
2.5.2. Nitrik Oksitin Çeşitleri ve Etki Şekli.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	44
KAYNAKLAR.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Farklı durumlar süresince elde edilen EEG kayıtları	12
Şekil 2. EEG'yi oluşturan çeşitli beyin dalgaları.....	13
Şekil 3. WAG/Rij ırkı sıçan.....	17
Şekil 4. WAG/Rij sıçan EEG kaydı örneğinde DDD'ler.....	19
Şekil 5. Nitrik Oksit'in Sentezlenmesi	22
Şekil 6. L-arjinin-nitrik oksit yolu	23
Şekil 7. EEG kaydı öncesi stereotaksik uygulama.	30
Şekil 8. PowerLab yazılımı WAG/Rij sıçanda Diken Dalga Deşarjlar.	31
Şekil 9. VPA grubu ortalama DDD sayı değerleri.....	33
Şekil 10. La grubu ortalama DDD sayı değerleri.	34
Şekil 11. VPALa grubu ortalama DDD sayı değerleri.	35
Şekil 12. VPA, La ve VPALa grupların ortalama DDD sayı değerleri	36
Şekil 13. VPA grubu ortalama kümülatif DDD süre değerleri.....	37
Şekil 14. La grubu ortalama kümülatif DDD süre değerleri.....	38
Şekil 15. VPALa grubu ortalama kümülatif DDD süre değerleri.....	38
Şekil 16. VPA, La ve VPALa grupların ortalama kümülatif DDD süre değerleri.	39
Şekil 17. VPA grubu ortalama DDD süre değerleri.	41
Şekil 18. La grubu ortalama DDD süre değerleri.	41
Şekil 19. VPALa grubu ortalama DDD süre değerleri.	42
Şekil 20. VPA, La ve VPALa grupların ortalama DDD süre değerleri.....	43

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Etiyolojik faktörlere göre epilepsi insidans oranları.	5
Tablo 2. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması.....	6
Tablo 3. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (Engel, 2001)	8
Tablo 4. Deney Grupları.	28
Tablo 5. İlaç Uygulama Öncesi ve Sonrası Diken-Dalga Deşarj (DDD) sayı, süre ve ortalama süre değerleri (Ortalama \pm standart hata)	32
Tablo 6. Diken-Dalga Deşarj (DDD) sayılarının ilaç uygulama öncesi ve sonrası değerleri (Ortalama \pm SD)	33
Tablo 7. Diken-Dalga Deşarj (DDD) sürelerinin ilaç uygulama öncesi ve sonrası değerleri (Ortalama \pm SD)	36
Tablo 8. Diken-Dalga Deşarj (DDD) ortalama sürelerinin ilaç uygulama öncesi ve sonrası değerleri (Ortalama \pm SD).....	40

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	Inhibitory Postsynaptic Potential
EPSP	Excitatory Postsynaptic Potential
REM	Rapid Eye Movements
GABA	Gamma Amino Bütirik Asit
AEİ	Antiepileptik İlaç
VPA	Valproik Asit
LDH	Laktat dehidrogenaz
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
L-arg	L-arjinin
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
iNOS	Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
LTP	Uzun Süreli Potansiyalizasyon
LTD	Uzun Süreli Depresyon
NMDA	N-metil D-aspartat
L-NAME	N(G)-nitro-L-arjinin metil ester
7-NI	7-Nitroindazole
SNP	sodyum nitroprussit
cGMP	Cyclic Guanosine Monophosphate
PTZ	Pentilenetetrazol
DFH	Difenilhidantoin
PB	Fenobarbital
KBZ	Karbamazepin

1. GİRİŞ

Epilepsi, beyinde nöronal aktivite artışına (nöronal hipereksitabilite) bağlı olarak gelişen spontan ve tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize epizodik serebral disfonksiyondur (1). Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış, hızlı elektriksel boşalmalardan köken alır ve klinikte belli bir süreyle sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket ve algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gözlenir (2).

Epilepsi tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğünü ve hiçbir etnik fark, cinsiyet ayırımı ve yaş sınırı tanımadığını göstermektedir (3). Sık rastlanan ve sonuçları insan hayatı ve yaşam kalitesini etkileyen önemli nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi prevalansı gelişmiş ülkeler için 6/1000 olduğu ve WHO protokolü ile gerçekleştirilen prevelans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelere bu oranın ortalama 18.5/1000 olduğu hesap edilmektedir (4).

Semptomatik ve idiyopatik epilepsiler bu hastalığın ana formlarını oluştururlar (1). İdiyopatik epilepsiler tespit edilen bir beyin lezyonu olmaksızın tekrarlayan fokal ya da jeneralize nöbetlerle karakterizedir (5). 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 (6).

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 Absans epilepsinin genetik hayvan modelleri (WAG/Rij ve GAERS suşları) absans epilepsinin klinik, farmakolojik, EEG özelliklerini göstermektedirler (7).

Kronik bir hastalık olması nedeniyle, bazı özel durumlar dışında genellikle uzun sürelihatta ömür boyu sürecek ilaç tedavisi kullanmayı gerektirir.

Hiç şüphesiz antiepileptik tedavi başlama kararı ve tedavinin ne şekilde olacağı, pekçok faktör göz önüne alınarak şekillendirilir. Hastaların nöbet kontrolü sağlanırken varolan komorbid durumlar, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri göz önünde bulundurulupuygun maliyetli bir tedavi planı çizilmesi gerekmektedir. Hastanın uyumsağlayabileceği ve en az yan etki ile karşılaşacağı bir tedavi, en az nöbet kontrolükadar hastanın yaşam kalitesini yükseltecektir.

Konvansiyonel antiepileptik olan valproik asit halen dünyanın pek çok yerinde çeşitli nöbet tipleri için ilk tercih edilen ilaçlardır. Yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmada Nitrik Oksit öncülü olan L-arginine'nin artan dozlarda uygulanmasının nöbet sıklığı ve sayısı üzerinde azaltıcı etkisi olduğu gösterilmektedir (8). Çalışmada tek doz L-arginine (400 mg/kg) ve valproik asit (300 mg/kg) ayrı ayrı ve kombine olarak uygulanmıştır. EEG'de DDD üzerine etkilerininikarşılaştırarak incelemeyi ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

Antik zamanlarda tanrı ya da kötü ruhlar tarafından gönderildiğine inanılan, dinsel kökenli olduğu düşünülen bir hastalık olan epilepsi, yunanca da “yakalamak”, “kavramak” anlamlarına gelen *epilambanien* kelimesinden türetilmiştir. 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 (9).

Ancak bazı insanların epilepsi hastası olmalarına karşın hayatlarında çok büyük başarılar imza attıkları da bir gerçektir: Sokrates, Neyzen Tevfik, Napoleon Bonaparte, Vincent van Gogh, Isaac Newton, Alfred Nobel, Loe Tolstoy ve Feodor Dostoyevski (10).

2.1.1. Tanım

Epilepsi santral sinir sisteminde, kortikal veya subkortikal bölgelerde yer alan nöron gruplarının ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu ortaya çıkan, genellikle tekrarlayıcı nitelikte nöbetlerle karakterize klinik bir tablodur. Epilepsi belli bir hastalık yadasendromdan öte, beyinde çeşitli patolojik süreçlerden kaynaklanan semptomlar bütünüdür. Epileptik nöbet motor, duyuşsal, duygusal, bilişsel, otonom; sıklıkla pozitif (fokal ve/veya jeneralize kasılmalar ve halüsinasyonlar gibi) bazen de negatif (çevreyle olan ilişkinin kesilmesi) belirtilerle ortaya çıkan bir semptomdur. Anormal epileptik deşarjın kaynaklandığı nöronlar, yayıldığı anatomik yollar veya bölgeler nöbetin klinik görünümünü belirler (11).

Epilepsi nöbetleri değişik tiplerde olabilir. Parsiyel (fokal) nöbetler, serebral hemisferin sınırlı bir bölgesindeki nöronların aktivasyonu sonucunda oluşur. Yüz, kol veya bacakta kasılma ile karakterize parsiyel nöbetlere (basit parsiyel) bilinç kaybı eklendiğinde kompleks parsiyel nöbetler olarak adlandırılır. Duyu ile ilgili nöbetler, korteksin duyu ile ilgili bölgelerinden kaynaklanan nöbetlerdir ve kaynaklandığı korteks bölgesine göre karşı beden yarısında uyuşukluk, iğnelenme, karıncalanma ya da işitsel,

görsel ve tad duyusu ile ilgili halüsülasyonlar şeklinde hissedilebilir. Otonom nöbetler ise kusma, renk solması, kızarma, terleme, pupillalarda dilatasyon gibi otonomik belirtilerle karakterize olan nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler (konvulsif ve non-konvulsif) her iki hemisferden aynı anda kaynaklanır. Nöbetler sırasında bilinç bozulabilir ve motor belirtiler çift taraflı olur. Farklı anatomik yapılar tarafından oluşturulan klonik yada tonik tutulumlar nöbetlerin klinik tablosunu belirlemektedir (11,12).

2.1.2. 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 (3).

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 (4). Endüstrileşmiş ülkelere genellikle insidans değerleri 20-70/100.000 arasında değişmektedir (3). Gelişmekte olan ülkelere izlenen insidans 64-122/100.000 civarındadır (4).

Gelişmiş ülkelere yapılan çalışmalarda yaşla ilgili olarak epilepsi insidansının artış gösterdiği dikkati çekmektedir. Bazı gelişmiş ülkelere 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 (13). Gelişmiş ülkelere yapılan prevalans çalışmalarında yaşla birlikte prevalans değerlerinin giderek arttığı ve en yüksek değerlere ileri yaşlarda ulaşıldığı izlenmiştir (14-16).

2.1.3. Etiyoloji

İnsan beynini etkileyen bütün faktörler, örneğin, kafa travması, neoplazmalar, dejeneratif hastalıklar, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, iskemi ve hemoraji epilepsi için predispozan faktör olabilir (17). Rochester çalışmasına göre epilepside izlenen yaygın etiyojik faktörler Tablo 1’de verilmiştir (18).

Tablo 1. Etiyojik faktörlere göre epilepsi insidans oranları.

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

Rochester, Minnesota, 1935-1984 (Hauser 1997’den)

2.1.4. 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, etiyojik 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, etiyojik ve bozuklukları temel alan yeni bir sınıflandırma şeması üzerinde çalışmaktadır (Tablo 3).

Tablo 2.Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (3).

(ILAE,1989)

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

1.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

- Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

- Temporal lob epilepsisi
- Frontal lob epilepsisi
- Pariyetal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik progresif ‘epilepsia parsiyalis continua’sı
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik

2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

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

- Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları
- Selim yenidoğan konvülsiyonları
- Süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif “petit-mal”)
- Uyanırken gelen grand-mal nöbetli epilepsi
- Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
- Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

- West sendromu
- Lenox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Miyoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik

2.3.1. Nonspesifik etiyoloji

- Erken miyoklonik ensefalopati
- Supresyon “burst”lü erken infantil epileptik ensefalopati
- Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2. Spesifik sendromlar

3. Fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

3.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler

- Yenidoğan konvülsiyonları
- Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
- Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Net jeneralize ya da fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar

4. Özel durumlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler

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

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 (19).

Tablo 3.Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (11).

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

Fokal Nöbetler

Fokal duysal nöbetler

Fokal motor nöbetler

Jelastik nöbetler

Hemiklonik nöbetler

Sekonder jeneralize nöbetler

Fokal epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler

Devam Eden Nöbet Tipleri

Jeneralize status epileptikus

Fokal status epileptikus

Refleks Nöbetlere Neden Olan Uyarılar

Görsel uyarı

Düşünme

Müzik

Yeme

Herhangi bir iş yapma

Somatosensoryel

Proprioseptif

Okuma

Sıcak su

İrkilme

2.2. Elektroensefalogram (EEG)

Caton, 1875 yılında tavşan beyninden spontan dalgalar kaydetti. Hans Berger, 1929-1938 yılları arası, insan saçlı derisinden EEG olarak isimlendirdiği, beyin spontanaktivitelerini yazdırdı. Bazı hastalıklarda bu aktivitelerin değiştiklerini ileri sürdü (20).

Elektroensefalogram; beyin korteksinden kaynaklanan, kortikal nöronlardakipek çok inhibitör ve eksitatör sinaptik potansiyelin toplamı olan, ekstraselüler boşluktaakan elektrik akımlarının oluşturduğu, spontan elektriksel aktivitelerin saçlı deridenkaydedilmesidir. Elde edilen kayıtlara elektroensefalografi denir. Kortikal nöronlarınaktivitesini kaydetmek için ya mikro veya makro elektrotlar kullanılır. Mikroelektrotlartek hücre cevaplarının kaydında, daha çok deney hayvanlarına uygulanan; zor ve zamanalıcı bir metottur. Makro elektrotlarla, kalabalık hücre gruplarının toplam aktivitesikaydedilir.

Peroperatif beyin korteksinin yüzeyinden makroelektrotlarla 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 tabi tutulması ile hücre dışı alandan geçen akım EEG potansiyellerini doğurur. Kaba potansiyellerin gerçekşekli 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 dikolarak uzanır. Bu nedenle, dentritler 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.

2.2.1. 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 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 $2,5\mu V$ kadar olacaktır (21).

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.

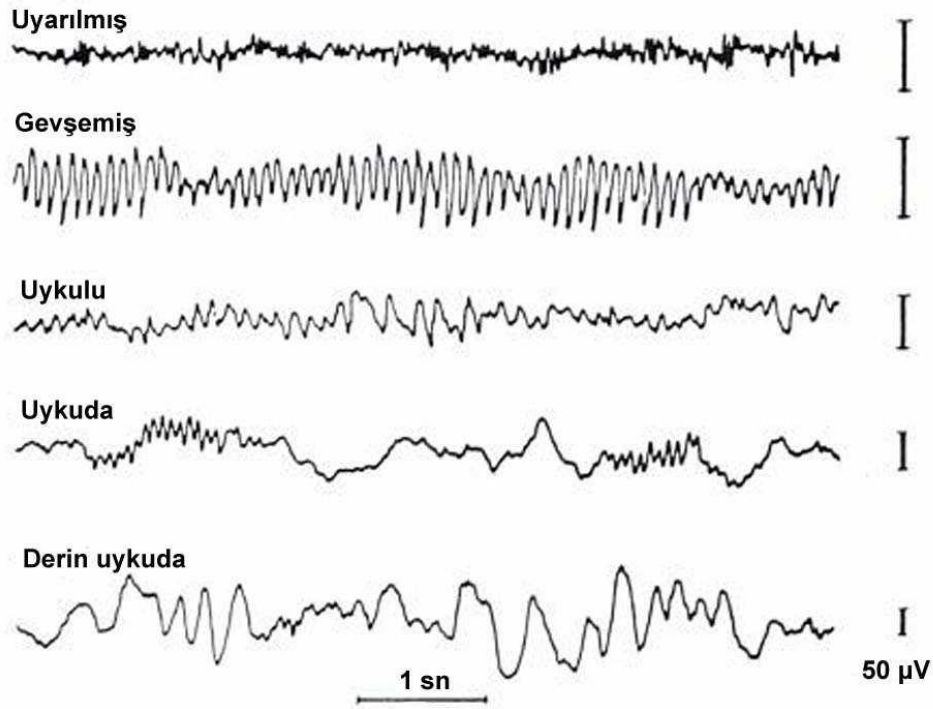
Hücre dışı elektrot tarafından yazılan bir sinyal, aslında elektroda en yakın nöronlara aittir. Uzak nöronlar, bu potansiyele çok az katkı sağlarlar. Aktivite odağından elektrot uzaklaştırıldıkça, kaydedilen potansiyelin yüksekliği azalır. Yükseklikteki bu azalma, uzaklığın kareköküyle orantılıdır. Hücre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

Makro elektrotlarla tek nöron aktivitesi yazdırılmadığından; 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 değişir. Hücre dışı kayıtlarda pozitif potansiyeli alta doğru sapsmış olarak göstermek gelenektir. Bundan dolayı korteksin derin tabakalarındaki uyarıcı postsinaptik potansiyelleri, EEG kayıtlarında aşağı doğru sapsmış olarak görmekteyiz. Bunun aksine, hücre içi kayıtlarda pozitif potansiyeller üste doğru sapan dalgalardır. Uyarıcı sinaps korteksin yüzey tabakalarında bulunduğu anda, 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 göstermiştir(21).

2.2.2. EEG Dalgaları

EEG çeşitli frekanslarda ve amplitüde 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.

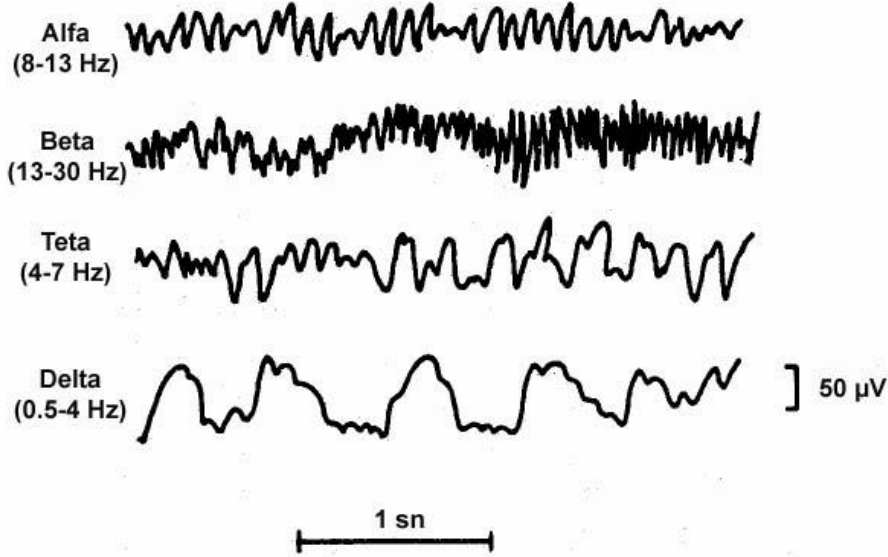
Şekil 1. Farklı durumlar süresince elde edilen EEG kayıtları (22).



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 tamistirahat 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 korteksinde yazdırılan alfa dalgalarının oluşumunda talamus nukleuslarının katkısı vardır. Ancak, alfa ritminin kortekse yayılmasında korteks içi bağlantılar rol oynar. Gözler açıldığında, duyuşal 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, arteryel PCO_2 '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 (23, 24;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. Uyanıkken 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 hippokampus 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 (25). 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 (25).

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).

e) Kappa Dalgaları: 1948 yılında keşfedilen, düşünme ile ilgili yaklaşık 10Hz frekanslı dalgadır.

f) Lamda Dalgaları: 1951-1952 yıllarında keşfedilen, görme korteksinden kaydedilen bu dalga, kişinin görme alanında bazı nesnelere ait görüntülerin kaydırılması sonucunda ortaya çıkan bir çeşit görsel yanıt olarak ifade edilmiştir. Uyarana yanıt olarak 250 ms süren 20-50 μ V civarında üçgen şeklinde dalgalarıdır.

g) Mü Dalgaları: 1952 yılında tanımlanıp, keskin dikene sahip, negatif pozisyona dönmüş dalgalarıdır. Populasyonun %7'sinde normal EEG'de görülmekte ve Rolando yarığının üzerinden kaydedilebilmektedir. Genellikle 8-13 Hz aralığında alfa bandı içerisinde fakat alfadan bağımsız, gözler açıldığında bloklanmayan fakat hareket edildiğinde veya hareket planlandığında bloklanan bir dalgadır.

h) Gama Dalgaları: 1981 yılında insandan kaydedilmiştir. Gama dalgası duyuşal uyarana karşı meydana gelen ritmik aktivite olarak tanımlanabilir (22). 30 Hz üzeri dalgalar genellikle gama aktivitesi olarak adlandırılır. İnsanda yapılan deneyler, 40 Hz'lik aktivitenin mental işlevlerde ve duyuşal bilginin entegre edilmesinde önemli olduğunu ortaya koymuştur (26). Anestezi altındaki hayvanlarda bu dalgalar büyük oranda ortadan kaybolmaktadır (27).

Deney hayvanlarında bu dalgaların dikkat, dikkate bağılı hareketsizlik, odaklı uyanıklık, duyuşal algılama ve paradoksik uyku ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Genel olarak gama ritminin bazal önbeyin kolinerjik yolakları ve beyin sapı-talamokortikal kolinerjik yolakları ile düzenlendiğı kabul edilmektedir (25)

2.3. 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 değıştirilmiştir(28).

ILAE'nin kabul ettiğı 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(29). Başlangıç yaşı genellikle 3-15 yaş arası olup prevelansı 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 (6). 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 etiyojolojiye 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 (30).

2.3.1. Absans Epilepsi Deneysel Modelleri

Absans epilepsinin patogenezini ya da farmakolojik profilini aydınlatmada gerek genetik gerekse kimyasal ajanlarla oluşturulan birçok model kullanılmaktadır. Absans tipi konvülsif olmayan nöbet kriterlerini taşıyan ve en çok kullanılan deneysel modeller arasında, spontan diken-ve-yavaş dalga deşarjlı genetik hayvan modelleri olan WAG/Rij (Wistar albino Glaxo-Rijswijk) ve GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) suşu sıçanlar yer almaktadır. Bu modeller 1980'li yıllarda Wistar sıçanlardan "inbred" üretilmiştir ve duraksama davranışı ile birlikte EEG kayıtlarında bilateral, düzenli diken ve yavaş dalga deşarjları mevcuttur. GAERS ve WAG/Rij suşu genetik modeller, insandaki absans epilepsisinin nörofizyolojik, farmakolojik ve davranışsal özelliklerini bir arada bulundurmaktadır (7, 8).

2.3.2. WAG/Rij

1986 yılında, inbred olarak üretilen tüm yetişkin WAG/Rij suşu sıçanların EEG'lerinde eşlik eden klinik belirtilerle DDD'lerin olduğu saptanmıştır. 6 aylık tüm dişi ve erkek sıçanların kortikal EEG'lerinde ortalama 5 saniye süren (1-30 sn), 7-10 Hz. Frekansında deşarjlar görülmektedir. DDD'ler 2-3 aylık WAG/Rij sıçanların kortikal EEG'lerinde görülmeye başlarken, daha erken yaşlarda oluşmamaktadırlar. Her saatte yaklaşık 16-18 tane olmakla beraber bir gün içerisinde 300-400 deşarj

görülmektedir. WAG/Rij sıçanlardaki bu nöbetlere yüzde miyoklonik jerkler, bıyıkların seyirmesi, solunumda hızlanma, kafa sallama hareketi ve sıklıkla göz seyirmeleri eşlik etmektedir. Uyanıklık, yavaş-dalga uykusu ve REM gibi uyanıklık düzeyleri DDD'lerin görülme sıklığını etkiler (Şekil 3) (8).

Şekil 3. WAG/Rij ırkı sıçan.



2.3.3. Absans Epilepside Patofizyoloji

İdiyopatik jeneralize absans epilepsinin patogenezi tam olarak çözümlenememiş olmasına rağmen günümüzde kortiko-talamo-kortikal döngünün, özellikle talamusun ventrobazal ve retiküler çekirdeklerinin ve korteksin somatosensoryal bölgesinin önemli rolü olduğu bilinmektedir (31-33).

Gibbs ve arkadaşları tarafından 1935 yılında EEG'de DDD'lerin ilk kez tanımlanmasının ardından bu osilasyonların kaynağını bulmaya yönelik çalışmalar başlamıştır. Bunların sonucunda DDD'lerin subkortikal orjinli olduğunu öneren "sentrensefalik teori" ve DDD'lerin korteksten kaynaklandığını öne süren "kortikal teori" öne çıkmıştır (34). Birçok araştırmacı bu her ikiteoriden türeyen kortiko-retiküler teoriyi benimsemektedir (35-38). Bu teori, normal uyku içciklerinden ve patolojik DDD'lerden subkortikal bir merkezin sorumlu olduğunu, talamusun bazolateral kompleksindeki talamik relay hücrelerin, retiküler talamik nukleusun ve korteksin bir ağ oluşturarak EEG osilasyonlarının iki türünde bu sistem tarafından üretildiğini varsaymaktadır. Bu görüşe göre, DDD'lerden sorumlu olan en kritik faktör korteksin

artmış olan uyarılabilirliğidir. Uyarılabilirliği artmış kortikal nöronlar, normal talamik uyarıya anormal cevap vererek afferent talamo-kortikal girdi sonucunda uyku içiği yerine DDD oluşmasına neden olurlar (39).

Yapılan çalışmalarda WAG/Rij ve GAERS'lerde lateral talamusunelektrolitik ve kimyasal lezyonlarının DDD'leri baskıladığı gösterilmiştir (33, 40, 41). Her iki modelde talamusun ventrobazal kompleksine GABA_A agonisti musimol ve GABA transaminaz inhibitör enjeksiyonları, sistemik enjeksiyonlara benzer şekilde DDD'lerin artışı gözlenmiştir (8, 42-44). Bu gözlemler sonucunda DDD'lerin talamustan kaynaklandığını ve talamik GABAerjik nöronların DDD'leri kontrol ettiği görüşünü desteklemektedir. Ancak, talamusun retiküler çekirdeğinin sinaptik organizasyonu ve nöronal yapısının epileptik olmayan hayvanlardan farklı olmadığı bulunmuştur (45, 46).

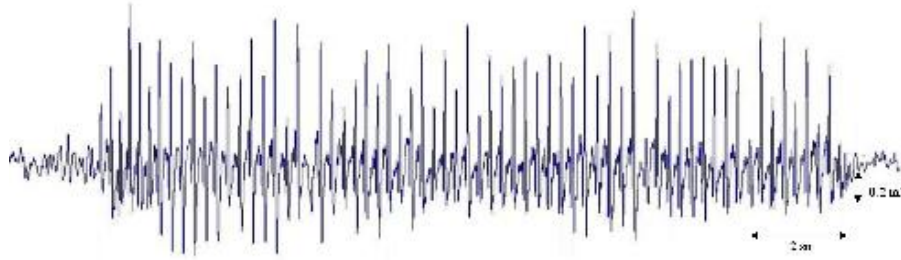
2.3.4. Diken-ve Yavaş Dalga Deşarj (DDD; Spike and Wave, SWD)

DDD'ler simetrik, düzenli, jeneralize ve geçici elektroenseflografik bir patern olup idiyopatik jeneralize epilepsilerin birçok formuna eşlik etmektedir (47). Uluslararası Elektroensefalografi ve Klinik Nörofizyoloji Terminoloji Komitesi (IFSECN) tarafınca bir diken-dalga kompleksi; "bir yavaşdalgaın takip ettiği dikenli 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 (50-52).

DDD'lerin 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 aperiodyik olan işaretlerin belirli sıklıkta yinelenmeleri, güç spektrumunda yinelenme frekansı ve bunun katları olan harmoniklerde tepelere yol açmaktadır (53). Bu DDD'leri EEG'deki diğer paroksizmal aktivitelerden ayıran bir özelliktir (Şekil 4).

Şekil 4. WAG/Rij sıçan EEG kaydı örneğinde DDD'ler.



2.4. 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 (54, 55).

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

Epilepside ilaç tedavisinin temel ilkeleri:

- Sendroma ve nöbet tipine uygun seçilen tek ilaç ile tedavi uygulanması (monoterapi)
- En düşük etkili dozla başlanması ve dozun tam nöbet kontrolü sağlanana ya da yan etkiler görülene dek arttırılması
- İlaç kan düzeyinin toksik etki veya tedaviye uyumsuzluk şüphesi olursa kontrol edilmesi ve bunun dışında sadece kan düzeyine bakılarak doz değişikliği yapılmaması

- 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

- 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 (54).

Mevcut antiepileptikler 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 (56).

2.4.1. Valproik Asit

Yapı bakımından diğer antiepileptiklerden farklıdır. VPA bir yağ asididir (57). Yapısı sodyum dipropilasetik asittir (10). Antikonvülzan özelliği tesadüfen bulunmuştur (58).

VPA etki mekanizmasını iki yolla gösterir:

- Nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke eder.
- İnhibitör etkili nörotransmitter gamma amino bütirik asit (GABA)'in 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 tetikleme yaptığı gösterilmiştir. Ancak Valproik asit T tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek ve

potasyum kanallarını açarak WAG/Rij sıçanlar üzerinde olumlu etkiler oluşturabilmektedir.

VPA 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).

VPA, Santral sinir sisteminde; Sedasyon VPA 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 etkilerdir 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.

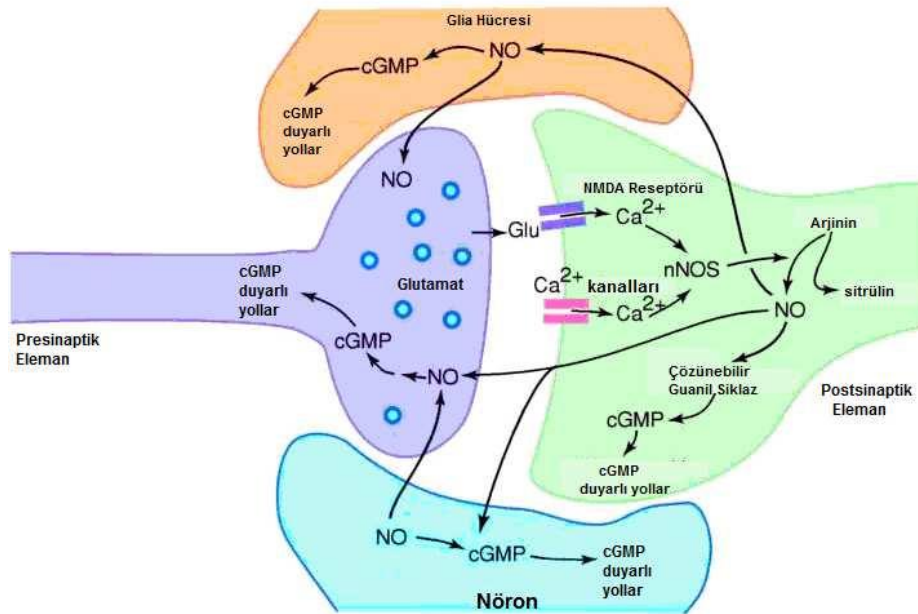
Hematolojik yan etkileri; Trombositopeniye yol açabilir. Relatif lenfositoz ve hipofibrinojemiye yol açabilir. Lökopeni, eozinofili, anemi ve kemik iliği supresyonu bildirilmiştir. Hepatik yan etkileri; Transaminazlarda ufak yükselmelere yol açar. Laktat dehidrogenaz (LDH)'da daha sık ve doza bağlı olarak 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).

2.5. Nitrik Oksit (NO)

1985’de memelilerde nitrik oksidin varlığı ilk kez gösterilmiş, aktive olmuş makrofajların NO saldığı bulunmuştur.

NO son yıllarda tanımlanan ve birçok biyolojik olayda önemli rolü olan çok kısa yarı ömürlü bir serbest radikaldir. Önceleri vasküler sistemde endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak tanımlanmıştır. NO ve diğeri bir son ürün olan sitrüllin, argininden NOsentaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentez edilir(Şekil 5). NOS’un genetik olarak farklı üç izoformu tespit edilmiştir. Bunlar düşük miktarda üretilerek vasküler tonusu ayarlayan bir konstitutifendotelial izoform (eNOS), yine düşük miktarda üretilen sinaptik şekillenme venörotransmisyonu düzenleyen bir konstitutif nöronal izoform (nNOS) ve yüksek miktarda üretilerek immün/inflamatuvar olaylarda rol alan ve hücre aracılı immunccevapta etkili bir komponent olan uyarılabilir form (iNOS) tür. nNOS ve eNOS izoenzimleri NO üretimi için Ca^{++} - Kalmodulin kompleksine bağımlıdır, buna karşılıklı iNOS bağımsızdır. NO fizyolojik konsantrasyonlarda hemen tüm organ sistemlerde değişik biyolojik etkilere sahiptir (65, 66).

Şekil 5. Nitrik Oksit’in Sentezlenmesi (67).

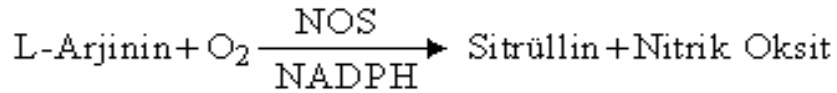


Periferde gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemle ilgili çeşitli fonksiyonları düzenler (68, 69). İlave olarak NO'nun, konak savunması ve immunolojik reaksiyonlarda da fonksiyonu vardır (70). Miyokard fonksiyon bozukluğu, dolaşım yetmezliği ve farklı organ disfonksiyonu ile sonlanan durumlara artmış NO formasyonunun katkısı olabilir. Diğer taraftan artmış NO vazodilatasyona trombosit adezyon ve agregasyonunun engellenmesi ile mikrosirkülasyonda rahatlamaya neden olarak dokuların oksijenlenmesi yönünden çok yarar sağlayabilir (71, 72).

NO gastrointestinal sistem düz kası, hava yolları düz kası ve kavernoöz dokulardaki vasküler düz kasların gevşemesinde önemli bir mediyatördür.

MSS de birçok nöron topluluğunda NO sentez kapasitesinin olduğu ve NO'nun birçok fonksiyonda rol aldığı bildirilmiştir. Beyinde 3 tip NOS bulunmuştur: tip I (nNOS) nöronlarda, tip II (iNOS) glia hücrelerinde (astrozit) ve tip III (eNOS) endotelial hücreler ve nöronlarda. En iyi bilineni nNOS'tur. Beyin kan damarlarının endotelial hücrelerindeki eNOS daha çok vasküler fonksiyonla ilgilidir ve periferik vasküler endotelial NOS'dan biraz farklıdır. Ama bir kısmı hipokampal nöronlarda LTP'de rol oynar. Tip II NOS'un bulunduğu yerler glial hücrelerle sınırlıdır ve henüz hakkında yeterince çalışma yoktur. Merkezi sinir sisteminde nNOS'un aktiviteleri 4 kategoriye ayrılarak incelenebilir: nörotoksisite, nöronkoruyuculuk, LTP ve LTD yi içeren sinaptik plastisite, öğrenme ve ağrının ifadesi gibi duysal davranışların düzenlenmesi. Bu kategorilerden her biri NO nun rolü hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir ve belki bu deneysel modeller ve şartlara bağlıdır (73, 74).

Şekil 6. L-arjinin-nitrik oksit yolu



2.5.1. Nitrik Oksit ve Epilepsi

Beyinde eksitator maddeler, yollar ve mekanizmalar ile inhibitörler arasında çok hassas olarak devam ettirilen bir denge bulunmaktadır. Bu denge herhangi bir yana doğru bozulacak olursa beyin görevlerini tam olarak yapamaz ve aksamalar oluşur. Dengenin yitilmesi sonucu eksitator sistemler baskın duruma gelecek olursa, en

yaygın nörolojik hastalıklardan birisi olan ve tekrarlanan nöbetlerle karakterize epilepsi görülür. Hayvanlarda oluşturulan deneysel epilepsi modellerinde yapılan araştırmaların amacı, epileptogenezin hücresel, moleküler ve diğer özelliklerini bulmakve daha etkili, tedavi yollarını geliştirmektir.

Özellikle 1991 yılından itibaren gittikçe artan sayıda araştırmada nitrik oksit ile epileptik nöbetler arasındaki ilişki konu edinilmiştir. Bu ilişki çok çeşitli epilepsi modelinde araştırılmıştır (75). Hemen belirtmek gerekir ki problem henüz tüm yönleriyle aydınlanmış ve çözülmüş değildir. Tartışma devam etmektedir. Nitrikoksitin hem prokonvulsan (76) hem de antikonvulsan (77-79) olduğunu iddia eden çok sayıda çalışma bulunmakta ve yeni araştırmaların bu konuya açıklık getirmesi beklenmektedir. Sıçanda i.c.v. N-metil D-aspartat (NMDA)'ın subkonvulsiv dozundan (0,5 mikrogram) bir dakika önce lateral ventriküle verilen NO'nun ön maddesi L-arjininECoG'da yüksek voltajlı senkronize deşarjlara yol açmış; L-arjinin ile NOS inhibitörüN-nitro L-arjinin birlikte uygulandığında epileptiform aktivite önlenmiştir (76). NMDA reseptörünün uyarılmasından önce NO üretiminin baskılanması epileptiform aktiviteyi azaltmış, epileptik aktivite başladıktan sonra NO üretiminin engellenmesi ise etkisiz kalmıştır (80). Aynı araştırmacılar NMDA veya kainik asitle oluşturulan epileptiform aktiviteyi L arjininin artırdığını, D-arjininin etkisiz kaldığını ve L-arjinin ile birlikte NOS inhibitörü N(G)-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) verildiğinde ise L-arjininin prokonvulsan etkisinin kaybolduğunu buldular (81). Kainik asit (10 mg/kg, s.c) verilen sıçan beyinde NO üretimi araştırılmış ve üretimin temporal korteks ile amigdalada 6 kat, korteksin diğer kısımlarında ise 12 kat artış gösterdiği; önceden özel bir NOS inhibitörü olan 7-NI verildiğinde kainik asitin oluşturduğu NO üretimi ve epileptiform aktivitenin azaldığı bulunmuştur (82). Deneysel epilepside NO üretiminin arttığını gösteren başka çalışmalar da vardır (78, 83-85). Bu çalışmalarda NO'nun prokonvulsan olduğu ileri sürülmüştür.

Nitrenjik sistemin antikonvulsif olduğunu gösteren çalışma sayısı da oldukça fazladır (9, 77, 79, 86, 87, 89). Farede Lateral ventriküle verilen NMDA'nın oluşturduğu epileptiform aktivite, NO sistemi baskılandığında artış göstermiş; NMDA ile birlikte L-arjinin veya cGMP verilmesi epileptik aktiviteyi azaltmıştır (86). Deneysel epilepsinin kainik asit modeliyle yapılan çalışmalardan birçoğu NO'nun antikonvulsan olduğunu göstermiştir (77, 89, 90). Anestezi altındaki sıçanda beyin korteksine verilen

400-500 ünite penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi, bir NO salıcı olan sodyum nitroprussit (SNP) önemli ölçüde baskılamış; GC veya NO inhibitörü olan hemoglobinin SNP'nin antikonvulsif etkisini önlemiştir (77).

Nitrik oksitin epileptik nöbetlerde oynadığı rol konusunda yapılan son çalışmalar bile problemi çözmekten uzaktır. Bu çalışmalar kullanılan nöbet modeline ve uygulanan biyoaktif maddelerin konsantrasyonuna bağlı olarak birbirinden farklı ve çelişkili sonuçlar ihtiva etmektedir. Ancak bunlardan çok az bir kısmı kullanılan deneysel modele, model oluştururken kullanılan konvulsan maddenin dozuna ve nihayet NO vericiler ile NOS inhibitörlerinin dozuna bağlı olarak nitrik oksitin bazı deneysel şartlarda prokonvulsan, diğer deneysel şartlarda da antikonvulsan etki gösterebileceğini bildirmişlerdir (92, 93). Nitrik oksit ve kalsiyum blokerlerinin deneysel epilepside ki etkileşiminde; SNP ve flunarizin nöbet aktivitesini anlamlı oranda azalttığı; penisilin öncesi flunarizin ve L-NAME uygulandığında, büyük bir prokonvulsan etki ortaya çıktığı, sonuç olarak flunarizin ve L-NAME'in birlikte uygulanması, mekanizması tam açık olmamakla birlikte, beklenmedik bir prokonvulsan etki oluşturduğu ifade edilmiştir (94).

Deneysel epilepside nitrejik ve purinerjik sistemlerin etkileşimi ile ilgili çalışmalarda NO ve adenosinin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi azalttıkları ve adenosinin antiepileptik etkisine NO bağımlı bir mekanizmayla aracılık edebileceği bildirilmiştir (95).

2.5.2. Nitrik Oksitin Çeşitleri ve Etki Şekli

Nitrik oksit sinaplardan geçişi artırmaktadır. Bunun 4 temel mekanizması bilinmektedir (78, 96).

1. Hücre içi cGMP seviyesini artırmak yoluyla sinir hücrelerinin uyarılabilirliğini kolaylaştırmak,
2. Hücre içi ve hücre dışı kalsiyum iyon dengesinde değişiklikler yapmak,
3. Protein fosforilasyonuna yoluyla hücre aktivitesinde değişiklikler yapmak,
4. G proteinlerini ribozile ederek aktivitelerini etkilemek.

Nitrik oksitin uyarıcı etkilerinin, glutamat ve asetilkolin gibi uyarıcı nörotransmitterlerin salgısını artırmak yoluyla gerçekleştiği sanılmaktadır. Diğer taraftan elde edilen deneysel kanıtlar, NO'nun bir geribildirim yoluyla NMDA reseptörlerinde duyarsızlığa ve inhibitör transmitter salınmasına neden olabileceğini de düşündürmektedir (78).

Nitrik oksitin moleküler yapısı ve redoks durumu, içinde bulunduğu mikroçevrenin yapısı ile yakında ilişkilidir. Ortamın fizikokimyasal özelliklerine göre farklı formlar alabilen NO molekülü genellikle üç farklı yükseltgenme-indirgenme (redox) durumunda bulunabilir (97):

- a.) Azot monoksit veya kaynak form (NO)
- b) Nitrik oksit veya redükte form (NO⁻)
- c) Nitrosonyum iyonu veya okside form (NO⁺)

Nitrik oksitin, bu üç farklı moleküler formun her biri farklı tepkimelere girebilir ve farklı fizyolojik veya fizyopatolojik süreçlerde rol alabilir. Örneğin indirgenmiş haldeki formu NO⁻, süperoksit radikalleri ile tepkime vererek peroksinitrit oluşumuna sebep olur. Son derece aktif bir radikal olan bu ürünün tetikleyeceği reaksiyonlar sonucunda nörotoksisite başlayabilir ve sinir hücreleri ölebilir (78). NO'nun kaynak formu (NO) bu tip bir etki göstermez. Hâlbuki okside formu olan NO⁺, NMDA reseptörlerinin tiyol grupları ile tepkimeye girerek hücre içine kalsiyum akışını durdurur ve böylece sinaptik iletiyi engeller (97). Sonuçta NO inhibitör bir etki göstermiş olur. Bu bilgiler gösteriyor ki, epilepsi, nörotoksisite, öğrenme ve diğer alanlarda yapılan çalışmalarda NO ile ilgili farklı ve çelişkili sonuçların bulunmasını, NO'nun farklı formlarının birbirine zıt etkiler gösterebileceği gerçeğiyle açıklamak mümkündür (78, 97).

Aerobik şartlarda NO ve oksijen, sulu ortamlarda kolaylıkla nitrit (NO) venitrat (NO₃⁻) gibi biyolojik açıdan aktif olmayan anyonları meydana getirebilir. Azotdioksit kirliliğin temel elemanıdır. Havadaki miktarı 1 ppm'den az olan azot dioksit bile akciğerler için toksik etki gösterir (98). Oksijenle NO arasındaki tepkimeler çok hızlı ve kolay gerçekleştiğinden, NO'nun yarı ömrü ancak saniyeler kadardır (78, 96). NO,

süperoksit anyonu ile de tepkime vererek peroksinitrit radikalinin (ONOO^\cdot) oluşumuna neden olur. Diğer taraftan NO, hemoglobin gibi demir içeren moleküllerle de ilişkiye girerek hızla aktivitesini kaybeder.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda 6-8 aylık, erkek, 250-350 gram ağırlığında genetik absans epileptik WAG/Rij ırkı sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar, 12'şer saat aydınlık-karanlık döngüsüne uygun olarak sabit ısı (20±4⁰C) bir odada standart laboratuvar sıçan yemi ve şebeke suyu ile yiyecek ve içecek alımları serbest bırakılarak barındırılmıştır. Tüm deneyler Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Deney Grupları

Deney Grupları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Deney Grupları.

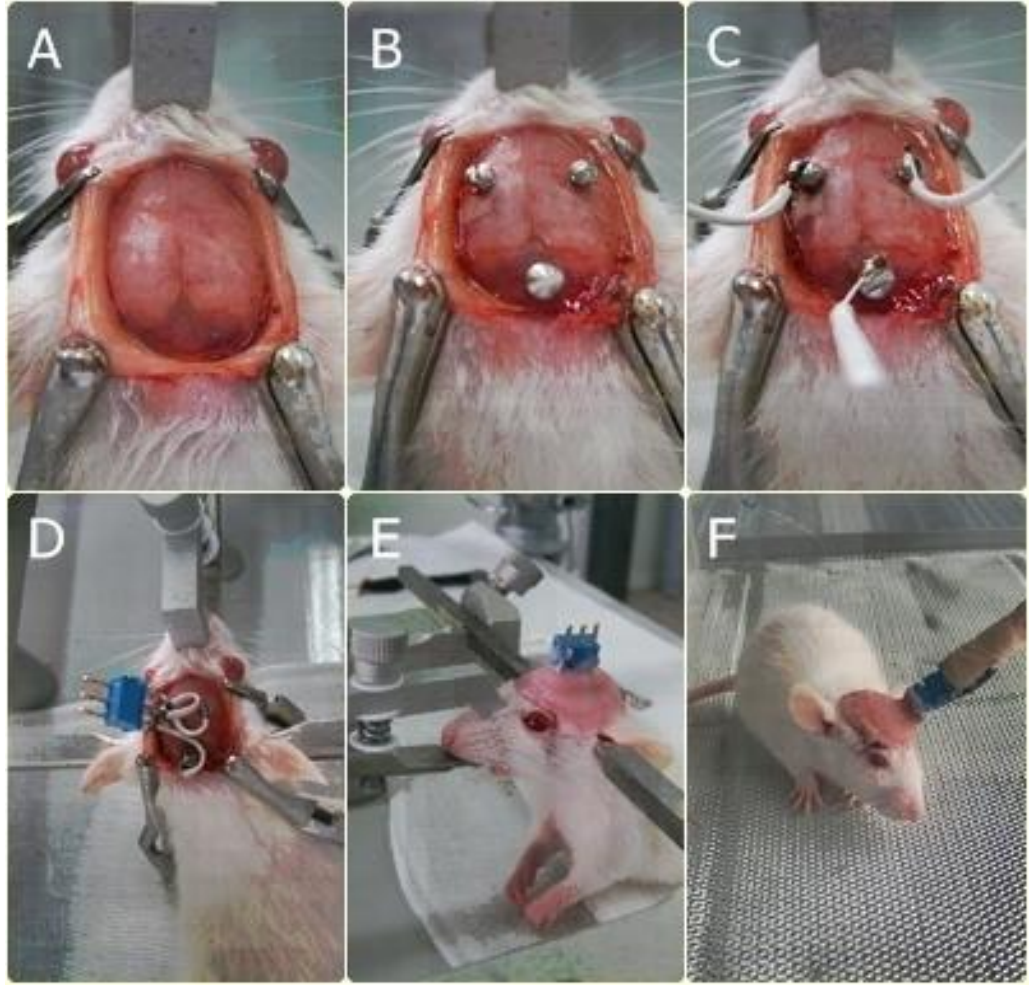
Deney Grupları Hayvanlar	Valproik Asit (VPA)	L-arginine (La)	L-arginine + Valproik Asit (VPALa)
WAG/Rij	n = 8	n = 8	n = 8

3.3. Deneyde Kullanılan Maddeler

Araştırmamızda antiepileptik ilaç olan Valproik Asit ve Nitrik oksit öncülü olan L-arginine kullanıldı. Dozlar daha önce incelenen literatüre göre belirlendi. L-arginine 150 mg/kg i.p. olacak şekilde bazal kayıt sonrası uygulandı (99). Bazal kayıt sonrası Valproik asit 300 mg/kg i.p. miktarda uygulandı (100). Kombine grupta ise önce VPA (300 mg/kg i.p.), sonra L-arginine (150 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. Elektrotlar dental akrilik yardımıyla kafatasına sabitlenmiştir. Cerrahi işlemler sonrasında hayvanların genel durumu 1-haftalık dinlenme dönemi boyunca takip edilmiştir.

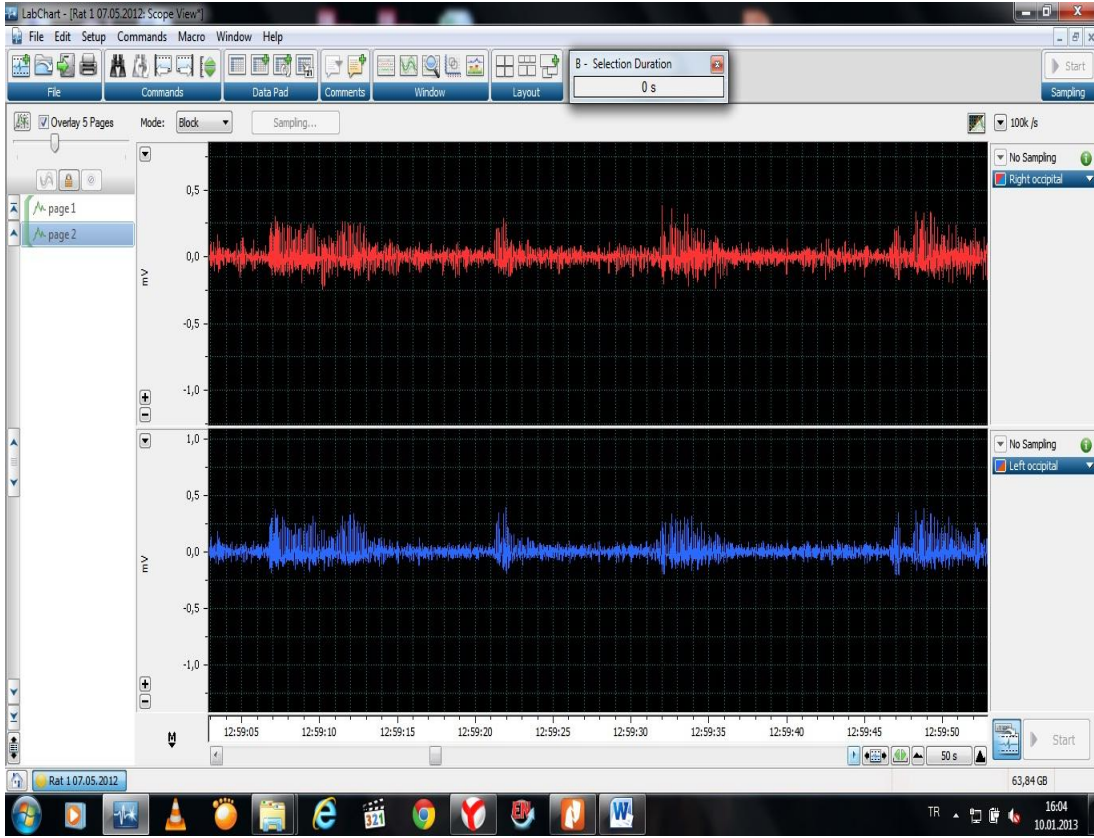


Şekil 7. EEG kaydı öncesi stereotaksik uygulama. A) Operasyon öncesi hazırlık, B) Üç adet vida elektrot, C) Vidalara kablo takılmış halde, D) Kablo uçları konnektöre lehimlenmiş halde, E) Akrilik ile sabitlenmiş, F) EEG kaydı için hazırlanmış sıçanın görünümü

3.5. Deney Protokolü

Hayvanlar 1 haftalık iyileşme periyodundan sonra deneyler süresince Pleksiglas kafeslere konularak, kafalarındaki konektörler ve kablolar aracılığıyla EEG kayıt sistemine (PowerLab 4S, ADI Instruments, İngiltere) bağlanmıştır. Deneylerin başlangıcından bir gün önce hayvanlar sisteme bağlanarak sisteme adapte olmaları sağlanmıştır. Bazal EEG kaydı, uygulanan ilaç sonrası EEG kaydı alınacaktır. EEG kayıtları, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapılacaktır.

Şekil 8.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 amplitüdümlü asimetrik senkronize ritmik aktivite kabul edildi (86).

3.7. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi "SPSS for Windows 17.0" paket programı kullanılarak yapıldı. Grup içi karşılaştırmalar (önce-sonra) Wilcoxon Rank, gruplar arası farkın önem denetimi Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Cumhuriyet Üniversitesi Fizyoloji Laboratuvarında 24 WAG/Rij ırkı erkek sıçan ile yapıldı. Yaşları 6 ila 8 ay arasında değişmekte olan sıçanlardan alınan bazal aktivite EEG kayıtları arasında herhangi bir farklılığın bulunmadığı görüldü (Tablo 5). Çalışmamızda absans epilepsi deneysel modeli WAG/Rij ırkı sıçanlardan alınan EEG kayıtlarında gözlenen Diken Dalga Deşarj (DDD) sayısı, toplam süresi ve ortalama süresi üzerine NO öncülü olan L-arjinin ve Valproik asitin etkisi tespit edildi.

Tablo 5. İlaç Uygulama Öncesi ve Sonrası Diken-Dalga Deşarj (DDD) sayı, süre ve ortalama süre değerleri (Ortalama \pm standart hata)

		VPA Grubu	La Grubu	VPALa Grubu	P
DDDsayı	Önce	60,2 \pm 7,15	64 \pm 5,47	65,4 \pm 13,79	0,529
	Sonra	20,4 \pm 4,72	96,2 \pm 9,03	9,0 \pm 1,0	0,001
DDDsüre	Önce	548,8 \pm 76,66	504,52 \pm 46,81	574,11 \pm 83,38	0,298
	Sonra	94,72 \pm 11,59	861,61 \pm 57,74	30,71 \pm 5,06	0,001
DDDort	Önce	9,28 \pm 2,1	7,9 \pm 0,67	9,09 \pm 2,34	0,543
	Sonra	4,83 \pm 1,24	8,99 \pm 0,77	3,41 \pm 0,4	0,002

4.1. DDD Sayısı Açısından Değerlendirme

Grupların EEG kayıtlarında bazal aktivite ve ilaç uygulama sonrası dikkate alındı. Gruplar arasında değerlendirildiğinde ilaç uygulama öncesi ortalama DDD sayısı istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken ($p>0.05$), ilaç uygulama sonrası anlamlı bulundu (Tablo 6, $p<0.05$).

Tablo 6.Diken-Dalga Deşarj (DDD) sayılarının ilaç uygulama öncesi ve sonrası değerleri (Ortalama \pm SD)

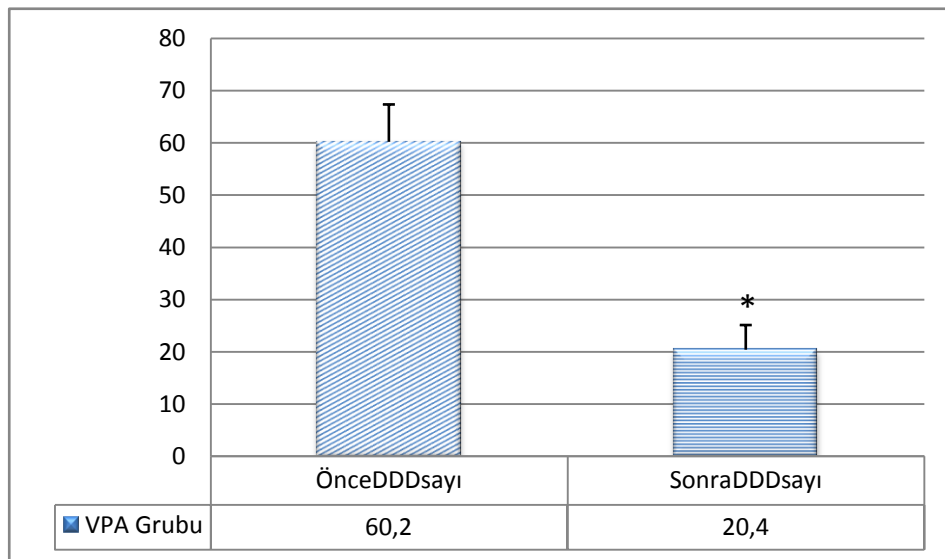
Gruplar	Bazal	Enjeksiyon Sonrası	p
VPA	60,2 \pm 7,15	20,4 \pm 4,72	0.027
La	64 \pm 5,47	96,2 \pm 9,03	0.036
VPALa	65,4 \pm 13,79	9,0 \pm 1,0	0.018

4.1.1. Valproik Asitin Ortalama DDD Sayısına Etkisi

VPA grubunda, bazal aktivite kaydında ortalama DDD sayısının 60,2 \pm 7,15 olduğu tespit edildi. Valproik asit uygulama sonrası ortalama DDD sayısı anlamlı düzeyde 20,4 \pm 4.72'e azaldığı görüldü (Tablo 6, Şekil 9, p<0.05).

VPA grubunda, ortalama DDD sayısı bakımından Valproik asit uygulama öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında aradaki fark istatiksel açıdan anlamlı olarak saptanmıştır (p<0,05).

Şekil 9. VPA grubu ortalama DDD sayı değerleri.

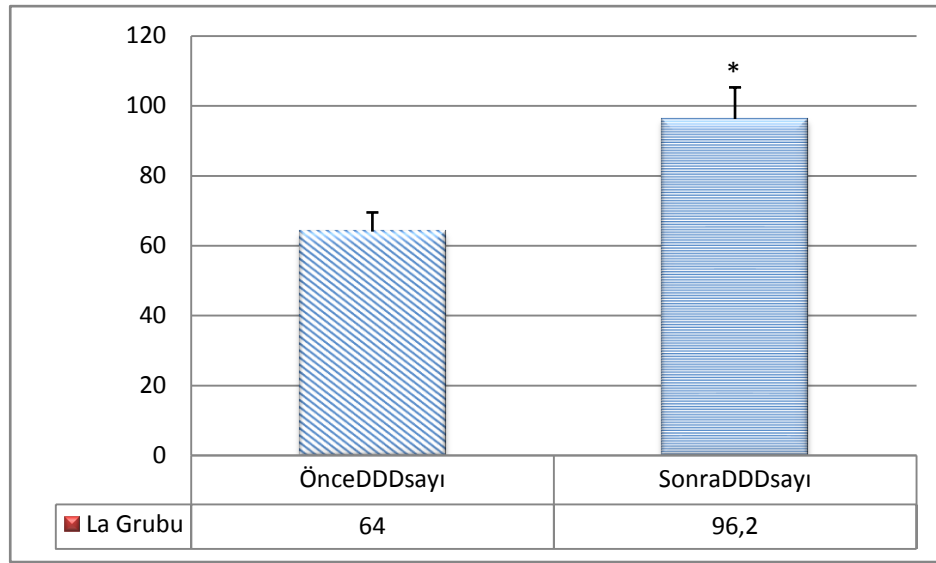


* İlaç uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında p<0.05

4.1.2. Nitrik Oksitin DDD Sayısına Etkisi

NO'in DDD sayısı üzerine etkisini araştırmak üzere L-arjinin intraperitoneal olarak uygulandı. Bazal aktivite kaydında ortalama DDD sayısının 64 ± 5.47 olduğu L-arjinin enjeksiyon sonrası sayının 96.2 ± 9.04 'e yükseldiği tespit edildi. L-arjinin enjeksiyonu sonrası kayıt değerleri, bazal aktivite kaydı değerleriyle karşılaştırıldığında ortalama DDD sayısının istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı görüldü (Tablo 6, Şekil 10, $p<0.05$).

Şekil 10. La grubu ortalama DDD sayı değerleri.

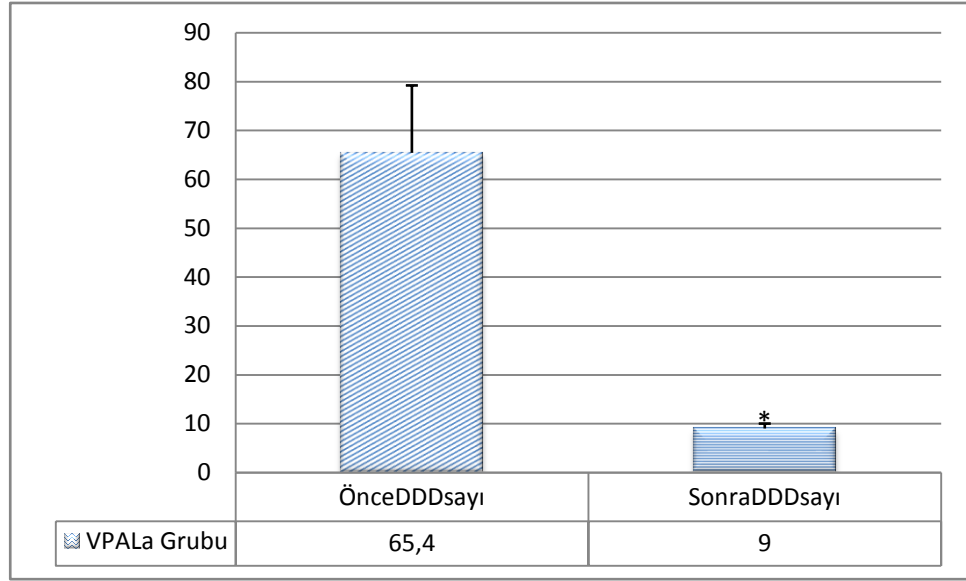


* İlaç uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında $p<0.05$

4.1.3. Valproik asit ve NO Kombine Uygulamasının DDD Sayısına Etkisi

VPALa grubunda, bazal aktivite kaydında ortalama DDD sayısının 65.4 ± 13.79 olduğu tespit edildi. VPA'in L-arjinin ile birlikte uygulanması ile ortalama DDD sayısının 9 ± 1 'e azaldığı tespit edildi. Bazal kayıt ve ilaçların uygulanması sonrası kayıt değerleri karşılaştırıldığında ortalama DDD sayısının istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 11, $p<0.05$).

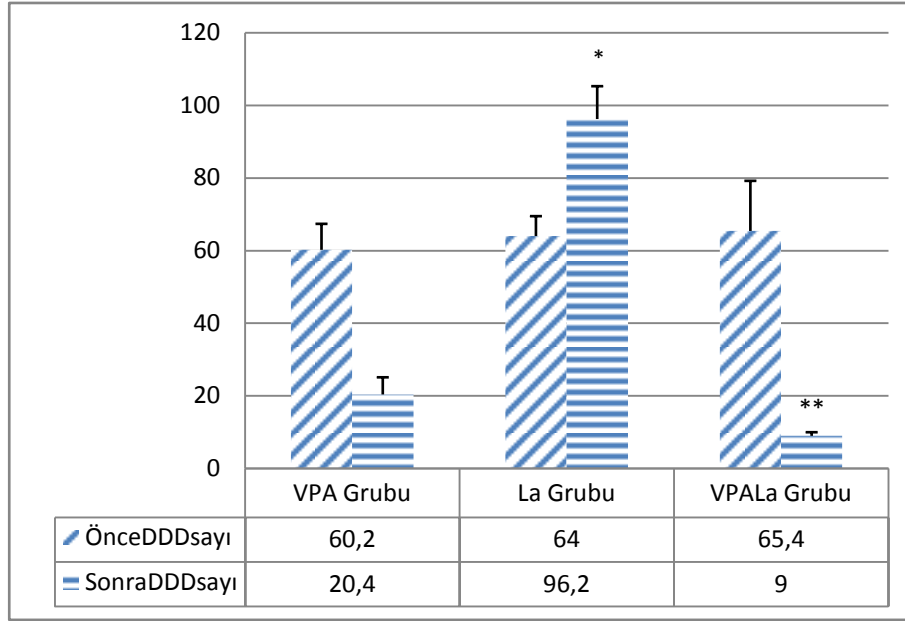
Şekil 11. VPALa grubu ortalama DDD sayı değerleri.



* İlaç uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

Gruplar arası DDD sayılarına bakıldığında; ilaç uygulama öncesi DDD sayıları VPA grubunda 60.2 ± 7.15 , La grubunda 64 ± 5.47 , VPALa grubunda 65.4 ± 13.79 olarak bulundu. İstatiksel açıdan ilaç uygulama öncesi DDD sayı değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında fark anlamsız bulundu ($p > 0.05$). İlaç uygulama sonrasında ise DDD sayıları VPA grubunda 20.4 ± 4.72 , La grubunda 96.2 ± 9.03 , VPALa grubunda 9.0 ± 1.0 olarak bulundu. VPA grubu ile La grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak fark anlamlı bulundu (Şekil 12, $p < 0.05$). VPA grubu ile VPALa grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak VPALa grubunun daha etkin bir şekilde DDD sayısını azalttığı gözlemlendi (Şekil 12, $p < 0.05$). La grubu ile VPALa grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak fark anlamlı bulundu (Şekil 12, $p < 0.05$).

Şekil 12. VPA, La ve VPALa grupların ortalama DDD sayı değerleri



**VPA ve VPALa grupları karşılaştırıldığında $p < 0.05$

* La ve VPALa grupları karşılaştırıldığında $p < 0.05$

4.2. Kümülatif DDD Süresi Açısından Değerlendirme

Grupların EEG kayıtlarında bazal aktivite ve ilaç uygulama sonrası dikkate alındı. Gruplar arasında değerlendirildiğinde ilaç uygulama öncesi ortalama kümülatif DDD süresi istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken ($p > 0.05$), ilaç uygulama sonrası anlamlı bulundu (Tablo 7, $p < 0.05$).

Tablo 7. Diken-Dalga Deşarj (DDD) sürelerinin ilaç uygulama öncesi ve sonrası değerleri (Ortalama \pm SD)

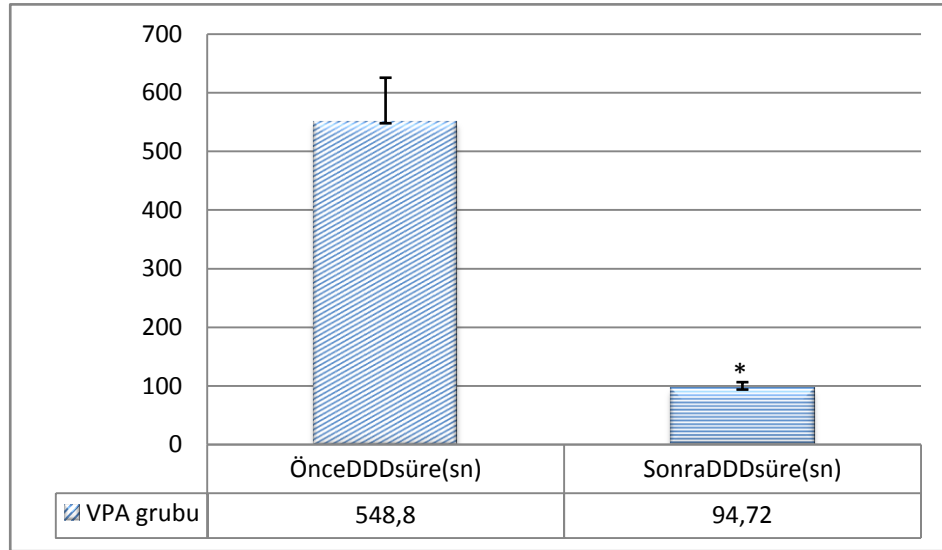
Gruplar	Bazal	Enjeksiyon	p
VPA	548,8 \pm 76,66	94,72 \pm 11,59	0.015
La	504,52 \pm 46,81	861,61 \pm 57,74	0.034
VPALa	574,11 \pm 83,38	30,71 \pm 5,06	0.009

4.2.1. Valproik Asitin Ortalama Kümülatif DDD Süresine Etkisi

VPA grubunda, bazal aktivite kaydında ortalama kümülatif DDD süresi 548.8 ± 76.65 sn olduğu tespit edildi. Valproik asit uygulama sonrası ortalama kümülatif DDD süresi anlamlı düzeyde 94.7 ± 11.59 sn'ye azaldığı görüldü (Tablo 7, Şekil 13, $p < 0.05$).

VPA grubunda, ortalama kümülatif DDD süresi bakımından Valproik asit uygulama öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmıştır ($p < 0,05$).

Şekil 13. VPA grubu ortalama kümülatif DDD süre değerleri.

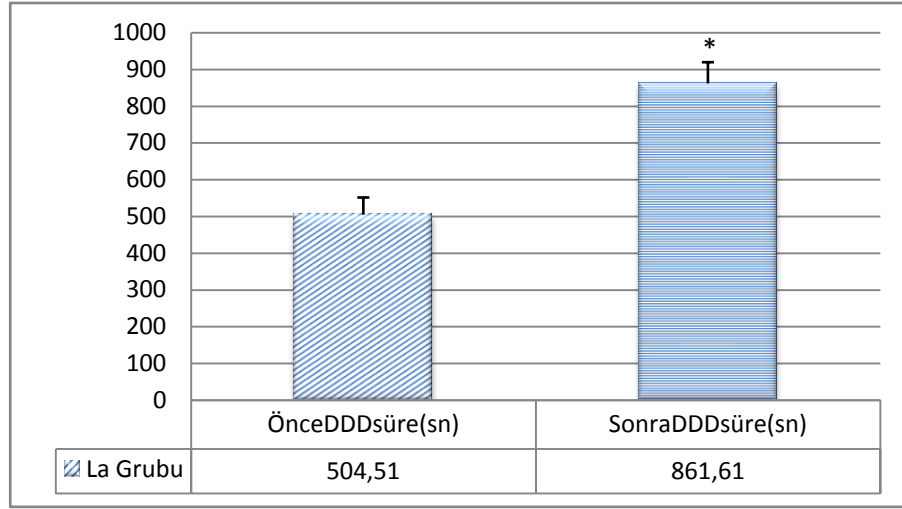


* İlaç uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

4.2.2. Nitrik Oksitin Ortalama Kümülatif DDD Süresine Etkisi

NO'nun DDD süresi üzerine etkisini araştırmak üzere L-arjinin intraperitoneal olarak uygulandı. Bazal aktivite kaydında Ortalama Kümülatif DDD Süresine etkisi 504.51 ± 46.81 sn olduğu L-arjinin enjeksiyon sonrası sayının $861,61 \pm 57.74$ sn'ye yükseldiği tespit edildi. L-arjinin enjeksiyonu sonrası kayıt değerleri, bazal aktivite kaydı değerleriyle karşılaştırıldığında Ortalama Kümülatif DDD Süresine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı görüldü (Tablo 7, Şekil 14, $p < 0.05$).

Şekil 14. La grubu ortalama kümülatif DDD süre değerleri.

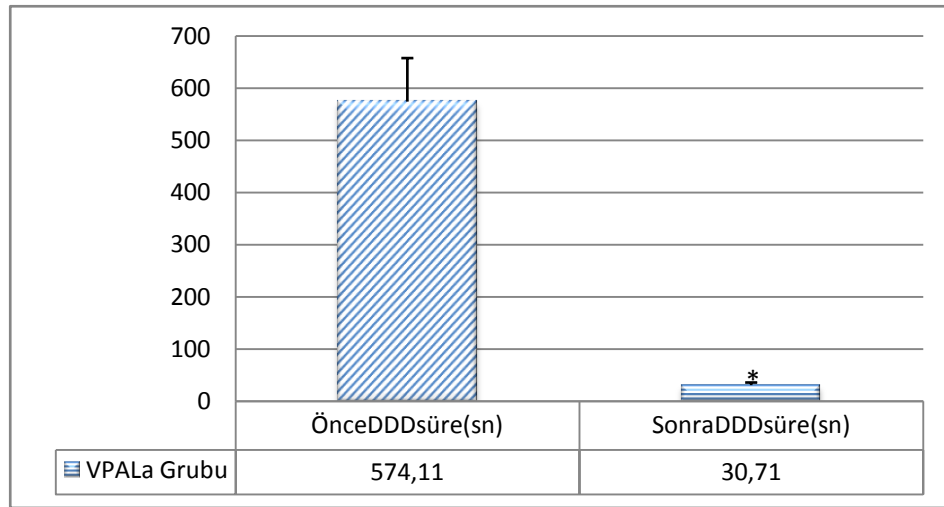


* İlaç uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

4.2.3. Valproik asit ve NO Kombine Uygulamasının Ortalama Kümülatif DDD Süresine Etkisi

VPALa grubunda, bazal aktivite kaydında ortalama kümülatif DDD süresinin 65.4 ± 13.79 sn olduğu tespit edildi. VPA'nin L-arjinin ile birlikte uygulanması ile ortalama kümülatif DDD süresinin 9 ± 1 sn'ye azaldığı tespit edildi. Bazal kayıt ve ilaçların uygulanması sonrası kayıt değerleri karşılaştırıldığında ortalama DDD sayısının istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 15, $p < 0.05$).

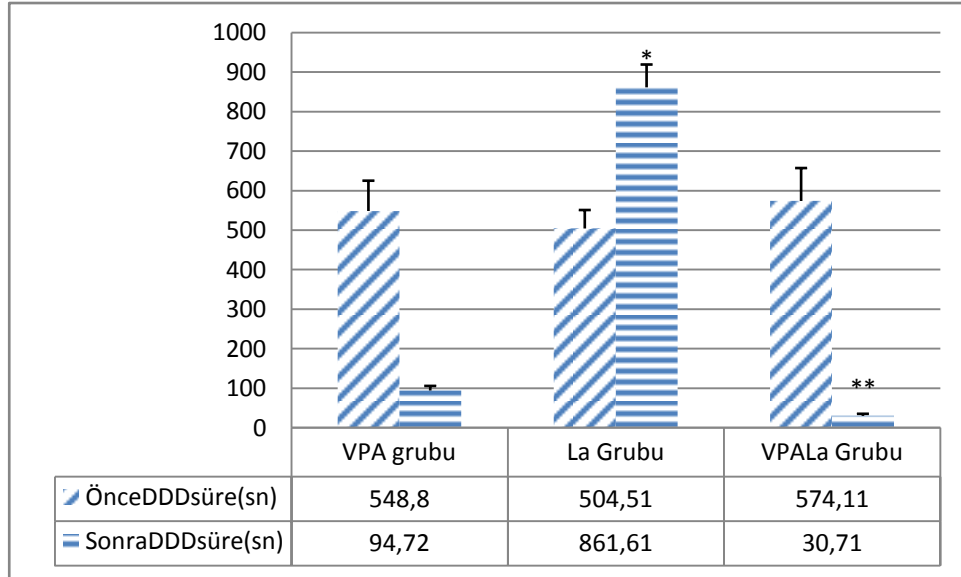
Şekil 15. VPALa grubu ortalama kümülatif DDD süre değerleri.



* İlaç uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında $p < 0.005$

Gruplar arası kümülatif DDD sürelerine bakıldığında; ilaç uygulama öncesi DDD süreleri VPA grubunda 548.8 ± 76.66 sn, La grubunda 504.52 ± 46.81 sn, VPALa grubunda 574.11 ± 83.38 olarak bulundu. İstatiksel açıdan ilaç uygulama öncesi DDD süre değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında fark anlamsız bulundu ($p > 0.05$). İlaç uygulama sonrasında ise DDD süreleri VPA grubunda 94.72 ± 11.59 sn, La grubunda 861.61 ± 57.74 sn, VPALa grubunda 30.71 ± 5.06 olarak bulundu. VPA grubu ile La grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu (Şekil 16, $p < 0.05$). VPA grubu ile VPALa grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak VPALa grubunun daha etkin bir şekilde DDD süresini azalttığı gözlemlendi (Şekil 16, $p < 0.05$). La grubu ile VPALa grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu (Şekil 16, $p < 0.05$).

Şekil 16. VPA, La ve VPALa grupların ortalamakümülatif DDD süre değerleri.



*VPA ve La grupları karşılaştırıldığında $p < 0.05$

**VPA ve VPALa grupları karşılaştırıldığında $p < 0.05$

4.3. Ortalama DDD Süresi Açısından Değerlendirme

Grupların EEG kayıtlarında bazal aktivite ve ilaç uygulama sonrası dikkate alındı. Gruplar arasında değerlendirildiğinde ilaç uygulama öncesi ortalama DDD süresi istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken ($p>0.05$), ilaç uygulama sonrası anlamlı bulundu (Tablo 8, $p<0.05$).

Tablo 8. Diken-Dalga Deşarj (DDD) ortalama sürelerinin ilaç uygulama öncesi ve sonrası değerleri (Ortalama \pm SD)

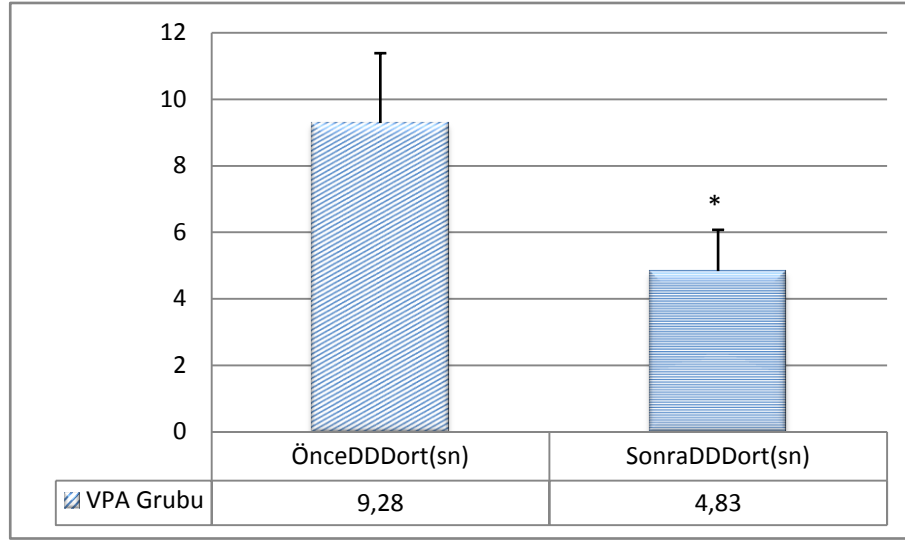
Gruplar	Bazal	Enjeksiyon	p
VPA	9,28 \pm 2,1	4,83 \pm 1,24	0.033
La	7,9 \pm 0,67	8,99 \pm 0,77	0.138
VPALa	9,09 \pm 2,34	3,41 \pm 0,4	0.024

4.3.1. Valproik Asitin Ortalama DDD Süresine Etkisi

VPA grubunda, bazal aktivite kaydında ortalama DDD süresi 9.28 \pm 2.87 sn olduğu tespit edildi. Valproik asit uygulama sonrası ortalama DDD süresi anlamlı düzeyde 4,83 \pm 1.23 sn'ye azaldığı görüldü (Tablo 8, Şekil 17; $p<0.05$).

VPA grubunda, ortalama DDD süresi bakımından Valproik asit uygulama öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,05$).

Şekil 17. VPA grubu ortalama DDD süre değerleri.

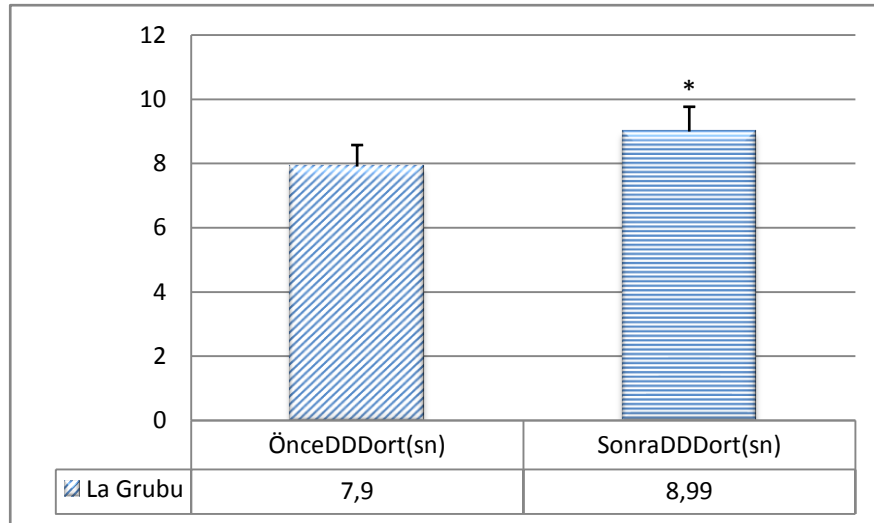


* İlaç uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

4.3.2. Nitrik Oksitin Ortalama DDD Süresine Etkisi

NO'nun ortalama DDD süresi üzerine etkisini araştırmak üzere L-arjinin intraperitoneal olarak uygulandı. Bazal aktivite kaydında Ortalama DDD Süresinin $7.90 \pm 0,67$ sn olduğu L-arjinin enjeksiyon sonrası 8.99 ± 0.77 sn'ye yükseldiği tespit edildi. L-arjinin enjeksiyonu sonrası kayıt değerleri, bazal aktivite kaydı değerleriyle karşılaştırıldığında Ortalama DDD Süresine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı görüldü (Tablo 8, Şekil 18, $p < 0.05$).

Şekil 18. La grubu ortalama DDD süre değerleri.

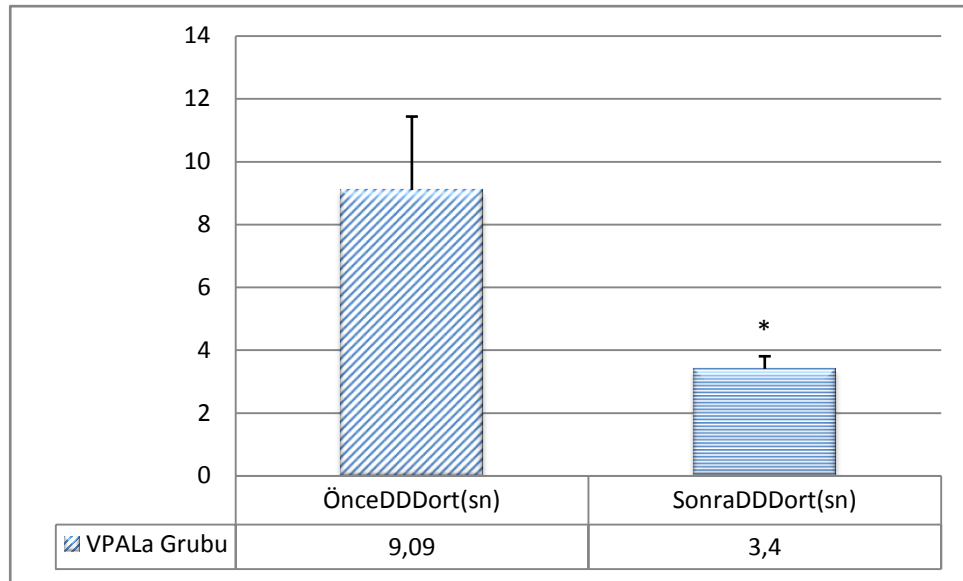


* İlaç uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında $p > 0.05$

4.3.3. Valproik asit ve NO Kombine Uygulamasının Ortalama DDD Süresine Etkisi

VPALa grubunda, bazal aktivite kaydında ortalama DDD süresinin 9.09 ± 2.35 sn olduğu tespit edildi. VPA'in L-arjinin ile birlikte uygulanması ile ortalama DDD süresinin 3.41 ± 0.40 sn'ye azaldığı tespit edildi. Bazal kayıt ve ilaçların uygulanması sonrası kayıt değerleri karşılaştırıldığında ortalama DDD süresinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı görüldü (Tablo 8) (Şekil 19, $p < 0.05$).

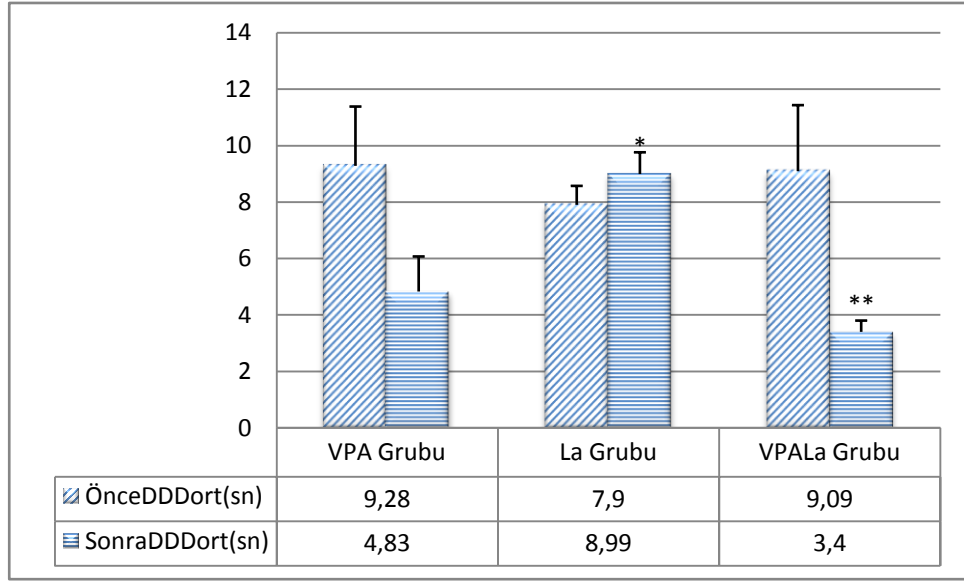
Şekil 19. VPALa grubu ortalama DDD süre değerleri.



* İlaç uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

Gruplar arası DDD ortalama sürelerine bakıldığında; ilaç uygulama öncesi DDD ortalama süreleri VPA grubunda 9.28 ± 2.1 sn, La grubunda 7.9 ± 0.67 sn, VPALa grubunda 9.09 ± 2.34 sn olarak bulundu. İstatistiksel açıdan ilaç uygulama öncesi DDD ortalama süre değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında fark anlamsız bulundu ($p > 0.05$). İlaç uygulama sonrasında ise DDD ortalama süreleri VPA grubunda 4.83 ± 1.24 sn, La grubunda 8.99 ± 0.77 sn, VPALa grubunda 3.41 ± 0.4 sn olarak bulundu. VPA grubu ile La grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu (Şekil 20, $p < 0.05$). VPA grubu ile VPALa grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak VPALa grubunun daha etkin bir şekilde DDD sayısını azalttığı gözlemlendi (Şekil 20, $p < 0.05$). La grubu ile VPALa grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu (Şekil 20, $p < 0.05$).

Şekil 20. VPA, La ve VPALa grupların ortalama DDD süre değerleri.



* VPA ve La grupları karşılaştırıldığında $p < 0.05$

** VPA ve VPALa grupları karşılaştırıldığında $p > 0.05$

5. TARTIŞMA

Epilepsi tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğünü ve hiçbir etnik fark, cinsiyet ayırımı ve yaş sınırı tanımadığını göstermektedir. Toplumun %1'ini etkileyen ve sonuçları insan hayatı ve yaşam kalitesini kötüleştiren önemli nörolojik bir hastalıktır (3,4). Deneysel modeller kullanılarak hem daha rasyonel bir tedavi yolu aranmakta hem de epilepsinin fizyopatolojik temelleri hakkında daha ileri bilgiler elde edilmektedir (102).

Deneysel epilepsinin birçok modeli vardır (102). Absans epilepsinin patogenezini ya da farmakolojik profilini aydınlatmada gerek genetik gerekse kimyasal ajanlarla oluşturulan bir çok model kullanılmaktadır. Absans tipi konvülsif olmayan nöbet kriterlerini taşıyan ve en çok kullanılan deneysel modeller arasında, spontan diken-ve-yavaş dalga deşarjlı genetik hayvan modelleri olan WAG/Rij (Wistar albino Glaxo-Rijswijk) ve GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) suşu sıçanlar yer almaktadır. GAERS ve WAG/Rij suşu genetik modeller, insandaki absans epilepsisinin nörofizyolojik, farmakolojik ve davranışsal özelliklerini bir arada bulundurmaktadır (7, 8).

Sunulan bu çalışmada, WAG/Rij cinsi erkek sıçanlara VPA ve Nitrik oksit öncülü L-arjinin uygulanarak absans epilepside gözlenen Diken-ve-yavaş dalga deşarjların nasıl değişim gösterdiği belirlendi. Ayrıca AEİ olan VPA ile NO'in kombine uygulanması ile DDD'ler üzerinde nasıl bir etkisi olduğu araştırıldı.

5.1. VPA'nın DDD Aktivitesi Üzerine Etkisi

VPA 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).

WAG/Rij sıçanlarda yapılmış olan çalışmada Valproik asit ve etosüksimid uygulamanın DDD'ler üzerinde azaltıcı etkisi gösterilmiştir (103). 128 absans epilepsili hasta üzerinde yapılan çalışmada, VPA'nın uzun süreli kullanımı sonucunda etkinliği

yüksek bulunmuştur (104). VPA ve Lamotrijin uygulanan absans epilepsili sıçanlarda nöbetleri azalttığı gösterilmiştir (105). Çalışmamızda da uyguladığımız VPA'nın WAG/Rij sıçanda gözlenen DDD'lerin frekansı, kümülatif süresi ve ortalama süresi üzerinde yapılan çalışmalara paralel olarak azaltıcı etkisi gösterilmiştir. VPA'nın antiepileptik etkisini GABA miktarını artırarak gösterdiği düşünülmektedir (106). Bu artış özellikle substantia nigra bölgesinde tespit edilmiştir (107). GABA düzeylerinde artışa sebep olan faktör, VPA'nın 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. Mesela kronik olarak VPA verilen sıçanlarda yapılan manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarında beyindeki GABA miktarının azaldığı tespit edilmiştir (108).

VPA'nın absans nöbetleri kötüleştirmediği de bildirilmiştir. VPA monoterapisinde olan absans epilepsili 141 hastanın sekizinde nöbet kötüleşmesi gözlenmiş; bunların beşinde ilaç tekrar denendiğinde aynı sonuç ortaya çıkmıştır (109). Ancak, Hirsch ve Genton'un literatürü tarayarak yaptıkları bir değerlendirmede, VPA'nın bu tür bir paradoksal nöbet artırıcı etkisinin çok düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

5.2. Nitrik Oksit'in DDD Aktivitesi Üzerine Etkisi

Gaz yapıda atipik bir nörotransmitter olduğu kabul edilen NO, sinir, sindirim, solunum, immün, kardiyovasküler ve ürogenital sistemlerde yaygın olarak bulunmakta ve çok çeşitli fizyolojik ve patolojik olayda rol oynamaktadır. Özellikle sinaptik plastisite, öğrenme, septik şok, hipertansiyon, inme, epilepsi ve nörotoksisite aracılık ettiğini gösteren çalışmalar vardır (78, 110).

NO'nin epilepside oynadığı rol halen pek çok çalışmanın konusudur. Santral sinir sisteminde bu derecede etkinliği olan bir maddenin epilepsi patogenezi üzerindeki rolünün olabileceği fikri pek çok çalışmaya temel olmuştur. Bazı çalışmalar NO'nün prokonvulsan olduğunu gösterirken, bazı çalışmalar tam aksini iddia etmektedir.

NO'in uyarıcı aminoasitlerle oluşturulan epileptiform deşarjların oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (80, 81). Postsinaptik membranda N-metil D-aspartat (NMDA) tipi reseptörün aktiflenmesi içeriye kalsiyum girişine sebep olur. Kalsiyum / Kalmodulin kompleksi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini uyarır. Sıçanlarda prepiriform korteksin derinliklerine uygulanan NMDA, epileptiform nöbetlere yol açmaktadır. NMDA verilmesinden önce NMDA antagonisti uygulanan hayvanlarda bu aktivite baskılanmaktadır. NMDA reseptör aktivasyonundan önce NO sisteminin baskılanmasında benzer sonuç doğurmaktadır. Ancak epileptiform aktivitenin başlamasından sonra uygulanan NO, herhangi bir etki göstermemiştir (80).

Prepiriform kortekse mikroenjeksiyon yoluyla verilen NMDA veya kainik asit sonrasında oluşan epileptiform aktiviteyi L-arjinin artırmıştır. L-arjininle birlikte bir NOS inhibitörü olan L-NAME verilmesi, L-arjininin bu etkisini ortadan kaldırmıştır. Aynı bölgeye, bir NO vericisi olan SNP (5-20 nmol) uygulanması ise yine epileptiform aktiviteye neden olmuştur. Metilen mavisi (20 nmol) uygulanması ise SNP'nin etkisini ortadan kaldırmıştır (81).

NO'in epileptiform aktiviteye etkisi ile ilgili bir dizi çalışma, kokainin toksik ve konvulsif etkileri ile NOS inhibitörlerinin ilişkisi bağlamında çalışılmıştır (111). Farelere 7 gün boyunca günde 45 mg/kg (i.p.) kokain verilmesine bağlı olarak epileptik nöbetler ortaya çıkmış ve bu nöbetlerin şiddeti yedinci günde artış göstermiştir. Kokainden önce NOS inhibitörleri L-NAME (100 mg/kg, i.p.) ve NG-L-Arjinin (25mg/kg/gün,i.p.) verilmesi, kokaine bağlı konvülsiyonları önlemiştir.

PTZ ile indüklenmiş epileptiform aktiviteye NO'in etkisine bakılan bir çalışmada L-NAME epileptiform aktiviteyi azaltmıştır (112). Çalışmamızda NO donörü olan L-arjinin uygulaması absans epilepsinin genetik modelinde Diken-Dalga Deşarj (DDD) sayı ve süresini literatüre uyumlu olarak anlamlı artırmıştır.

NO'nun prokonvulsan olabileceğine dair bu çalışmaların yanında antikonvulsan etkilerine dair çalışmalardaliteratürde mevcuttur (77, 79, 86, 87, 88).

Absans epilepsi ile NO arasındaki ilişki hakkında çok az bilgi vardır, NO talamokortikal nöronlarda spontan aktiviteyi baskılamıştır (113). Bu etkinin absans epilepsi bakımından önemli olduğu bildirilmiştir (86,114). NOS inhibitörü L-

NAME'nin periferden verilmesi (7,5-60 mg/kg, i.p) diken-dalga sayısını artırmış ancak sürelerini etkilememiştir (114). NOS inhibitörleri veya NO vericiler doğrudan doğruya beyine verildiğinde (i.c.v) tam tersi bir etki görülmüştür(114). Yani, NO ve NOS inhibitörleri aynı modelde uygulanan doza (116) ve verildikleri yere bağlı olarak üzere hem anti hemde prokonvulsan etki gösterebilmiştir. NO'nun antikonvulsan bir madde olduğunu bildiren özellikle absans epilepsi deneysel modeli olan WAG/Rij ırkı sıçanda yapılan bu çalışmalarda NO ile ilişkili sonuçların açıklanması için bazı faktörlerin etkisine dikkat çekmek gerekmektedir. Bu farklılığı ortaya çıkaran faktörler; deney gruplarımızda kullandığımız denek sayısı, WAG/Rij ırkı sıçanlarda yaşla birlikte Diken-Dalga Deşarj (DDD) sayısında, süresinde artış görülmesi, NO sistemi ile ilgili kullanılan maddelerin farklılığı, uygulama dozundaki farklılıklar, deney şartlarının oluşturabileceği kaçınılmaz farklılıklar olarak sıralanabilir.

NO'nun deneysel epilepsi modellerinde ortaya çıkan bu paradoksal etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için deney koşullarının iyileştirilmesi, denek sayısının artırılması ve NO donörüyle birlikte NO inhibitörlerinin uygulanmasının daha anlamlı sonuçlar elde etmeye katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Deney hayvanlarında in-vivo çalışmaların bilimsel kısıtlılıkları vardır. Bu nedenle bu deneyleri hücre ve hücre gruplarında yapmak literatürdeki ilişkili sonuçları ortadan kaldırılabılır. Ayrıca elektrofizyolojik ve elektrokimyasal çalışmalar, epilepsinin fizyopatolojisinde NO'nun yeri ve etki mekanizmasının aydınlatılmasında yardımcı olabilir.

5.3. NO ve VPA Kombine Uygulamasının DDD Aktivitesi Üzerine Etkisi

Literatürde deneysel absans epilepsi modelinde NO'nun VPA ile kombine kullanımının DDD üzerine etkisini gösteren çalışmaya rastlanılmadı. Çalışmamızda VPA tedavi ile L-arjinin kombine uygulandığında DDD frekansı, toplam süresi azalmıştır. Bu sonuç VPA tedavi ile karşılaştırıldığında L-arjininin tedavinin etkinliğini artırdığı bulunmuştur.

Paul V. ve Ekambaram P. nin çalışmasında, NO ve GABA konsantrasyonu, veGABA'yı yıkan bir enzim olan GABA-transaminaz aktivitesi bir NO vericisi olan sodyum nitroprussid alan ratların beyinlerinde ölçülmüştür. Sodyum nitroprussid etkisi tek başına ve GABA etkinleştirici bir antiepileptik olan fenobarbitonla birlikte PCT ile indüklenmiş nöbete karşı verildiğinde değerlendirilmiştir. Sonuçta sodyum

nitroprussidenden (2.5 mg/kg) salınan NO'nun GABA-T aktivitesini inhibe ederek GABA konsantrasyonunda bir artışa neden olduğu ve fenobarbitonun etkisine ek bir antikonvülzan etki gösterdiği bildirilmiştir. Ama daha yüksek dozlarda sodyum nitroprussidten (5.0 mg/kg) salınan NO artışının ise herhangi bir antikonvülzan etkinliği olmadığı da görülmüştür.

Farklı epilepsi modellerinde yapılan çalışmalarda NO'in AEİ'lar ile kombine uygulanmasının prokonvulsan olduğu ya da herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Borowicz ve ark, NOS inhibitörü olan 7-Nitroindazole'ın (7-NI) farelerde maximal elektroşokla indüklenmiş nöbetlere karşı fenobarbitalin (PB) antikonvülzan etkinliğini arttırdığını bildirmiştir. Aynı çalışmada karbamazepin (KBZ), difenilhidantoin (DFH) ve valproatın (VPA) antikonvülzan etkinliğinde bir değişikliğe neden olmadığı da gösterilmiştir. 7-NI beyindeki NO düzeyini azaltır ve bu da antikonvülzan etkinliğinin bir nedeni olabilir. Yine de bir NO vericisi olan L-Arg'in 7-NI'nın PB üzerindeki etkisine bir katkısı yoktur. Dolayısıyla 7-NI'nın PB'in antikonvülzan etkisinde rol oynadığı şüphelidir (119).

AEİ'nın amigdala-kindled nöbetlere yönelik antikonvülzif etkilerine 7-NI'nın etkileri yine Borowicz ve ark. tarafından çalışılmıştır. 7-NI'nın, KBZ ve PB'in etkin olmayan dozlarıyla bile birlikte uygulandığında kindled nöbetlerin süre ve şiddetini azalttığı; VPA, DFH ve Klonazepam (KLO) ile birlikte ise herhangi bir olumlu etki saptanmadığı bildirilmiştir. Yine PB ve KBZ ile görülen olumlu etkinin NO aracılı olmadığı ve L-arjinin ile geri döndürülemediği gösterilmiştir.

VPA'nın genetik absans epilepsi modelinde etkin bir antiepileptik olduğu önceki çalışmalarla tutarlı olarak sunulan çalışmamızda da görülmektedir. Biyolojik olaylardaki bir çok önemli rolleri son yıllarda yapılan çalışmalar ile çok daha fazla aydınlatılan serbest radikal Nitrik Oksit (NO), absans epilepsili sıçanları prokonvulsan olarak etkilerken, VPA ile birlikte verildiğinde tedavi edici yönde etki göstermiştir. Prokonvulsan etkisi muhtemelen NO'nın presinaptik glutamerjik nöronlara retrograd taşınımı ile glutamat salınımı üzerine bir pozitif feed-back yapmasından kaynaklanabilir. Daha önce NO ile yapılan Patch-clamp çalışmalarında, NO'nın IP3 yoluna etki ederek hücre içi Ca^{+2} düzeylerini olasılıkla azalttığı, HCN kanalları üzerinden depolarize edici akımları engellediği ayrıca NMDA akımlarını bloke

edebildiği yönünde bilgiler verilmiştir. Bunun yanı sıra VPA'nın da NMDA tipi Glutamat reseptörleri tarafından tetiklenen nöronal uyarılabilirliği azalttığı bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, NO'in VPA ile birlikte verildiği grupta antikonvulsan etki göstermesinin mekanizması, NO'in sayılan anti-depolarize edici özellikleri ile birlikte VPA'nın bu etkisini kuvvetlendirmiş olabileceğidir. Sonuçta NO, ikili bir rol oynamıştır. Gelecekte yapılacak daha ileri düzeydeki çalışmaların da katkısı ile VPA ve L-arg'in birlikte verilmesi absans epilepsili hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olabilir.

Sunduğumuz çalışmada elde ettiğimiz bulgular, NO'in tek başına uygulanmasının prokonvulsan olduğunu ifade eden literatür bilgileriyle uyumludur. VPA gibi bir AEİ ile kombine uygulanmasının NO'in antikonvulsan olduğunu yada AEİ etkinliğini artırdığını ifade eden literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda NO ile ilişkili sonuçlar NO'in ortamın fizyokimyasal özelliklerine göre farklı özellikler alabilen moleküler yapısı genellikle üç farklı yükseltgenme-indirgenme (redox) durumundabulunabilir. NO, bu üç moleküler durum sayesinde farklı tepkimelere girebilir ve farklı fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerde rol oynayabilir. Azot monoksit (kaynak form; NO), indirgenmiş NO(NO⁻) süperoksit radikalleri ile tepkimeyerek peroksinitrit oluşumuna neden olur. Son derece aktif bir radikal olan bu ürünün tetikleyeceği tepkimeler, sinir hücrelerinde ölüm ile sonuçlanandurumlar ortaya çıkmasına sebep olabilir (78). Nitrosonium iyonu (okside form; NO) NMDA reseptörlerinin thiol grupları ile tepkimeye girerek hücre içine kalsiyumakışını durdurur ve böylece sinaptik iletiyi engeller (97). Böylece NO inhibitör bir etki ortaya koymuş olur.

Bu farklı moleküler durumlar ve bunların zıt etkilerinin de rol oynadığı bir mekanizmanın varlığı sayesinde, epilepsi, nörotoksisite ve öğrenme çalışmaları gibi birçok farklı alanda NO'nun farklı etkilerinin ve çelişkili sonuçların ortaya çıkması olağankarşılanmıştır (78, 97).

Sonuç olarak bu çalışmada VPA'nın absans epilepsi genetik modellerinde etkin bir antiepileptik olduğu bulunmuştur. Nitrik oksit absans epilepsili sıçanları prokonvulsan olarak etkilerken, VPA ile tedavi edilen absanslılarda tedavi etkinliğini artırma şeklinde ikili bir rol oynamıştır.

KAYNAKLAR

- [1] Fisher, R.S. , van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J Jr., (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 46(4):470-2.
- [2] Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji Oğul E (ed) (1996). Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa; 171-188.
- [3] ILAE Commission Report (1997). The epidemiology of the epilepsies:Future directions. *Epilepsia*. 38(5):614-618.
- [4] de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharuca N, ve ark (1997). Epilepsy in the tropics:I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*. 37:1121-1127.
- [5] Crunelli, V. , Leresche N. (2002) Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci*. 3(5), 371-82.
- [6] Panayiotopoulos, C. (1997). Absence epilepsies. In *Epilepsy: a comprehensive textbook*. ed. Engel, J. & Pedley, T.A. pp. 2327–46. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- [7] Marescaux, C., Vergnes, M., Depaulis, A. (1992) Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *J Neural Trans, Suppl* 35:37-69.
- [8] 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.
- [9] Hrnčić D. , Rasić-Marković A., Krstić D., Macut D. , Đurić D., Stanojlović O. (2010) The Role of Nitric Oxide in Homocysteine Thioloactone-Induced Seizures in Adult Rats. *Cell Mol Neurobiol*. 30:219–231.
- [10] Bora İ., Yeni N., Gürses C. (2008). Epilepsi. *Nobel Tıp Kitabevi Ankara*. 3-10.
- [11] Engel, J. (2001). *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F.A. Davis Company.
- [12] Gale, K. (1988). Progression and generalization of seizure discharge: anatomical and neurochemical substrates. *Epilepsia*. 29 Suppl 2:15-34.

- [13] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 34:453-468.
- [14] Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, ve ark (1996). Incidence and prevalence of epilepsy in rural Iceland. *Epilepsia*. 37:951-955.
- [15] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 32:429-445.
- [16] De la Court A, Brteler MMB, Meinardi H, ve ark (1996). Prevalence of epilepsy in the elderly: The Rotterdam Study. *Epilepsia*. 37:141-147.
- [17] 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.
- [18] Hauser, W.A. (1997). Incidence and prevalence. İçinde: Engel JJr & Pedley TA (eds) *Epilepsy – A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 47-58.
- [19] Dreifuss, F. (1990). The epilepsies: clinical implications of the international classification. *Epilepsia*. 31(Suppl. 3), 3-10.
- [20] Berger, H. (1929). Über das Elektroenkephalogram des Menschen. *Arch. f. Psychiat.* 87:527-70
- [21] Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessel, T.M. (Eds) (2000). *Principles of Neural Science*, 4/E, McGraw-Hill, New York.
- [22] Andreassi, J.L. (2000). *Psychophysiology Human Behavior and Physiological Response*. Fourth Ed., Lawrence Erlbaum Associates.
- [23] 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.
- [24] 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, 2046-2052.

- [25] 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, 165-177.
- [26] Basar, E.;Basar-Eroglu, C.;Karakas, S. & Schurmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol*, 39, 241-248.
- [27] Nayak, A., Roy, R.J., Sharma, A. (1994) Time-frequency spectral representation of the EEG as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Annals of Biomedical Engineering*, 22, 501-513.
- [28] 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.
- [29] Thomas, P., Beamanoir A., Genton. P, ve ark (1992). “De novo” absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology*. 42:104-110.
- [30] Marini, C., Scheffer, I., Crossland, K. (2004). Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia*. 45:467–478.
- [31] Avoli, M. and Gloor, P. (1982). Interaction of cortex and thalamus in spike and wave discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Exp Neurol*, 76, 196–217.
- [32] Avanzini G., Panzica F., de Curtis M. (2000). The role of the thalamus in vigilance and epileptogenic mechanisms. *Clin Neurophysiol*. 111 (Suppl 2), 19-26.
- [33] Meeren, H.K., Pijn, J.P. van Luijckelaar, E.L., Coenen, A.M., Lopes da Silva, F.H. (2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci*, 22, 1480–95.
- [34] Penfield, W.G., Jasper, H.H. (1954). *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little Brown & Co. Boston, MA.
- [35] Gloor, P. (1969). Neurophysiological bases of generalized seizures termed centrencephalic. In: Gaustaut, H., Jasper, H.H., Bancaud, J.,

Waltregny, A.(Eds.), *The Physiopathogenesis of the Epilepsies*. Charles C. Thomas, Springfield, IL, pp.209-236.

- [36] Gloor, P., (1979). Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. The 1977 William G. Lennox Lecture, American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 20, 571–588.
- [37] Gloor, P., Pellegrini, A., Kostopoulos, G.K. (1979). Effects of changes in cortical excitability upon the epileptic bursts in generalized penicillin epilepsy of the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 46: 274–289.
- [38] Meeren, H.K., van Luijckelaar, E.L.J.M., Lopes da Silva, F.H., Coenen, A.M. (2005). Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Archives of Neurology*. 62: 371–376.
- [39] 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.
- [40] Vergnes, M., Marescaux, C. (1992). Cortical and thalamic lesions in rats with genetic absence epilepsy. *J Neuro.l Transm*. 35:71-83.
- [41] Avanzini, G., Vergnes, M., Spreafico, R., Marescaux, C. (1993). Calcium-dependent regulation of genetically determined spike and waves by the reticular thalamic nucleus of rats. *Epilepsia*, 34:1-7.
- [42] Vergnes, M., Marescaux, C., Micheletti, G., Depaulis, A., Rumbach, L., Warter, J.M. (1984). Enhancement of spike and wave discharges by GABA-mimetic drugs in rats with spontaneous petit-mal-like epilepsy. *Neurosci Lett*. 44:91-4.
- [43] Danober, L., Deransart, C., Depaulis, A., Vergnes, M., Marescaux, C. (1998). Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol*. 55:27-57.
- [44] Bouwman, B.M., van Rijn, C.M. (2004). Effects of levetiracetam on spike and wave discharges in WAG/Rij rats. *Seizure*. 13:591-4.

- [45] Sabers, A., Møller, A., Scheel-Krüger, J., Mouritzen Dam, A. (1996). No loss in total neuron number in the thalamic reticular nucleus and neocortex in the genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *Epilepsy Res.* 26(1):45-8.
- [46] van de Bovenkamp-Janssen, M.C., Akhmadeev, A., Kalimullina, L., Nagaeva, D.V., van Luijtelaar, E.L., Roubos, E.W. (2004). Synaptology of the rostral reticular thalamic nucleus of absence epileptic WAG/Rij rats. *Neurosci Res.* 48(1): 21-31.
- [47] Panayiotopoulos, C.P. (2005). Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia.* 46 (Suppl 9):1-6.
- [48] Blume, W.T., Lemieux, J.F. (1988). Morphology of spikes in spike-and-wave complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 69:508–515.
- [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] Pinault, D. (2004). The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Brain Res Rev.* 46:1-31.
- [52] Steriade, M., Amzica, F.(2003). Sleep oscillations developing into seizures in corticothalamic systems. *Epilepsia.* 44 (Suppl) 12:9-20.
- [53] 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.
- [54] Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A (2004): Epilepsi. In: Öge A. E (edt): *Nöroloji Ders Kitabı.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. Pp 295-304.
- [55] Eşkazan E: Antiepileptik İlaçlar. In: Bora İ, Yeni N, Gürses C (edt).(2008). *Epilepsi.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. pp:595-607.
- [56] Brodie MJ, French JA (2000).: Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet.* 356: 323-329.
- [57] Gugler R, Von Unruh G (1980). Clinical pharmacokinetics of valproic acid. ADIS pres Australasia Pty Ltd. *Clinical Pharmacokinetics* 5. 67-83.
- [58] Brodie MJ, Schachter SC (2002). *Epilepsi.*36-37.

- [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). Hepatics 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*, Jan 25; Vol.84 (1A) : 34-41.
- [65] Moncada, S.; Palmer, R. M. & Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 43, 109-142.
- [66] Nathan, C. (1992). Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *Faseb J*, 6,3051-3064.
- [67] Deutch AY, Roth RH (1999). Neurotransmitters. In: Zigmond ve ark. (Editörler). *Fundamental Neuroscience*, Academic Pres, New york pp. 193–237.
- [68] Toda, N. & Herman, A. G. (2005). Gastrointestinal function regulation by nitrergic efferent nerves. *Pharmacol Rev*, 57, 315-338.
- [69] Araujo, M. & Welch, W. J. (2006). Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 15, 72-77.
- [70] Bronte, V. & Zanovello, P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol*, 5, 641-654.
- [71] Roberts, J. D., Jr.;Fineman, J. R.;Morin, F. C., 3rd;Shaul, P. W.;Rimar, S.;Schreiber, M. D.; Polin, R. A.;Zwass, M. S.;Zayek, M. M.;Gross, I.;Heymann, M. A. & Zapol, W. M. (1997). Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med*, 336, 605-610.

- [72] Salas, E.; Amado, J. A.; Sanchez de Vega, M. J.; Poveda, J. J. & Berrazueta, J. R. (1997). Impaired vascular smooth muscle nitric oxide-dependent relaxation in human coronary arteries from "transplanted heart vasculopathy". *Arch Inst Cardiol Mex*, 67, 11-16.
- [73] Chartrain, N. A.; Geller, D. A.; Koty, P. P.; Sitrin, N. F.; Nussler, A. K.; Hoffman, E. P.; Billiar, T. R.; Hutchinson, N. I. & Mudgett, J. S. (1994). Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem*, 269, 6765-6772.
- [74] Marsden, P. A.; Heng, H. H.; Scherer, S. W.; Stewart, R. J.; Hall, A. V.; Shi, X. M.; Tsui, L. C. & Schappert, K. T. (1993). Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem*, 268, 17478-17488.
- [75] Marangoz, C. (1996). Nitrik oksit ve deneysel epilepsi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 13, 165–183.
- [76] Mollace, V., Bagetta, G., Nistico, G. (1991). Evidence that L-arginine possesses proconvulsant effects mediated through nitric oxide. *NeuroReport*. 2, 269–272.
- [77] Marangoz, C., Ayyıldız, M., Açar, E. (1994). Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *NeuroReport*. 5, 2454–2456.
- [78] Marangoz, C. (1996). Nitrik oksit ve deneysel epilepsi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 13, 165–183.
- [79] Marangoz, C., Bagirici, F. (2001). Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Jpn J Pharmacol*. 86, 297–301.
- [80] De Sarro G, Di Paola ED, De Sarro A, Vidal MJ (1991). Role of nitric oxide in the genesis of excitatory amino acid-induced seizures from the deep prepiriform cortex. *Fundam Clin Pharmacol*. 5(6):503–11.
- [81] De Sarro G, Di Paola ED, De Sarro A, Vidal MJ (1993). L-arginine potentiates excitatory amino acid-induced seizures elicited in the deep prepiriform cortex. *Eur J Pharmacol*. 230(2):151–158.
- [82] Mülsch A, Busse R, Mordvintcev PI, Vanin AF, Nielsen EO, Scheel-Krüger J, Olesen SP (1994). *Neuroreport*. 5(17), 2325–8.

- [83] Kaputlu I, Uzbay T (1997). L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain Res.* 753, 98–101.
- [84] Gupta RC, Dettbarn WD (2003). Prevention of kainic acid seizures-induced changes in levels of nitric oxide and high-energy phosphates by 7-nitroindazole in rat brain regions. *Brain Res* 981,184–192.
- [85] Kato N, Sato S, Yokoyama H, Kayama T, Yoshimura T (2005). Sequential changes of nitric oxide levels in the temporal lobes of kainic acid-treated mice following application of nitric oxide synthase inhibitors and phenobarbital. *Epilepsy Res* 65,81–91.
- [86] Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchia C, Plotkine M, Boulu RG (1993). Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport.* 1993, 4, 444–446.
- [87] Ayyıldız M, Yıldırım M, Ağar, E (2007) The involvement of nitric oxide in the anticonvulsant effects of alpha-tocopherol on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Res.* 73, 166–172
- [88] Yang S., Cox C (2007). Modulation of inhibitory activity by nitric oxide in the thalamus. *J Neurophysiol* 97, 3386–3395.
- [89] Przegalinski, E., Baran, L., Siwanowicz, J. (1994). The role of nitric oxide in the kainate-induced seizures in mice. *Neurosci. Lett.* 170, 74–76.
- [90] Bagetta G, Iannone M, Palma E, Rodinò P, Granato T, Nisticò G (1995). Lack of involvement of nitric oxide in the mechanisms of seizures and hippocampal damage produced by kainate and ouabain in rats. *Neurodegeneration.* 4, 43–49.
- [91] Rigaud-Monet, A.S., Heron, A., Seylaz, J., Pinard, E. (1995). Effect of inhibiting NO synthesis on hippocampal extracellular glutamate concentration in seizures induced by kainic acid. *Brain Res.* 673, 297–303.
- [92] Del-Bel EA, Oliveira PR, Oliveira JAC, Mishra PK, Jobe PC and Garcia-Cairasco N (1997). Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models. *Braz J Med Biol Res* 30, 971–979.

- [93] Itoh K, Watanabe M (2009). Paradoxical facilitation of pentylenetetrazole-induced convulsion susceptibility in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Neuroscience*. 159, 735–743.
- [94] Canan S, (2004). Nitrik Oksit Ve Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Deneysel Epilepsideki yeri. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun.
- [95] Yıldırım, M., (2005). Deneysel Epilepside Nitrerjik Ve Purinerjik Sistemlerin Etkileşimi. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun.
- [96] Garthwaite, J. (1991). Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci*,14, 60–67.
- [97] Lipton SAJS, Choi Y-B, Pan Z-H, Lei SZ, Cho H-SV, Sucher NJ, Loscalzo J, Singel DJ, and Stamler (1993). A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*, 364, 626–632.
- [98] Bonavida B (2010). Nitric Oxide (NO) and Cancer, *Cancer Drug Discovery and Development*, Springer Science+Business Media. 1st Ed., 250 p
- [99] Przegaliniski E, Baran L, Siwanowicz J. (1994). The role of nitric oxide in the kainate-induced seizures in mice. *Neurosci Lett*. 170: 74-76.
- [100] 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.
- [101] Midzyanovskaya, I., Strelkov, V., Rijn, C., Budziszewska, B., van Luijtelaar, E., Kuznetsova G. (2006). Measuring clusters of spontaneous spike-wave discharges in absence epileptic rats. *J Neurosci Methods*. 154:183-9.
- [102] Marangoz, C. (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 14, 147–186.

- [103] 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(2-3):181-9.
- [104] 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(1):141-155.
- [105] Huang TS, Zhu JL, Li B, Hu Y, Chen L, Liao JX (2009). Valproic acid versus lamotrigine as a monotherapy for absence epilepsy in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*.11(8): 653-5.
- [106] Johannessen, C. U. & Johannessen, S. I. (2003). Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev*, 9, 199-216.
- [107] Loscher, W. (1999). Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol*, 58, 31-59.
- [108] 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.
- [109] Lerman-Sagie T, Watemberg N, Kramer U, Shahar E, Lerman P. Absence seizures aggravated by valproic acid. *Epilepsia* 2001;42:941-3.
- [110] Bredt DS (1999). Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. *Free Radic Res. Dec*;31(6):577–596.
- [111] Itzhak, Y. (1993). Nitric oxide (NO) synthase inhibitors abolish cocaine-induced toxicity in mice. *Neuropharmacology*, 32, 1069-1070.
- [112] Osonoe, K.,Mori, N., Suzuki, K. & Osonoe, M. (1994). Antiepileptic effects of inhibitors of nitric oxide synthase examined in pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *Brain Res*, 663, 338-340.
- [113] Pape HC, Mager R. (1992). Nitric oxide controls oscillatory activity in thalamo-Cortical neurons. *Neuron*. 9:441-448.
- [114] Przewlocka B, Lason W, van Luijtelaar G, Coenen T, Przewlocki R.(1996). Theroleof nitric oxide in genetic model of absence epilepsy in rats. *Neurosci Res Com*. 18:125-131.

- [115] Rundfeldt C, Koch R, Richter A, Mevissen M, Gerecke U, Loscher W. (1995). Dose-dependent anticonvulsant and proconvulsant effects of nitric oxide synthase inhibitors on seizure threshold in a cortical stimulation model in rats. *EurJPharmacol.* 274:73-81.
- [116] Borowicz K., Sobieszek G., Luszczki J (2007). Interactions between zonisamide and conventional antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock test model. *European Neuropsychopharmacology* 17, 265 – 272.
- [117] Yokoi, I.;Kabuto, H.;Habu, H. & Mori, A. (1994). alpha-Guanidinoglutaric acid, an endogenous convulsant, as a novel nitric oxide synthase inhibitor. *J Neurochem*, 63, 1565-1567.
- [118] Jayakumar AR, Paul V (1999). Effects of L-arginine on picrotoxin-induced increase in brain ammonia concentrations and convulsions in rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* Oct;43(4):479-85.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı	Bedri Selim BENEK
Doğum Yeri ve Tarihi	Erzurum, 1985
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bolu.
E-posta	selimbenek@yahoo.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Şanlıurfa ÇEAŞ Anadolu Lisesi, 2003
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2009
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2013

İş Tecrübesi

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. Arş. Gör. 2012-....