



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

**GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD 1 AGONİSTİ
EKSENATİDİN SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE
OLUŞTURULAN AKUT EPİLEPSİ MODELİNDE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayşegül YILDIZ

**Samsun
Haziran-2018**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

**GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD 1 AGONİSTİ
EKSENATİDİN SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE
OLUŞTURULAN AKUT EPİLEPSİ MODELİNDE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayşegül YILDIZ

Danışman

Doç. Dr. Aydın HİM

Samsun

Haziran-2018

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ayşegül YILDIZ tarafından Doç. Dr. Aydın Him Danışmanlığında hazırlanan “**Glukagon-Benzeri Peptid 1 Agonisti Eksenatidin Sıçanlarda Penisilin İle Oluşturulan Akut Epilepsi Modelinde Etkisi**” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 29/06/2018 tarihinde yapılan sınav ile Sinir Bilimleri Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Mustafa Ayyıldız, Ondokuz Mayıs Üniversitesi.



Üye : Doç. Dr. Servet Kavak, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi.



Üye : Doç. Dr. Aydın Him, Ondokuz Mayıs Üniversitesi.



ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca araştırmamın her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgisinden yararlandığım, çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, öğrencisi olmaktan onur duyduğum hocam, değerli tez danışmanım Doç. Dr. Aydın HİM'e, tez çalışmamda yardımcı olan değerli hocam Öğr. Gör. Süleyman Emre KOCACAN'a,

Tıp alanındaki temel bilgileri edinmemi sağlayan, bana bilimsel katkıları olan güler yüzlü kıymetli hocalarım Prof. Dr. Erdal AĞAR'a, Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a, Prof. Dr. Ahmet UZUN'a, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Emin ÖNGER'e,

Fizyoloji anabilim dalı içerisinde her türlü yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Özge DARAKÇI'ya, Arş. Gör. F. Banu ŞEN'e, Arş. Gör. Dr. Fırat AYÇIK'a, Arş. Gör. Hatice AYGÜN'e,

Hayatım boyunca bana sabır, anlayış ve sevgi ile yaklaşan, varlıklarıyla kendimi güvende hissetmemi sağlayan, aldığım her kararda desteklerini hissettiğim CANIM AİLEME,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.TIP.1904.17.009 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD 1 AGONİSTİ EKSENATİDİN SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN AKUT EPİLEPSİ MODELİNDE ETKİSİ

Amaç: Epilepsi, beyindeki nöronların aşırı senkron aktivitesinden kaynaklanan, spontan tekrarlayan nöbetlerle karakterize nörolojik bir durumdur. Epilepsinin patofizyolojisi ve antiepileptik ilaçların etki mekanizması hala anlaşılammıştır. Bu çalışmanın amacı, glukagon-benzeri peptid 1 agonisti olan eksenatidin sıçanlarda intrakortikal penisilin uygulaması ile indüklenen epileptiform aktivite üzerine etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda 9 gruba ayrılan 72 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Kontrol grubuna epilepsi nöbeti oluşturmak için intrakortikal (i.k.) penisilin G (500 IU) uygulandı. Eksenatidin etkili dozunu belirlemek için 2. 3. ve 4. gruplara penisilin enjeksiyonundan 30 dk önce sırasıyla 50, 100, 200 µg/kg dozunda eksenatid intraperitoneal uygulandı. 5. ve 6. gruplara penisilinden 30 dk önce eksenatidle birlikte sırasıyla L-NAME ve SNP (sodyum nitroprusid) verildi. 7. ve 8. gruplara penisilinden 30 dk önce sırasıyla L-NAME ve SNP verildi. Üç saat süreyle elektrokortikografi kayıtları alındı. Gruplar arası karşılaştırmalar tek-yönlü varyans analizi ve Post Hoc Bonferroni testleri kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Eksenatidin 200 µg/kg dozu penisilin ile uyarılan epileptiform aktivitenin frekansını 10-20., 60-120. ve 140-150. dakikalar arasında anlamlı olarak azaltırken 50 ve 100 µg/kg dozları etkisizdi. Etkin eksenatid dozu ile SNP birlikte verildiğinde ortalama spike frekansı 0-170. dakikalar arasında anlamlı olarak azaldı. Etkin doz eksenatid ile L-NAME (100 µg/2 µl) birlikte verildiğinde penisilin enjeksiyonundan sonra 90-110. dakikalarda spike frekansı anlamlı olarak azaldı. Latens ve amplitüd değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Penisilinle uyarılan epileptiform aktivite üzerine eksenatidin antikonvülzan etkisinin L-NAME tarafından kısmen bloklanması etkinin NO yolağı üzerinden ve buna ek olarak NO dışında farklı bir yolak üzerinden olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eksenatid; Epilepsi; GLP-1; Nitrik oksit; Penisilin; Sıçan

AYŞEGÜL YILDIZ, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Haziran-2018

ABSTRACT

THE EFFECTS OF EXENATIDE, A GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AGONIST, IN PENICILLIN INDUCED EPILEPSY MODEL IN RATS

Aim: Epilepsy is a neurological condition characterized by spontaneous recurrent seizures due to excessive synchronous activity of neurons in brain. The pathophysiology of epilepsy and the mechanism of action of antiepileptic drugs are not fully understood. The aim of this study is to investigate the effects of exenatide, a glucagon-like peptide 1 agonist, on the epileptiform activity induced by intracortical penicillin injection.

Material and Method: In the study 72 male Wistar albino rats in 9 groups were used. The control group received intracortical (i.c.) injection of penicillin G (500 IU). Exenatide was intraperitoneally injected to 2nd, 3rd and 4th groups, at doses of 50, 100, 200 µg/kg, respectively, 30 minutes before the penicillin injection to determine the effective dose of exenatide. SNP and L-NAME were injected to the 5th and 6th groups, respectively, together with exenatide 30 min before penicillin. Group 7 and 8 received L-NAME or SNP (sodium nitroprusside), respectively, 30 min before penicillin. Electroencephalography recordings were taken for three hours. Comparisons between groups were made with one-way variance analysis and Post Hoc Bonferroni tests.

Results: While administration of 200 µg/kg exenatide reduced the frequency of epileptiform activity, 50 and 100 µg/kg doses of exenatide were not effective. When the effective dose of exenatide and the SNP (50 µg/2 µl) were injected together spike frequency decreased significantly between 0-170 min. When the effective dose was given together with L-NAME spike frequency significantly decreased only between 90-110 minutes after penicillin injection. There was no statistically significant difference in terms of latency and amplitude between the experimental groups.

Conclusion: The electrophysiological findings show that exenatide has anticonvulsant effect in penicillin induced acute epilepsy model. The effect of exenatide could be via both NO and a different pathway since its effect was partly blocked by L-NAME.

Key Words: Epilepsy; Exenatide; GLP-1; Nitric oxide; Penicillin; Rat

AYŞEGÜL YILDIZ, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University- Samsun, June-2018

SİMGE VE KISALTMALAR

AKT	: Protein kinaz B
AMPK	: Aktive edici protein kinaz
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
ARE	: Antioksidan duyarlı element
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca ²⁺	: Kalsiyum iyonu
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CCK	: Kolesistokinin
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
Cl ⁻	: Klor iyonu
cm ³	: Santimetre küp
CT	: Bilgisayarlı tomografi
dk	: Dakika
DPP-4	: Dipeptidil peptidaz-4
ECoG	: Elektrokortikografi
EEG	: Elektroensefalografi
EMA	: Avrupa ilaç ajansı
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
EPSP	: Eksitatör postsinaptik potansiyel
ER	: Endoplazmik retikulum
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	: Gamma-aminobutirik asit
GABA _A	: Gama aminobutirik asitin A reseptörü
GC	: Guanil siklaz
GEFII	: Guanin nükleotid değişim faktörü II
GIP	: Gastrik inhibitör polipeptid
GİP	: Glikoz bağımlı insülinotropik peptidin
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
GLP-1R	: Glukagon benzeri peptid-1 reseptörü
GR	: Glukokortikoid reseptör

gr	: Gram
GSK	: Glaxo Smith Kline ilaç şirketi
Hz	: Hertz
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
ILAE	: Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliği
IPSP	: İnhibitör postsinaptik potansiyel
IU	: Uluslararası birim
i.k.	: İntrakortikal
i.p.	: İntraperitoneal
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
K ⁺	: Potasyum İyonu
K _{ATP}	: ATP'ye duyarlı K ⁺ kanalı
kg	: Kilogram
K _v	: Rektifiye edici K ⁺ iyon kanalı
L-NAME	: Nitrik oksit sentetaz inhibitörü
L-NAME	: N ω -nitro-L-arjinin metil ester
LTP	: Uzun süreli potansiyasyon
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
MPTP	: Nörotoksin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) kullanılarak oluşturulan Parkinson hastalığının güvenilir bir hayvan modeli
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
ms	: Milisaniye
MSS	: Merkezi sinir sistemi
mV	: Milivolt
NCI	: Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü
NF-kB	: Nükleer faktör kappa B
NMDA	: N-metil-D-aspartat
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz

Nrf2	: Nükleer faktör eritroid-2 ilişkili faktör-2
NTS	: Nükleus traktus solitarius
PDEs	: Fosfodiesterazlar
PI3K	: Fosfatidilinositol 3 kinaz
PKA	: Protein kinaz A
PTZ	: Pentilentetrazol
Rm	: Membranın direnci
SEM	: Ortalama standart hata
SNP	: Sodyum nitroprusid
T2DM	: Tip 2 diyabet hastalığı
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
Vm	: Membran potansiyeli
μ l	: Mikrolitre
μ m	: Mikrometre

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Beyin Korteksi (Korteks)	6
2.1.1. Beyin Kabuğundaki Hücre Tipleri	6
2.1.2. Beyin Korteksinin Tabakaları.....	8
2.2. Epilepsi ve Nöbet	11
2.2.1. Epilepsinin Sınıflandırılması	11
2.2.2. Deneysel Epilepsi Modelleri	16
2.2.3. Epilepsinin Oluşumu ve Mekanizmaları	19
2.3. Elektroensefalografi (EEG) ve Elektrokortikografi (ECoG)	20
2.3.1. EEG ve ECoG Dalgalarının Oluşumu	20
2.3.2. EEG Dalgaları.....	21
2.3.3. EEG'nin ve ECoG'un Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi	24
2.4. Glukagon-benzeri peptid 1 (GLP-1)	24
2.4.1. Tarihçe	24
2.4.2. GLP-1 agonistleri.....	27
2.4.3. Eksenatidin Fiziksel Özellikleri	29
2.4.4. Eksenatidin Fizyolojik Etkileri	29
2.4.5. Eksenatidin Sinir sistemine Etkileri.....	32
3. MATERYAL VE METOT	35
3.1. Materyal	35
3.1.1. Deney Hayvanları	35
3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri	35
3.2. Metot	36
3.2.1. Deney Grupları	36
3.2.2. Cerrahi İşlem	37
3.2.3. Elektrokortikografi (ECoG) Kayıtları	37

3.2.4. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi.....	38
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Eksenatidin Epileptiform Aktivitenin Spike Frekansına ve Amplitüdüne Etkisi.....	47
4.2. Eksenatidin Epileptiform Aktivitenin Latensine Etkisi	49
4.3. Eksenatid ve Nitroerjik Sistemin Etkileşiminin Spike Frekansına ve Amplitüdüne Etkisi	54
4.4. Eksenatid ve Nitroerjik Sistem Etkileşiminin Epileptiform Aktivite Latensine Etkisi.....	56
4.5. Nitroerjik Sistemin Epileptiform Aktivitenin Spike Frekansına ve Amplitüdüne Etkisi	56
4.6. Nitroerjik Sistemin Epileptiform Aktivitenin Latensine Etkisi	58
5. TARTIŞMA.....	59
5.1. Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite	59
5.2. Eksenatidin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	60
5.3. Epileptik Aktivitede Eksenatid ve NO Etkileşimi	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKLAR	68
EKLER	80
ÖZGEÇMİŞ	81

1. GİRİŞ

Epilepsi, normal beyin fonksiyonlarının geçici, tekrarlanan, kendi kendine devam eden ve büyük oranda bir nöronal popülasyonun bir odak alanında veya genellikle beynin her yerinde aynı anda hipersenkronize şekilde aktivasyona uğramasına neden olan nörolojik bozuklukların bir ailesidir. Epilepsiyi anlamaya yönelik girişimler daima merkezi sinir sistemi (MSS) fizyolojisine hakim olan kavramlara dayanır ve MSS fonksiyonunu anlama konusundaki ilerlemeler epilepsi aktivitesini açıklamak için çeşitli hipotezler sağlamıştır (Dichter ve Ayala, 1987).

Epilepsi, klinik olarak beyindeki anormal ve senkron nöronal deşarjlardan kaynaklanan, tekrarlayan nöbetle karakterize nörolojik bozukluklardan birisidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization; WHO) 2018 yılı verilerinde; dünya genelinde yaklaşık 50 milyondan fazla insanın, ABD'de 3 milyon insanın ve Asya'da 23 milyon insanın epilepsiden etkilendiği ve bu hastalığın dünyadaki en yaygın nörolojik hastalıklarından birisi olduğu bildirilmektedir (Fisher ve ark., 2005). Belirli bir zamanda aktif epilepsisi olan (yani devam eden nöbetler veya tedaviye ihtiyaç duyan) genel popülasyonun tahmini oranı, 1000 kişi başına 4 ila 10 arasındadır. Bununla birlikte, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki bazı çalışmalar, oranın her 1000 kişide 7 ile 14 arasında olduğunu göstermektedir. Epileptik nöbet, sinir ağı üzerindeki uyarıcı ve inhibe edici süreçler arasındaki beklenmedik bir dengesizliktir (Stafstrom ve Carmant, 2015). Ek olarak oksidatif stres, epilepsiyi de içeren Alzheimer, Parkinson, karaciğer hastalıkları, orak hücreli anemi, AIDS, kanser, koroner kalp hastalığı, inme, diyabet gibipek çok hastalığın nedeni olabileceği bildirilmiştir (Ross, 1988). Öte yandan, biyojenik aminlerin, nöronların hiper-eksitabilitesinin sürdürülmesinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir (Mazarati ve ark., 2008; da Fonseca ve ark., 2015). Dahası, depresyon ve bilişsel bozukluk, epileptik hastalarla sıklıkla ilişkili olan başlıca sekonder komplikasyondur. Epileptik nöbeti tedavi etmek için kullanılan antiepileptik ilaçlar, epilepsi hastalarında, bu psikiyatrik komorbiditeleri ortaya çıkarabilir. Bu nedenlerden dolayı, epileptik nöbeti ve bunun eşlik eden komorbiditelerini önleyen, yeni bir farmakoterapiye karşı henüz karşılanmamış bir ihtiyaç vardır (Sendrowski ve Sobaniec, 2013; Gan J ve ark., 2015).

Epilepsinin mekanizmalarının kısmen aydınlatılması ile epilepsi tedavisi için çok sayıda yeni antiepileptik ilaç geliştirilmesine rağmen halen epilepsi vakalarının

yaklaşık üçte biri ilaca yanıt vermemektedir (Marangoz, 1997). Bu nedenle epilepsinin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması ve dirençli hastalar için yeni ilaçlar geliştirilmesi için çeşitli deneysel epilepsi modelleri kullanılmaktadır (Engel ve Schwartzkroin, 2006).

Birden fazla epilepsi modelinden elde edilen veriler, eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulduğunu ve eksitator sinaptik kompozisyonun ve etkinliğin doğrudan veya dolaylı olarak arttığını göstermektedir (Rakhade ve Jensen, 2009). Eksitator sinapsların kilit düzenleyicisi glutamat reseptörüdür ve bu reseptör öğrenme ve bellek için de kritik öneme sahiptir (Jensen, 2011).

Basit parsiyel epilepsinin akut modellerinden biri olan penisilin modeli epilepsi, en sık kullanılan epilepsi modellerinden birisidir ve penisilinün fokal olarak kortekse uygulanmasıyla oluşturulur (Marangoz, 1997). Lokal olarak uygulanan penisilin, GABA_A reseptörlerini inhibe ederek nöronal uyarılabilirliği artırır ve böylece beyinde epileptiform aktiviteye neden olur (Maragoz ve ark., 1994). Lokal olarak başlayan epileptik aktivite sonrasında jeneralize olarak devam eden nöbetlere dönüşmektedir (van Luijtelaar, 2004).

Sodyum Nitroprusid (SNP), bir nitrik oksit (NO) donörüdür. NO, oksijen ile hızla tepkimeye girerek azot oksitleri oluşturan kararsız renksiz bir serbest radikal gazdır (Hibbs, 1992). Suda çözünen NO birçok dokuda normal olarak üretilir ve hücre-hücre iletişimi için bir arabulucu olarak işlev görür; vazodilatasyon, iltihaplanma ve sinir iletimi de dahil olmak üzere birçok süreçte görev alır (Snyder, 1992). MSS'de NO'nun birçok fonksiyonda rol aldığı bilinmektedir. Beyinde 3 tip nitrik oksit sentaz (NOS) izoformu bulunmuştur: tip I (nNOS) nöronlarda, tip II (iNOS) glia hücrelerinde (astrozit) ve tip III (eNOS) endotelial hücreler ve nöronlarda bulunur (Kielstein ve ark., 2007). Merkezi sinir sisteminde nNOS'un rolünün gösterildiği durumlar arasında nörotoksisite, nöron koruyuculuk, uzun süreli potansiyasyon ve uzun süreli depresyonu da içeren sinaptik plastisite, öğrenme ve ağrının ifadesi gibi duyusal davranışların düzenlenmesi sayılabilir (Oury ve ark., 1992). Penisilin epilepsi modelinde yapılan araştırmalar endojen NO'nun antikonvülzan etki gösterdiğini bildirmiştir (Buisson ve ark., 1993; Przegaliniski ve ark., 1994; Marangoz ve ark., 2012)

Merkezi sinir sisteminde glutamatın sebep olduğu nörotoksisitenin NO üzerinden gerçekleştiği sanılmaktadır. Normal fizyolojik şartlarda, glutamat

postsinaptik bölgedeki N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörüne bağlanınca, hücre içine kalsiyum girişi artar. Nöron içinde artan kalsiyum, nNOS enzimini aktifler (Vexler ve Ferriero, 2001). Sonra üretilen NO, ya cGMP üzerinden ya da S-nitrozilasyon yoluyla NMDA reseptörünün aktivitesini baskılar. Bunun sonucunda hücreye daha fazla kalsiyum girişi durur ve böylece nörotoksisite önlenmiş olur. NO sentezi bazı L-arjinin analoglarından N ω -nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) gibi inhibitörler tarafından inhibe edilmektedir (Moncada, 1992).

Eksenatid, aminoasit dizilimi açısından insanla %53 benzer homolojisi olan endojen glukagon-benzeri peptid 1 (GLP-1) agonistlerinden biridir ve *Heloderma suspectum*'un tükürüğünde keşfedilmiştir. Peptid yapısında olan eksenatid (eksendin-4 gibi), tip 2 diyabette kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Eksenatid lisanslanan ilk sentetik GLP-1 agonisti olmuştur ve daha da önemlisi, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin etkisine doğal olarak dirençlidir (Parkes ve ark., 2013; Koole ve ark., 2017). Periferik olarak uygulanan eksenatid kemirgenlerde ve insanlarda kan beyin bariyerini geçebilir ve bir dizi hücrel işlemi etkileyebilir. Çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, nörodejeneratif hastalıkların çeşitli modellerinde eksenatidin nöroprotektif ve nörotrofik etkilerini değerlendirmiştir (Athauda ve Foltynie, 2017). Eksenatid glukagon-benzeri peptid 1 reseptörüne (GLP-1R) bağlanır ve *in vivo* olarak daha uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. GLP-1R, insülin biyosentezinin ve sekresyonunun düzenlenmesi, tokluk hissinin başlatılması ve β -hücre kütesinin korunması çeşitli işlemler ile, tip 2 diyabet hastalığının tedavisinde önemli bir tedavi edici hedefdir (Koole ve ark., 2017).

GLP-1, gıda alınmasına yanıt olarak ince bağırsağın L hücrelerinden salgılanan bir hormondur. GLP-1'in yarı ömrü 1-2 dakikadır çünkü DPP-4 ile aktif olmayan forma indirgenir (Wideman ve Kieffer, 2009; Anagnostis ve ark., 2011). GLP-1 glukoza bağlı insülin sekresyonunu kolaylaştırır, glukagon salınımını, gastrik boşalmayı ve gıda alımını engeller ve GLP-1 reseptörünün (GLP-1R) aktivasyonu yoluyla pankreatik β hücresi çoğalmasını teşvik eder (Baggio ve Drucker, 2007). GLP-1 reseptörleri 1970'lerden beri beyinde var olduğu araştırılmaktadır ve insan beyinde ilk defa 1995 yılında gösterilmiştir (Jin ve ark., 1988; Özaçmak ve Bayraktaroğlu, 2017).

GLP-1 insülin sekresyonu artışına neden olan bir sindirim sistemi hormonudur (Tang-Christensen ve ark., 2001). GLP-1 ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP)

reseptörleri yedi transmembran G proteinine bağlı yapılara sahiptir. GLP-1 reseptörleri (GLP-1R'leri) sadece pankreatik hücrelerde değil aynı zamanda miyokardiyal hücrelerde, vasküler endotelde ve MSS'de de bulunur. MSS'de esas olarak kortekste piramidal nöronlar gibi büyük nöronlarda, serebellumda Purkinje nöronlarında ayrıca beyinde nükleus traktus solitarius'da (NTS) sentezlenmekte ve reseptörlerinin özellikle hipotalamus ve beyin sapında bulunduğu bilinmektedir (Hamilton ve Hölscher, 2009; Lee ve ark., 2011; Darsalia ve ark., 2013). Bu bölgelerdeki nöronal hücreler GLP-1'i sentezleyebilir; NTS'den elde edilen liflerin hipotalamusa ve bazı talamik ve kortikal alanlara erişebildiği ve innerve ettiği bulunmuştur (Cabou ve Burcelin, 2011).

GLP-1 reseptörü G proteiniyle bağlantılıdır ve reseptöre bağlanması sonrasında adenil siklaz aktivasyonu ile hücre içi cAMP düzeyi artar ve protein kinaz A aktivasyonu ile sonuçlanır (Perry ve Greig, 2004). Daha sonra Ca^{2+} kanallarının açılması ve hücre içinde artan Ca^{2+} ile nörotransmitter salınımı artar. Ayrıca fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yollarının aktivasyonu ile hücresel büyüme, tamir ve farklılaşma ile ilgili genlerin yapımı etkilenir (Calsolaro ve Edison, 2015). GLP-1 agonistlerinin endotel hücrelerde nitrik oksit sentezini artırdığı bildirilmiştir (Ding ve Zhang, 2012).

Merkezi sinir sisteminde ise NO yolunun depresyon (anksiyojenik etkiler) dahil olmak üzere çeşitli davranışsal ve duygusal işlevlerin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Denninger ve Marletta, 1999). NOS enzimlerinin (özellikle nNOS ve iNOS) inhibisyonunun, depresyonun hayvan modellerinde anti-depresan benzeri etkilere neden olabileceği bildirilmiştir (Montezuma ve ark., 2012). Strese maruz kalmak, hipokampus ve prefrontal korteks gibi depresyon nörobiyolojisine ve stres uyarılmasına sıradan olarak bağlı yapılarda NO seviyelerini artırabilir (Eren ve ark., 2007; Zhou ve ark., 2007). NOS inhibitörleri tarafından uyarılan antidepresan benzeri etki, beyindeki serotonerjik nörotransmisyonu kolaylaştırır; bu tekrarlayan stres maruziyetine ve antidepresan ilaçların davranışsal etkilerinde önemli rolü vardır (Harkin ve ark., 2004; Joca ve ark., 2006). GLP-1 agonistleri ve nitrik oksit sistemi arasındaki bildirilen bu ilişki GLP-1 reseptör agonisti olan eksenatidin'in epileptiform aktiviteyi de nitrik oksit sistemi üzerinden etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Glia hücreleri bir inflamasyon tepkisinde aktive olmadıkça GLP-1 reseptörlerini ifade etmez. GLP-1 mimetikleri kültürlenmiş nöronları stres etkenlerinden koruyabilir, apoptozu azaltabilir ve hücre bölünmesini geliştirebilir (Perry ve ark., 2003; Li ve ark., 2010). Ayrıca, sinapsları Parkinson hastalığında var olan beta-amiloidin hipokampustaki sinaptik plastisite üzerindeki zararlı etkilerinden korurlar. Dahası, bu ilaçlar MSS'nin nörodejeneratif bozukluklarının tedavisinde etkili olması için merkezi bir öneme sahip olan kan beyin bariyerini geçebilir. GLP-1, insülin ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü veya somatomedin) gibi büyüme faktörü sinyali ile sıklıkla bağlantılı olan ikinci mesajcı sinyal yollarını aktive eder. Hücre büyümesi ve onarımını içeren genlerin ekspresyonunu etkileyerek klasik tip büyüme etkileri gösterir (Hölscher, 2014). Bu inkretin peptidi, bir transmembran G-proteinine bağlı reseptör olan kendi reseptörü GLP-1 reseptörü (GLP-1R) aracılığıyla bir takım reaksiyonlar gerçekleştirir. Protein kinaz A (PKA) ve PI3K, reseptörün aktivasyonunu takiben aktive olur. GLP-1 protein kinaz B (AKT) alt sinyalleşme etkilemesinin dışında ayrıca MAPK/ERK (hücre dışı sinyal düzenlenmiş kinaz) ve AKT yollarının tanıtımına da yol açmaktadır (Athauda ve Foltynie, 2017).

İnsülin gibi büyüme faktörleri, kök hücre proliferasyonunu aktive eder ve son zamanlarda, Alzheimer hastalarının beyinlerinde insülin sinyalleşmesinin duyarsızlaştırıldığı bulunmuştur (Steen ark.,2005; Bomfim ve ark., 2012; Talbot ve ark., 2012).

Penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde GLP-1 ve nitrik oksit sistemleri arasındaki olası ilişkiyi araştıran hayvan çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle, sunulan çalışmada, sıçanlarda penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite üzerine GLP-1 agonisti eksenatidin etkisi ve bu etkide NO'nun rolü araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Kabuğu (Korteks)

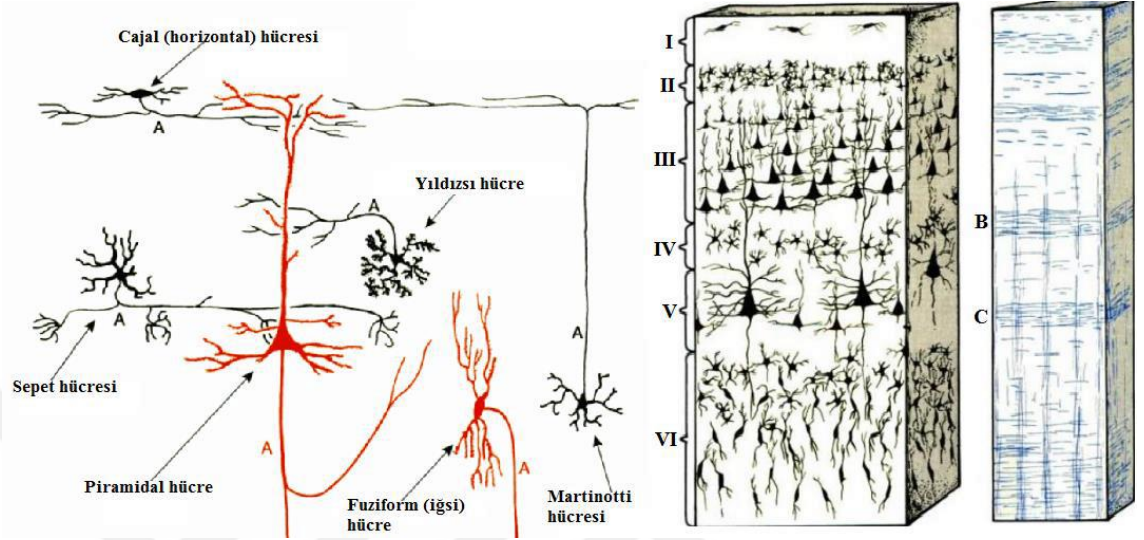
Beyin kabuğu hayvanlar alemi açısından sürüngenler ve kuşlardan sonra gelen memeliler içinde en gelişmiş yapı olarak bulunmaktadır. Beynin herhangi bir yerinden koronal kesit alındığında, çıplak gözle en dışta 2- 4,5 mm kalınlığında kahverengi-grimsi bir kısmın bütün beyni sardığı görülür. Bu tabaka beynin gri maddesi olarak da adlandırılır. Nöronların gövdeleri bu korteks alanı içinde yer alır. Korteks altında ise beyaz cevher (substantia alba) bulunur. Burası nöronların uzantıları olan aksonların bulunduğu kısımdır (Vuckovic ve ark. 2002). Toplam korteks hacmi 300cm^3 olup 10-14 milyar nöron içerdiği tahmin edilmektedir. Beyin korteksi, en dıştan içe doğru incelendiğinde genellikle 3-6 hücre tabakasından meydana gelen özelleşmiş bir yapıdır. Beyin korteksi; anatomik, fizyolojik, kimyasal özellikleri ve subkortikal merkezlerle olan yoğun bağlantıları ile insanı diğer hayvan türlerinden farklı kılan istemli hareketlerin denetlenmesi ve yönetilmesi, duyuların algılanması, analizi ve yorumu, iç dengenin korunması (homeostazis), ifade kabiliyeti, bilinç ve farkındalık hafızanın oluşumu, verilerin değerlendirilerek planlanması ve karar verilmesi gibi yüksek beyin faaliyetlerini kontrol eder (Purves ve ark., 2001).

2.1.1. Beyin Korteksindeki Hücre Tipleri

Beyin korteksi, hücre gövdelerinin şekilsel özelliklerine, dendritlerin uzunluk dağılımları ile akson dallanma ve sonlanma bölgelerine göre birçok kez sınıflandırılmıştır (Colonnier, 1968; Barr ve Kiernan, 1988). En çok kullanılan sınıflandırmaya göre beyin korteksinde; yıldızsı (granüler) hücreler, iğsi (fusiform) hücreler, Martinotti hücreleri, Cajal'in horizontal hücreleri ve piramidal hücreler bulunmaktadır.

a. Yıldızsı Hücreler: Küçük gövdeli ve çok kutuplu (multipolar) hücrelerdir. Dendritler hücreden ayrılır ayrılmaz dallanma yaparlar. Dendritler, yaklaşık olarak 3-5 μm kalınlığındadır. Hücrenin aksonu genellikle büyük bir dendritten çıkar ve komşu hücre gövdeleriyle yüzeysel dendrit tabakalarında son bulur (Şekil 1). Yıldızsı hücrelerin az bir kısmı da beyin kabuğu dışındaki bölgelere uzantılar gönderir. Bu hücrelerin bazıları eksitator, bazıları ise inhibitör etki gösterir. Eksitator olanların aksonları genellikle piramidal hücrelerin tepe dendritlerine paralel ve çok sayıda sinaps

yaparak ilerlerken korteks yüzeyine dik bir seyir izlerler. Eksitator olanlar transmitter olarak daha çok nöropeptidleri (VIP, CCK) kullanırken, inhibitör olanlar GABA salgılar (Barr ve Kiernan, 1988).



Şekil 1. Serebral korteksin hücreleri ve tabakaları (A: Akson, B: Baillarger'ın dış bantı, C: Baillarger'ın iç bantı.) (Esas hücreler kırmızı renkle, ara nöronlar siyah renkle gösterilmiştir) (Goldman ve Bennet, 2000'den uyarlanmıştır)

b. İğsi (Fusiform) Hücreler: Genellikle beyin korteksinin en derin tabakasında yer alırlar. Hücre gövdeleri iğ şeklinde olan bu tip hücrelerin iki sivri ucundan birer dendrit çıkar ve bunlar dallanır (Şekil 1). Aksonlarının bir kısmı yüzeysel tabakalarda sonlanır. Geri kalanın çoğunluğu ise geri dönen dallar oluşturduktan sonra beyin kabuğunun dışına çıkar (Barr ve Kiernan, 1988). Birçok piramidal nöronla sinaps yaparlar.

c. Martinotti Hücreleri: Serebral korteksin tüm tabakalarında bulunan, kısa dendritlere sahip küçük multipolar nöronlardır (Şekil 1). En önemli özellikleri dendritleri kortekse dağılırken aksonları substansiya albaya girer (Gartner,2006).

d. Cajal'in Horizontal Hücreleri: Beyin kabuğunun en dış ve yüzeysel tabakasında bulunan ve bipolar olan bu tip hücrelerin aksonları, beyin kabuğu yüzeyine paralel olarak seyrederek (Barr ve Kiernan, 1988) (Şekil 1).

e. Piramidal Hücreler: Korteksin temel hücreleridir. Piramidal hücreler beyin kabuğunun ana giriş ve çıkış terminalleridir. Serebral kortekste en sık rastlanan olan piramidal hücreler, bir piramidi andıran hücre gövdeleri nedeniyle bu şekilde

adlandırılmıştır. Piramidin tepe kısmı korteksin dış yüzeyine bakar ve bu kısımdan dendritler çıkar (Şekil 1). Dendritler yatay veya dikey olarak seyredebilir. Piramidal hücrelerin taban kısmı ise korteks tabanına doğrudur ve bu kısımdan hücrenin aksonu çıkar. Akson beyin ve omuriliğin değişik bölgelerine uzanabilir (Gray ve ark., 1999). Aksonlar hücrenin taban kısmından çıkar ve çoğu zaman kollateral deneyen yan dallara ayrılır. Piramidal hücrelerin gövdeleri genellikle yaklaşık $15 \times 10 \mu\text{m}$ - $120 \times 90 \mu\text{m}$ boyutlarında olabildiği gibi, motor kortekste dev piramidal hücreler (Betz hücreleri) çok daha büyük boyutlarda da olabilmektedir. Akson çapları da genellikle hücre gövdesi ile orantılıdır ve $1 \mu\text{m}$ 'den $20 \mu\text{m}$ 'ye kadar değişebilir (Verhaart, 1970). Substantia alba'da miyelinle örtülen aksonlar korteksin efferent liflerini oluştururlar. Bunlar:

a) Projeksiyon lifleri (subkortikal alanlara uzanır)

b) Assosiyasyon lifleri (çeşitli korteks alanları arasında bağlantı kurar)

-Kısa assosiyasyon lifleri; aynı lop içinde, komşu gyrusları bağlar.

-Uzun assosiyasyon lifleri; çeşitli beyin loplarını bağlar.

f. Sepet Hücreleri: Beyin korteksi, serebellumun moleküler tabakası ve hipokampusta bulunan inhibitör GABAerjik ara nöronlardır (Barr ve Kiernan, 1988) (Şekil 1).

2.1.2. Beyin Korteksinin Tabakaları

Korteks, filogenetik olarak arkikorteks, paleokorteks ve neokorteks olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Memelilerdeki beyin kabuğunun %90'ı "yeni kabuk" anlamına gelen "neokorteks" yapısındadır. Paleokorteks, telensefalonun bazal kısmının bazı sınırlı bölümlerini kaplar. Arkikorteks olarak bilinen "eski kabuk" ise memeli beyinde hipokampus bölgesinin yapısına verilen isimdir (Andrew, 1991).

Memeli neokorteksi korteksin dış yüzeyinden (pia materden) ak maddeye kadar olan kısım 6 tabakadan meydana gelmiştir (Şekil 1) (Barr ve Kiernan, 1988; Ayyıldız, 1994). Bu tabakalar gebeliğin yedinci ayından itibaren ceninde ayırt edilebilmektedir (Shepherd, 1998). Beyinde bölgeler arasında bazı farklar bulunsa da bu altı tabakalı yapı tüm korteks boyunca korunmaktadır. Beyin korteksinin kalınlığı bölgelere göre farklı olmakla birlikte 1,3 mm ile 4,5 mm arasında değişir.

I. Moleküler tabaka: Pia materin altından itibaren başlayan bu tabakanın yaklaşık kalınlığı $250 \mu\text{m}$ kadardır. Hücreleri küçüktür ve diğer tabakalara göre daha

gevşek bir düzenlenme gösterir. II, III ve IV. tabakalardaki piramidal hücrelerin dikey dendritleri ve bazı akson uçları bu tabakada sonlanır (Şekil 1). Cajal'ın horizontal hücreleri ve dağınık yıldızlı hücreleri de seyrek olarak bu tabakada bulunabilir. Bu tabaka esas olarak korteksin sinaptik bir alanıdır (Marangoz, 1978; Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989; Ayyıldız, 1994).

II. Dış granüler tabaka: Moleküler tabakaya göre daha büyüktür ve daha yoğun hücre içerir. Piramidal şeklinde hücrelerin dışında yıldızlı hücreleri de çoğunlukla bu tabakadadır. Bu bölgeden çıkan dikey dendritler moleküler tabakada sonlanır. Aksonlar hücrelerin taban bölümlerinden çıkar ve genellikle V. ve VI. tabakalarda sonlanır. Az da olsa bazı aksonlar beyin kabuğunu terk ederek ak maddeye geçebilir. IV. tabakada bulunan granüler hücrelerin ve bazı piramidal hücrelerin aksonları ile geriye dönen yan dallar (recurrent collaterals) ve birleştirici lifler (asosiyasyon lifleri) bu tabakada sonlanır (Ayyıldız, 1994).

III. Dış piramidal tabaka: Dış granüler tabakanın devamı niteliğindedir. İki tabaka arasındaki en önemli fark dış piramidal tabakadaki piramidal hücrelerin daha büyük çaplı olmasıdır. Hücrelerin tepe (apikal) bölgeleri beyin kabuğu yüzeyine doğru yönelmiştir ve tepe (apikal) dendritleri, I. tabakanın sinaptik alanına doğru ilerler. Yatay dendritler ise aynı tabaka içinde kolonlar arasında bir uzanım gösterirler. III. tabakadan çıkan götürücü liflerin bir kısmı V. ve VI. tabakalarda sonlanırken, diğerleri korteks altı yapılara ve diğer beyin korteksi bölgelerine kadar uzanmaktadır (Barr ve Kiernan, 1988; Ayyıldız, 1994).

IV. İç granüler tabaka: Bu tabaka küçük çaplı ve çok kutuplu hücrelerden oluşur. Bu hücrelere “granül hücreleri” denilmektedir. Aksonları kısadır ve çoğunlukla beyin kabuğu içinde sonlanır (Şekil 1). Korteksin üst kısımlarına giden aksonlar I ve II. tabakalarda sonlanırken, alt kısımlara doğru gidenler V. ve VI. tabakalarda sonlanır. Dendritleri aynı tabakada dallanarak dağılır. Bu tabakada bulunan bir diğer hücre tipi yıldızlı hücrelerdir ve onların dendritleri de aynı tabaka içinde dallanma gösterir. Aksonları ise III. tabakaya çıkarak burada sonlanır. Yıldızlı (satellite) hücrelerin kısa olan aksonları V. ve VI. tabakalardaki hücrelerin bu tabakaya uzattığı dendritlerle sinaps yapar. Beyin kabuğunun girişlerini alan esas bölgesi bu IV. tabakadır. Bu tabaka beyin kabuğunun bazı bölgelerinde iyi gelişmemiştir ve bundan dolayı bu bölgelere agranüler korteks adı verilmektedir. Bu hücreler fonksiyon açısından serebellum

granüler hücrelerine ve omuriliğin ara nöronlarına benzerler. (Barr ve Kiernan, 1988; Ayyıldız, 1994).

V. İç (dev) piramidal hücre tabakası: Bu tabaka esas olarak, Betz'in dev piramidal hücreleri de dahil olmak üzere büyük piramidal hücreleri içerdiğinden "dev piramidal hücre tabakası" olarak da bilinir (Şekil 1). Tabaka içindeki tüm hücreler büyük değildir. Büyük piramidal hücrelerin dendritik dalları I. tabakaya kadar yükselerek orada geniş bir dallanma gösterir (Barr ve Kiernan, 1988). Hücrenin tabanından çıkan uzun akson, ya korteks altı merkezlere uzanır (projeksiyon) veya aynı veya karşı taraf beyin korteksinde bulunan diğer merkezlere (asosiyasyon ve kommisural) gider. Omuriliğe inen liflerin çoğunluğu bu tabakadan çıkar ve bunların büyük bir bölümü de medulladaki piramis bölgesinden geçer (Coulter ve ark., 1976; Murray ve Coulter, 1981; Rapisarda ve ark., 1985). Bu aksonların oluşturduğu dönücü yan dallar (recurrent collaterals) geriye doğru dönüp III, II ve I. tabakalarda sonlanır. Korteksin ana çıkışı, V ve VI. tabakalarıdır. Piramidal yolu oluşturan aksonların hücreleri daha çok bu tabakada bulunur (Asanuma, 1973). Bu tabakada ayrıca yıldız ve Martinotti hücreleri de bulunmaktadır (Barr ve Kiernan, 1988).

VI. İğsi (fusiform) hücre tabakası: Hücrelerin iğ şeklinde olmasından dolayı böyle adlandırılır. Çok sayıda 15–30 µm çapında mekik şekilli hücreler uzun eksenleri yüzeye dik yerleşim gösterirken aksonları substansia albaya kadar uzanır. Dendritler, hücrenin bir veya her iki ucundan da çıkarak hücreyi terk eder ve sonra dallanır. Bazıları hiç dallanmadan birinci tabakaya kadar uzanır. Diğerleri genellikle V. tabakaya geçmez. Akson çoğunlukla korteksi terk eder ve ayrılmadan önce dönücü yan dallar verir. Bu tabakanın içte kalan kısmı ak madde ile kaynaşmış durumdadır (Marangoz, 1978). V. ve VI. tabakalara intragranüler, I. ve IV. tabakalara ise supragranüler tabakalar denir. V ve VI. tabakalar, nöral tüpün germinal epitelinden göç eden ilk kortikal nöroblastlardan oluşmuştur. II, III ve IV. tabakaları oluşturmaya yönelik nöroblastlar intragranüler tabakaların içinden geçer (Barr ve Kiernan, 1988). Kortikal tabakaların her birinde bulunan en yoğun hücre tipi aksonları kortekste dallanan kısa aksonlu nöronlardır. Kısa aksonlu hücrelerin başlıcaları; Golgi Tip-II, Martinotti ve I. tabakada bulunan Cajal'in horizontal hücreleridir (Mountcastle ve Poggio, 1974).

2.2. Epilepsi ve Nöbet

Günümüzde kullandığımız epilepsi sözcüğü eski Yunanca'da yakalamak, kavramak anlamlarına gelen “epilambanein” kelimesinden türetilmiştir ve yalın anlamı yakalama, tutma demektir. Günlük dilimizde epilepsi karşılığı olarak kullandığımız “yere serme” anlamına gelen “sar'a” sözcüğü ise Arapça kökenlidir (Bora ve ark., 2008). Epilepsi, beyindeki belirli bir fonksiyonu olan sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperkestabilite) kaynaklanan bir durumdur. Klinikte ise, ani başlayan, yeniden meydana gelme eğilimi olan, kendiliğinden sonlanabilen, geçici beyin fonksiyonu hasarıdır. Vücudun (kısmi) veya tüm vücudun (jeneralize) bir kısmını içerebilen, bazen de bağırsak ya da mesane fonksiyonunun kontrolü ve bilinç kaybı ile birlikte olan istemsiz hareketin kısa atakları olan tekrarlayan nöbetler ile karakterizedir. En sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsinin insidansı ve prevalansı birçok çalışmada farklılık gösterir. Epilepsi prevalansı 6/1000 olduğu ve Dünya Sağlık Örgütü protokolu ile gerçekleştirilen prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerde bu oranın ortalama 18,5/1000 olduğu bildirilmiştir (Josemir, 2003). Epilepsi insidansı erken çocuklukta ve yaşlılıkta en yüksektir.

Nöbetler ve epilepsi antik çağlardan beri bilinmektedir. O dönemlerde hastalar nöbeti aniden başlayan çeşitli hastalıkların “saldırı”sı (seized) olarak tanımlıyorlardı (de Boer, 2002). Nöbetler kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel desarj sonucu oluşur (Berne ve ark., 2008). Nöbetler beyinde anormal, istemsiz ve ritmik nöronal deşarjlar sonucunda ortaya çıkan kısa süreli, ani ve geçici krizler halinde gelen olaylardır. Nöbetler semptom olmasına rağmen epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler, ayrıca hiponatremi hipoglisemi, ve normal beyin metabolizmasındaki geçici değişikliklerden de kaynaklanabilir.

2.2.1. Epilepsinin Sınıflandırılması

Günümüzde en geçerli sınıflandırma, Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliğinin (ILAE) epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflamasıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliğinin (ILAE) epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması

I-ILAE'ye Göre Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (2010)

A- Parsiyel (fokal) nöbetler

- a) Basit parsiyel nöbetler
- b) Kompleks parsiyel nöbetler
- c) Sekonder Jeneralize Nöbete Dönüşen Parsiyel Nöbetler

B- Jeneralize Nöbetler

- a) Absans nöbetler (Petit-mal)
- b) Miyoklonik nöbetler
- c) Klonik nöbetler
- d) Tonik nöbetler
- e) Tonik-klonik nöbetler (Grand-mal)
- f) Atonik nöbetler (astatik)
- g) Tanımlanamayan nöbetler

II- ILAE'ya göre Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflandırılması (ILAE, 1989)

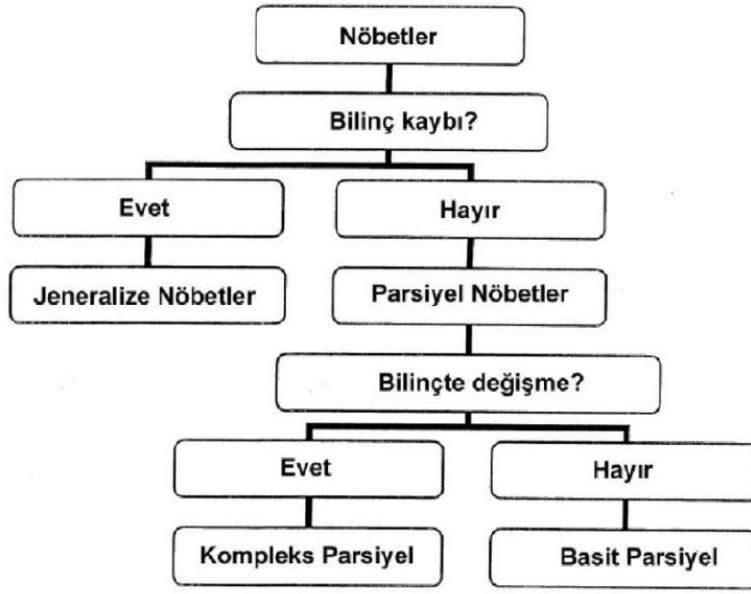
A- İdiyopatik Epilepsiler

B- Semptomatik Epilepsiler

C- Kriptojenik Epilepsiler

I-ILAE'ye Göre Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Nöbetler nöbet sırasında gözlenen semptomlara göre sınıflandırılır ve temelde parsiyel ve jeneralize olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Jeneralize nöbetlerde, korteksin tümünün olaya karışması sebebiyle, nöbetin başlangıcında bilinç tamamen kaybolur. Parsiyel nöbetler, sınırlı beyin bölgelerinde başladığı için, bilinç tamamen kaybolmaz. Bundan dolayı bir nöbetin başlangıcında bilincin korunup korunmadığı nöbetin sınıflandırılmasında ilk başlangıç noktasıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Nöbet sınıflandırma algoritması (Shneker and Fountain, 2003’den uyarlanmıştır)

A-Parsiyel (fokal) nöbetler: “Nöbet odağı” adı verilen beynin belli bir bölgesinden kaynaklanırlar. Bazen, jeneralize olarak yayılabilirler. Bazı hastalarda karşı hemisferde etkilenebilir. Eğer anormal hücre deşarjı diğer hemisfere yayılmazsa, hasta şuurunu kaybetmez. Epileptik aktivite, karşı hemisfere yayılırsa şuur kaybı görülür (Bora, 2002). Bu yayılımın talamusla ilgili olduğu düşünülmektedir. Parsiyel nöbetler kendi içinde üç gruba ayrılır:

a) Basit parsiyel nöbetler: Bilinç durumunun bozulmadığı nöbetlerdir. Frontal lobun sağ tarafında, özellikle motor kortekste meydana gelen nöbetler, klonik el hareketlerine neden olur. Oksipital lobun özellikle görme korteksinde meydana gelen nöbetler, parlak renk ve şekil gibi başlıca görsel fenomenlere sebep olur. Temporal lobun unkusunda (çengeline) meydana gelen (ve önceden çengelsi nöbet olarak adlandırılan) nöbet durumu, genellikle yanmış kauçuk gibi nahoş bir koku tarzında olfaktor duyarlılığa neden olur. Hastaların bir nöbeti önceden hissetme deneyimi olarak tanımladıkları aura, sadece bir basit parsiyel nöbettir. Auranın ortak belirtileri arasında komik hisler, epigastrik duyular, durulanma, temizlenme, çarpıntı, bulantı veya baş dönmesi ve temporal loptan kaynaklanan tanımlanamayan viseral septomlar sayılabilir (Shneker ve Fountain, 2003). Basit parsiyel nöbetler eşlik eden semptomlara göre;

-Motor semptomlu

-Somatosensoryal veya özel duyuşal semptomlu

-Otonomik semptomlu

-Psikişik semptomlu

olarak sınıflandırılabilir.

b) Kompleks parsiyel nöbetler: Bilinç bozukluğu ile ortaya çıkar yani bilincin değişmesi fakat kaybolmamasıyla karakterizedir. Psikomotor nöbetler ya da limbik nöbetler de denilir. Kompleks parsiyel nöbetler beynin herhangi bir bölgesinde, ancak çoğunlukla frontal lobu takip eden temporal lopta oluşmaktadır. Toplumda oldukça yaygındır (Shneker ve Fountain, 2003). Kompleks parsiyel nöbetler bilinç bozukluğunun başladığına göre iki gruba ayrılabilir:

-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması

c) Sekonder Jeneralize Nöbete Dönüşen Parsiyel Nöbetler

-Basit parsiyel nöbetin jeneralize nöbete dönüşmesi

-Kompleks parsiyel nöbetin jeneralize nöbete dönüşmesi

-Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi

B- Jeneralize Nöbetler: Jeneralize nöbetlerde bir odağın varlığı tespit edilememiştir. Nöbetin başlangıcından itibaren her iki beyin hemisferini etkileyen, sıklıkla tonik-klonik konvulsiyonlarla karakterize nöbetlerdir. Bilinci devam ettiren kortikal nöronlar normal fonksiyonlarını yerine getiremedikleri için, bilinç kaybı meydana gelir.

a) Absans nöbetler (Petit-mal): Kısa süreli (1-10 sn) hareketsiz veya yanıtsız kalma durumları, absans nöbetlerini tanımlar. Absans nöbetler, nöbet süresince ve nöbetler arasında jeneralize özellikte iyi biçimlenmiş yüksek amplitüdü 3 Hz spike dalga deşarjları içerdiği için, kolayca tanımlanabilen EEG özellikleri oluşturmaktadır.

b) Miyoklonik nöbetler: Miyoklonik nöbetler epileptik deşarjlar şeklinde gelen miyoklonik jerklerdir (Gurnett ve Dodson, 2009). Jerk, santral sinir sisteminin birçok alanından kaynaklanabilen beklenmedik, kısa, bilinçsiz bir harekettir. Bu nöbetler vücudun herhangi bir bölümünü etkilemekle birlikte, bilateral el veya kol kasılmaları yaygın görülen belirtilerdir.

c) Klonik nöbetler: Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin sadece klonik fazından oluşur. Tekrar eden ritmik jerkler olarak karakterize edilir. Bu durum, jerk dinlenme, jerk-dinlenme şeklindedir. Bazı jeneralize nöbetler, klonik-tonik-klonik fazları içerir.

d) Tonik nöbetler: Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin sadece tonik fazından oluşur. Tipik olarak midriyazis ve yukarı ya da yana doğru göz kayması ile birlikte. Sert, musküler spazmlar 30 saniye veya daha az sürer (Gurnett ve Dodson, 2009).

e) Tonik-klonik nöbetler (Grand-mal): Tonik faz, ani bilinç kaybı ve kas kasılması sonucu düşme ve travma ile birlikte görülebilmektedir. Tonik fazda önce aksiyal fleksiyon, ardından ekstansiyon olur. Sonrasında, jeneralize olan jerklerle klonik nöbet başlar. Bu safhada düzensiz respirasyon ve bol miktarda tükürük salgılanması görülür. Dilin ısırılması ve idrarın tutulamaması, jeneralize tonik-klonik nöbetlerde görülen yaygın durumlardır. Bu nöbetler 2-3 dakika sürer.

f) Atonik nöbetler (astatik): Kas tonusunun ani kaybı ve hemen ardından zemine kontrolsüz bir şekilde düşme veya yığılma, atonik nöbetlerin belirtileridir. Bunlar “düşme (yığılma) atakları” olarak da bilinir. Postural tonus azalması ya da kaybolması ve bilinç kaybı ile birlikte.

g) Tanımlanamayan nöbetler: Bu tarz nöbetlerde, nöbetin başlangıcında, olağan dışı bir koku veya ses ya da ani bir ruh hali değişikliği gibi durumlar oluşur. Genellikle irritabilite ve disfori görülür. Aura olarak bilinen ve genellikle kısa olan bu duyum, nöbetin kaynaklandığı yerde veya yakınında paroksizmal nöronal bir ateşlemeyi ifade eder. Aura, nöbetin hastanın hatırladığı tek bölümü olabilir.

II- ILAE’ya göre Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflandırılması (ILAE, 1989)

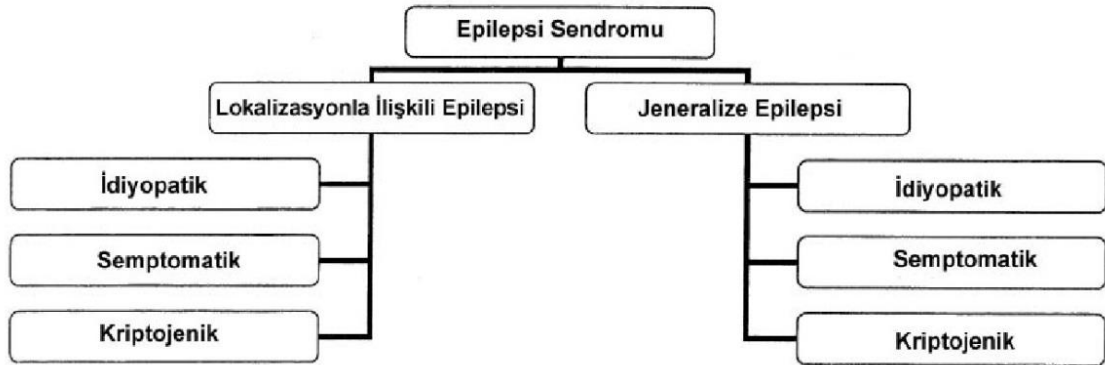
ILAE sisteminde epilepsinin sınıflandırılması lezyonun konumu (lokal veya genel) ve şüphelenilen neden (idiyopatik, semptomatik veya kriptojenik) olmak üzere iki ayırt edici özelliğe bağlıdır (Commission, 1989) (Şekil 3). Lokal epilepsi fokal bir hastalık nedeniyle oluşurken jeneralize epilepsi tüm beyni etkileyen bir hastalık nedeniyle oluşur. Tümör veya malformasyon gibi belirli bir yapısal lezyon, mikroskobik veya nöronal ileti bozukluğu da epilepsiye neden olabilir.

A- İdiyopatik Epilepsiler: Bu epilepsilerin nedeni bilinmediği için idiyopatik olarak adlandırılırlar. Bu tür epilepsiler genellikle kalıtsaldır ve yapısal bir anormallik

olmaksızın nöronal ileti anormalliğinin bir sonucu olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Nedeni bilinmediği için idiyopatik olarak adlandırılırlar.

B- Semptomatik Epilepsiler: Malformasyon, tümör ve travma gibi yapısal hastalıklar, genellikle nöronal görüntülemeyle kolaylıkla anlaşılır. Yapısal anomali olmaksızın gerçekleşen semptomatik epilepsi örneklerine, perinatal anoksi, metabolik anomaliler (örn. Amino asidopati, depolama hastalığı) ve kromozomal defektler dahil olmaktadır.

C- Kriptojenik Epilepsiler: Yapısal bir temele sahip olduğu varsayılan, fakat kanıtlanabilir bir sebebi olmayan epilepsidir. Bazı durumlarda yapısal bir beyin bozukluğu, mental retardasyon veya hemiparezis gibi nörolojik belirtilerinin bulunması nedeniyle kolayca anlaşılır. Bilgisayarlı tomografi (CT) taramalarında saptanamayan lezyonlar yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taramalarıyla tespit edilebildiğinden, birçok kriptojenik epilepsi türü, semptomatik epilepsi içerisine dahil olmuştur (Shneker ve Fountain, 2003).



Şekil 3. Epilepsi sendromlarına ait algoritma (Shneker ve Fountain, 2003'ten uyarlanmıştır)

2.2.2. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsi; aşırı sinir hücresi aktivitesinin görüldüğü en önemli ve en yaygın nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi hastalığının neredeyse çoğunda herhangi bir sebep bulmak mümkün değildir. Uygulanan tedaviler genellikle bulguları gidermeye yöneliktir (semptomatik) ve halen kompleks parsiyel epilepsili hastaların yaklaşık yarısında nöbetler kontrol altına alınamamaktadır (Shin ve McNamara, 1994). Birçok farklı fizyopatolojik nedenden ortaya çıkabilen epilepsinin temel mekanizmalarını anlamak ve bu hastalığa karşı daha etkili ilaçlar geliştirmek amacıyla, çok çeşitli deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Buna bağlı olarak etik kurallar açısından

değerlendirildiğinde insan beyni üzerinde çeşitli hücre içi kayıtlar, mikro çapta kimyasal analizler yapmak olası değildir. Epileptik nöbetler devam ederken beyin dalgalarının frekans ve yüksekliğinde önemli değişmelerin olduğu bilinmektedir (Lockart ve Ward, 1980).

İdeal bir epilepsi modeli şu özelliklere sahip olmalıdır (Lösher ve Schmidt, 1994):

- 1- Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalıdır.
- 2- Modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindekine benzemelidir.
- 3- Nöbetler insan epilepsisindekine benzemelidir.
- 4- Nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalıdır.
- 5- Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalıdır.
- 6- Antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri, insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır.

Bu kriterlerin hepsinin dahil olduğu, epilepsi konusunda akla gelen tüm sorulara cevap verecek tek bir model yoktur. Modeller üzerinde yapılan çalışmalar ancak o modeli ilgilendiren temel mekanizmaları aydınlatabilir; klinik epilepside yer alan mekanizmaları tam olarak açıklayamaz (Marangoz, 1997).

İnsandaki farklı epilepsi tipleri ile benzer görünümde olan, gerek genetik gerekse kimyasal ajanlar kullanılarak ve lezyon oluşturularak çok sayıda farklı deneysel model geliştirilmiştir (Garcia Garcia ve ark., 2010). İyi karakterize edilmiş deneysel hayvan modelleri epileptogenezisin altında yatan hücresel ve moleküler değişikliklerin açığa çıkarılmasında, sıklıkla hem normal hem de anormal beyin fonksiyonunun temel nöronal mekanizmaları araştırmada, bu hastalığa yeni ve alternatif tedavi edici yaklaşımların belirlenmesinde ve daha etkileyici ilaçlar geliştirmek amacıyla, çok farklı deneysel epilepsi modelleri kullanılmaktadır (Engel ve ark., 2006). Elliden fazla nöbet modeli bulunmakla birlikte asıl kullanılan nöbet modellerini şöyle sınıflandırabiliriz:

I. Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri

Bu gruptaki modellerin, insanda travma veya hematoma sonucu görülen epileptik boşalıklarla aynı temel mekanizmayı paylaştığı kabul edilmektedir.

a) Yüzeysel konvülzan uygulamaları: İnhibitör amino asit blokerlerinin lokal ya da bölgesel olarak uygulanmasıyla elde edilen bir epilepsi modelidir. Penisilin, bikukulin,

pikrotoksin, striknin, kolinerjik ve antikolinerjik maddeler akut fokal epilepsi oluşturmak için kullanılan ajanlar arasındadır.

- b) Akut odaksal elektriksel uyarı
- c) GABA'nın baskılanması
- d) Neokorteks ve hipokampus dilimleri

II. Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri

- a) Beyin kabuğuna metal uygulanması: Yüzeysel olarak beyne verilen alüminyum, kobalt, nikel, krom, kalay, tungsten, bizmut, kadmiyum, titanyum, demir, civa, vanadyum, tantal, berilyum, kurşun ve çinko, basit parsiyel kronik epilepsi oluşturmak için kullanılan kimyasal maddelerdir.
- b) Sıcaklık (temperature) uygulanması: Beynin belli bir alanı soğutularak fokal epilepsi oluşturulabilmektedir.
- c) Beyin dokusunun bir bölümüne radyasyon uygulanması

III. Kompleks Parsiyel Epilepsi Modelleri

Kompleks parsiyel nöbetler genel olarak amigdala, hipokampus, temporal lob ve neokorteks gibi yapıları kapsayan limbik lopdan kaynaklanır.

- a) Kainik asit modeli
- b) Tetanoz toksini modeli
- c) Prepriform korteks modeli: "Fırtınalar alanı" olarak da anılan bu bölgeye bikukulin, kainik asit, glutamat, aspartat ve NMDA verilmesiyle çift taraflı klonik motor nöbetler oluşturulur.
- d) Tutuşma (kindling) modeli
- e) Beyin dilimleri modeli

IV. Petit Mal Epilepsi Modelleri

- a) Talamusun uyarılması modeli
- b) Absans modellerinden düşük doz pentilentetrazol
- c) Sistemik penisilin modeli
- d) Gama-Hidroksi Bütirat (GHB) modeli
- e) Opioid peptid modeli
- f) Genetik model: Wistar ve Sprague-Dawley sıçanlarının sayıca %30 kadarı spontan olan epilepsi nöbetleri geçirmeye genetik olarak yatkınlık göstermektedir.

V. Grand Mal (Jeneralize Tonik Klonik) Epilepsi Modelleri

Büyük nöbet diye adlandırılan bu epilepside, EEG frekansı 10 Hz kadar olan, aynı ana rastlayan bilateral ritmik deşarjlar ve miyoklonik kasılmalar gözlenir.

- a) Genetik Modeller: Işığa duyarlı babun modeli, farelerde sesle oluşturulan epilepsi modeli, paytak fare modeli, epileptik fare (E1) modeli, genetik olarak epilepsiye yatkın sıçan modeli, tek gen mutasyonları ile oluşturulan fare modelleri
- b) Maksimal elektroşok (MES) modeli
- c) Sistemik konvulsanlarla oluşturulan modeller: Pentilentetrazol, penisilin, begmerid, bikukulin, pikrotoksin, homosistin ve eksitatör amino asitler verilerek oluşturulur.
- d) Metabolik bozukluklar sonucu oluşan epilepsi modelleri: Hipoksi, hipoglisemi, üremi, ilaç kesilmesi ve yüksek sıcaklık gibi durumlarda meydana gelen epileptik nöbetlerdir.

VI. Status Epileptikus Modelleri

- a) Lityum pilokarpin modeli
- b) Kobalt homosistin modeli
- c) Elektriksel modeller

2.2.3. Epilepsinin Oluşumu ve Mekanizmaları

Epilepsiyi anlamaya yönelik girişimler daima merkezi sinir sistemi (MSS) fizyolojisine hakim olan kavramlara dayanır ve MSS fonksiyonunu anlama konusundaki ilerlemeler epilepsi aktivitesini açıklamak için aşamalı olarak daha sofistike hipotezler sağlamıştır. Normal membran veya sinaptik fonksiyonlar yeni mekanizmaları ortaya çıktıkça epilepsi anlayışının anahtarı haline getirildi. Örneğin, epileptik nöron, sinaptik agrega, gamma-aminobütirik asit (GABA), endojen patlama nöronları, hücre dışı potasyum veya kalsiyum ve NMDA reseptörlerini vurgulayan hipotezler, epilepsiyi anlamamanın anahtarı olarak önerilmiştir (Fisher ve ark., 2014).

Birden fazla epilepsi modelinden elde edilen veriler, ağ uyarımı ve inhibisyonu arasındaki dengenin bozulduğunu ve eksitatör sinaptik kompozisyonun ve etkinliğin doğrudan veya dolaylı olarak arttığını göstermektedir (Rakhade ve Jensen, 2009). Eksitatör sinapsların kilit düzenleyicisinin glutamat reseptörü olduğuna dikkat etmek önemlidir ve bu reseptör öğrenme ve bellek için de kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, ya glutamat reseptör fonksiyonunun ya da bir üst mediyatörün ya da aşağı yolaktaki

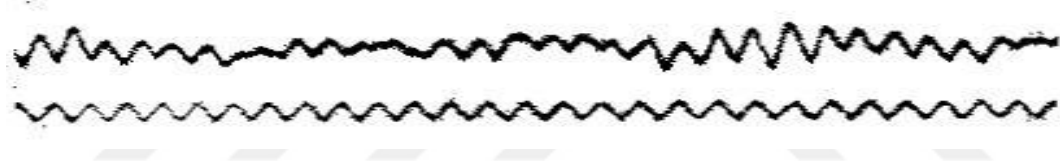
efektörünün nöbet uyarınca düzenlenmesi, öğrenme ve biliş üzerinde önemli etkilere sahip olabilir (Jensen, 2011).

Epilepsi tüm yaş gruplarında görülebilirken çocuklarda, yaşlılarda ve sosyoekonomisi düşük olan ülkelerde insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda epilepsi riskinin 20 yaşına kadar yaklaşık %1,75 yaşına kadar ise %3 olduğu rapor edilmiştir (Balogh ve ark., 2004).

2.3. Elektroensefalografi (EEG) ve Elektrokortikografi (ECoG)

2.3.1. EEG ve ECoG Dalgalarının Oluşumu

1929'da Alman psikiyatrist Hans Berger tarafından yapılan elektroensefalografi (EEG) keşfi, günümüzde halen kullanılan, yeni bir nörolojik ve psikiyatrik tanı aracı sağlayan tarihsel bir girişimdi. Elektroensefalografi keşfi nörobilim ve nörolojik ve nöroşirurjik günlük pratiğin ilerlemesi için, özellikle de nöbet geçiren hastalar için bir mihenk taşıydı. 1924'te Berger, ilk insan EEG kaydını gerçekleştirmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. İlk EEG kaydı grafiği (Hans Berger, 1924'ten uyarlanmıştır)

EEG, kortikal nöronlardaki çok sayıda inhibitör ve eksitatör sinaptik potansiyelin toplamı olan spontan elektriksel aktivitelerin yani beyindeki potansiyel değişikliklerin kafatası açılmadan saçlı deri üzerinden elektrotlar aracılığıyla kaydedilmesi işlemidir. Elde edilen kayıtlara elektroensefalografi denir. Kafatasının altına yerleştirilen elektrotlarla serebral korteksteki elektriksel aktivitenin ölçülmesine elektrokortikografi (ECoG) denir (Baret ve ark., 2011). Epilepsi tanısının konması, sınıflandırılması, desteklenmesi, nöbet başlangıç yerinin araştırılması ayrıca hastaların izlenmesinde EEG kullanımı kolay ve ucuz bir yöntemdir. Kesinleşmiş epilepsi tanısı olan hastalarda EEG bulguları hastalığı sınıflandırma, fokal veya lateralize epileptik odak olduğunu tanımlama, tedaviyi seçme ve prognoz için yol gösterici olarak kullanılır (Gökçil Z., 2008). EEG ve ECoG elektrotları sinir dokusunun üzerindeki aksiyon potansiyelleri tarafından harekete geçirilen iyonların akışından kaynaklanan çok fazla sayıdaki elektrik alan salınımlarının toplamalarını algılamaktadır.

2.3.2. EEG Dalgaları

Hücre dışı potansiyelleri incelemek için, önce çok küçük olan hücre dışı direnç ele alınır. Kaydedilen voltajı, hücre dışı kayıta sadece hücre dışı direnç etkiler. Hücre içinde kaydedilen potansiyeller milivoltla ifade edilecek biçimde büyük, hücre dışından kaydedilen potansiyeller mikrovoltla ifade edilecek kadar küçüktür. Belli bir akım (EPSP, IPSP) 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 oldukça fazladır. Ohm kanunu kullanılarak, hücre içinden ve hücre dışından kaydedilen potansiyeller arasındaki voltaj frekansı hesap edilebilir. Uyarıcı postsinaptik potansiyelin doğurduğu akım, devrenin her tarafında, yani membranda ve hücre dışı ortamda aynıdır. O halde, hücre içinden yazdırılan uyarıcı postsinaptik potansiyelin $5\mu V$ olduğu kabul edilirse, hücrenin hemen dışından kaydedilecek hücre dışı sinyalin yüksekliği $2,5\mu V$ kadar olacaktır (Kandel ve ark., 2000).

Normal bir insan beyninde EEG kaydı yapıldığında potansiyellerin frekansı genellikle 1 ile 30 Hz; yükseklikleri ise 20-100 μV civarındadır (Şekil 5). Kafatası ve deri, EEG dalgalarının amplitüdünü azaltıcı bir etki göstermektedir. EEG dalgalarının hem frekansı hem de amplitüdü çeşitli şartlarda değişebilmektedir. ECoG verilerinin özellikleri (bazen buna kortikal EEG de denir) genellikle EEG ile benzer olsa da ECoG verileri daha yüksek frekansları içermektedir. ECoG sinyallerinin genlikleri $-100\mu V$ ile $+100\mu V$ arasında değişir. Bu ölçümler EEG ile ölçülen değerlerden 5-10 kat daha fazladır. Bu frekans aralığı çeşitli frekans bandlarına ayrılmıştır. Beyin dalgaları frekans ve amplitüdlere göre şöyledir:

Gama (γ) Dalgaları: Gama dalgaları 30 Hz ve üzerindeki frekanslarda gözlenir (Şekil 6). Bu bandın 40 Hz'lik aktivitesinin özellikle insanda yapılan deneylerde, bilinç mekanizmasını ve duyuşsal bilginin entegrasyonu yansıttığı düşünülmektedir. EEG yöntemiyle yapılan ölçümlerde ihmal edilen yüksek frekans sinyalleri denilen gama dalgaları oldukça fazla bilgi içermektedir (Raethjen ve ark., 2002). Üst düzey zihinsel faaliyetlere eşlik eden gama salınımları insanlarda ve hayvanlarda gözlenmektedir.

Beta (β) Dalgaları: Beta aktivitesi "hızlı" aktivite olarak adlandırılır. Saniyede 14-40 Hz arası frekanslara ve 5-60 μV arası bir genliğe sahiptir (Şekil 6). Beta dalgaları

özellikle aktif düşünürken, dikkat kesilmişken, dış dünyadaki olaylara kafa yorarken veya somut problemler çözerken ortaya çıkar.

Alfa (α) Dalgaları: Alfa dalgaları frekansları 8-13 Hz arasında ve 25-100 μ V genlik değerli dalgalardır (Şekil 6). Gözler kapalı ve vücut rahat pozisyondayken ortaya çıkar, gözlerin açılması veya herhangi bir tetikleyici unsurla (düşünme, hesap yapma) yok olur. Normal rahat yetişkinlerde görülen esas ritimdir.

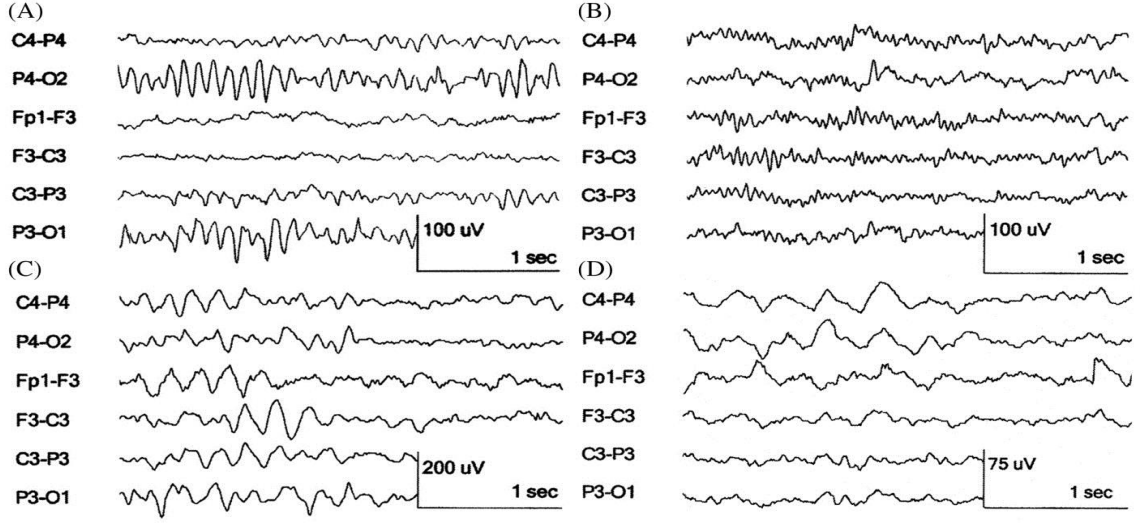
Teta (θ) Dalgaları: Teta dalgalarının frekansı 4-9 Hz arasındadır ve 20-40 μ V aralığındaki genliğe sahiptirler (Şekil 6). Teta dalgaları çoğunlukla hüsrana ve hayal kırıklıkları gibi duygusal stres sonucunda ortaya çıkar. Uyanık durumdaki yetişkinlerde görülmesi normal değildir fakat 13 yaşına kadar uyku esnasında çocuklarda gözlenmesi doğaldır. Bilinç dışı, yoga ve derin düşünme halleriyle ilişkilendirilebilir. Teta dalgalarının, yavaş teta (kolinerjik veya atropine duyarlı; 4-7 Hz) ve hızlı teta (atropine dirençli; 7-9 Hz) olmak üzere iki bileşeni bulunduğu bildirilmiştir (Timofeeva ve Gordon, 2001).

Delta (δ) Dalgaları: Delta dalgaları değişken bir genliğe ve 0,5-3,5 Hz arasındaki frekansa ve 10-200 μ V arasındaki amplitüde sahiptirler (Şekil 6). Bu dalgalar derin uykuyla ilişkilendirilmiştir, uyanık durumda gözlenmesi halinde beyinde fiziksel kusurlar (örneğin tümör) olduğu düşünülür. Fakat bir yaşına kadar olan yeni doğmuş bebeklerde 3. ve 4. derece uykuda görülmesi oldukça normaldir. Bilinçaltı düşünceyi yansıtır.

Mü (μ) Dalgaları: Mü dalgaları (μ) kendiliğinden olan, keskin dikene sahip, negatif pozisyona dönmüş dalgalardır ve motor aktivitelerle ilişkilendirilen 7,5-13 Hz frekanslı EEG ve ECoG dalgalarıdır. Motor korteks üzerinden kaydedilirler. Hareketle veya hareket etmeye çalışınca azalır. Mü dalgaları ve alfa dalgaları aynı frekans bandına sahiptirler fakat alfa dalgaları oksipital korteksten gözlenir.

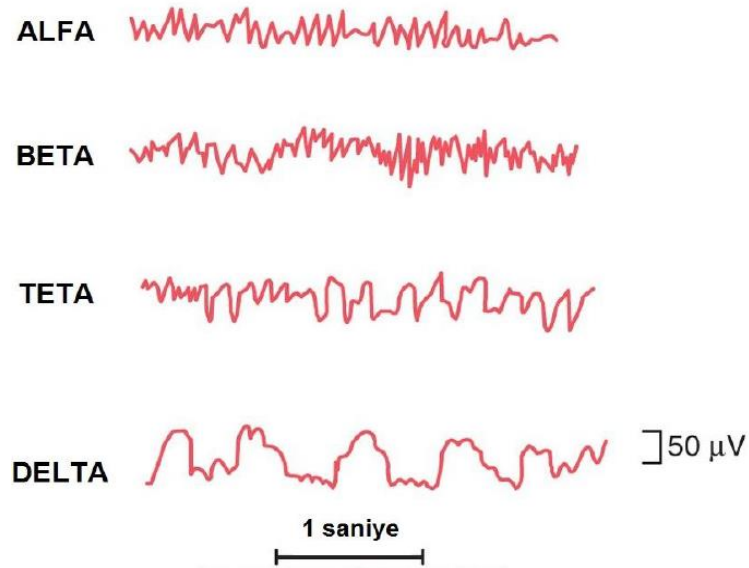
Kappa (κ) Dalgası: 1948 yılında keşfedilen, düşünme ile ilgili yaklaşık 10 Hz frekanslı dalgadır.

Lambda (λ) Dalgası: 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 dalgalardır.



Şekil 5. İnsanlarda alfa, beta, teta ve delta dalgalarının EEG kayıtları. Notlar: Elektrotlar, beyin loblarındaki konumlarından sonra adlandırılır; **P:** pariyetal; **O:** oksipital; **F:** frontal; **C:** merkezi; **Fp:** frontopolar. Çift sayılar (2, 4) başın sağ tarafına yerleştirilmiş elektrotlar ve başın sol tarafında yer alan tek sayı (1, 3) elektrotlardır. Çizgiler, hattın önünde belirtilen elektrotlar arasında ölçülen elektriksel aktiviteyi gösterir. **A:** oksipital bölgelerinde (P4-O2, P3-O1) görülebilen alfa dalgaları; **B:** frontocentral bölgelerdeki en büyük aktiviteye sahip beta dalgaları (Fp1-F3, F3-C3); **C:** genelleştirilmiş teta dalgaları; **D:** genelleştirilmiş delta dalgaları. (Engel, 2005'ten uyarlanmıştır)

Epilepsi hastalarında, EEG'de sivri uç, spike ve dalga kompleksleri, keskin dalga-yavaş dalga kompleksleri görülür (Seneviratne ve ark., 2012).



Şekil 6. EEG Dalgaları (Hall, 2011'den uyarlanmıştır)

2.3.3. EEG'nin ve ECoG'un Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi

EEG, kortikal nöronlardaki çok sayıda inhibitör ve eksitator sinaptik potansiyelin toplamı olan spontan elektriksel aktivitelerin saçlı deriden kaydedilmesi olayıdır. Dolayısıyla beyin aktivitelerin incelenmesini sağlar. Nöbetlerde, kafa travmalarında, beyin tümörlerinde, uyku bozukluklarında, bazı psikiyatrik bozukluklarda ve dejeneratif hastalıklarda tanı ve tedavinin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Epilepsiyle alakalı çalışmalarda da EEG ve ECoG en çok kullanılan metottur. Kortikal nöronların aktivitesini kaydetmek için mikro veya makroelektrotlar kullanılır. Mikroelektrotlar ile tek hücre cevaplarının kaydı, makroelektrotlar ise kalabalık hücre gruplarının toplam aktivitesi kaydedilir. EEG'yi makroelektrotlarla kaydetmek için iki tip elektrot kullanılır. Bunlardan biri aktif elektrottur ve kayıt alınacak aktif alana yerleştirilir. Diğer elektrot, aktif elektrottan uzak bir bölgeye, potansiyeli sıfır olarak kabul edilen bir alana (kulak memesi gibi) konulur. Bu elektroda referans elektrot adı verilir. Bütün kayıtlarda, ya bir aktif elektrot ile bir referans (indifferent) elektrot arasındaki potansiyel farkı ölçülür (monopolar kayıt) veya iki aktif elektrodun arasındaki potansiyel farkı yazdırılır (bipolar kayıt). Kaydedici elektrotlar genellikle belli bir forma göre; frontal, parietal, oksipital ve temporal loplara üzerinde kafatasına yerleştirilir. Kaydedilen sinyaller dijital olarak bilgisayar ekranına aktarılır. EEG aslında voltaj-zaman grafiğidir. Çok sayıda paralel, dalgalı çizgiler olarak kaydedilir (Ropper ve Brown, 2006).

EEG'nin epileptik olgunun değerlendirilmesindeki rolünü 3 ana maddede özetlemek mümkündür:

- Klinik olarak konulmuş tanının desteklenmesi ve doğru tanı konmasına yardım etmesi
- Nöbet kaydı ile ya da dolaylı bazı bulgularla nöbet ve sendrom tipinin belirlenmesi
- Odağın lokalizasyonu hakkında bilgi edinilmesi

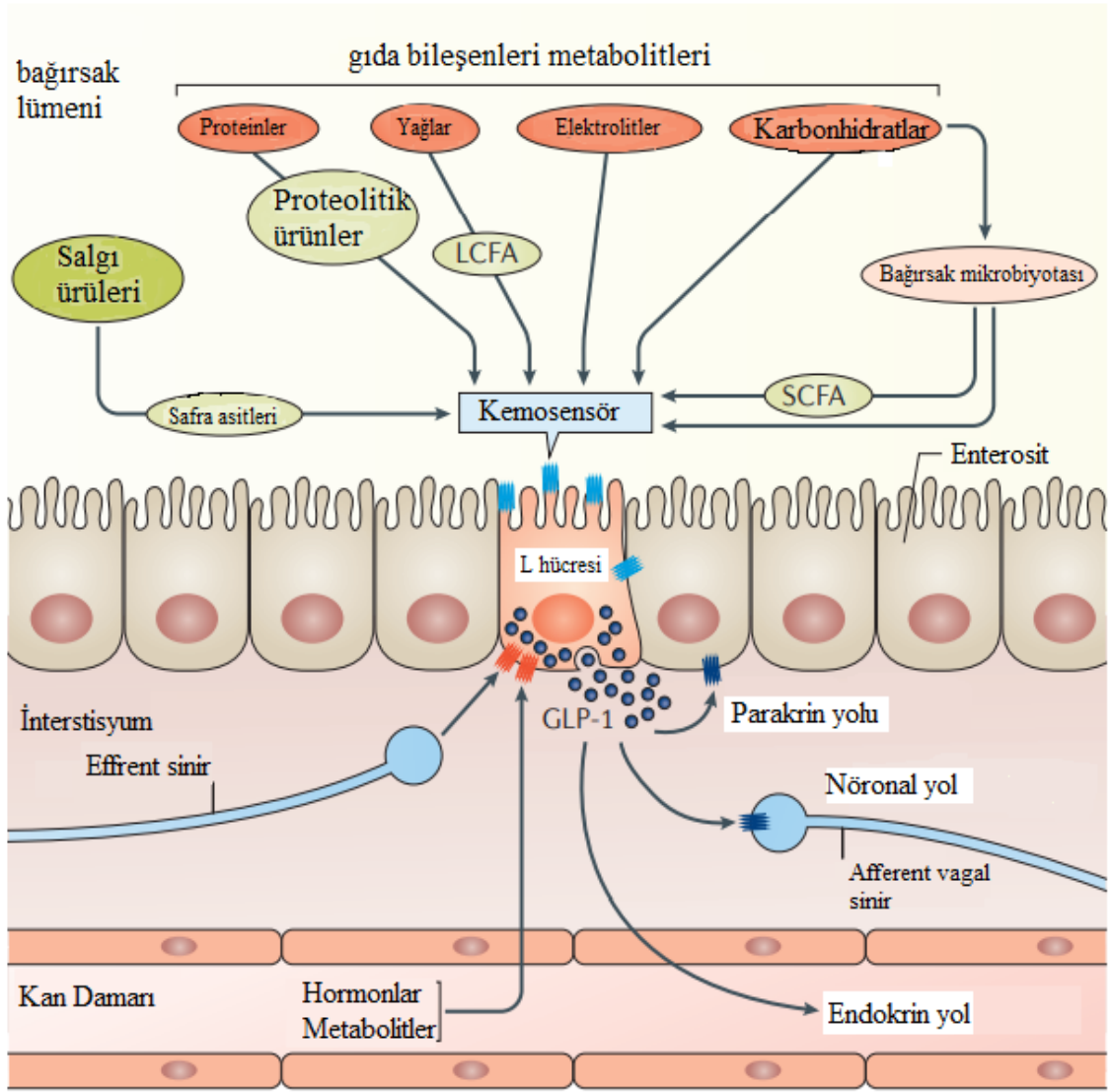
2.4. Glukagon-benzeri peptid 1 (GLP-1)

2.4.1. Tarihçe

Glukoregülatör hormon olan glukagon, 1923 yılında pankreatik ekstrelerde bulunan hiperglisemik bir madde olarak keşfedilmiştir. 1948'de Sutherland ve DeDuve'nin mide ekstrelerinin glukagon içerebileceğini öne sürmüş ve daha sonraki araştırmalar, hiperglisemik maddelerin gastrointestinal mukozanın ekstrelerinde de

bulduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, pankreatik A-hücrelerine benzeyen endokrin hücrelerinin, gastrointestinal mukozada mevcut olduğu bildirilmiştir. Geliştirilen ilk radyo-immün testlerden biri olan glukagon için radyo-immüno analizinin ortaya çıkması üzerine, gastrointestinal sistemin, radyoimmüno analizinde kullanılan antikorlarla reaksiyona girerek glukagon immünoreaktivitesine sahip maddeler içerdiği doğrulandı (Unger ve ark., 1966). Ayrıca, 1968 yılında, bir oral glikoz alımına yanıt olarak salgılanan glukagon benzeri immünoreaktif maddenin, hem fiziksel hem de biyolojik olarak gerçek glukagondan farklı olduğu tespit edilmiştir (Unger ve ark., 1968). Bu bilgilere ek olarak “bağırsak glukagon benzeri immünoreaktivitenin”, moleküler boyutta farklılık gösteren en az iki farklı kısımdan oluşan heterojen olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar sonunda, bağımsız grupların katkıları ile, en sonunda, bağırsak glukagon benzeri immünoreaktivitenin iki baskın moleküler formunun, her ikisi de 30 amino asit glukagon dizisinin tamamını içerdiği gösterilmiştir (Holst, 2006).

Yirminci yüzyılın ilk yıllarından beri gastrointestinal sistemden salınan faktörlerin insülin sekresyonunu ve glikoz homeostazisini etkilediği bilinmektedir. Enteroinsüler eksen, gastrointestinal sistemden gelen sinyaller ile pankreatik langerhans adacık hormonu salgısının düzenlenmesini tanımlamak için geliştirilmiş bir kavramdır (Kieffer ve Habener, 1999). Bu düşüncenin temelinde inkretin etkisi vardır. Yani eşdeğer glisemi seviyeleri için, oral glikozun intravenöz glikozdan çok daha fazla insülin salınımını uyardığı gözlenir. Daha sonra, bağırsaktan salgılanan hormonlar tarafından glikoz ile uyarılan insülin salınımının artırılmasının, postprandial insülin sekresyonunun yaklaşık %50'sini oluşturduğu açıklığa kavuşmuştur. Inkretinler gibi davranan iki hormon vardır, bunlar GIP ve GLP-1. Bu peptidler, bağırsak mukozasındaki özel hücreler tarafından üretilir ve karbonhidrat ve lipit içeren yiyeceklere yanıt olarak salgılanır (Şekil 7). Langerhans adacık hücrelerinde ve diğer dokularda ifade edilen spesifik GIP ve GLP-1 reseptörleri vardır ve bu reseptörlerin fare modellerinde yok edilmesi glikoz intoleransına yol açar (D'Alessio, 2002). GIP ve GLP-1 reseptör antagonistlerini kullanan bu veriler ve doğrulayıcı çalışmalar, enteroinsüler sinyallemenin, normal glukoz homeostazisi için gerekli olan fizyolojik bir basamak olduğunu göstermiştir.



Şekil 7. L hüresinin duysal ve sekretör işlevi. Glukagon-benzeri peptid 1 salınımı L hücrelerinden besin, hormonal ve sinirsel sinyaller tarafından düzenlenir. L hücre luminal tarafta gıda bileşenleri ve metabolitler, doğrudan kemosensör olarak işlev görür ve hücre bazolateral tarafında, GLP-1 içeren granüllerin, ekzositozunu tetikleyen farklı G protein-eşli reseptör tarafından algılanır. GLP-1 endokrin, parakrin ve nöronal yollar üzerinden lokal ve/veya uzak dokularda ve hücrelerde fizyoloji yanıtları düzenleyebilir. Bu etkiler, GLP-1 reseptörünün yaygın ve bol ekspresyonu ile tutarlıdır. LCFA, uzun zincirli yağ asidi; SCFA, kısa zincirli yağ asidi (Cho ve ark., 2014'ten uyarlanmıştır)

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), besin alımına yanıt olarak bağırsak L hücrelerinden salınan doğal olarak oluşan bir peptid hormonudur. GLP-1, hem prelinik çalışmalarda hem de tip 2 diyabet (T2DM) ile insan deneklerde kan glikoz seviyelerini, glikoz bağımlı insülin sekresyonunun uyarılması, glukagon sekresyonunun

baskılanması ve gastrik boşalmanın inhibisyonu dahil olmak üzere çoklu farklı eylemler yoluyla düşürür (Deacon, 2004; Drucker, 2006).

GLP-1 aynı zamanda tokluğu destekler, enerji alımını bastırır ve sağlıklı, obez ve diyabetik insanlarda kilo kaybına neden olur. Klinik öncesi çalışmalarda GLP-1, β -hücre proliferasyonu ve neogenezinin indüksiyonu ve β -hücre apoptozunun inhibisyonu yoluyla β -hücre kitlesini arttırdığı gösterildi (Stoffers ve ark., 2000; Li ve ark., 2003). GLP-1'in glisemiyi azaltma ve kilo kaybını destekleme özellikleri, β -hücre kitlesini ve fonksiyonunu geri yükleme veya sürdürme potansiyeli ile bağlantılı olarak, GLP-1'in T2DM'nin tedavisi için terapötik bir ajan olarak kullanımında önemli bir ilgi uyandırdı (Drucker ve Nauck, 2006).

2.4.2.GLP-1 agonistleri

30-amino asitli bir peptid olan GLP-1 glukoz homeostazisini, insülin ve glukagon sekresyonunun kontrolü ve mide boşalmasının ve gıda alımının engellenmesi yoluyla düzenler.

GLP-1R agonistleri, ya MSS'nin doğrudan aktivasyonu ile ya da dolaylı olarak vagal aferent yolların aktivasyonu yoluyla beslenmeyi ve mide boşalmasını engeller (Hellström ve Näslund, 2001). GLP-1R agonistlerinden eksanatid ve liraglutid uzun etkilidir ve DPP-4 inhibitörlerine karşı dirençlidir.

Eksanatid

Eksanatid Byetta ve Bydureon olarak pazarlanan tip 2 diyabetin tedavisi için Nisan 2005'te onaylanan GLP-1R agonistidir. DPP-4'e dirençli Glia Monster salyasından oluşturulan peptid yapıdaki eksendin-4'ün sentetik bir versiyonudur (Eng ve ark., 1992). Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, eksanatidin uzun etkili bir GLP-1R agonisti göstermiştir ve ABD'de 2005, Avrupa Birliği ülkelerinde 2006, ülkemizde ise 2009 yılından beri tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaktadır.

Liraglutid

Liraglutid Avrupada EMA tarafından 2009'da, ABD'de FDA tarafından 2010'da onaylandıktan sonra çeşitli ülkelerde Victoza ve Saxenda markası adı altında pazarlanmaktadır. İlaç deri altından uygulandıktan sonra serum albümine kovalent olmayan şekilde bağlanan ve böylelikle renal klerensini azaltan ve farmakokinetik profilini uzatan bir DPP-4 dirençli yağlı-asile edilmiş GLP-1 peptid analogudur (Agersøve ark., 2002). Liraglutid, tip 2 diyabet ve obezitenin tedavisi için insan inkretin

hormonlarından GLP-1'in bir türevidir. Liraglutide, diyabetik hastalarda doğal GLP-1 ile karşılaştırıldığında daha güçlü ve inatçı glikoz düşürücü etkiler sergiler ve şu anda T2DM'li hastalarda faz III klinik çalışmalarda değerlendirmeye tabi tutulmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında liraglutid apoptozu inhibe etme ve beta hücrelerinin rejenerasyonunu uyarma potansiyeline sahiptir, kan trigliserit düzeylerini düşürür (Shyangdan, 2011).

Liksisenatid

Avrupada Lyxumia, ABD'de Adlyxin ticari isimi olan liksisenatid GLP-1 reseptörü agonistidir ve tip 2 diyabet tedavisi için kullanılmaktadır. Liksisenatid, midenin boşalmasını geciktirir, bu da ağız yoluyla alınan diğer ilaçların ne kadar hızlı etki edeceğini gösterebilir. İlaç 1 Şubat 2013'te Avrupa Komisyonu tarafından, 28 Temmuz 2016'da FDA'dan onayı aldı.

Albiglutid

Albiglutid, yetişkinlerde tip 2 diyabetin tedavisi için kullanılır. Tek başına kullanılabilir (metformin tedavisi etkisiz veya tolere edilmezse) veya insülinler dahil diğer antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Mart 2014'de GSK, Avrupa Komisyonu'ndan Eperzan adı altında albiglutidin pazarlanmasını onayladı ve Nisan 2014'te ABD FDA, Tanzeum adı altında albiglutidi onayladı. Albiglutid gastrik boşalmayı yavaşlattığı için, başka ilaçlarla aynı anda alındığında diğer ilaçların emilimini de düşürebilir.

Dulaglutid

Dulaglutidin Amerikada kullanımını Eylül 2014 yılında FDA tarafından onaylanan ilaç, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmak amacıyla Trulicity markası altında Eli Lilly tarafından üretilmiştir. Dulaglutid GLP-1 reseptörlerine bağlanır, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve pankreatik beta hücreleri tarafından insülin salgılanmasını artırır. Eşzamanlı olarak, bileşik diyabetik hastada uygunsuz olduğu bilinen pankreasın alfa hücrelerini inhibe ederek yükseltilmiş glukagon sekresyonunu azaltır. GLP-1, normal olarak bir yiyeceğe yanıt olarak gastrointestinal mukozadan L hücreleri tarafından salgılanır (Nadkarni, 2014).

Semaglutid

Semaglutid (ticari ismi Ozempic), tip 2 diyabetin tedavisi için Danimarkalı bir şirket olan Novo Nordisk tarafından geliştirilmekte olan farmasötik bir ilaçtır. GLP-1 reseptör agonisti olarak, kan şekeri seviyesini düşürür, insülin üretimini artırır. 2012 yılında keşfedilen Ozempic, 2015 yılında klinik denemelere başlatıldı ve 2016'da III. faz tamamlandı. Hem enjeksiyon tipi hem de oral tip ilaç olarak kullanılabilir. Leeds Üniversitesi'ndeki araştırmacılar 2017 yılında obezitenin tedavisi için de kullanılabileceğini bildirdiler (Blundell ve ark., 2017). Açlığı, yemek yeme isteğini ve vücut yağını azalttığı bildirilmiştir. 5 Aralık 2017'de semaglutid, Amerika FDA tarafından onaylandı.

Taspoglutid

Ipsen (İsviçre) ve Roche (Fransa) tarafından kodlanan tip 2 diyabetin tedavisi için araştırılan bir ilaç olup GLP-1'in analog ilacıdır. Eylül 2010'da Roche, ciddi hipersensitivite reaksiyonları ve gastrointestinal yan etkilerin görülmesi nedeniyle Faz III klinik çalışmalarını durdurmuştur (Nordqvist C, 2010).

2.4.3.Eksenatidin Fiziksel özellikleri

Eksenatid, 39 amino asit peptid ve eksendin-4'ün sentetik versiyonudur. Eksenatid insülin sekresyonunu arttırmak için doğal gastrointestinal hormon (inkretin) gibi davranan sentetik bir GLP-1 analogudur. GLP-1 reseptörüne GLP-1 agonisti olarak bağlanır. Eksenatid, GLP-1 gibi, pankreas tarafından insülin sekresyonunu artırır ve tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü geliştirebilir bir antidiyabetik ve antiobezite aktiviteleri vardır. Eksenatid subkutan olarak uygulanır ve GLP-1 ile karşılaştırıldığında, eksenatid 2,4 saatten daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Eksenatid, tek başına ya da diğer antidiyabetik ajanlarla kombinasyon halinde, tip 2 diyabet tedavisinde diyet ve egzersizle kombinasyon halinde kullanılabilir (PubChem Compound Database).

2.4.4. Eksenatidin Fizyolojik Etkileri

GLP-1 salgılanması açıkça yemekle ilişkilidir. Uzun süre aç kalma durumunda, plazma konsantrasyonları çok düşüktür. Açlık konsantrasyonlarının insanlarda somatostatin ile azaltılabildiği gösterilmiştir ki bu da belirli bir bazal salgı oranının olduğunu göstermektedir. Bu aynı zamanda, DPP-4 inhibitörlerini içeren çalışmalardan

da anlaşılakta olup, bunlar bozulmamış endojen GLP-1 düzeylerini, yemekler arasında ve uzun süre aç kalma halindeki aralıklarda da arttırmaktadır (Mari ve ark., 2005).

GLP-1 reseptörü G proteini ile bağı reseptördür ve ilk olarak 1992'de Bernard Thorens tarafından sıçanın pankreatik adacık çoğaltma çalışmasından klonlandı. Daha sonra Thorens aynı zamanda yüksek homolog insan reseptörünü klonlamıştır ve aynı zamanda %53 homolog kertenkele peptidi olduğunu doğrulamıştır ve eksendin-4 tam GLP-1 agonisttir. GLP-1 reseptörü GIP ve glukagon reseptörleri ile aynı aileye aittir. Reseptör tipik olarak bir uyarıcı G proteini vasıtasıyla adenilat siklaza bağlanır.

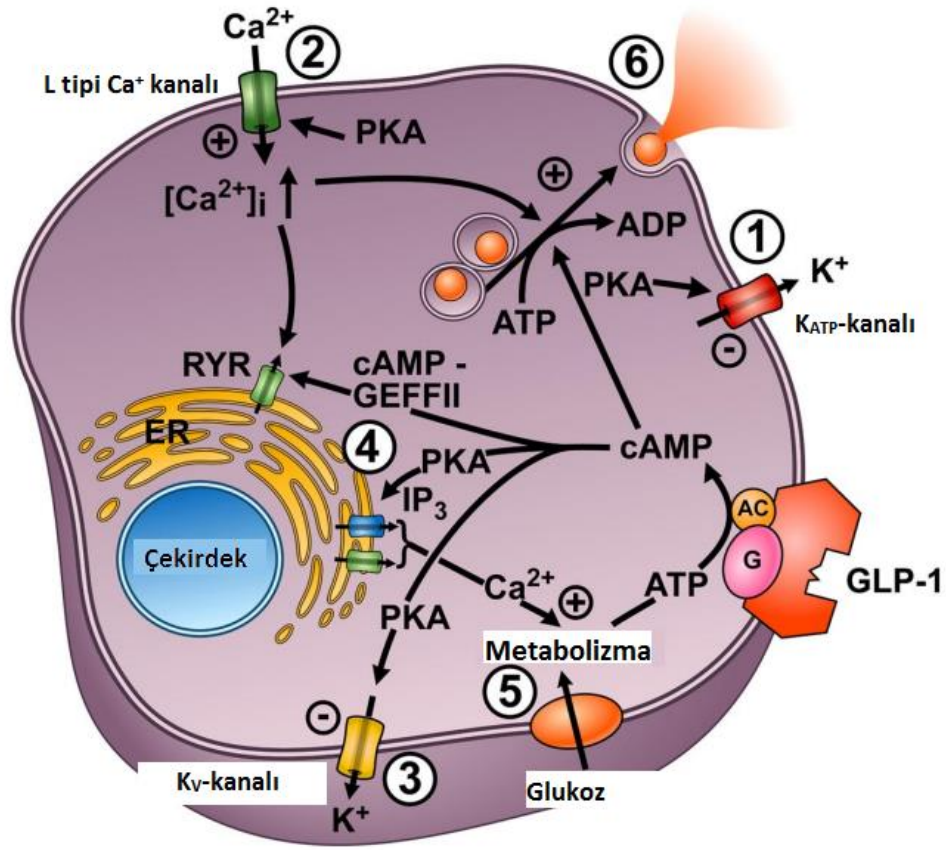
GLP-1'in insülinotropik aktivitesi, kısmen beta hücrelerinin hücre zarı üzerinde bulunan GLP-1 reseptörü ile etkileşmesi sonucu oluşur. GLP-1'in reseptöre bağlanması, uyarıcı bir G proteini vasıtasıyla, cAMP oluşumuna neden olan adenilat siklazın aktivasyonuna neden olur. GLP-1'in faaliyetlerinin çoğu cAMP oluşumuna göre ikincildir (Holst ve Deacon, 2005) (Şekil 8). GLP-1'in reseptör çiftine adenilat siklazın aktivasyonuna bağlanması; hücre içi cAMP seviyeleri, protein kinaz A (PKA) ve cAMP-regüle edilmiş guanin nükleotid değişim faktörü II'nin (aynı zamanda Epac2 olarak da bilinen cAMP-GEFII) aktivasyonuna yol açacak şekilde yükseltilir. Bu iki proteinin moleküler mekanizmaların pletore aracılık etmesi muhtemeldir.

1) GLP-1, ATP'ye duyarlı K^+ (K_{ATP}) kanallarını kapatmak için glikoz ile sinerjistik olarak etki eder ve böylece membran depolarizasyonunu ve elektriksel aktivitenin indüksiyonunu kolaylaştırır.

2) Elektrik aktivitesi başlatıldığında, Ca^{2+} kanallarının inaktivasyonunun daha yavaş seyri, uzamış aksiyon potansiyeli patlamaları ile sonuçlanır. Ek olarak, her bir aksiyon potansiyeli biraz daha büyük Ca^{2+} girişi ile ilişkilendirilecektir, çünkü Ca^{2+} akımının genliği kısmen artmaktadır.

3) Gecikmiş rektifiye edici K^+ (K_v) kanallarının GLP-1 ile antagonizması uyarılabilirliği arttıracak ve aksiyon potansiyellerinin süresinin uzamasına yol açacaktır.

4) Glikoz ve GLP-1'in uyarıcı seviyelerinin varlığında, Ca^{2+} kanalları boyunca Ca^{2+} akışı, Ca^{2+} tarafından PKA ve cAMP-GEFII'ye bağı mekanizmalar yoluyla Ca^{2+} salgılanmasıyla hücre içi depolardan Ca^{2+} 'nin harekete geçmesini sağlar.



Şekil 8. İnsülin sekresyonunun uyarılması sonucu GLP-1'in hücresel etkileri (Holst ve Gromada, 2004'ten uyarlanmıştır)

5) Hücre içi depolardan K_{ATP} kanallarının kapatılmasıyla daha fazla membran depolarizasyonunu teşvik edecek olan Ca^{2+} taşınması mitokondriyal ATP sentezini uyaracaktır. İnsülin içeren taneciklerin ekzositozun uyarılması için ATP de gereklidir.

6) Sitoplazmik serbest Ca^{2+} konsantrasyonundaki yükselme, artan cAMP seviyeleri ile daha da güçlendirilen ekzositotik yanıtı tetikler. Bu etki esas olarak, cAMP'nin granül hareketliliğini hızlandırma kabiliyetine dayandırılabilir, bu da salınım için hemen temin edilebilen granül depolarının daha büyük bir boyutuna neden olur. Bu etkiler hem PKA'ya hem de cAMP-GEFII'ye cAMP bağlanmasına bağlıdır. Kantitatif olarak son mekanizma, en önemli olanıdır ve GLP-1 ve GIP'nin toplam insülinotropik aktivitesinin %70'ini veya daha fazlasını oluşturur. Glikoz ve GLP-1'in uyarıcı seviyeleri mevcudiyetinde Ca^{2+} kanalları boyunca Ca^{2+} akışı, Ca^{2+} 'nin PKA ve cAMP-GEFII'ye bağlı mekanizmalar aracılığıyla Ca^{2+} ile uyarılan Ca^{2+} salımı ile hücre içi depolardan mobilizasyonuna ilerler (Holst and Gromada, 2004).

Eksenatidin aşırı kilolu hastalarda kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir, bu da kan-beyin bariyerini kolayca geçerek ve hipotalamik iştah düzenleyici merkezlerle doğrudan etkileşime girerek gıda alımının ve vücut ağırlığının düzenlenebileceğini düşündürmektedir (Kastin ve Akerstrom, 2003; Kim ve ark., 2007). Ayrıca GLP-1'in kan-beyin bariyerini geçebilme özelliğinden dolayı bu peptidin nörodejeneratif süreçlerde koruyucu ve/veya tedavi edici amaçlı kullanımında çok büyük bir avantaj olarak görünmektedir.

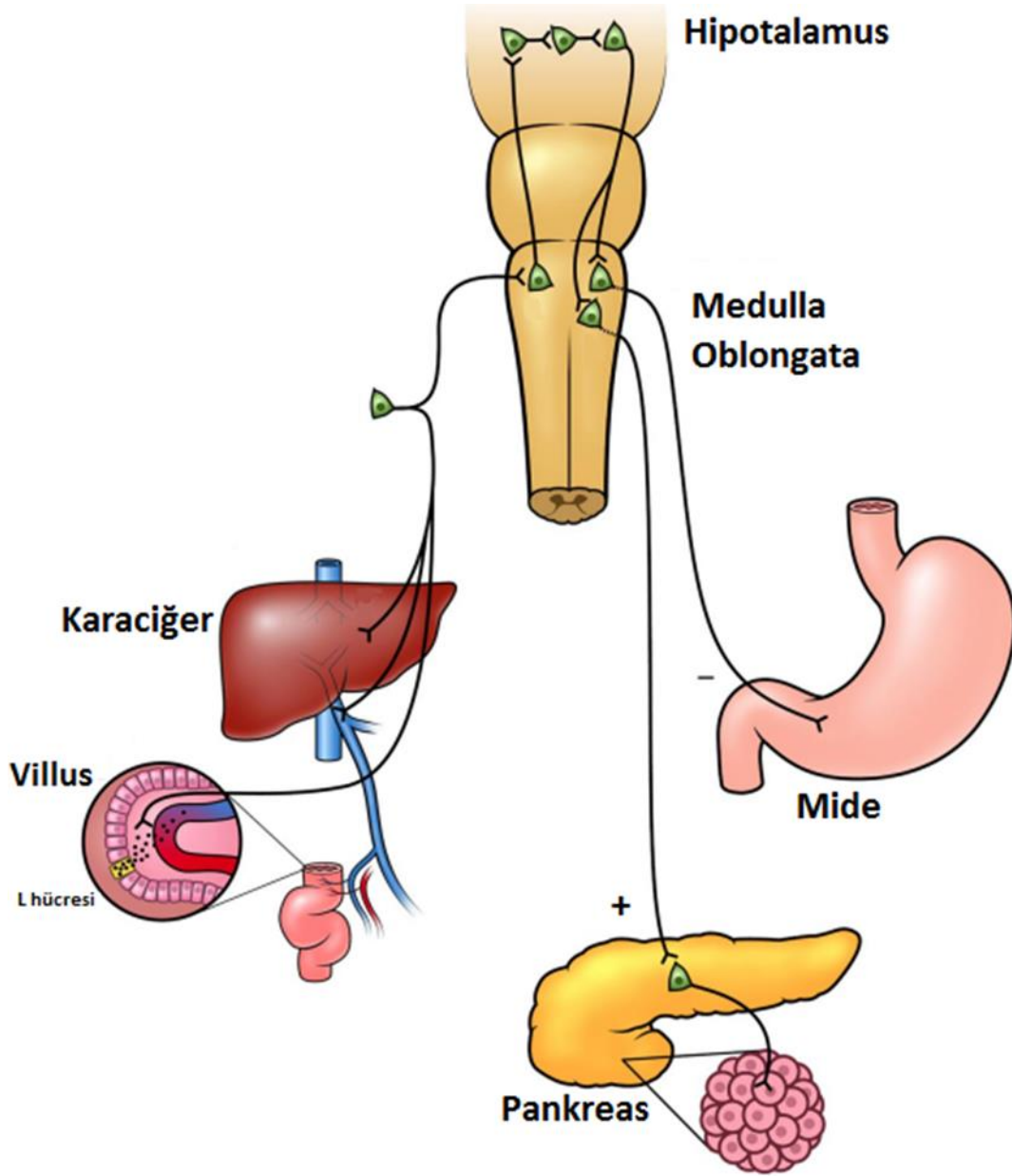
2.3.5. Eksenatidin Sinir sistemine Etkileri

Sıçanlarda, glikoz bağımlı insülinotropik peptidin (GİP), vagus siniri içeren bir nöral yolun aktivasyonu yoluyla GLP-1 salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir (Rocca ve Brubaker, 1999). Muskarinik kolinerjik agonistlerin izole edilmiş perfüze sıçanın ileumuna ve kolonlarına uygulanması, GLP-1 sekresyonunun uyarılması ile sonuçlanmıştır ve anestezi uygulanmış sıçanlarda ve fetal sıçan bağırsak hücrelerinde yapılan çalışmalar, hem M1 hem de M2 muskarinik reseptörlerin GLP-1 salımının kontrolüne dahil olabileceğini göstermiştir. İlginçtir ki, muskarinik reseptörlerin ayrıca birkaç gastrointestinal hormonun sekresyonunu düzenlediği bulunmuştur. Dumoulin ve arkadaşları, karbakolün izole edilmiş perfüze sıçan ileumunda enteroendokrin hücrelerden nörotensin, GLP-1 ve peptid YY salınımını uyardığını, oysa Zhang ve arkadaşları, atropinin köpeklerde postprandiyal peptid YY salınımını bloke ettiğini göstermiştir (Zhang ve ark., 1993; Dumoulin ve ark., 1995; Anini ve Brubaker, 2003).

İnsanlarda ve domuzlarda, normal fizyolojik tokluk konsantrasyonlarında bilinen duodenal peptidlerin (GIP dahil) hiçbiri GLP-1 salgılanmasını uyarmaz (Hansen ve Holst, 2002). İnsanlarda atropin infüzyonu, oral glikoz alımından sonra hem plazma glukozunun hem de GLP-1'in artışını geciktirmekte ve GLP-1 yanıtını azaltmaktadır, ancak bu etkiler muhtemelen atropinin gastrointestinal motilite üzerindeki etkilerini yansıtmaktadır. İnsan NCI-H716 hücre dizisini kullanan çalışmalar, kolinerjik agonistlerin, GLP-1 salımını uyardığını ve yukarıda bahsedildiği gibi, M1 ve M2 muskarinik reseptörlerin rol oynadığını gösterdi (Drucker, 2006).

GLP-1'in nöral yol hareketleri ise şöyledir: GLP-1 sekresyonu, bağırsak lümenindeki besinlerle uyarılır ve yeni salınan GLP-1, bazal lamina boyunca lamina propria (bağ dokuya) yayılır. Bununla birlikte, kılcal damar yoluna giden yolda, nodoz gangliyondan köken alan duyuşal afferent nöronlara bağlanabilir ve aktive

edebilir, bu da nükleus tractus solitarii nöronlarını aktive edebilir. Aynı nöronal yol hepatoportal bölgede veya karaciğer dokusunda duysal nöronlar tarafından aktive edilebilir. Soliter kanal nöronlarından çıkan lifler hipotalamusta refleksler oluşturabilir ve inen impulslar, pankreas ve gastrointestinal sisteme uyarıcı veya inhibe edici impulslar gönderen vagal motor nöronlarını aktive edebilir. Yükselen duysal sinir lifleri ve vagal motor nöronlar arasındaki etkileşimler de beyin sapı seviyesinde gerçekleşebilir (Burcelin ve ark., 2001; Dardevet ve ark., 2004) (Şekil 9).



Şekil 9. GLP-1'in nöral yolu (Hansen, 2002'den ve Holst, 2005'ten uyarlanmıştır)

GLP-1'in nörotropik yani nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip etkileri olabilir. Yapılan bir çalışmaya göre, GLP-1 nörit gelişimini indüklemek ve kültürlenmiş nöronal hücrelerde eksitotoksik hücre ölümü ve oksidatif hasara karşı koruduğu bildirilmiştir ayrıca GLP-1 ve eksendin-4'ün fare beyindeki endojen amiloid- β peptid seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla GLP-1, Alzheimer hastalığı dahil nörodejeneratif hastalıklar için yeni bir terapötik ajan olarak önerildi (Perry ve Greig, 2004). Serebral GLP-1 reseptör stimülasyonunun, kan basıncını ve kalp atış hızını arttırdığı ve sıçanlarda otonom sinir sistemi nöronlarını aktive ettiği ve bu durumun kardiyovasküler yanıtların alt sinyalizasyonunun aktivasyonuna yol açtığı bildirilmiştir (Yamamoto ve ark., 2002). Dahası, GLP-1 reseptörünü ifade eden alandaki katekolaminerjik nöronların, periferik GLP-1 ve periferik GLP-1'in çeşitli nöroendokrin ve otonomik etkilerine aracılık eden merkezi otonom kontrol bölgelerini bağlayabildiği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, insanlarda GLP-1'in periferik uygulaması, kan basıncında veya kalp hızında değişikliklerle ilişkili değildir (Zander ve ark., 2002; Yamamoto ve ark., 2003).

GLP-1 beyinde nöronal progenitörlerin proliferasyonunu uyarmakta ve öğrenme ile ilişkili uzun süreli potansiyasyonu (LTP) arttırmaktadır (Hölscher, 2010).

Yapılan bir çalışmada deney hayvanlarında gerçekleştirilen Alzheimer modellerinde GLP-1 analoglarının hipokampustaki nöronları amiloid β peptid birikiminin etkilerinden koruduğu ve nöronal apoptozu azalttığı gösterilmiştir (Gault ve Hölscher, 2008).

Yüksek fruktozla beslenen ve yağlı karaciğer gelişimi gösteren sıçanlarda bilişsel performansın anlamlı düzeyde bozulduğu, fakat sıçanlara GLP-1 verilmesi halinde bilişsel gerilemenin azaldığı gözlenmiştir (Erbaş ve ark., 2014).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Deney Hayvanları

Deneylerde, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 180-240 gr ağırlığında, 10-12 haftalık, 72 adet erkek Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Merkezde hayvanlar doğal aydınlık-karanlık döngüsünde yem ve su kısıtlaması olmaksızın yetiştirildi. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 07/12/2016 tarihli ve 5 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra deneylere başlandı.

3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri

Epileptiform aktivite 500 IU Penisilin G'nin kortekse (i.k.) 2,5µl hacimde (500 IU) Hamilton mikroenjektör ile verilmesiyle oluşturuldu. Epileptiform aktivite oluşturulmadan 30 dakika önce belirtilen gruplar üzerinden sıçanlara, ekksenatid (50, 100 ve 200 µg/kg) (0,5 ml) intraperitoneal (i.p), nitrik oksit sentetaz inhibitörü L-NAME (100 µg/2 µl) ve nitrik oksit donörü sodyum nitroprusid (SNP) (50 µg/2 µl) intrakortikal yolla verildi.

Ekksenatid AstraZeneca'dan diğer tüm kimyasal maddeler Sigma®'dan temin edildi.

Penisilin G Potasyum: Deneysel epilepsi oluşturmak için kullanılan GABA blokörü antibiyotiktir.

Moleküler formülü: C₁₆H₁₇KN₂O₄S

Moleküler ağırlığı: 372,48 g/mol

Uygulanma şekli: Epileptiform aktivite oluşturmak üzere 67 mg penisilin G potasyum 0,5 ml serum fizyolojikte 500 Uluslararası Birim (IU)/µl olacak şekilde çözüldü ve 500 ünite penisilin intrakortikal (i.k.) uygulandı.

Ekksenatid: GLP-1 reseptör agonistidir.

Moleküler formülü: C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S

Moleküler ağırlığı: 4186.63 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin enjeksiyonundan 30 dk. önce Hamilton mikroenjektör ile 50-100-200 µg/kg dozlarında ilgili gruplara intraperitoneal (i.p.) yolla uygulandı. Çözücü olarak serum fizyolojik kullanıldı.

No-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME): Nitrik oksit sentetaz inhibitörüdür.

Moleküler formülü: $C_7H_{15}N_5O_4 \cdot HCl$

Moleküler ağırlığı: 269.69 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin enjeksiyonundan 30 dk önce serum fizyolojikte çözülerek hazırlanmış olan L-NAME, hayvan başına 100 µg/2µl oranında i.k. olarak uygulandı.

Sodyum Nitroprusid (SNP):Nitrik oksit donörüdür.

Moleküler formülü: $Na_2Fe(CN)_5NO \cdot 2H_2O$

Moleküler ağırlığı: 298 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin enjeksiyonundan 30 dk önce serum fizyolojikte çözülerek hazırlanmış olan SNP, hayvan başına 50 µg/2 µl oranında i.k. olarak uygulandı.

3.2. Metot

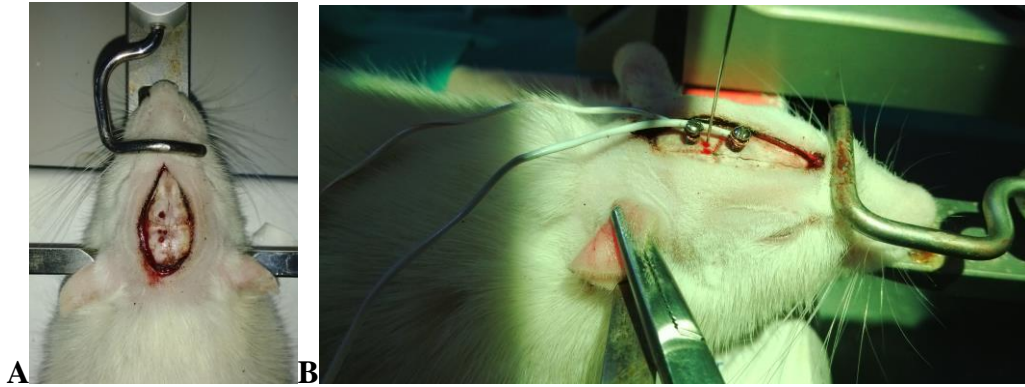
3.2.1. Deney Grupları

1. Grup (Kontrol grubu): Penisilin G potasyum tuzu (500 IU/2,5 µl/i.k.) verildi ve 3 saat boyunca ECoG kaydı alındı.
2. Grup: 50 µg/kg/i.p. eksenatid ve 30 dakika sonra penisilin G potasyum tuzu (500 IU/2,5 µl/i.k.) verildi ve 3 saat boyunca ECoG kaydı alındı.
3. Grup: 100 µg/kg/i.p. eksenatid ve 30 dakika sonra penisilin G potasyum tuzu (500 IU/2,5 µl/i.k.) verildi ve 3 saat boyunca ECoG kaydı alındı.
4. Grup: 200 µg/kg/i.p. eksenatid ve 30 dakika sonra penisilin G potasyum tuzu (500 IU/2,5 µl/i.k.) verildi ve 3 saat boyunca ECoG kaydı alındı.
5. Grup: 200 µg/kg/i.p. eksenatide (etkili doz) ilaveten L-NAME (100 µg/2 µl/i.k.) ve 30 dakika sonra penisilin G potasyum tuzu (500 IU/2,5 µl/i.k.) verildi ve 3 saat boyunca ECoG kaydı alındı.
6. Grup: 200 µg/kg/i.p. eksenatide (etkili doz) ilaveten SNP (50 µg/2 µl/i.k.) ve 30 dakika sonra penisilin G potasyum tuzu (500 IU/2,5 µl/i.k.) verildi ve 3 saat boyunca ECoG kaydı alındı.
7. Grup: L-NAME (100 µg/2 µl/i.k.) ve 30 dakika sonra penisilin G potasyum tuzu (500 IU/2,5 µl/i.k.) verildi ve 3 saat boyunca ECoG kaydı alındı.
8. Grup: SNP (50 µg/2 µl/i.k.) ve 30 dakika sonra penisilin G potasyum tuzu (500 IU/2,5 µl/i.k.) verildi ve 3 saat boyunca ECoG kaydı alındı.

9. Grup: Penisilin verilmeksizin 200 µg/kg/i.p. eksenatid (etkili doz) verildi ve 3 saat boyunca ECoG kaydı alındı.

3.2.2. Cerrahi İşlem

Çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Operasyondan 1 gün önce aç bırakılan sıçanlar, 1,25 gr/kg üretan (intraperitoneal, i.p.) ile anesteziye alındıktan sonra kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda 2-5 cm uzunluğunda kesilerek açıldı. Somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldıktan sonra bregma saptandı. Anestezi altındaki sıçanların sol somatomotor korteksine intrakortikal enjeksiyonlar yapmak ve elektrotların takılması için kafatası kemiğine el drili ile delikler açıldı (Şekil 10). Stereotaksik cihaz ile bregma referans alınarak 0,2 mm çapında 2 adet delik el drilli yardımıyla açıldı (bregmadan 2 mm lateral, 3 mm rostral doğrultusunda 1 delik; bregmadan 2 mm lateral, 3 mm kaudal doğrultuda 1 delik). Açılan deliklere özel yapım paslanmaz çelik vidalar yerleştirildi. Vidalar vertikal yönde 1 mm derine ilerletildi. Daha sonra bu vidalara bakır teller sarılarak Powerlab veri kazanım sistemine bağlandı. Bregmanın 1 mm lateral, 1 mm kaudaline intrakortikal 500 IU Penisilin G enjeksiyonu için bir delik daha açıldı. Bregmanın 2 mm lateral, 1 mm kaudaline intrakortikal SNP ve L-NAME (i.k.) enjeksiyonu için bir delik daha açıldı.



Şekil 10. A.Sıçan kafatası kemiği üzerindeki tendon ve fasyalar uzaklaştırıldıktan sonra alınan görüntü.
B. Hamilton mikroenjektör ile intrakortikal enjeksiyonun yapılışı

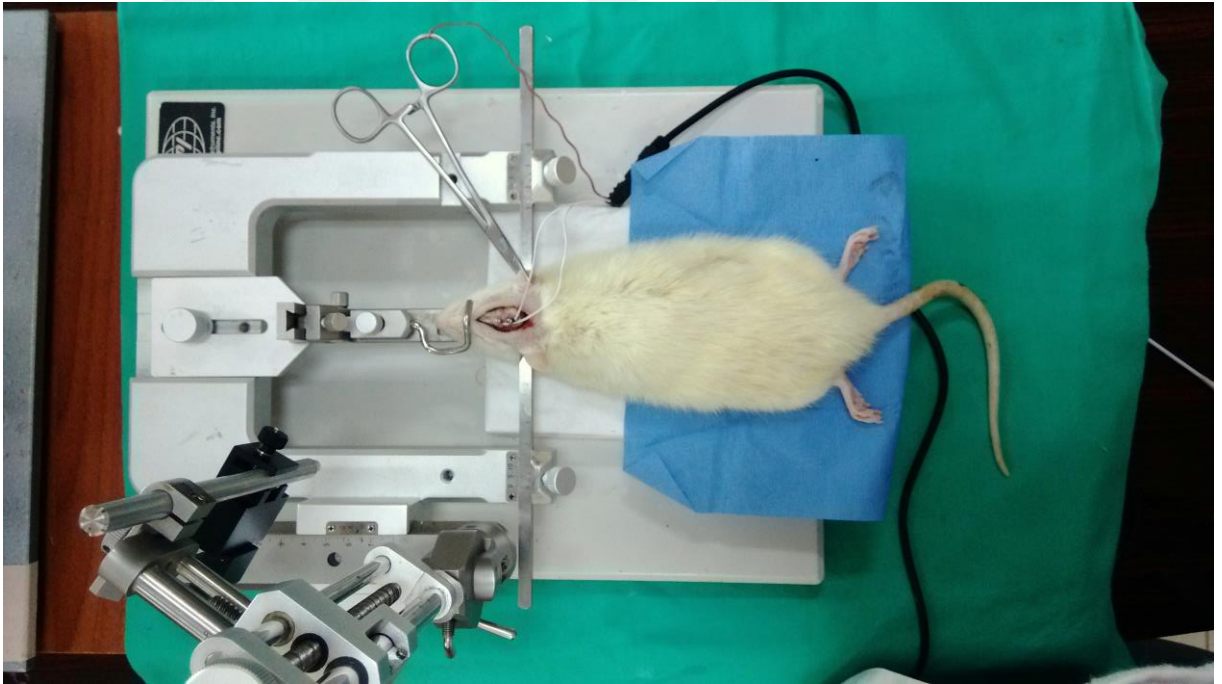
3.2.3. Elektrokortikogram (ECoG) Kayıtları

Cerrahi işlem sırasında açılan deliklere özel yapım paslanmaz çelik vidalar yerleştirildi. Bu vidalar iletken kablolarla Powerlab veri kazanım sistemine bağlandı.

Elektrotlar yardımıyla online olarak kaydedilen ECoG kayıtları deney bittikten sonra offline olarak analiz edildi. Pozitif elektrot; bregmanın 2 mm lateral ve 3 mm posteriorüne, negatif elektrot; bregmanın 2 mm lateral ve 3 mm anteriorüne, toprak elektrot ise ekartasyon için kullanılan mosquitoya yerleştirildi (Şekil 11).

3.2.4. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

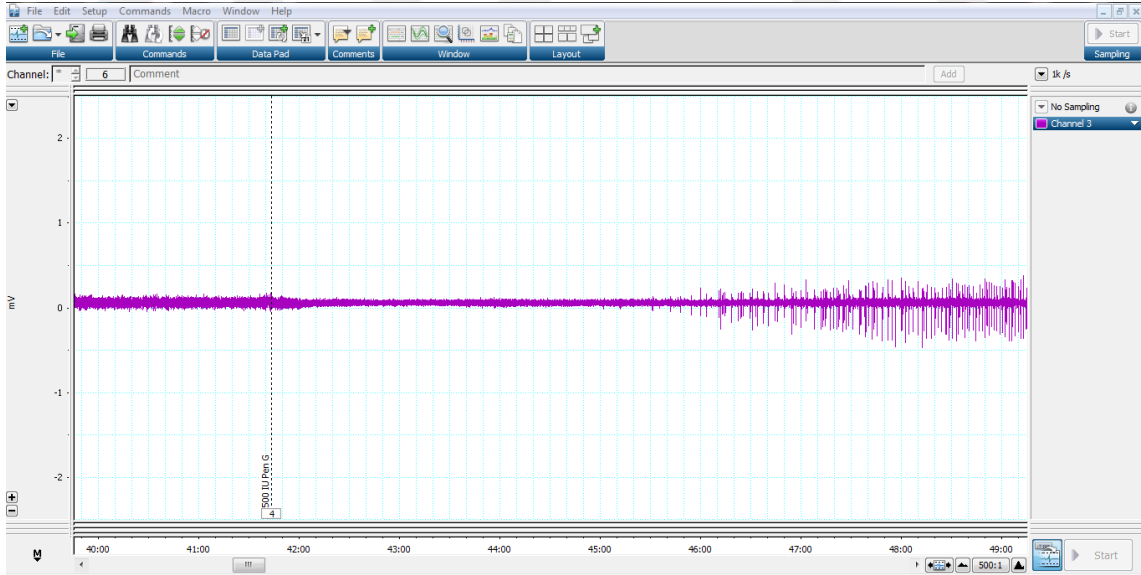
Deneylede kullanılan her bir sıçan için öncelikle 5 dk boyunca bazal aktiviteleri alındı ve ardından intrakortikal penisilin enjeksiyonu yapıldı. Penisilin (500 IU/2,5 µl, i.k.) enjeksiyonundan yaklaşık 2-5 dk. sonra spike aktiviteleri görülmeye başlandı.



Şekil 11. Somatomotor korteks yüzeyine kayıt elektrotları yerleştirilmiş sıçanın kayıt anından bir görüntü

Eksenatid, SNP ve L-NAME maddeleri belirtilen gruplarda penisilin enjeksiyonundan 30 dakika önce yapıldı (Şekil 12). Penisilin enjeksiyonundan sonra 3 saat boyunca kayıt alındı. Alınan ECoG kayıtları online olarak PowerLab veri kazanım sistemi ile bilgisayara kaydedildi ve depolandı (Şekil 13).

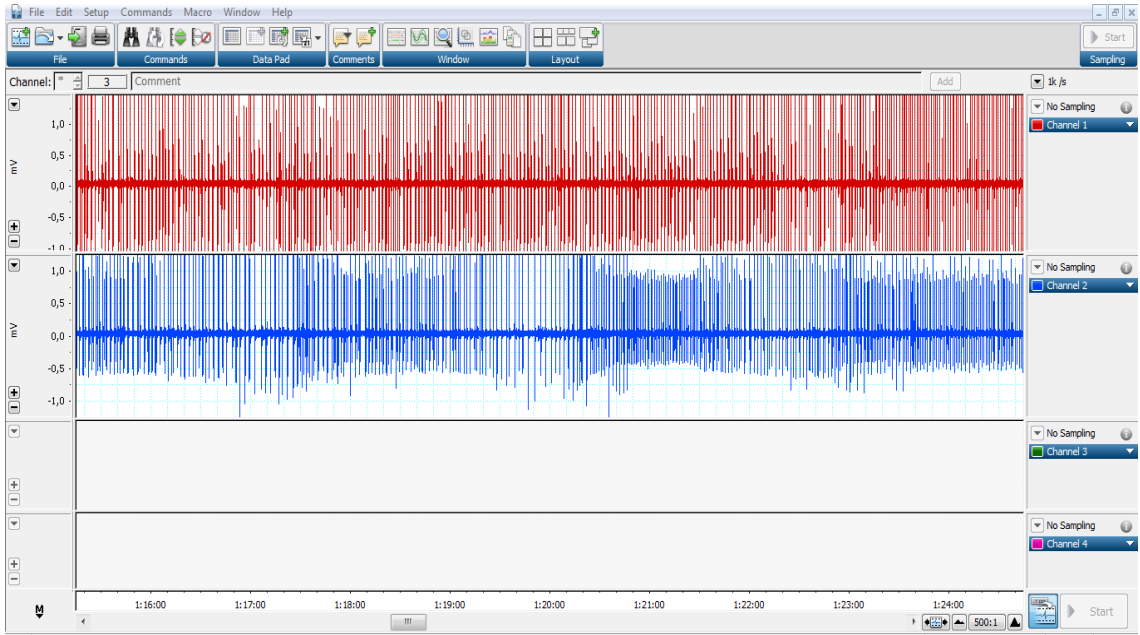
Deneyler sonucunda elde edilen epileptiform aktivite offline olarak spike frekansı, latansı ve amplitüdü açısından analiz edildi. ECoG kayıtları LabChart v7.3 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri sayesinde birer dakikalık bölümlere ayrıldı (Şekil 14). Her dakika başına düşen spike sayısı ve spike'ların ortalama amplitüdüleri (peak to peak) bu yazılımın özellikleri sayesinde otomatik olarak hesaplatıldı (Şekil 15). Daha sonra her 10 dakika için her bir hayvanın spike sayısı, amplitüd ortalamaları hesaplanarak istatistiksel metodlarla değerlendirildi. Deneyde kullanılan tüm hayvanlardan elde edilen kayıtlar için bu hesaplama ayrı ayrı yapıldı. Ayrıca tüm hayvanlarda penisilin enjeksiyonundan sonra epileptiform aktivitenin başlama süreleri (latens) hesaplanarak istatistiksel analiz yöntemleri ile değerlendirildi (Şekil 16).



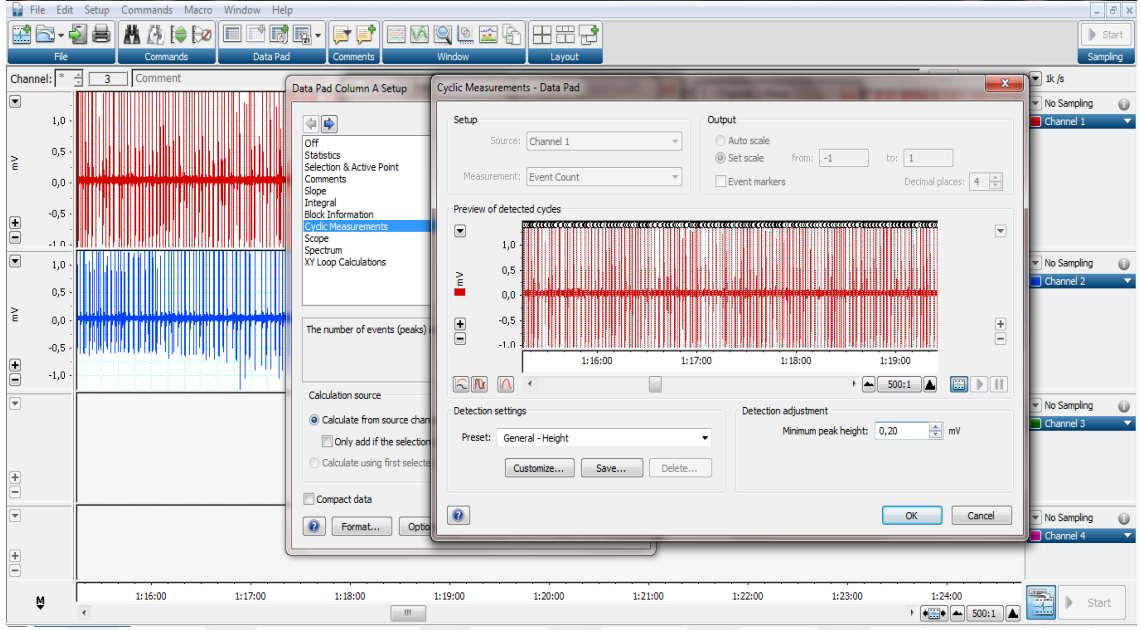
Şekil 12. Epileptik aktivite oluşturulma anındaki kayıt görüntü



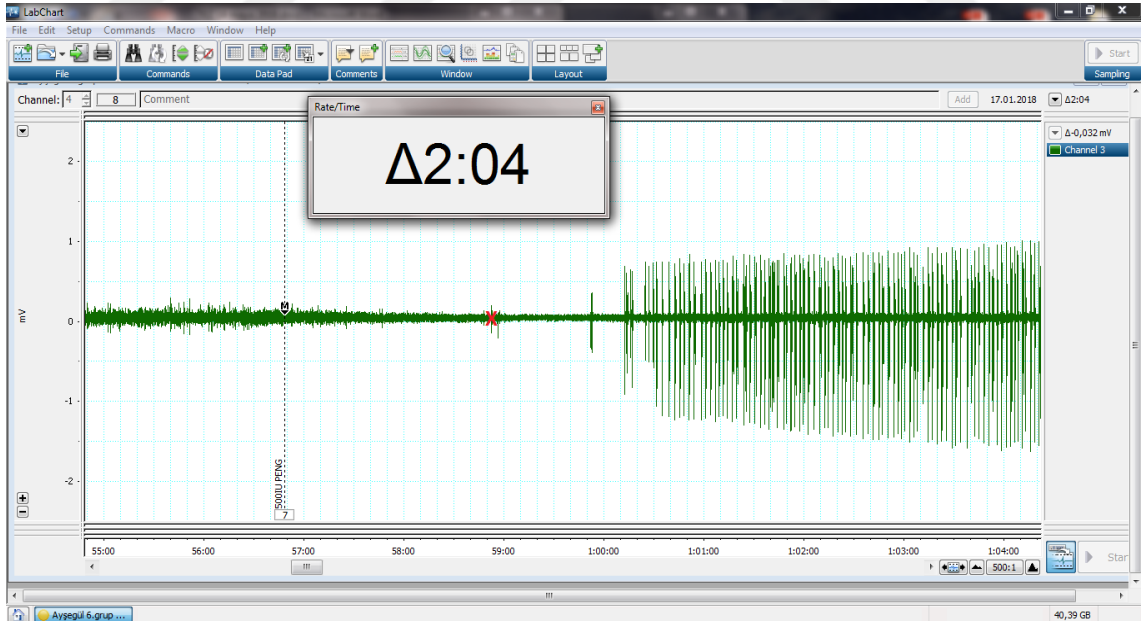
Şekil 13. 16 kanallı Powerlab veri kazanım sistemi ve bağlantıları



Şekil 14. ECoG kayıtlarının eldesinde kullanılan paket program ve kayıt anından bir görüntü



Şekil 15. Spikelerin frekans ve amplitüd değerlerinin hesaplanması



Şekil 16. Tüm gruplara penisilin enjeksiyonu yapıldıktan sonra görülen ilk spike oluşumuna kadar geçen sürenin (latens) hesaplanması. Şekildeki ilk spike oluşumu kırmızı renkli X ile gösterilmekte olup latens değeri 124 saniyedir.

3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

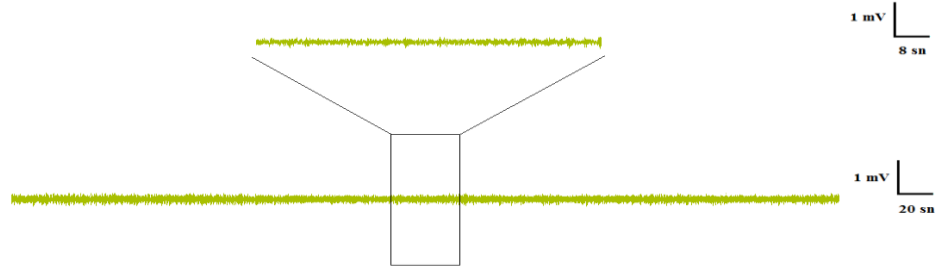
Elektrofizyolojik kayıtlar sayısal verilere dntrldkten sonra veriler, SPSS StatisticsVersion 17.0 (Inc. Chicago, USA) yazılımları kullanarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Veriler normal dağılım gösterdiği için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Varyans analizi sonucunda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olduğu görüldü. Grup varyansları heterojen olduğundan ve normal dağılım gösterdiğinden farkın nereden kaynaklandığını saptamak için Post Hoc Bonferroni'nin çoklu karşılaştırmalı testi kullanıldı (One-Way Anova Post-Hoc Bonferroni Test). Grafik ve metin içerisinde kullanılan deney gruplarına ait değerler ortalama \pm standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Test sonuçlarına göre p değeri 0,05'in altında olan farklılıklar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

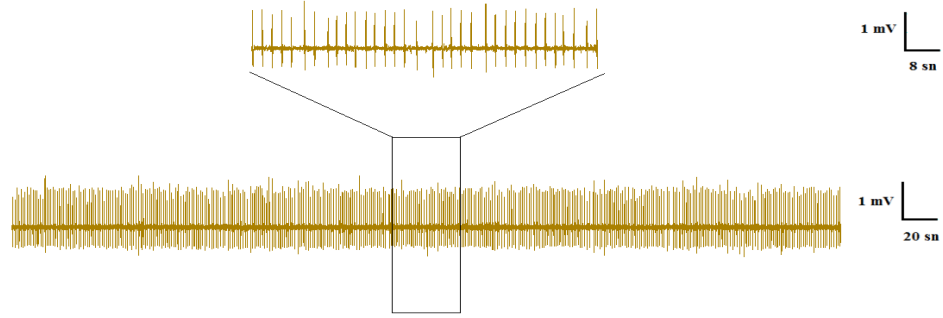
Sunulan çalışmada ekfenatidin, penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine etkisini tespit etmek için etkili doz çalışması yapıldı ve etkili doz ile nitroerjik sistem arasındaki etkileşim araştırıldı. Hayvanların tümünde, bazal aktivite kayıtları arasında herhangi bir farklılığın olmadığı ve bazal aktivite kayıtlarında spontan spike oluşmadığı görüldü (Şekil 17-A). Epileptiform aktivite, enjeksiyondan yaklaşık 1-4 dk sonra başladı. Epileptiform aktivite kaydı penisilin enjeksiyonundan itibaren 3 saat boyunca sürdü ayrıca spike ve spike dalga kompleksleri gözlemlendi (Şekil 17-B).

Penisilin uygulanmaksızın sadece 200 µg/kg (i.p.) ekfenatid enjeksiyonu sonucunda bazal ECoG aktivitesinde herhangi bir değişimin olmadığı ve spontan spike oluşmadığı saptandı. Tüm gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında latens ve amplitüd ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 2 ve 4). Varyans analizi sonucunda 10 dakikalık spike frekans ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir farkın olduğu görüldü (Şekil 18 ve 19). Deney gruplarına ait değerler ortalama \pm standart hata (SEM) olarak ifade edildi.

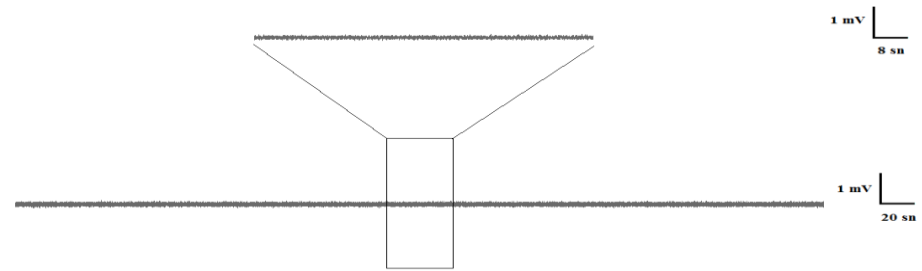
A) Bazal Aktivite



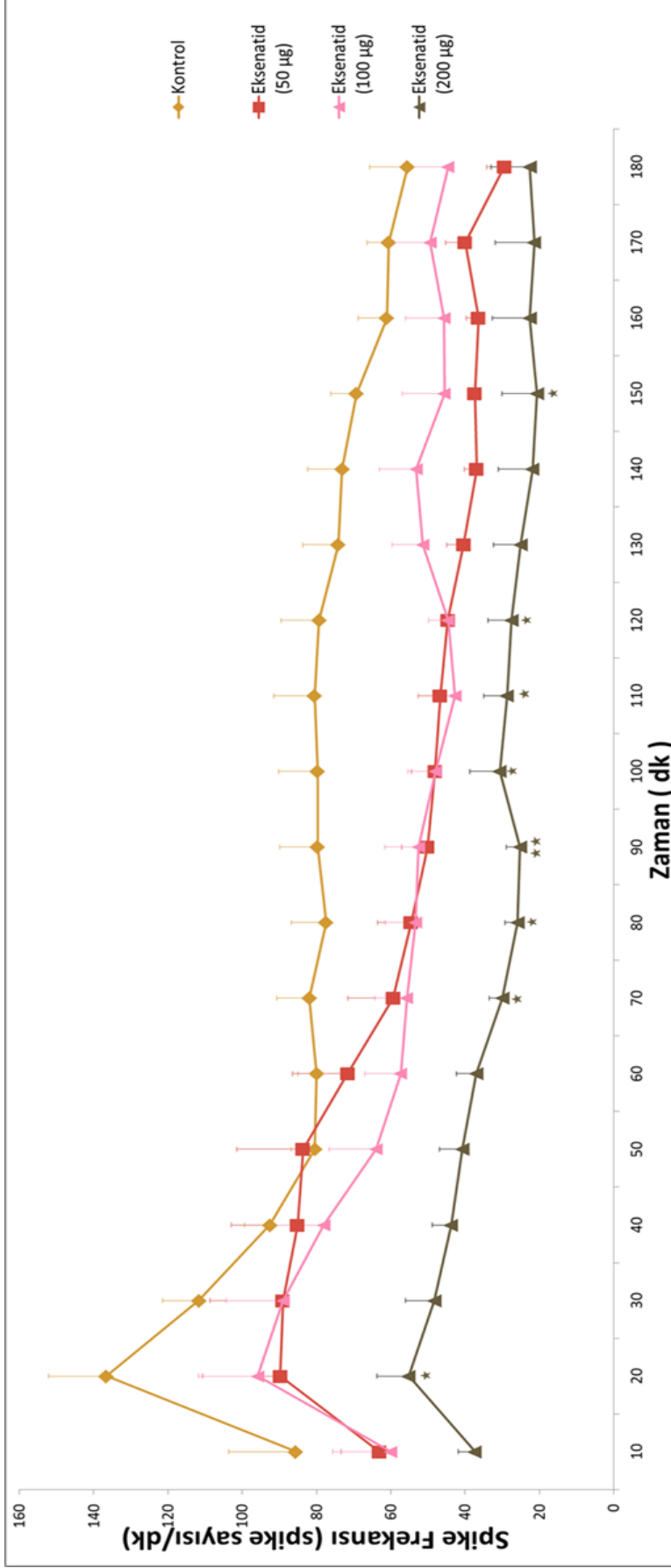
B) Kontrol Grubu (Penisilin 500 IU, i.k.)



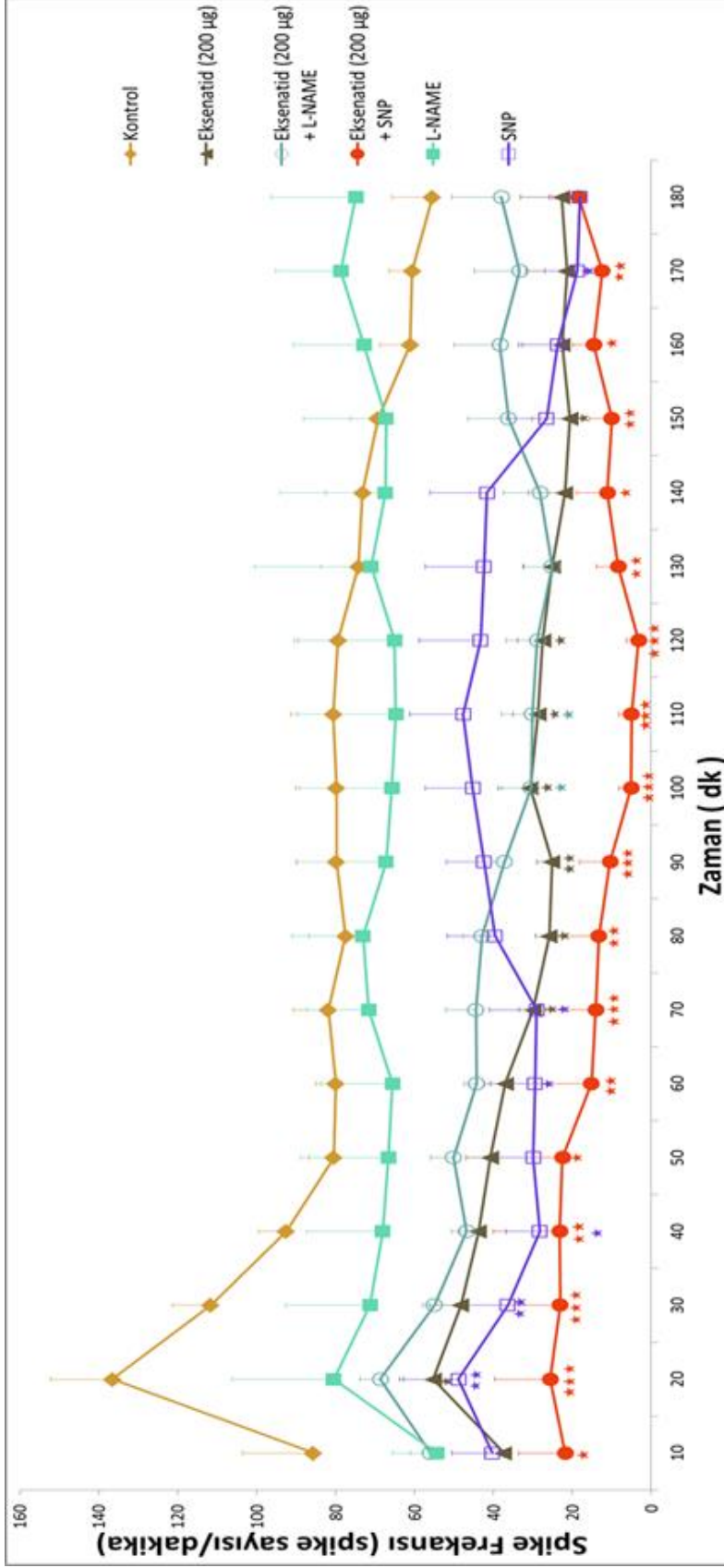
C) Eksenatid (200 µg/kg, i.p.)



Şekil 17. ECoG kayıtları **A.** Beyine herhangi bir madde enjeksiyonu yapılmadan alınan bazal aktivite kaydı **B.** Kontrol grubu penisilin (500 IU, i.k) enjeksiyonundan 1-4 dakika sonra bilateral pikelar ve spike dalga kompleksleri ile karakterize epileptiform aktivite **C.** Sadece eksenatid (200 µg/kg, i.p.) enjeksiyonu yapıldığında görülen aktivite kaydı



Şekil 18. Kontrol (penisilin 500 IU), eksenatid (50 µg/kg), eksenatid (100 µg/kg), eksenatid (200 µg/kg) gruplarının ortalama spike frekans değerlerinin değişimi (ortalama spike sayısı ± SEM). Bu gruplar karşılaştırıldığında sadece eksenatid (200 µg/kg) grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (*= $p<0,05$ **= $p<0,01$ ***= $p<0,001$)



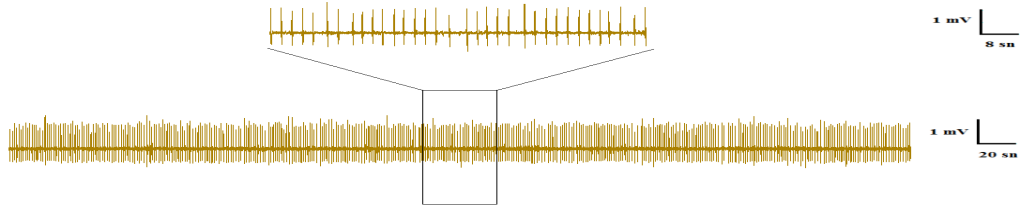
Şekil 19. Kontrol (penisilin 500 IU), eksenatid (200 µg/kg), eksenatid (200 µg/kg) + L-NAME (100 µg/2 µl), eksenatid (200 µg/kg) + SNP (50 µg/2 µl), L-NAME (100 µg/2 µl) ve SNP (50 µg/2 µl) gruplarının ortalama spike frekans değerlerinin değişimi (ortalama spike sayısı ± SEM). Bu gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında L-NAME (100 µg/2 µl) grubu hariç diğerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (*= $p<0,05$ **= $p<0,01$ ***= $p<0,001$)

4.1. Eksenatidin Epileptiform Aktivitenin Spike Frekansına ve Amplitüdüne Etkisi

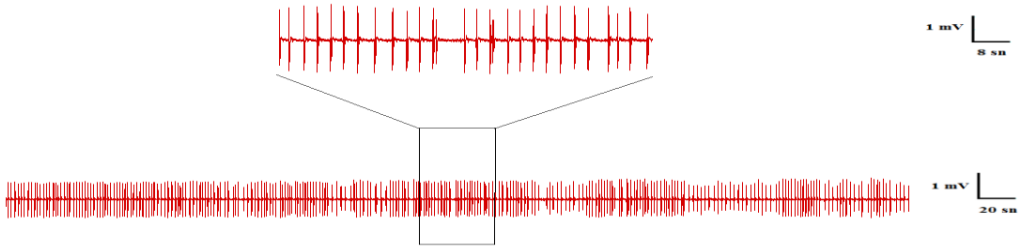
Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika önce sırasıyla 50, 100 ve 200 µg/kg (i.p.) eksenatid uygulandı. 50 ve 100 µg/kg eksenatid epileptiform aktivitenin spike frekansında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($p>0,05$) (Şekil 18 ve Şekil 20 B-C). Eksenatid (50, 100, 200 µg/kg) verilen grupların epileptiform aktivitesinin dakika spike frekansı ortalaması 80-90. dakikalar arasında sırasıyla $50,11 \pm 6,87$ spike/dk, $52,48 \pm 9,07$ spike/dk, $25,21 \pm 3,73$ spike/dk iken kontrol grubunda $79,76 \pm 10,14$ spike/dk olarak bulundu. 200 µg/kg eksenatid kontrol grubuna göre 10-20., 60-120. ve 140-150. dakikalar arasında spike frekansı anlamlı olarak azalttı ($p<0,05$).

180 dk boyunca alınan kayıtlarda kontrol grubuna kıyasla eksenatid (50, 100, 200 µg/kg) spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı ($p>0,05$). Eksenatid (50, 100, 200 µg/kg) verilen grupların epileptiform aktivitesinin ortalama amplitüdü 80-90. dakikalar arasında sırasıyla $2,04 \pm 0,26$ mV, $1,47 \pm 0,29$ mV, $0,99 \pm 0,28$ mV iken kontrol grubunda $1,76 \pm 0,29$ mV olarak bulundu (Şekil 21). Ayrıca 10'ar dakikalık spike sayısı ortalamaları ve amplitüd ortalamaları da Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

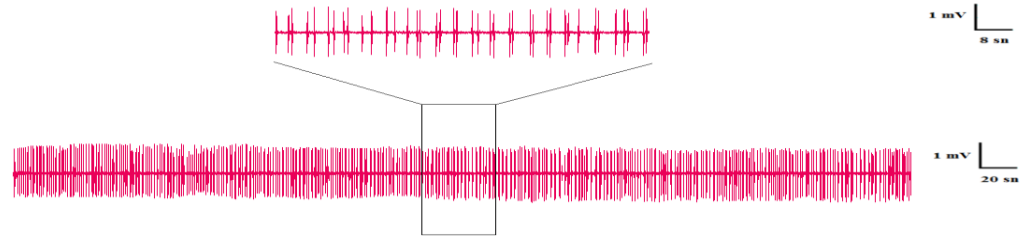
A) Kontrol Grubu (Penisilin 500 IU, i.k.)



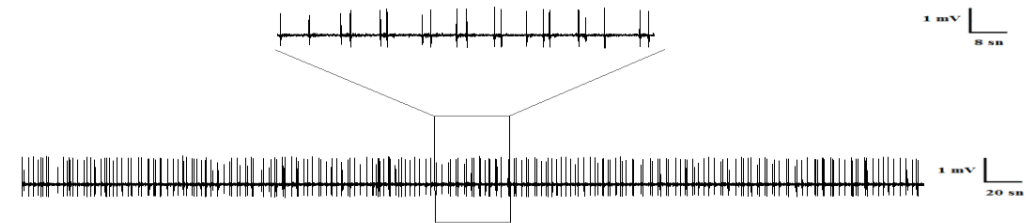
B) Penisilin + Eksenatid (50 µg/kg, i.p.)



C) Penisilin + Eksenatid (100 µg/kg, i.p.)



D) Penisilin + Eksenatid (200 µg/kg, i.p.)



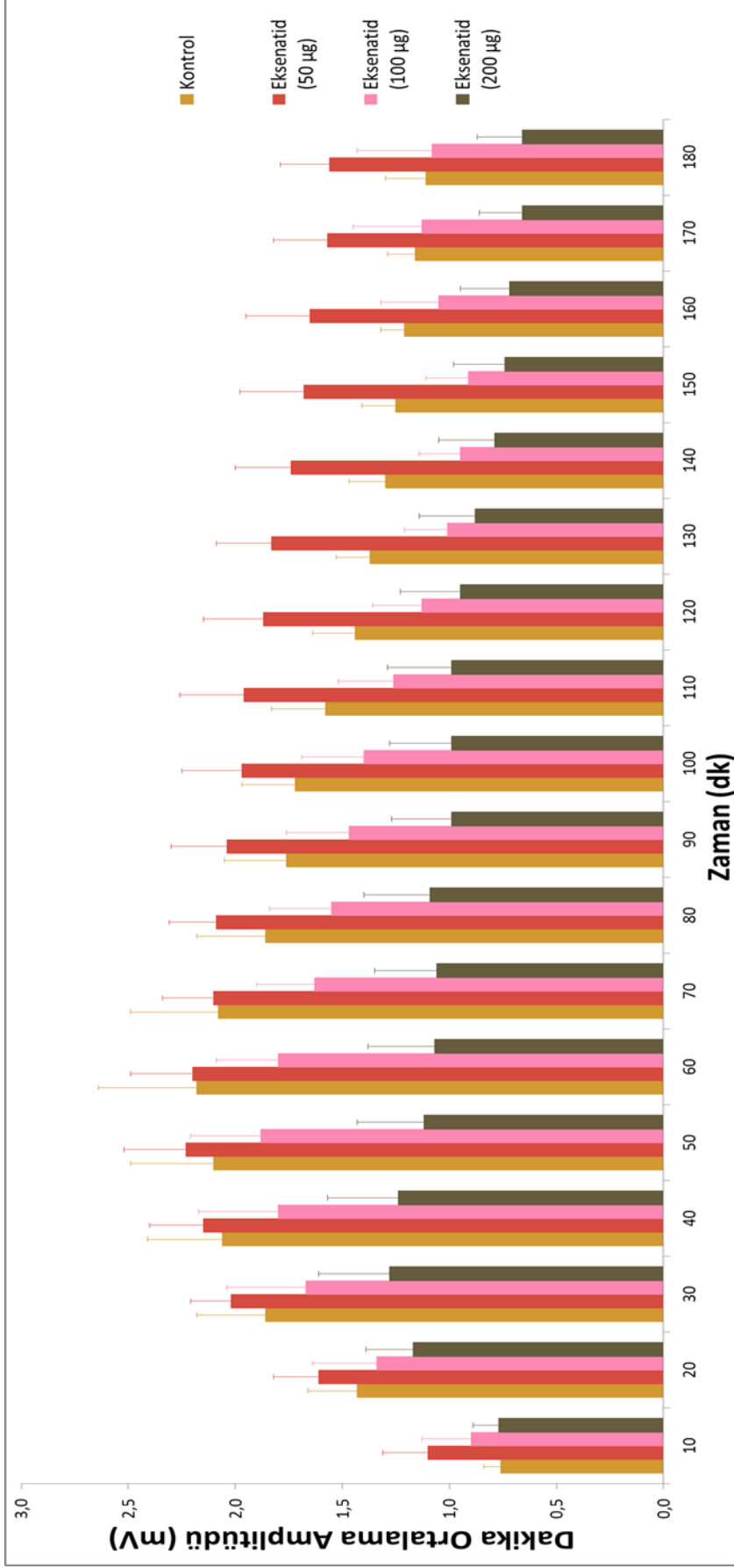
Şekil 20. A. Kontrol grubu; sadece penisilin (500 IU, i.k.) B. Penisilin + Eksenatid (50 µg/kg, i.p.) C. Penisilin + Eksenatid (100 µg/kg, i.p.) D. Penisilin + Eksenatid (200 µg/kg, i.p.) gruplarından 80-90. dakikalar arasındaki ECoG kayıtlarından örnek görüntüler

4.2. Eksenatidin Epileptiform Aktivitenin Latensine Etkisi

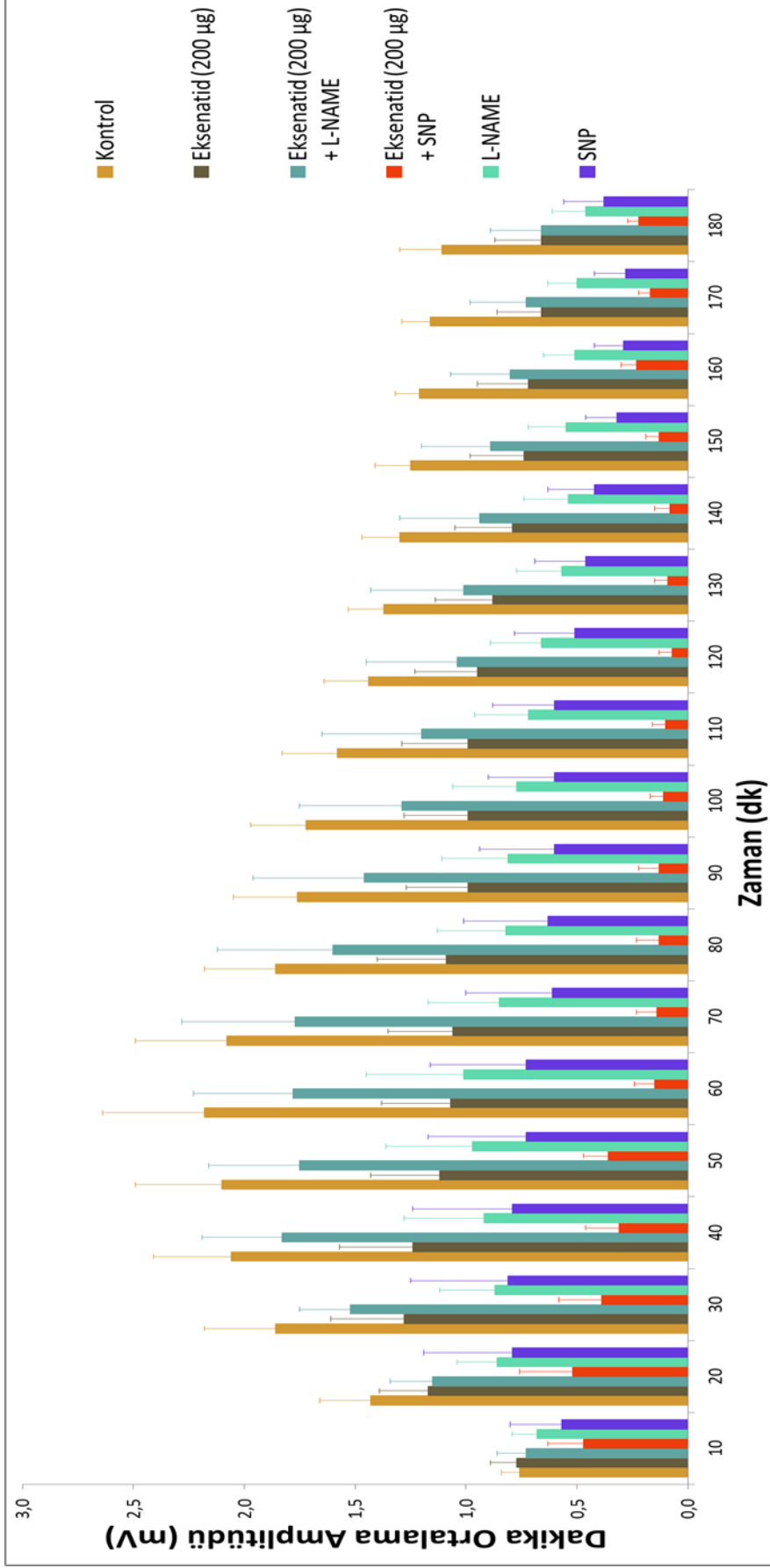
Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika önce sırasıyla 50, 100 ve 200 µg/kg (i.p.) eksenatid uygulandı. Tüm gruplardaki latens değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Penisilin enjeksiyonundan itibaren ilk spike oluşumuna kadar geçen sürenin (latens) gruplara göre ortalama \pm standart hata değerleri ($p>0,05$).

Gruplar	Latens (sn)
Kontrol	165,28 \pm 26,75
Eksenatid (50 µg)	168,66 \pm 11,87
Eksenatid (100 µg)	163,28 \pm 15,55
Eksenatid (200 µg)	153,50 \pm 20,16
Eksenatid (200 µg) + L-NAME	163,50 \pm 11,33
Eksenatid (200 µg) + SNP	132,75 \pm 16,43
L-NAME	141,14 \pm 6,52
SNP	168,00 \pm 25,41
ORTALAMA	157,01 \pm 16,75



Şekil 21. Kontrol (penisilin 500 IU), 50 µg/kg eksenatid, 100 µg/kg eksenatid, 200 µg/kg eksenatid gruplarının ortalama spike amplitüdü değerlerinin değişimi (ortalama spike amplitüdü ± SEM) ($p>0,05$).



Şekil 22. Kontrol (penisiilin 500 IU), eksenatid (200 µg/kg), eksenatid (200 µg/kg)+ L-NAME (100 µg/2 µl), eksenatid (200 µg/kg)+ SNP (50 µg/2 µl), L-NAME (100 µg/2 µl) ve SNP (50 µg/2 µl) gruplarının ortalama spike amplitüdü değerlerinin değişimi (ortalama spike amplitüdü ± SEM) ($p>0,05$).

Tablo 3. Kontrol (penisilin, 500 IU) ve diğer gruplardan elde edilen spike frekanslarının her 10 dakika ortalama değerleri (ortalama dakika spike sayısı \pm SEM)

zaman (dk)	Kontrol(spike/dk)	Eksenatid (50 μ g) (spike/dk)	Eksenatid (100 μ g) (spike/dk)	Eksenatid (200 μ g) (spike/dk)	Eksenatid (200 μ g) + L-NAME (spike/dk)	Eksenatid (200 μ g) + SNP (spike/dk)	L-NAME (spike/dk)	SNP (spike/dk)
0-10. dk	85,64 \pm 17,93	63,16 \pm 10,18	60,01 \pm 15,66	37,38 \pm 4,40	56,05 \pm 4,97	21,84 \pm 11,74	54,34 \pm 11,21	40,30 \pm 10,21
10-20. dk	136,57 \pm 15,60	89,80 \pm 20,90	95,84 \pm 15,99	55,23 \pm 8,55	68,65 \pm 5,17	25,57 \pm 14,18	80,48 \pm 25,73	48,87 \pm 13,94
20-30. dk	111,64 \pm 9,78	89,05 \pm 19,62	88,98 \pm 15,27	48,28 \pm 7,85	54,98 \pm 2,94	23,11 \pm 15,22	71,30 \pm 21,21	36,34 \pm 12,14
30-40.dk	92,55 \pm 6,87	85,10 \pm 17,84	78,01 \pm 14,18	43,75 \pm 5,07	46,76 \pm 3,80	23,17 \pm 16,82	68,04 \pm 19,30	28,24 \pm 8,52
40-50. dk	80,45 \pm 6,28	83,63 \pm 17,80	64,00 \pm 12,59	40,78 \pm 6,09	50,18 \pm 5,77	22,51 \pm 16,49	66,60 \pm 22,15	29,87 \pm 10,24
50-60.dk	80,00 \pm 4,95	71,61 \pm 14,92	57,32 \pm 9,70	37,00 \pm 5,28	44,33 \pm 3,07	15,20 \pm 14,47	65,54 \pm 18,05	29,44 \pm 11,33
60-70. dk	81,90 \pm 8,74	59,36 \pm 12,30	55,71 \pm 8,54	29,93 \pm 3,54	44,43 \pm 7,62	14,05 \pm 12,71	71,64 \pm 15,62	29,08 \pm 11,97
70-80.dk	77,42 \pm 9,34	54,60 \pm 8,97	53,32 \pm 8,10	25,85 \pm 3,49	42,88 \pm 4,73	13,32 \pm 12,80	73,06 \pm 17,99	39,67 \pm 12,08
80-90. dk	79,76 \pm 10,14	50,11 \pm 6,87	52,48 \pm 9,07	25,21 \pm 3,73	37,20 \pm 2,91	10,41 \pm 7,69	67,18 \pm 22,81	42,37 \pm 9,63
90-100.dk	79,77 \pm 10,48	48,10 \pm 6,31	47,95 \pm 7,42	30,68 \pm 8,07	30,55 \pm 7,25	5,08 \pm 3,09	65,78 \pm 23,40	45,25 \pm 11,97
100-110. dk	80,55 \pm 10,91	46,73 \pm 5,91	42,72 \pm 4,49	28,75 \pm 6,27	30,13 \pm 7,75	5,04 \pm 3,19	64,68 \pm 24,91	47,62 \pm 13,68
110-120.dk	79,34 \pm 10,20	44,68 \pm 5,26	44,55 \pm 5,32	27,50 \pm 6,37	28,86 \pm 7,93	3,17 \pm 3,06	65,08 \pm 25,39	43,25 \pm 15,48
120-130.dk	74,15 \pm 9,48	40,45 \pm 4,56	51,34 \pm 8,41	25,05 \pm 7,40	25,18 \pm 7,10	8,40 \pm 5,43	71,04 \pm 29,39	42,40 \pm 14,83
130-140.dk	73,12 \pm 9,31	36,88 \pm 3,31	53,21 \pm 9,95	21,88 \pm 9,23	28,21 \pm 9,20	11,11 \pm 7,72	67,38 \pm 26,34	41,64 \pm 14,45
140-150.dk	69,27 \pm 6,94	37,40 \pm 1,98	45,60 \pm 11,31	20,63 \pm 9,53	36,20 \pm 10,26	9,97 \pm 5,70	67,24 \pm 20,82	26,58 \pm 10,09
150-160.dk	61,11 \pm 7,71	36,43 \pm 3,32	45,62 \pm 10,41	22,58 \pm 10,13	38,36 \pm 11,71	14,57 \pm 5,37	72,78 \pm 17,96	23,67 \pm 9,94
160-170.dk	60,61 \pm 5,73	40,01 \pm 5,26	49,41 \pm 9,77	21,40 \pm 10,42	33,40 \pm 11,44	12,44 \pm 4,34	78,66 \pm 16,45	18,84 \pm 8,18
170-180.dk	55,51 \pm 10,12	29,51 \pm 4,60	44,57 \pm 10,11	22,65 \pm 10,44	38,03 \pm 12,59	18,40 \pm 6,88	74,92 \pm 21,37	18,14 \pm 7,73

Tablo 4. Kontrol (penisilin, 500 IU) ve diğer gruplardan elde edilen amplitüd değerlerinin her 10 dakika ortalama değerleri (ortalama spike amplitüdü \pm SEM)

zaman (dk)	SPIKE AMPLİTÜD (mV)							
	Kontrol	Eksenatid (50 µg)	Eksenatid (100 µg)	Eksenatid (200 µg)	Eksenatid (200 µg) + L-NAME	Eksenatid (200 µg) + SNP	L-NAME	SNP
0-10. dk	0,76 \pm 0,08	1,10 \pm 0,21	0,90 \pm 0,23	0,77 \pm 0,12	0,73 \pm 0,13	0,47 \pm 0,16	0,68 \pm 0,11	0,57 \pm 0,23
10-20. dk	1,43 \pm 0,23	1,61 \pm 0,21	1,34 \pm 0,30	1,17 \pm 0,22	1,15 \pm 0,19	0,52 \pm 0,24	0,86 \pm 0,18	0,79 \pm 0,40
20-30. dk	1,86 \pm 0,32	2,02 \pm 0,19	1,67 \pm 0,37	1,28 \pm 0,33	1,52 \pm 0,23	0,39 \pm 0,19	0,87 \pm 0,25	0,81 \pm 0,44
30-40.dk	2,06 \pm 0,35	2,15 \pm 0,25	1,80 \pm 0,37	1,24 \pm 0,33	1,83 \pm 0,36	0,31 \pm 0,15	0,92 \pm 0,36	0,79 \pm 0,45
40-50. dk	2,10 \pm 0,39	2,23 \pm 0,29	1,88 \pm 0,33	1,12 \pm 0,31	1,75 \pm 0,41	0,36 \pm 0,11	0,97 \pm 0,39	0,73 \pm 0,44
50-60. dk	2,18 \pm 0,46	2,20 \pm 0,29	1,80 \pm 0,29	1,07 \pm 0,31	1,78 \pm 0,45	0,15 \pm 0,09	1,01 \pm 0,44	0,73 \pm 0,43
60-70. dk	2,08 \pm 0,41	2,1 \pm 0,24	1,63 \pm 0,27	1,06 \pm 0,29	1,77 \pm 0,51	0,14 \pm 0,09	0,85 \pm 0,32	0,61 \pm 0,39
70-80. dk	1,86 \pm 0,32	2,09 \pm 0,22	1,55 \pm 0,29	1,09 \pm 0,31	1,60 \pm 0,52	0,13 \pm 0,10	0,82 \pm 0,31	0,63 \pm 0,38
80-90. dk	1,76 \pm 0,29	2,04 \pm 0,26	1,47 \pm 0,29	0,99 \pm 0,28	1,46 \pm 0,50	0,13 \pm 0,09	0,81 \pm 0,30	0,60 \pm 0,34
90-100.dk	1,72 \pm 0,25	1,97 \pm 0,28	1,40 \pm 0,29	0,99 \pm 0,29	1,29 \pm 0,46	0,11 \pm 0,06	0,77 \pm 0,29	0,60 \pm 0,30
100-110. dk	1,58 \pm 0,25	1,96 \pm 0,30	1,26 \pm 0,26	0,99 \pm 0,30	1,20 \pm 0,45	0,10 \pm 0,06	0,72 \pm 0,24	0,60 \pm 0,28
110-120.dk	1,44 \pm 0,20	1,87 \pm 0,28	1,13 \pm 0,23	0,95 \pm 0,28	1,04 \pm 0,41	0,07 \pm 0,06	0,66 \pm 0,23	0,51 \pm 0,27
120-130.dk	1,37 \pm 0,16	1,83 \pm 0,26	1,01 \pm 0,20	0,88 \pm 0,26	1,01 \pm 0,42	0,09 \pm 0,06	0,57 \pm 0,20	0,46 \pm 0,23
130-140.dk	1,30 \pm 0,17	1,74 \pm 0,26	0,95 \pm 0,19	0,79 \pm 0,26	0,94 \pm 0,36	0,08 \pm 0,07	0,54 \pm 0,20	0,42 \pm 0,21
140-150.dk	1,25 \pm 0,16	1,68 \pm 0,30	0,91 \pm 0,20	0,74 \pm 0,24	0,89 \pm 0,31	0,13 \pm 0,06	0,55 \pm 0,17	0,32 \pm 0,14
150-160.dk	1,21 \pm 0,11	1,65 \pm 0,30	1,05 \pm 0,27	0,72 \pm 0,23	0,80 \pm 0,27	0,23 \pm 0,07	0,51 \pm 0,14	0,29 \pm 0,13
160-170.dk	1,16 \pm 0,13	1,57 \pm 0,25	1,13 \pm 0,32	0,66 \pm 0,20	0,73 \pm 0,25	0,17 \pm 0,05	0,50 \pm 0,13	0,28 \pm 0,14
170-180.dk	1,11 \pm 0,19	1,56 \pm 0,23	1,08 \pm 0,35	0,66 \pm 0,21	0,66 \pm 0,23	0,22 \pm 0,05	0,46 \pm 0,15	0,38 \pm 0,18

4.3. Eksenatid ve Nitrerjik Sistemin Etkileşiminin Spike Frekansına ve Amplitüdüne Etkisi

Eksenatidin etkili dozu (200 µg/kg, i.p.) ile L-NAME (100 µg/2 µl, i.k.) birlikte verildiğinde penisilin enjeksiyonundan sonra 90-110. dakikalarda spike frekansı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). 0-90. ve 110-180. dakikalar arasında spike frekansında anlamlı bir değişimin olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Şekil 19). Eksenatid (200 µg/kg) + L-NAME (100 µg/2 µl) verilen grubun epileptiform aktivitesinin dakika spike frekansı ortalaması 80-90. dakikalar arasında $37,20 \pm 2,91$ spike/dk iken kontrol grubunda $79,76 \pm 10,14$ spike/dk olarak bulundu (Şekil 23-B).

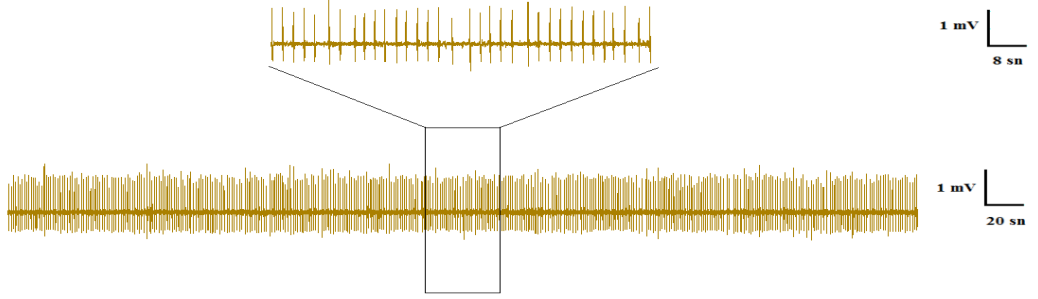
Kontrol grubu ile eksenatid (200 µg/kg) + L-NAME (100 µg/2 µl) grubun amplitüdü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 22). Eksenatid (200 µg/kg) + L-NAME (100 µg/2 µl) grubunun ortalama amplitüdü 80-90. dakikalar arasında $1,46 \pm 0,50$ mV iken kontrol grubununki $1,76 \pm 0,29$ mV olarak bulundu.

Etkin doz eksenatid (200 µg/kg) + SNP (50 µg/2 µl) kontrol grubuna göre epileptiform aktivitenin ortalama spike frekansını 0-170. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0,05$). 10-30., 60-70. ve 80-120. dakikalar arasında ise ileri derecede anlamlılık ($p<0,001$) tespit edildi (Şekil 19). Eksenatid (200 µg/kg) + SNP (50 µg/2 µl) grubunun dakika spike frekansı ortalaması 80-90. dakikalar arasında $10,41 \pm 7,69$ spike/dk iken kontrol grubunda $79,76 \pm 10,14$ spike/dk olarak bulundu (Şekil 23-C).

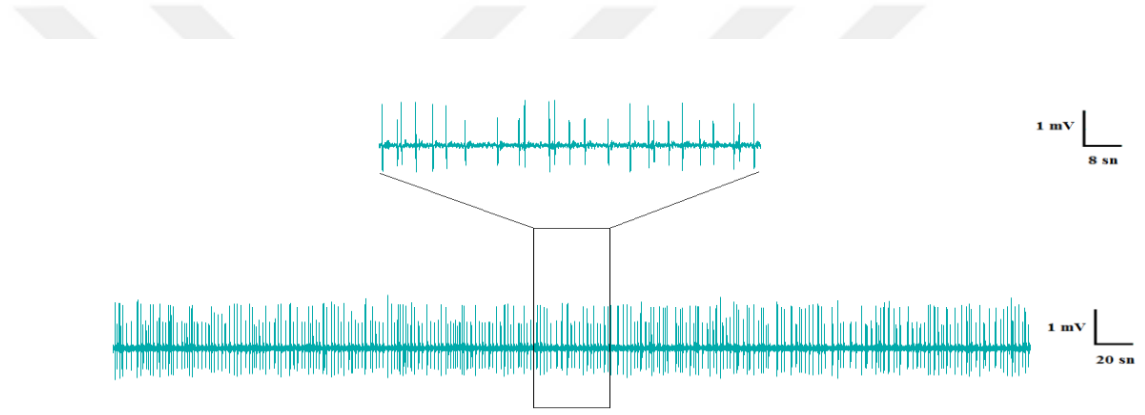
Etkin doz eksenatid (200 µg/kg) + SNP (50 µg/2 µl) grubunun amplitüdü kontrol grubu amplitüdü arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 22). Eksenatid (200 µg/kg) + SNP (50 µg/2 µl) grubunun ortalama amplitüdü 80-90. dakikalar arasında $0,13 \pm 0,09$ mV iken kontrol grubunda $1,76 \pm 0,29$ mV olarak bulundu. Ayrıca 10'ar dakikalık spike sayısı ortalamaları ve amplitüd ortalamaları da Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

Eksenatid (200 µg/kg) + SNP (50 µg/2 µl) grubunun spike frekansı ile eksenatid (200 µg/kg) grubunun spike frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

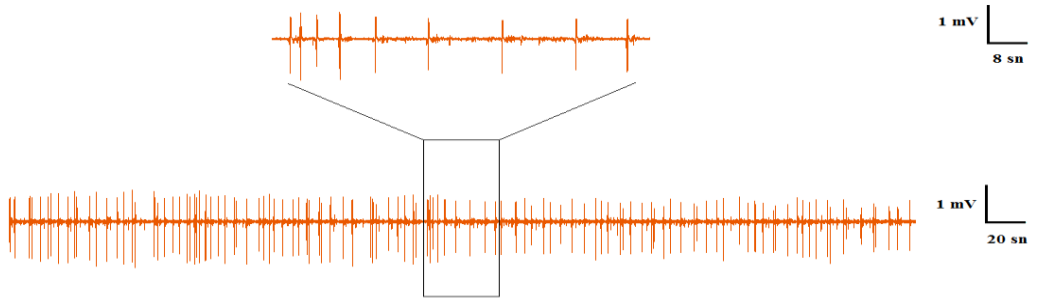
A) Kontrol Grubu (Penisilin 500 IU, i.k.)



B) Penisilin (500 IU, i.k.) + Eksenatid (200 µg/kg, i.p.) + L-NAME (100 µg/2 µl, i.k.)



C) Penisilin (500 IU, i.k.) + Eksenatid (200 µg/kg, i.p.) + SNP (50 µg/2 µl, i.k.)



Şekil 23. A. Kontrol grubu; sadece penisilin (500 IU, i.k.) B. Penisilin (500 IU, i.k.) + Eksenatid (200 µg/kg, i.p.) + L-NAME (100 µg/2 µl, i.k.) C. Penisilin (500 IU, i.k.) + Eksenatid (200 µg/kg, i.p.) + SNP (50 µg/2 µl, i.k.) gruplarından 80-90. dakikalar arasındaki ECoG kayıtlarından örnek görüntüler

4.4. Eksenatid ve Nitrerjik Sistem Etkileşiminin Epileptiform Aktivite Latensine Etkisi

Eksenatid (200 µg/kg) + L-NAME (100 µg/2 µl) ve eksenatid (200 µg/kg) + SNP (50 µg/2 µl) grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında epileptiform aktivitenin latensi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

4.5. Nitrerjik Sistemin Epileptiform Aktivitenin Spike Frekansına ve Amplitüdüne Etkisi

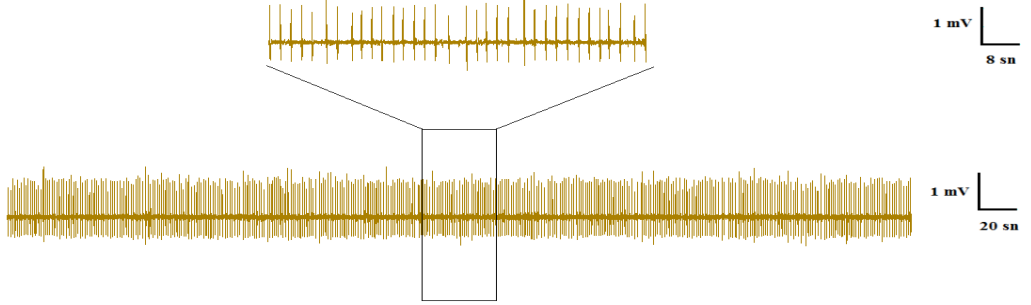
L-NAME'in 100 µg/2 µl(i.k.) dozu penisilin enjeksiyonundan sonraki spike frekansında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($p>0,05$) (Şekil 19). L-NAME (100 µg/2 µl) verilen grubun dakikadaki spike frekansı ortalaması 80-90. dakikalar arasında $67,18 \pm 22,81$ spike/dk iken kontrol grubunda $79,76 \pm 10,14$ spike/dk olarak bulundu (Şekil 24-B).

L-NAME (100 µg/2 µl) grubuyla kontrol grubunun amplitüdü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 22). L-NAME (100 µg/2 µl) grubunun ortalama amplitüdü 80-90. dakikalar arasında $0,81 \pm 0,30$ mV iken kontrol grubunda $1,76 \pm 0,29$ mV olarak bulundu.

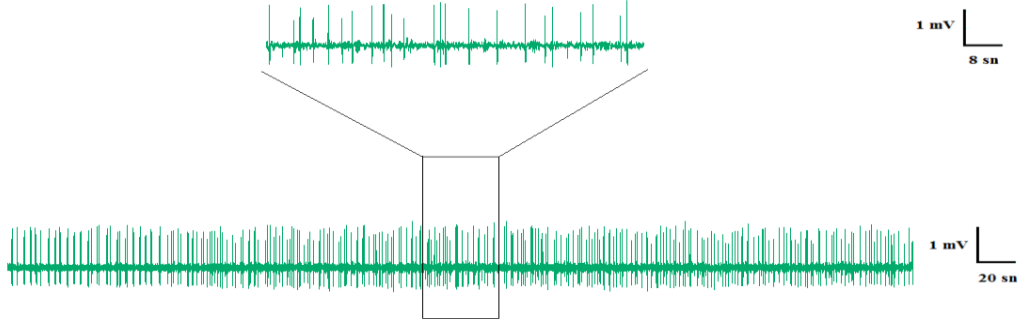
SNP (50 µg/2 µl) penisilin enjeksiyonundan sonraki 10-40., 50-70., 160-170. dakikalar arasında spike frekansını anlamlı olarak azalttı ($p<0,05$) (Şekil 19). SNP (50 µg/2 µl) verilen grubun dakika spike frekansı ortalaması 80-90. dakikalar arasında $42,37 \pm 9,63$ spike/dk iken kontrol grubunda $79,76 \pm 10,14$ spike/dk olarak bulundu (Şekil 24-C).

Kontrol grubu ile SNP (50 µg/2 µl) grubunun amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 22). SNP (50 µg/2 µl) grubunun ortalama amplitüdü 80-90. dakikalar arasında $0,60 \pm 0,34$ mV iken kontrol grubunda $1,76 \pm 0,29$ mV olarak bulundu. Ayrıca 10'ar dakikalık spike sayısı ortalamaları ve amplitüd ortalamaları da Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

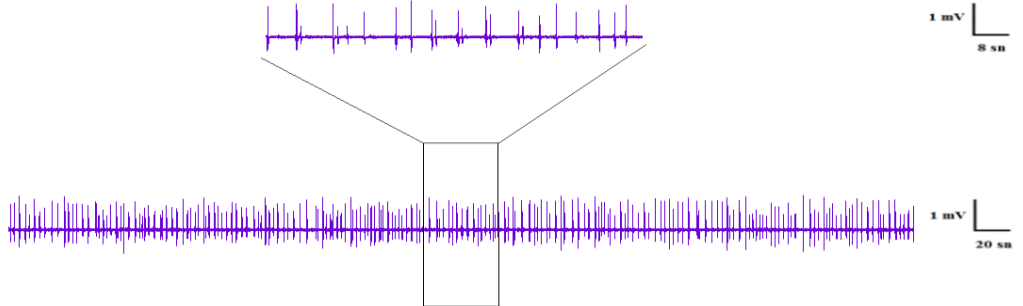
A) Kontrol Grubu (Penisilin 500 IU, i.k.)



B) Penisilin (500 IU, i.k.) + L-NAME (100 µg/2 µl, i.k.)



C) Penisilin (500 IU, i.k.) + SNP (50 µg/2 µl, i.k.)



Şekil 24. A. Kontrol grubu; sadece penisilin (500 IU, i.k.) B. Penisilin (500 IU, i.k.) + L-NAME (100 µg/2 µl, i.k.) C. Penisilin (500 IU, i.k.) + SNP (50 µg/2 µl, i.k.) gruplarından 80-90. dakikalar arasındaki ECoG kayıtlarından örnek görüntüler

4.6. Nitrerjik Sistemin Epileptiform Aktivitenin Latensine Etkisi

Kontrol grubuyla L-NAME (100 µg/2 µl) ve SNP (50 µg/2 µl) grubunun amplitüdleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).



5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada, öncelikle nitrejik sistemin ve eksenatidin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine etkileri ayrı ayrı incelendikten sonra her iki sistemin etkileşiminin epilepsiye etkisi araştırıldı. Eksenatidin, antikonvülzan etki gösterdiği tespit edildi. SNP ile eksenatidin birlikte verilmesi, spike frekansını eksenatidin yalnız başına etkisinden daha fazla azalttı. L-NAME ile eksenatidin birlikte verilmesi eksenatidin spike frekansı üzerine olan etkisini tamamen bloklamadı. 200 µg/kg eksenatid dozu istatistiksel olarak anlamlı antikonvülzan etki üretti. Sunulan çalışmada GLP-1 agonisti olan eksenatidin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine olan etkisi elektrofizyolojik ECoG analizleri ile değerlendirildi. Elde edilen veriler literatür ışığında değerlendirildi.

5.1. Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite

Epileptiform aktivite oluşturmak için antibiyotiklerin kullanıldığını gösteren pek çok *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar vardır (Gutnick ve ark., 1976; Löscher ve Schmidt, 1994; Marangoz, 1997). Antibiyotikler içinde, daha yüksek çözünürlüğe sahip olmasından dolayı penisilin sodyum ve potasyum tuzları tercih edilir. Deneysel epilepsinin nispeten kullanışlı ve ekonomik modellerinden birisi de penisilin modelidir. Walker ve Johnson'ın 1945'te yapmış oldukları çalışma penisilin konvülzan özellik gösterdiğini bulmuşlardır. Yapılan bu çalışmalar epilepsinin penisilin modelini tercih etmemizi sağlamıştır.

MSS'deki inhibitör ve uyarıcı süreçler arasındaki dengenin korunması, beyin normal şekilde işlev görmesi ve böylece epilepsi gibi nöronal bozuklukların önlenmesi için çok önemlidir. MSS'deki yüksek NO düzeyi, kimyasal olarak indüklenen nörotoksisite modelinde nöronal glutamat salınımını modüle ettiği daha önce bildirilmiştir (Bogdanov ve Wurtman, 1997). Nitrik oksit sentaz (NOS), L-arjinin amino asitinden NO'nun enzimatik sentezine aracılık eder ve dolayısıyla guanil siklaz (GC) aktivasyonu ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonunun artması ile sonuçlanır. Beyinde hayati bir ikincil haberci olarak cGMP'nin hücre içi seviyesi, GC izoformları ve fosfodiesterazlarla (PDE) da düzenlenir (Esplugues, 2002). cGMP seviyesindeki yükselme glutamat salınımını merkezi olarak artırabilir (Prast ve Philippu, 2001). Birlikte ele alındığında, NO sadece MSS'de bir sinyalleme molekülü

olarak değil, aynı zamanda NO/cGMP yolu ile inhibitör ve uyarıcı nörotransmisyon modülatörü olarak da hareket eder (Esplugues, 2002).

Penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modeli insanda gözlenen nöbetlere kısmen de olsa benzemektedir. Penisilinin ilk önce dendritleri etkilediği ve GABA sistemiyle etkileştiği düşünülmektedir (Canan ve ark., 2008). Kortekse doğrudan penisilin uygulanması, bir inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın etkisini bloklar. Bir kortikal bölgede, inhibisyonun azalması, nöron gruplarının davranışı üzerinde çok önemli etkiye sahiptir ve konvülzan bir ilacın uygulanması, hücrede morfolojik değişikliklere sebep olmaksızın, akut fokal epilepsi oluşturur. Yapılan başka bir çalışmada ise penisilinin MSS'de GABA aracılı inhibisyonu baskıladığı, korteksten glutamat salınımını arttırdığı ve buna bağlı olarak epileptiform aktiviteyi bu şekilde oluşturabileceği düşünülmüştür (Marangoz, 1997; Marangoz ve ark., 1999a; 1999b).

Penisilinle oluşturulan deneysel akut epilepsi modelinin; oluşturulmasındaki kolaylığı, insanda beklenen nöbetlere benzerliği, aktivitenin uzun süre devam etmesi, modelin oluşum mekanizmasının bilinmesi ve spontan, hızlı, etkili nöbetlerin oluşması bu modelin kullanımı için tercih sebebi olmuştur.

5.2. Eksenatidin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmaya başlanmış GLP-1 reseptör agonisti ve DPP-4 inhibitörleri yeni ilaç grubu arasında yer almaktadır. Her iki grup ilaç da kan şekerini düzenlemekte etkili ilaçlardır, ancak bu gruplara ait eksenatid ve sitagliptin etken madde isimli ilaçların pankreas iltihabına (akut pankreatit) neden olma olasılığı mevcuttur.

Sunulan çalışma ile eksenatid ve epilepsi ilişkisi araştırıldı. Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika önce intraperitoneal olarak uygulanan 50 ve 100 µg/kg eksenatid istatistiksel olarak spike frekansında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($p>0,05$). Yine aynı şekilde uygulanan 200 µg/kg eksenatid, epileptiform aktivitenin 10-20., 60-120. ve 140-150. dakikalar arasında spike frekansını anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0,05$). Bu düşüşün 80 ile 90. dakikalar arasında yüksek derecede anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). Epileptiform aktiviteyi azaltan etkin dozun 200 µg/kg eksenatid olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Literatürde liraglutidin 75 ve 150 µg/kg (i.p.) dozu, pentilentetrazol ile indüklenmiş deneysel epilepsi üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada liraglutidin, nöbet şiddetini, restore edilmiş davranışsal aktiviteyi, oksidatif savunma

enzimlerini ve fare beyindeki değişik nörokimyasalların oluşmasının önemli ölçüde önlediği bildirilmiştir (Koshal ve Kumar, 2016).

Sunulan çalışmada ekstenatidin, epileptiform aktivitenin latensine ve amplitüdüne etkisi de araştırıldı fakat ekstenatid (50, 100, 200 µg/kg) dozları latens ve amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı ($p>0,05$).

Ekstenatid kan-beyin bariyerini geçebilir ve beyindeki nörogenezini güçlendirebilir (Hölscher, 2014). GLP-1 analogları (liraglutid ve liksisenatid), Parkinson hastalığının MPTP (nörotoksin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) kemirgen modelinde koruyucu etkiler göstermiş ve motor fonksiyonun gelişimini sağlamıştır (Liu ve ark.,2015).

GLP-1 reseptörleri talamus, beyin sapı, hipotalamus, nükleus kaudatus, putamen, serebral korteks hipokampus, serebellumda tespit edilmiştir. Bu geniş dağılım GLP-1 ve ilgili analogların bu sistemlerdeki işlevsel etkilerini ve etki mekanizmalarını açıklamaya odaklanmıştır. GLP-1 reseptörünün veya eksendin-4'ün yararlı etkilerini gösteren mekanizmasını tam olarak tespit etmek güçtür. Bununla birlikte, hücre kültür ve immünohistokimya çalışmalarının sonucu olarak bu peptidlerin nörodejenerasyonla ilişkili merkezi veya periferik sinir sistemlerinde hasarlı nöronların kurtarılması olasılığını artırdığını göstermektedir (Perry ve ark., 2002; Hamilton ve ark., 2009).

DPP-4, inkretin hormonlarının bozulmasından sorumlu vücutta geniş dağılım gösteren membrana bağlı prolin peptidazdır (Drucker ve ark., 2006). İnkretinler, insülin sekresyonunu ve ilgili hücre sel sinyalizasyonu güçlendiren bir grup bağırsak kökenli hormonlar olup, hızla DPP-4 ile metabolize edilirler (Grigoropoulou ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar, DPP-4 inhibitörlerinin ve GLP-1 analoglarının, glukoz metabolizması ve insülin direnci üzerinde faydalı etkileri olacağını göstermiştir (Zhao ve ark., 2007; Picatoste ve ark.,2013). Çalışmamızda ekstenatid, doza bağlı olarak epilepsi nöbet frekansını azaltmıştır. İnkretin hormonu olan GLP-1, postprandiyal olarak bağırsağın L hücrelerinden salgılanır ve DPP-4 ile hızlı bir şekilde bozunmadan önce birkaç dakika yarı ömrü vardır (Drucker, 1998). GLP-1, glikoz homeostazı ve insülin siyalizasyonunda rol oynar. GLP-1 analogları/DPP-4 inhibitörleri şu anda tip 2 diyabet tedavisi için kullanılmaktadır (Holst ve Gromada, 2004). Yapılan bir çalışmada, beklenen bir şekilde, genistein tedavisi beyindeki DPP-4 aktivitesini önemli ölçüde

azaltmıştır, bununla birlikte diyabetik farelerdeki dolaşımdaki GLP-1'in serebral iskemi reperfüzyon ile belirgin artışı eşlik etmiştir (Rajput ve ark., 2017).

5.3. Epileptik Aktivitede Eksenatid ve NO Etkileşimi

Epileptik nöbetler bilişsel bozukluk gibi nörolojik hastalıkların gelişmesine yol açabilir. Hatta ciddi ve uzun süreli nöbetler, nöron ölümlerine neden olabilir (Chang ve ark., 2003). Epileptik nöbetler sonucu ortaya çıkan prognozlar, antibiyotik ve antikonvülzan ilaçlar içeren çeşitli klinik uygulamalarla giderilmiştir (Rogawski ve Löscher, 2004).

Glutasyon, hücrelerde indirgenmiş formda bulunan endojen bir antioksidandır. Serbest radikallerle reaksiyona girer ve serbest radikallerin zehirli formu olan hidroksil radikallerinin oluşumunu önler. İndirgenmiş glutasyon, glutasyon peroksidaz enziminin yardımıyla oksitlenmiş forma dönüştürülür (Schulz ve ark.,2000). Glutasyon kaynağı olan *Centella asiatica* bitkisi ile yapılan bir çalışmada davranış testleri ve doku örneklerinin verdiği sonuçlara göre glutasyon, bilişsel bozukluğu anlamlı bir şekilde önlemiş ve ayrıca PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir (Gupta ve ark., 2003). Bir diğer çalışmada, pilokarpin ile oluşturulan epileptik nöbet sonucunda gelişen hipokampal nöron ölümünün, güçlü antioksidan olan protokatechuik asit (PCA) ile azaltılıp azaltılmadığı test edilmiştir. PCA tedavisinin ROS (reaktif oksijen) üretimini ve mikroglia aktivasyonunun azalması ve GSH (Glutasyon) restorasyonu yoluyla nöroprotektif etkiler gösterdiği bulundu (Lee ve ark., 2018). Beyinde glutasyon eksikliği Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, nöbetler ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir (Lovell ve ark., 1998).

PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, glutamaterjik yolağın artan aktivitesine bağlı olarak serbest radikal artışının, nöronal hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (Dugan ve Choi, 1999). Serbest radikaller, biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonunu artırarak, hücresel disfonksiyona neden olurlar (Ramaekers ve ark., 1997). Oksidatif stres sırasında glutasyon seviyesi azalır. Antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımının, oksidatif stresi artırdığı gösterilmiştir (Arroyo ve de la Morena, 2001). Bu etkinin temelinde dört oksidatif stres parametresi yer alır (malondialdehid, glutasyon düzeyleri, süperoksit dismutaz ve katalaz) (Agarwal ve ark., 2011; Shi ve ark., 2018).

Farelerde maksimal elektroşok ile indüklenen nöbet (MES) modelinde NOS inhibitörü olan 7-nitroindazolün; 7NI (veya L-NAME) ikinci nesil antiepileptik ilaçlar olan felbamat (FBM), lamotrijin (LTG), okskarbazepin (OXC) ve topiramatin (TPM) antikonvülzan aktivite üzerine etkileri çalışılmıştır. Sonuç olarak NOS inhibitörünün, hem antiepileptik ilaçların koruyucu etkilerini kuvvetlendirdiği hem de akut nörotoksik etkileri değerlendirildiğinde yararlı olduğu belirtilmiştir (Luszczki ve ark., 2006).

Yapılan çalışmalar, GLP-1'in eNOS'un ekspresyonunu artırarak NO üretimini uyardığını göstermiştir (Han ve ark., 2012; Matsubara ve ark., 2012).

Bizim çalışmamızda, bildiğimiz kadarıyla, sıçanlar üzerinde uygulanan penisilin modeli epileptik aktivitede GLP-1'in nitrejik sistem üzerindeki etkisine ilk kez değinilmiştir. Sonuçlar, eksenatid ve SNP etkileşiminin nöbet frekansı seviyelerini belirgin bir şekilde inhibe ettiğini ortaya koymuştur.

PTZ tutuşma modeli, nöbet yatkınlığında sürekli artış ile karakterize kronik bir epilepsi modelidir. PTZ tutuşması, oksidatif stres ve hipokampusta nörodejeneratif değişikliklerden sorumlu olan moleküler ve hücresele seviyelerde değişikliklere neden olur (Zhu ve ark., 2017). PTZ tutuşma modelinde farelerin hipokampusunda anlamlı düzeyde yüksek nNOS ekspresyonu ve enzimatik aktivite görüldüğü bildirilmiştir (Zhu ve ark., 2016). Fareler üzerinde GLP-1 agonisti olan liraglutidin antiepileptik etki sağladığı, epilepsinin PTZ tutuşma modeli üzerindeki etkilerinden kaynaklanan sekonder komplikasyonların (bilişsel bozukluk ve depresyon gibi) önlenmesinin yanı sıra fare beyindeki nörotransmitter miktarlarının aniden değişiklik yapmasını önlediği belirtilmiştir (Koshal ve ark., 2016).

nNOS'un, epilepsinin PTZ tutuşma modeli kullanılarak fareler üzerinde hipokampal ER stresi ve oksidatif hasarı tetiklemek için peroksinitrit aracılığıyla hareket ettiği gösterildi. PTZ tutuşması, nNOS aktivasyonuna ve mitokondriyal süperoksit anyon üretimine yol açan NMDA reseptörünü uyarır. nNOS türevli NO süperoksit anyon ile hızla reaksiyona girer ve büyük miktarda peroksinitrit üretir. Bu peroksinitrit nörotoksiktir ayrıca redoks homeostazını bozar, mitokondriye zarar verir ve hipokampusta ER stresine neden olur. Dolayısıyla epileptojenik sürecin patofizyolojisinde nöronal hasara katkıda bulunur (Zhu ve ark., 2017).

Sunulan çalışmada eksenatid, penisilinle oluşturulan epilepside antikonvülzan etki gösterdi. SNP, eksenatidin etkisini artırarak epileptiform aktiviteyi daha da

azalttı, yani SNP nöbeti baskılamış oldu. Etkili ekstenatid dozu (200 µg) spike frekansını 10-20., 60-120. ve 140-150. dakikalar arasında anlamlı olarak azaltırken ($p<0,05$), SNP ve etkili ekstenatid dozu (200 µg) birlikte verildiğinde ise spike frekansı 0-170. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), 10-30., 60-70. ve 80-120. dakikalar arasında ise ileri derecede anlamlı ($p<0,001$) olarak azaldı. Ekstenatidin etkili dozu ile birlikte L-NAME verilmesi ekstenatidin antikonvülzan etkisini kısmen ortadan kaldırdı. Etkili ekstenatid dozu (200 µg) spike frekansını 10-20., 60-120. ve 140-150. dakikalar arasında anlamlı olarak azaltırken L-NAME ve etkili ekstenatid (200 µg/kg) birlikte verildiğinde ise spike frekansı sadece 90-110. dakikalar arasında azaldı ($p<0,05$). Ekstenatidin etkisinin SNP ile artırılması ve L-NAME ile tamamen bloklanmamış olması ekstenatidin NO yolağı üzerinden etki edebileceğini ancak bu yolağın dışında bir yolağı da kullanabileceğini göstermektedir. Farklı deneysel epilepsi modelleri ve deney prosedürleri kullanılarak yapılan çok sayıda çalışma literatürdeki birçok sonuçla uyumlu olan bu bulgular bizim çalışmamızı da desteklemektedir (Royes ve ark., 2007; Aslan ve ark., 2010; Marangoz, 2010; Gökçe ve ark., 2011).

Bir GLP-1 analogu olan liraglutid, NO üretimini artırarak ve kısmen AMPK (AMP-activated protein kinase) aktivasyonu yoluyla NF-kB (Nuclear Factor kappa B apoptoza katılan transkripsiyon faktörü) aktivasyonunu inhibe ederek endotel hücreler üzerinde bir anti-inflamatuar etkiye sahiptir (Hattori ve ark., 2010). Mevcut bir çalışma, eksendin-4'ün, aortları bozulmuş obez sıçanların endotele bağımlı vazodilatasyonu doğrudan iyileştirdiğini göstermiştir. L-NAME, AMP-kinaz inhibitörü (bileşim C) ve 2',3'dideoksiadenozin, endotel işlev sırasında eksendin-4'ün koruyucu etkisini bloke edebilir (Wu ve ark., 2012). Eksendin-4'ün, artmış eNOS fosforilasyonunu indükleyerek ve NF-kB aktivasyonunu baskılayarak, NO üretimini artıran ve vasküler endotel hücreler üzerinde bir anti-inflamatuar etki uygulayan cAMP ve aktive AMPK konsantrasyonunu arttırdığı sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla, eksendin-4'ün yararlı etkisinin, kısmen de olsa cAMP/AMPK ile ilişkili sinyal iletim yollarının uyarılması ve eNOS aktivitesinin artırılmasına aracılık ettiği kanıtlanmıştır (Han ve ark., 2012).

NO üreten iNOS'un, oksidatif streseyol açabileceği bildirilmiştir (Zhu ve ark., 2016). Ginsenosidlerin, çeşitli sistemlerde NO üretimini uyardığı gösterilmiştir. Yu ve

arkadaşları insan aort endotel hücrelerinde NO üretimini başlatan saflaştırılmış ginsenosid Rb1'i incelediler (Yu ve ark., 2007). Leung ve arkadaşları ise, Rb1'in insan umbilikal ven endotel hücrelerinde NO üretimini arttırdığı glukokortikoid reseptör (GR), fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K), Akt/PKB ve eNOS'un fosforilasyonunu arttırdığını bulmuştur (Leung ve ark., 2006). Hayvan modeli çalışmalarında, ginsenosidler bazı hastalıklar veya reaksiyonlar üzerinde koruyucu veya inhibe edici etkiler göstermiştir (Zhang ve ark., 1998; Chang ve ark., 2008). Ginsenosid Rb1, beyinde ve sonrasında in situ olarak aşırı üretilebilen serbest radikalleri temizleyerek ve muhtemelen nörotropik faktör benzeri bir ajan şeklinde hareket ederek, spiral ganglion hücrelerinde iskemik beyin hasarı veya iskemik zedelenmeyi önleyebilir (Fujita ve ark., 2007). Sonuçlar ginsenosidlerin Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir (Sakanaka ve ark., 2007). Shi ve arkadaşları, ginseng bileşiklerinden olan Rb1'in PTZ ile indüklenen epilepside nöbet şiddetini ve kognitif bozukluğu iyileştirebileceğini göstermiştir. Ayrıca, bu çalışma Rb1'in aynı zamanda oksidatif stresi ve nöronal apoptozu azalttığını ve Nrf2/ARE yolu ile epileptik nöbetle indüklenen otofajiyi yeniden sağladığını ileri sürmektedir. Böylece, Rb1 epilepside tedavi için yeni bir antiepileptik ilacı temsil edebileceği bildirilmiştir (Shi ve ark., 2018).

Eksenatidin, tip 2 diyabet hastalığı tedavisinde kullanıldığı ve Alzheimer hastalığının tedavisinde de nöroprotektif etkisi klinik araştırmalarda bulunduğundan gelecekte diğer antiepileptik ilaçlarla adjuvan tedavi olarak kullanılması beklenebilir. Eksenatidin epileptiform aktiviteye olan etkisi sunulan çalışmayla elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir. Ancak ekstenatidin etki mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri düzeyde moleküler araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada, Wistar albino sıçanlarda, beyin korteksinin içine verilen penisilinle oluşturulan deneysel epilepsiye GLP-1 agonisti olan eksenatidin etkisi araştırıldı ve aşağıda sıralanan sonuçlar elde edildi.

1. Penisilin (500 IU, i.k) enjeksiyonundan sonra 1-4 dakika içinde epileptik spikeler ve spike-dalga kompleksleri görülmeye başlandı. Epileptiform aktivite 30 dk içinde kararlı hale geldi ve 180 dk'lık kayıt boyunca devam etti.
2. 50 µg/kg (i.p.) eksenatid uygulanmasından 30 dk sonra penisilin enjeksiyonu yapıldığında, spike frekansı açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
3. 100 µg/kg (i.p.) eksenatid uygulanmasından 30 dk sonra penisilin enjeksiyonu yapıldığında, spike frekansı açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
4. 200 µg/kg (i.p.) eksenatid uygulanmasından 30 dk sonra penisilin enjeksiyonu yapıldığında, spike frekansı açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 200 µg/kg eksenatid 10-20., 60-120. ve 140-150. dakikalar arasında spike frekansını anlamlı olarak azalttı.
5. 200 µg/kg (i.p.) eksenatidile birlikte L-NAME (100 µg/2 µl/i.k.) verilmesi eksenatidin spike frekansı üzerindeki etkisini kısmen ortadan kaldırdı. Eksenatid spike frekansını 10-20., 60-120. ve 140-150. dakikalar arasında anlamlı olarak azaltırken L-NAME ve eksenatid birlikte verildiğinde ise spike frekansı sadece 90-110. dakikalar arasında azaldı ($p<0,05$).
6. 200 µg/kg (i.p.) eksenatidile birlikte SNP (50 µg/2 µl/i.k.) verilmesi, eksenatidin spike frekansına olan etkisini artırdı. Eksenatid spike frekansını 10-20., 60-120. ve 140-150. dakikalar arasında anlamlı olarak azaltırken ($p<0,05$), SNP ve eksenatid birlikte verildiğinde spike frekansı 0-170. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), 10-30., 60-70. ve 80-120. dakikalar arasında ise ileri derecede anlamlı ($p<0,001$) olarak azaldı.
7. L-NAME (100 µg/2 µl/i.k.) ve 30 dk sonra penisilin enjeksiyonu yapıldığında, spike frekansı açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$).

8. SNP (50 µg/2 µl/i.k.) ve 30 dk sonra penisilin enjeksiyonu yapıldığında, spike frekansı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$).
9. Penisilin uygulanmaksızın sadece eksenatidin intraperitoneal enjeksiyonları sonucunda bazal ECoG aktivitesinde herhangi bir değişimin olmadığı ve spontan spike oluşmadı.
10. Tüm gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında latens ve amplitüd ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda, eksenatidin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine olan etkisinin hem nitrik oksit üzerinden hem de bu yoldan bağımsız bir mekanizma ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Ancak bu çalışma problemin bütününe açıklamaya yetmemektedir. Ayrıca ileride yapılacak çalışmalarla; elde edilecek bulguların geliştirilmesi, ileri düzeyde moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak hayvan modelleri ve klinik çalışmalarla ve uzun etkili GLP-1 analoglarının deneneceği çalışmalar epilepsi tedavisine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Agarwal NB, Agarwal NK, Mediratta PK, Sharma KK. Effect of lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate on cognitive functions and oxidative stress in PTZ-kindled mice. *Seizure* 2011;20(3):257–262.
- Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002;45(2):195–202.
- Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, Panagiotou A, Kita M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(4):302–12.
- Andrew RJ. Neural and Behavioural Plasticity. The Use of Domestic Chick As A Model. New York University Press. 1991.
- Anini Y, Brubaker PL. Muscarinic receptors control glucagon-like peptide 1 secretion by human endocrine L cells. *Endocrinology* 2003;144(7):3244–3250.
- Arroyo S, de la Morena A. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2001;47(1-2):155-74.
- Asanuma H. Cerebral cortical control of movement. *Physiologist* 1973;16(2):143-166.
- Aslan A, Yildirim M, Ayyildiz M, Güven A, Agar E. Interaction of leptin and nitric oxide pathway on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Res* 2010;1321:117-24.
- Athauda D, Foltynie T. Protective effects of the GLP-1 mimetic exendin-4 in Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 2017;3908(17):30440-30449.
- Ayyıldız M. Albino Tavşanlarda Kortikospinal Nöronların Organizasyonu. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Doktora Tezi, 1994.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132(6):2131-2157.
- Balogh B, Molnar E, Jakus R, Quate L, Olverman HJ, Kelly PAT, Kantor S, Bagdy G. Effects of a single dose of 3,4 Methylenedioxyamphetamine ocircadian patterns, motor activity and sleep indrug-naive rats and rats previously exposed to MDMA. *Psychopharmacology* 2004;173(3-4):296-309.
- Baret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 23. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri Yayınları. 2011; 420-826.
- Barr ML, Kiernan JA. The human nervous system. 5th Ed. Lippincott Company. Philadelphia. 1988;224-230.
- Berne RM, Lewy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Fizyoloji. Çeviri; Türk fizyolojik bilimler derneği. Beşinci baskı, 2008; 3-60.
- Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food

- preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(9):1242-1251.
- Bogdanov MB, Wurtman RJ. Possible involvement of nitric oxide in NMDA-induced glutamate release in the rat striatum: an *in vivo* microdialysis study. *Neuroscience letters* 1997;221(2)-3,197-201.
- Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, Silverman MA, Kazi H, Melo HM, McClean PL, Holscher C, Arnold SE, Talbot K, Klein WL, Munoz DP, Ferreira ST, De Felice FG. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease- associated A β oligomers. *J Clin Invest* 2012;122(4):1339–1353.
- Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Tarihte epilepsi ve epiletolojinin kısa tarihçesi. *Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri*. 2008; Bölüm 1: 3-11.
- Bora İ. Klinik nöroloji. 1.Baskı, İstanbul, Nobel&Güneş Kitabevleri. 2002; 131–158.
- Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchia C, Plotkine M, Boulu RG. Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport* 1993;4(4):444–446.
- Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, Thorens B. Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes* 2001;50(8):1720–1728.
- Cabou C, Burcelin R. GLP-1, the gut-brain, and brain-periphery axes. *Rev Diabet Stud* 2011;8(3):418–431.
- Calsolaro V, Edison P. Novel GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Analogues and Insulin in the Treatment for Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *CNS Drugs* 2015;29(12):1023-1039.
- Canan S, Ankarali S, Marangoz C. Detailed spectral profile analysis of penicillin-induced epileptiform activity in anesthetized rats. *Epilepsy Res* 2008;82(1):7-14.
- Chang Y, Huang WJ, Tien LT, Wang SJ. Ginsenosides Rg1 and Rb1 enhance glutamate release through activation of protein kinase A in rat cerebrocortical nerve terminals (synaptosomes). *Eur J Pharmacol* 2008;578:28–36.
- Chang YC, Huang AM, Kuo YM, Wang ST, Chang YY, Huang CC. Febrile seizures impair memory and cAMP response-element binding protein activation. *Ann Neurol* 2003;54(6):706–718.
- Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond. *Annu Rev Physiol* 2014;76:535-59.
- Colonnier M. Synaptic patterns on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex. An electron microscope study. *Brain Res* 1968;9(2):268-287.
- Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
- Coulter JD, Ewing LK, Carter CM. Origin of primary sensory motor cortical projections to lumbar spinal cord of the cat and monkey. *Brain Res* 1976;103(2):366-372.

- D'Alessio DA. Incretins: glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide 1. In: Porte JD, Sherwin RS, Baron A, editors. *Ellenberg & Rifkins's diabetes mellitus*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2002; 85–96.
- da Fonseca NC, Joaquim HP, Talib LL, de Vincentiis S, Gattaz WF, Valente KD. Hippocampal serotonin depletion is related to the presence of generalized tonic-clonic seizures, but not to psychiatric disorders in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2015;111:18-25.
- Dardevet D, Moore MC, Neal D, DiCostanzo CA, Snead W, Cherrington AD. Insulin-independent effects of GLP-1 on canine liver glucose metabolism: duration of infusion and involvement of hepatoportal region. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287(1):E75– E81.
- Darsalia V, Ortsäter H, Olverling A, Darlöf E, Wolbert P, Nyström T, Klein T, Sjöholm Å, Patrone C. The DPP-4 inhibitor linagliptin counteracts stroke in the normal and diabetic mouse brain: a comparison with glimepiride. *Diabetes* 2013;62(4):1289-1296.
- De Boer HM. “Out of the shadows.” a global campaign against epilepsy. *Epilepsia* 202;43(6):7-8.
- Deacon C.F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes* 2004;53(9):2181–2189.
- Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411(2-3):334-350.
- Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science* 1987;237(4811):157-164.
- Ding L, Zhang J. Glucagon-like peptide-1 activates endothelial nitric oxide synthase in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Pharmacol Sin* 2012;33(1):75-81.
- Drucker D.J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3(3):153–165.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696–1705.
- Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998;47(2):159–169.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3(3):153–165.
- Dugan LL, Choi DW. Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress. In: Siegel GJ, editors. *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1999:712–729.
- Dumoulin V, Dakka T, Plaisancie P, Chayvialle JA, Cuber JC. Regulation of glucagon-like peptide-1- (7–36) amide, peptide YY, neurotensin secretion by neurotransmitters and gut hormones in the isolated vascularly perfused rat ileum. *Endocrinology* 1995;136(11):5182–5188.
- Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992;267(11):7402–7405.

- Engel JJ, Schwartzkroin PA. What Should Be Modeled? In: Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL, editors. *Models of Seizures and Epilepsy*. San Diego, Elsevier Academic Press. 2006;1-14.
- Erbaş O, Sarac F, Aktuğ H, Peker G. Detection of impaired cognitive function in rat with hepatosteatosis model and improving effect of GLP-1 analogs (exenatide) on cognitive function in hepatosteatosis. *The Scientific World Journal* 2014;2014:946265.
- Eren I, Naziroğlu M, Demirdaş A, Celik O, Uğuz AC, Altunbaşak A, Ozmen I, Uz E. Venlafaxine modulates depression-induced oxidative stress in brain and medulla of rat. *Neurochem Res* 2007;32(3);497-505.
- Esplugues JV. NO as a signalling molecule in the nervous system. *Br J Pharmacol* 2002;135(5),1079-1095.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel, J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82.
- Fujita K, Hakuba N, Hata R, et al. Ginsenoside Rb1 protects against damage to the spiral ganglion cells after cochlear ischemia. *Neurosci Lett* 2007;415:113–117.
- Gan J, Qu Y, Li J, Zhao F, Mu D. An evaluation of the links between micro RNA, autophagy, and epilepsy. *Rev Neurosci* 2015;26(2):225–237.
- Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J. Experimental models in epilepsy. *Neurologia* 2010;25(3):181-8.
- Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology* W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2006.
- Gault VA, Hölscher C. GLP-1 agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid. *Eur J Pharmacol* 2008;587(1):112-7.
- Goldman L, Bennet JC. *The textbook of Medicine*. 21.Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 2000;45-66.
- Gökçe MF, Kaplan S, Türkkani A, Kozan R, Ayyildiz M, Emirzeoglu M, Aslan H, Marangoz C. Nitric oxide synthase inhibitors protect cerebellar Purkinje cells from zinc-induced cell loss in adult rat. *J Chem Neuroanat* 2011;41(1):25-31.
- Gökçil Z. Epilepside Elektroensefalografi. In: Bora I, Naz S, Gürses C. *Epilepsi* 1th ED. Nobel tıp kitapevleri, 2008: 475-499.
- Gray DB, Polo-Parada L, Pilar GR, Eang P, Metzger RR, Klan E, Meriney SD. A nitric oxide/cyclic GMP-dependent protein kinase pathway alters transmitter release

- and inhibition by somatostatin at a site downstream of calcium entry. *J Neurochem* 1999;72(5): 1981- 1990.
- Grigoropoulou P, Eleftheriadou I, Zoupas C, Diamanti-Kandarakis E, Tentolouris N. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: Effects on insulin resistance. *Curr Diabetes Rev* 2013;9(5):412–417.
- Gupta YK, Veerendra Kumar MH, Srivastava AK. Effect of *Centella asiatica* on pentylentetrazole-induced kindling, cognition and oxidative stress in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2003;74(3):579-585.
- Gurnett CA, Dodson WE. Definitions and classification of epilepsy. Vol.1-1, United Kindom, 2009;1- 20.
- Gutnick MJ, Van Duijn H, Citri N. Relative convulsant potencies of structural analogues of penicillin. *Brain Res* 1976;114(1),139-143.
- Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12/E, Philadelphia, Saunders Elsevier 2011;723.
- Hamilton A, Hölscher C. Receptors for the insulin-like peptide GLP-1 are expressed on neurons in the CNS. *Neuroreport* 2009;20(13):1161–1166.
- Han L, Yu Y, Sun X, Wang B. Exendin-4 directly improves endothelial dysfunction in isolated aortas from obese rats through the cAMP or AMPK–eNOS pathways. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012;97(3):453–460.
- Hansen L, Holst JJ. The effects of duodenal peptides on glucagon-like peptide-1 secretion from the ileum. A duodeno–ileal loop? *Regul Pept* 2002;110(1):39–45.
- Harkin A, Connor TJ, Burns MP, Kelly JP. Nitric oxide synthase inhibitors augment the effects of serotonin re-uptake inhibitors in the forced swimming test. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(4):274-281.
- Hattori Y, Jojima T, Tomizawa A, Satoh H, Hattori S, Kasai K, et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue: liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia* 2010;53(10):2256–63.
- Hellström PM, Näslund E. Interactions between gastric emptying and satiety, with special reference to glucagon-like peptide-1. *Physiol Behav* 2001;74(4-5):735–741.
- Hibbs JBJr. Overview of cytotoxic mechanism and defence of intracellular environment againts microbes. In: Moncada S, Marletta MA, Hibbs JB Jr, editors. *The biology of nitric oxide: Enzimology, biochemistry and immunology*. London: Portland Press. 1992;2:201-6.
- Holst JJ, Deacon CF. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-4 inhibitors. *Diabetologia* 2005;48(4):612–615.
- Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 2004;287(2): E199-E206.

- Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006;49(2):253–260.
- Hölscher C. Drugs developed for treatment of diabetes show protective effects in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Sheng Li Xue Bao* 2014;66(5):497–510.
- Hölscher C. The incretin hormones glucagonlike peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are neuroprotective in mouse models of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(1):S47–54.
- Hölscher C. The role of GLP-1 in neuronal activity and neurodegeneration. *Vitam Horm* 2010;84(13):331-54.
- Jensen FE. Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience. *Epilepsia* 2011;52(1):1-6.
- Jin SL, Han VK, Simmons JG, Towle AC, Lauder JM, Lund PK. Distribution of glucagonlike peptide I (GLP-I), glucagon, and glicentin in the rat brain: an immunocytochemical study. *J Comp Neurol* 1988;271(4):519-32.
- Joca SR, Zanelati T, Guimarães FS. Post-stress facilitation of serotonergic, but not noradrenergic, neurotransmission in the dorsal hippocampus prevents learned helplessness development in rats. *Brain Res* 2006;1087(1):67-74.
- Josemir WS. E-epilepsy-Library of articles-The incidence and prevalence of epilepsy. The National Society for Epilepsy 2003.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science, 4/E. McGraw-Hill, editor, New York. 2000.
- Kastin AJ, Akerstrom V. Entry of exendin-4 into brain is rapid but may be limited at high doses. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(3):313–318.
- Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999;20(6):876–913.
- Kielstein A, Tsikas D, Galloway GP, Mendelson JE. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) – A modulator of nociception in opiate tolerance and addiction? *Nitric Oxide* 2007;17(2):55-59.
- Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, Taylor K. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(6):1487–1493.
- Koole C, Reynolds CA, Mobarec JC, Hick C, Sexton PM, Sakmar TP. Genetically-Encoded Photocross-linkers Determine the Biological Binding Site of Exendin-4 in the N-Terminal Domain of the Intact Human Glucagon-Like Peptide-1 Receptor (GLP-1R). *J Biol Chem* 2017;292(17):7131-7144.
- Koshal P, Kumar P. Neurochemical modulation involved in the beneficial effect of liraglutide, GLP-1 agonist on PTZ kindling epilepsy-induced comorbidities in mice. *Mol Cell Biochem* 2016;415(1-2):77-87.
- Lee CH, Yan B, Yoo KY, Choi JH, Kwon SH, Her S, Sohn Y, Hwang IK, Cho JH, Kim YM, Won MH. Ischemia-induced changes in glucagon-like peptide-1 receptor and neuroprotective effect of its agonist, exendin-4, in experimental transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2011;89(7):1103–1113.

- Lee SH, Choi BY, Kho AR, Jeong JH, Hong DK, Lee SH, Lee SY, Lee MW, Song HK, Choi HC, Suh SW. Protective Effects of Protocatechuic Acid on Seizure-Induced Neuronal Death. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):187.
- Leung KW, Cheng YK, Mak NK, Chan KK, Fan TP, Wong RN. Signaling pathway of ginsenoside-Rg1 leading to nitric oxide production in endothelial cells. *FEBS Lett* 2006;580(13):3211-6.
- Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates β -cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003;278(1):471–478.
- Li Y, Tweedie D, Mattson MP, Holloway HW, Greig NH. Enhancing the GLP-1 receptor signaling pathway leads to proliferation and neuroprotection in human neuroblastoma cells. *J Neurochem* 2010;113(6):1621–1631.
- Lippincott Williams & Wilkins. Atlas of EEG Patterns. In: Engel J, editor. 2nd Ed., Philadelphia, 2005.
- Liu W, Jalewa J, Sharma M, Li G, Li L, Hölscher C. Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2015;303:42-50.
- Lockart JS, Ward AAJ. *Epilepsy: A Window to Brain Mechanisms*. Raven Press, New York. 1980.
- Lovell MA, Xie C, Markesbery WR. Decreased glutathione transferase activity in brain and ventricular fluid in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;5(6):1562–1566.
- Löscher W, Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: Is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res* 1994;17(2):95-134.
- Luszczki JJ, Czuczwar M, Gawlik P, Sawiniec-Pozniak G, Czuczwar K, Czuczwar SJ. 7-Nitroindazole potentiates the anticonvulsant action of some second-generation antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *Journal of Neural Transmission* 2006;113(9):1157–1168.
- Marangoz AH, Yildirim M, Ayyıldız M, Marangoz C. The interactions of nitric oxide and acetylcholine on penicillin-induced epilepsy in rats. *Neurochem Res* 2012;37(7):1465-1474.
- Marangoz C, Ayyıldız M, Açar E. Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *NeuroReport*. 1994;5:2454–2456.
- Marangoz C, Gökçe FM, Bağırıcı F. Depressive effect of nicardipine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neuroscience Research Communications* 1999;24(3):149-154.
- Marangoz C, Gökçe FM, Bağırıcı F. Penisilin modeli deneysel epilepside verapamilin antikolvülzan etkisi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*. 1999;3(16):204-212.

- Marangoz C. Beyin korteksinde bulunan piramidal nöron tipleri ve bunların deşarj şekli ile elektrokortikogram arasındaki ilişki. Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Doktora tezi, 1978.
- Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. O.M.Ü. Tıp Dergisi, 1997;14(3),147–186.
- Marangoz AH. Deneysel epilepside kolinerjik ve nitrejik maddelerin etkileşimi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Doktora Tezi, 2010.
- Mari A, Sallas WM, He YL, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE, Deacon CF, Holst JJ, Foley JE. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed β -cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4888–4894.
- Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, Nakamura T, Fujiwara Y, Akiyama E, Kurokawa H, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Maeda H, Izumiya Y, Kaikita K, Sumida H, Jinnouchi H, Matsui K, Kim-Mitsuyama S, Takeya M, Ogawa H. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(3):265–276.
- Mazarati A, Siddarth P, Baldwin RA, Shin D, Caplan R, Sankar R. Depression after status epilepticus: behavioural and biochemical deficits and effect of fluoxetine. *Brain* 2008;131(8):2017-83.
- Moncada S. Nitric oxide gas: Mediator, modulator and pathophysiologic entity. *J Lab Clin Med* 1992;120:187-191.
- Montezuma K, Biojone C, Lisboa SF, Cunha FQ, Guimarães FS, Joca SR. Inhibition of iNOS induces antidepressant-like effects in mice: pharmacological and genetic evidence. *Neuropharmacology* 2012;62(1):485-491.
- Mountcastle VB, Poggio GF. Structural organization and general physiology of thalamotellencephalic systems. In: *Medical Physiology*, Ed., Mountcastle, V.B. Mosby Comp. 1974; 227-253.
- Murray EA, Coulter JD. Organization of corticospinal neurons in the monkey. *J Comp Neurol* 1981;195(2):339-355.
- Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2014;12:23-65.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/45588096>, Erişim tarihi: 12.02.2018
- Nordqvist C. Experimental Diabetes Drug Taspeglutide Late-Stage Trials Suspended. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/200893.php>,2010. Erişim tarihi: 29.04.2018
- Oury TD, Ho YS, Piantadosi CA, Crapo JD. Extracellular superoxide dismutase, nitric oxide, and central nervous system O₂ toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(20):9715-9.

- Özaçmak HS, Bayraktaroğlu T. Glukagon Benzeri Peptid-1'in Sinir Sistemi ve İştah Kontrolü Üzerine Etkileri. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi* 2017;1(1):1-6.
- Parkes DG, Mace KF, Trautmann ME. Discovery and development of exenatide: the first antidiabetic agent to leverage the multiple benefits of the incretin hormone, GLP-1. *Expert Opin Drug Discov* 2013;8(2):219–44.
- Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K, Chen D, Mattson MP, Egan JM, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (A β) levels and protects hippocampal neurons from death induced by A β and iron. *J Neurosci Res* 2003;72(5):603–612.
- Perry T, Haughey NJ, Mattson MP, Egan JM, Greig NH. Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002;302(3):881-8.
- Perry TA, Greig NH. A new Alzheimer's disease interventive strategy: GLP-1. *Curr Drug Targets* 2004;5(6):565–571.
- Picatoste B, Ramírez E, Caro-Vadillo A, Iborra C, Ares-Carrasco S, Egido J, Tuñón J, Lorenzo O. Sitagliptin reduces cardiac apoptosis, hypertrophy and fibrosis primarily by insulin-dependent mechanisms in experimental type-II diabetes. Potential roles of GLP-1 isoforms. *PLoS One* 2013;8(10):e78330.
- Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol* 2001;64(1):51-68.
- Przegalinski E, Baran L, Siwanowicz J. The role of nitric oxide in the kainate induced seizures in mice. *Neurosci Lett* 1994;170(1):74–76.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D et al. *Neuroscience*. 2nd edition. 2001. Sunderland, Sinauer Associates.
- Raethjen J, Lindemann M, Dümpelmann M, Wenzelburger R, Stolze H, Pfister G, Elger CE, Timmer J, Deuschl G. Corticomuscular coherence in the 6-15Hz band: is the cortex involved in the generation of physiologic tremor?, *Experimental Brain Research* 2002;142(1):32–40.
- Rajput MS, Sarkar PD and Nirmal NP. Inhibition of DPP-4 Activity and Neuronal Atrophy with Genistein Attenuates Neurological Deficits Induced by Transient Global Cerebral Ischemia and Reperfusion in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Inflammation* 2017;40(2): 623–635.
- Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009;5(7):380–391.
- Ramaekers VT, Bosman B, Jansen GA, Wanders RJ. Increased plasma malondialdehyde associated with cerebellar structural defects. *Arch Dis Child* 1997;77(3):231-4.
- Rapisarda C, Simonelli G, Monti S. Cells of origin and topographic organization of corticospinal neurons in the guinea pig by the retrograde HRP method. *Brain Res* 1985;334(1): 85-96.

- Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* 1999;140(4):1687–1694.
- Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(7):553–564.
- Ropper AH, Brown RH. Nörolojik Tanı için Özel Teknikler. Emre M. editör, Adams and Victor's Principle of Neurology (çeviri)'de, Sekizinci Baskı. 2006;11-34.
- Ross D. Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents. *Pharmacol Ther* 1988; 37(2):231-249.
- Royes LFF, Figuera MR, Furian AF, Oliveira MS, Fiorenza NG, Petry JC, Coelho RC, Mello CF. The role of nitric oxide on the convulsive behavior and oxidative stress induced by methylmalonate: an electroencephalographic and neurochemical study. *Epilepsy Res* 2007;73:228–237.
- Sakanaka M, Zhu P, Zhang B, et al. Intravenous infusion of dihydroginsenoside Rb1 prevents compressive spinal cord injury and ischemic brain damage through upregulation of VEGF and Bcl-XL. *J Neurotrauma* 2007;24:1037–1054.
- Schmidt, RF (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.
- Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration *Eur J Biochem* 2000;267(16):4904-4911.
- Sendrowski K, Sobaniec W. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep* 2013;65(3):555–565.
- Seneviratne, U, Cook, M and D'Souza, W. The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(2): 234–248.
- Shepherd GM. *The Synaptic Organization of the Brain*. Fourth Ed, Oxford University Press, New York. 1998; 459.
- Shi Y, Miao W, Teng J, Zhang L. Ginsenoside Rb1 Protects the Brain from Damage Induced by Epileptic Seizure via Nrf2/ARE Signaling. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2018;45(1):212-225.
- Shin C, McNamara JO. Mechanism of epilepsy. *Annual Review of Medicine* 1994;45:379-389.
- Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Dis Mon* 2003;49:426-478.
- Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Health Technology Assessment* 2011;15(1):77-86.
- Snyder SH. Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992;257:494-6.
- Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(6):a022426.
- Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and

- signaling mechanisms in Alzheimer's disease - is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005;7(1):63–80.
- Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, Egan JM. Insulinotropic glucagon-like peptide-1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase β -cell mass in mouse pancreas. *Diabetes* 2000;49(5):741-748.
- Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012;122(4):1316-1338.
- Tang-Christensen M, Vrang N, Larsen PJ. Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(5):S42–S47.
- Timofeeva OA, Gordon CJ. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research* 2001;893(1-2):165-177.
- Unger RH, Ketterer H, Eisentraut AM. Distribution of immunoassayable glucagon in gastrointestinal tissues. *Metabolism* 1966;15(10):865–867.
- Unger RH, Ohneda A, Valverde I, Eisentraut AM, Exton J. Characterization of the responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose. *J Clin Invest* 1968;47(1):48–65.
- van Luijtelaaar G, Sitnikova E. From Generalized to Focal Absence Seizures. *Epilepsi* 2004;10(2):112–28.
- Vexler ZS, Ferriero DM. Molecular and biochemical mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2001;6(2):99-108.
- Vuckovic A, Radivojevic V, Chen AC, Popovic D. Automatic recognition of alertness and drowsiness from EEG by an artificial neural network. *Med Eng Phys* 2002;24(5):349–360.
- Wideman RD, Kieffer TJ. Mining incretin hormone pathways for novel therapies. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(6):280–286.
- Wu L, Olverling A, Huang Z, Jansson L, Chao H, Gao X, Sjöholm Å. GLP-1, exendin-4 and C-peptide regulate pancreatic islet microcirculation, insulin secretion and glucose tolerance in rats. *Clin Sci (Lond)* 2012;122(8):375-84.
- Yamamoto H, Kishi T, Lee CE, Choi BJ, Fang H, Hollenberg AN, Drucker DJ, Elmquist JK. Glucagon-like peptide-1-responsive catecholamine neurons in the area postrema link peripheral glucagon-like peptide-1 with central autonomic control sites. *J Neurosci* 2003;23(7):2939–2946.
- Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME, Hollenberg AN, Baggio L, Saper CB, Drucker DJ, Elmquist JK. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest* 2002;110(1):43–52.

- Yu J, Eto M, Akishita M, Kaneko A, Ouchi Y, Okabe T. Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: a possible involvement of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;353(3):764-9.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel group study. *Lancet* 2002;359(9309):824–830.
- Zhang B, Matsuda S, Tanaka J, et al. Ginsenoside Rb(1) prevents image navigation disability, cortical infarction, and thalamic degeneration in rats with focal cerebral ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998;7(1):1–9.
- Zhang T, Uchida T, Gomez G, Lluís F, Thompson JC, Greeley Jr. Neural regulation of peptide YY secretion. *Regul Pept* 1993;48(3):321–328.
- Zhao HJ, Xu Q, Zhang GY, Liu Y, Yu T, Li HY, Yang LN, Wang HY, Xie LB. Therapeutic effects of GLP-1 analog on rats with experimental diabetes mellitus. *J Jilin University* 2007;33:474–479.
- Zhou QG, Hu Y, Hua Y, Hu M, Luo CX, Han X, Zhu XJ, Wang B, Xu JS, Zhu DY. Neuronal nitric oxide synthase contributes to chronic stress-induced depression by suppressing hippocampal neurogenesis. *J Neurochem* 2007;103(5):1843-1854.
- Zhu X, Dong J, Shen K, Bai Y, Chao J, Yao H. Neuronal nitric oxide synthase contributes to pentylenetetrazole-kindling-induced hippocampal neurogenesis. *Brain Res Bull* 2016;121:138-147.
- Zhu X, Dong J, Han B, Huang R, Zhang A, Xia Z, Chang H, Chao J, Yao H. Neuronal Nitric Oxide Synthase Contributes to PTZ Kindling Epilepsy-Induced Hippocampal Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Damage. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2017;11:377.
- Zhu X, Shen K, Bai Y, Zhang A, Xia Z, Chao J, Yao H. NADPH oxidase activation is required for pentylenetetrazole kindling-induced hippocampal autophagy. *Free Radic Biol Med* 2016;94:230-242.



GİZLİ
T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 68489742-604.01-E.28334
Konu : HADYEK Kurul Kararı

15/12/2016

DOÇ.DR.AYDIN HİM
TIP FAKÜLTESİ BİOFİZİK ANABİLİM DALI

KURUL KARARI

KARAR NO: 5	KARAR TARİHİ: 07.12.2016			
PROJE BAŞLIĞI: Glukagon-benzeri peptid-1 agonisti ekstenatidin sıçanlarda penisilin ile oluşturulan akut epilepsi modelinde etkisi				
YÜRÜTÜCÜ: Doç.Dr.Aydın HİM	TC NO:44578841146			
E-POSTA: aydinhim@omu.edu.tr	MOBİL TEL: 05443085586			
KURUM: OMU Tıp Fakültesi Biofizik Anabilim Dalı	İÇ HAT TEL NO: 2723			
ARAŞTIRICILAR: (Yürütücü dışındakiler)				
SIRA	ÜNVAN	ADI SOYADI	TC NO	KURUMU
1	YL Öğr.	Ayşegül Yıldız		Sağ Bil. Enst.Simir Bil. AD

- Yukarıda tanımlanan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYEK ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayınlayacağını,
- Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını,
- Onay alınmış Projede belirtilen Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası olan kişilerin haricinde başkalarına Deney/Yaban hayvanlarında herhangi bir işlem yaptırmayacağını,
- Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak değişiklikler için OMU-EBYS sistemi üzerinden HADYEK'e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durduracağını,
- Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında OMU-EBYS sistemi üzerinden HADYEK'e gelişim raporu vereceğini,
- Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu OMU-EBYS sistemi üzerinden HADYEK'e bildireceğini,
- Bu Proje süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyumlanmayan veya beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul'a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yürütücünün Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYEK yönergesi kapsamında Etik İlkelere UYGUN bulunmaktadır.

e-İmzalıdır

Prof. Dr. FeriŒat KOLBAKIR
HADYEK

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91
Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>

FeriŒat KOLBAKIR

Kep Adresi: omu@hs01.kep.tr

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.
Evrak teyidi <https://ebysorgu.omu.edu.tr> adresinden 00L4-25H2-0T6P kodu ile yapılabilir.

1 / 3

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ayşegül YILDIZ

Doğum Yeri: Bafra/ SAMSUN

Doğum Tarihi: 05/09/1988

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

-Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, 2013

-Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sınır Bilimleri
Anabilim Dalı, 2015-2018

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: -

E-posta: aysegull.yildizz@gmail.com