

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANDA PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİYE
MOLSİDOMİNİN ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Süleyman Emre KOCACAN

**Samsun
Eylül - 2013**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

SIÇANDA PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİYE MOLSİDOMİNİN ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Süleyman Emre KOCACAN

Danışman: Prof. Dr. Cafer MARANGOZ

Samsun
Eylül - 2013

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince; çalışma azmi, bilimsel kişiliği, tecrübeleri ve fikirleri ile bana örnek olan, tezimde ve her türlü konuda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam ve danışmanım Sayın Prof. Dr. Cafer MARANGOZ'a şükranlarımı sunarım. Engin tecrübelerinden ve bilgisinden her daim faydalandığım, fizyoloji anabilim dalında çalışmama vesile olan ve her zaman büyük desteğini gördüğüm değerli hocam Sayın Prof. Dr. Erdal AĞAR'a; deneyimleri, bilgisi, yakınlığı ve hoşgörüsü ile her zaman bana destek olan çok sevdiğim hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a; her zaman her konuda yardımlarını ve manevi desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Niyazi TAŞÇI'ya, Sayın Prof. Dr. Faruk BAĞIRICI'ya, Sayın Doç. Dr. Aydın HİM'e; çalışmalarımnda bilimsel ve manevî desteği olan Sayın Prof. Dr. Süleyman KAPLAN'a; çalışmalarım boyunca her türlü yardımlarını ve manevi desteklerini esirgemedi arkadaşlarım Dr. Gökhan ASLAN, Dr. Sabiha Kübra ALICI, Dr. Durmuş UÇAR, Dr. Gülten Sevim AYDIN, Dr. Fırat AYÇIK, Doktora Öğr. Hatice AYGÜN, Yük. Lis. Öğr. Elif ALTUNKAYNAK, Uz. Dr. Aliye Erguvan ARIK'a; anabilim dalı sekreterimiz Ayşe KÖSE'ye, personellerimiz Mehmet ÖZLAN ve Mehmet KANAR'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, eğitimim süresince yaşadığım tüm zorlukları aşmamda büyük destekleri olan anneme, babama ve kardeşlerime gönülden teşekkür ederim.

ÖZET

SIÇANDA PENİSİLİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİYE MOLSİDOMİNİN ETKİSİ

Amaç: Molsidomin, karaciğerde metabolize olarak aktif bir metabolit olan linsidomin (SIN-1)'e dönüşür. SIN-1 nitrik oksit (NO) salan, kararsız bir bileşiktir. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tutarsız olmasına rağmen NO'nun epilepsi patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı, molsidominin penisilin ile indüklenmiş epileptiform aktivite üzerine etkisini araştırmaktır

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 220±30 g ağırlığında erişkin erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Üretan anestezisi (1.25 g/kg) altında, kafatasının kaldırılması ile sol serebral korteks açığa çıkarıldı. Epileptiform aktivite, 500 IU penisilin G sodyum tuzunun sol lateral ventriküle mikroenjeksiyonu ile oluşturuldu. Molsidominin; 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg dozları intraperitoneal olarak penisilin G sodyum tuzu enjeksiyonundan 30 dakika önce verildi.

Bulgular: Molsidomin (50 mg/kg), spike frekansını penisilin enjeksiyonundan sonra ilk 40 dakika içerisinde ve 125 ile 130. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0.05$). Bu düşüşün 5 ile 10. dakikalar arasında ileri derecede anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). Molsidomin (100 mg/kg), spike frekansını ilk 10 dakika içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdü ($p<0.05$). Molsidomin (200 mg/kg), spike frekansını ilk 5 dakika içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0.05$). Ayrıca molsidominin 50 mg/kg, 100 mg/kg dozları; epileptik aktivitenin latens değerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzattı ($p<0.05$). Molsidomin grupları, spike frekansı ve latens bakımından kendi arasında karşılaştırıldı fakat anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Sunulan çalışma, molsidominin penisilin ile indüklenmiş epileptiform aktivite üzerine antikonvulsan etki oluşturduğunu gösterdi. Bu sonuç, NO'nun endojen bir antikonvulsan madde olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Molsidomin; Nitrik Oksit; Epilepsi; Erkek Rat; Penisilin

Süleyman Emre KOCACAN, Yüksek Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Eylül-2013

ABSTRACT
THE EFFECT OF MOLSIDOMINE
ON PENICILLIN INDUCED EPILEPSY

Aim: Molsidomine is metabolized in the liver to the active metabolite linsidomine (SIN-1). SIN-1 is an unstable compound that releases nitric oxide (NO). NO is considered to play a role in the pathophysiology of epilepsy, although the results of experiments on this subject are often discrepant. The aim of our study is to investigate the effect of molsidomine in penicillin-induced epileptiform activity.

Material and Method: In this study adult male Wistar rats weighing 220 ± 30 g were used (n=40). The left cerebral cortex was exposed by craniotomy under urethane-anesthesia (1.25 g/kg). The epileptiform activity was induced by microinjection of 500 IU penicillin G sodium salt (200 IU/1 μ l) into the left lateral ventricle. Molsidomine was given at doses of 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg intraperitoneally 30 minutes before penicillin G sodium salt injection.

Results: Molsidomine (50 mg/kg) significantly reduced the spike frequency in the first 40 minutes and between 125th and 130th minutes after penicillin injection ($p<0.05$). This decrease was found to be highly significant in between 5th and 10th minutes ($p<0.001$). Molsidomine (100 mg/kg) significantly reduced the spike frequency in the first 10 minutes ($p<0.05$). Molsidomine (200 mg/kg) significantly decreased the spike frequency in the first 5 minutes ($p<0.05$). Also 50 mg/kg, 100 mg/kg doses of molsidomine; significantly extended the latency value of epileptic activity ($p<0.05$). Molsidomine groups showed no significant differences in terms of latency and spike frequency when compared with each other ($p>0.05$).

Conclusion: In the present study, it was shown that molsidomine produced an anticonvulsant effect on penicillin induced epileptiform activity. This result suggests that NO may be an endogenous anticonvulsant substance.

Keywords: Molsidomine; Nitric Oxide; Epilepsy; Male Rat; Penicillin

Süleyman Emre KOCACAN, Master Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, September-2013

SİMGELER ve KISALTMALAR

- ACh: Asetilkolin
cGMP: Siklik guanozin monofosfat
dk: Dakika
ECoG: Elektrokortikogram
EDRF: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
EEG: Elektroensefalogram
eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz
EPSP: Eksitator postsinaptik potansiyel
FMN: Flavin mononükleotid
GABA: Gama aminobutirik asit
GABA_A: Gama aminobutirik asitin A reseptörü
GC: Guanilil siklaz
GMP: Guanozin monofosfat
ILAE: Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliği
i.s.v. : İntraserebroventriküler
i.p. : İntraperitoneal
iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
IPSP: İnhibitör postsinaptik potansiyel
L-NAME: N ω -nitro-L-arjinin metil ester
L-NMMA: N ω -monometil-L-arjinin
LTD: Uzun süreli depresyon
LTP: Uzun süreli potansiyasyon
MSS: Merkezi sinir sistemi
NADPH: Nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat
7-NI: 7-nitroindazol
NMDA: N-metil D-aspartat
NO: Nitrik oksit
NO₂⁻: Nitrit
NO₃⁻: Nitrat
nNOS: Nöronal nitrik oksit sentaz
NOS: Nitrik oksit sentaz

PAG: Periakuaduktal gri madde
PDS: Paroksizmal depolarize edici Şift
PLED: Peryodik lateralize epileptiform deşarj
PTZ: Pentilentetrazol
SNAP: S-nitroso-N-asetilpenisilamin
SNP: Sodyum nitroprusid
SSS: Santral sinir sistemi
TTX: Tetrodotoksin

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Beyin Kabuğu (Korteks)	4
2.1.1. Beyin Kabuğundaki Hücre Tipleri	4
2.1.2. Beyin Kabuğunun Tabakaları	6
2.2. EEG	10
2.2.1. Elektroensefalogram Dalgalarının Oluşumu	10
2.2.2. EEG'nin Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi	11
2.2.3. EEG'nin Klinikte Kullanımı	12
2.2.4. EEG Dalgaları	13
2.3. Epilepsi	15
2.3.1. İnsidans	15
2.3.2. Epilepsinin Oluşumu ve Sebepleri	16
2.3.3. Epilepsinin Sınıflandırılması	17
2.3.4. Deneysel Epilepsi Modelleri	22
2.4. Nitrik Oksit	25
2.4.1. Tarihçe	25
2.4.2. Nitrik Oksitin Fiziksel Özellikleri ve Biyosentezi	26
2.4.3. Nitrik Oksitin Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü	28
2.4.4. Nitrik Oksitin Çesitleri ve Etki Şekli	33
3. MATERYAL VE METOT	35
3.1. Deney Hayvanları	35
3.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri	35
3.3. Deney Grupları	36
3.4. Cerrahi İşlem	36
3.5. Elektrokortikogram (ECoG) Kayıtları	38
3.6. İstatistiksel Analiz	38

4. BULGULAR	41
4.1. Grupların Spike Frekansına Etkileri	41
4.1.1. 50 mg Molsidomin'in Spike Frekansına Etkisi	41
4.1.2. 100 mg Molsidomin'in Spike Frekansına Etkisi	43
4.1.3. 200 mg Molsidomin'in Spike Frekansına Etkisi	45
4.1.4. Molsidomin Deneş Gruplarının Spike Frekansına Etkisi Bakımından Kendi Aralarında Karşılaştırılması	45
4.2. Grupların Epileptiform Aktivitenin Latensi Açısından Karşılaştırılması	47
5. TARTIŞMA	48
5.1. Penisilin ile Oluşturulan Akut Fokal Nöbetler	48
5.2. Nitrik Oksitin Epilepsiye Etkisi	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	54

1. GİRİŞ

Merkezi sinir sisteminin en yaygın hastalıklarından birisi olan ve halk arasında ‘Sara’ hastalığı olarak da bilinen epilepsi, insanların % 1-3’ünde görülmektedir (Hauser ve Hesdorffer, 1990). Epilepsi, sinir hücrelerinin tekrarlayan, geçici ve anormal deşarj yapması sonucu ortaya çıkar. Sıklıkla geçici bilinç kaybına neden olur. Son yıllarda, çok sayıda yeni antiepileptik ilacın kullanılmaya başlanması ve eski ilaçların formüllerinin geliştirilmesiyle epilepsinin tedavisinde dikkate değer bir ilerleme olmuştur (Bazil ve Petley, 1998; McCabe, 2000). Ancak epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar temel olarak semptomlara yönelik olup, hastaların bir kısmında nöbetlerin kontrol altına alınmasında etkisiz kalmaktadır (Shin ve McNamara, 1994). Epilepsinin fizyopatolojik mekanizmalarını araştırmak ve bu hastalığa karşı daha etkili ilaçlar geliştirmek amacıyla çok çeşitli deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir (Lösher ve Schmidt, 1994; Marangoz, 1997).

Antibiyotiklerin epileptiform aktivite oluşturduklarını gösteren çok sayıda in vivo (Gutnick ve ark., 1976) ve in vitro (Grondahl ve Langmoen, 1993) çalışma vardır. Penisilinin beyin korteksine verilmesiyle oluşturulan epileptik aktivite, en çok kullanılan epilepsi modellerinden birisidir. Penisilin, yapısal olarak bir GABA antagonisti olan bikukuline benzemesinden dolayı, beyin korteksine uygulandığında GABA inhibisyonunu ortadan kaldırır ve beynin esas eksitator nörotransmitteri olan glutamatın uyarıcı etkisini baskın hale getirerek akut fokal epilepsi benzeri epileptik aktivitenin oluşmasına neden olur (Walden ve ark., 1992; Marangoz ve ark., 1994).

Epilepsiyle ilgili çalışmalarda elektroensefalogram (EEG) ve elektrokortikogram (ECoG) en çok kullanılan kayıt metotlardandır. Beyin dalgaları eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin (EPSP ve IPSP) cebirsel toplamı sonucu ortaya çıkan sinaptik aktivitenin senkronizasyonu yoluyla oluşur ve yüzeydeki kaydedici elektrot yardımıyla yazdırılır.

Molsidomin, bir nitrik oksit (NO) donörüdür ve karaciğerde metabolize olarak bir aktif metabolit olan linsidomin (SIN-1)’e dönüşür. SIN-1, nitrik oksit salan, kararsız bir bileşiktir. NO, özel sinaptik salgı mekanizması olmayan, veziküllerde depo edilmeyen ve çok sayıda fizyolojik ve patolojik olayda rol oynayan reaktif serbest radikal bir gazdır. Lipofilik olmasından dolayı zarlardan kolayca geçebilen ve etki oluşturmak için özgün reseptöre ihtiyaç duymayan bir maddedir. NO, bir aminoasit olan

L-arjininin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığında, L-sitruiline çevirilmesi ile üretilir (Moncada, 1992). NOS, 3 izoenzim ailesinden oluşur. Nöronlarda bulunan nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) yapısal olarak üretilir ve aktivitesi Ca^{+2} tarafından düzenlenir. Diğer bir yapısal NOS tipi olan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), Ca^{+2} 'a bağımlıdır ve damarların endotel hücrelerinde bulunmaktadır (Prast ve Philippu, 2001). Ca^{+2} 'dan bağımsız ve sitokinlerin etkisiyle üretilebilen bir NOS tipi olan indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi makrofajlarda bulunur (Förstermann ve Kleinert, 1995; Mayer ve Andrew, 1998).

Nöronlarda NO'nun sentezi, glutamat reseptörlerinin, tercihen N-metil D aspartat (NMDA) reseptörünün aktivasyonu sonucu hücre içine Ca^{+2} girişiyle uyarılır (Garthwaite ve ark., 1989a, b). NO, hedef hücrelerde bulunan guanilil siklaz (GC) enzimini aktifler. Bu enzim ise, guanozin trifosfatı (GTP) siklik guanozin monofosfata çevirir (cGMP). cGMP artışı da vücutta belirli fonksiyonlar üstlenir. Bunlardan en bilineni, hücre içi kalsiyum miktarında azalmaya neden olan farklı mekanizmalarla, düz kas hücrelerinde gevşeme meydana getirmesidir (Ignarro ve ark.; 1987).

NO'nun nöronal bir haberci olarak keşfedilmesiyle onun nöronal fonksiyonları düzenleme şekli yoğun araştırma konusu olmuştur. Ancak nitretrjik sistemin deneysel epilepsideki rolü, şimdiye kadar yapılan çok sayıda araştırmaya rağmen, tam olarak anlaşılammıştır. Nitrik oksitin hem prokonvulsan (Bashkatova ve ark., 2000; Rajasekaran, 2003; Mollace ve ark., 1991) hem de antikonvulsan (Marangoz ve ark., 1994; Theard ve ark.,1995) olduğunu iddia eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin Wistar sıçanlarda penisilin (3 milyon IU/kg, i.p.) kullanılarak oluşturulan epileptik aktivitede, L-arjinin (300 μ g/2 μ l, i.s.v.) ve sodium nitroprussid (SNP)'nin (100 μ g/2 μ l, i.s.v.) epileptik aktiviteyi baskıladığı, penisilinden 30 dk önce uygulanan 7-Nitroindazol (7-NI)'nin ise (60 mg/kg, i.p.) epileptik aktivitenin latensini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (Marangoz ve Bagirici, 2001). Kainik asit modeli deneysel epilepside klonik konvülsiyonları oluşturmak için gereken kainik asit miktarı, NO öncülü olan L-arjinin (150-600 mg/kg) verilmesi ile artarken, D-arjinin (L-arjininin NO üretiminde kullanılmayan biyolojik olarak inaktif stereoizomeri) aynı etkiyi göstermemiştir. NOS inhibitörleri N ω -nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ve N ω -metil-L-arjinin (L-NMMA) (3-30 mg/kg) kainik asidin konvülsiyonlar için gereken eşik

dozunu azaltmıştır. Bunun yanı sıra, L-NAME (3 mg/kg), L-arjininin antikonvulsan etkisini ortadan kaldırmıştır (Przegaliniski ve ark., 1994). Farelerde siyanür ile oluşturulan tonik epilepsi modelinde, NG-nitro-L-arjinin (300 mg/kg, i.p.) verilerek NOS aktivitesinin baskılanmasının, epileptik nöbet eşiğini yükselttiği gözlenmiştir (Yamamoto, 1995). NOS inhibitörleri olan L-NMMA ve L-NAME verilmesi, pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan nöbetlerde görülen miyoklonik kasılmaları, klonik nöbetleri ve tonik jeneralize ekstansiyonları baskılamıştır (Osonoe ve ark., 1994).

Yukarıda özetlenen çalışmalar, kullanılan nöbet modeline ve uygulanan biyoaktif maddelerin konsantrasyonuna bağlı olarak birbirinden farklı ve çelişkili sonuçlar içermektedir.

Literatür incelendiğinde molsidominin, epilepsiyle olan ilişkisini konu alan sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (Baran ve ark., 1997; Tutka ve ark., 2002a; 2002b; 2002c). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada molsidomin (25 mg/kg, i.p.), pentilentetrazol ile indüklenen epileptik aktivitede valproik asitin koruyucu etkisini arttırmıştır. Ancak bu çalışmada L-NNA (40mg/kg, i.p.), molsidominin (25 mg/kg, i.p.) valproik asit üzerindeki etkisini değiştirmemiştir. Ayrıca yine bu çalışmada molsidominin (50 mg/kg, i.p.), pentilentetrazolun epileptik aktivite oluşturduğu eşik değeri arttırdığı gösterilmiştir (Tutka ve ark., 2002a). Farelerde yapılan başka bir çalışmada, L-arjinin (500 mg/kg) ve molsidomin (20 mg/kg) yalnız başına uygulandıklarında, 4-aminopiridin ile oluşturulan epilepsi üzerine etki göstermemiş ancak L-NNA (5,10 ve 40 mg/kg) prokonvulsan etki göstermiştir. Yine bu çalışmada molsidomin (20 mg/kg), L-NNA (40 mg/kg) ile kombine edildiğinde, L-NNA'nın prokonvulsan etkisini arttırmıştır (Tutka ve ark., 2002b).

Molsidominin penisilin modeli deneysel epilepsi üzerine etkisi şimdiye kadar çalışılmamıştır. Sunulan çalışmada, molsidominin penisilinle oluşturulan deneysel epilepsiye etkisi dolayısıyla NO ve epilepsi ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Kabuğu (Korteks)

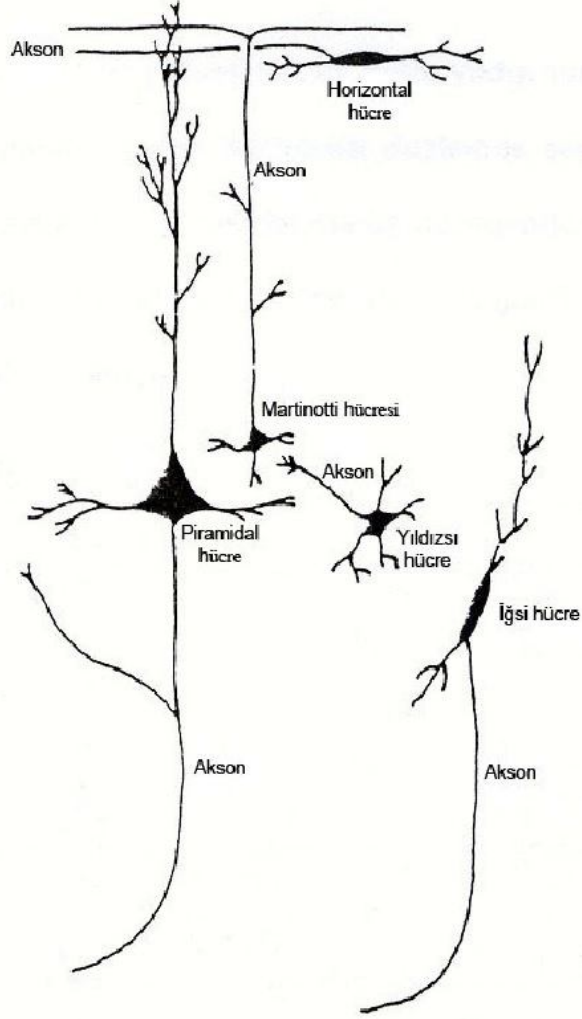
Beyin korteksi, alanı 2.000-2.200 cm², hacmi ise ortalama 600 cm³ olan, kalınlığı beyin bölgesine göre 1- 4,5 mm arasında değişen, toplamda ortalama 10¹⁰ sinir hücresi (nöron) içeren ve ileri derecede organize bağlantıları olan, beyni çevreleyen ince bir tabaka ve sinir sisteminin en büyük bölümüdür (Schmidt, 1989). Bu tabakaya beynin gri maddesi de denir. Beyin korteksi; hareketlerin tasarımı ve yönetilmesi, duyuların algılanması, analizi ve yorumu, düşünme ve düşüncenin şekillendirilmesi, iç dengenin korunması, hafızanın oluşumu, verilerin değerlendirilerek planlanması ve karar verilmesi, ifade kabiliyeti, şuur ve farkındalık gibi yüksek beyin faaliyetlerini kontrol eder. (Ropper ve Brown, 2006; Purves ve ark.,2001). Korteksin serebrumu örten kısmı, serebral korteks olarak adlandırılmaktadır. Ağırlık bakımından beynin 3'te 2'sini teşkil etmekte ve beynin neredeyse tüm yapılarının üzerini örtmektedir. Yapısal olarak da frontal lop, occipital lop, parietal lop, temporal lop ve insular lop olmak üzere kısımlara ayrılmaktadır.

2.1.1. Beyin Kabuğundaki Hücre Tipleri

Beyin korteksinde; hücre gövdelerinin biçimsel özelliklerine, akson dallanma ve sonlanma bölgelerine, dendritlerin uzunluk ve dağılımlarına göre birçok sınıflandırma yapılmıştır (Colonnier, 1968; Barr ve Kiernan, 1988). En genel kabul gören sınıflandırmaya göre korteks; yıldızsı (granüler) hücreler, iğsi (fusiform) hücreler, Martinotti hücreleri, Cajal'in horizontal hücreleri ve piramidal hücreleri içermektedir (Şekil 1).

Yıldız Hücreleri: Küçük gövdeli, çok kutuplu (multipolar) hücrelerdir. Dendritler hücreden ayrılır ayrılmaz dallanma yaparlar. Dendritler yaklaşık 3-5 µm kalınlığındadır. Dendritik dallanmaları 200-400µm çaplı bir dağılım gösterirler. Akson genellikle büyük bir dendritten çıkarak komşu hücre gövdeleri ve yüzeysel dendrit tabakalarında sonlanır. Az bir kısmı da beyin kabuğu dışındaki bölgelere uzantılar gönderirler. Bu hücrelerin bazıları uyarıcı, bazıları ise duraklatıcı özellik gösterir. Uyarıcı olanların aksonları genellikle piramidal hücrelerin tepe dendritlerine paralel ve birçok sinaps yaparak ilerlerken korteks yüzeyine dik bir seyir izlerler. Uyarıcı olan

tipleri transmitter olarak nöropeptidleri (CCK, VIP) kullanırken, duraklatıcı olanlar GABA salgılar.



Şekil 1. Beyin Kabuğundaki Hücre Tipleri (Barr ve Kiernan, 1988'dan uyarlanarak hazırlanmıştır)

İğsi Hücreler: Hücre gövdelerinin iğ şeklinde olmasından dolayı bu adı alan hücrelerin iki sivri ucundan birer dendrit çıkar ve bunlar dallanır. Aksonlarının bir kısmı yüzeysel tabakalarda sonlanır. Geri kalan büyük çoğunluğu ise geri dönen dallar oluşturduktan sonra beyin kabuğunun dışına çıkar.

Cajal'in Horizontal Hücreleri: Serebral korteksin en yüzeysel tabakasında korteks yüzeyine paralel yerleşim gösteren, iğ şeklindeki nöronlardır. Her bir uçtan çıkan dendrit ve aksonları da aynı tabaka içerisinde korteks yüzeyine paralel olarak uzanır ve piramidal hücrelerin dendritleri ile bağlantı kurar (Barr ve Kiernan, 1988).

Martinotti Hücreleri: Serebral korteksin tüm tabakalarında bulunan, kısa dendritlerine karşın beyin yüzeyine kadar uzanabilen ve çok sayıda yan dal veren aksonlara sahip küçük multipolar hücrelerdir.

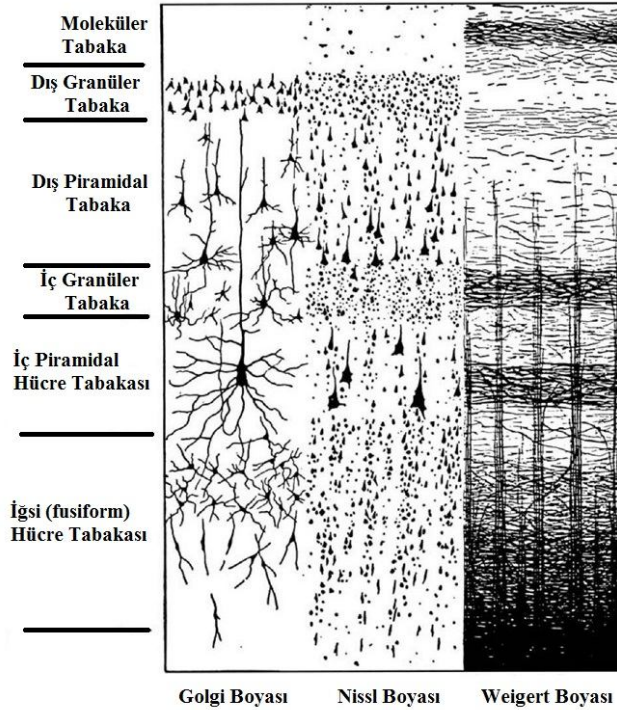
Piramidal Hücreler: Korteksin esas giriş ve çıkış terminalleridir. Serebral korteksin en sık rastlanan ve en karakteristik yapıya sahip hücreleri olan piramidal hücreler, bir piramidi andıran hücre gövdeleri nedeniyle bu şekilde adlandırılmışlardır. Piramidin tepe kısmı beyin kabuğunun dış yüzeyine doğru bakar ve bu kısımdan dendritler çıkar. Dendritler yatay veya dikey olarak seyredebilir. Taban kısmı ise korteks tabanına doğrudur ve bu kısımdan hücrenin aksonu çıkar. Akson beyin ve omuriliğin değişik bölgelerine uzanabilir (Gray, 1959). Piramidal hücreler büyüklüklerine göre büyük, orta ve küçük olarak üç gruba ayrılırken, aksonlarının hedeflerine göre de asosiyasyon ve projeksiyon hücreleri olarak adlandırılırlar. Aksonlar hücrenin taban kısmından çıkar ve çoğu zaman kollateraller denen yan dallara ayrılır. Piramidal hücrelerin gövdeleri 15 x 10µm-120 x 90µm arasında değişen boyutlarda olabildiği gibi, motor kortekste dev piramidal hücreler (Betz hücreleri) çok daha büyük boyutlarda olabilmektedir. Akson çapları da genellikle hücre gövdesi ile orantılıdır ve 1µm'den 20µm'ye kadar değişebilir (Haggqwist, 1937; Verhaart, 1970). Piramidal sistem, inisiyatif piramidal hücre aksonlarından oluşur. Hızlı ve yavaş iletim yapan iki temel lif grubu içerir. Hızlı aksonlar, distal kasları ve fazik hareketleri yönetirler. İleti hızı düşük olan küçük aksonlar ise proksimal ekstremite kaslarını ve dolayısıyla tonik hareketleri yönetmekten sorumludur. Böylece piramidal hücre aksonları, liflerin ileti hızlarına göre yavaş (~20m/s) ve hızlı (~60m/s) olarak iki gruba ayrılmıştır (Brookhart, 1950; Bishop ve ark., 1953; Takahashi, 1965). İleti hızı yüksek aksonlar genellikle korteksin V. tabakasından, düşük hızlı lifler ise daha yüzeysel tabakalardan kaynaklanır (Towe ve ark., 1963).

2.1.2. Beyin Kabuğunun Tabakaları

Korteks, filogenetik olarak arkikorteks, paleokorteks ve neokorteks olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Memelilerdeki beyin kabuğunun %90'ı "yeni kabuk" anlamına gelen "neokorteks" yapısındadır. Neokorteks, homogenetik korteks olarak da isimlendirilir. Paleokorteks, telensefalonun bazal kısmının bazı sınırlı bölümlerini kaplar. Arkikorteksle birlikte heterogenetik korteks olarak da adlandırılır. Arkikorteks olarak

bilinen “eski kabuk” ise memeli beyinde hipokampus bölgesinin yapısına verilen isimdir (Andrew, 1991).

Neokortekste, korteksin dış yüzeyinden (pia mater) ak maddeye doğru sıralanan 6 tabaka bulunmaktadır (Shepherd, 1998) (Şekil 2). Bu tabakalar gebeliğin yedinci ayından itibaren ceninde ayırt edilebilmektedir. Bölgeler arasında bazı farklar bulunsa da genellikle bu altı tabakalı yapı tüm beyin kabuğu boyunca korunmaktadır. Bu tabakalardan bazıları alt tabakalara da ayrılabilir.



Şekil 2. Golgi, Nissl ve Weigert metodlarıyla boyanmış kortikal dilimler (Gray, 1954'den uyarlanarak hazırlanmıştır)

I. Moleküler Tabaka

Pia materin hemen altından başlayan bu tabakanın ortalama kalınlığı 250 µm kadardır. Hücreleri küçüktür ve diğer tabakalara göre daha gevşek bir düzenlenme gösterir. Cajal'ın horizontal hücreleri ve dağınık yıldız hücreleri de nadiren bu tabakada bulunabilir. II, III ve IV. tabakalardaki piramidal hücrelerin dikey dendritleri ve bazı

akson uçları bu tabakada sonlanır. Bu tabaka esas olarak korteksin sinaptik bir alanıdır (Marangoz, 1978; Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989).

II. Dış Granüler Hücre Tabakası

Hücrelerin şekli piramidal olduğundan buraya “küçük piramidal hücre tabakası” da denir. Yıldız hücreleri de bu tabakadadır. Moleküler tabakaya göre daha büyük bir tabakadır ve daha fazla sayıda hücre içerir. Bu bölgeden çıkan dikey dendritler moleküler tabakada sonlanır. Aksonlar hücrelerin taban bölümlerinden çıkar ve genellikle V ve VI. tabakalarda sonlanır. Bazı aksonlar az da olsa beyin kabuğunu terk ederek ak maddeye geçebilir. IV. tabakada bulunan granüler hücrelerin ve bazı piramidal hücrelerin aksonları ile geri dönen yan dallar ve birleştirici (asosiyasyon) lifler bu tabakada sonlanırlar.

III. Dış Piramidal Hücre Tabakası

Dış piramidal tabakanın, dış granüler tabakadan ayırt edilmesi zor olmakla birlikte bu tabakadaki piramidal hücrelerin daha büyük olması en önemli ayırt edici özelliği olarak kabul edilmektedir. Tepe (apikal) dendritleri, I. tabakanın sinaptik alanına doğru gider. Yatay dendritler ise aynı tabaka içinde kolonlar arasında bir uzanım gösterir. Tabakanın alt kısmındaki hücreler talamustan gelen spesifik girişleri alır. Alt tabakalardan gelen bazı aksonlar da bu tabakada sinaps yapar. III. tabakadan çıkan götürücü liflerin bir kısmı V ve VI. tabakalarda sonlanırken, diğerleri korteks altı yapılara ve diğer beyin kabuğu bölgelerine kadar uzanmaktadır (Barr ve Kiernan, 1988).

IV. İç Granüler Hücre Tabakası

Granüler hücreler adı verilen; aksonları kısa ve büyük bir çoğunlukla beyin kabuğu içinde sonlanan, küçük çaplı ve yoğun olarak paketlenmiş multipolar hücrelerden oluşur. Yukarıya doğru uzanan aksonlar II. ve I. tabakada sonlanırken aşağıya doğru giden aksonlar ise V. ve VI. tabakalarda sonlanır. Dendritleri ise aynı tabakada dallanır. Spesifik talamo-kortikal aferentlerden birçoğu granüler hücrelerin dendritleri ile sinaptik bağlantı yapar. Bu tabakada bulunan bir diğer hücre tipi yıldızlı hücrelerdir. Yıldızlı (satellite) hücrelerin dendritleri aynı tabaka içinde dallanma gösterir. Yıldızlı hücrelerin kısa olan aksonları ise V ve VI. tabakalardaki hücrelerin bu

tabakaya uzattığı dendritlerle sinaps yapar. İç granüler tabaka, beyin kabuğunun girişleri alan esas bölgesidir. Bu tabaka beyin kabuğunun bazı bölgelerinde iyi gelişmemiştir ve bundan dolayı bu bölgelere “agranüler korteks” adı verilmektedir (Barr ve Kiernan, 1988).

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” adıyla anılır. 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) ya da 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 geriye doğru dönüp II, 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 bu ad verilir. Dendritler hücrenin bir veya her iki ucundan çıkıp, hücreyi terk ettikten sonra dallanırlar. Bazıları hiç dallanmadan birinci tabakaya kadar uzanır. Diğerleri genellikle V. tabakaya geçmez. Akson çoğunlukla korteksi terk eder ve ayrılmadan önce dönücü yan dallar verir. V ve VI. tabakalara intragranüler, I ve IV. tabakalara ise supragranüler tabakalar denir. İğsi hücre tabakasının içte kalan kısmı ak madde ile kaynaşmış durumdadır (Marangoz, 1978).

Kortikal tabakaların her birinde bulunan en yoğun hücre tipi aksonları kortekste dallanan kısa aksonlu nöronlardır. Bu kısa aksonlu hücrelerin uzun aksonlu hücrelere oranla sayıları beyin korteksinin gelişimine paralel olarak artmış ve insan beyninde maksimum miktara ulaşmıştır. Kısa aksonlu hücrelerin başlıcaları Golgi Tip-II,

Martinotti ve I. tabakada bulunan Cajal'ın horizontal hücreleridir (Mountcastle ve Poggio, 1974).

2.2. EEG

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

EEG, beyin korteksinden kaynaklanan, kortikal nöronlardaki çok sayıda inhibitör ve eksitator sinaptik potansiyelin toplamı olan spontan elektriksel aktivitelerin saçlı deriden kaydedilmesidir. Elde edilen kayıtlara elektroensefalografi denir. Beyin korteksinin yüzeyinden makroelektrotlarla alınan kayıtlara ise elektrokortikografi (ECoG) denir.

Saçlı deriden kaydedilen kaba potansiyellerin çoğunluğunu, piramidal hücrelerin aynı anda aktivasyonları (senkronize) sonucu oluşan postsinaptik potansiyeller meydana getirir. Bu potansiyellerin cebirsel toplamı ile hücre dışı alandan geçen akım, EEG potansiyellerini oluşturur. Beyin korteksindeki piramidal hücreler birbirine paralel olarak bulunur ve dendritleri korteks yüzeyine dik olarak uzanır. Bundan dolayı, bu dendritler üzerinde meydana gelecek bir sinaptik potansiyel pek azalma göstermez. Çünkü kaynak ve giriş bölgeleri de korteks yüzeyine dik olarak yerleşmiştir.

2.2.1. EEG Dalgalarının Oluşumu

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

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

Hücre dışı potansiyelleri incelemek için, önce çok küçük olan hücre dışı direnç ele alınır. Kaydedilen voltajı, hücre dışı kayıttaki, 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 çok daha fazladır. Ohm kanunu kullanılarak, hücre içinden ve hücre dışından kaydedilen potansiyeller arasındaki voltaj frekansı hesap edilebilir. Uyarıcı postsinaptik potansiyelin doğurduğu akım, devrenin her tarafında, yani membranda ve hücre dışı ortamda aynıdır. O halde, hücre içinden yazdırılan uyarıcı postsinaptik potansiyelin 5mV olduğu kabul edilirse, hücrenin hemen dışından kaydedilecek hücre dışı sinyalin yüksekliği 2,5 mikrovolt kadar olacaktır (Kandel ve ark., 2000).

Hücre içinden yazdırılan uyarıcı postsinaptik potansiyeller, pozitif yüklü iyonların hücre içine akmasından dolayı oluşur. Bundan dolayı hücre içi kayıtlar, kayıt yerine bağlı olmadan hep aynı polariteyi gösterir.

Hücre dışı kayıtlar, bir hücrenin sinyaliymiş gibi gösterilir. Aslında hücre dışı elektrotlar çok sayıda hücrenin aktivitesini kaydetmektedir. Hücre dışı elektrot tarafından yazılan bir sinyal, aslında elektroda en yakın nöronlara aittir. Uzak nöronlar, bu potansiyele çok az katkı sağlarlar. Hücre dışından kaydedilen potansiyellerin daha küçük olmasının birinci sebebi, hücre dışı ortamdaki direncin düşük olmasıdır. İkinci sebebi ise, elektrodun hücreden uzaklaşmasıyla, potansiyel yüksekliğinin hızlı bir şekilde düşmesidir.

2.2.2. EEG'nin Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi

Kortikal nöronların aktivitesini kaydetmek için mikro veya makroelektrotlar kullanılır. Mikroelektrotlar tek hücre cevaplarının kaydında, daha çok deney hayvanlarına uygulanan, zor ve zaman alıcı bir metottur. Makroelektrotlarla, 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) konur. Bu elektroda referans elektrot adı verilir. Bütün kayıtlarda, ya bir aktif elektrot ile bir referans elektrot arasındaki potansiyel farkı ölçülür (monopolar kayıt) veya iki aktif elektrodun arasındaki

potansiyel farkı yazdırılır (bipolar kayıt). Kaydedici elektrotlar genellikle belli bir şemaya göre; frontal, parietal, oksipital ve temporal lopların 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 çekimi, hasta genelde gözleri kapalı, rahat otururken veya yatarken yapılır. İstirahat kaydı dışında;

1. Hiperventilasyon çekimi: Hasta 3 dakika boyunca dakikada 20 defa derin solunması söylenerek nöbet veya formları aktive edilir.

2. Flaş çekimi: 35cm uzaktaki ışık kaynağından, gözler açık ve kapalıyken 1-60/sn frekansında uygulanır. Oksipital kayıtlarda her flaşa ilgili dalgalar (fotik sürüklenme) veya anormal deşarjlar görülebilir.

3. Uykuda çekim. Hasta doğal olarak uykusuz kaldıktan sonra sedatize edilerek uyutulur. Uyku temporal lop epilepsisi ve şüpheli nöbetlerin tespitinde oldukça yardımcıdır (Ropper ve Brown, 2006).

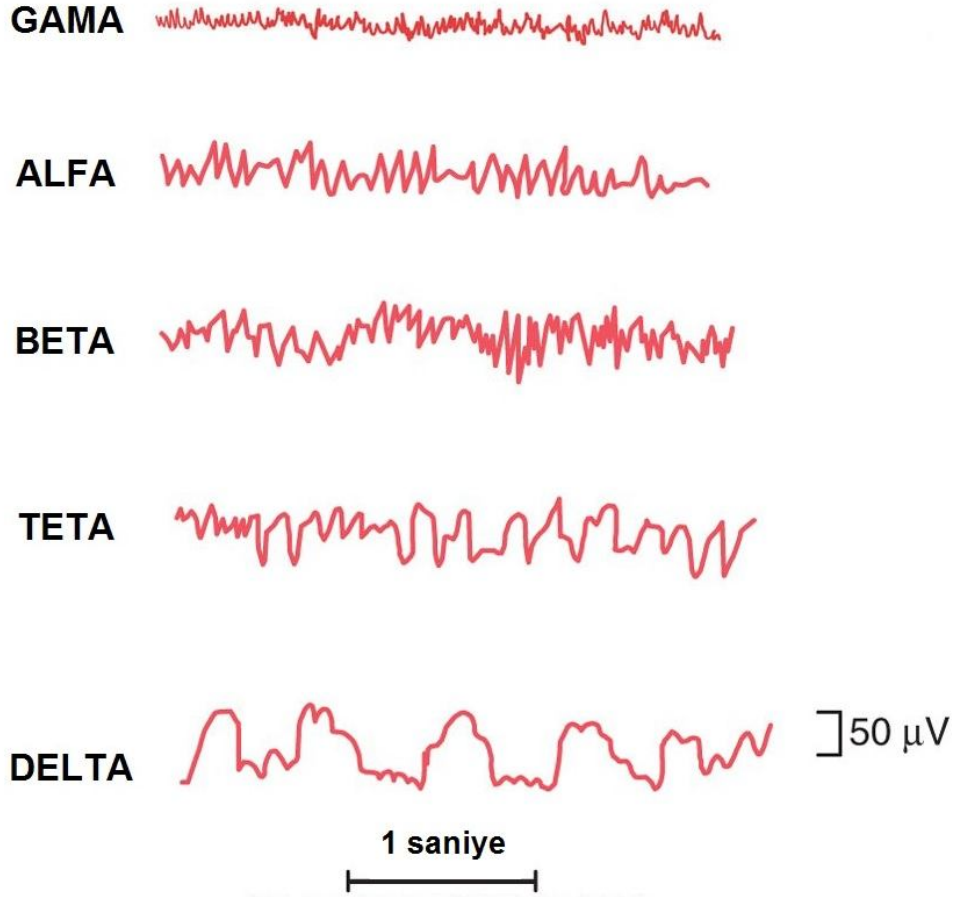
EEG çekilirken özel bir durum yoksa hasta sedatize edilmemeli ve uzun süre aç olmamalıdır. Çünkü açlığa bağlı hipoglisemi ve sedatif ilaçlar normal ritmi değiştirebilir. EEG değerlendirilirken en önemli sorun gerçek bozukluklardan, parazit veya artefakt ayırımının yapılabilmesidir. EEG kaydında, artefaktlar, beyinden kaynaklanmayan göz hareketleri, hareket ve kas artefaktları, elektrot kayması, terleme gibi çeşitli mekanik-elektriksel potansiyellerin sonucu olabilir.

2.2.3. EEG'nin Klinikte Kullanımı

EEG kullanılarak, insanda uyku-uyanıklık, rüya ve epilepsi gibi olaylar üzerinde araştırmalar yapılabilir ve nörolojik hastalıkların teşhisinde kullanılabilir. EEG, epilepsili hastaları ve şüphe oluşturan nöbet bozuklukları olan hastaları incelemekte kullanılan önemli bir tetkiktir. Epilepside EEG'nin amacı tanının desteklenmesi, sınıflanması, fokal beyin lezyonunun araştırılması ve epilepsi hastalarının izlenmesidir. Buna karşın tek başına EEG bulgusu epilepsinin tanısı için yeterli değildir. Çekilmiş olan EEG'lerin değerlendirilmesi görsel ve subjektiftir. Bu sebeple değerlendiren kişinin tecrübesi ve bilgisi önem taşır.

2.2.4. EEG Dalgaları

Normal bir insanda saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz, yükseklikleri ise 20-100 mikrovolt arasındadır. Kafatası ve deri, EEG dalgalarının yüksekliğini azaltıcı bir etki gösterir. EEG dalgalarının hem frekansı hem de yüksekliği oldukça karmaşık bir yapıdadır ve çeşitli şartlarda değişebilir. Frekans ve amplitüdlerine göre beyin dalgaları şu şekilde sınıflandırılmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. EEG Dalgaları (Hall, 2011'dan uyarlanarak hazırlanmıştır)

Delta Dalgası: Amplitüdü en yüksek, frekansı en düşük beyin dalgasıdır. Delta dalgaları, 0,5-3,5 Hz ve 20-200 µV aralığındaki dalgalardır. Uykunun 3. ve 4. evrelerinde görülür. Eğer uyanık bir insanda meydana gelirse 'tümör' gibi beyin

anormalliklerine işaret eder. 1 yaşa kadar olan bebeklerde dominant ritimdir. Bilinçaltı düşünceyi yansıtır.

Teta Dalgası: Teta dalgası, frekansı 4-9 Hz, yüksekliği 20-100 μ V aralığındaki dalgalardır. Normal erişkinlerde uykunun 1. ve 2. evresinde görülür. Uyanırken sağlıklı erişkinde görülmez. Çocuklarda görülmesi normaldir. Teta dalgası hipokampus aktivitesi ile yakından ilişkilidir ve singulat korteks ve septum gibi diğer bazı beyin bölgelerinden de kaydedilmiştir. 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).

Alfa Dalgası: Alfa dalgası, frekansı 8-13 Hz, yüksekliği 20-60 μ V aralığındaki dalgalardır. Bazı hastalıklarda EEG'nin değiştiğini gösteren Hans Berger'in isminden dolayı Berger ritmi de denir. Normal bir insanda, sessiz ve sakin bir odada gözler kapalı, zihnen ve bedenen tam istirahatte iken kaydedilir. Gözler açıldığında, duyuşal uyarılar alındığında veya zihin bir problemle meşgul olduğunda alfa ritmi kaybolur. Onun yerine düzensiz, daha düşük voltajlı ve yüksek frekanslı bir aktivite görülür. Bu olaya alfa blokajı veya desenkronizasyon denir.

Parietal ve özellikle oksipital bölgede daha belirgindir. Uykuda kaybolur. Uyku sırasında gözlenen uyku içcikleri de yine alfa aralığına (7-14 Hz) denk düşen dalgalar olup, genlikleri alfa dalgalarına oranla daha yüksektir. Alfa bandının oluşumunda, beyin sapı, önbeyin ve talamusun çeşitli bölgeleri karmaşık bir iş birliği içindedir (Timofeeva ve Gordon, 2001).

Beta Dalgası: Beta dalgası 14-30 Hz frekansında, yaklaşık 2-20 μ V amplitüde sahip düzensiz bir dalgadır. Normal olarak insanda frontal bölgede daha belirgindir. Uyarılar ve aşırı zihin aktivitesi olduğunda daha yoğundur. Ayrıca bu dalgalar, uyku halinde azalma ve zihinsel rahatlık halinin bozulması durumlarında da ortaya çıkar.

Gama Dalgası: 30 Hz üzerinde yer alan dalgalar genellikle gama aktivitesi olarak adlandırılır. Özellikle insanda yapılan deneyler, 40 Hz'lik aktivitenin bilişsel işlevlerde ve duyuşal bilginin entegrasyonunda önemli olduğunu ortaya koymuştur. Üst düzey zihinsel faaliyetlere eşlik eden gama salınımları hayvanlarda da gözlenmektedir (Başar ve ark., 2001).

Kappa Dalgası: 1948 yılında keşfedilen, düşünme ile ilgili yaklaşık 10 Hz frekanslı dalgadır

Lambda 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 dalgalarıdır.

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

2.3. Epilepsi

Kelime anlamı olarak yakalamak ve birden tutulmak anlamına gelen epilepsi; toplumun yaklaşık %10'unun da yaşamlarının bazı dönemlerinde bir veya daha fazla nöbete yol açan, kronik özelliğe sahip, yaygın bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır (Hauser ve ark., 1996). Bu hastalık eski çağlardan beri insanoğlu tarafından bilinmektedir. Epilepsinin araştırmaları ve tedavisi 1850'lerden günümüze kadar gelişimini sürdürmüştür. Epilepsi, provoke edilmemiş spontan olarak tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler ise beyinde anormal, istemsiz ve ritmik nöronal deşarjlar sonucunda ortaya çıkan zaman sınırlaması olan, ani ve geçici krizler halinde gelen olaylardır. Epilepsi için "nöbet hastalığı" olarak bahsedilmesine rağmen nöbetlerden epilepsi olarak bahsedilmesi doğru değildir. Nöbetler semptomdur; oysa epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler, aynı zamanda, hipoglisemi, hiponatremi ve normal beyin metabolizmasındaki geçici değişikliklerden de kaynaklanabilir.

2.3.1. İnsidans

Epilepsi insidansı erken çocuklukta ve yaşlılıkta en yüksektir. Çocuklarda yüksek insidans hayatın ilk yılındadır (Hauser, 1983). Cinsel özel epilepsi çalışmalarında, epilepsi insidansının erkeklerde, kadınlara göre fazla olduğu tespit

edilmiştir. Bu durum muhtemelen erkeklerin sosyal hayata daha fazla katılmaları ve bu nedenle travmatik beyin hasarı, inme ve SSS enfeksiyonları gibi risk faktörleri ile daha fazla karşı karşıya kalmaları ile açıklanabilir. (Sander ve Shorvon, 1996).

Gelişmiş ülkelerde epilepsinin prevalansı % 1, gelişmekte olan ülkelerde ise % 2 civarındadır. Popülasyona dayalı çalışmalar yaşla birlikte prevalans oranında bir artış gösterir. Ayrıca prevalans verileri incelendiğinde, kontrolsüz epilepsisi olan adolesan ve yetişkinlerin büyük bir çoğunluğunun hayatları boyunca nöbet geçirmeye devam ettikleri görülmüştür (Kobau ve ark., 2004).

2.3.2. Epilepsinin Oluşumu ve Sebepleri

Günümüzde halen epilepsinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemekte, dolayısıyla da tedavi yaklaşımları, mevcut antikonvulsan ilaçlarla sadece epileptik nöbetleri baskılamak şeklinde olmaktadır. Epilepsi oluşumunda rolü olduğu kabul edilen güçlü hipotezler şunlardır:

- 1- Nöronal reseptörlerin yeniden organize olarak dağılımlarının değişimi (up veya down regülasyon)
- 2- GABAerjik inhibisyonun epileptogenezisi baskılamak yerine paradoksal olarak fonksiyonel değişimler yaratması ve epileptik aktiviteyi arttırması olarak kabul edilir.

Epileptik nöron topluluğuna ait bir nöronun ateşlenme veya patlama (burst) şeklinde ve sürekli olarak oluşturduğu deşarjlara paroksizmal depolarize edici şift (PDS) denir. Normal bir beyinde PDS biçimindeki deşarjlara hipokampusun CA3 bölgesindeki hücrelerde ve beyin korteksinin bazı hücrelerinde rastlanır. Bu hücreler kortikal aktivitenin senkronize olmasını sağlar. Fizyolojik şartlarda burst oluşturmayan hücrelerin, hem epileptik insan beyinde hem de deneysel epilepsi odağında, spontan veya uyaranlara cevap olarak PDS oluşturdukları gözlenmiştir (Prince, 1978).

Beyinde GABA'nın etkisiyle oluşan inhibisyonun bikukulin, pikrotoksin ve penisilinle bloklanması veya eksitatör amino asitlerin etkinliğinin kainik asit gibi NMDA reseptör agonistleriyle arttırılması korteksteki hücrelerde PDS'ye benzeyen jeneralize-fazik bir aktivite doğurur (Avanzini ve Franceschetti, 2009).

Kompleks parsiyel nöbetler genellikle tüm yaş gruplarında en yaygın nöbet tipidir. Jeneralize nöbetler çocuklarda, parsiyel nöbetler ise yetişkinlerde daha çok görülür. Nöbetler spontan oluşabildiği gibi belli bir faktörün tetiklemesi sonucu da oluşabilir. Popülasyon temelli çalışmalarda epilepsinin nedenleri, % 68 bilinmeyen semptomatik nedenler, % 31 önceki beyin hasarları olarak belirtilmektedir. Epilepsiyi oluşturduğu düşünülen semptomatik nedenler arasında hastaların % 13,2'sinde serebrovasküler hastalıklar, % 5,5'inde gelişimsel gecikmeler, % 4,1'inde kafa travması, % 3,6'sında beyin tümörü, % 2,6'sında enfeksiyon, % 1,8'inde işlem ve % 5'inde diğer sebepler sayılmıştır (Annegers ve ark., 1996).

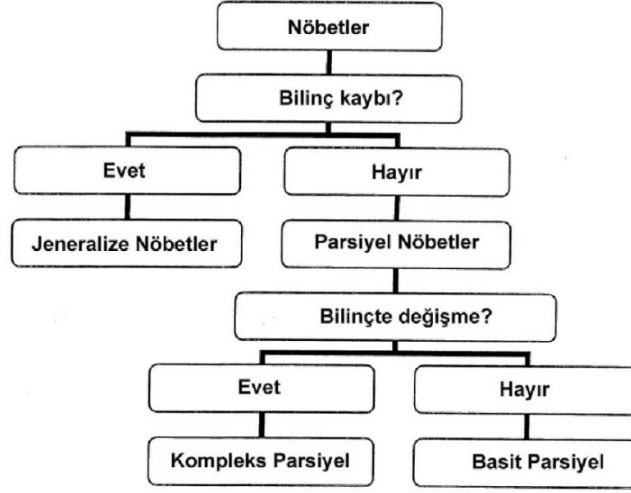
2.3.3. Epilepsinin Sınıflandırılması

Uzun yıllar epileptik hastalar üzerinde çalışan bu konuda uzman kişiler, benzer ve ayrı semptomları olan hastaların değerlendirilmesi sonucunda, epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasının temelini atmışlardır. Günümüzde en geçerli sınıflandırma, Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliğinin (ILAE) epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflamasıdır.

I- ILAE'ye Göre Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Nöbetler esas olarak nöbet esnasında gözlenen semptomlara göre sınıflandırılır ve temelde parsiyel ve jeneralize sınıflarına 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 4).

A) Parsiyel (Fokal) Nöbetler: Beyinde belli bir odaktan kaynaklanır. Ayrı bir klinik ve EEG özelliği vardır. Epileptik odak presantral girusta, yani motor kortekste ise, iskelet kaslarında ve daha çok karşı taraftaki parmak ile yüz kaslarında iradesiz kasılmalar görülür. Parsiyel nöbetlerde görülen belirti ve bulgular nöbetin kaynaklandığı bölge ile uyumlu olup, nöbetin başladığı bölge hakkında önemli bilgiler sağlar. Eğer anormal hücre deşarjı diğer hemisfere yayılmazsa, hasta şuurunu kaybetmez. Epileptik aktivite, karşı hemisfere yayılınca şuur kaybı görülür (Bora, 2002). Parsiyel nöbetler üç gruba ayrılır:



Şekil 4. Nöbet sınıflandırma algoritması (Shneker and Fountain, 2003'den uyarlanarak hazırlanmıştır)

1- Basit Parsiyel Nöbetler: Basit parsiyel nöbetlerde, beynin küçük ve belirli bir bölgesinde başladığı için bilinç kaybı görülmez. 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).

2- Kompleks Parsiyel Nöbetler: Kompleks parsiyel nöbetler, bilincin değişmesi fakat kaybolmamasıyla karakterizedir. Hastalar uyanık ve boş bir hareketsizlik durumunda, fakat eksternal uyaranlara yanıt verememektedirler. Kompleks parsiyel nöbetler beynin herhangi bir bölgesinde, ama genellikle frontal lobu takip eden temporal lopta oluşmaktadır. Bu nöbetlere dudak şapırdatma, çiğneme, yutma ve yutkunma gibi oral hareketler veya okşama, ovalama ve el sıkma gibi tekrarlanan

amaçsız hareketler eşlik edebilir. Kompleks parsiyel nöbetler tüm yaş gruplarında görülür ve toplumda oldukça yaygındır (Shneker ve Fountain, 2003).

3-Sekonder Jeneralize Nöbete Dönüßen Parsiyel Nöbetler: Basit parsiyel nöbet ve kompleks parsiyel nöbet, jeneralize nöbete ya da basit parsiyel nöbet kompleks parsiyel nöbete ve ardından jeneralize nöbete dönüşebilir. Nöbet yakın kortikal alanlara sığradığında, bu alanlar ile ilgili hareketler basamak basamak görülür (Gurnett ve Dodson, 2009).

B) Jeneralize Nöbetler: Jeneralize nöbetlerde bir odağın varlığı tespit edilememiştir. Epileptik deşarjlar beynin her tarafında aynı anda başlamaktadır. Aynı anda baştan sona tüm kortekste başlayan jeneralize nöbetlerde, bilinci devam ettiren kortikal nöronlar normal fonksiyonlarını yerine getiremedikleri için, bilinç kaybı meydana gelir. Bazı jeneralize nöbetlerde, örneğin miyoklonik nöbetlerde, herhangi bir bilinç kaybı olup olmadığını saptamak zordur. Bununla birlikte bir nöbet süresince elde edilen EEG, jeneralize nöbetlerin doğrulanmasına katkı sağlayabilir. ILEA'nın sınıflandırmasında birkaç jeneralize nöbet tipi tanımlanmıştır.

1- Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetler: Grand mal nöbetleri olarak da adlandırılır. 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 ve ardından en az birkaç dakika daha konfüzyon veya tamamen yanıtızlığın olduğu bir periyot görülür.

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

3- Klonik Nöbetler: Bu 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.

4- Miyoklonik Nöbetler: Miyoklonik nöbetler epileptik deşarjlar şeklinde gelen miyoklonik jerklerdir (Gurnett ve Dodson, 2009). Jerk, santral sinir sisteminin birçok alanından kaynaklanabilen ani, kısa, istemsiz bir harekettir. Bu nöbetler vücudun herhangi bir bölümünü etkilemekle birlikte, bilateral el veya kol kasılmaları çok yaygın bir işarettir.

5- Absans Nöbetler: 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 tanınabilen EEG özellikleri oluşturmaktadır. Bu nöbetler yanıtsız kalma durumu açısından kompleks parsiyel nöbetlere benzerler, fakat meydana geldikleri klinik durum açısından çoğu kez ayırt edilebilirler.

6- Atipik Absans Nöbetler: Absans nöbetlerine göre daha uzun sürer ve azalmış tonik aktivite ile birlikte dir. Atipik absans nöbetler çoğunlukla şiddetli epilepsi durumlarındaki diğer nöbet tipleriyle ilişkilidir.

7- Atonik Nöbetler: Kas tonusunun ani kaybı ve hemen ardından zemine kontrolsüz bir şekilde düşme veya yığılma, atonik nöbetlerin göstergesidir. Bunlardan ‘düşme (yığılma) atakları’ olarak da bahsedilir. Postural tonus azalması ya da kaybolması ve bilinç kaybı ile birlikte dir.

8- İnfantil Spazmlar: Gövdenin ileri doğru fleksiyonu ve her iki kolun ekstansiyonu infantil spazmların belirtileridir. Bazen bu nöbetlerden selam nöbetleri veya iri çakı nöbetleri olarak da bahsedilir. Adından da anlaşılacağı gibi küçük çocuklarda görülür (Shneker ve Fountain, 2003).

II- ILEA’ya Göre Epilepsi ve Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması

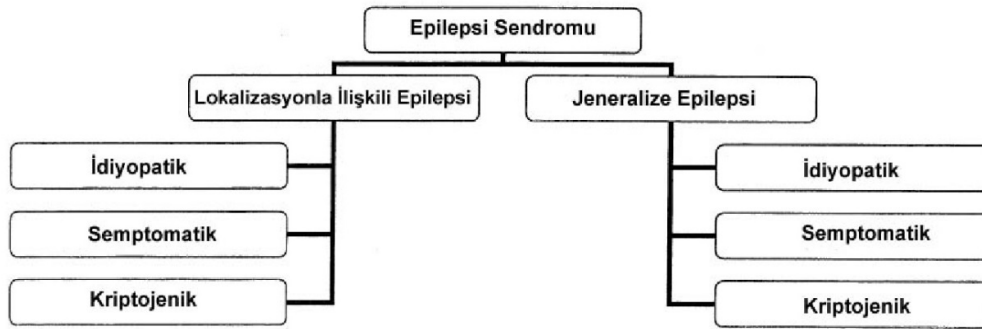
ILEA sisteminde epilepsinin sınıflandırılması, lezyonun konumu (lokal veya genel) ve şüphelenilen sebep (idiyopatik, semptomatik veya kriptojenik) olmak üzere iki ayırt edici özelliğe bağlıdır (Commission, 1989) (Şekil 5). Lokal epilepsi fokal bir

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: İdiyopatik epilepsiler genellikle kalıtsaldır ve yapısal bir anormallik olmaksızın nöronal ileti anormalliğinin bir sonucu olarak meydana geldiği varsayılmaktadır. Bu epilepsilerin nedeni bilinmediği için idiyopatik olarak adlandırılırlar. Bununla birlikte moleküler biyoloji ve genetik alanlarındaki son gelişmeler, çoğu idiyopatik epilepsinin genetik olarak belirli nöronal ileti kusurlarından kaynaklanacağını göstermiştir.

B) Semptomatik Epilepsiler: Semptomatik epilepsi, bilinen yapısal bir hastalığın belirtisidir. 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: Kriptojenik epilepsi, 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 5. Epilepsi sendromlarına ait algoritma (Shneker ve Fountain, 2003'den uyarlanarak hazırlanmıştır)

2.3.4. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epileptik durumların yaklaşık yarısında herhangi bir sebep bulmak mümkün olamamaktadır. Günümüzde kullanılan 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.

Aşırı sinir hücresi aktivitesinin görüldüğü en önemli hastalık epilepsidir. Epileptik nöbetler devam ederken beyin dalgalarının frekans ve yüksekliğinde önemli değişmelerin olduğu bilinmektedir (Lockart ve Ward, 1980).

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

- 1- Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalıdır.
- 2- Modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindeki benzemelidir.
- 3- Nöbetler insan epilepsisindeki 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 tümünü karşılayan tek bir model henüz yoktur. Bazı araştırmacılar deneysel modelleri insandaki nöbetlere göre değil de, modelin oluşturulmasına göre sınıflandırır (Biziere ve Chambon, 1987). Bu sınıflandırmaya göre deneysel modeller 3 gruba ayrılmaktadır:

- 1- Konvulsan, kimyasal madde veya elektrik uyarılarıyla oluşturulan modeller.
- 2- Refleks epilepsi modelleri. Ses ve ışık gibi uyarımlarla başlatılan modellerdir.
- 3- İdiyopatik modeller. Genetik olarak epilepsiye meyilli hayvanlarda hem davranış hem de EEG bakımından insandaki idiyopatik epilepsiye benzer bir tablo oluşturulabilir.

Fokal epilepsi, hastalarda daha yaygın olarak görüldüğü ve deney hayvanlarında meydana getirilmesi kolay olduğu için daha çok araştırılmıştır. Deney hayvanlarında konvulsan bir maddeyi kortekse tatbik ederek epileptik bir odak meydana getirilebilir. Bu maksatla çok kullanılan maddelerden biri kristalize penisilindir. Deney hayvanlarında makroelektrotlarla kaydedilen epileptik deşarjlar, yapı itibariyle insan beynindeki epilepsi odağından kaydedilenlerle aynıdır.

I. Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri

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

a) Yüzeysel konvulsan uygulamaları:

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

b) Akut elektriksel uyarı

c) GABA kesilmesi

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 modeli

Beynin belli bir alanı soğutularak fokal epilepsi oluşturulabilmektedir.

c) Sistemik fokal model

Beyin dokusunun bir bölümüne ışınım verilmesi yoluyla oluşturulabilir.

III. Kompleks Parsiyel Epilepsi Modelleri

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

- a) Kainik asit modeli
- b) Tetanoz toksini modeli
- c) Prepriform korteks modeli

Bu bölgeye bikukulin, kainik asit, glutamat, aspartat ve NMDA verilmesiyle çift taraflı klonik motor nöbetler oluşturulur.

- a) Tutuşma modeli
- b) Beyin dilimleri modeli

IV. Petit Mal Epilepsi Modelleri

- a) Talamusun uyarılması
- b) Çift taraflı odak modeli

Beyin korteksinin her iki tarafına yaygın olarak konvulsan maddeler verilerek oluşturulur.

- 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

- 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

2.4. Nitrik Oksit (NO)

2.4.1. Tarihçe

Çağdaş toplumlarda, çeşitli endüstriyel alanlarda ve otomobilde kullanılan NO, hava kirliliğinden sorumlu en önemli faktörlerden birisi olarak kabul edilmiştir. 1980 yılında asetilkolinin izole damarlarda genişlemeye sebep olduğu, ancak damar endoteli çıkarıldığında bu etkinin görülmediği bulundu. Daha sonra asetilkolinin uyardığı endotel hücrelerinden endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) denen bir maddenin salgılanarak damarları genişlettiği saptandı (Furchgott ve Zawadzki, 1980). 1987 yılında bu damar genişletici faktörün, nitrik oksit (NO, nitrojen monoksit) veya ona benzeyen bir madde olduğu anlaşıldı (Ignarro ve ark., 1987; Palmer ve ark., 1987). Bu konudaki araştırmaları ve önemli katkıları nedeniyle, 1988 yılında Nobel Tıp Ödülü Robert E. Furchgott, Louis J. Ignarro ve Ferid Murad'a verilmiştir.

NO'nun hem fizyolojik, hem de sitotoksik ajan olarak memeli hücrelerinde sentezlenebileceğinin anlaşılmasından sonra NO, fizyolojik ve patolojik mekanizmaları araştıran bilim dallarının ilgi odağı haline geldi (Moncada ve ark., 1991). "Science" dergisinin editörleri, 1992 yılını "NO yılı" ilan ettiler (Marangoz, 1996). Transsinaptik retrograd bir haberci olarak kabul edilen, vücutta ve özellikle sinir sisteminde çok çeşitli fizyolojik ve fizyopatolojik olaylarda rol alan NO'nun keşfi, sinir hücreleri arasındaki iletişim ile ilgili bilgi ve görüşlerin değişmesine neden oldu. NO'nun keşfinden evvel bilinen nörotransmitterler, genellikle amino asit ve peptit yapılı maddelerdir. Hâlbuki çok küçük bir molekül olan NO, veziküllerde depolanmaz ve özel bir protein reseptörü ve salgı mekanizması yoktur. Oluştuktan sonra hızla difüze olarak hedef hücrelere ulaşır ve etkisini gösterir.

2.4.2 Nitrik Oksitin Fiziksel Özellikleri ve Biyosentezi

NO, özel sinaptik salgı mekanizması olmayan ve veziküllerde depo edilmeyen reaktif serbest radikal bir gazdır. NO, 30 daltonluk molekül ağırlığına sahip küçük bir moleküldür. Lipofilik olmasından dolayı zarlardan kolayca geçebilen ve cevap oluşturmak için özgün reseptöre ihtiyaç duymayan bir maddedir (Moncada, 1992). O₂ varlığında sıvı solüsyonda 4 dakikadan daha uzun bir yarı ömre sahip olmasına rağmen, biyolojik sistemlerde yarı ömrü 30 sn'den daha azdır. Canlı ortamda 0.4-0.5 mm mesafeye difüze olabilir. Birçok serbest radikalden daha az reaktiftir. En çok görülen reaksiyonu O₂ ile birleşerek azot dioksit meydana getirmesi, en önemli reaksiyonu ise süperoksit radikali ile birleşerek peroksinitrit meydana getirmesidir (Marangoz, 1996; Lincoln ve ark., 1997).

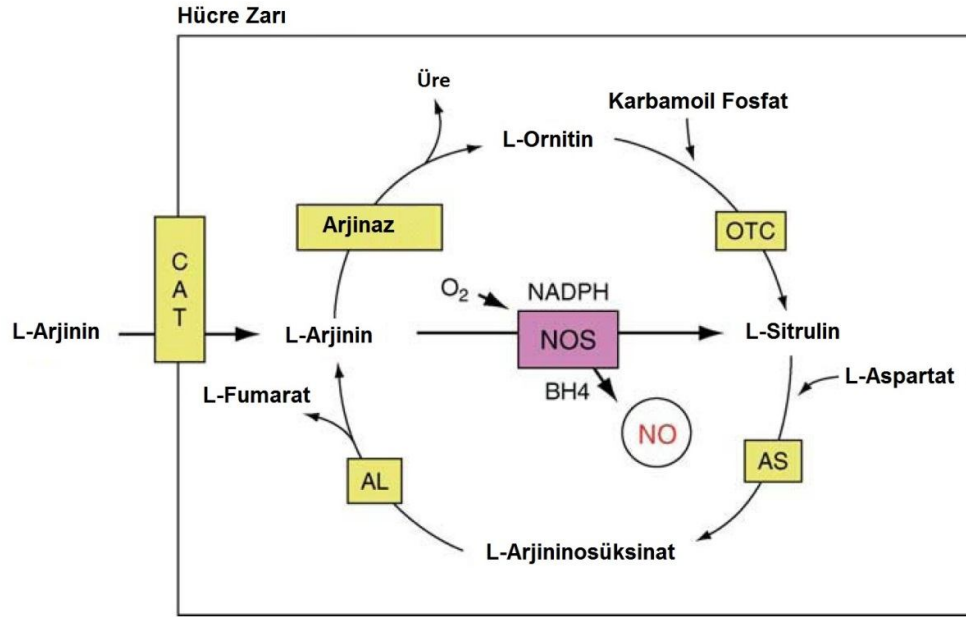
Postsinaptik membranda bulunan NMDA tipi reseptörün aktiflenmesi, içeriye kalsiyum girişine sebep olur. Kalsiyum/kalmodulin kompleksi NOS enzimini uyarır. Farklı bazal aktivite düzeyleri ve kofaktör ihtiyaçları olan birden çok nitrik oksit sentazın NOS olduğu bulunmuştur. NOS'un iNOS (mikroglia), eNOS (kan damarı endotelinde) ve nNOS (nöronlarda) denen 3 ayrı çeşidi iyi bilinmektedir. Bunlardan nNOS ve eNOS kalsiyum-kalmodulinle aktiflenirken, iNOS'un aktiflenmesi için kalsiyum-kalmodulin gerekmez. Bu enzim L- arjininden NO ile L-sitruilini meydana getirir (Şekil 6). Çok kompleks bir enzim olan NOS'un etkili olabilmesi için kofaktör olarak nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin mononükleotid (FMN), hem ve tetrahidrobiopterine ihtiyaç vardır. Gaz yapıda olan NO, presinaptik bölgeye de geçerek orada NO reseptörü olarak bilinen GC enzimini aktifler ve böylece cGMP üretimini artırır. GC'nin 2 tipi vardır. Bunlardan ilki, stoplazmada çözülmüş olarak bulunur ve NO ile aktive olur. Diğeri ise hücre membranına bağlı olarak bulunur ve peptid hormonlar ile aktive olur (Friebe ve Koesling, 2003).

NO gazı

Suda çözülmüş NO gazı, sodyum nitritin asidifiye solüsyonu

NO vericileri

Gliseril nitrat (nitrogliserin), izoamilnitrit, 3-morfolinilsindoneimin (SIN-1), S-nitrozo-L-sistein, S-nitrozoglutatyon, S-nitrozo-N-asetil-L,L-penisilamin (SNAP), sodyum nitroprussid (SNP), dietilamin/NO



Şekil 6. NO biyosentezi. AS, Arjinosüksinat sentaz; AL, Arjinosüksinat liyaz; OTC, Ornitin Transkarbamilaz; CAT, Katyonik amino asit taşıyıcı (Offermanns ve Rosenthal, 2008'dan uyarlanarak hazırlanmıştır).

NO sentaz inhibitörleri

Ca²⁺ olmayan ortamlar, difenilen iyodonyum (DPI), N ω -monometil-L-arjinin (L-NMMA), N ω -nitro-L-arjinin (L-NNA=L-NOARG), N ω -nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME), 7-nitroindazol (7-NI)

NO toplayıcıları

2-(karboksifenil)-4,4,5,5-tetrametilimidazolin-1-oksil-3-oksit(karboksiPTIO), hidroskobalamin, oksihemoglobin

Süperoksit anyon inhibitörleri (NO inaktivasyon inhibitörleri)

6-7-dimetil-8-3',4',5-trihidroksiflavon, süperoksitdismutaz

Süperoksit anyon üreticileri (NO inaktivatörleri)

Hidrokinon, pirogalol

Süperoksit dismutaz inhibitörleri (NO inaktivatörleri)

Dietil ditiyokarbamat

Fosfodiesteraz inhibitörleri

SK&F96231, zaprinast (M&B22948)

Guanilat siklaz inhibitörleri

LY83583 (6 – anilino – 5, 8 – kinolenediyon), ODQ 1 – H[1,2,4] – oksadiyazol – [4,3-a] –kinoksalin – 1 – one, metilen mavisi

cGMP analogları

8-bromosiklik 3',5'-guanozin monofosfat

2.4.3. Nitrik Oksitin Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü

NO ve Merkezi Sinir Sistemi: MSS'de NO'nun birçok fonksiyonda rol aldığı bilinmektedir. Beyinde 3 tip NOS izoformu bulunmuştur: tip I (nNOS) nöronlarda, tip II (iNOS) glia hücrelerinde (astrozit) ve tip III (eNOS) endotelial hücreler ve nöronlarda bulunur. En iyi bilineni nNOS'tur. Beyin kan damarlarının endotelial hücrelerindeki eNOS, daha çok vasküler fonksiyonla ilgilidir ve periferik vasküler endotelial NOS'dan biraz farklıdır. Ama bir kısmı hipokampal nöronlarda LTP'de rol oynar. Tip II NOS'un bulunduğu yerler glial hücrelerle sınırlıdır ve henüz hakkında yeterince çalışma yoktur. Merkezi sinir sisteminde nNOS'un aktiviteleri arasında nörotoksisite, nöron koruyuculuk, LTP ve LTD'yi içeren sinaptik plastisite, öğrenme ve ağrının ifadesi gibi duyuşsal davranışların düzenlenmesi sayılabilir. Bu kategorilerden her birinde NO'nun rolü hakkında çelişkilili sonuçlar bildirilmiştir ve bu durum muhtemelen, hem nitrik oksitin etki mekanizmasına, hem de deneysel modellere ve şartlara bağlıdır (Marangoz, 1996; Lincoln ve ark., 1997).

Nitrik oksitin beyindeki ifadesi ile ilgili çalışmalar, sıçan beyin kabuğunda nitrik oksit sentaz aktivitesinin çok yaygın bir dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur.

Nörotoksisite: NO'nun merkezi ve periferik sinir sistemlerindeki nörotransmitter fonksiyonunun yanı sıra, nörotoksik etkisi de vardır. Merkezi sinir sisteminde glutamatın sebep olduğu nörotoksisitenin nitrik oksit üzerinden gerçekleştiği sanılmaktadır. Normal fizyolojik şartlarda, glutamat postsinaptik bölgedeki NMDA reseptörüne bağlanınca, hücre içine kalsiyum girişi artar. Nöron içinde artan kalsiyum, nNOS enzimini aktifler. 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.

Nitrik oksit-bağımlı sitotoksik etkilerden sorumlu kimyasal türler, NO ile süperoksit radikalidir. İskemi, travma ve çeşitli hastalıklarda her iki radikalın

üretiminde artış meydana gelir. Bu iki radikalın birbiri ile tepkimesiyle oluşan peroksinitrit (ONOO^-), hidroksil radikali kadar reaktif bir tür olup, biyomoleküllerin oksidasyonuna ve nitrasyonuna neden olur. Aktif olarak NO sentezinin devam ettiği hücrelerde arjinin amino asidinin derişimi azalır ve NO sentezi için hız kısıtlayıcı basamak durumuna gelir. Bu durumda NOS enzimi, NO yerine süperoksit sentezlemeye başlar. Nitrik oksitin nörotoksik etkileri her zaman, sentezinin, fonksiyonu için gerekli derişiminin çok üzerinde olması durumlarında görülür. Nitrik oksitin nörotransmitter fonksiyonları nanomolar derişimlerinde görülür ve bu derişimlerde herhangi bir toksik etkiye neden olmaz (Kılınç, 2003).

Deneysel modellerde inhibitörlerin etkileri oldukça değişkendir. Bazı şartlarda nörotoksik hasardan neredeyse tamamen korunurken, bazı durumlarda hasarı belirgin olarak arttırır (Dawson, 1994). Belki farklı sonuçlar farklı deneysel modellerden kaynaklanmaktadır.

LTP: Uzun süreli potensiyasyon (LTP), sinaptik iletinin etkinliğinde uzun süreli bir artış veya aktiviteye bağlı olarak sinaptik güçteki en az saatler veya günler boyu süren artış olarak tanımlanabilir. LTP, MSS'de birçok eksitatör sinapsın özelliğidir. İlk kez Bliss ve Lomo tarafından tanımlanmıştır (Dinerman ve ark., 1994). Bu bilim adamları, granül hücrelerini birkaç saniye yüksek frekansta uyardıktan sonra tek şokla test ettiklerinde, EPSP'nin arttığını bildirmişlerdir. Bu sinaptik plastisitenin, öğrenme ve hafızanın sinaptik bir modeli olabileceği düşünülmektedir. Bu olay bilişsel işlevlerde rol oynayan yüksek beyin merkezlerinde ve özellikle serebral korteks ve hipokampusta çok daha güçlüdür.

LTP'nin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır fakat glutamat ve eksitatör amino asitlerin rolü olduğu bilinmektedir. Normal EPSP, presinaptik sinirden glutamat salgılanmasıyla düzenlenir. Glutamat salgılanmasıyla AMPA reseptörleri harekete geçer, sodyum iyon kanalları açılır ve postsinaptik hücre depolarize olur. Aynı zamanda tetanik uyarı sırasında NMDA reseptörleri de aktive olarak postsinaptik hücre içine Ca^{2+} girişine sebep olur. Bu kalsiyum girişi, postsinaptik hücrede protein kinaz, proteaz, fosfolipaz ve NOS aktivitesinde değişikliklere sebep olur. Kalsiyum/Kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) ve protein tirozin kinaz özellikle LTP'de rol oynar (Manilow ve ark., 1989; Manilow ve Tsien, 1990). Tetanik uyarı uygulandığı zaman

beraberinde NOS inhibitörleri verildiğinde, LTP oluşumu engellenir (Bohme ve ark., 1991).

Hipokampal CA1 nöronlarında tip I NOS ve NADPH-diaforaz içeren nöron topluluğu bulunmuştur (Valtschanoff, 1993a; 1993b). Piramidal CA1 hücrelerinde tip I NOS için mRNA üretimi olduğu, in situ hibridizasyon teknikleriyle de gösterilmiştir (Vincent, 1994).

NO'nun sinaptik iletideki etkisi, presinaptik uyarının frekansına bağlıdır. Uyarın frekansı düşük olduğunda NO uzun süreli depresyona (LTD), yüksek frekanslı uyarın verilmesi halinde ise uzun süreli güçlenmeye (LTP) neden olmaktadır (Zhuo ve ark., 1998).

Ağrının Algılanması: Periferde, ana aferent lifler ve arka kök gangliyonları NOS içerirler. Aynı zamanda beyin sapı ve talamustaki bazı duyuşal yapılar NOS içerirler. Bazı allodini, hiperaljezi, ve hiperestezi çalışmalarında, NMDA reseptörüyle düzenlenen glutamerjik yollarda, NO'nun rol oynadığı anlaşılmıştır (Budai, 2000; Meller ve Gebhart, 1993).

Sıçanlarda L-NNA'nın intratekal verilmesi ayak tabanına formalin enjeksiyonuyla birlikte ürkme, kaçma davranışlarını inhibe etmiştir. L-arjinin, L-NNA'nın etkisini tersine çevirir ve bu sonuç NO'nun omurilikteki nosiseptif yollarda rol oynadığını göstermektedir (Lincoln ve ark., 1997).

NO'nun ağrı yollarındaki etkisinin doza bağlı olarak ikili olabileceği bildirilmiştir. Termal yollar başlıca NO sentezi ile indüklenen NMDA reseptör aktivasyonu gerektirirken, mekanik yollar siklooksijenaz aktivitesi ve sonrasında araşidonik asit metabolizmasının indüklendiği nonNMDA glutamat reseptörleri gerektirmektedir (Lincoln ve ark., 1997).

NO ve Periferik Sinir Sistemi: NO, gastrointestinal sistemde inhibitör bir nöromusküler transmitter gibi rol oynayarak midenin refleksif gevşemesinde ve ince barsakların tonik inhibisyonunu sağlayan inisi inhibitör yollarda görev alır. Daima olmasa da çoğu zaman VIP ve ATP gibi nonadrenerjik, nonkolinerjik nörotransmitterlerle birlikte çalışır. Ayrıca NO gastrointestinal sistemde asetilkolin ve P maddesi'nin salınımını arttırmak veya azaltmak suretiyle nöromodülatör olarak da görev yapmaktadır (Lincoln ve ark., 1997).

Diğer periferik sinir sistemlerinde de NO genellikle inhibitör rol oynamaktadır. Örneğin alt üriner sistem, mesane boynu, üretra penis kavernal dokusunda ve retraktör penis kasında gevşemeye neden olmaktadır. Endoteliyal hücrelerde nörojenik vazodilatasyonla gevşemeye yol açmaktadır. Sempatik sinir sisteminde düzenleyici olarak vazokonstrüktif etkileri ortadan kaldıracaktır. Periferik sempatik ve parasempatik gangliyonlarda pregangliyonik nöronlar NO salgılama yeteneğine sahiptir (Lincoln ve ark., 1997; Koşay, 1996).

NO ve Davranış: LTP'yi bloklayacak dozlarda L-NNA, ışınal kollu labirentte mekansal öğrenmeyi ve olfaktör hafızayı bozmuştur (Bohme ve ark., 1993). Bir başka çalışma NOS'un inhibisyonunun, davranışsal performansı bozduğunu bildirmiştir (Bannerman ve ark., 1994). L-NAME'nin, öğrenme düzeneklerinde lokomotor aktiviteyi azalttığı ileri sürülmüştür (Yamada ve ark., 1995).

Sıçanlarda lateral serebral ventrikül içerisinde NO prekürsörü L-arjinin enjeksiyonu, su içme üzerine anlamlı bir etki oluşturmamış, fakat 24 saat susuz bırakılan sıçanlarda su içmeyi inhibe etmiştir. Bu etki L-NAME'in birlikte verilmesi ile antagonize edilmiştir. L-arjinin yokluğunda L-NAME'in etkisi olmamıştır. Böylece NO, susuz bırakılan hayvanlarda, su içme üzerine inhibitör bir madde olarak görünmektedir. Anjiyotensin II verilmesiyle (i.s.v.) indüklenen su içme davranışı, L-arjinin verilmesi (5-10 µg, i.s.v.) ile baskılanır (Dinerman ve ark., 1994).

NO'nun davranışsal mekanizmalardaki rolü NOS üretemeyen nNOS fareler kullanılarak da araştırılmıştır. Tek olarak kafese yerleştirilen hayvanların diğer erkeklere ve çiftleşmeye uygun olmayan dişilere karşı daha agresif davrandıkları bildirilmiştir (Nelson ve ark., 1995).

Nitrik Oksit ve Epilepsi İlişkisi: NO ile epileptik nöbetler arasındaki ilişki, özellikle 1991 yılından itibaren gittikçe artan sayıda araştırmaya konu olmuştur. Nitrik oksitin deneysel epilepsilerdeki rolünü belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır ve halen de bu çalışmalara yenileri eklenmektedir. Şu ana kadar elde edilen sonuçların bir kısmı NO'nun endojen bir prokonvulsan madde olduğunu (Mollace ve ark., 1991; De Sarro ve ark., 1991; De Sarro ve ark., 1993) gösterirken, diğer bir kısmı ise antikonvulsan (Buisson ve ark., 1993; Marangoz ve ark., 1994; Marangoz ve Bağırıcı, 2001; Przegaliniski ve ark., 1994) etki gösterdiğini iddia etmektedir.

Sıçanda NMDA'nın subkonvulsiv dozundan (0,5 mikrogram, i.s.v.) bir dakika önce lateral ventriküle verilen NO'nun ön maddesi L-arjinin ECoG'da yüksek voltajlı senkronize deşarjlara yol açmış, L-arjinin ile NOS inhibitörü N-nitro L-arjinin birlikte uygulandığında epileptiform aktivite önlenmiştir (Mollace ve ark., 1991). NMDA reseptörünün uyarılmasından önce NO üretiminin baskılanması epileptiform aktiviteyi azaltmış, epileptik aktivite başladıktan sonra NO üretiminin engellenmesi ise epileptiform aktivite üzerine etki etmemiştir (De Sarro ve ark., 1991). Aynı araştırmacılar NMDA veya kainik asitle oluşturulan epileptiform aktiviteyi L arjininin artırdığını, D-arjininin etkisiz kaldığını ve L-arjinin ile birlikte NOS inhibitörü L-NAME verildiğinde ise L-arjininin prokonvulsan etkisinin kaybolduğunu buldular (De Sarro ve ark., 1993). NO'nun prokonvulsan olduğunu ileri süren başka çalışmalar da vardır (Kaputlu ve Uzbay, 1997; Gupta ve Dettbarn, 2003).

Nitrenjrik sistemin antikonvulsif olduğunu gösteren çalışma sayısı da oldukça fazladır. Farede lateral ventriküle verilen NMDA'nın oluşturduğu epileptiform aktivite, NO sistemi baskılandığında artış göstermiş, NMDA ile birlikte L-arjinin veya cGMP verilmesi epileptik aktiviteyi azaltmıştır (Buisson ve ark., 1993). Deneysel epilepsinin kainik asit modeliyle yapılan çalışmalardan birçoğu NO'nun antikonvulsan olduğunu göstermiştir (Marangoz ve ark., 1994; Przegaliniski ve ark., 1994; Rigaud-Monnet ve ark., 1995). Anestezi altındaki sıçanda beyin korteksine verilen 400-500 ünite penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi, bir NO donörü olan SNP önemli ölçüde baskılamış, GC veya NO inhibitörü olan hemoglobin, SNP'nin antikonvulsif etkisini önlemiştir (Marangoz ve ark., 1994). Nitrik oksitin epileptik nöbetlerde oynadığı rol konusunda yapılan son çalışmalar bile problemi çözmekten uzaktır. Bu çalışmalar, kullanılan nöbet modeline ve uygulanan biyoaktif maddelerin konsantrasyonuna bağlı olarak birbirinden farklı ve çelişkili sonuçlar içermektedir. Ancak bunlardan çok az bir kısmı; kullanılan deneysel modele, model oluştururken kullanılan konvulsan maddenin dozuna ve nihayet NO vericiler ile NOS inhibitörlerinin dozuna bağlı olarak nitrik oksitin bazı deneysel şartlarda prokonvulsan, diğer deneysel şartlarda da antikonvulsan etki gösterebileceğini bildirmişlerdir (Del-Bel ve ark., 1997; Itoh ve Watanabe, 2009).

2.4.4. Nitrik Oksitin Çesitleri ve Etki Şekli

Nitrik oksit gaz halinde bir sinir ileti maddesi olarak bir dizi farklı ve karmaşık fonksiyonda görev almaktadır. Özellikle sinaptik iletideki etkileri genel olarak incelendiğinde, sinaptik iletiyi 4 temel yoldan arttırıyor olabileceği sonucuna varılabilir (Garthwaite, 1991; Marangoz, 1996):

1. Hücre içi cGMP seviyesini arttırarak hücrenin uyarılabilirliğini etkilemek,
2. Kalsiyum iyon dengesinde değişiklikler yapmak,
3. Protein fosforilasyonuna neden olarak hücre aktivitesinde değişiklikler yapmak,
4. G proteinlerini ribozile ederek aktivitelerini etkilemek.

NO, muhtemelen lokal sinirsel devreleri, glutamat ve diğer uyarıcı sinir ileti maddelerini salgılama yönünde uyararak, genel bir uyarıcı etkiye neden olmaktadır. Diğer taraftan elde edilen deneysel kanıtlar, NO'nun bir geri-bildirim yoluyla NMDA reseptörlerinde duyarsızlığa ve inhibitör transmitter salgısına yol açabileceğini de düşündürmektedir (Vincent, 1994; Marangoz, 1996).

Nitrik oksitin moleküler yapısı, içinde bulunduğu mikro çevrenin durumu ile yakından ilişkilidir. Ortamın fizikokimyasal özelliklerine göre farklı özellikler alabilen NO molekülü, genellikle üç farklı yükseltgenme-indirgenme (redox) durumunda bulunabilir:

- a. Azot monoksit (kaynak form: NO)
- b. Nitrik oksit (redükte [indirgenmiş] form: NO⁻)
- c. Nitrozonyum iyonu (okside [yükseltgenmiş] form: NO⁺)

NO, bu üç farklı moleküler durumu ile farklı tepkimelere girer ve farklı fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerde rol oynayabilir. Örneğin indirgenmiş haldeki formu NO⁻, süperoksit radikalleri ile tepkime vererek peroksinitrit oluşumuna neden olur. Son derece aktif bir radikal olan bu ürünün tetikleyeceği tepkimeler sonucunda ise sinir hücrelerinde ölüm ortaya çıkabilir (Marangoz, 1996). NO'nun kaynak formu ise bu tip bir etki göstermez. Halbuki okside formu olan NO⁺, NMDA reseptörlerinin thiol grupları ile tepkimeye girerek hücre içine kalsiyum akışını durdurur ve böylece sinaptik

iletiyi engeller (Lipton, 1993). Böylece NO inhibitör bir etki ortaya koymuş olur. NO'nun farklı etkilerinin çelişkili sonuçlardan yola çıkılarak rapor edilmesinin ardında, bu farklı moleküler durumlar ve bunların zıt etkilerinin de rol oynadığı bir mekanizmanın varlığını düşünmek mümkündür (Lipton, 1993; Marangoz, 1996).

NO ve oksijen, sulu ortamlarda kolaylıkla nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) gibi biyolojik olarak aktif olmayan anyonları meydana getirebilir (Vincent, 1994). Oksijenle NO arasındaki tepkimeler çok hızlı ve kolay gerçekleştiğinden, NO'nun yarı ömrü ancak saniyeler kadardır (Marangoz, 1996). Diğer taraftan NO, hemoglobin gibi demir içeren moleküllerle de ilişkiye geçerek hızla aktivitesini yitirir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deneysel Hayvanları

Deneysel hayvanlar, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 40 adet, 220 ± 30 g ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deneysel hayvanlara başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kuruluna müracaat edilerek izin alındı (OMÜ HAYDEK/2011-31) ve deneysel süre boyunca etik kurallara uyuldu.

Bu merkezde hayvanlar, yem ve su kısıtlaması olmaksızın doğal aydınlık karanlık döngüsünde ve oda sıcaklığında 12-16 haftalık oluncaya kadar yetiştirildi. Deneysel çalışmalara başlamadan yaklaşık 1 hafta önce hayvanlar araştırma merkezinden alınıp, anabilim dalımızdaki hayvan laboratuvarında, aynı koşullar sağlanarak kontrol altında tutuldu.

3.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri

Tüm kimyasal maddeler Sigma®'dan temin edildi.

Penisilin G Sodyum Tuzu:

Moleküler formülü: $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

Moleküler ağırlığı: 356,37 g/mol

Sinonim: Benzylpenicillin sodium salt

Etki mekanizması: Mikroorganizmalara karşı aktif üreme devrelerinde bakterisid etkilidir. Hücre duvarı mukopeptidinin biyosentezini inhibe etmek suretiyle etkisini gösterir. Epileptiform aktiviteyi başlatma etkisi, yapısal olarak bikukuline benzerliğinden kaynaklanmaktadır. GABA reseptörleri üzerindeki bikukulinin bağlanma bölgesine tutunan penisilin, bu reseptörleri inhibe etmek suretiyle eksitabiliteyi arttırmakta ve epileptiform aktiviteye neden olmaktadır.

Uygulanma şekli: Epileptiform aktivite oluşturmak üzere 500 ünite (IU) doz ve 2,5 µl hacimde intraserebroventriküler (i.s.v.) yoldan uygulandı. Sol kortekse, bregmadan 2 mm lateral, 1 mm posterior ve 3,5 mm ventral koordinata Hamilton mikroenjeksiyonu kullanılarak verildi.

Molsidomin:

Moleküler formülü: C₉H₁₄N₄O₄

Moleküler ağırlığı: 242,23 g/mol

Sinonim: N-(Ethoxycarbonyl)-3-(4-morpholino)sydnone imine, SIN-10

Etki mekanizması: Vücutta enzimatik olarak NO'ya dönüşerek etki gösterir. NO, guanilat siklazı aktive ederek GTP'den kuvvetli bir vazodilatör olan siklik GMP'nin yapımına neden olur. Sonuçta, venöz kapasitan damarlarda genişlemeye bağlı olarak, kalbe dönen kan akımında azalmaya ve arteriyel kan basıncında da düşüşe neden olur.

Uygulanma şekli: Penisilin uygulamasından 30 dakika önce %5'lik Tween 80 çözeltisinde çözülerek 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozları (i.p.) ile verildi.

3.3. Deney Grupları

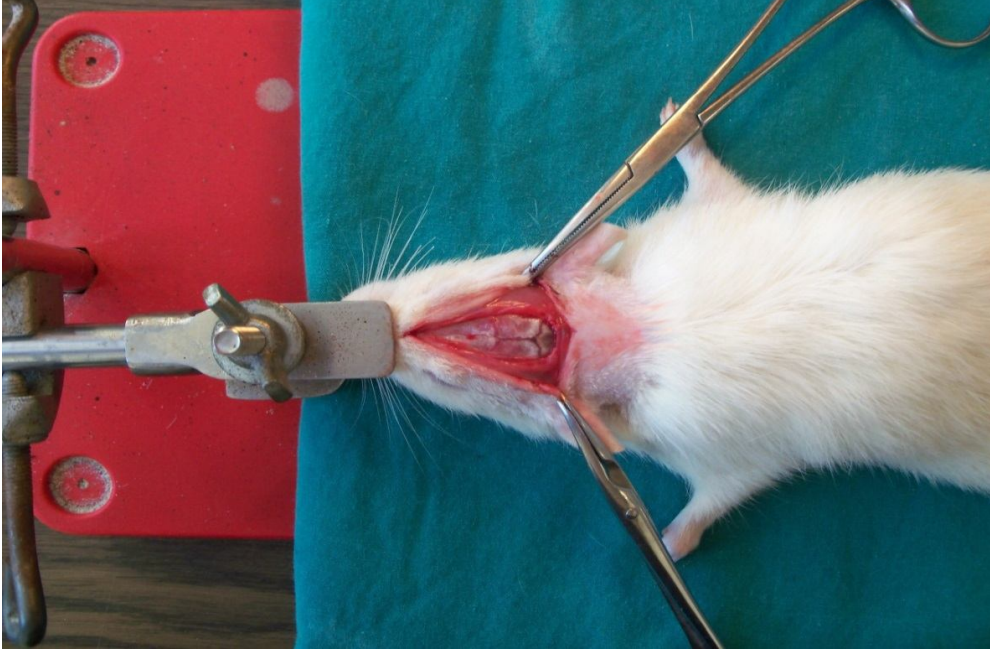
Molsidominin penisilin ile oluşturulmuş epileptik aktiviteye etkisini görmek amacı ile dört grup oluşturuldu.

1. Penisilin G sodyum tuzu (500IU/2,5µl, i.s.v.) [n=12] "Kontrol grubu"
2. Molsidomin (50mg/kg, i.p.) + Penisilin G sodyum tuzu (500IU/2,5µl, i.s.v.) [n=10]
3. Molsidomin (100mg/kg, i.p.) + Penisilin G sodyum tuzu (500IU/2,5µl, i.s.v.) [n=9]
4. Molsidomin (200mg/kg, i.p.) + Penisilin G sodyum tuzu (500IU/2,5µl, i.s.v.) [n=9]

3.4. Cerrahi İşlem

Operasyondan 1 gün önce aç bırakılan sıçanlar, deney öncesinde (1,25 gr/kg) intraperitoneal (i.p.) yoldan üretan verilerek anestezide alındı. Başın üst kısmındaki tüyler temizlendikten sonra sıçan, operasyon masasına sabitlendi. Hayvanın kafa derisi, rostro-kaudal doğrultuda, ortalama 4 cm uzunluğundaki bir kesi ile açıldı. Sol somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldıktan sonra, kafatası kemiği bir tur motoruyla inceltiilerek dikkatlice kaldırıldı (Şekil 7,8). Sürtünmeden kaynaklanan ısınmayı önlemek amacıyla, zaman zaman kafatası üzerine serum fizyolojik emdirilmiş spanç ile tamponlama yapıldı. Kafatası kemiği tamamen uzaklaştırıldıktan sonra beyni saran dura mater, özel bir pens aracılığıyla uzaklaştırıldı. Bu işlem sonucunda korteksin

açığa çıkarılan kısmı, 37 °C'lik serum fizyolojik ile ıslatılmış bir gazlı bez parçasıyla kapatıldı.



Şekil 7. Cerrahi İşlem 1



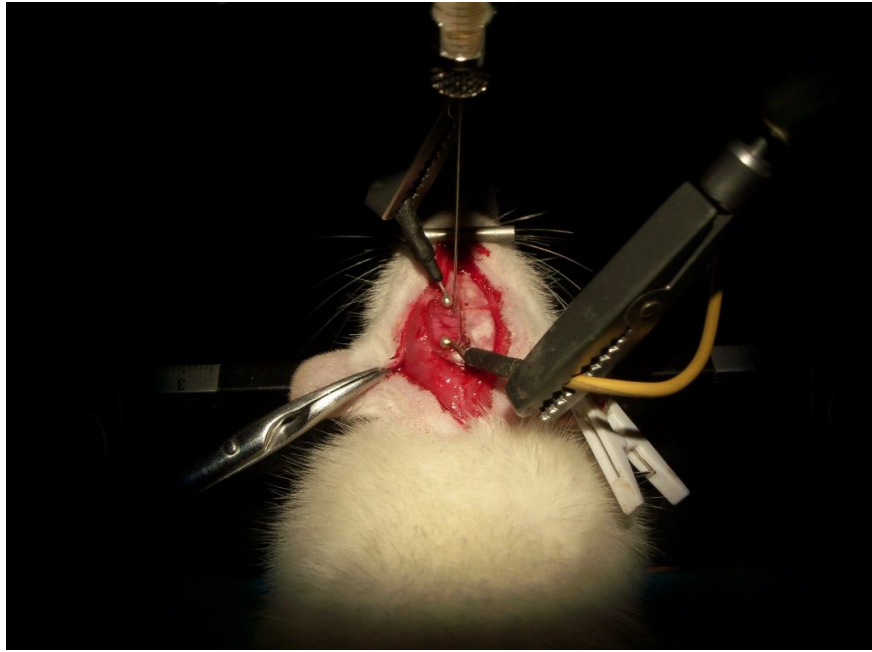
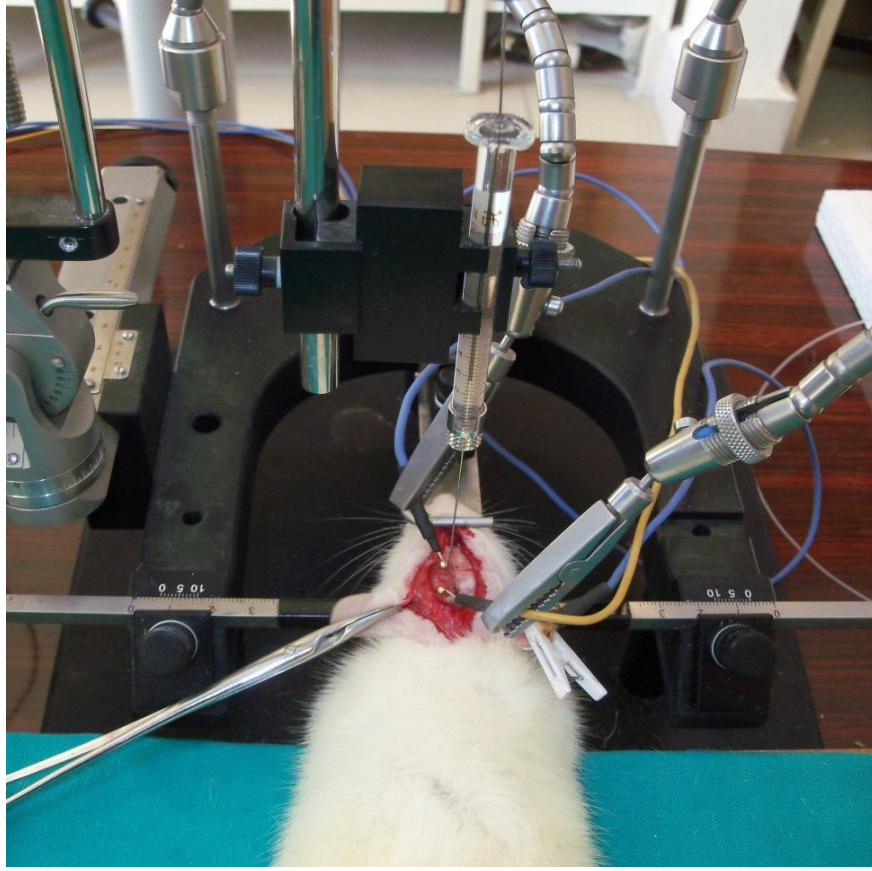
Şekil 8. Cerrahi İşlem 2

3.5. Elektrokortikogram (ECoG) Kayıtları

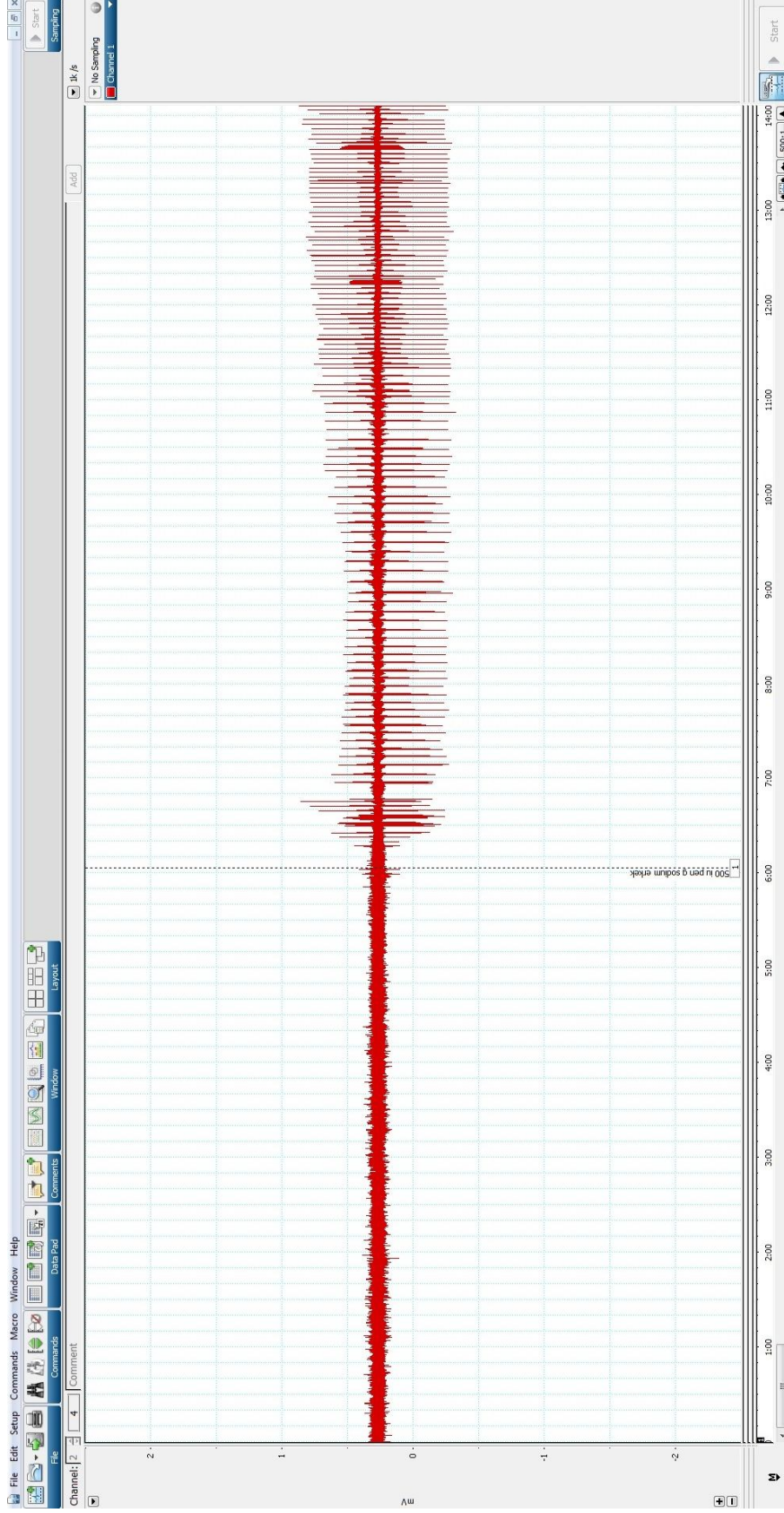
Korteksin sol tarafının açığa çıkarılma işlemi tamamlandıktan sonra sıçanlar, stereotaksik cihaza sabitlendi. Beyin ve diğer dokulardan sıvı kaybının önlenmesi, ısının muhafaza edilmesi ve artefaktların önlenmesi amacıyla hayvanın kafa derisi 4 köşeden cerrahi penslerle tutturularak 37 °C'lik sıvı vazelin havuzu oluşturuldu. Rektal proba bağlı bir homeotermik battaniye (Harvard Instrument, USA) yardımıyla hayvanların vücut ısıları monitörize edildi ve deney boyunca 37 °C'de sabitlendi. Elektrofizyolojik kayıt için hayvanların sol somatomotor korteks bölgesi üzerine iki adet gümüş-gümüş klorür (Ag-AgCl) top elektrot yerleştirildi. Top elektrotlardan pozitif olanı bregmanın 1 mm anterior, sagittal sütürün 2 mm lateraline, negatif olanı ise bregmanın 5 mm posterior, sagittal sütürün 2 mm lateraline gelecek şekilde yerleştirildi. Bir adet referans elektrot da hayvanların sağ kulak kepçesine, elektrot jeli sürüldükten sonra, tutturuldu (Şekil 9). Sol lateral ventrikülün lokalizasyonu, Paxinos'un (2007) rat beyin atlası koordinatları kullanılarak belirlendi. Bu koordinatlara göre beyne yapılan tüm intraserebroventriküler enjeksiyonlar, bregma noktasından 2 mm lateral, 1 mm posterior ve 3,5 mm ventrale uygulandı. İntraserebroventriküler enjeksiyonlarda kısmi BOS çıkışı gözlemlendi. Elektrotlar ile alınan aktivite BioAmp (ADInstruments, Australia) arabiriminde yükseltilerek PowerLab 4/SP (ADInstruments, Australia) veri kayıt sistemine aktarıldı. PowerLab ile korteksten elde edilen analog sinyaller sayısal hale dönüştürüldükten sonra bir USB kablosu yardımıyla bilgisayara aktarıldı. Elde edilen elektrofizyolojik kayıtlar LabChart 7.3.7 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri sayesinde birer dakikalık dilimlere ayrıldı ve her bir dakika başına düşen spike sayısı otomatik olarak hesaplandı (Şekil 10).

3.6. İstatistiksel Analiz

Tüm elektrofizyolojik kayıtlar rakamsal verilere dönüştürüldükten sonra bu veriler, IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics v20.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Verilerin dağılımının normal ve homojen olduğu gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Independent-Samples T-Test kullanıldı. Verilerin dağılımının normal ve homojen olmadığı gruplarda ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Testlerden elde edilen sonuçlara göre, p değeri 0.05'in altında olan değişimler anlamlı kabul edildi.



Şekil 9. Sol somatomotor korteksi açılmış ve korteks yüzeyine kayıt elektrotları yerleştirilmiş sıçanın kayıt anından iki görüntü



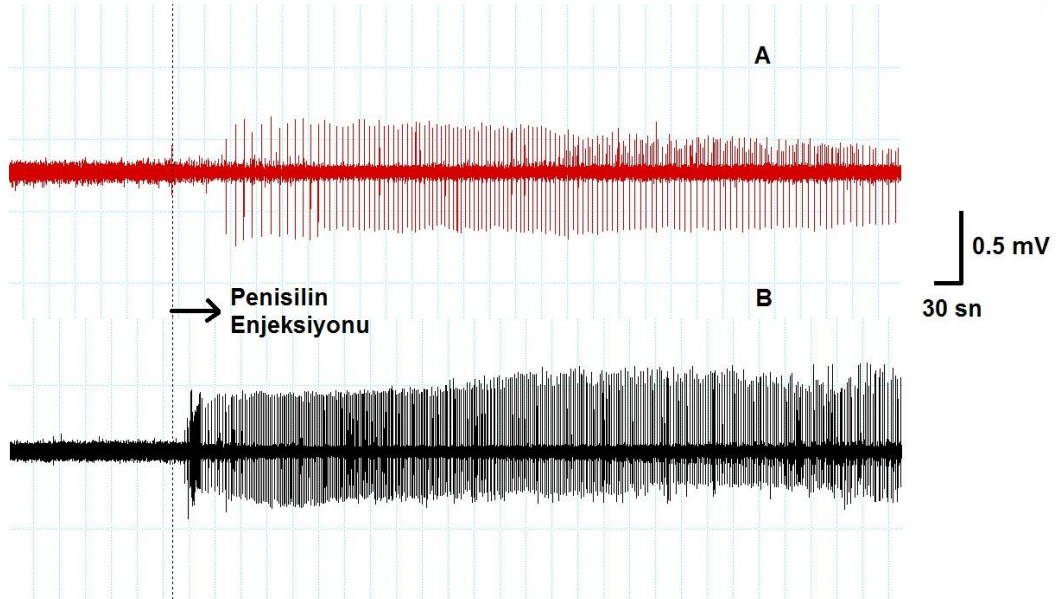
Şekil 10. Epileptik aktivite kaydında kullanılan paket program ve kayıt anından bir görüntü

4. BULGULAR

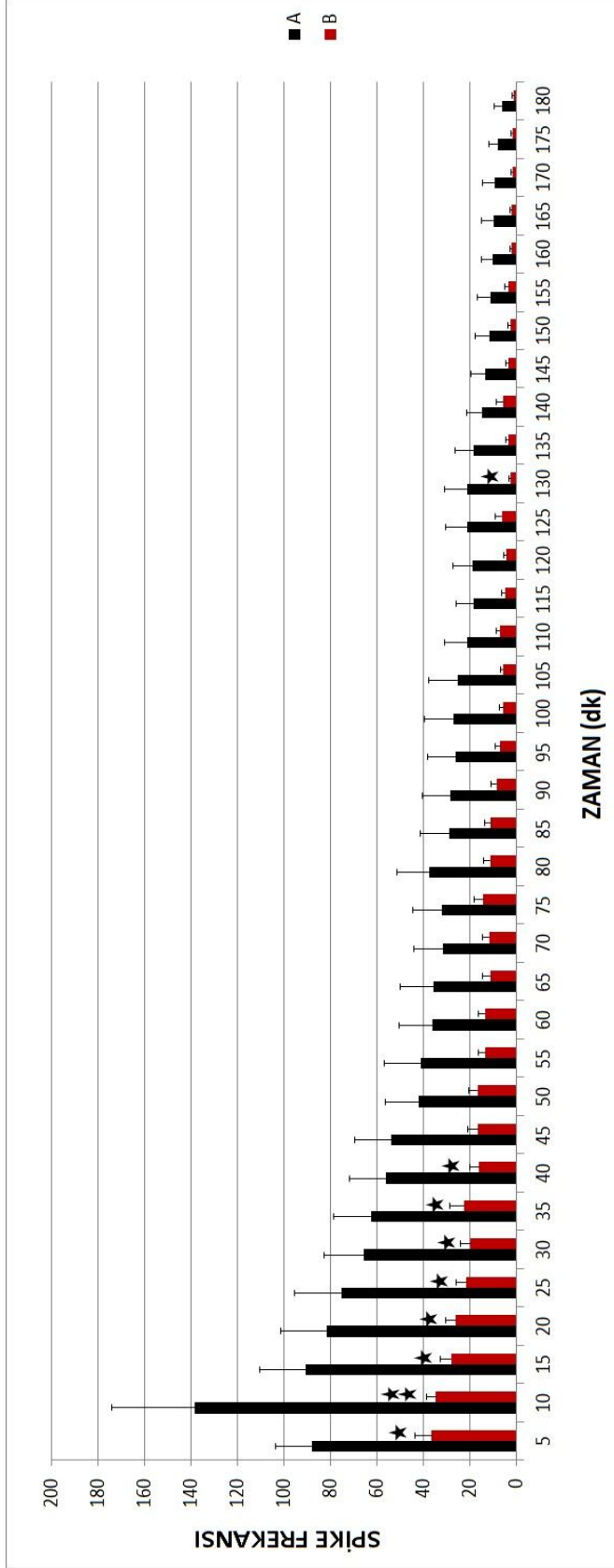
4.1. Grupların Spike Frekansına Etkileri

4.1.1. 50 mg Molsidominin Spike Frekansına Etkisi

NO donörü molsidominin 50 mg/kg dozunun epileptiform aktivite üzerine etkisini araştırmak için toplam 10 sıçana, penisilinden 30 dk önce intraperitoneal (i.p.) yoldan 50 mg/kg molsidomin enjeksiyonu yapıldı. Elde edilen elektrofizyolojik kayıtlar kontrol grubunun verileri ile spike frekansları bakımından karşılaştırıldığında 50 mg molsidominin, spike frekansını epileptiform aktivitenin başladığı andan itibaren ilk 40 dakika içerisinde ve 125 ile 130. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğü gözlemlendi ($p < 0.05$). Bu düşüşün 5 ile 10. dakikalar arasında ileri derecede anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$) (Şekil 11,12).



Şekil 11. A: 50 mg/kg molsidomin grubundan bir hayvana ait orijinal kayıttan bir örnek, B: Penisilin G kontrol grubundan bir hayvana ait orijinal kayıttan bir örnek.

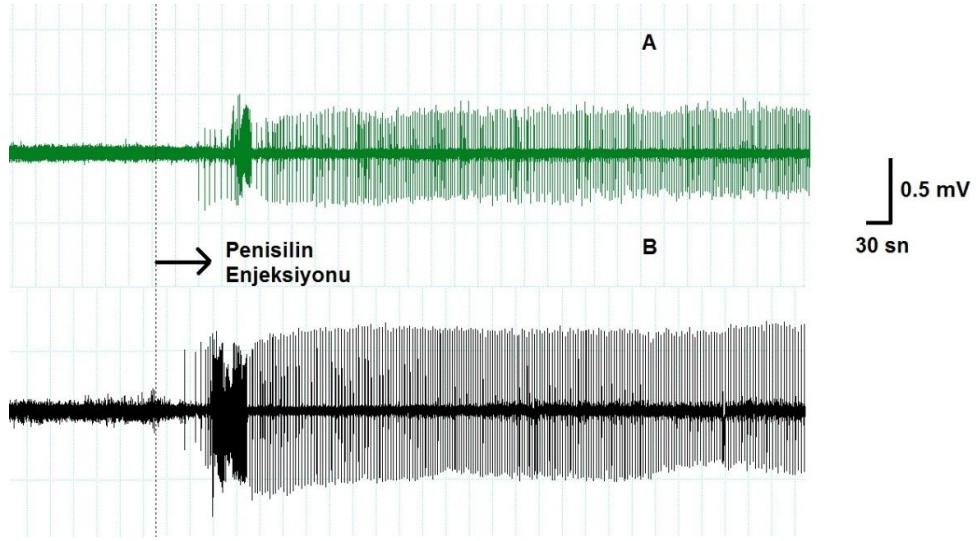


Şekil 12. 50 mg/kg molsidominin spike frekansına etkisi, A: Penisilin G grubu, B: 50 mg molsidominin grubu

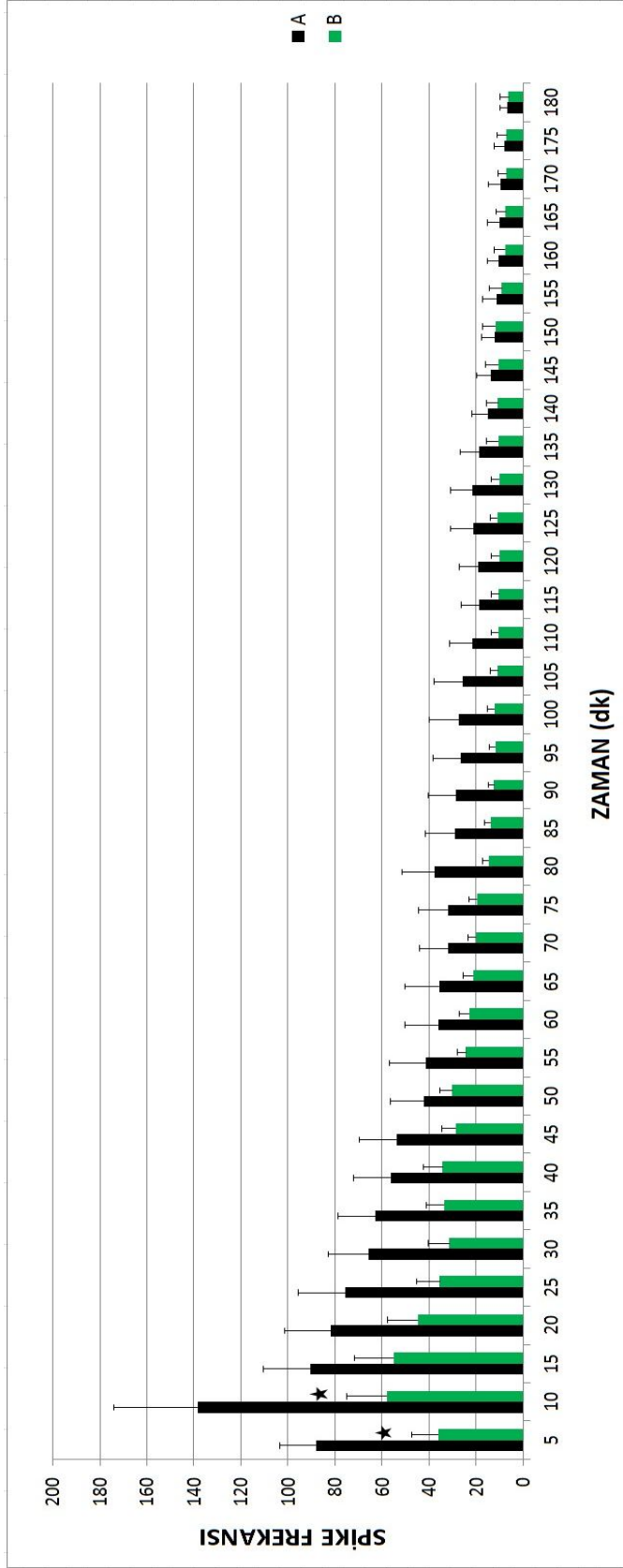
★ (p <0.05), ★★ (p <0.001)

4.1.2. 100 mg Molsidominin Spike Frekansına Etkisi

Molsidominin 100 mg/kg dozunun epileptiform aktivite üzerine etkisini araştırmak için toplam 9 sıçana, penisilinden 30 dk önce i.p. yoldan 100 mg/kg molsidomin enjeksiyonu yapıldı. Elde edilen elektrofizyolojik kayıtlar kontrol grubunun verileri ile spike frekansları bakımından karşılaştırıldığında 100 mg molsidominin, spike frekansını epileptiform aktivitenin başladığı andan itibaren ilk 10 dakika içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğü gözlemlendi ($p<0.05$) (Şekil 13,14).



Şekil 13. A: 100 mg/kg molsidomin grubundan bir hayvana ait orijinal kayıttan bir örnek, B: Penisilin G kontrol grubundan bir hayvana ait orijinal kayıttan bir örnek.

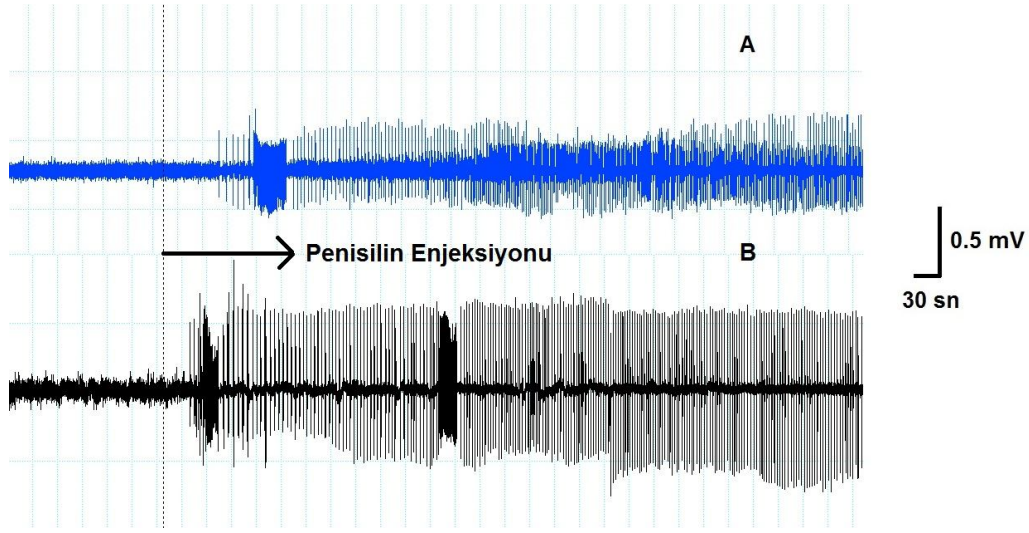


Şekil 14. 100 mg/kg molsidominin spike frekansına etkisi, A: Penisilin G grubu, B: 100 mg molsidominin grubu

★ (p < 0.05), ★★ (p < 0.001)

4.1.3. 200 mg Molsidominin Spike Frekansına Etkisi

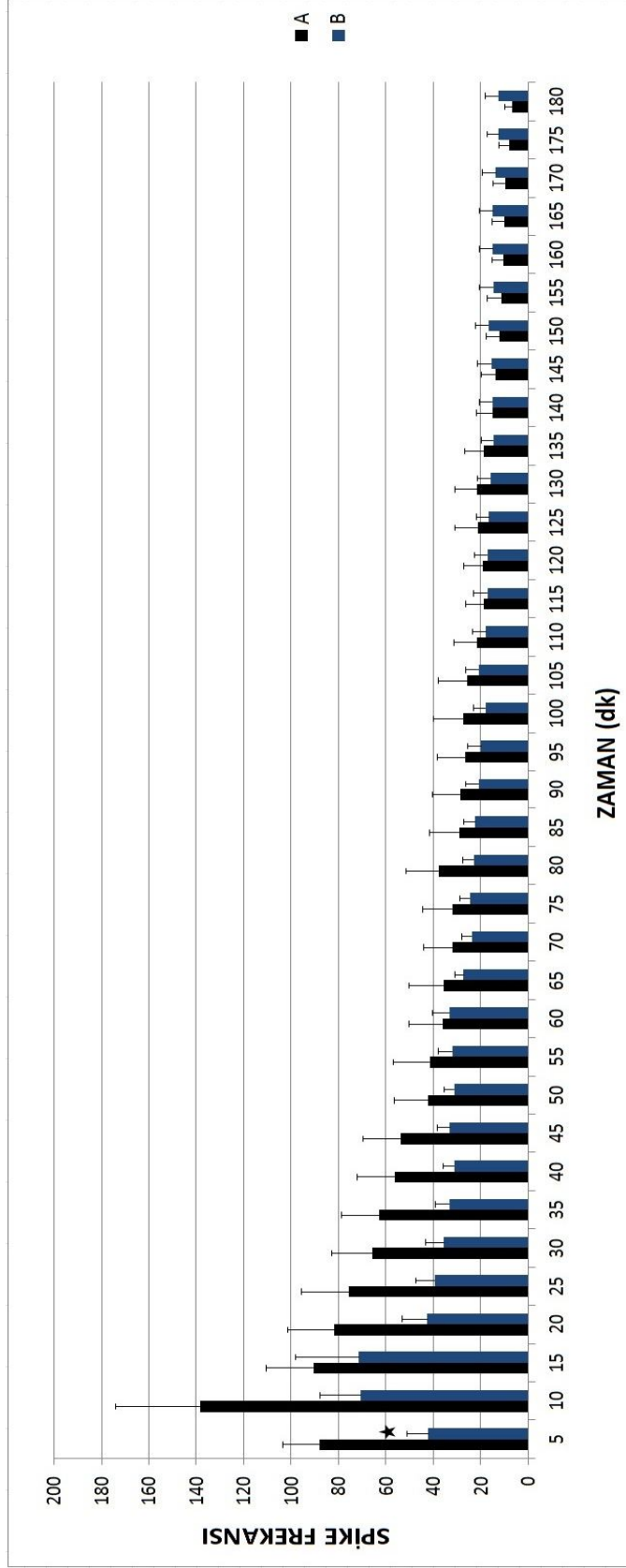
Molsidominin 200 mg/kg dozunun epileptiform aktivite üzerine etkisini araştırmak için toplam 9 sıçana, penisilinden 30 dk önce i.p. yoldan 200 mg/kg molsidomin enjeksiyonu yapıldı. Elde edilen elektrofizyolojik kayıtlar kontrol grubunun verileri ile spike frekansları bakımından karşılaştırıldığında 200 mg molsidominin, spike frekansını epileptiform aktivitenin başladığı andan itibaren ilk 5 dakika içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşdüğü gözlemlendi ($p < 0.05$) (Şekil 15,16).



Şekil 15. A: 200 mg/kg molsidomin grubundan bir hayvana ait orijinal kayıttan bir örnek, B: Penisilin G kontrol grubundan bir hayvana ait orijinal kayıttan bir örnek.

4.1.4. Molsidomin Deney Gruplarının Spike Frekansına Etkisi Bakımından Kendi Aralarında Karşılaştırılması

Molsidomin deney grupları, penisilin verilmesinden sonraki 180 dakikalık bölüme ait spike frekansına etkileri bakımından kendi aralarında karşılaştırıldı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).



Şekil 16. 200 mg/kg molsidominin spike frekansına etkisi, A: Penisilin G grubu, B: 200 mg molsidominin grubu

★ (p < 0.05), ★★ (p < 0.001)

4.2. Grupların Epileptiform Aktivitenin Latensi Açısından Karşılaştırılması

Tüm gruplarda molsidomin enjeksiyonu, penisilin uygulamasından yaklaşık 30 dk önce yapıldı. Molsidominin, epileptiform aktivitenin başlamasına kadar geçen süreye (latens) etkisi de araştırıldı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, molsidominin 50 mg/kg, 100 mg/kg dozlarının latens değerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzattığı ($p<0.05$), 200 mg/kg dozunun ise latens değerini uzattığı ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Ayrıca molsidomin grupları kendi aralarında da karşılaştırıldı. Fakat gruplar arasında latens bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Penisilin enjeksiyonundan itibaren ilk spike oluşumuna kadar geçen sürenin (latens) gruplara göre ortalama \pm standart hata değerleri.

Gruplar	Latens (sn)
Kontrol	36.78 \pm 5.35
50 mg Molsidomin	58.96 \pm 7.88 *
100 mg Molsidomin	81.56 \pm 11.73 *
200 mg Molsidomin	63.83 \pm 13.35
Ortalama	58.47 \pm 5.30

*= $P<0,05$

5. TARTIŞMA

Epilepsi, en yaygın merkezi sinir sistemi hastalıklarından birisidir. Günümüzde epilepsi hastalarının %20-30'unda nöbetlerin kontrol altına alınamaması, epilepsinin önemini ve bu konuda yapılan deneysel çalışmaları arttırmıştır (Hauser ve ark., 1996). Epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ile diğer özellikleri hakkında akla gelen sorulara cevap aramak ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek için deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir (Marangoz, 1997). Hayvanlarda deneysel epilepsi modellerini oluşturmak için konvulsan kimyasal maddeler, elektrik, ses ve ışık gibi uyaranlar kullanılabilirdiği gibi, genetik olarak epilepsiye meyilli hayvanlardan da faydalanılmaktadır.

5.1. Penisilin ile Oluşturulan Akut Fokal Nöbetler

Çalışmamızda, epilepsinin penisilin modeli tercih edildi. Bu tercihin nedenleri şöyle özetlenebilir: Antibiyotiklerin epileptiform aktivite oluşturduklarını gösteren çok sayıda *in vivo* (Gutnick ve ark., 1976) ve *in vitro* (Grondahl ve Langmoen, 1993) çalışma vardır. Antibiyotikler içinde, çözünürlüğü daha yüksek olduğundan, penisilin sodyum ve potasyum tuzları tercih edilir. Akut olarak kortekse verilen penisilin modeli hem ucuz, hem de kolay oluşturulan bir modeldir. Penisilin konvulsan özelliği 1945 yılından beri bilinmektedir (Walker ve Johnson, 1945). Bazı antibiyotikler az da olsa kan-beyin bariyerini geçerler. Bu nedenle sistemik yoldan verilen yüksek doz penisilin de nöbet oluşturabilir. Eğer beyin korteksine antibiyotik maddenin potasyum tuzu yüksek konsantrasyonda verilecek olursa, fazla miktardaki potasyum yayılan depresyona yol açıp deşarjları maskeleyebileceğinden, penisilin veya diğer antibiyotiklerin sodyum tuzları tercih edilmelidir (Somjen, 2001). Bu nedenle çalışmamızda, penisilin G'nin sodyum tuzu kullanıldı.

Düşük doz penisilin, GABA_A reseptörünün gerçekleştirdiği inhibisyonu antagonist etki yoluyla selektif olarak bloklar (Dingledine ve Gjerstad, 1980; Wong ve Prince, 1979). Yüksek dozda ise spesifik olmayan etkiler gösterir (Ayala ve ark., 1970). Kortekste belli bir odağa verilen penisilin, başlangıçta bir fokal nöbet modeli oluşturur. Odakta başlayan epileptiform aktivite zamanla tüm beyne yayılınca klonik nöbetler oluşabilir (Engel, 2001).

5.2. Nitrik Oksitin Epilepsiye Etkisi

Gaz tabiatlı olan NO; sinir, sindirim, immün, kardiyovasküler ve ürogenital sistemlerde bulunan çok önemli düzenleyici bir molekül, ikinci haberci ve transmittedir. Normal fizyolojik fonksiyonlar yanında septik şok, hipertansiyon, inme, epilepsi ve diğer nörodejeneratif hastalıklar gibi patofizyolojik durumlarla da yakından ilgilidir (Marangoz, 1996). Keşfedildiği günden bu güne kadar NO'nun epilepsiyle ilişkisi, farklı deneysel modeller kullanılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda, penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli kullanılarak NO ve epilepsi ilişkisi araştırıldı. Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika önce periton içine uygulanan NO verici molsidomin (Molsidomin, 50 mg/kg) diken frekansını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdü ($p<0.05$). Bu düşüşün 5 ile 10. dakikalar arasında ileri derecede anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Yine aynı şekilde uygulanan 100 mg/kg molsidomin, epileptiform aktivitenin başladığı andan itibaren ilk 10 dakika içerisinde, 200 mg/kg molsidomin ise ilk 5 dakika içerisinde, spike frekansını anlamlı bir şekilde azalttı ($p<0.05$). En belirgin etkinin 50 mg/kg molsidomin ile olduğu gözlemlendi. Molsidominin 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarının yanısıra 25 mg/kg dozunun da denenmesi gerektiği anlaşıldı. Literatürde molsidominin 25 mg/kg dozu, pentilentetrazol ile indüklenmiş deneysel epilepsi üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada 25 mg/kg molsidomin, valproik asitin etkisini arttırmış ancak pentilentetrazolün epileptik aktivite oluşturduğu eşik değeri üzerine etki göstermemiştir (Tutka ve ark., 2002a). Çalışmamızda ayrıca molsidomin deney grupları, penisilin verilmesinden sonraki 180 dakikalık bölüme ait spike frekansına etkileri açısından kendi aralarında karşılaştırıldı ancak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda molsidominin, epileptiform aktivitenin latensine etkisi de araştırıldı. Molsidominin 50 mg/kg, 100 mg/kg dozlarının latens değerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzattığı ($p<0.05$), 200 mg/kg dozunun ise latens değerini uzattığı ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Molsidomin grupları, latense etkileri bakımından kendi aralarında da karşılaştırıldı; fakat gruplar arasında latens bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Literatürdeki birçok sonuçla uyumlu olan bu bulgular, nitrik oksitin bir endojen antikonvulsan olabileceğini düşündürmektedir. Farklı deneysel epilepsi modelleri kullanılarak yapılan çok sayıda çalışmada NO'nun antikonvulsan etkilere sahip bir

madde olduğu bildirilmektedir. Farelerde insülin ile oluşturulan akut hipogliseminin neden olduğu nöbetlerde, NO'nun ön maddesi olan L-arjininin (150, 500 ve 750 mg/kg) doza bağımlı biçimde koruyucu bir etki gösterdiği belirtilmiştir. NOS inhibitörü LNMMA'nın (50 ve 100 mg/kg) ise insülinin subkonvülsif dozlarını kuvvetlendirdiği saptanmıştır (Bhargava ve Balakrishnan, 1999). Farelerde yapılan iki farklı çalışmada NMDA ile oluşturulan nöbetlerin, NOS inhibitörlerinin verilmesiyle birlikte arttığı görülmüştür (Buisson ve ark., 1993; Przegalinski ve ark., 1996). Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da NO'nun antikonvulsan özelliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Pikrotoksinle oluşturulan konvülsiyonda (5 mg/kg) pikrotoksinin NOS aktivitesi ve NO konsantrasyonunu azalttığı, L-arjininin ise (2000 mg/kg) NO konsantrasyonu ve NOS aktivitesini arttırarak nöbetleri baskıladığı saptanmıştır. (Jayakumar ve ark., 1999). Başka bir çalışmada ise non-spesifik bir NOS inhibitörü olan L-NAME'in sıçanlarda pikrotoksinle oluşturulan nöbetleri engellemediği, bir NO prekürsörü olan L-arjininin ise fenobarbital ve diazepam gibi antiepileptik ilaçların koruyucu etkilerini kuvvetlendirdiği belirtilmiştir. Ayrıca bir antiepileptik ilaç olan fenobarbitalin, L-NAME uygulanmış hayvanlarda pikrotoksin nedeni nöbetleri engelleyemediği gösterilmiştir. Bildirilen sonuçlara göre non-spesifik NOS inhibitörünün, antiepileptik ilaçların beyinde GABA aktivitesini güçlendirerek gösterdikleri antikonvulsan etkilerinde bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (Paul, 2003). Anestezili sıçanlarda bikukulinin beyin korteksine topikal olarak verilmesiyle oluşturulan fokal epilepsi modelinde NO, hem damar genişletici hem de antikonvulsif bir etki göstermiştir (Pereira de Vasconcelos ve ark., 1995). Penisilin modeli deneysel epilepsi çalışmalarından elde edilen sonuçlar da, NO'nun antikonvulsan olduğu yönündeki görüşleri desteklemektedir. Anestezili sıçanlarda korteks içine verilen 400-500 ünite penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi, NO donörü SNP'nin (5-20 nM, 5µl) belirgin bir şekilde baskıladığı, guanilat siklaz (veya NO) inhibitörü olan metilen mavisi (20 nM, 5 µl) ve NO tutucusu olan hemoglobinin, SNP'nin bu etkisini önlediği gösterilmiştir (Marangoz ve ark., 1994).

Tüm bu çalışmaların yanı sıra literatürde nitrik oksitin prokonvulsan olduğunu iddia eden çok sayıda çalışma da bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde farelerde, NOS inhibitörü agmatinin doza bağımlı bir şekilde, PTZ ile oluşturulan nöbetleri azalttığı belirtilmiştir (Demehri ve ark., 2003). NO'nun prokonvulsan etkilere sahip

olduğu sıçanlarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Genel bir NOS inhibitörü olan L-NNA'nın (10 mg/kg) PTZ ile oluşturulan klonik konvülsiyonların başlangıcını geciktirdiği saptanmıştır (Bashkatova ve ark., 2000). Kainik asit (10 mg/kg, s.c.) verilen sıçan beyninde NO üretimi araştırılmış ve üretimin temporal korteks ile amigdalada 6 kat, korteksin diğer kısımlarında ise 12 kat artış gösterdiği, önceden özel bir NOS inhibitörü olan 7-NI verildiğinde ise kainik asitin oluşturduğu NO üretimi ve epileptiform aktivitenin azaldığı bulunmuştur (Mülsch ve ark., 1994). Yapılan in vitro çalışmalarda da NO'nun prokonvulsan olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Sıçan hipokampal dilimlerinde düşük Mg^{2+} nedenli epileptiform aktivite süresince NO üretimi ve katkısını değerlendiren bir çalışmada, L-NAME'in (200 microM) düşük Mg^{2+} nedenli nöbetleri tamamen baskıladığı ve NO donörü S nitroso-Nasetilpenisilamin (200 μ M) uygulandığında ise NO miktarının arttığı ve nöbetlerin tekrar başladığı saptanmıştır. (Schuchmann, 2002). De Sarro ve arkadaşları, NMDA veya kainik asitle oluşturulan epileptiform aktiviteyi L arjininin arttırdığını, D-arjininin etkisiz kaldığını ve L-arjinin ile birlikte NOS inhibitörü L-NAME verildiğinde ise L-arjininin prokonvulsan etkisinin kaybolduğunu buldular (De Sarro ve ark., 1993). Sıçanda N-metil D-aspartat (NMDA)'ın subkonvulsiv dozundan (0,5 mikrogram) bir dakika önce lateral ventriküle verilen NO'nun ön maddesi L-arjinin elektrokortikogramda yüksek voltajlı senkronize deşarjlara yol açmış, L-arjinin ile NOS inhibitörü N-nitro L-arjinin birlikte uygulandığında epileptiform aktivite önlenmiştir (Mollace ve ark., 1991). Anestezili ve kas gevşeticisi verilmiş sıçanlarda kokain (4 mg/kg/dk, i.v.) verilmesi epileptiform aktiviteye neden olmuş ve kokainden önce 30 dk. süreyle L-NAME (2 mg/kg/dk) verilmesinin bu aktiviteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Heavner ve ark., 1995).

Literatürde molsidominin epilepsiyle olan ilişkisini konu alan sınırlı sayıda çalışma vardır. Ancak molsidominin penisilinle oluşturulan epilepsiye etkisinin araştırıldığı bir çalışma yoktur. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, molsidomin (25 mg/kg, i.p.), pentilentetrazol ile indüklenen epileptik aktivitede valproik asitin koruyucu etkisini arttırmasına karşın L-NNA (40mg/kg, i.p.), molsidominin (25 mg/kg, i.p.) valproik asit üzerindeki etkisini değiştirmemiştir. Ayrıca bu çalışmada molsidominin 25 mg/kg dozunun, pentilentetrazolün epileptik aktivite oluşturduğu eşik değeri değiştirmedeği, 50 mg/kg dozunun ise pentilentetrazolün eşik değerini arttırdığı

gösterilmiştir (Tutka ve ark., 2002a). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada molsidominin 200 mg/kg dozunun elektrikle oluşturulan konvülsiyonda uygulanan akımın eşik değerini arttırdığı, molsidominin 100 mg/kg dozunun ve başka bir NO donörü olan L-arjinin (500 mg/kg, i.p.) eşik değerini değiştirmediği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada molsidominin (100 mg/kg, i.p.), NMDA antagonisti olan MK-801 (0.1 mg/kg, s.c.) ile kombine edilerek verildiğinde, MK-801' in yalnız başına gösterdiği etkiyi artırarak antikonvulsan bir etki gösterdiği, L-arjininin (500mg/kg, i.p.) ise MK-801' in oluşturduğu etkiyi değiştirmediği belirtilmiştir (Tutka ve ark., 2002c). Farelerde, 7-NI (100 mg/kg) ve molsidomin (100 ve 150 mg/kg) elektrikle oluşturulan konvülsiyonların eşik değerini yükselterek antikonvulsan bir etki göstermiş fakat bir NOS inhibitörü olan L-NAME' in (25 ve 50 mg/kg) eşik değere etkisi olmamıştır (Baran ve ark., 1997). Farelerde L-arjinin (500 mg/kg) ve molsidomin (20 mg/kg) yalnız başına uygulandıklarında, 4-aminopiridin ile oluşturulan epilepsi üzerine etki göstermediği ancak L-NNA' nın (5,10 ve 40 mg/kg) prokonvulsan etki gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada molsidomin (20 mg/kg), L-NNA (40 mg/kg) ile kombine edildiğinde, L-NNA' nın prokonvulsan etkisini arttırmıştır (Tutka ve ark., 2002b).

Özet olarak molsidominin, epilepsiye etkisini araştıran çalışmalardan biri molsidominin prokonvulsan olduğunu savunurken diğer üçü ise antikonvulsan etkiler gösterdiğini belirtmektedir. Nitrik oksitin deneysel epilepside oynadığı rolü araştıran son çalışmalarda bile çelişkiler devam etmektedir. Çelişkili sonuçların nedeni; çalışılan beyin bölgesinin farklı olmasına, NO sistemiyle ilgili maddelerin verilif yollarının farklı olmasına, çalışmalarda kullanılan nöbet modeline, kullanılan deney hayvanlarının cinsiyetine, uygulanan konvulsan ve antikonvulsanların dozuna bağlı olabilir. Tüm bu nedenlere bağlı olarak nitrik oksitin bazı deneysel şartlarda prokonvulsan, diğer deneysel şartlarda da antikonvulsan etki gösterebileceği gerçeğinin ifadesine bazı çalışmalarda rastlamak mümkündür (Del-Bel ve ark., 1997; Itoh ve Watanabe, 2009).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada, Wistar sıçanlarda, beyin korteksinin içine verilen penisilinle oluşturulan deneysel epilepsiye molsidominin etkisi araştırıldı ve aşağıda sıralanan sonuçlar elde edildi.

- 1- Molsidomin (50 mg/kg), spike frekansını epileptiform aktivitenin başlangıcından itibaren ilk 40 dakika içerisinde ve 125 ile 130. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdü ($p < 0.05$). Bu düşüşün 5 ile 10. dakikalar arasında ileri derecede anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$).
- 2- Molsidomin (100 mg/kg), spike frekansını epileptiform aktivitenin başlangıcından itibaren ilk 10 dakika içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdü ($p < 0.05$).
- 3- Molsidomin (200 mg/kg), spike frekansını ilk 5 dakika içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttı ($p < 0.05$).
- 4- Molsidomin grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).
- 5- En belirgin etkinin 50 mg/kg molsidomin ile olduğu gözlemlendi.
- 6- Molsidominin 50 mg/kg, 100 mg/kg dozlarının; epileptik aktivitenin latens değerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzattığı saptandı ($p < 0.05$).
- 7- Molsidominin 200 mg/kg dozunun latens değerini uzattığı ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0.05$).
- 8- Molsidomin grupları latens bakımından kendi aralarında da karşılaştırıldı fakat gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda, molsidominin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerinde antikonvulsan etki gösterdiği belirlendi. Ancak bu çalışma problemin bütününe açıklamaya yetmemektedir. Ayrıca ileride yapılacak çalışmalarda; elde edilen bulguların geliştirilmesi, erkek ve dişi deney hayvanlarında etkileşimin farklı olup olmadığının araştırılması, daha fazla çeşit nitretrjik madde kullanılması, spesifik agonist ve antagonistlerin her birinin düşük ve yüksek dozlarının denenmesi, elektrofizyolojik çalışmaların nörokimyasal ve histokimyasal metotlarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Andrew RJ. Neural and Behavioural Plasticity. The Use of Domestic Chick As A Model. New York University Press. 1991.
- Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:570-575.
- Asanuma H. Cerebral cortical control of movement. *Physiologist.* 1973;16:143-166.
- Avanzini G, Franceschetti S. Mechanisms of Epileptogenesis. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J, editors. *The Treatment of Epilepsy. 3/E*, Blackwell Publishing Ltd. 2009; 67-79.
- Ayala GF, Lin S, Vasconetto C. Penicillin as epileptogenic agent: Its effect on an isolated neuron. *Science.* 1970;167:1257-1260.
- Ayyıldız M, Yıldırım M, Açar E. The involvement of nitric oxide in the anticonvulsant effects of alpha-tocopherol on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Res.* 2007;73:166-172.
- Bannerman DM, Chapman PR, Kelly PA, Butcher SP, Morris RG. Inhibition of nitric oxide synthase does not impair spatial learning. *Journal of Neuroscience.* 1994;14:7404-7414.
- Baran L, Siwanowicz J, Przegaliński E. Effect of nitric oxide synthase inhibitors and molsidomine on the anticonvulsant activity of some antiepileptic drugs. *Pol J Pharmacol.* 1997;49(5):363-368.
- Barr ML, Kiernan JA. *The Human Nervous System. 5/E*, Philadelphia, Lippincott Company. 1988;224-230.
- Başar E, Schürman M, Demiralp T, Başar-Eroğlu C, Ademoğlu A. Event-related oscillations are “real brain responses”-Wavelet analysis and new strategies. *Int J Psychophysiol.* 2001;39:91-127.
- Bashkatova V, Vitskova G, Narkevich V, Vanin A, Mikoyan V, Rayevsk K. Nitric oxide content measured by ESR-spectroscopy in the rat brain is increased during pentylenetetrazole-induced seizures. *J Mol Neurosci.* 2000;14:183-190.
- Bazil CW, Pedley TA. Advances in the medical treatment of epilepsy. *Annu. Rev. Med.* 1998; 49:135-162
- Berger H. Über das Elektroenkephalogram des Mensch. *Arch. Psychi.* 1929;87:527-570.
- Bhargava VK, Balakrishnan S. Role of nitric oxide on insulin induced seizures in mice. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1999;43:373-377.

- Bishop PO, Jeremy D, Lance JW. Properties of pyramidal tract. *J Neurophysiol.* 1953;16:537-550.
- Bohme GA, Bon C, Stutzmann JM, Doble A, Blanchard JC. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *European Journal of Pharmacology.* 1991;199:379-381.
- Bora İ. Klinik nöroloji. 1.Baskı, İstanbul, Nobel&Güneş Kitabevleri. 2002; 131–158.
- Brookhart JM. A study of cortico-spinal activation of motor neurons. *Res Publ Assoc Nev Ment Dis.* 1950;30:157-173.
- Budai D. Neurotransmitters and receptors in the dorsal horn of the spinal cord. *Acta Biol Szeged.* 2000;44(1-4):21-38.
- Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchia C, Plotkine M, Boulu RG. Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport.* 1993;4:444–446.
- Çakmakçı M. Zehirli molekülden haberci maddelerin kraliçeliğine; Nitrik Oksit. *Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi.* 1999;374:58-62.
- Canan S. Nitrik Oksit ve Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Deneysel Epilepsideki Yeri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Doktora Tezi, 2004
- Colonnier, M. Synaptic patterns on different cell types in the different laminas of the cat visual cortex: An electron microscopic study. *Brain Res.* 1968;9:268-287.
- Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.*1989;30:389-399.
- 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;103:366-372.
- Dawson DA. Nitric oxide and focal cerebral ischemia: Multiplicity of actions and diverse outcome. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews.* 1994;6:299-324.
- De Sarro G, Di Paola ED, De Sarro A, Vidal MJ. L-arginine potentiates excitatory amino acid-induced seizures elicited in the deep prepiriform cortex. *Eur JPharmacol.* 1993;230(2):151–158.
- De Sarro G, Di Paola ED, De Sarro A, Vidal MJ. Role of nitric oxide in the genesis of excitatory amino acid-induced seizures from the deep prepiriform cortex. *Fundam Clin Pharmacol.* 1991;5(6):503–511.

- Del-Bel EA, Oliveira PR, Oliveira JAC, Mishra PK, Jobe PC Garcia-Cairasco N. Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30:971–979.
- Demehri S, Homayoun H, Honar H, Riazi K, Vafaie K, Roushanzamir F, Dehpour AR. Agmatine exerts anticonvulsant effect in mice: Modulation by alpha 2-adrenoceptors and nitric oxide. *Neuropharmacology.* 2003;45:534-542.
- Dinerman JL, Dawson TM, Schell MJ, Snowman A, Snyder SH. Endothelial nitric oxide synthase localized to hippocampal pyramidal cells: Implications for synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 1994;91:4214-4218.
- Dingledine R, Gjerstad L. Reduced inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slice. *J Physiol.* 1980;305:297–313.
- Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001;42:796–803.
- Förstermann U, Kleinert H. Nitric oxide synthase: expression and expressional control of the three isoforms. *Naunyn-Schmiedeberg's ArchPharmacol.* 1995;352:351–364.
- Friebe A, Koesling D. Regulation of nitric oxidesensitive guanylyl cyclase. *Circ Res.* 2003;93:96–105
- Furchgott RF, Zawadzki JV. Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373–376.
- Garthwaite J, Garthwaite G, Palmer RM, Moncada S. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *European Journal of Pharmacology.* 1989a;172:413-6.
- Garthwaite J, Southam E, Anderton M. A kainate receptor linked to nitric oxide synthesis from arginine. *J. Neurochem.* 1989b; 53:1952–1954.
- Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci.* 1991;14:60–67.
- Gray EG. Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex : An electron-microscope study. *J Anat.* 1959;93:420-433.
- Gray H. *Anatomy of the Human Body.* 26/E. 1954
- Grondahl TO, Langmoen IA. Epileptogenic effect of antibiotic drugs. *J Neurosurg* 1993;78:938–943.

- Gupta RC, Dettbarn WD. Prevention of kainic acid seizures-induced changes in levels of nitric oxide and high-energy phosphates by 7-nitroindazole in rat brain regions. *Brain Res.* 2003;981:184–192.
- Gutnick MJ, Van Duijn H, Citri N. Relative convulsant potencies of structural analogues of penicillin. *Brain Res.* 1976;114:139–143.
- Gurnett CA, Dodson WE. Definitions and classification of epilepsy. Vol.1-1, United Kindom, 2009;1- 20.
- Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12/E, Philadelphia, Saunders Elsevier. 2011; 723.
- Haggqwist G. Faseranalytische studien über de pyramidenbahn. *Acta PyschiatNeurol.* 1937;12:457-466.
- Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:578-586.
- Hauser WA. Status epilepticus: Frequency, etiology, and neurological sequelae. *Adv Neurol.* 1983;34:3–14.
- Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences.* Demos, New York. 1990.
- Hrnčić D, Rašić-Marković A, Krstić D, Macut D, Djuric D, Stanojlović O. The role of nitric oxide in homocysteine thiolactone-induced seizures in adult rats. *Cell Mol Neurobiol.* 2010;30:219–231.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. 1987
- Itoh K, Watanabe M. Paradoxical facilitation of pentylenetetrazole-induced convulsion susceptibility in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Neuroscience.* 2009;159:735–743.
- Jayakumar AR, Sujatha R, Paul V, Puviarasan K, Jayakumar R. Involvement of nitric oxide and nitric oxide synthase activity in anticonvulsive action. *Brain Res Bull.* 1999;48:387-394.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. (Eds). *Principles of Neural Science*, 4/E. McGraw-Hill, New York. 2000.
- Kaputlu I, Uzbay T. L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnineinduced seizures in mice. *Brain Res.* 1997;753:98–101.

- Kılınç A, Kılınç K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. 1. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık. 2003; 93
- Kobau R, DiIorio CA, Price PH, Thurman DJ, Martin LM, Ridings DL, Henry TR. Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Epilepsy Behav.* 2004;5(3):358–366.
- Koşay S. Nitrik oksidin hastalıklardaki fizyopatolojik rolü. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ayn Kitap Dergisi* 1996;83:1-89.
- Lincoln J, HoyleCHV, Burnstock G. Nitric Oxide in Health and Disease. Cambridge University Press. 1997.
- Lipton SA. Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends Neurosci.* 1993;16(12):527-532.
- Lockart JS, Ward AAJ. *Epilepsy: A Window to Brain Mechanisms.* Raven Press, New York. 1980.
- Löshner W, Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: Is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res.* 1994;17:95–134.
- Manilow R, Schulman R, Tsien RW. Inhibition of postsynaptic PKC or CAMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science.* 1989;245:862-6.
- Marangoz C, Ayyıldız M, Açar E. Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *NeuroReport.* 1994;5:2454–2456.
- Marangoz C, Bagirici F. Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Jpn J Pharmacol.* 2001;86:297–301.
- Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi.* 1997;14:147-186.
- Marangoz C. Nitrik oksit ve deneysel epilepsi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi.* 1996;13(3):165-183.
- Marangoz C. Beyin korteksinde bulunan piramidal nöron tipleri ve bunların deşarj şekli ile elektrokortikogram arasındaki ilişki. Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Doktora tezi, 1978.
- Mayer B, Andrew P. Nitric oxide synthases: catalytic function and progress towards selective inhibition. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1998;358:127– 133.
- McCabe PH. New anti-epileptic drugs for the 21st century. *Exp. Opin. Pharmacother* 2000; 1: 633–674.

- Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptif processing in the spinal cord. *Pain*. 1993;52:93-96
- Mollace V, Bagetta G, Nistico G. Evidence that L-arginine possesses proconvulsant effects mediated through nitric oxide. *NeuroReport*. 1991;2:269–272.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109-142.
- Moncada S. Nitric oxide gas: Mediator, modulator and pathophysiologic entity. *J Lab Clin Med*. 1992;120:187-191.
- Mountcastle VB, Poggio GF. Structural organization and general physiology of thalamotelencephalic systems. In: *Medical Physiology*, Ed., Mountcastle, V.B. Mosby Comp. 1974; 227-253.
- Mülsch A, Busse R, Mordvintcev PI, Vanin AF, Nielsen EO, Scheel-Krüger J, Olesen SP. *Neuroreport*. 1994;5(17):2325–2328.
- Murray EA, Coulter JD. Organization of corticospinal neurons in the monkey. *J Comp Neurol*. 1981;195:339-355.
- Nelson RJ, Demas GE, Huang PL, Fishman MC, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH. Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature*. 1995;378:383-6.
- Offermanns S, Rosenthal W. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. 2/E, New York, Springer. 2008; 572.
- Osonoe K, Mori N, Suzuki K, Osonoe M. Antiepileptic effects of inhibitors of nitric oxide synthase examined in pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *Brain Res*. 1994;663(2):338-40.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524–526.
- Paul V, Ekambaram P. Effect of 7-nitroindazole alone and in combination with phenobarbitone and diazepam on picrotoxin-induced convulsions in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2003;47:400-406.
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain*. 6/E. UK. Elsevier. 2007
- Pereira de Vasconcelos A, Baldwin RA, Wasterlain CG. Nitric oxide mediates the increase in local cerebral blood flow during focal seizures. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. 1995;92(8):3175-179.

- Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Progress in Neurobiology*. 2001;64:51–68.
- Prince DA. Neurophysiology of epilepsy. *Annual Review of Neuroscience*. 1978;1:395–415.
- Przegalinski E, Baran L, Siwanowicz J. The role of nitric oxide in the kainate-induced seizures in mice. *Neurosci Lett*. 1994;170:74–76.
- Przegalinski E, Baran L, Siwanowicz J. The role of nitric oxide in chemically- and electrically-induced seizures in mice. *Neurosci Lett*. 1996;217:145–148.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams M. (Eds). *Neuroscience*, 2/E. Sinauer Assoc, Massachusetts. 2001.
- Rajasekaran K, Jayakumar R, Venkatachalam K. Increased neuronal nitric oxide synthase (nNOS) activity triggers picrotoxin-induced seizures in rats and evidence for participation of nNOS mechanism in the action of antiepileptic drugs. *Brain Res*. 2003;979:85-97.
- 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;334:85-96.
- Rigaud-Monet AS, Heron A, Seylaz J, Pinard E. Effect of inhibiting NO synthesis on hippocampal extracellular glutamate concentration in seizures induced by kainic acid. *Brain Res*. 1995;673:297–303.
- 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.
- Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):433–443.
- Schmidt RF. Integrative functions of the central nervous system. In: *Human Physiology*. Schmidt RF, Thews G. Second Ed. Heidelberg, Springer Verlag, Berlin. 1989;124-165.
- Schuchmann S, Albrecht D, Heinemann U, Von Bohlen Halbach O. Nitric oxide modulates low-Mg²⁺-induced epileptiform activity in rat hippocampal entorhinal cortex slices. *Neurobiol Dis*. 2002;11:96-105.
- Shepherd GM. *The Synaptic Organization of the Brain*. Fourth Ed, Oxford University Press, New York. 1998; 459.
- 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.
- Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev.* 2001;81:1065–1096.
- Takahashi K. Slow and fast groups of pyramidal tract cells and their respective membrane properties. *J Neurophysiol.* 1965;28:908-924.
- Theard MA, Baughman VL, Wang Q, Pelligrino DA, Albrecht RF. The role of nitric oxide in modulating brain activity and blood flow during seizure. *NeuroReport.* 1995;6:921-924.
- 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;893:165-177.
- Towe AL, Patton HD, Kennedy TT. Properties of pyramidal system in the cat. *Exp Neurol.* 1963;8:220-238.
- Tutka P, Łuszczki J, Kleinrok Z, Arent K, Wielosz M. Molsidomine enhances the protective activity of valproate against pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *J Neural Transm.* 2002a;109(4):455-466.
- Tutka P, Młynarczyk M, Zólkowska D, Kleinrok Z, Wielosz M, Czuczwar SJ. Nitric oxide and convulsions in 4-aminopyridine-treated mice. *Eur J Pharmacol.* 2002b;437(1-2):47-53.
- Tutka P, Olszewski K, Woźniak M, Kleinrok Z, Czuczwar SJ, Wielosz M. Molsidomine potentiates the protective activity of GYKI 52466, a non-NMDA antagonist, MK-801, a non-competitive NMDA antagonist, and riluzole against electroconvulsions in mice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002c;12(4):321-326.
- Valtschanoff JG, Weinberg R, Kharazia VN, Schmidt HHHW, Nakane M, Rustioni A. Neurons in rat cerebral cortex that synthesize nitric oxide: NADPH diaphorase histochemistry, NOS immunocytochemistry and co-localization with GABA. *Neuroscience Letters.* 1993b;157:157-61.
- Valtschanoff JG, Weinberg RJ, Kharazia VN, Nakane M, Schmidt HHHW. Neurons in rat hippocampus that synthesize nitric oxide. *J Comp Neurol.* 1993a;331:111-21.
- Verhaart WJC. The pyramidal tract in the primates. In: Noback CR, Montagna, W. Ed(s). *The primate brain advances in primatology.* New York, Appleton. 1970; 83-108.
- Vincent SR. Nitric oxide: A radical neurotransmitter in the central nervous system. *Progress in Neurobiology.* 1994;42:129-60.

- Walden J, Straub H, Speckmann EJ. Epileptogenesis: Contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1992;150:41-46.
- Walker AE, Johnson, HC. Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch Surg*. 1945;50:69-73.
- Wilson G, Garthwaite J. Nitric oxide. In: RC Malenka (Ed.), *Intercellular communication in the nervous system*. Amsterdam, Academic Pres. 2009;684-689.
- Wong RK, Prince DA. Dendritic mechanisms underlying penicillin-induced epileptiform activity. *Science*. 1979;204:1228-1231.
- Yamada K, Noda Y, Nakayama S, Komori Y, Sugihara H, Hasegawa T, Nabeshima T. Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in the rat brain. *British Journal of Pharmacology*. 1995;115:852-8.
- Yamamoto HA. Hypothesis for cyanide-induced tonic seizures with supporting evidence. *Toxicology*. 1995;95:19-26.
- Yıldırım M. Deneysel epilepside nitrejik ve purinerjik sistemlerin etkilesimi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Doktora Tezi, 2005.
- Zhuo M, Laitinen JT, Li XC, Hawkins RD. On the respective roles of nitric oxide and carbon monoxide in long-term potentiation in the hippocampus. *Learning & Memory*. 1998;5:467-480.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Süleyman Emre KOCACAN

Doğum Yeri: Samsun

Doğum Tarihi: 07.01.1980

Medeni Hali: Bekâr

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans mezuniyeti Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği, 1998-2002

Yüksek Lisans eğitimi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D. 2003-

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011-

E-posta: suleyman.kocacan@omu.edu.tr