

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

**DENEYSEL EPİLEPSİDE KOLİNERJİK VE NİTRERJİK
MADDELERİN ETKİLEŞİMİ**

DOKTORA TEZİ

Dr. Abdullah Hilmi MARANGOZ

Samsun
Temmuz- 2010

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

**DENEYSEL EPİLEPSİDE KOLİNERJİK VE NİTRERJİK
MADDELERİN ETKİLEŞİMİ**

DOKTORA TEZİ

Dr. Abdullah Hilmi MARANGOZ

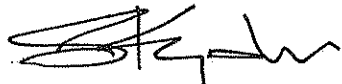
Danışman: Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ

Samsun
Temmuz - 2010


T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından **Fizyoloji** Programında **doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.


Başkan : Prof. Dr. Niyazi TAŞÇI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi


Üye : Prof. Dr. Süleyman KAPLAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi


Üye : Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi


Üye : Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM
Karadeniz Teknik Üniversitesi


Üye : Yrd. Doç. Dr. Mehmet KURT
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tezin Adı : Deneysel Epilepside Kolinerjik ve Nitrerjik Maddelerin Etkileşimi.
Tezi Teslim Eden : Abdullah Hilmi MARANGOZ
Tez Savunma Sınav Tarihi : 03.08.2010
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulu' nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım ve hayatım boyunca çalışma azmi, bilimsel kişiliği, dürüstlüğü ve samimiyeti ile bir babadan daha yakın olarak, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam ve hayat yolunda beraber ısladığımız, yürüdüğümüz biricik babam, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cafer MARANGOZ'a ve biricik annem Ferahnaz MARANGOZ'a tüm ruhumla teşekkür ederim.

Gönülden desteği ve teşviği ile bilimsel tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, tezin incelenme ve düzeltilmesinde büyük katkıları olan ve tüm akademik ve sosyal yaşantımda her açıdan yakın desteğini esirgemeyen tez danışmanım hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a; doktora derslerimde bilimsel inceleme ve eleştirinin inceliklerini edindiğim bir abi ve muhabbet insanı olan hocam Prof. Dr. Erdal AĞAR'a ve her zaman her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Niyazi TAŞCI'ya, Sayın Prof. Dr. Faruk BAĞIRICI'ya teşekkürü bir borç bilirim. Tez çalışmalarımda çok büyük katkısını gördüğüm, bilgi ve kişiliği ile takdir ettiğim Sayın Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM'a, değerli arkadaşım Sayın Doç. Dr. Sinan CANAN'a; dostlukları ve yardımları için Sayın Doç. Dr. Şerif DEMİR ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Seyit ANKARALI'ya; tezin incelenme ve düzeltilmesinde değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Süleyman KAPLAN'a ve şahsında Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına; doktora ve uzmanlık eğitimi almakta olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma; bölüm sekreteri Ayşe KÖSE ve Mehmet ÖZLAN'a, gösterdiği özveriden ve desteklerinden dolayı eşim Zeynep MARANGOZ'a şükranlarımı sunarım.

ÖZET
DENEYSEL EPİLEPSİDE KOLİNERJİK VE NİTRERJİK MADDELERİN
ETKİLEŞİMİ

Abdullah Hilmi MARANGOZ, Doktora Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun, Temmuz, 2010

Epilepsi erişkinlerde inmeden sonra en yaygın olarak görülen önemli bir nörolojik hastalıktır. Asetilkolinin (ACh) ve nitrik oksitin (NO) epilepsideki yeri çalışılmıştır. Herhangi bir epilepsi modelinde muskarinik kolinerjik sistem ile nitrerjik sistem arasındaki etkileşim bilinmemektedir. Sunulan çalışmanın amacı, penisilin modeli deneysel epilepside, nitrerjik sistem ile muskarinik kolinerjik sistemin etkileşimini araştırmaktır.

Deneylerde ağırlıkları ortalama 220 ± 35 gram olan 70 tane Wistar cinsi erişkin erkek sıçan kullanıldı. Bu hayvanlar kontrol (200 IU/1µl penisilin), sodyum nitropurid (SNP) 50 µg/5 µl, N_ω-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) 100 µg/ 5 µl, ACh (250 µg/5 µl, i.c.), atropin (100 ng i.c.), atropin + SNP (100 ng atropin ve 10 dk sonra 50 µg SNP i.c.), atropin + L-NAME (100 ng atropin sülfat ve 100 µg/ 5 µl L-NAME i.c.), L-NAME + ACh (100 µg/ 5 µl L-NAME ve 10 dk sonra 250 µg/5 µl ACh i.c.), ACh + SNP (250 µg/5µl ACh ve 50 µg SNP i.c.) ve Atropin + ACh gruplarına ayrıldı.

Çalışma sonuçlarına göre intrakortikal penisilinden (200 IU / 1 mikro litre) 2–5 dakika sonra ECoG'de epileptiform aktivite başladı.

Penisilinden 30 dakika sonra korteks içine uygulanan NO verici sodyum nitroprussit (SNP, 50 µg) diken frekansının, ilk beş dakika içinde istatistik açıdan çok anlamlı ölçüde azalmasına sebep oldu.

Penisilinden 30 dakika sonra korteks içine verilen 250 µg asetilkolin ilk dakikalarda epileptik deşarjları ve diken frekansını artırdı. Penisilinden 30 dakika sonra korteks içine verilen muskarinik reseptör antagonisti atropin 30 dakika süreyle epileptiform aktiviteyi önemli ölçüde etkilemedi. Atropinden sonra verilen SNP epileptiform aktiviteyi istatistik açıdan önemli ölçüde baskılamaktadır. Spesifik olmayan nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü L-NAME'den 10 dakika sonra verilen asetilkolin diken frekansını anlamlı ölçüde etkilemedi.

Asetilkolin ile SNP birlikte uygulandıklarında 10. dakikadan itibaren deneylerin sonuna kadar, penisilinin oluşturduğu epileptiform aktivite ve diken frekansı istatistik açıdan çok önemli ölçüde baskılandı. Penisilinin oluşturduğu diken yüksekliklerinin sadece asetilkolin + SNP grubunda etkilendiği ve istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde azaldığı tespit edildi. Muskarinik kolinerjik ve nitrejik sistemlerle ilgili diğer uygulamalar ve diğer maddeler diken yüksekliklerini istatistik açıdan önemli sayılabilecek ölçüde etkilemedi.

Sonuç olarak deney şartlarında, asetilkolin tek başına uygulandığında penisilinin oluşturduğu epileptiform aktiviteyi şiddetlendirmekte; fakat bir NO verici olan SNP ile birlikte verilince antikonvulsan etki artmaktadır.

ABSTRACT**INTERACTION OF CHOLINERGIC AND NITRERGIC COMPOUNDS IN THE EXPERIMENTAL EPILEPSY****Abdullah Hilmi MARANGOZ, PhD. Thesis****University of Ondokuz Mayıs Samsun, July, 2010**

Epilepsy is an important neurological disease that is second most common after stroke among adults. The role of acetylcholine (ACh) and nitric oxide (NO) in epilepsy is already known. There is no information about an interaction between cholinergic and nitrenergic systems in an epilepsy model. The aim of this study was to investigate the interaction between muscarinic cholinergic system and nitrenergic system in the experimental model of penicillin epilepsy.

Seventy adult male Wistar rats weighing 220 ± 35 g were used in the experiments. The experimental groups consist of control (200 UI / 1 μ l penicillin), SNP 50 μ g/5 μ l, N_ω-nitro-L- arginine methyl ester (L-NAME) 100 μ g/ 5 μ l, ACh (250 μ g/ 5 μ l i.c.), atropin (100 ng, i.c.), atropin + SNP (100 ng atropine and 10 min later 50 μ g SNP, i.c.), atropin + L-NAME (100 ng atropine sulphate and 100 μ g/ 5 μ l L-NAME, i.c.), L-NAME + ACh (100 μ g/ 5 μ l L-NAME and 10 min later 250 μ g/ 5 μ l ACh, i.c.), ACh + SNP (250 μ g/ 5 μ l ACh and 50 μ g SNP, i.c.) and Atropin + ACh groups.

In this study, epileptiform activity started within 2-5 min following the intracortical injection of penicillin (200 UI / 1 μ l).

Sodium nitroprusside, NO donor, (SNP, 50 μ g) was given intracortically 30 min after penicillin and it significantly reduced the spike frequency within the first five min.

ACh (250 μ g) given intracortically 30 min after penicillin increased spike frequency within a few minutes.

Atropine, an antagonist for muscarinic receptors, was given intracortically 30 min after penicillin and did not significantly affect epileptiform activity for 30 min.

SNP given after atropine significantly suppressed the epileptiform activity.

ACh given 10 min after L-NAME, a nonspecific nitric oxide synthase (NOS) inhibitor, did not have a significant effect on spike frequency.

VII

When ACh and SNP were administered together, penicillin induced epileptiform activity and spike frequency were significantly suppressed from the 10th min onwards.

Amplitudes of the spikes induced by penicillin were significantly reduced in ACh + SNP group while the other compounds related to muscarinic cholinergic and nitrenergic systems did not affect it.

It can be concluded that acetylcholine increases the epileptiform activity induced by penicillin when administered alone while the anticonvulsant effect is increased when it is administered together with NO donor SNP.

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACh: Asetilkolin

ATP: Adenozin trifosfat

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

dk: Dakika

ECoG: Elektrokortikogram

EDRF: Endotel kaynaklı gevşetici faktör

EEG: Elektroensefalogram

eNOS: Entotelyal 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

i.c. : İntrakortikal

i.c.v. : İntraserebroventriküler

ILAE: Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliği

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

IPSP: İnhibitör postsinaptik potansiyel

L-NAME: N_ω-nitro-L-arjinin metil ester

L-NMMA: NG-monometil-L-arjinin

LTD: Uzun süreli depresyon

LTP: Uzun süreli potansiyasyon

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 nitropurusid
TTX: Tetrodotoksin

İÇİNDEKİLER

ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR	VIII
İÇİNDEKİLER	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Beyin Korteksi	7
2.1. 1. Beyin Korteksinin Tabakaları	7
2.2. Elektroensefalogram (EEG)	9
2.2.1. Elektroensefalogram Dalgalarının Oluşumu	11
2.2.2. EEG'nin Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi.....	12
2.2.3. EEG'nin Klinikte Kullanımı	14
2.2.4. EEG Dalgaları	15
I- Frekans Ve Amplitüdlerine Göre Beyin Dalgaları.....	17
a) Alfa Dalgaları.....	17
b) Beta Dalgaları.....	18
c) Teta Dalgaları.....	18
d) DeltaDalgaları.....	19
e) Kappa Dalgaları.....	19
f) Lamda Dalgaları.....	19
g) Mü Dalgaları.....	19
h) Gama Dalgaları.....	19
2.3. Epilepsi ve Tanımı.....	20
2.3.1. Epilepsinin Oluşumu (Epileptogenez).....	21
2.3.2. Nöbetlerin Sebepleri	22
2.3.3. Nöbet ve Epilepsinin Sınıflandırılması	22
I- Parsiyel Nöbetler.....	25
A) Basit Parsiyel Nöbetler.....	25
B) Kompleks Parsiyel Nöbetler	26
II- Jeneralize Nöbetler.....	27
2.3.4. ILEA'ya Göre Epilepsi ve Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması.....	30

I) İdiyopatik Epilepsiler	30
II) Semptomatik Epilepsiler	30
III) Kriptojenik Epilepsiler	31
2.3.5. Epilepside EEG'nin Kullanımı	31
2.3.6. Deneysel Epilepsi Modelleri	33
2.4. Asetilkolin ve Kolinerjik Reseptörler	39
2.4.1. Asetilkolin (ACh)'in Sentezi	39
2.4.2. Asetilkolin Hücreleri	42
2.4.3. Kolinerjik Reseptörler	43
2.4.4. Asetilkolinin İnaktivasyonu	47
I- Asetilkolinin Davranışa Etkileri	47
2.5. Nitrik Oksit	48
2.5.1. Nitrik Oksitin Biyosentezi.....	49
2.5.2. Nitrik Oksitin Etkileri.....	49
2.5.3. Nitrik Oksitin Nörotoksik Etkileri	51
2.5.4. Nitrik Oksit ve Epilepsi.....	52
2.5.5. Nitrik Oksitin Çeşitleri ve Etki Şekli	54
3. MATERYAL VE METOD	56
3.1. Deney Hayvanları	56
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri	56
3.3. Deney Grupları	58
3.4. Cerrahi İşlem	59
3.5. Elektrofizyolojik Kayıt İşlemi	59
3.6. Enjeksiyonlar.....	62
3.7. İstatistiksel Analiz	62
4. BULGULAR	64
4.1. Grupların Spike Frekansı Açısından Karşılaştırılması	64
4.1.1. Penisilin Verilmesinden Sonraki İlk 30 Dakikalık Bölümün Spike Frekansı Açısından Karşılaştırılması	64
4.1.2. Nitrik Oksitin Spike Frekansına Etkisi	64
a) SNP'nin Etkisi.....	65
b) L-NAME'in Etkisi.....	65

4.1.3. Kolinerjik Sistemin Spike Frekansına Etkisi	65
a) Asetilkolinin Etkisi.....	65
b) Atropinin Etkisi.....	66
4.1.4 Nitrik Oksit ve Kolinerjik Sistemin Etkileşiminin Spike Frekansına Etkisi.....	66
a) Muskarinik Blokajda Nitrik Oksitin Etkisi.....	66
b) Nitrik Oksitin Eksikliğinde Asetilkolinin Rolü.....	66
c) Asetilkolin ve Nitrik Oksitin Birlikte Etkileri.....	66
d) Asetilkolin ve Nitrik Oksitin İnhibisyonunun Etkileri.....	67
4.2. Grupların Spike Amplitüdü Açısından Karşılaştırılması	73
4.2.1. Penisilin Verilmesinden Sonraki İlk 30 Dakikalık Bölümün Spike Amplitüdü Açısından Karşılaştırılması	73
4.2.2. Nitrik Oksitin Spike Amplitüdüne Etkisi	73
4.2.3. Asetilkolinin Spike Amplitüdüne Etkisi.....	73
4.2.4. Nitrik Oksit ve Asetilkolin Etkileşiminin Spike Amplitüdüne Etkisi.....	73
a) Muskarinik Blokajda Nitrik Oksitin Etkisi.....	73
b) Nitrik Oksitin Eksikliğinde Asetilkolinin Rolü.....	74
c) Asetilkolin ve Nitrik Oksitin Birlikte Etkileri.....	74
d) Asetilkolin ve Nitrik Oksitin İnhibisyonunun Etkileri.....	74
5. TARTIŞMA	78
5.1. Penisilin İle Oluşturulan Akut Fokal Nöbetler	79
5.2. Kedide Sistemik Penisilin Petit Mal Nöbete Benzeyen Bir Tablo Oluşturur....	80
5.3. Kullanılan Maddelerin Epileptiform Aktiviteye Etkileri	80
5.3.1. Korteks İçine Verilen Penisilin Etkileri	80
5.3.2. Nitrerjik Sistemin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	81
5.3.3. Muskarinik Kolinerjik Sistemin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	83
5.3.4. Atropinin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	84
5.4. İki Sistem Arasındaki Etkileşimin Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	85
5.4.1. Muskarinik Blokaj	85
5.4.2. Nitrerjik Blokaj	85
5.4.3. Asetilkolin + SNP'nin Etkileri	86
5.4.4. Atropin + L-NAME'nin Etkisi	87

5.5. Diken Amplitüdleri	87
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	88
KAYNAKLAR	89
ÖZGEÇMİŞ	101

1.GİRİŞ

Epileptik nöbetler insanların yaklaşık %1'inde görülmektedir. Bazı hastalarda nöbetler mevcut ilaçlarla kontrol altına alınamamaktadır. Halen uygulanan antiepileptiklere dirençli vakaların oranı % 20-30'u bulmaktadır. Bu nedenle, deneysel modeller kullanılarak hem daha rasyonel bir tedavi yolu aranmakta hem de epilepsinin ve epileptogenezin fizyopatolojik temelleri hakkında daha ileri bilgiler elde edilmektedir (Lösher ve Schmidt, 1994, Marangoz, 1997). Kortekste bulunan bir sinir hücresi topluluğunun anormal, aşırı ve aynı anda (senkron) deşarj yapmaları sonucu epileptik nöbetler görülür. Nöbetler tekrarlıyorsa epilepsiden söz edilir. Epilepsi tek bir hastalık değil, nöbetlerle ve diğer klinik özellikleriyle tanımlanan nörolojik hastalıklar grubudur (Fisher, 1989; Marangoz, 1997). Normal nöronal devrelerin aşırı uyarılabilir devrelere dönüşmelerine yol açan olaylar dizisine de epileptogenez adı verilir.

Antibiyotiklerin epileptiform aktivite oluşturduklarını gösteren çok sayıda *in vivo* (Gutnick ve ark., 1976) ve *in vitro* (Grondahl ve Langmoen, 1993) çalışmalar vardır. Antibiyotikler içinde, çözünürlüğü daha yüksek olduğundan penisilin sodyum ve potasyum tuzları tercih edilir. Deneysel epilepsinin oldukça kullanışlı ve ucuz modellerinden birisi de penisilin modelidir. Penisilin konvulsan özelliği 1945 yılından beri bilinmektedir (Walker ve Johnson, 1945).

1980 yılında asetilkolinin, izole damarlarda genişlemeye sebep olduğu, ancak damar endoteli çıkarıldığında bu etkinin görülmediği bulundu (Furchgott ve Zawadzki, 1980). Daha sonra asetilkolinin uyardığı endotel hücrelerinden endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) denen bir maddenin salgılanarak damarları genişlettiği saptandı. 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).

Nitrik oksit sinir sistemiyle ilgili çok sayıda fizyolojik ve patolojik olayda rol oynayan, hücreden hücreye serbestçe yayılabilen, yarı ömrü kısa, gaz yapıda bir hücre içi habercidir. NO bir aminoasit olan L-arjininden meydana gelir. Reaksiyonu nitrik oksit sentaz enzimi (NOS) ve kofaktörler katalizler. NOS enzimini, hücre içi kalsiyum seviyesinin geçici olarak yükselmesi aktifler. NOS'un üç izoformu, nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve inducible (iNOS) iyi bilinmektedir. İlk iki form kalsiyuma bağımlıdır; üçüncü form ise kalsiyuma bağımlı değildir. NO, hedef hücrelerde

eriyeblen guanllil siklaz (GC) enzimini aktifler ve bu enzim siklik guanozin monofosfat (cGMP) miktarını artırır veya demir ihtiva eden proteinlerle etkileşir. Etkilediği önemli canlılık olayları arasında sinaptik plastisite, öğrenme, solunumun ve doku kan akımının düzenlenmesi, bağışıklık ve hücreler arası bilgi iletimi sayılabilir. Nitrik oksit beyindeki tüm hücrelerde, nöronlar, glia hücreleri ve endotel hücrelerinde sentezlenmektedir (Garthwaite, 1991; Griffith ve, Stuehr, 1995; Marangoz, 1996; Bredt, 1999).

Nitrik oksitin hem prokonvulsan (Mollace ve ark., 1991) hem de antikonvulsan (Marangoz ve ark., 1994; Marangoz , 1996; Marangoz ve Bağırıcı, 2001) olduğunu iddia eden çok sayıda çalışma bulunmakta ve yeni araştırmaların bu konuya açıklık getirmesi beklenmektedir. Sıçanda intraserebroventriküler (i.c.v.) N-metil D-aspartat (NMDA)'ın subkonvulsiv dozundan (0,5 mikrogram) bir dakika önce lateral ventriküle verilen NO'nun ön maddesi L-arjinin, elektrokortikogramda (ECoG) 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 etkisiz kalmıştır (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 N_ω-Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) verildiğinde ise L-arjininin prokonvulsan etkisinin kaybolduğunu buldular (De Sarro ve ark., 1993). Kainik asit (10 mg/kg, s.c) verilen sıçan beyinde NO üretimi araştırılmış ve üretimin temporal korteks ile amigdalada 6 kat, korteksin diğer kısımlarında ise 12 kat artış gösterdiği; önceden özel bir NOS inhibitörü olan 7-nitroindazol (7-NI) verildiğinde, kainik asitin oluşturduğu NO üretimi ve epileptiform aktivitenin azaldığı bulunmuştur (Mülsch ve ark., 1994). Deneysel epilepside NO üretiminin arttığını gösteren başka çalışmaları da vardır (Marangoz, 1996; Kaputlu ve Uzbay, 1997; Gupta ve Dettbarn, 2003; Kato ve ark., 2005). Bu çalışmalarda NO'nun prokonvulsan olduğu ileri sürülmüştür.

Nitrenjrik sistemin antikonvulsif olduğunu gösteren çalışma sayısı da oldukça fazladır (Buisson ve ark., 1993; Marangoz ve ark., 1994; Marangoz ve Bağırıcı, 2001; Canan, 2004; Yıldırım, 2005; Ayyıldız ve ark., 2007; Yang ve Cox, 2007; Hrnčić ve ark., 2010). 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; Bagetta ve ark., 1995; Moggio ve ark., 1995; Rigaud-Monnet ve ark., 1995). Anestezi altındaki sıçanda beyin korteksine verilen 400-500 ünite penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi, bir NO salıcı olan sodyum nitroprussit (SNP) önemli ölçüde baskılamış; Guanilat siklaz 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 ihtiva etmektedir. Ancak bunlardan çok az bir kısmı kullanılan deneysel modele, model oluştururken kullanılan konvulsan maddenin dozuna ve nihayet NO vericiler ile NOS inhibitörlerinin dozuna bağlı olarak nitrik oksitin bazı deneysel şartlarda prokonvulsan, diğer deneysel şartlarda da antikonvulsan etki gösterebileceğini bildirmektedir (Del-Bel ve ark., 1997; Paul ve Ekambaram, 2005; Itoh ve Watanabe, 2009).

Asetilkolin (ACh) merkez sinir sisteminin en önemli nörotransmitterlerinden birisidir. ACh öğrenme ve bellek gibi fizyolojik ve epilepsi dâhil birçok patolojik olayda rol oynamaktadır (Decker ve McGaugh, 1991; Rasmusson, 2000).

Asetilkolin reseptörleri nikotinik ve muskarinik diye iki büyük gruba ayrılır. Muskarinik grupta beş ayrı alt tip reseptör (M1-M5) olduğu bilinmektedir. M1, M3 ve M5 alt tiplerinin eksitator sinaptik iletiye, M2 ve M4 alt tiplerinin ise inhibitör sinaptik iletiye aracılık ettikleri saptanmıştır (McKinney ve Coyle, 1991). Pilokarpinin yabani farelerde epileptik nöbet oluşturduğu fakat M1 reseptörünü ihtiva etmeyen farelerde nöbet oluşturmadığı bulunmuştur (Hamilton ve ark., 1997). Ayrıca M2-M5 reseptörlerinin bulunmaması pilokarpinin oluşturduğu epileptik nöbetleri etkilememiştir (Bymaster ve ark., 2003). Özetlenen bulgular, en azından bazı epileptik nöbetler ile M1 reseptörleri arasında ilişki olduğunu göstermektedir (Bymaster ve ark., 2003).

Deneysel epilepsinin önemli modellerinden birisi muskarinik reseptör agonisti olan pilokarpinle oluşturulmaktadır (Honchar ve ark., 1983; Turski ve ark., 1983).

Pilokarpinden (parasempatomimetik) önce verilen atropin (parasempatolitik) oluşacak epileptiform aktiviteyi önlemektedir (Cavalheiro ve ark., 1994). Diğer taraftan, asetilkolinin merkez sinir sisteminde eksitatör bir etki gösterdiği öteden beri bilinmektedir (Krnjevic ve ark., 1971; Echlin, 1974; Krnjevic, 2004). Kortikal piramidal hücrelerin bulunduğu ortama verilen ACh hücrelerin uyarılabilirliğini artırmıştır (McCormick ve Prince, 1985). Asetilkolin, muskarinik reseptörler üzerinden hipokampus piramidal nöronlarında saatlerce süren deşarja yol açmıştır (Bernardo ve Prince, 1982). Muskarinik asetilkolin reseptör sayısının, tutuşma modeli epilepsi (MacNamara, 1978) ve genetik modeli epilepside (Liles ve ark., 1986) azaldığı bulunmuştur. Korteksin temel kolinerjik akson kaynağı olan bazal nukleusa lokalize bir lezyon, genetik olarak epilepsiye meyilli sıçanlarda epileptiform aktiviteyi baskılamıştır (Danover ve ark., 1994). Ayrıca skopolamin, biperiden ve atropin gibi antikolinerjik maddelerin de epileptiform aktivite gösterdiklerine dair bulgular vardır (Tan ve ark., 1978).

Muskarinik kolinerjik sistemin epilepside rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. (Minviella ve ark., 1953; Bagri ve ark., 1999; Eşkazan ve ark., 1999; Peterson ve ar., 2000; Potier ve Psarropoulou, 2001; Martin ve ark., 2005). Sıçanda periakvaduktal gri maddeye (PAG) verilen muskarinik reseptör agonisti karbakol epileptiform aktivite oluşturmuş; karbakoldan bir dakika önce verilen atropin nöbet aktivitesini tamamen durdurmuştur (Peterson ve ark., 2000). Endojen ACh gelişmemiş sıçan korteksinde epileptogenezi uyarmakta, muskarinik reseptör antagonisti atropin bu etkiyi bloklamaktadır (Potier ve Psarropoulou, 2001). Uyanık sıçanda somatomotor kortekse verilen gama aminobutirik asitin A reseptörü (GABA_A) antagonisti pikrotoksin epileptiform aktivite oluşturmuş; pikrotoksin 10 dakika önce verilen 10 mikrogram atropin bört sayısını % 53 oranında artırmıştır. Atropin dozu 1 mikro gram iken önemli bir etki saptanmamış, ancak doz 20 mikro grama çıkarıldığında bört sayısında % 35,75 oranında azalma görülmüştür (Montagne-Clavel ve Olivéras, 1997).

Asetilkolinin ve kolinomimetik maddelerin, vasküler endotelde olduğu gibi, sıçan omurilik dilimlerinde de nitrik oksit sentezini uyardıkları ve bir kısım etkilerini bu yolla gösterdikleri tespit edilmiştir (Xu ve ark., 1996).

Periferik yapılarda kolinerjik sistem ile nitrejik sistem arasındaki etkileşme önemli ölçüde araştırılmıştır (Sartori ve ark 2005). Asetilkolinin aorta endotelindeki M3 muskarinik reseptörleri etkileyerek NO salgısını artırdığı ve bu yolla vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir (Khurana ve ark., 2004). Sağlıklı insanlardan elde edilen bulguya göre, deneklere verilen NOS inhibitörü *NG* -monomethyl-L-arginine (L-NMMA), 15 dakika süreyle dakikada 0.5 mg/kg) ortalama arter basıncını ve kasta vasküler direnci artırmıştır. Ancak L-NMMA atropinle birlikte verilince ortalama arter basıncı üç kat, kas vasküler direnci ise 2 kat daha fazla artmıştır (Lepori ve ark., 2001). Bu bulgu insanda kolinerjik vazodilatasyonun önemini göstermektedir. Nitrik oksit, kobay ince barsağı miyenterik nöronlarında asetilkolinin bazal salgısını, guanilil siklaz ve guanozin monofosfat (GMP) üzerinden (onu aktifleyerek) artırırken, elektriksel uyarılara yani depolarizasyona yanıt olarak salgılanan ACh miktarını, cGMP ve GMP ile ilgisi olmayan bir presinaptik yolla azaltmıştır (Hebeib ve Kilbinger, 1996). Araştırmacılar daha sonraki bir çalışmalarında elektriksel uyarılmaya yanıt olarak salgılanan ACh miktarındaki azalmanın da cGMP üzerinden olabileceği sonucuna varmışlardır (Hebeib ve Kilbinger, 1999). Bu bulgular NO'nun miyenterik pleksusta kolinerjik iletiyi düzenlediğini göstermektedir. Dışarıdan özofagus sfinkterine verilen ACh sfinkterde doza bağlı kasılmaya yol açmış, nitrik oksitin bu etkiyi blokladığı gözlenmiş ve bu sonuç alt özofagus sfinkterindeki kolinerjik etkinin nitrejik sistemin kontrolünde olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Cellek ve Moncada, 1997). Asetilkolin agonisti karbakol muskarinik reseptörleri etkileyerek, hamster ovaryum hücrelerinde hücre içi kalsiyum düzeyini yükseltmiş, buna bağlı olarak NO üretimi artmıştır. Araşidonik asit kalsiyum mobilizasyonunu önleyerek NO üretimindeki bu artışı baskılamıştır (Linden ve el-Fakahany, 2002).

Otonom sinir sisteminde ve merkez sinir sistemiyle ilgili bazı olaylarda ACh ile NO arasındaki etkileşimi konu alan çalışmalar vardır. Ancak özellikle epilepside asetilkolin ile nitrik oksit arasındaki etkileşimin nasıl olduğu bilinmemektedir. Salamandra retinasının GABA'erjik amakrin hücrelerinde muskarinik reseptörlerin aktivasyonu NO üretimini uyarır, oluşan NO, cGMP miktarını artırır ve o da GABA salgılatır (Cimini ve ark., 2008).

Fare striatumunda NMDA ile perfüzyonun ACh salgısını iki kat artırdığı, eNOS'u olmayan farelerde bu etkinin azaldığı ve nNOS'u olmayan farelerde ise

NMDA'nın ACh salgısını etkilemediği bulunmuştur (Buchholzer ve Klein, 2002). Bu bulgu NO'nun ACh salgısını artırdığı anlamına gelir.

Epileptiform aktivite gibi, beyin korteksini ve merkez sinir sistemini ilgilendiren ve özellikle insan sağlığını etkileyen bir olayda, merkez ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunan, çok çeşitli fizyolojik ve patolojik olayda rol oynayan bu iki maddenin (ACh ve NO) karşılıklı davranışı için üç ihtimal olabilir. Bunlar birbirinin etkisini direkt veya dolaylı yoldan azaltmak; direkt veya ara yollar üzerinden artırmak veya birbirinden etkilenmemek diye özetlenebilir. Bu ihtimallerden hangisinin veya hangilerinin geçerli olduğu bilinmemektedir. Yani bu önemli konu, sunulan çalışmaya kadar araştırılmamıştır.

Yukarıda sıralanan bilgi ve bulgular deneysel epilepside nitrik oksit ile asetilkolin arasında bir etkileşimin olması gerektiğini düşündürmektedir. Sunulan çalışmanın amacı, henüz araştırılmamış olan bu konuyu penisilin modeli deneysel epilepside ele almak ve nitrejik sistem ile muskarinik kolinerjik sistemin etkileşimini tespit etmek, epileptogenezin temel mekanizmalarını daha ileri ölçüde aydınlatmak ve nihayet klinik çalışmalara ışık tutmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Korteksi

Neokorteks olarak da isimlendirilen, girusları açıldığında yaklaşık 40x100 cm'lik bir alanı kaplayacak büyüklükte olabilen, tahminen 10-30 milyar civarında nöron ve beş katı glial hücre içeren, ileri derecede organize bağlantıları olan insan beyin korteksi; beyni çevreleyen ince bir tabaka ve sinir sisteminin en büyük bölümüdür. İnsan beynini, diğer omurgalıların beyninden ayıran en önemli fark korteksin bu kadar geniş olmasıdır. Beyin korteksi; hareketlerin tasarımı ve yönetilmesi, duyuvarın algılanması, analizi ve yorumu, düşünme ve düşüncenin şekillendirilmesi, iç dengenin korunması, hafızanın oluşumu, birçok verilerin değerlendirilerek planlama ve karar verilmesi, ifade kabiliyeti, şuur ve farkındalık gibi yüksek beyin faaliyetleri gibi işlevleri olan, insanı fonksiyonel açıdan diğer memelilerden üstün kılan en üst kontrol noktasıdır. (Ropper ve Brown, 2006; Purves ve ark.,2001)

Kortekste, birbirine benzeyen ve benzer işlev gördüğü varsayılan nöronlar arasında trilyonlarca bağlantı noktası vardır. Bu bağlantılar arasındaki sonsuz değişkenlik potansiyeli; insan davranış farklılığı, hafızanın işlevliği ve zekasının ifadesinde rol oynayabilir.

Kalınlığı yaklaşık 1-5 mm arasında olabilen bu tabakaya beynin gri maddesi de denir. İnsan fetüsünde 28. haftadan itibaren ayırt edilebilen beyin korteksi, pia yüzeyinden subkortikal beyaz cevhere kadar, alta doğru farklı tabakalara ayrılır. (Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989). Neokorteks, genel olarak hücreler, dentritler ve bazı aksonları içeren 6 tabakadan oluşur.

2.1. 1. Beyin Korteksinin Tabakaları

Beyin korteksi hücre tabakaları şeklinde organize olmuştur. Beyin korteksinde, dış yüzeyden beyaz cevhere doğru sıralanan 6 tabaka, tüm beyin kabuğu boyunca korunsa da; tabakaların bazıları alt tabakalara bölünerek bölgeler arasında bazı farklılıklar oluşabilmektedir. (Shepherd, 1998).

I- Moleküler Tabaka: Pia materin hemen altında, yaklaşık 250 µm kalınlığındadır. Hücreleri küçük ve hücre yoğunluğu diğer tabakalara göre daha azdır. II. III. ve IV. tabakalarda bulunan piramidal hücrelerin dikey dendritlerinin son kısımları ve bir kısım akson uçları bu tabakada sonlanır. Nadiren akson ve dendritler arasında seyrek halde Cajal'ın horizontal hücreleri ve yıldız hücreleri dağınık olarak

bulunmaktadır. Moleküler tabaka esas itibariyle korteksin sinaptik bir alanıdır (Marangoz, 1978; Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989).

II- Dış Granüler Hücre Tabakası: Hücrelerin şekli piramidal olduğundan, küçük piramidal hücre tabakası da denir. I. tabakaya göre daha büyük ve yoğun hücreler içerir. Yıldız hücreleri de bu tabakada bulunurlar. Dikey dendritler bu tabakadan çıkarak moleküler tabakada sonlanırlar. Bu tabakada ki aksonlar hücrenin tabanından çıkıp; çok az kısmı beyaz cevhere ulaşırsa, genellikle V. ve VI. tabakalarda sonlanırlar.

Rekürrent kollateraller (geri dönen yan dallar) ve assosiasyon (birleştirici) lifler ve IV. tabakada ki granüler hücre ve bazı piramidal hücrelerin aksonları da bu tabakada sonlanırlar. (Barr ve Kiernan, 1988).

III- Dış Piramidal Hücre Tabakası: Dış granüler tabakanın devamı niteliğinde olduğundan ayırt edilmesi zordur. Piramidal hücrelerin bu tabaka da daha büyük çaplı olması önemli bir özelliktir. Hücrelerin tepe bölgeleri beyin kabuğu yüzeyine doğru yönelmiştir. Tepe (apikal) dendritleri, I. tabakanın sinaptik alanlarına doğru giderler. Yatay dendritler aynı tabaka içinde kolonlar arasında bir uzanım gösterirler. Tabakanın alt kısmında ki hücreler talamustan gelen spesifik girişleri alırlar. Alt tabakalardan gelen bazı aksonlar da bu tabakada sinaps yaparlar. III. tabakadan çıkan götürücü liflerin bir kısmı V ve VI. tabakalarda sonlanırken, diğerleri subkortikal yapılara ve diğer kortikal bölgelere 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. Üst kısımlara giden aksonlar I ve II. tabakalarda, alt kısımlara giden aksonlar V. ve VI. tabakalarda sonlanırlar. Dendritleri aynı tabakada dallanarak dağılır. Talamo-kortikal afferentlerden büyük bir çoğunluğu bu hücrelerin üzerinde sonlanır. Bu tabakada bulunan diğer hücre tipi yıldızlı hücrelerdir. Yıldızlı (stellate) hücrelerin dendritleri aynı tabaka içinde dallanma gösterir. Aksonları ise III. tabakaya çıkarak burada sonlanırlar. Yıldızlı hücrelerin kısa aksonları V. ve VI. tabakalardaki hücrelerin bu tabakaya uzattığı ve bu tabakanın içinden geçen dendritler ile sinaps yaparlar.

Serebral kortekste ana aferent (girişleri alan) esas bölge, bu IV. tabakadır. IV. tabaka, presantral grupta bulunan motor alanlarda gelişmediğinden bu bölgelere “agranüler korteks” adı verilmektedir. (Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989).

V- İç (Dev) Piramidal Hücre Tabakası: Betz'in dev piramidal hücreleri de dahil olmak üzere, esas olarak büyük piramidal hücrelerden oluşur. Tabaka içindeki tüm hücreler büyük değildirler. Büyük piramidal hücrelerin dikey dendritik dalları I. tabakaya kadar yükselerek orada geniş bir dallanma gösterirler (Barr ve Kiernan, 1988). Hücrelerin tabanından çıkan uzun eferent akson ya korteks altı merkezlere uzanır (projection) ya da aynı ve karşı taraf beyin kabuğunda bulunan diğer merkezlere (asosiasyon ve komisural uzantılar) gider.

Omuriliğe inen liflerin çoğunluğu bu tabaka kaynaklı ve bunların büyük bir bölümünde medulladaki piramidal bölgeden geçer (Coulter ve ark., 1976; Miller, 1987). Bu aksonların oluşturduğu rekürrent kollateraller geriye doğru dönüp III., II. ve I. tabakalarda sonlanırlar.

Korteksin ana eferentleri, V ve VI. tabakalardır. Yıldız ve Martinotti hücreleri de bu tabakada bulunurlar. Piramidal yolu oluşturan aksonların hücreleri daha çok bu tabakada bulunur. (Barr ve Kiernan, 1988; Şekil 1).

VI- İğsi (Fusiform) Hücre Tabakası: Hücreler iğ şeklinde ve dendritleri hücrenin bir veya her iki ucundan çıkıp, hücreyi terk ettikten sonra dallanırlar. Bazıları hiç dallanmadan birinci tabakaya kadar uzanır. Genelde V. tabakayı geçmez. Akson çoğunlukla korteksi terk eder ve korteksten ayrılmadan önce rekürrent kollateraller verir. Bu tabakanın içte kalan VIb kısmı ak madde ile kaynaşmış durumdadır. (Marangoz, 1978). V ve VI. tabakaların filogenetik olarak, yüzeyel tabakalardan daha eskidirler (Barr ve Kiernan, 1988).

Kortikal tabakalar da bulunan en yoğun hücre tipi aksonları kortekste dallanan kısa aksonlu nöronlardır. Bu kısa aksonlu hücrelerin, uzun aksonlu hücrelere oranla sayıları artmış ve insan beyninde maksimum miktara ulaşmıştır. Kısa aksonlu hücrelerin başlıcaları Golgi Tip-II, Martinotti ve I. tabakada bulunan Cajal'in horizontal hücreleridir (Mountcastle ve Poggio, 1974).

2.2. Elektroensefalogram (EEG)

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

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

Peroperatif beyin korteksinin yüzeyinden makroelektrotlarla alınan kayıtlara elektrokortikografi denir. Büyük hücre gruplarının aktivitelerinin kaydedilmesiyle insanda uyku-uyanıklık, rüya ve epilepsi gibi olaylar üzerinde araştırmalar yapılabilir. Elde edilen kayıtlar, nörolojik hastalıkların teşhisinde kullanılabilir.

Saçlı deriden kaydedilen kaba potansiyellerin çoğunluğunu dikine olarak yerleşen piramidal hücrelerin, aynı anda aktivasyonları (senkronize) sonucu oluşan, postsinaptik potansiyeller meydana getirir. Bu potansiyellerin oluşarak, cebirsel toplama tabii tutulması ile hücre dışı alandan geçen akım EEG potansiyellerini doğurur. Kaba potansiyellerin gerçek şekli ve biçimi postsinaptik potansiyellerin yerine ve şekline bağlıdır. Kaba potansiyellerin nöronal temellerini anlamak için hem anatomik yollar hem de hücre dışı akım hakkında bilgi sahibi olmak gerekir. Kortikal spontan aktivite, talamus ve mezensefalondaki retiküler formasyondan etkilenir ve senkronize edilir.

Kortikal piramidal hücreler birbirine paralel ve dendritleri korteks yüzeyine dik olarak uzanır. Bu nedenle, dendritler üzerinde oluşan bir sinaptik potansiyel pek azalma göstermez. Çünkü kaynak ve giriş bölgeleri de, korteks yüzeyine dik olarak yerleşmişlerdir. Glia hücrelerinde böyle bir yerleşim şekli görülmez. Bundan dolayı glia hücrelerinin EEG'ye katkısı, muhtemelen önemli değildir. Glia hücrelerinin potasyum tamponlama görevi iyi değilse, epileptiform aktiviteye zemin hazırlanmış olur.

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

2.2.1. Elektroensefalogram Dalgalarının Oluşumu

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

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

Hücre dışı potansiyelleri incelemek için, önce çok küçük olan hücre dışı direnç ele alınır. Hücre dışı kayıta, kaydedilen voltajı, sadece hücre dışı direnç etkiler. Hücre içinde kaydedilen potansiyeller milivoltajla ifade edilecek biçimde büyük, hücre dışından kaydedilen potansiyeller mikro voltajla ifade edilecek kadar küçüktür. Bunun sebebi, membrandan içeri doğru geçen bir akım membran potansiyelini daha fazla değiştirir. Geniş ifadesiyle; belli bir akım, (*IEPSP*) membranın direncine (R_m) karşı aktığında, bunun membran potansiyelinde meydana getireceği değişiklik (V_m); aynı akımın hücre dışı ortamdaki dirence karşı akmasıyla, membran potansiyelinde meydana getireceği değişiklikten çok daha fazladır. Ohm kanunu kullanılarak hücre içinden ve hücre dışından kaydedilen potansiyeller arasındaki voltaj frekansı hesap edilebilir. Uyarıcı postsinaptik potansiyelin doğurduğu akım devrenin her tarafında, yani membranda ve hücre dışı ortamda aynıdır. O halde, hücre içinden yazdırılan uyarıcı postsinaptik potansiyelin 5mV olduğu kabul edilirse, o zaman hücrenin hemen dışından kaydedilecek hücre dışı sinyalin yüksekliği 2,5 μ V kadar olacaktır (Kandel ve ark. 2000).

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

Hücre dışı elektrot tarafından yazılan bir sinyal, aslında elektroda en yakın nöronlara aittir. Uzak nöronlar, bu potansiyele çok az katkı sağlarlar. Aktivite odağından elektrot uzaklaştırıldıkça, kaydedilen potansiyelin yüksekliği azalır. Yükseklikteki bu azalma, uzaklığın kareköküyle orantılıdır. Hücre dışından kaydedilen

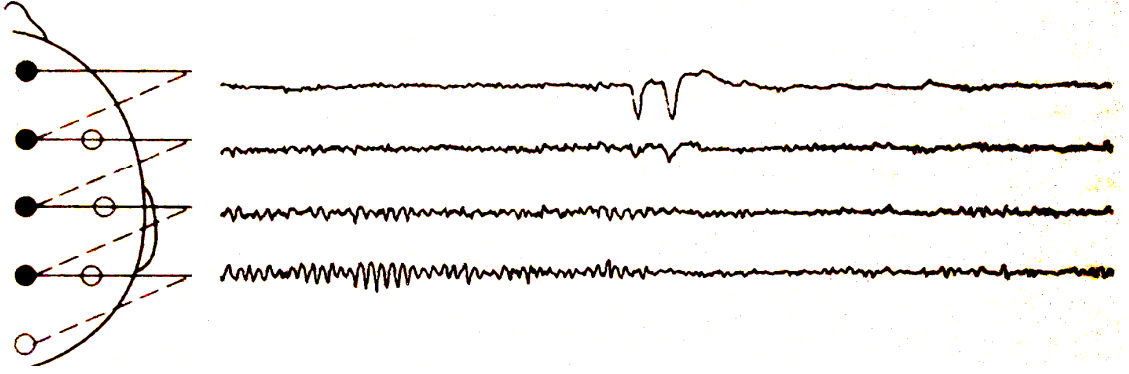
potansiyellerin daha küçük olmasının bir sebebi olarak, hücre dışı ortamdaki direncin düşük olması belirtilmişti. İkinci sebebi ise, elektrotun hücreden uzaklaşmasıyla, potansiyel yüksekliğinin hızlı bir şekilde düşmesidir.

Makro elektrotlarla tek nöron aktivitesi yazdırılmadığından; aktif nöronlardan uzakta olan makro elektrotlarla kayıt alınırken, ekstraselüler potansiyellerin küçük olması ciddi bir problem oluşturur. Bununla birlikte, saçlı deriden alınan kayıtlar büyük nöron topluluklarına ait aktivitenin cebirsel toplamını ifade etmektedir. Talamustan kortekse giren bilgi, kortekste binlerce nöronun aynı anda (senkron) aktivite göstermesine sebep olur. Bu durum başlangıçta uyarıcı sinapsların bulunduğu derin tabakalarda giriş, yüzey tabakalarında ise kaynak odaklarını meydana getirir. Yani kaynak, saçlı derideki kaydedici elektrotlara daha yakındır. Fakat, daha sonra giriş ile kaynağın durumu ve yeri değişir. Hücre dışı kayıtlarda pozitif potansiyeli alta doğru sapsmış olarak göstermek gelenektir. Bundan dolayı korteksin derin tabakalarındaki uyarıcı postsinaptik potansiyelleri, EEG kayıtlarında aşağı doğru sapsmış olarak görmekteyiz. Bunun aksine, hücre içi kayıtlarda pozitif potansiyeller üste doğru sapan dalgalarıdır. Uyarıcı sinaps korteksin yüzey tabakalarında bulunduğu zaman, elde edilen elektrik sinyalinin şekli farklı olur. Zıt taraftaki korteksten korpus kallozum yoluyla gelen aksonlar, II. ve III. tabakalarda sonlanır. Burada giriş kaydedici elektroda yakındır ve potansiyel yukarı doğru sapsma göstermiştir (Kandel ve ark., 2000).

2.2.2. EEG'nin Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi

Kayıt alanına yerleştirilen aktif elektrot ve potansiyeli sıfır olarak kabul edilen uzak bir bölgeye (kulak memesi gibi) yerleştirilen ikinci bir elektrot (referans veya indifferent elektrot) yardımı ile EEG kaydı yapılır. Bütün kayıtlarda aktif ile referans elektrot arası potansiyel farkı (monopolar kayıt) veya iki aktif elektrot arası potansiyel farkı (bipolar kayıt) yazdırılır. (Kandel ve ark., 2000;

Klinikte, çapları 0.5 mm'lik, gümüş-gümüş klorid olan aktif elektrotlar özel jel ile saçlı deriye tutturulur. Bir elektroensefalograf, skalpte birçok alandan aynı anda kayıt yapabilen 8-24 veya daha fazla yükseltici üniteye sahiptir. Standart akış hızı 3 cm/sn olan kağıt üzerinde, 0.5-30 Hz (bir saniyedeki döngü sayısı) frekans aralığında beyin aktivite dalgaları kaydedilir. Günümüzde sinyaller dijital olarak bilgisayar ekranına aktarılır. EEG aslında voltaja karşı zaman grafidir. Çok sayıda paralel, dalgalı çizgiler olarak kaydedilir. (Ropper ve Brown, 2006; Şekil 1)



Şekil 1. Normal alfa (9-10 /sn) aktivitesi posteriordadır. (alt kanal). En üst kanalda göz kırpmaya artefaktı vardır. Gözlerin açılması ile alfa ritminde azalma izlenmektedir (Ropper, 2006)

Saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin çoğu piramidal hücrelerdeki toplam sinaptik potansiyellerin ekstrasellüler akımlarla ilişkisinin sonucudur. Eski tip EEG aletlerinde kayıt kağıda yapılır ve parametreler değiştirilemezdi. Halbuki, günümüzde kullanılan digital EEG cihazları; sayısallaştırılmış dalga formlarını bilgisayar ekranında gösterir, daha fazla kanal sayısına imkan verir. Böylece amplitüd ve diğer parametreler her olgu ve bulgu için yeniden ayarlanarak, en sağlıklı bilginin sağlanıp, sonuçların yorumlanmasında birçok avantajlar elde edilir.

EEG çekimi, hasta genelde gözleri kapalı rahat otururken veya yatarken yapılır. İstirahat kaydı dışında;

1. Hiperventilasyon; hasta 3 dakika boyunca dakikada 20 defa derin soluması söylenerek nöbet veya formları aktive edilir.

2. Flaş; 35cm uzaktaki ışık kaynağından, gözler açık ve kapalıyken 1-20/ frekansında uygulanır. Oksipital kayıtlarda her flaşta ilgili dalgalar (fotik sürüklenme) veya anormal deşarjlar görülebilir (Şekil 2).

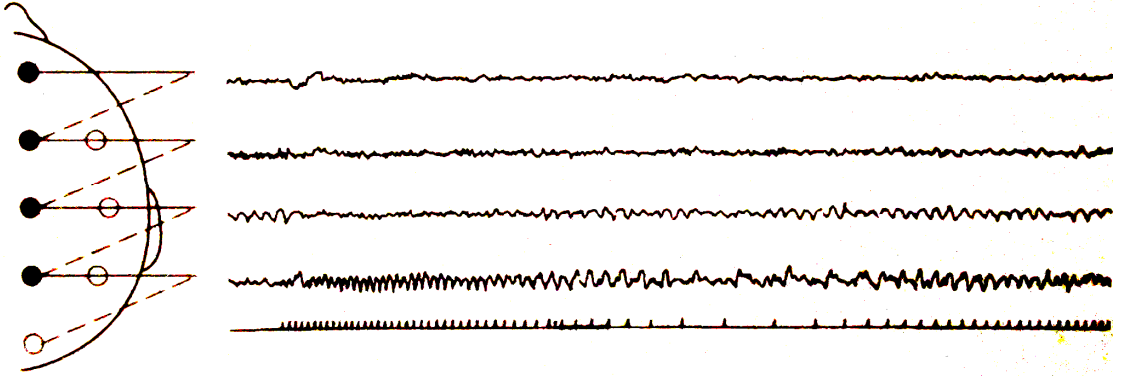
3. Uyku; hasta doğal olarak uykusuz kaldıktan sonra sedatize edilerek uyutulur. Uyku temporal lob epilepsisi ve şüpheli nöbetlerin tespitinde oldukça yardımcıdır (Ropper ve Brown, 2006).

Kaydedici elektrotlar genellikle belli bir şemaya göre frontal, parietal, oksipital ve temporal lobların üzerinde kafatasına yerleştirilir. Özel durumlarda nazofaringeal veya sfenoidal elektrotlar kullanılarak medyal temporal lobdaki aktivitenin kaydı

kolaylaştırılır. Bu işlem, özellikle epileptik nöbetlerin limbik sistemle ilgili olduğu tahmin edilen durumlarda teşhis ihtimalini artırdığından çok önemlidir.

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 bulgularının doğru yorumu için normal, anormal ve temel ritimlere ait EEG özelliklerinin çok iyi bilinmesi gereklidir. Her EEG çekiminde önce temel aktivite değerlendirilir. Temel aktivite; hasta yaşı, uyanıklık durumu ve açlık gibi fizyolojik durumlarla farklılıklar gösterebilir. Üç yaşında bir çocuk için patolojik olan bir aktivite, üç aylık bir bebekte normal sayılabilir. Derin uykuda ki EEG aktivitesi, uyanırken görülürse ciddi bir patolojik bulgu anlamına gelebilir.

EEG de beynin hemisferleri arasında simetri vardır, bu nedenle iki yarıkürenin kıyaslanması önemlidir. EEG değerlendirilirken en önemli sorun gerçek bozukluklardan, parazit veya artefakt ayırımının yapılabilmesidir. EEG kaydında, artefaktlar, beyinden kaynaklanmayan, göz hareketleri, hareket ve kas artefaktı, elektrod kayması, terleme gibi çeşitli mekanik-elektriksel potansiyellerin sonucu olabilir.



Şekil 2. Fotik sürüklenme Normal kişide stroboskopik uyarı sırasında her ışık verilişinden sonra posteriorda görsel uyarılmış cevap izlenmektedir (alt kanalda işaretli) (Ropper, 2006)

2.2.3. EEG'nin Klinikte Kullanımı

Karakteristik epileptiform EEG bulguları ile klinik tanı doğrulanır. EEG bulgularına göre nöbet tipi ve epilepsi sendromu gruplanabilir. EEG bulguları normal olsa da epilepsi tanısını ekarte ettirmez. EEG'nin ilk yapılışında, % 30-50 civarı tipik patolojik bulgu görülürken, üçüncü yapılışı ve belli provokasyon yöntemleri ile patolojik bulgu oranı % 90'a kadar yükselebilir.

Cerrahi planlanan, medikal tedaviye dirençli epileptik hastalarda, uzun süreli EEG kayıtları ile epileptik odağın belirlenmesi gerekir. Hastaların nöbetsiz aile bireylerinde tipik epileptiform bulgular olabilir. EEG, nonkonvülf status epileptikus tanısı için vazgeçilmez ve kesin tanı yöntemidir.

EEG, ensefalit veya ensefalopati olasılığı üzerinde durulan olguların ayırıcı tanısında çok önemlidir. Psikiyatrik bir davranış değişikliği EEG ile ensefalit tablosundan kolayca ayrılır. Herpes simpleks ensefaliti gibi erken tanı ve tedavinin önemli olduğu durumlarda, periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLED) büyük değer taşır. EEG’de PLED bulgusu akut ve hasarlı bir beyin lezyonunu yansıtır ve nöbetlerle önemli oranda ilişkilidir. İntoksikasyonlar ve metabolik olaylarda EEG beyin fonksiyonlarındaki bozukluğun saptanması ve ağırlığı konusunda, ayrıca takibi süresinde yardımcıdır. Metabolik ensefalopatiler de nonspesifik yavaşlama bulguları verirler. Fakat tipik bir EEG bulgusu olan trifazik dalgalar karaciğer ensefalopatisinde görülür. Bazen diğer toksik-metabolik ensefalopatilere de eşlik edebilir (Öge, 2004).

2.2.4. EEG Dalgaları

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

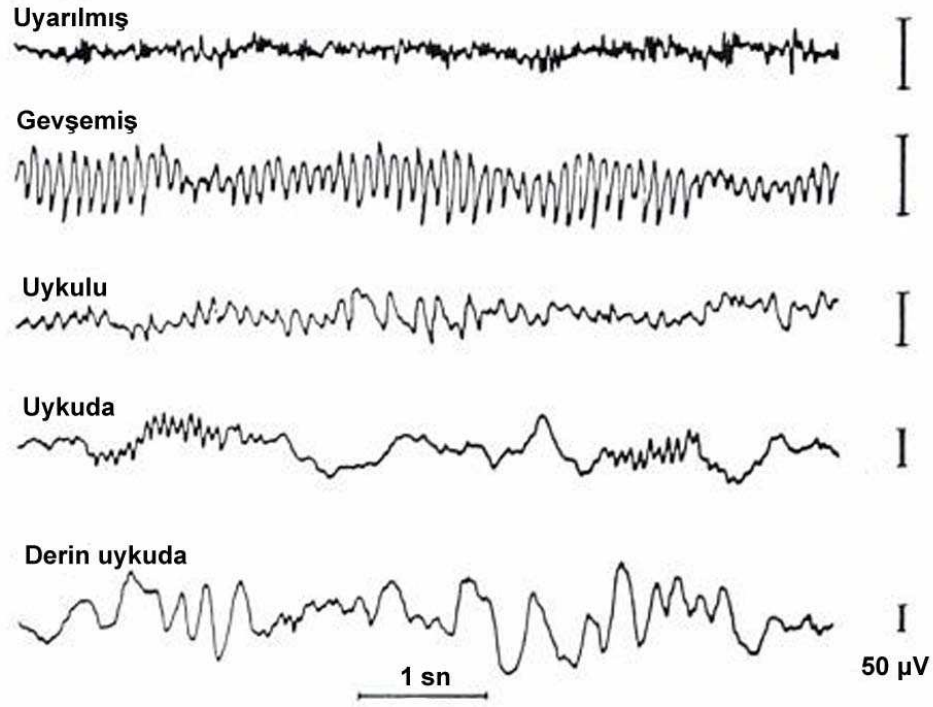
Normal bir erişkinde uyanık ve gözler kapalıyken oksipital ve pariyetal bölgelerde *alfa aktivitesi* olarak isimlendirilen 8-13 Hz frekansında 50 mV’luk sinüzoidal, asimetric aktivite görülür. Bu dalgalar kendiliğinden alçalıp yükselir ve gözler açılınca ve mental aktivite ile kaybolur ya da baskılanır (Şekil 1). Alfa aktivitesi frekansı bireyde sabittir, ancak yaş ilerledikçe hızı yavaşlayabilir. *Beta aktivitesi*; 13-30 Hz frekansında 10-20 mV gibi daha düşük amplitüdü dalgalar olup, frontal bölgelerden simetrik olarak kaydedilir (Şekil 4). Sedatif, hipnotik bir ilacın kullanımında yüksek amplitüdü beta aktivitesi gözlenir. Normal bir insan uykuya dalarsa alfa ritmi simetrik olarak yavaşlar ve karakteristik dalga şekilleri (verteks keskinleri ve uyku içcikleri) görülür. Uyku benzodiazepin veya barbitürat ile indüklenmişse hızlı frekanslarda artış olur. Bu artış normal olarak değerlendirilir.

Normal uyku sırasında EEG’de 5 ayrı dönem izlenir. Birinci dönem uyku-uyanıklık arası geçiş dönemidir. Bu dönemde alfa ritmi kaybolurken yerini düşük

voltajlı yavaş aktivitelere bırakır. Ardından verteks bölgesinde yüksek amplitüdü keskin dalgalar belirir. Deneyimsiz bir göz uyanıklık sırasında oluştuğunu sanarak bu dönemi patolojik olarak yorumlayabilir. İkinci dönemin işareti frontosantral yerleşimli 12-14 Hz sinüzoidal yapıdaki uyku iğleridir. Üçüncü ve dördüncü dönemler yavaş dalgalı uyku olarak anılır, yüksek amplitüdü, yaygın ve düzensiz yavaş dalgalardan oluşur. REM (rapid eye movement = hızlı göz hareketleri) dönemi ise düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü ve hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin kaydedildiği dönemdir. REM uyku başlangıcından sonra yaklaşık 90 dakika sonra belirdiği için gündüz yapılan kısa süreli uyku incelemelerinde genellikle görülmez (Şekil 3).

EEG de rastlanabilecek patolojik bulgular nonspesifik yavaş dalgalar ve epileptiform aktivite olarak iki ana gruba ayrılır. Yavaş dalga aktivitesi teta (4-7 Hz) ve delta (0.5-4 Hz) olarak gruplanır (Şekil 4). Temporal bölgelerde özellikle 60 yaşını geçmiş kişilerde normalde küçük miktarda teta aktivitesi olabilir. Görülen yavaş dalganın lokalizasyonu önemlidir. Sıklığı, amplitüdü, varsa ilişkili olduğu diğer faktörler kaydedilir. Normal uyanık erişkinde delta aktivitesi bulunmaz.

Epileptiform anomaliler diken ve keskin dalgadır. Yavaş dalga ve epileptiform anomali birlikte bulunabilir. Ancak tipik epileptiform EEG anomalilerinin normal kişilerde de (normal çocuklarda % 1.5-5 oranında) görülebildiği bilinmektedir. Tam tersine, epileptik bir hastanın EEG incelemesinde sadece yavaş dalgalar görülebilir, hatta inceleme tamamen normal olabilir (Öge, 2004).



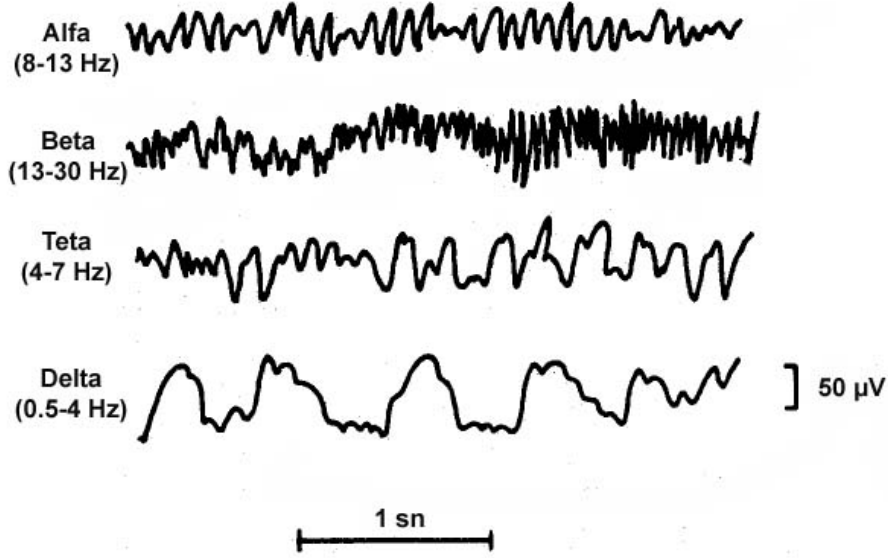
Şekil 3. Farklı durumlar süresince elde edilen EEG kayıtları (Andreassi, 2000)

Berger çalışmalarında iki temel beyin dalgası çeşidini tanımladı. Büyük ve yavaş dalgalar alfa, küçük ve daha hızlı dalgalar beta dalgası olarak isimlendirildi. Yüksek amplitüdü ve çok düşük frekanslı olan delta dalgası, 1937 yılında Walter tarafından tanımlandı. İlk kez 1953 yılında yine Walter saniyede 3-7 arasında bir frekansa sahip dalgayı tanımlamak için Teta terimini kullandı (Andreassi, 2000; Kandel ve ark., 2000).

I-Frekans ve Amplitüdlere Göre Beyin Dalgaları:

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

uyaranlar alındığında veya zihin bir problemle meşgul olduğunda alfa ritmi kaybolur. Onun yerine düzensiz, daha düşük voltajlı ve yüksek frekanslı bir aktivite görülür. Bu olaya alfa blokajı veya desenkronizasyon denir. Alfa blokajı süresince ilgili nöronlar senkron deşarj yapmazlar (Şekil 4).



Şekil 4. EEG'yi oluşturan çeşitli beyin dalgaları

Hipoglisemi, hipotermi, glukokortikoid hormon miktarında azalma, arteryel PCO_2 de artma olursa alfa ritim frekansı yavaşlar. Aksi durumlarda frekans yükselir.

b) Beta Dalgaları: Beta dalgası 13-30 Hz frekansında, yaklaşık 2-20 μV amplitüde sahip düzensiz bir dalgadır. Normal olarak frontal bölgede daha belirgindir. Uyanıklar ve aşırı zihin aktivitesi olduğunda daha yoğundur. Beta ritmi EEG'nin en küçük genlikli, fakat en yüksek frekanslı dalgalarıdır. Kaynağı korteks olan bu dalgalar, beynin hasara uğrayan bölgelerinde azalır veya tamamen kaybolur (Schmidt, 1989; Ferri ve ark., 2001; Şekil 4).

c) Teta Dalgaları: Teta dalgası frekansı 4-7 Hz, yüksekliği 20-100 μV olan beyin ritminin nisbeten daha az ortak tipidir. Yetişkinlerden ziyade, çocuklarda görülen dalgadır. Uyanırken sağlıklı erişkinde görülmeyip, çocuklarda görülmesi normaldir. Subkortikal lezyonlarda, metabolik ensefalopatide, orta düzlemin derin lezyonlarında ve sıklıkla hidrosefalide görülürler. Ayrıca, uyuklama, sevinç ve keder gibi durumlarda genç erişkinlerde teta dalgaları kayıt edilebilir (Şekil 4).

Teta dalgası ayrıca hippocampus aktivitesi ile yakından ilişkilidir ve singulat korteks ve septum gibi diğer bazı beyin bölgelerinden de kaydedilmiştir. Teta dalgalarının, yavaş (kolinerjik veya atropine duyarlı; 4-7 Hz) teta ve hızlı (atropine dirençli; 7-9 Hz) teta olmak üzere iki bileşeni bulunduğu bildirilmiştir (Timofeeva ve Gordon, 2001). Bu farmakolojik farklılıklar, bu dalgaların oluşumunda farklı nöronal yolların etkili olduklarını göstermektedir.

Hippocampus ve singulat kortekste daha fazla gözlenen yavaş teta aktivitesinin (Keita ve ark., 2000) medial septum ve Broca diagonal bandında bulunan kolinerjik liflerle yönetildiği düşünülmektedir (Timofeeva ve Gordon, 2001).

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

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

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

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

h) Gama Dalgaları: 1981 yılında insandan kaydedilmiştir. Gama dalgası duyuşsal uyarana karşı meydana gelen ritmik aktivite olarak tanımlanabilir (Andreassi, 2000). 30 Hz üzeri dalgalar genellikle gama aktivitesi olarak adlandırılır. İnsanda yapılan deneyler, 40 Hz'lik aktivitenin mental işlevlerde ve duyuşsal bilginin entegre

edilmesinde önemli olduğunu ortaya koymuştur (Başar ve ark., 2001). Anestezi altındaki hayvanlarda bu dalgalar büyük oranda ortadan kaybolmaktadır (Nayak ve ark., 1994).

Deney hayvanlarında bu dalgaların dikkat, dikkate bağlı hareketsizlik, odaklı uyanıklık, duyuşsal algılama ve paradoksik uyku ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ferri ve ark., 2001). Genel olarak gama ritminin bazal önbeyin kolinerjik yolakları ve beyin sapı–talamokortikal kolinerjik yolakları ile düzenlendiği kabul edilmektedir (Timofeeva ve Gordon, 2001).

2.3. Epilepsi ve Tanımı

Kelime anlamı olarak yakalamak ve birden tutulmak anlamına gelen epilepsi; nüfusun %1-3'ünü etkileyen, tüm ırklarda görülen, kronik, yaygın nörolojik bir hastalıktır (Hauser ve Annegers., 1996). Sıklığı kadın erkek arasında eşit dağılım gösterir. İnsanların %1'inden daha azının 20 yaşına gelmeden epilepsili oldukları tahmin edilmektedir. (Hauser ve Annegers., 1996) Epilepsili hastaların yaklaşık 2/3'ünde nöbetler bir yıl içinde tekrarlar. EEG'si normal ve aile öyküsü olmayanlarda bu oran ¼'e düşer (Goldman ve Bennet., 2000).

Epileptik nöbetlerin 2/3'ünden fazlası, en geniş çeşitte nöbet formları ile, çocukluk döneminde başlar. Altmış yaşından sonra insidans hafifçe artar. Hastaların yaklaşık % 2'lik kısmı ilk nöbetini 50 yaşından sonra geçirir. Epilepsi hastalarının yaklaşık olarak %30'u uygun antiepileptik tedaviye rağmen nöbet geçirmeye devam eder (Cockerell ve ark., 1995).

Nöbetler; beyinde istemsiz, anormal ve ritmik nöronal deşarjlar sonucunda belli bir zaman aralığında ortaya çıkan, paroksizmal olaylardır. Nöbetler genellikle 5 dakikadan daha kısa sürmektedir. Uygunsuz, tahmin edilemez, tehlikeli zamanlarda meydana gelebilir. Başlangıç ve bitişleri hastalar tarafından kontrol edilemez (Shneker ve Fountain, 2003).

Epilepsi; provoke edilmemiş, spontan tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler ve epilepsi farklı bozukluklardır ve terminolojik açıdan alternatif olarak kullanılmamalıdır. Nöbet genel bir terim olarak tercih edilebilir, çünkü farklı paroksizmal olayları kapsar. Epilepsi için “nöbet hastalığı” olarak bahsedilmesine rağmen nöbetlerden epilepsi olarak bahsedilmesi doğru değildir. Nöbetler semptomdur, epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Bu ayrım, öksürük belirtisinin,

benzetmesiyle ifade edilebilir. İrritanın geçici olarak varlığı neticesinde, normal solunum sisteminde öksürüğün başlaması; nöbetin provokasyonuna benzer. Kronik obstrüktif solunum hastalıklarına bağlı öksürük ise ısrarcı meybinden dolayı epilepsiye benzetilebilir (Shneker ve Fountain, 2003).

Epilepsi ve epileptik terimleri tekrarlayan nöbetleri anlatmak için yararlı bir terim olsa da; hoş olmayan anlam ifade edebileceğinden hastalarla paylaşılırken dikkatli olunmalıdır.

2.3.1. Epilepsinin Oluşumu (Epileptogenez)

Özellikle erişkinlerde inmeden sonra en yaygın nörolojik hastalık olan epilepsi, en az iki veya daha çok spontan nöbetin görülmesi olarak tanımlanır. Sadece bir nöbet tespit edilmişse, tablo epilepsi diye nitelendirilmez. Ancak bu durumda ikinci bir nöbetin olma ihtimali yüksektir. Akut hastalıklar veya diğer nedenlerle sadece bir kez nöbet görülmesi epilepsiye eşdeğer sayılmaz. Dünyada yaklaşık 50 milyon epileptik hasta olduğu ve bunların yaklaşık %25'inin mevcut ilaçlarla tedavi edilemediği bilinmektedir (Marangoz, 1997; Hauser ve ark., 1998). Epilepsi beyindeki bazı nöronların kendiliğinden, toplu ve aşırı deşarj yapmaları nedeniyle, beyin korteksindeki normal düzenin bozulduğu kronik bir durumdur. Beyinde meydana gelen bir çeşit depremdir (Hauser ve ark., 1998).

Merkez sinir sisteminde epileptik deşarjların nasıl oluştuğu ve nasıl yayıldığı konusunu aydınlatmak için çeşitli metotlar kullanılarak çok sayıda araştırma yapılmıştır. Epilepsinin patogenetik mekanizmalarını tanımlamak amacıyla “epileptogeneziz” terimi kullanılmıştır. Şimdi ise, “epileptogeneziz” terimi travma gibi epilepsiyi doğurabilecek veya oluşumuna sebep olabilecek bir olaydan sonra ilk nöbetin başlangıcına kadar olan dönemde beyinde meydana gelen değişiklikleri ifade etmek için kullanılmaktadır. Epileptogenez hakkındaki mevcut bilgilerimizi, deneysel epilepsi modellerine borçluyuz. Epileptojenik mekanizmaları açıklamaya yönelik ilk önemli araştırmalar epilepsinin penisilin modelinde yapılmıştır (Matsumoto ve Ajmona Marsan, 1964).

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 sağlarlar. Fizyolojik şartlarda burst

oluşturmayan hücrelerin, hem epileptik insan beyinde hem de deneysel epilepsi odağında, spontan veya uyarılara cevap olarak PDS oluşturdukları gözlenmiştir (Prince, 1978).

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

2.3.2. Nöbetlerin Sebepleri

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 provoke edilebilir. Epilepside; provoke edilmemiş nöbetler meydana gelir. Sağlıklı bir beyinde provoke edilen nöbetler ise akut metabolik işlemler, akut nörolojik hasar, ilaçlar ve aşırı fizyolojik şartlar gibi durumlarda tetiklenir (Shneker ve Fountain, 2003; Tablo 1).

Tablo 1. Provoke edilebilen nöbetlerin genel sebepleri (Shneker and Fountain, 2003)

-
- Metabolik anormallikler
 - Hipoglisemi ve Hiperglisemi
 - Hiponatremi
 - Hipokalsemi
 - Alkol geriçekilmesi
 - Akut nörolojik hasar
 - Enfeksiyon (menenjit, ensefalit)
 - İnme (iskemik, hemorajik)
 - Kafa travması
 - Yasadışı madde zehirlenmesi ve geriçekilmesi
 - Nöbet eşiğini düşüren ilaçlar
 - Teofilin
 - Trisiklik antidepresan
 - Çocuklarda yüksek ateş
-

2.3.3. Nöbet ve Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsi alanında ki uluslararası uzmanlar, 1960'lardan sonra epileptik nöbetlerin sınıflanmasının temelini atmışlardır. İlerleyen yıllarda Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliği (ILAE), 1981'de *Epileptik Nöbetlerin Klinik ve elektroensefalografik Sınıflaması* günümüzde geçerli olan son şeklidir. Epilepsilerde

etyoloji, klinik, tedavi şekli ve prognoz göz önüne alındığında sadece semiyolojik olarak nöbet ve EEG ile yapılan sınıflama yetersizliğinden dolayı; epileptik sendromların sınıflandırılması üzerinde durulmuştur. 1985'teki ilk sınıflamayı takiben, 1989'da, *Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması'nın* benimsemesiyle standart halini almıştır (Dreifuss ve ark., 1981; Commission, 1989).

Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması, (ILAE, 1981)

I-Parsiyel (fokal) nöbetler

A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)

1-Motor semptomlu a)Fokal motor b)Yayılan fokal motor (Jacksonyen) c)Verzif d)Postural e)Fonatuvar	3-Otonomik semptomlu
2-Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu a)Somatosensoryel b)Vizüel c)Odituvar d)Olfaktor e)Gustatuvar f)Vertigo hissi	4-Psişik semptomlu a)Disfazik b)Dismnezik (deja-vu) c)Kognitif (zaman hissinin bozulması) d)Affektif (korku, öfke) e)İllüzyonlar (makropsi) f) Halüsinasyonlar

B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)

1-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu a)Basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozukluğu b)Otomatizmlerle giden	2-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması a)Sadece bilinç bozukluğu ile giden b)Otomatizmlerle giden
--	--

C. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen

1-Basit parsiyel nöbetin (A) jeneralize nöbete dönüşmesi

2-Kompleks parsiyel nöbetin (B) jeneralize nöbete dönüşmesi

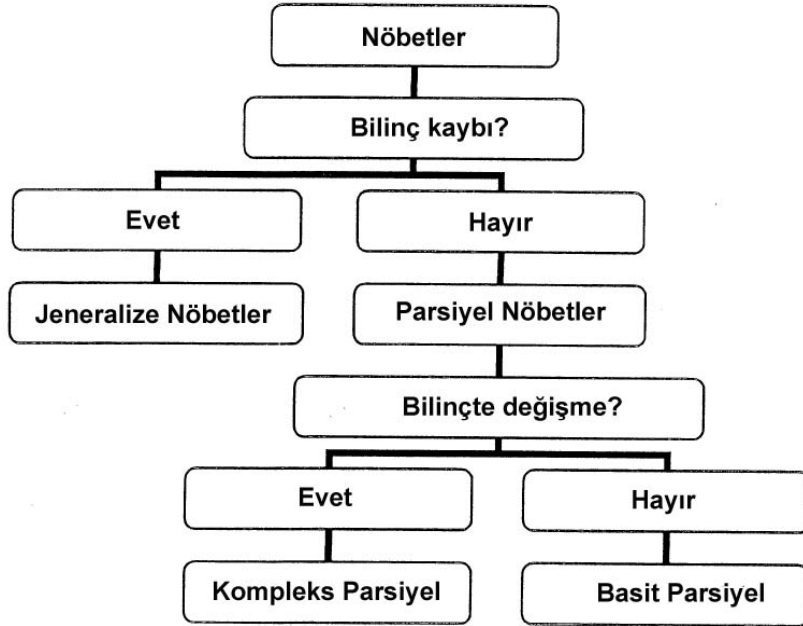
3-Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi

II-Jeneralize nöbetler (konvülzif veya non-konvülzif)

A.1-Absans nöbetleri a)Sadece bilinç bozukluğu ile giden b)Hafif klonik komponentli c)Atonik komponentli d)Tonik komponentli e)Otomatizimli f)Otonomik komponentli	2-Atipik absans a)Tonus değişikliği A.1 den daha belirgin olan b)Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması
B. Tonik-klonik nöbetler	E. Miyoklonik nöbetler (tek veya çok)
C.Klonik nöbetler	F.Atonik nöbetler (astatik)
D.Tonik nöbetler	

III-Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Nöbetler giderek artan bazı eleştiriler olsa da, temelde parsiyel ve jeneralize olarak ayrılır. Esas olarak nöbet esnasında gözlenen bulgulara göre sınıflandırılır. Bir nöbetin başlangıcında bilincin korunup korunmadığı, nöbetin sınıflandırılmasında ilk başlangıç noktasıdır. Parsiyel nöbetler bilincin korunup korunmamasına göre sırasıyla, basit ve kompleks parsiyel nöbet olarak ayrılır. Genelde parsiyel nöbetler sınırlı beyin bölgelerinde başladığı için bilinç tamamen kaybolmaz. Jeneralize nöbetlerde, korteksin tümünün olaya karışması nedeniyle nöbetin başlangıcında bilinç tamamen kaybolur. Nöbetler parsiyel başlayıp jeneralize olabilir (Shneker ve Fountain, 2003; Şekil 5).



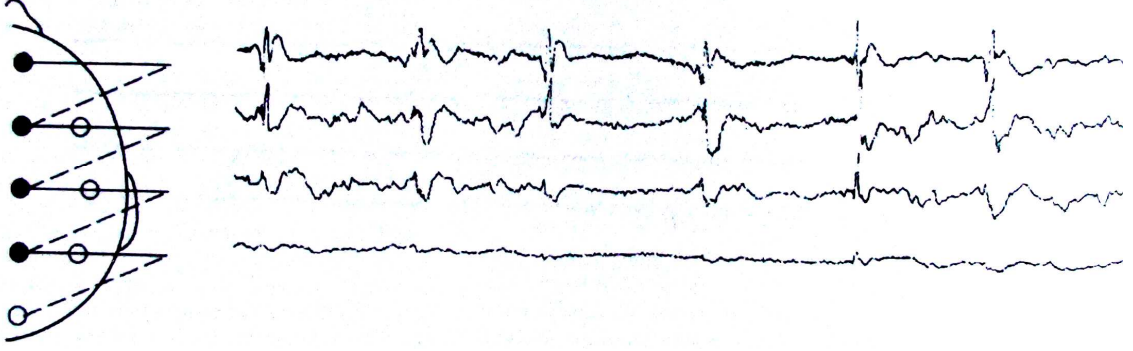
Şekil 5. Nöbet sınıflandırma algoritması (Shneker and Fountain, 2003)

I- Parsiyel Nöbetler:

A) **Basit Parsiyel Nöbetler:** Tüm yaşlarda görülebilir.

1. Motor bulgusu olanlar

a) Fokal motor nöbetler: Genelde el ve ayakta klonik aktivite izlenen, çoğunlukla birkaç saniye süren nöbetlerdir (Şekil 6).



Şekil 6. Sol fokal motor nöbet örneği Sağ frontal bölgede fokal diken ve dalga deşarjı izlenmektedir. (Ropper ve Brown 2006)

b) Yayılan (Jacksonyen) fokal motor nöbetler: Motor korteks somatotropik organizasyonuna bağlı oluşan lokal klonik aktivite vücudun aynı taraf diğer yapılarına yayılır.

c) Verzif nöbetler: Başın etkilenen kol tarafına dönmesi gibi göz, baş ve gövdede istemsiz kontraverzif hareketler.

d) Postüral nöbetler: Kaslarda ani tonik kasılma ile el ve ayakta anormal postür.

e) Fonatuvar nöbetler: Daha sık olarak konuşamama ve kısa süreli istemsiz vokalizasyon izlenir.

f) Atonik nöbetler: Vücudun bir veya fazla bölgesinde iktal parezi veya paralizi gözlenir.

2. Duyusal bulgusu olanlar:

a) Somatosensorial nöbetler: Fokal ani karıncalanma hissi, yüz yada ekstremitelerde serinlik hissi

b) Görsel nöbetler: Işık çakmaları veya renkli ışık topları gibi görsel fenomenler

c) İşitsel nöbetler: Ani çınlama uğultu, zil sesi

- d) Olfaktör nöbetler: Ani başlangıçlı yoğun koku halüsinasyonları
- e) Vertigo hissi: Hastayı korkutan derecede ani baş dönmesi ve yere düşme

hissi

3. Otonom nöbetler

Ani başlangıçlı terleme, kalp atımında artış, ürperme, anksiyete, epigastrik şiyetler, yüzde kızarma, pupil dilatasyonu izlenir.

4. Psişik nöbetler

a) Afazik veya disfazik nöbetler: Ani gelişen iletişim bozukluğu

b) Dismnezik nöbetler: Yer, kişi, obje veya durumun tekrar yaşanma hissi (Deja vu)

c) Kognitif nöbetler: Zaman hissini bozulması, beden boyutlarında değişme hissi

d) Affektif nöbetler: En sık korku olmak üzere kızgınlık, nefret, zevk, neşe, hissi

e) İllüzyonlar: Objelerin olduğundan farklı; büyük-küçük algılanması

f) Hallüsinasyonlar: Temporal lob kaynaklılar komplekstir. Oksipital lob, görme korteksinde oluşan nöbetler parlak renk ve ışık topları, zig zag çizgiler gibi görsel fenomenlere sebep olur (Gilroy, 2002).

Genel olarak frontal lob kökenli nöbetlerde koşma, pedal çevirme, tekme atma gibi kompleks hareketler sıktır. Sıklıkla uykuda görülür. Bilinç korunmuşken tonik baş dönmesi tipiktir. Motor kortekste meydana gelirse klonik el hareketlerine neden olur. Saçlı deri EEG'sinde iktal dönemde bile bulgular negatif olabilir. Orbitofrontal kökenliler singulat girus yoluyla yayılım nedeniyle temporal nöbetlerle karışabilir. Kallozal ve subkortikal yolla hemisferler arası yayılımla, idiyopatik jeneralize epilepsilerle karışabilir. Temporal lob nöbetleri, parsiyel nöbetlerin % 50'sinden fazlasını oluşturur (Shneker ve Fountain, 2003).

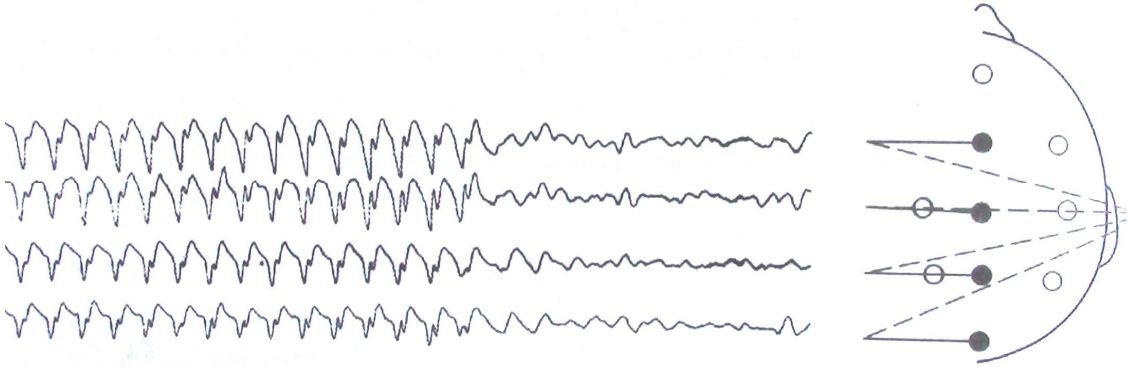
B) Kompleks Parsiyel Nöbetler: Bilinç bozulur fakat kaybolmaz. Hastalar uyanık, hareketsiz durumda fakat dış uyaranlara yanıt veremezler. Her yaşta görülebilen kompleks parsiyel nöbetlerin tanınmasında en önemli faktör nöbet öncesi veya esnasında gelişen bilinç bozukluğudur. Bazen nöbetin başında tek bulgu olarak bilinç bozukluğu izlenir. Hasta farklı bir şeyler olduğunu anladığı "rüya hali" gibi bir durumu dışarıdan izliyor gibidir. Bazen de nöbet sonrası olaylar hatırlanmaz. Kompleks parsiyel

nöbetler beynin herhangi bir bölgesinde ama genelde frontal lob kaynaklı ve yayımlı temporal lobta oluşmaktadır. Bazen bilinç bozukluğunu takiben otomatizmalar ortaya çıkar. Bu otomatizmler yalanma, çiğneme, kaşınma, okşama, üstünü başını çekiştirme gibi tekrarlanan maksatsız hareketlerdir. Oral otomatizmde; dudak şapırdatma, çiğneme, yutma ve yutkunma tipiktir (Shneker ve Fountain, 2003; Tablo 2).

II- Jeneralize Nöbetler: Aynı anda tüm kortekste başlayan jeneralize nöbetlerde, bilinç devamlığını sağlayan kortikal nöronların, non-fonksiyone olduklarından bilinç kaybı oluşur. 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.

A) Absans Nöbetler (Petit Mal): Kuvvetli bir genetik yatkınlığın olduğu etyolojisi bilinmeyen nöbetlerdir.

a) Çocukluk çağı absansı; 2-10 yaşlarında, mental fonksiyonların aniden durması ve saniyeler içinde kaldığı yerden devam etmesi şeklinde olur. EEG de temel aktivite normaldir. Düzenli, simetrik ve bilateral 3-4 Hz diken-dalga kompleksleri tipiktir (Şekil 7).



Şekil 7. Absans nöbet örneği, jeneralize 3/sn diken dalga paterni (Ropper ve Brown, 2006)

b) Jüvenil absans epilepsi; 8-16 yaş arası yıllar içinde hafifleyen nöbetler vardır.

c) Jüvenil myoklonik epilepsi; Tipik olarak sabah uyandıktan sonra ilk birkaç saat içinde, bilinçliken, iki taraflı, kollarda belirgin tekrarlayıcı myokloniler izlenir. Otozomal dominant geçişli ve genetik defektin 6. kromozom kısa koluna lokalizedir.

Bazı klinik özellikler kompleks parsiyel nöbetlerden absans nöbetlerini ayırmada yardımcı olur.

Atipik Absans Nöbetler (Progressif Miyoklonik): Neden olan hastalıklara bağlı juvenil miyoklonik epilepsiden farklı olarak ilerleyici entelektüel ve kognitif yıkım, ataksi ve spastisite gelişir. Hastalarda gelişim geriliği vardır. Jeneralize tonik-klonik nöbet, miyoklonik, tonik, atonik nöbetler aynı hastada görülebilir.

Tonik-Klonik Nöbetler: Ani başlangıçlı, prodromal belirtileri olmayan, nöronların hepsinin etkilendiği, her yaşta görülen nöbetlerdir. Bilinç kaybı ile tüm istemli kasların aynı anda simetrik kasılması ile tonik bir fazla başlayıp; ardından tekrarlanan kasılmaların olduğu klonik bir fazın takip ettiği nöbetlerdir. Dilin ısırılması ve mesane doluyrsa idrar inkontinansı sık görülür. Ağrılı uyarana yanıt alınmaz, pupil cevabı yoktur. Bu nöbetler 2-3 dakika (dk) sürer ve ardından en az birkaç dk daha konfüzyon veya tamamen yanıtsızlığın olduğu bir periyot görülür. Bazı hastalar jeneralize tonik-klonik nöbetlerden sonra saatlerce uyuyabilirler. (Şekil 8).

Tonik Nöbetler: Çocuklarda görülen ekstremitte kaslarının ani kasılması ve bilinç kaybı izlenen nöbetlerdir. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin sadece tonik fazından oluşur.

Klonik Nöbetler: Sadece klonik faz gözlemlenir.

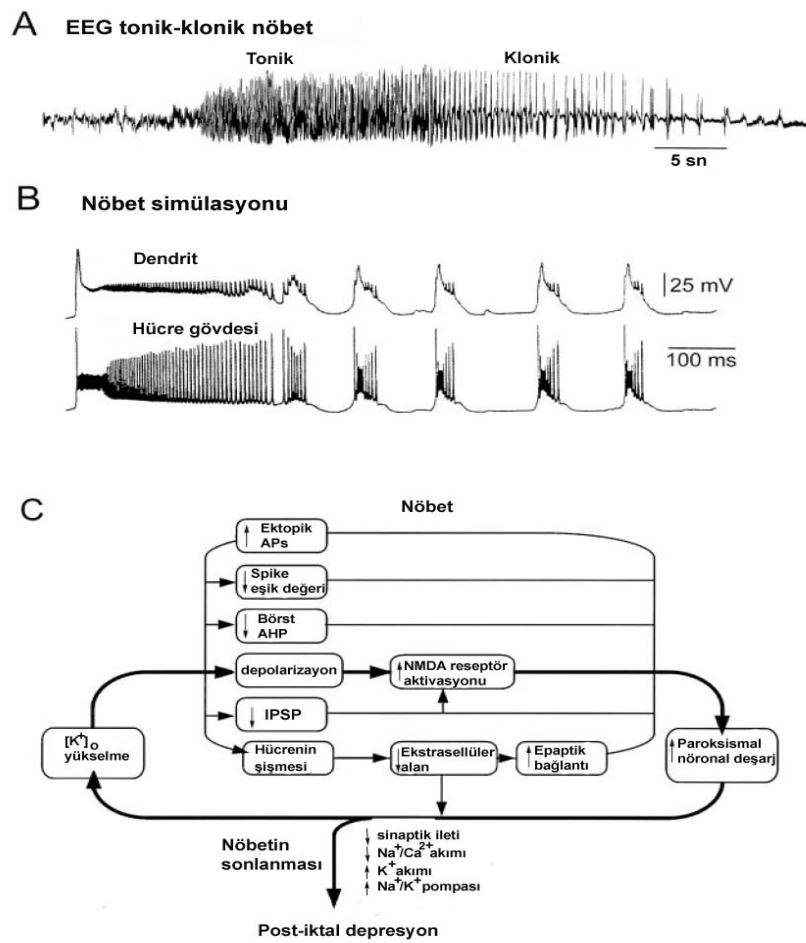
Miyoklonik Nöbetler: Kısaca anlık kas sarsılarıdır. Vücudun herhangi bir yerini etkilemekle birlikte bilateral el veya kol sarsıları çok yaygındır. Kortikal, subkortikal veya omurilik yapılarından kaynaklanmayan tüm miyoklonik hareketler nöbet değildir. Sadece kortikal miyoklonik hareketler nöbet sayılır.

Atonik Nöbetler: Kas tonusunun ani kaybı ile yere kontrolsüz bir şekilde düşme veya yığılma izlenir. Çok kısa süreli olan bu nöbetlerden, düşme atakları olarak da bahsedilir.

İnfanıl Spazmlar(West Sendromu): Hayatın ilk bir yılında başlar. Başın öne doğru hafif bir düşmesi görülebileceği gibi gövde ve ekstremitelerde şiddetli fleksiyon görülür. Kısa süreli ataktan sonra hasta normal postürüne geri döner. Aynı gün içinde yüzlerce atak izlenebilir. İnfantil spazmlar, mental reterdasyon ve EEG'de hipsaritmi karakteristik triadı oluşturur (Gilroy, 2002).

Tablo 2. Absans ve kompleks parsiyel nöbetleri ayırt etme kriterleri (Shneker ve Fountain, 2003)

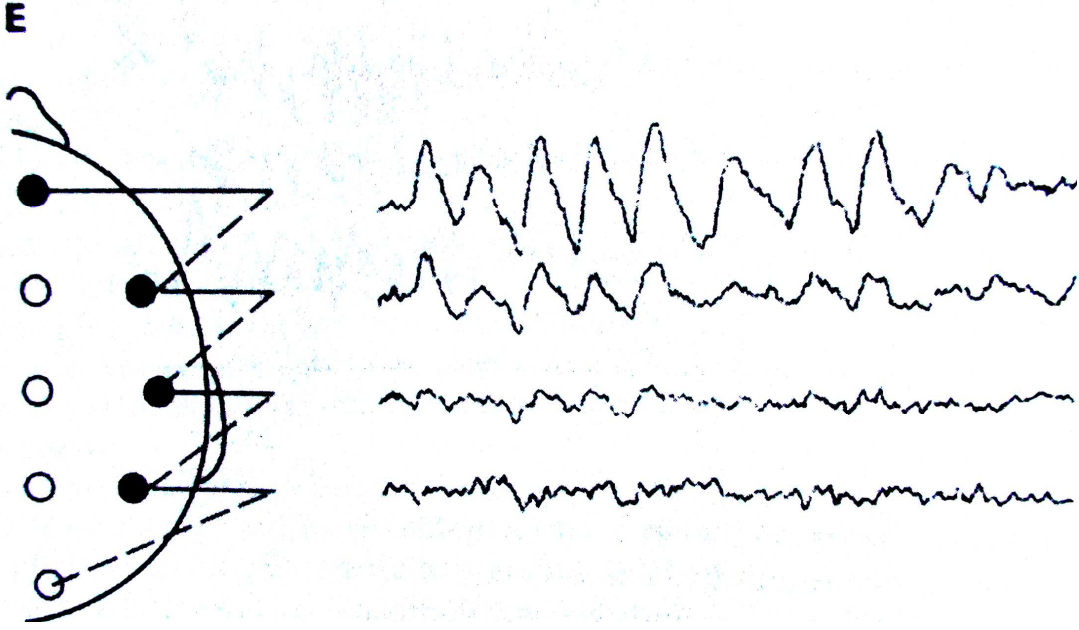
	Absans nöbetler	Kompleks parsiyel nöbetler
Hastanın yaşı	Çocuk, nadiren yetişkin	Tüm yaşlar
Nöbet süresi	Birkaç sn	30-50 sn
Otomatizm	Nöbet uzamazsa yaygın değil	Yaygın
Postiktal konfüzyon	Mevcut değil	Mevcut
Nöbet sıklığı	Günde 100'e kadar	Genelde haftalık-aylık



Şekil 8. Tonik-klonik nöbetin muhtemel mekanizması A) Bir tonik-klonik nöbet geçiren hastadan bir EEG kaydı B) GABA_A reseptör blokajının neden olduğu hipokampal piramidal nöron ağında stimüle edilmiş tonik-klonik nöbet C) Nöbetin oluşumunda $[K^+]_o$ düzenlenmesi ve geribildirim mekanizmasının önemi. $[K^+]_o$ artış ilk olarak ektopik aksiyon potansiyellerinin artması, aksiyon potansiyeli eşik seviyesinin azalması ve after-hiperpolarizasyon amplitüdündeki azalmanında dahil olduğu çok sayıda mekanizma aracılığıyla epileptiform aktivite oluşumunu artırır (McCormick and Contreras, 2001)

2.3.4. ILEA'ya Göre Epilepsi ve Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması

ILEA sisteminde epilepsinin sınıflandırılması lezyonun konumu (lokal veya genel) ve şüphelenilen neden (idiyopatik, semptomatik veya kriptojenik) olmak üzere iki ayırt edici özelliğe bağlıdır (Commission, 1989). 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 (Şekil 9).

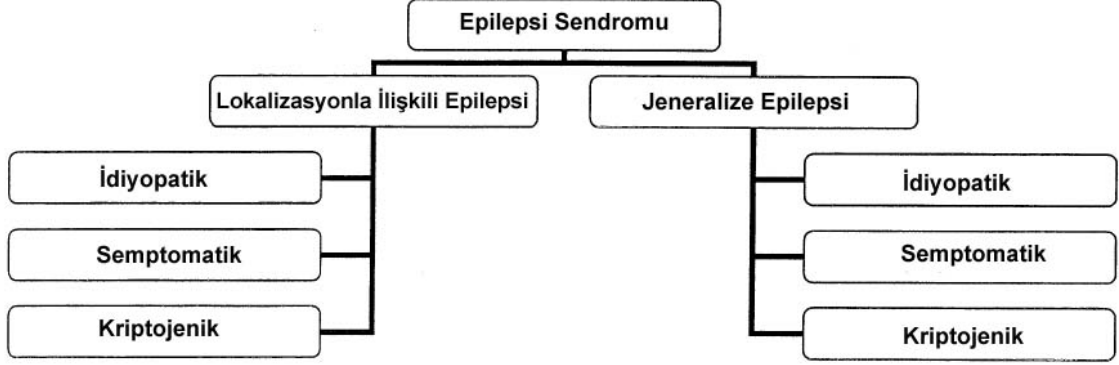


Şekil 9. Sağ frontal bölgede büyük, yavaş,irregüler delta dalgaları; (sağ hemisferde glioblastoma)

I) İdiyopatik Epilepsiler: Genellikle kalıtsal ve yapısal bir bozukluk olmaksızın nöronal iletide ki anormalliğe bağlı olarak oluştuğu varsayılır. Moleküler biyoloji ve genetik alanlarındaki son çalışmalar idiyopatik epilepsinin genetik olarak belirli nöronal ileti kusurlarından kaynaklanacağını göstermiştir.

II) Semptomatik Epilepsiler: Yapısal bir hastalık veya bilinen bir nedenden dolayı meydana gelir. Epilepsi hastalığın bir belirtisidir. Travma, intrakranial bir tümör, arteriovenöz veya yapısal bir malformasyon gibi hastalıklar genellikle nöronal görüntülemeyle tespit edilirler. Perinatal anoksi, amino asidopati ve depolama hastalığı gibi metabolik anomaliler ve kromozomal defektler, yapısal anomali olmadan görülen semptomatik epilepsi nedenleridir.

III) Kriptojenik Epilepsiler: Kanıtlanabilir yapısal bozukluk bulunamayan ve sebebi bilinmeyen epilepsidir. Bazı durumlarda yapısal bir beyin bozukluğu, mental retardasyon veya hemiparezi gibi nörolojik belirtilerinin bulunması nedeniyle kolayca anlaşılır. MR görüntülemeindeki gelişmeler, teşhisi yapılan birçok kriptojenik epilepsiyi semptomatik epilepsi içerisine kaydırmıştır (Shneker ve Fountain, 2003).



Şekil 10. Epilepsi sendromlarına ait algoritma (Shneker ve Fountain, 2003)

2.3.5. Epilepside EEG'nin Kullanımı

Epilepsiyile ilgili çalışmalarda en çok kullanılan metotlar EEG ve ECoG'tur. Kısa süreli aksiyon potansiyellerinin EEG'ye direkt katkısı çok azdır. Beyin dalgaları eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin (IPSP) cebirsel toplamı sonucu arta kalan sinaptik aktivitenin senkronizasyonu yoluyla oluşur ve yüzeydeki kaydedici elektrot yardımıyla yazdırılır. Korteks yüzeyine yakın nöronal yapıların EPSP'leri EEG dalgalarının negatif kısımlarını; derin kortikal yapıların IPSP'leri de EEG dalgalarının pozitif kısımlarını oluştururlar. Ayrıca yüzeyel IPSP'ler, EEG dalgalarının pozitif kısımlarının, derindekiler ise negatif kısımlarının oluşumuna katkıda bulunur (Creutzfeldt ve ark., 1966).

EEG kayıtları epileptik nöbetin imzası sayılır. Epileptik deşarjlar EEG'nin aşırı senkronizasyonunu ifade eder. Bir nöbete girilirken EEG'deki ilk değişiklik, düşük amplitütlü desenkronize dalgalar olabilir (Fisch and Pedley, 1987). Nöbetten sonra EEG düzleşir ve kontroldekinden daha yavaş dalgalar görülür. İktus terimi, nöbetin karşılığı olarak kullanılır. Nöbet sonrasına postiktal dönem; nöbetler arası zamana da interiktal dönem denir. İnteriktal dönemde EEG normal olabileceği gibi davranışı etkilemeyecek ölçüde çok kısa süreli deşarjlar da görülebilir. İnteriktal deşarjlar epilepsinin beyindeki

kaynağı hakkında bilgi verir (Fisher, 1989). Absans nöbetlerde EEG'de saniyede 3-4 ritmik diken-dalga kompleksi görülür. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerde (grand mal) diken-dalga kompleksine rastlanmaz. Tonik-klonik nöbette bunu saniyede 15-25 frekanslı keskin dalgalar izler.

Epilepsinin deneysel modellerinden elde edilen kayıtlar genellikle interiktal epilepsideki benzemektedir. Ancak, davranış desteklemediği sürece, EEG'deki diken benzeri dalgaların epilepsiyi gösterdiğini söylemek mümkün değildir. Diğer taraftan, interiktal dönemde EEG'de dikenlerin olmaması epilepsi olmadığı anlamına gelmez (Fisher, 1989; Marangoz, 1997).

Hastanın değerlendirilmesinde klinik özelliklerin esastır. EEG bulgularının, klinikle birlikte değerlendirilmesi gerekir. Tedavide esasın, hasta olduğunu unutmamak gerekir. EEG'nin epilepside yardımcı olduğu en önemli durum epilepsinin tanısı ve sınıflandırmadaki yerini belirlemedeki katkısı olmakla beraber; EEG bulgularının epilepside tedaviye başlama, tedaviyi izleme ve sonlandırmada da katkısı vardır. Yapılan tek EEG kaydıyla, hastaların yaklaşık %50'sinde, tekrarlanan tetkiklerde % 80-85'inde, uyku aktivasyonu uygulamasında ise %90-95'inde epilepsiyeye özgü patolojik aktiviteler saptanabilmektedir.

Kayıt süresindeki kısıtlılık ve saçlı deriden yapılan sınırlı bölgelerin biyoelektrik aktivitelerini yansıtan kayıt sistemleri, yeterli bilgi elde etmeyi sınırlandırmaktadır. Ancak günümüzde videomonitorizasyon sistemleri, telemetrik kayıtlar ve uyku EEG tetkikleri ile zamansal, gerek kafatası üzerine elektrod yerleştirme sistemlerindeki değişim ve gelişmeler gerekse kafa içi (nazofarengeal, sfenoidal, foramen ovale veya kortikal) elektrod uygulamaları ile alansal kısıtlamalar büyük ölçüde giderilmeye çalışılmaktadır.

Epilepside EEG bulgularını değerlendirirken epilepsilerde görülen biyoelektrik patolojilerin sadece epilepsilere özgü olmadığını, beyni etkileyen çeşitli patolojilerin seyri sırasında da ortaya çıkabileceğini, ayrıca normal kişilerde düşük oranda da olsa (yaklaşık %2) benzer bulgulara rastlanabileceğini gözönünde tutmak gerekir (Göksan, 1998).

2.3.6. Deneysel Epilepsi Modelleri

Tıbbi etik açıdan, hücre içi kayıtlar, mikrokimyasal analizler ve anatomik iz sürme işlemlerinin canlı insan beyninde yapılması mümkün değildir. Epilepsinin tanı, takip ve tedavisinin düzenlenmesi, elektrofizyolojik temellerinin, oluşum mekanizmalarının anlaşılması ve daha etkili tedavilerin düzenlenebilmesi için antiepileptik ilaçların geliştirilmesine katkı sağlamak amacıyla deneysel modeller üzerinde daha çok ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Marangoz, 1997).

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

- 1- Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalıdır.
- 2- Nöbetler insanda görülen epilepsiye benzer olmalıdır..
- 3- Epilepsi modelindeki EEG kayıtları, ilgili epilepsi çeşidindeki benzemelidir
- 4- İlaçların etkisini, akut veya kronik olarak test edebilmek için nöbetlerin frekansı yeterli seviyede olmalıdır.
- 5- Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalıdır.
- 6- Antiepileptiklerin, etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri, ilgili nöbeti insanda önleyecek seviyede olmalıdır.

Bazı araştırmacılar deneysel modelleri, insandaki nöbetlere göre değil; modelin oluşturulmasına göre sınıflandırır (Biziere ve Chambon, 1987). Bu sınıflandırmaya göre deneysel modeller 3 gruba ayrılmaktadır:

- 1- Elektrik uyarı veya konvulsan kimyasal madde ile oluşturulan modeller.
- 2- Ses ve ışık gibi uyarılarla başlatılan, refleks epilepsi modelleri
- 3- Genetik olarak epilepsiye meyilli hayvanlarda, hem davranış, hem de EEG bakımından insandaki idiyopatik epilepsiye benzer bir tablo oluşturulabilir.

Deneysel epilepsi modelleriyle ilgili sonuçları gözden geçirirken bazı terimlerin hangi anlama geldiği ve hangi anlamda kullanıldığı bilinmelidir. Epilepsi ile ilişkili Biyoelektrik Patolojiler (Epileptojenik epileptiform aktiviteler):

Diken (spike) aktivitesi: Süresi 70 milisaniye olan (14-50 Hz frekanslı) EEG aktivitesidir. 20-80 ms sürelerde bildirilmiştir. Genellikle arkasında yavaş dalga aktivitesi ile birlikte görülür (Diken-yavaş dalga).

Diken-dalga (spike and wave) kompleksi: Süresi 70 ms kadar olan bir diken ile süresi 200-500 ms olan bir dalga çiftine denir.

Keskin dalga (sharp) aktivitesi: 70-200 milisaniye süreli (5-14 Hz frekanslı) aktivitedir. Genellikle arkasında yavaş dalga aktivitesi görülür (Keskin-yavaş dalga).

Yavaş dalga: Süresi 125 ms'den fazla olan dalgalardır. EEG'nin teta ve delta dalgaları yavaş dalgalardır.

Çoklu diken aktivitesi (polyspike): Birlikte gelen birden çok diken ile bir dalgaya denir. İki veya daha fazla diken aktivitesini, yavaş dalga aktivitesi takip eder. Buna göre epilepsiler için karakteristik olan bu aktiviteleri şu şekilde sıralamak mümkündür:

- diken (spike)
- keskin dalga (sharp)
- diken-yavaş dalga (spike and wave)
- keskin-yavaş dalga (sharp and wave)
- çoklu diken-yavaş dalga (polyspike and wave)

Bu aktivetelerin oluşturduğu deşarjların fokal veya jeneralize olmasına ve morfolojik özelliklerine göre farklı epilepsi tiplerinin tanısı ve sınıflandırmadaki yerini belirlemek mümkün olmaktadır (Göksan, 1998).

Epileptik nöbetleri durduran maddelerin isimlendirilmesinde antikonvülzan terimi, epilepsi tablosunun ortaya çıkmasına yol açacak gelişmelerin önlenmesinde antiepileptojenik terimi kullanılır.

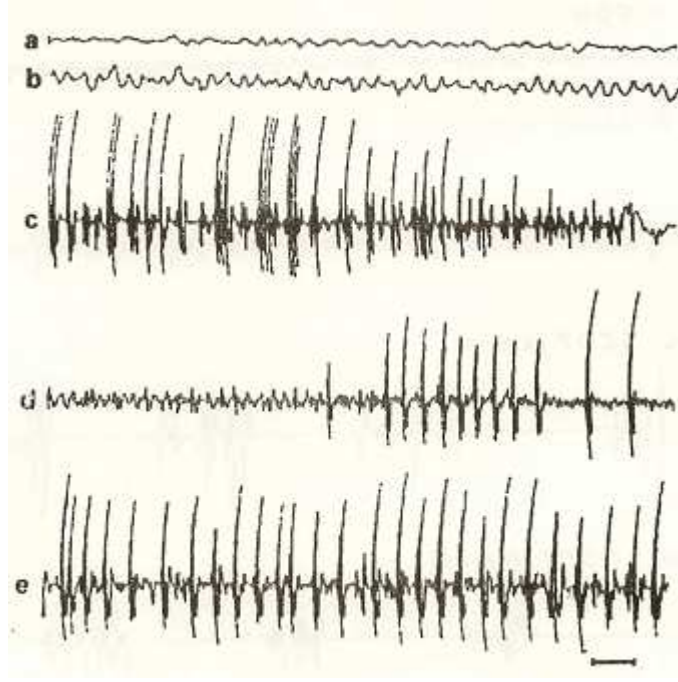
Konvulsan maddelerin topikal olarak verilmesi; akut elektrik uyarıları ve beyin dilimleri metodu parsiyel nöbetlerin başlıca akut modellendir. Fokal epilepsi, deneysel meydana getirilişi kolay olduğundan ve insanlarda daha yaygın görüldüğünden, daha çok araştırılmıştır. Deney hayvanlarında, konvulsan maddenin korteks yüzeyine topikal olarak uygulanması ile epileptik bir odak meydana getirilebilir. Bu amaçla en çok kullanılan maddelerden biri kristalize penisilindir. Penisilinin konvulsiv özelliği ilk kez Walker ve Johnson tarafından gözlenmiştir (Walker AE, and Johnson HC, 1945) Deney hayvanlarında makro elektrotlarla kaydedilen epileptik deşarjlar yapı itibarıyla insan beynindeki epilepsi odağından kaydedilenlerle aynıdır.

Hayvanlarda, korteks yüzeyine, 1.7-3.4 mM penisilinde ıslatılan kurutma kağıdı parçası konursa, akut fokal epilepsidekine benzer bir ECoG kaydedilir. Penisilin

tatbik edilmesinden 2-5 dakika sonra, insanda gözlenen interiktal dikenlere benzer deşarjlar kaydedilir (De Deyı PP, 1992) EEG'de akut penisilin odağından kaydedilen interiktal deşarjların, tek hücre cevabındaki karşılığına paroksizmal depolarize şift (kayma) (PDS) denir. Penisilin odağından yapılan hücre içi kayıtların incelenmesiyle, membran geçirgenliğinde izlenen aşırı artışa bağlı olarak paroksizmal depolarize kaymaların oluştuğu anlaşıldı (Matsumato ve ark., 1964; Johnston ve ark., 1984).

Epilepsinin nasıl yayıldığını anlamak için topikal penisilin metodu çok kullanışlıdır. İşaretli penisilinle yapılan çalışmalar odağın birkaç milimetre karelik bir alanla sınırlı kaldığını göstermiştir (Noebels JL ve ark, 1977). Bu odağın çevresindeki nöronlar epileptiform aktivitenin yayılmasını engellemek için inhibitör aktivite gösterirler (Prince ve ark., 1967).

Akut penisilin modeli hem ucuz hem de kolay oluşturulan bir modeldir. Yapılan çalışmalarda hayvanlarda kortekse uygulanan 300-500 İ.U. kristalize penisilinle epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra, kedide pia altına verilen $30\mu^3$ %0.1'lik adrenalın solüsyonu, aynı yolla verilen penisilin oluşturduğu epileptik aktiviteyi 10-13 dakika gibi belirgin bir süre azalttığı görülmüştür. Piramidal yolun repetitif uyarılması ise epileptik aktiviteyi bir dakika süreyle belirgin azaltmıştır (Marangoz ve ark., 1982) . Tavşanda i.c. 300 IU penisilinden 25 dakika sonra verilen etomidat epileptiform aktiviteyi 10 dakika süreyle önemli ölçüde blokladığı gözlenmiştir. (Marangoz C ve ark. 1992) Sığıçanda i.c. 300 IU penisilinden sonra korteks içine verilen sodyum nitroprussit ($5\mu l$, 5nM i.c.) penisilin oluşturduğu deşarjları 4-5 dakika süreyle önemli ölçüde baskılamıştır (Marangoz. ve ark., 1994; Şekil 11)



Şekil 11. SNP'nin ECoG aklivilesine olan etkisi

a) SNP'den 2 dakika sonra temel kontrol aktivite azaldı.

b) SNP'den 8 dakika sonra. Aktivite kontrol değerine döndü.

c) Penisilinle oluşturulan aktivite SNP tarafından baskılandı.

e) SNP'den 10 dakika sonra etki kayboldu. Bar 200 μ V, 4 sn. (Marangoz ve ark., 1994).

Muhtemelen penisilin GABA'nın etkisini bloklayarak epileptiform aktiviteye sebep olmaktadır. Penisilin in vitro hipokampus dilimlerinde inhibitör postsinaptik potansiyelleri önler; asetilkolinin uyarıcı etkisini ve presinaptik uçlardan asetilkolin salgısını artırır. Penisilin korteks dilimlerinden glutamat salgısını artırdığı da bildirilmiştir. Ayrıca, penisilin parasinaptik yollardan ve kalsiyum üzerinden de etki ederek bürst aktivitesine yol açabileceği tesbit edilmiştir.

Anestezili kedide penisilin epilepsisi başlamadan önce ekstraselüler kalsiyum seviyesinin arttığı bulunmuştur (Faingold ve ark., 1987). Bütün bunlara rağmen, kedi penisilin modelinde GABA ile iletilen inhibisyonda önemli değişikliklerin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (Marangoz, 1997).

Basit parsiyel nöbetin akut fokal modelini oluşturmak için bikukullin, pikrotoksin, strikinin, kolinerjik maddeler (Ferguson ve ark., 1971) ve antikolinerjikler (Daniels ve ark., 1973; Tan ve ark., 1978) kullanılmıştır. Antikolinerjik bir madde olan skopolamin hidrobromid ($C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$) renksiz veya beyaz kristal şeklindedir.

Midriatik ve serebral sedatif olarak kullanılır. Spinalize kedide pia altına verilen 30 mikron küp %10-20'lik skopolamin iki dakika içinde tek diken şeklinde; 4. dakikada paroksizmal aktiviteye yol açmakta; epileptiform aktivite 2 saat sürmekte ve intravenöz eserinden sonra kaybolmaktadır (Tan ve ark., 1978).

Korteks doğrudan doğruya elektrik akımıyla uyarılarak basit parsiyel nöbet modeli oluşturulabilir. Beyin fonksiyonlarında depresyona sebep olan kimyasal maddelerin (alkol gibi) uzun süre uygulanmasından sonra aniden kesilmesi beyin aktivitesini arttırabilir ve epileptik nöbetlere yol açabilir.

Korteksin nöronları arasında bulunan uyarıcı bağlantılar bir epileptik odaktaki hücrelerin aynı anda (senkron) deşarj yapmalarına sebep olur. İnteriktal spike çok sayıda nöronun senkron aktivite gösterdiği anlamına gelir. Korteksin yüzeyinden büyük bir spikenin yazdırılması için binlerce nöronun aynı anda deşarj yapması gerekir. Nöron topluluklarını senkron deşarja zorlayan nedir? Korteksin içindeki inhibitör devreler güçlü olduğundan nöron topluluğundaki hücreler arasında gayet sınırlı bir haberleşme olabilir. O halde, postsinaptik inhibisyonda azalma görülünce hücreler senkron deşarj yapabilir (Tablo 3).

Normalde, sinaptik inhibisyon epileptiform aktivitenin yayılmasını engeller. Böylece, interiktal deşarjlar ve fokal nöbetler çoğu zaman sınırlı kalır ve bütün beyin korteksine yayılamazlar. Çünkü depolarizasyon şiftlerini takiben nöronların uyarılabilirliğini azaltan bir hiperpolarizasyon dönemi görülür. Epileptiform aktivitenin yayılmasını önleyen mekanizmalardan biri, beyin korteksinde çok güçlü ve uzun süreli sinaptik inhibisyonların olmasıdır. İkinci önemli bir mekanizma da hem voltaja duyarlı hem de Ca^{2+} 'a bağımlı K^+ kanallarının açılması ve böylece sonraki hiperpolarizasyonun meydana gelmesidir (Marangoz, 1997; Kandel ve ark., 2000).

Tablo 3. Parsiyel ve jenarilize nöbetler için hayvan modelleri (Sarkisian, 2001)

Nöbet Tipi	Nöbetin İndüklenme Şekli
Parsiyel	<p>Basit Parsiyel</p> <p>İnhibitör amino asit blokerlerinin fokal veya topikal uyg. (Penisilin, Bikukulin, Pikrotoksin, Striknin)</p> <p>Kotrikal olarak uygulanan metallar (Aliminyum (aliminyum jel), Kobalt, Çinko, Demir)</p> <p>Akut fokal elektriksel uyarın</p> <p>Eksitatör ajanların fokal veya topikal uygulanması</p> <p>Glutamat agonistleri Kainat, Domoik asit, Kuisqulat, NMDA</p> <p>Asetilkolin agonistleri Pilokarpin, Soman</p> <p>GABA geri çekilmesi</p> <p>Kafatası yüzeyini dondurarak lezyon oluşturma</p> <p>Kompleks Parsiyel</p> <p>Tetanoz toksini</p> <p>Kainik asitin sistemik/intrahipokampal enjeksiyonu</p> <p>Sistemik quiskualik asit, Sistemik domoik asit</p> <p>Pilokarpin veya somanın sistemik uygulanması</p> <p>Fıtınalar alanı (Area tempesta) enjeksiyonları</p> <p>Tutuşma</p> <p>Parsiyel nöbetleri gösteren diğere genetik modeller Otx -/- fare, Transgenik "spazmodik" fare</p> <p>Ihara mutant sıçan</p>
Generalize (tonik, tonik-klonik, absans modeller)	<p>Maksimal elektroşok (MES)</p> <p>Kimyasal konvulsanlar</p> <p>Glutamat agonistleri (maksimal dozlarda) Domoik asit, NMDA, Quiskualik asit, Kainik asit</p> <p>GABA antagonistleri (maksimal dozlarda) Pentilentetrazol(PTZ), Bikukulin, Pikrotoksin</p> <p>Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) inhibitörleri Thiosemikarbazit, 3-Merkaptopropriyonik asit, Allilglisin</p> <p>Diğere ajanlar Flurotil, Quabain (Na⁺/K⁺ ATPaz inhibitörü, Risinin, 4-Deoksi pridoksin, Teofilin, Striknin</p> <p>Genetik modeller Fare (weaver ve diğere mutant ırklar)</p> <p>Sıçanlar GEPRs, NODA, Yassı kafa (fh/fh)</p> <p>Çeşitli hayvanlar Drosophila mutantları, Monogolian gerbil</p> <p>Epileptik köpekler</p> <p>Absans modeller Talamik stimülasyon, Sistemik düşük doz PTZ</p> <p>Kedilerde penisilinin sistemik enjeksiyonu</p> <p>γ-Hidroksibütirat, İntraserebroventriküler opiatlar</p> <p>CO₂ geri çekilme nöbetleri,</p> <p>Genetik modeller Strasbourg'dan absans sıçanlar (GAERS)</p> <p>WAG/Rij sıçanlar, Spontan epileptik sıçanlar (SER)</p> <p>Stargazer fare, Sendeleye fare, Uyuşuk fare</p> <p>Yavaş-dalga epilepsili fare, Mocha fare, Ducky fare</p>

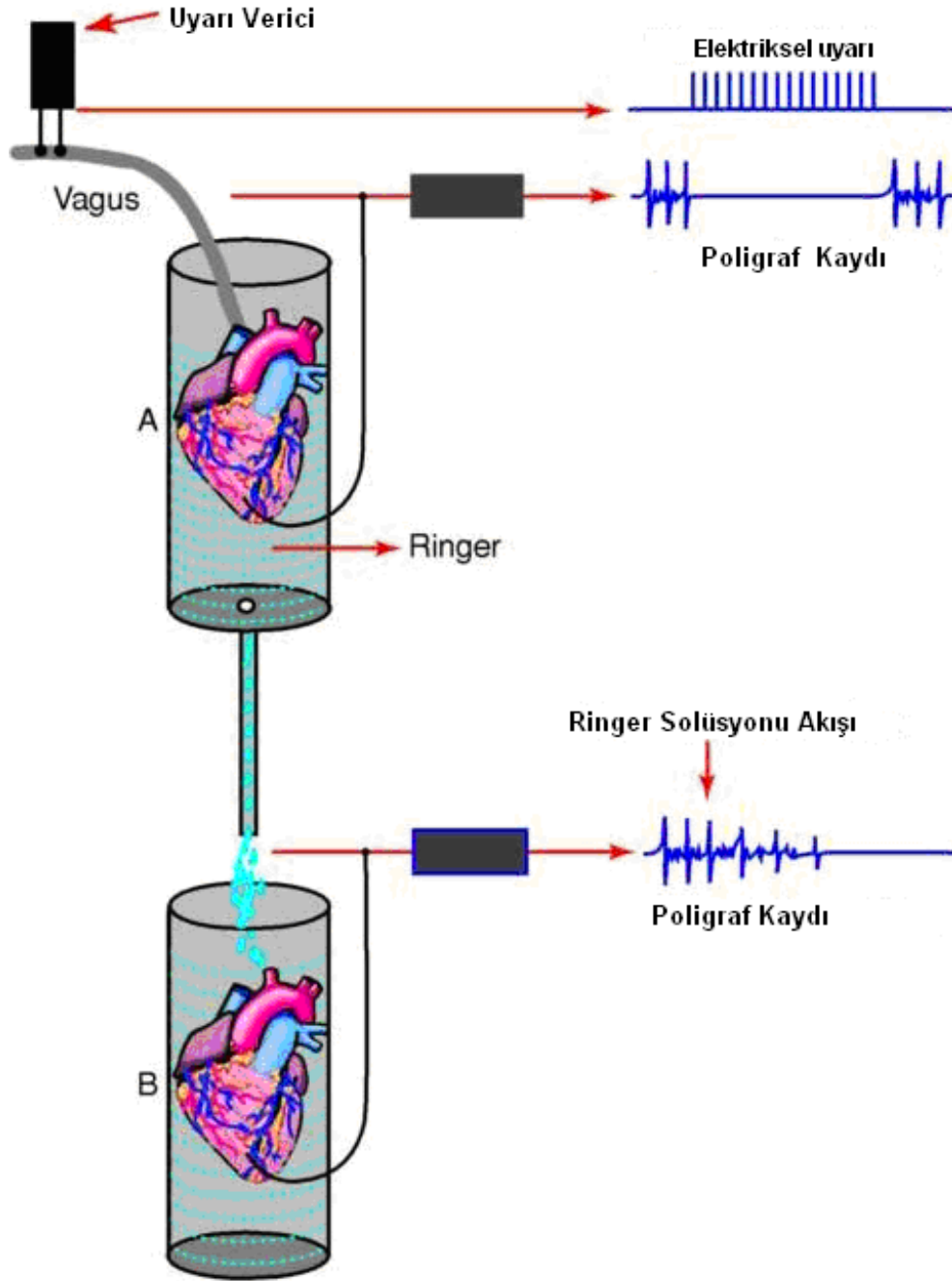
2.4. Asetilkolin ve Kolinerjik Reseptörler

Kimyasal transmitter kavramı, **Otto Loewi'** nin kurbağa kalbini innerve eden vagus liflerinden ACh'nın salgılandığını bulmasından (Şekil 12) ve **H. Dale'** in kolinerjik ve adrenerjik sistemler üzerinde yaptığı çalışmalarından sonra 1930' lu yıllarda yerleşmeye başladı.

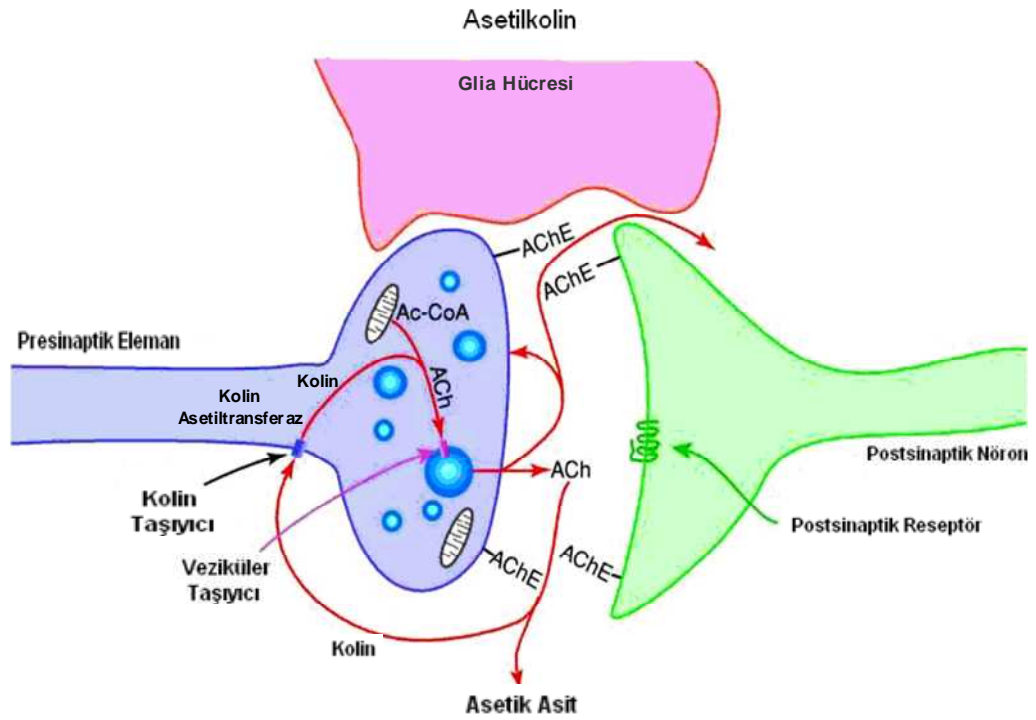
2.4.1. Asetilkolin (ACh) 'in Sentezi

Doğrudan doğruya aminoasitten meydana gelmeyen ve küçük molekülü olan önemli nörotransmitterdir. Asetilkolinin biyosentez yolunda sadece bir tane enzimatik basamak bulunur. Asetilkolin, **kolin asetiltransferaz** enzimi tarafından, kolinin asetilasyonu sonucu, kolin ve asetil koenzim A'nın reaksiyona girmesiyle sentezlenir. (Şekil 13-14). Bu enzim sitoplazmada bulunur. Bir nöronda bu enzimin bulunması onun ACh'yi transmitter olarak kullandığının önemli bir göstergesidir. Asetil CoA kolinerjik nöronlara spesifik değildir. Çünkü diğer birçok metabolik yola da katılır. Glikoz metabolizmasının bir yan ürünü olan asetil CoA mitokondrilerde üretilir. Asetilin kaynağı, mitokondrilerde sentezlenen Asetil CoA'dır. Asetilkolin sentezine katılabilmesi için mitokondrilerin dışına çıkması gerekir. ACh sentezi için gerekli olan kolin hücre dışından besinlerle alınır. Kan dolaşımıyla nöronlara ulaştırılır. Kolinin kaynağı ise sinaptik aralıkta yıkılan ACh'den serbest kalan, diyetle alınan ve vücutta yıkılan fosfolipidlerden açığa çıkan kolindir. Sinir hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve ACh sentezinde hız sınırlayıcı olduğu kabul edilir. ACh sentezinde hız kısıtlayan basamak kolinin membrandan geri transportudur. Sinir hücreleri bir vitamin olan kolini sentezleyemezler. ACh sitoplazmada sentezlendikten sonra çeşitli taşıyıcılarla depolanacakları veziküllere taşınır. Vesamikol bu taşıyıcıların spesifik inhibitörüdür (Şekil 13 ve 14). Kolini plazmadan sinir hücrelerine yüksek afiniteli Na / kolin taşıyıcısı alır (Deutch ve Roth 1999; Kandel ve ark., 2000; Marangoz, 2003).

ACh'nin, vazodilatasyon, negatif inotrop ve kronotrop, bronkokonstrüksiyon, gastroenteral motilite ve salgılanmayı artırıcı, hipersalivasyon, terleme ve lakrimasyonu artırıcı, myozis yapıcı, detrüör kasını kasıp sfinkteri gevşeterek miksiyon oluşturucu etkileri vardır. Ekstrapramidal sistemin dengeli çalışması, öğrenme ve bellek ile ilgili süreçlerde etkilidir.

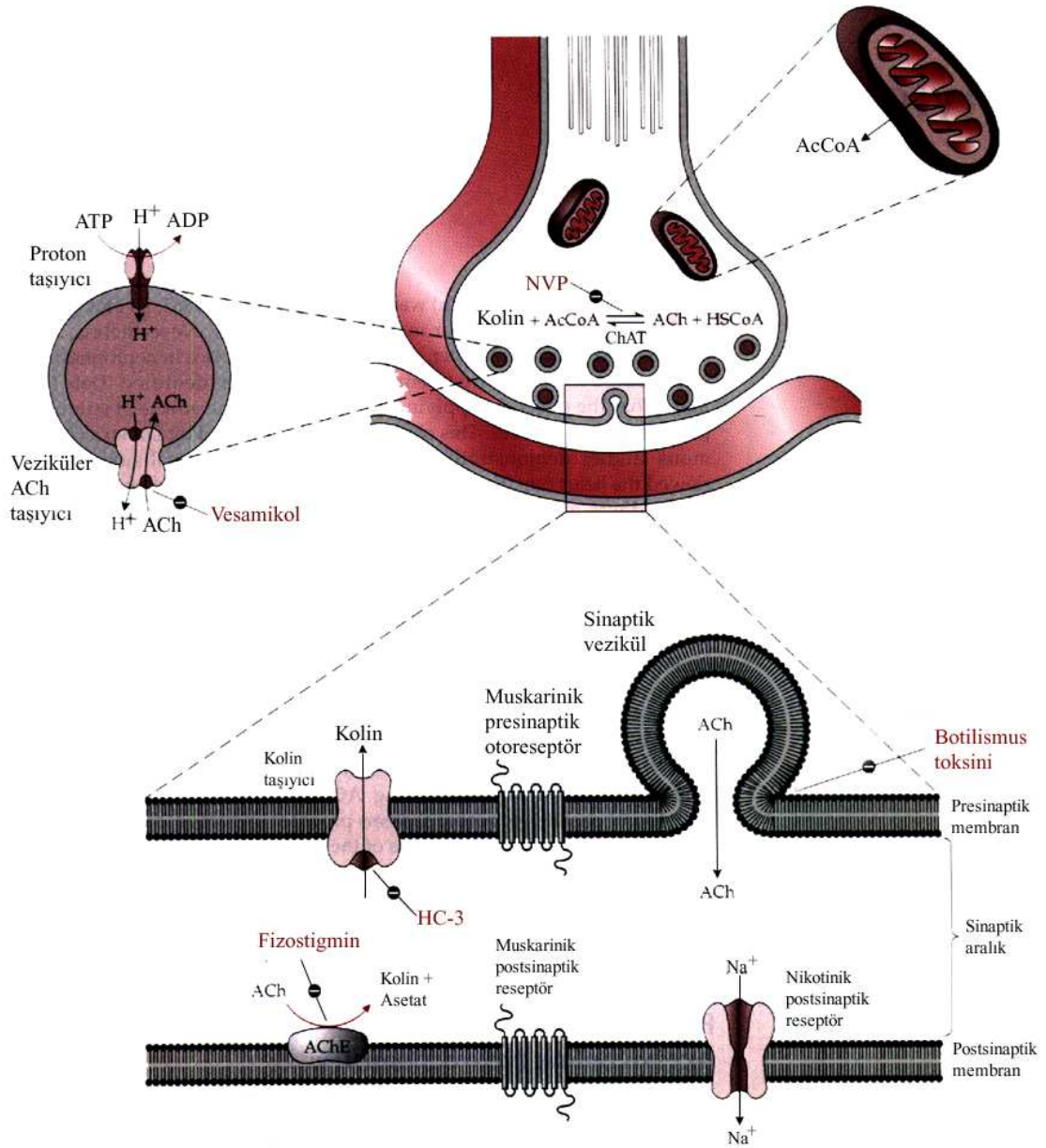


Şekil 12. Otta Loewi' nin kimyasal iletiyi gösteren deney düzeneği. A. Ringer çözeltisinde bulunan kurbağa kalbinin vagus siniri uyarılınca kalbin atışı yavaşlar. B. A' daki Ringer çözeltisi B kabındaki kalbe aktarıldığında bu kalbin atışı da yavaşlar. Bu bulgu, elektrik uyarımı verildiğinde vagus sinirinden kalbi yavaşlatan bir kimyasal maddenin salgılandığını gösterir (Marangoz, 2003)



Şekil 13. Asetilkolin sinapsında ACh'nin sentezi, serbestlenmesi ve inaktivasyonu (Deutch ve Roth 1999)

Omurgalılarda, omurilik motor nöronları transmitter olarak ACh'yi kullanırlar. Otonom sinir sisteminde pregangliyonik nöronların hepsinde ve parasempatik postgangliyonik nöronlarda transmitter olarak ACh bulunur. ACh beyindeki birçok sinapsta da görev yapar. ACh'yi sentezleyen nöronların en çok bulunduğu bölgelerden biri nukleus bazalis'tir. Buradan kalkan aksonlar bütün beyin korteksine yayılırlar (Şekil 15). Alzheimer hastalığında bu hücrelerin selektif olarak öldükleri bilinmektedir. Striatumda bulunan, kolinerjik ara nöronlara dopamin girişi azalınca Parkinson hastalığının belirtileri ortaya çıkar. Tedavi amacıyla kolinerjik reseptör antagonistleri kullanılır. Motor kortekste bulunan, **Betz** hücreleri denen ve aksonlarını piramidal yola veren dev nöronlar da kolinerjiktir. Sinir sisteminde ACh salgılanmasını düzenleyen bir otoresptör olduğu tespit edilmiştir. Bu M2 tipi bir muskarinik kolinerjik reseptördür.



Şekil 14. Asetilkolinin sentezlenmesi, depolanması, salgılanması ve reseptörleri. (+) ile gösterilenler maddeler bu nörotransmitterin salgılanmasında agonist, (-) ile gösterilenler ise antagonist etki yapmaktadır. ChAT, Kolin asetiltransferaz; HS-CoA, Serbest koenzim A; AcCoA, Asetil koenzim A; HC-3, Hemikolinium; NVP, 4(1-Naftilvinil) pridin (Feldman ve ark., 1997).

2.4.2. Asetilkolin Hücreleri

ACh ihtiva eden hücreler beyinde iki önemli bölgede bulunurlar (Şekil 15). Bunlardan biri bazal önbeyinde hipotalamus ile orbitofrontal korteks arasındaki kısımdır. Bu kısım medyal septal nukleusu, Broca'nın diyagonal bandını, nukleus

bazalisi (Meynert'in bazal nukleusu), magnoselüler preoptik alanı ve substansiya innominatayı kapsar. Bütün bu yapılarda multipolar ACh nöronları bulunur (Semba ve Fibiger 1989).

Pontomezensefalotegmental kompleks denen ikinci bölge, süperior serebellar pedinkulun dorsalında uzanan pedinkülopontin nukleus ile periaquaduktal gri maddenin ventral kısmında bulunan laterodorsal tegmental nukleusu ihtiva eder. Bu bölgede de büyük multipolar ACh nöronları vardır (Semba ve Fibiger 1989). İki ana bölgeye ek olarak, sitriatumu meydana getiren putamen, nukleus kaudatus ve nukleus akkumbenste de ACh nöronları vardır. Ancak bu nöronlar başka yapılara akson vermeyen lokal ara nöronlardır (Cooper ve ark., 1996).

En yoğun kolinerjik aksonu beyin korteksi almaktadır. Bu aksonların kaynağı bazal ön beyin kompleksidir. Aksonların kortikal tabakalara dağılımı homojen değildir. Genel olarak 1., 2., ve 5. korteks tabakaları daha yoğun akson alırken, 4. tabaka kolinerjik akson bakımından en fakir olanıdır (Lewis 1991; Mesulam ve ark., 1992).

2.4.3. Kolinerjik Reseptörler

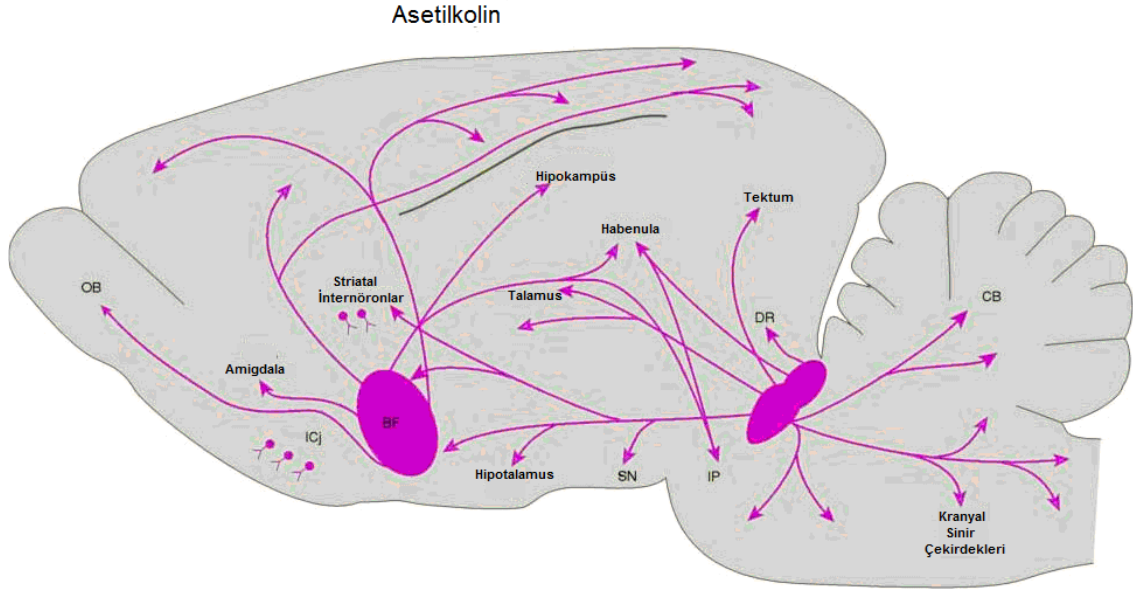
Asetilkolin reseptörleri farmakolojik özellikleri bakımından nikotinik ve muskarinik diye iki gruba ayrılır (Deutch ve Roth 1999; Waxham 1999; Kandel ve ark., 2000; Marangoz, 2003).

1. Nikotinik: Çok az miktarda ACh, sempatik gangliyonlarda postgangliyonik nöronları uyarır; ACh fazla miktarda olursa pregangliyonik nöronlardan postgangliyonik nöronlara olan ileti bloklanır. Nikotin asetilkolinin bu etkisini taklit eder; atropin ise etkilemez. Bundan dolayı, ACh' nin anlatılan etkisine nikotinik etki; reseptöre de **nikotinik reseptör** denir (Waxham, 1999).

2. Muskarinik: Zehirli-şapkalı bir mantar (*Amanita muscaria*) toksini olan alkaloid yapılı **muskarin** otonomik gangliyonlara çok az etki gösterirken, ACh'nin düz kaslara ve salgı bezlerine olan etkisini taklid eder. Bundan dolayı, ACh'nin bu etkisine muskarinik etki; ilgili reseptörlere de **muskarinik reseptör** denir.

Beş ayrı çeşit muskarinik reseptör (M1-M5) bilinmektedir. M1, M3 ve M5 alt tiplerinin eksitator sinaptik iletiye, M2 ve M4 alt tiplerinin ise inhibitör sinaptik iletiye aracılık ettikleri saptanmıştır (McKinney ve Coyle, 1991). Muskarinik reseptör alt tipleriyle epileptik nöbetler arasındaki ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. M1 reseptörü olan yabani farelerde, pilokarpinin epileptik nöbet oluşturduğu; M1 reseptörü

olmayan farelerde ise nöbet oluşturmadığı tespit edilmiştir (Hamilton ve ark., 1997). Ayrıca M2-M5 reseptörlerinin bulunmaması pilokarpinin oluşturduğu epileptik nöbetleri etkilememiştir (Bymaster ve ark., 2003). Bu bilgiler bazı epileptik nöbetler ile M1 reseptörleri arasında bir ilişki olduğu anlamına gelir (Bymaster ve ark., 2003; Wess, 2007).



Şekil 15. Sıçan beyninde ACh hücrelerinin bulunduğu yerler ve bu hücelere ait aksonların dağılımı. Hyp, hipotalamus; SN, substantia nigra; Amyg, amigdala; OB, bulbus olfaktorius; BF, Nucleus basalis (Deutch ve Roth 1999)

Memeli iskelet kası ile elektrikli yılan balığının elektrik organında bulunan nikotinik asetilkolin reseptörleri hakkında detaylı çalışmalar yapılmıştır. Belirtilen yapılardaki ACh reseptörü, molekül ağırlığı yaklaşık 250.000 olan bir proteindir. Beş alt birimden meydana gelmiştir. Bunlardan ikisi alfa alt birimi; biri beta; biri gama ve biri de delta alt birimidir (Şekil 16).

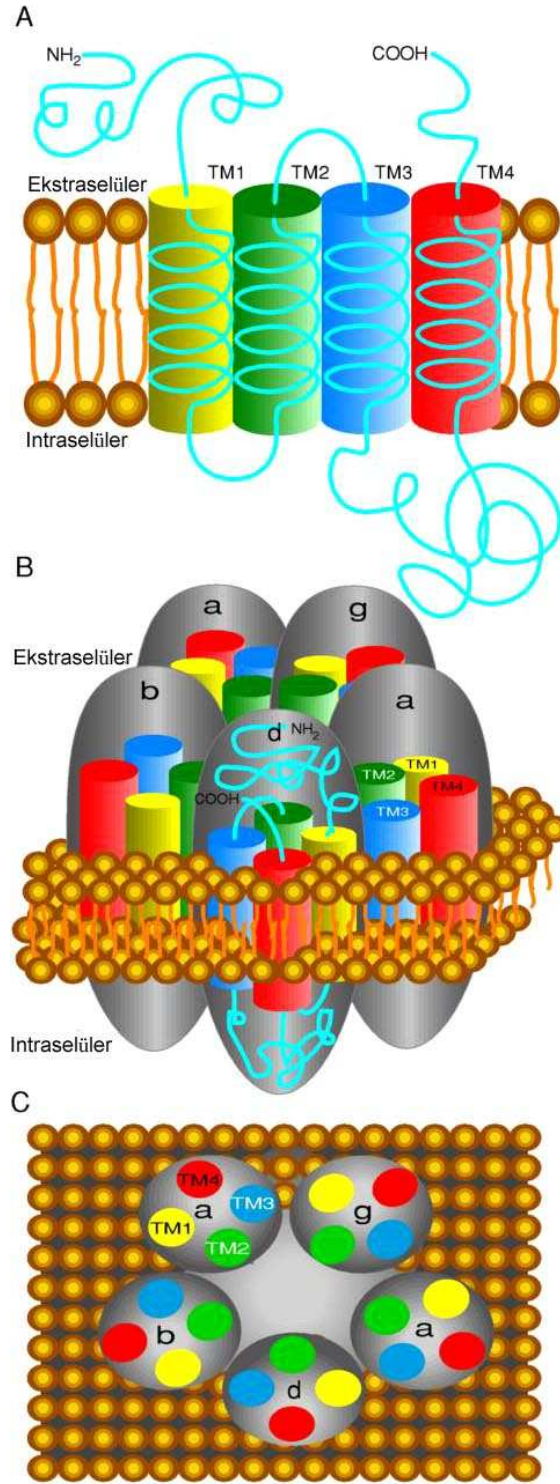
Beş alt birim membranda bir kanalın çevresinde simetrik olarak dizilmiştir. Kanalın hücre dışına bakan ucu geniş, hücre içine bakan ucu daha dardır. Her α alt birimine, bir ACh molekülü bağlanır. İki ACh molekülünün α alt birimlerine bağlanması kanal proteinlerinde konfigürasyon değişikliğine ve neticede kanalın açılmasına sebep olur. Na^+ ve az da olsa diğer katyonlar açılan kanaldan içeri akarak depolarizasyona yol açarlar.

Nikotinik reseptörün alt birimleri 4 ayrı gen tarafından kodlanmaktadır. Ergin memelilerde gama alt biriminin yerine epsilon alt birimi bulunur ki, bu da ayrı bir gen tarafından kodlanmaktadır. Ergindeki bu değişiklik reseptörün beş köşeli yapısını değiştirmez fakat açık kalma süresini azaltır ve iletkenliğini artırır. Fetal form olan gama alt biriminin epsilon alt birimiyle değişmesini sağlayan mekanizma henüz iyice bilinmemektedir. Nikotinik reseptörün hücre membranındaki yarı ömrü yaklaşık bir haftadır.

Nöronlarda bulunan nikotinik ACh reseptöründe (nAChR) 3 tane alfa ve iki tane de beta alt birimi bulunur ve bu reseptörler alfa-bungarotoksine duyarlı değildir.

Metabotropik olan ve bir G proteini üzerinden etki gösteren muskarinik ACh reseptörünün yapısı nikotinik reseptörünkinden farklıdır. M1 ve M2 denen iki tip muskarinik reseptörün özelliği daha iyi bilinmektedir. Merkez sinir sisteminde ve diğer bölgelerde bulunan M1 reseptörü **pirenzepini** (selektif antimuskarinik, midede asit salgısını azaltır) bağlar. Kalp ve diğer bazı dokularda bulunan M2 ise pirenzepini bağlamaz. Muhtemelen M1 reseptörü fosfolipaz C yoluyla etki ederek K⁺ iletkenliğini azaltıp eksitator etki gösterir. M2 reseptörü adenilat siklazı inhibe ederek K⁺ iletkenliğini artırıp inhibisyona sebep olur. Son çalışmalar ayrı gen tarafından şifrelenen 5 ayrı muskarinik reseptörün bulunduğunu göstermiştir.

Otoradyografik ölçüm sonuçlarına göre Alzheimer hastalığında frontal kortekste M1, hipokampusta da M2 reseptörlerin azaldığı, M3 ve M4 reseptörlerin ise pek etkilenmediği bulunmuştur (Rodriguez-Puertas ve ark., 1997).



Şekil 16. Nikotinik ACh reseptörünün yapısı. Reseptör, α (a), β (b), gama (g) ve delta (d) olmak üzere 5 alt birimden meydana gelmiştir. ACh iki α alt birimine tutunur. Kanal 1 ms süreyle açık kalır ve bu süre içerisinde 10000 kadar Na^+ (sodyum) hücre içine girer. A. Bir alt birimin membranı 4 kez kateden segmentleri (TM1-TM4). B. Beş alt birimin yandan görünüşü. Her alt birimin TM2 segmenti iyon kanalına bakmaktadır. C. Alt birimlerin üstten görünüşü (Waxham 1999)

2.4.4. Asetilkolinin İnaktivasyonu

Sinaptik aralığa geçip reseptörü etkileyen ACh, **asetilkolinesteraz** (AChE) enziminin katalizlediği bir hidroliz reaksiyonu üzerinden kolin ve asetata ayrılır. Bir molekül AChE enzimi saniyede 5000 ACh molekülünü parçalayabilir. Meydana gelen kolin kolinerjik sinir ucundan yüksek afiniteli ve Na'ya bağımlı bir taşıyıcı tarafından içeriye alınır. Bu reaksiyonda rol oynayan asetilkolinesteraza gerçek veya spesifik kolinesteraz denir. AChE diğer kolinesterlerinin hidrolizini de sağlar, fakat asetilkoline olan afinitesi çok daha yüksektir. Vücutta çok çeşitli esteraz vardır. Bunlardan plazmada bulunan ve ACh'i hidrolize edebilen birisine yalancı kolinesteraz veya spesifik olmayan kolinesteraz denir (Kandel ve ark., 2000).

Zehirli savaş gazları ve insektisitler asetilkolinesterazı inhibe ederek insanda ve sineklerde ölüme sebep olurlar. Asetilkolinesteraz inhibe olunca ortamda ACh birikir ve sinir kas iletişi bloklanır. Ancak, asetilkolinesteraz inhibitörleri glokom (glaucoma) ve miyestenia gravis gibi hastalıkların tedavisinde ve atropin gibi sinir-kas iletişini bloklayan maddelerin etkisini sonlandırmada kullanılırlar.

Ayrıca, Asetilkolinesterazın merkez sinir sisteminde bir kimyasal haberci gibi davrandığı da bilinmektedir.

I- Asetilkolinin Davranışa Etkileri

1. Uyku-uyanıklık durumunun düzenlenmesinde rol oynar. EEG' de desenkronizasyona ve dikkatin oluşmasına neden olur.
2. REM uykusunun düzenlenmesinde rol oynar. Rem uykusunun başlıca özellikleri: EEG' de düşük voltajlı hızlı aktivite, hızlı göz hareketleri, kas tonusunun baskılanması, kalp atım frekansı ve kan basıncında artış ve rüya görülmesidir. Kedide, ponsta medyal retiküler formasyona muskarinik agonistler veya AChE inhibitörleri (fizostigmin) gibi verilince, REM uykusu oluşmuştur. İnsanda i.v. olarak verilen fizostigmin REM uykusuna geçiş süresini kısaltmaktadır.
3. Hayvanda da muskarinik reseptörlerin bloklanması öğrenme, hafıza ve dikkati olumsuz yönde etkiler. Aynı şekilde bir muskarinik antagonist olan **skopolamin** insanda uzun süreli hafızayı bozar.

4. Alzheimer hastalarında nukleus bazaliste kolinerjik hücreler selektif olarak ölmekte ve ön boynuzdaki ACh seviyesi azalmaktadır. Normal yaşlılarda da benzer fakat daha az şiddetli bir durum görülür (Purves ve ark.,2000; Marangoz, 2003).

2.5. Nitrik Oksit

1980 yılında asetilkolinin izole damarlarda genişlemeye sebep olduğu, ancak damar endoteli çıkarıldığında bu etkinin görülmediği bulundu (Furchgott ve Zawadzki, 1980). Daha sonra asetilkolinin uyardığı endotel hücrelerinden endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) denen bir maddenin salgılanarak damarları genişlettiği saptandı. 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). Science dergisinin editörleri 1992’yi “**NO Yılı**” ilan etmişti. Index Medicus’a giren dergilerde “nitrik oksit” teriminin yer aldığı çalışmaların sayısı 1987’de sadece 55 iken, bu sayı 1995’te 3178’e ulaşmıştı.

Retrograd hareket edebilen, gaz tabiatlı veya atipik nörotransmitter denen nitrik oksit (NO) bilinen nörotransmitterlere pek benzemez. Çünkü NO hücre içinde veya veziküllerde depolanmaz. Ekzozitozla salgılanmaz, inaktivasyonu sağlayan bir mekanizma yoktur. Hedef hücrelerin membranında özel ve klasik nörotransmitterlerin reseptörlerine benzeyen bağlanma yerleri bulunmaz. Retrograd yönde yayılarak presinaptik uçlardan transmitter salgısını ve hücre görevleriyle ilgili diğer olayları etkiler. NO fizyolojik şartlarda glutamat, GABA, P maddesi ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin salgılanmasını düzenler (Segieth ve ark., 1995; Lee ve ark., 2009).

Nitrik oksit ve karbon monoksit gibi, postsinaptik yapılarda üretilen ve presinaptik uçlara veya çevredeki diğer hücrelere geçerek nörotransmitter salgısını ve hücreler arası haberleşmeyi düzenleyen faktörlere retrograd haberciler de denir. Retrograd haberciler yoluyla etkilendiği ileri sürülen sinaptik olayların başında, öğrenme ve hafıza için gerekli olan uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) gelmektedir (O’Dell ve ark., 1994). LTP daha çok hipokampusta araştırılmıştır. LTP’ nin araştırılmasında en önemli basamak glutamik asidin NMDA tipi reseptörünün aktiflenmesi ve bu reseptörden postsinaptik elemana kalsiyumun girmesidir.

2.5.1. Nitrik Oksitin Biyosentezi

Özellikle, postsinaptik membranda bulunan NMDA tipi reseptörün aktiflenmesi içeriye kalsiyum girişine sebep olur. Kalsiyum / kalmodulin kompleksi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini uyarır. 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 nitrik oksit (NO) ile sitrülünü meydana getirir. 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.

Üç NOS'tan biri olan nNOS beyin ve omurilikte yaygın olarak bulunur. Dağılımı glutamat, GABA ve ACh gibi önemli nörotransmitterlerin dağılımına benzer. Bununla birlikte sinir sisteminin bazı bölgelerinde daha çok, diğer bazı kısımlarında ise nispeten daha az NOS olduğu belirlenmiştir. Örneğin serebellumun hemen tüm hücrelerinde NOS'a rastlamak mümkünken, striatum ile beyin korteksi NOS bakımından, serebellum kadar zengin değildir. Bu iki yapıda NOS bazı ara nöron topluluklarında bulunur (Wilson ve Garthwaite, 2009).

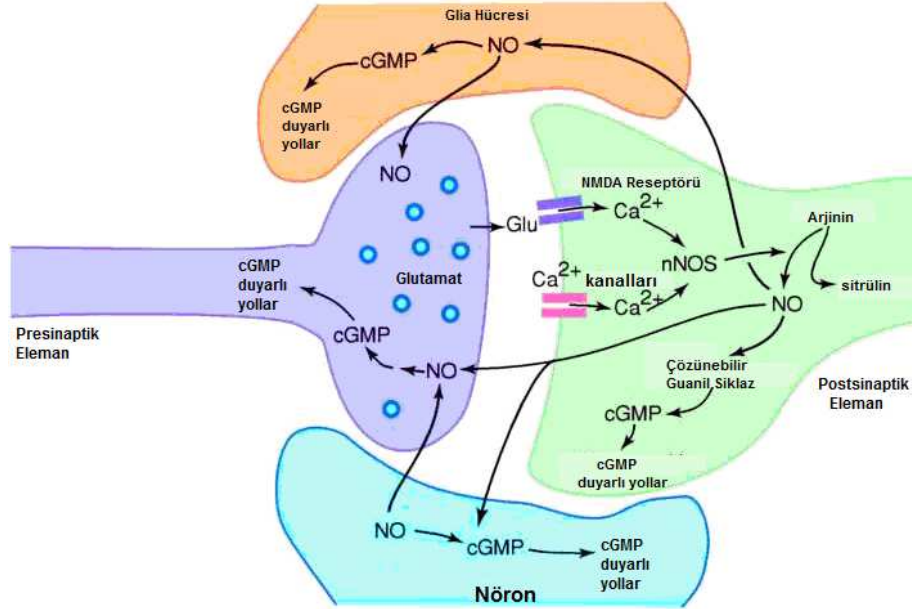
L-sitrülünü L-arjinosüksinata, onu da L-arjinine dönüştüren enzimlerin beyinde var olduğu uzun zamandır bilinmekteydi. Bu yolun çok önemli bir görevi, NO için gerekli olan ön maddeyi, yani L-arjinini sürekli olarak bulunur kılmaktır (Garthwaite, 1993). Gaz yapıda olan ve retrograd yönde yayılabilen NO, presinaptik elemana da geçerek orada NO reseptörü olarak bilinen guanilil siklaz (GC) enzimini aktifler ve böylece cGMP üretimini artırır (Şekil 17).

2.5.2. Nitrik Oksitin Etkileri

Yarı ömrü çok kısa (yaklaşık 10 saniye) olan NO, cGMP üzerinden veya iyice tanımlanmamış diğer yollardan hareket ederek, sinaptik ileti yanında diğer birçok fizyolojik olayı etkiler. Mesela NO, cGMP üzerinden platelet agregasyonunu önler. Üretilen NO spontan nitrite dönüşür veya hemoglobin gibi demir ihtiva eden bileşiklerle reaksiyona girer. Hemoglobinin NO bağlayıp onun aktivitesine son verdiği, çok eskiden beri bilinmektedir (Wilson ve Garthwaite, 2009).

Beynin pons gibi bazı bölgelerinde NOS ile ACh'nın aynı nöronlarda birlikte buldukları gösterilmiştir. Nitrik oksit ve süperoksit üretimi arasında hassas bir denge

olduğu ve bu dengenin bozulması halinde nörodejeneratif hastalıkların meydana geldiği ileri sürülmüştür.



Şekil 17. Nitrik oksidin sentezlenmesi (Deutch ve Roth 1999)

Nitrik oksit sinir sisteminin yanında sindirim, kardiyovasküler, immün, ürogenital, solunum ve diğer sistemlerde bulunan bir düzenleyici molekül, ikinci haberci ve nörotransmitterdir. Hem normal fizyolojik hem de patolojik olaylarda yer alır. Agresyon, anksiyete, septik şok, hipertansiyon, inme, karsinogenezis, anjiyogenezis, yara iyileşmesi, gen ekspresyonu, hava kirliliği, epilepsi ve nörotoksisite, NO'nun rol oynadığı başlıca fizyopatolojik durumlardır. NO septik şokta hipotansiyona sebep olur. Endojen vazodilatördür. Platelet agregasyonunu duraklatır. Demir metabolizmasını düzenler. Bakteri ve kanser hücrelerini öldürür. Penis ereksiyonunu sağlar. Sindirim sistemindeki peristaltik hareketleri ve solunum fonksiyonlarını düzenler.

NO sinir sisteminde çok önemli görevler yapar. Morfogenez uyararak, morfine olan bağımlılığın gelişmesini sağlamak, üreme davranışları, uyku-uyanıklık ve diğer ritmik olayları düzenlemek, hafıza ve öğrenmeyi etkilemek bu görevlerdendir (Garthwaite, 1991; Moncada ve ark., 1991; Bredt ve Snyder 1994; Yıldırım ve Marangoz, 2004; Bonavida, 2010).

In vitro deneyler beyin dilimlerinde, sinaptozomlarda, nöron kültüründe veya izole organlarda gerçekleştirilirken, *in vivo* çalışmalar için mikrodializ ve açma-kapama süperfüzyon tekniği yaygın olarak kullanılmıştır (Prast ve Philippu, 2001). Açma-kapama veya mikrodializ teknikleri kullanılarak *in vivo* şartlar altında NOS inhibitörlerinin bazal ön beyinde (Prast ve Philippu, 1992) ve nükleus akumbensde (Prast ve ark., 1995; 1998) asetilkolin salınımını azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgularda bazal ön beyin ve ventral striatumda kolinerjik iletimin endojen NO salınımıyla tonik olarak düzenlendiği ileri sürülmektedir. Beklendiği gibi DEA/NO, S-nitroso-N-asetilpenisilamin (SNAP) ve linsidomin gibi NO donörleri bazal ön beyin (Prast ve Philippu 1992), nükleus akumbens (Prast ve ark., 1995) ve dorsal striatumda asetilkolin salınımını arttırmıştır. Bu bileşenlerin salgılatıcı etkileri hemoglobin ve tetrodotoksin (TTX) tarafından bozulmaktadır. Daha sonraki bulgular NO'nun, aksiyon potansiyeline bağımlı asetilkolin salınımını artırdığını bildirmektedir (Guevara-Guzman ve ark., 1994; Prast ve ark., 1995).

Özet olarak NO eksitator ve inhibitör aminoasitlerin oranlarını değiştirmek suretiyle ventral striatumda ACh salınımını dolaylı olarak düzenler. Nöronal hücre kültürlerinde geniş ekstrasellüler alandan dolayı NO tarafından salınan çeşitli nörotransmitterler arasında etkileşim mümkün olmamaktadır. Böylece serebrokortikal nöron kültüründe ACh'nin NO tarafından salınımı (Ohkuma ve ark., 1995), NO'nun serebral kortekste kolinerjik iletiyi doğrudan düzenlediğini göstermektedir.

2.5.3. Nitrik Oksitin Nörotoksik Etkileri

Merkez sinir sisteminde glutamatın sebep olduğu nörotoksitenin 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 veya S-nitrozilasyon yoluyla NMDA reseptörünün aktivitesini baskılar. Bu hücreye daha fazla kalsiyum girişini durdurur ve böylece nörotoksite önlenmiş olur. Diğer taraftan, travma, inme, dejeneratif stres gibi patofizyolojik şartlarda NO, fizyolojik durumdakinin tam tersine, peroksinitrit oluşturarak nöron ölümünü kolaylaştırır.

Nitrik oksit konsantrasyonu düşük olduğunda, cGMP düzeyindeki artışa rağmen glutamat salgısı azalır. Ancak nitrik oksit üretimi arttığında ve cGMP düzeyi aşırı

ölçüde yükseldiğinde, glutamat salgısı üzerindeki inhibitör etki kalkar ve salgı artar. Aşırı glutamat salgısının olduğu patolojik şartlarda NOS'un aktiflenmesi eksitotoksisteye ve nöron ölümüne yol açar. NOS inhibitörlerinin eksitotoksisteyi önlediği gösterilmiştir (Milatovic ve ark., 2002; Lee ve ark., 2009).

2.5.4. Nitrik Oksit ve Epilepsi

Beyinde eksitator maddeler, yollar ve mekanizmalar ile inhibitörler arasında çok hassas olarak devam ettirilen bir denge bulunmaktadır. Bu denge herhangi bir yana doğru bozulacak olursa beyin görevlerini tam olarak yapamaz ve aksamalar oluşur. Dengenin yitilmesi sonucu eksitator sistemler baskın duruma gelecek olursa, en yaygın nörolojik hastalıklardan birisi olan ve tekrarlanan nöbetlerle karakterize epilepsi görülür. Hayvanlarda oluşturulan deneysel epilepsi modellerinde yapılan araştırmaların amacı, epileptogenezin hücresel, moleküler ve diğer özelliklerini bulmak ve daha etkili, tedavi yollarını geliştirmektir.

Özellikle 1991 yılından itibaren gittikçe artan sayıda araştırmada nitrik oksit ile epileptik nöbetler arasındaki ilişki konu edinilmiştir. Bu ilişki çok çeşitli epilepsi modelinde araştırılmıştır (Marangoz, 1996). Hemen belirtmek gerekir ki problem henüz tüm yönleriyle aydınlanmış ve çözülmüş değildir. Tartışma devam etmektedir. Nitrik oksitin hem prokonvulsan (Mollace ve ark., 1991) hem de antikonvulsan (Marangoz ve ark., 1994; Marangoz, 1996; Marangaz ve Bağırıcı, 2001) olduğunu iddia eden çok sayıda çalışma bulunmakta ve yeni araştırmaların bu konuya açıklık getirmesi beklenmektedir. Sıçanda i.c.v. N-metil D-aspartat (NMDA)'ın subkonvulsiv dozundan (0,5 mikrogram) bir dakika önce lateral ventriküle verilen NO'nun ön maddesi L-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 etkisiz kalmıştır (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 N(G)-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) verildiğinde ise L-arjininin prokonvulsan etkisinin kaybolduğunu buldular (De Sarro ve ark., 1993). Kainik asit (10 mg/kg, s.c) verilen sıçan beyinde NO üretimi araştırılmış ve üretimin temporal korteks ile amigdalada 6 kat, korteksin diğer

kısımlarında ise 12 kat artış gösterdiği; önceden özel bir NOS inhibitörü olan 7-NI verildiğinde kainik asitin oluşturduğu NO üretimi ve epileptiform aktivitenin azaldığı bulunmuştur (Mülsch ve ark., 1994). Deneysel epilepside NO üretiminin arttığını gösteren başka çalışmalar da vardır (Marangoz, 1996; Kaputlu ve Uzbay, 1997; Gupta ve Dettbarn, 2003; Kato ve ark., 2005). Bu çalışmalarda NO'nun prokonvulsan olduğu ileri sürülmüştür.

Nitrenjrik sistemin antikonvulsif olduğunu gösteren çalışma sayısı da oldukça fazladır ((Buisson ve ark., 1993; Marangoz ve ark., 1994; Marangoz ve Bağırıcı, 2001; Ayyıldız ve ark., 2007; Yang ve Cox, 2007; Hrnčić ve ark., 2010). 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; Bagetta ve ark., 1995; Moggio ve ark., 1995; Rigaud-Monnet ve ark., 1995). Anestezi altındaki sıçanda beyin korteksine verilen 400-500 ünite penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi, bir NO salıcı olan sodyum nitroprussit (SNP) önemli ölçüde baskılamış; GC veya NO inhibitörü olan 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 ihtiva etmektedir. Ancak bunlardan çok az bir kısmı kullanılan deneysel modele, model oluştururken kullanılan konvulsan maddenin dozuna ve nihayet NO vericiler ile NOS inhibitörlerinin dozuna bağlı olarak nitrik oksitin bazı deneysel şartlarda prokonvulsan, diğer deneysel şartlarda da antikonvulsan etki gösterebileceğini bildirmişlerdir (Del-Bel ve ark., 1997; Paul ve Ekambaram, 2005; Itoh ve Watanabe, 2009).

Nitrik oksit ve kalsiyum blokerlerinin deneysel epilepside ki etkileşiminde; SNP ve flunarizinin nöbet aktivitesini anlamlı oranda azalttığı; penisilin öncesi flunarizin ve L-NAME uygulandığında, büyük bir prokonvulsan etki ortaya çıktığı, sonuç olarak flunarizin ve L-NAME'in birlikte uygulanması, mekanizması tam açık olmamakla birlikte, beklenmedik bir prokonvulsan etki oluşturduğu ifade edilmiştir (Canan, 2004).

Deneysel epilepside nitreerjik ve purinerjik sistemlerin etkileşimi ile ilgili çalışmalarda NO ve adenzinin penisilne oluşturulan epileptiform aktiviteyi azalttıkları ve adenzinin antiepileptik etkisine NO bağımlı bir mekanizmayla aracılık edebileceği bildirilmiştir (Yıldırım, 2005).

2.5.5. Nitrik Oksitin Çeşitleri ve Etki Şekli

Nitrik oksit sinapslardan geçişi artırmaktadır. Bunun 4 temel mekanizması bilinmektedir (Garthwaite, 1991; Marangoz, 1996):

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

Nitrik oksitin uyarıcı etkilerinin, glutamat ve asetilkolin gibi uyarıcı nörotransmitterlerin salgısını artırmak yoluyla gerçekleştiği sanılmaktadır. Diğer taraftan elde edilen deneysel kanıtlar, NO'nun bir geribildirim yoluyla NMDA reseptörlerinde duyarsızlığa ve inhibitör transmitter salınmasına neden olabileceğini de düşündürmektedir (Marangoz, 1996).

Nitrik oksitin moleküler yapısı ve redoks durumu, içinde bulunduğu mikro çevrenin yapısı ile yakında ilişkilidir. Ortamın fizikokimyasal özelliklerine göre farklı formlar alabilen NO molekülü genellikle üç farklı yükseltgenme-indirgenme (redox) durumunda bulunabilir (Lipton ve ark., 1993):

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

Nitrik oksitin, bu üç farklı moleküler formun her biri farklı tepkimelere girebilir ve farklı fizyolojik veya fizyopatolojik süreçlerde rol alabilir. Örneğin indirgenmiş haldeki formu NO⁻, süperoksit radikalleri ile tepkime vererek peroksinitrit oluşumuna sebep olur. Son derece aktif bir radikal olan bu ürünün tetikleyeceği reaksiyonlar sonucunda nörotoksisite başlayabilir ve sinir hücreleri ölebilir (Marangoz, 1996). NO'nun kaynak formu (NO) bu tip bir etki göstermez. Halbuki okside formu olan NO⁺, NMDA reseptörlerinin tiyol grupları ile tepkimeye

girerek hücre içine kalsiyum akışını durdurur ve böylece sinaptik iletiyi engeller (Lipton ve ark., 1993). Sonuçta NO inhibitör bir etki göstermiş olur. Bu bilgiler gösteriyor ki, epilepsi, nörotoksisite, öğrenme ve diğer alanlarda yapılan çalışmalarda NO ile ilgili farklı ve çelişkili sonuçların bulunmasını, NO'nun farklı formlarının birbirine zıt etkiler gösterebileceği gerçeğiyle açıklamak mümkündür (Lipton ve ark., 1993; Marangoz, 1996).

Aerobik şartlarda NO ve oksijen, sulu ortamlarda kolaylıkla nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) gibi biyolojik açıdan aktif olmayan anyonları meydana getirebilir. Azot dioksit kirli havanın temel elemanıdır. Havadaki miktarı 1 ppm'den az olan azot dioksit bile akciğerler için toksik etki gösterir (Bonavida, 2010). Oksijenle NO arasındaki tepkimeler çok hızlı ve kolay gerçekleştiğinden, NO'nun yarı ömrü ancak saniyeler kadardır (Garthwaite, 1991; Marangoz, 1996). NO, süperoksit anyonu ile de tepkime vererek peroksinitrit radikalinin (ONOO^-) oluşumuna neden olur. Diğer taraftan NO, hemoglobin gibi demir içeren moleküllerle de ilişkiye girerek hızla aktivitesini kaybeder.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney Hayvanları

Deneylerde, ortalama 220 ± 35 gram ağırlığında 70 adet Wistar cinsi, erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar 10-12 haftalık oluncaya kadar, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nde doğal aydınlık-karanlık döngüsünde herhangi bir yem ve su kısıtlaması olmaksızın yetiştirildiler. Deneysel çalışmadan yaklaşık 10 gün önce Cerrahi Araştırma Merkezi'nden alınan hayvanlar, Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda benzer bakım koşullarında kontrol altında tutuldular. Deneysel araştırma standartlarına uymayan sıçanlar çalışma dışında bırakıldılar.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri

Penisilin G potasyum DEVA Holding A.Ş. (İstanbul) firmasından temin edildi. Deneylerde kullanılan diğer kimyasal maddeler Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, US)'dan temin edildi.

Penisilin G Potasyum:

Moleküler formülü : $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$

Moleküler ağırlığı : 372.48 g/mol

Sinonim : 4-Tia-1-azabisiklo (3.2.0)heptan-2-karboksilik asit, 3,3-dimetil-7-okso-6-(2-fenilasetamid)-, monopotasyum tuzu; Benzilpenisilinik asid potasyum tuzu; Benzilpenisilin potasyum; Benzilpenisilin potasyum tuzu.

Etki mekanizması: GABA reseptörleri üzerindeki bikukulinin bağlanma bölgesine tutunarak, bu reseptörleri inhibe ederek, eksitabiliteyi artırmakta ve epileptiform aktiviteye neden olmaktadır.

Uygulanma şekli: Epileptiform aktiviteyi başlatmak için 200 ünite (IU) penisilin 1 µl hacimde intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı. Penisilin hayvanın sol somatomotor korteksine, Bregma'dan 3 mm laterateral, 2 mm posteriyor ve 2 mm ventral koordinatlara uygun şekilde Hamilton mikroenjektör kullanılarak verildi.

Sodyum Nitropurisiid (SNP) :

Moleküler formülü: $Na_2Fe(CN)_5NO.2H_2O$

Moleküler ağırlığı : 298 g/mol

Sinonim: Sodyum Nitroferrisyaniid Dihidrat; Niprid Dihidrat; Sodyum Nitropurisiat Dihidrat; Sodyum Nitrosilpentakyanoferrat Sodyum.

Etki mekanizması : SNP, belirgin hipotansif etkiye sahip bir ajandır. SNP'den, NO salınımı ile endotelyumdan bağımsız bir şekilde, vasküler düz kasların gevşemesiyle kan basıncı düşer. NO, başlıca fotokimyasal reaksiyonlar neticesinde ana solüsyondan ayrılarak veya mikrozom gibi biyolojik organallerde tiyollerinde dâhil olduğu çeşitli indirgeyici metabolitler tarafından SNP'den salınır.

Uygulanma şekli : Penisilin enjeksiyonu ile başlayan epileptiform aktiviteden yaklaşık 30 dk sonra serum fizyolojikte çözülerek hazırlanmış olan SNP, hayvan başına 50 µg/5 µl oranında i.c. olarak uygulandı.

L-NAME :

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

Moleküler ağırlığı : 269.69 g/mol

Sinonim : N_{ω} -nitro-L-arjinin metil ester hidroklorid

Etki mekanizması : Bir arjinin analogu olan L-NAME, NO üretimini engelleyen nonspesifik bir ajandır.

Uygulanma şekli: Penisilin enjeksiyonu ile başlayan epileptiform aktiviteden yaklaşık 30 dk sonra serum fizyolojikte çözülerek hazırlanmış olan L-NAME, hayvan başına 100 µg/5 µl oranında i.c. olarak uygulandı.

Asetilkolin:

Moleküler formülü : $(CH_3)_3N^+CH_2CH_2OCOCH_3Cl^-$

Moleküler ağırlığı : 181.66 g/mol

Sinonim : 2-(Acetyloxy)-N,N,N-trimethylethanaminium chloride

Etki mekanizması : Kuvaterner amonyum esteri olan ACh, Nikotik ve muskarinik reseptörler üzerine etkilidir.

Uygulanma şekli: Penisilin enjeksiyonu ile başlayan epileptiform aktiviteden yaklaşık 30 dk sonra, serum fizyolojikte çözülerek hazırlanmış olan asetilkolin, hayvan başına 250 µg/5 µl oranında i.c. olarak uygulandı.

Atropin :

Moleküler formülü : $C_{17}H_{25}NO_7S$

Moleküler ağırlığı : 387.4479 g/mol

Sinonim : Benzeneacetic acid, .alpha.-(hydroxymethyl)- (3-endo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester, sulfate (1:1) (salt); Hyoscyamine Sulfate

Etki mekanizması: Atropin muskarinik asetilkolin reseptörlerinin yarışmalı antagonistidir. Nikotirik reseptörleri etkilemeden, sadece muskarinik reseptörlerin hepsini bloke eder. Midriyazis yapıcı en uzun etkisi, 24 saat kadar sürer. Diğer etkileri yaklaşık 4 saat devam eder.

Uygulanma şekli: Penisilin enjeksiyonu ile başlayan epileptiform aktiviteden yaklaşık 30 dk sonra serum fizyolojikte çözülerek hazırlanmış olan atropin, hayvan başına 100 ng/1 µl oranında i.c. olarak uygulandı.

3.3. Deney Grupları

Penisilin modeli deneysel epilepside, kolinerjik ile nitreerjik sistemlerin etkileri ve etkileşimlerini araştırmak için öncelikle her iki sistemin etkisi ayrı ayrı incelendi. Daha sonra bu iki sisteme ait etken maddeler birlikte uygulandı. Deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

1. Kontrol grubu : (n = 6) 200 IU/1µl penisilin i.c. verildikten 30 dk sonra 5 µl serum fizyolojik i.c. olarak uygulandı.

2. SNP grubu : (n = 6) 200 IU/1µl penisilin verildikten 30 dk sonra 50 µg SNP serum fizyolojikte çözülerek 5 µl hacimde i.c. olarak uygulandı.

3. L-NAME grubu : (n = 6) 200 IU/1µl penisilin verildikten 30 dk sonra serum fizyolojikte çözülen 100 µg L-NAME 5 µl hacimde i.c. olarak uygulandı.

4. Asetilkolin grubu : (n = 6) 200 IU/1µl penisilin verildikten 30 dk sonra serum fizyolojikte çözülen 250 µg asetilkolin 5 µl hacimde i.c. olarak uygulandı.

5. Atropin grubu : (n = 6) 200 IU/1µl penisilin verildikten 30 dk sonra serum fizyolojik ile sulandırılan 100 ng/µl atropin sülfat i.c. olarak uygulandı.

6. Atropin + SNP grubu: (n = 6) Epileptiform aktivite oluşumundan yaklaşık 30 dk sonra 100 ng atropin sülfat ve 10 dk sonra 50 µg SNP i.c. olarak uygulandı

7. Atropin + L-NAME grubu: (n = 6) Epileptiform aktivite oluşumundan yaklaşık 30 dk sonra 100 ng atropin sülfat ve bir dakika içinde 100 µg/ 5 µl L-NAME i.c. olarak uygulandı.

8. L-NAME + Asetilkolin grubu: (n = 6) Epileptiform aktivite oluşumundan yaklaşık 30 dk sonra 100 µg/ 5 µl L-NAME ve 10 dk sonra 250 µg/ 5 µl asetilkolin i.c. olarak uygulandı.

9. Asetilkolin + SNP grubu: (n = 6) Epileptiform aktivite oluşumundan yaklaşık 30 dk sonra 250 µg/ 5 µl asetilkolin ve bir dakika içinde 50 µg SNP i.c. olarak uygulandı.

10. Atropin + Asetilkolin grubu: (n = 6) Penisilin kaynaklı epileptiform aktivite oluşumundan yaklaşık 30 dk sonra 100 ng atropin sülfat ve 250 µg/ 5 µl asetilkolin i.c. olarak uygulandı.

Yukarıdaki deney gruplarına ilave olarak, ikişer hayvana penisilin uygulanmaksızın yalnızca serum fizyolojik, SNP, L-NAME, asetilkolin veya atropin i.c. olarak uygulanarak, bu maddelerin bazal ECoG aktivitesi üzerindeki etkinlikleri incelendi.

3.4. Cerrahi İşlem

Operasyon öncesi 24 saat aç bırakılan sıçanlara, 1.2 g/kg üretan intraperitoneal (i.p.) yoldan verilerek anestezi uygulandı. Sıçanın başının üst kısmında iki kulak arasındaki tüyler temizlendikten sonra, hayvan operasyon masasına tespit edildi. Hayvanın kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda, ortalama 3-4 cm uzunluğunda kemik dokuya kadar insize edilerek gerekli ekartasyon sağlandı. Sol somatomotor korteks üzerinde periost disseke edilerek, tur motoruyla kafatası kemiği dikkatlice kaldırıldı. Kemik dokuda meydana gelebilecek kanamalar bonewax (kemik mumu) ile engellendi. Sürtünmeden kaynaklanan ısınmayı önlemek amacıyla tur uygulanan alana eşzamanlı serum fizyolojik enjeksiyonu uygulandı. Kafatası kemiği tamamen uzaklaştırıldı.

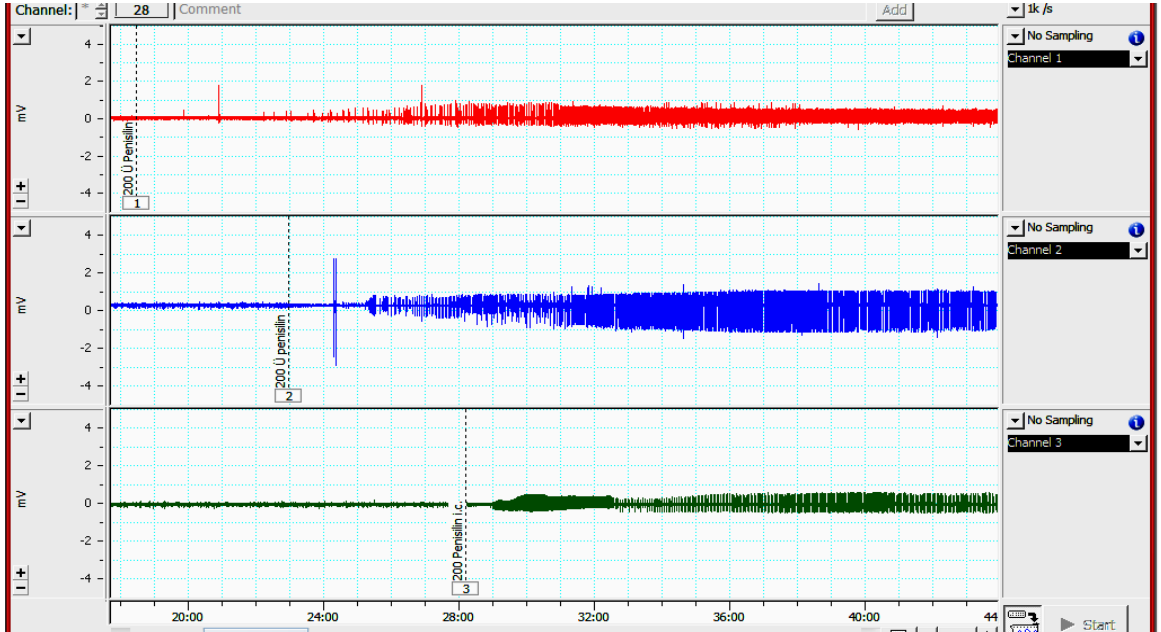
3.5. Elektrofizyolojik Kayıt İşlemi

Cerrahi operasyondan sonra sıçanlar stereotaksik cihaza sabitlendi. Hayvanın kafa derisi 4 köşeden cerrahi ipliklerle tutturularak 37 °C' lik sıvı vazelin havuzu oluşturuldu. Böylece beyin ve diğer dokulardan sıvı kaybının engellenmesi, ısının muhafaza edilmesi ve sinyal artefaktların önlenmesi sağlandı. Rektal proba bağlı bir homeotermik battaniye (Harvard Instrument, USA) ile hayvanların vücut ısıları monitörize edilerek, 37 °C'de sabitlendi. Elektrofizyolojik kayıt için 2 adet Ag/AgCl top elektrot ve topraklama amacıyla 1 adet Ag/AgCl klemp elektrot kullanıldı. Top elektrotlardan pozitif olanı bregmanın 2 mm önüne, negatif olanı ise bregmanın 5 mm arkasına, toprak elektrot ise kayıt jeli sürülerek sağ kulağa yerleştirildi. Elektrotlar yardımıyla alınan aktivite, bir amplifikatör (BioAmp ADInstruments, Australia) yardımıyla yükseltilerek, PowerLab 4/SP (ADInstruments, Australia) veri kayıt

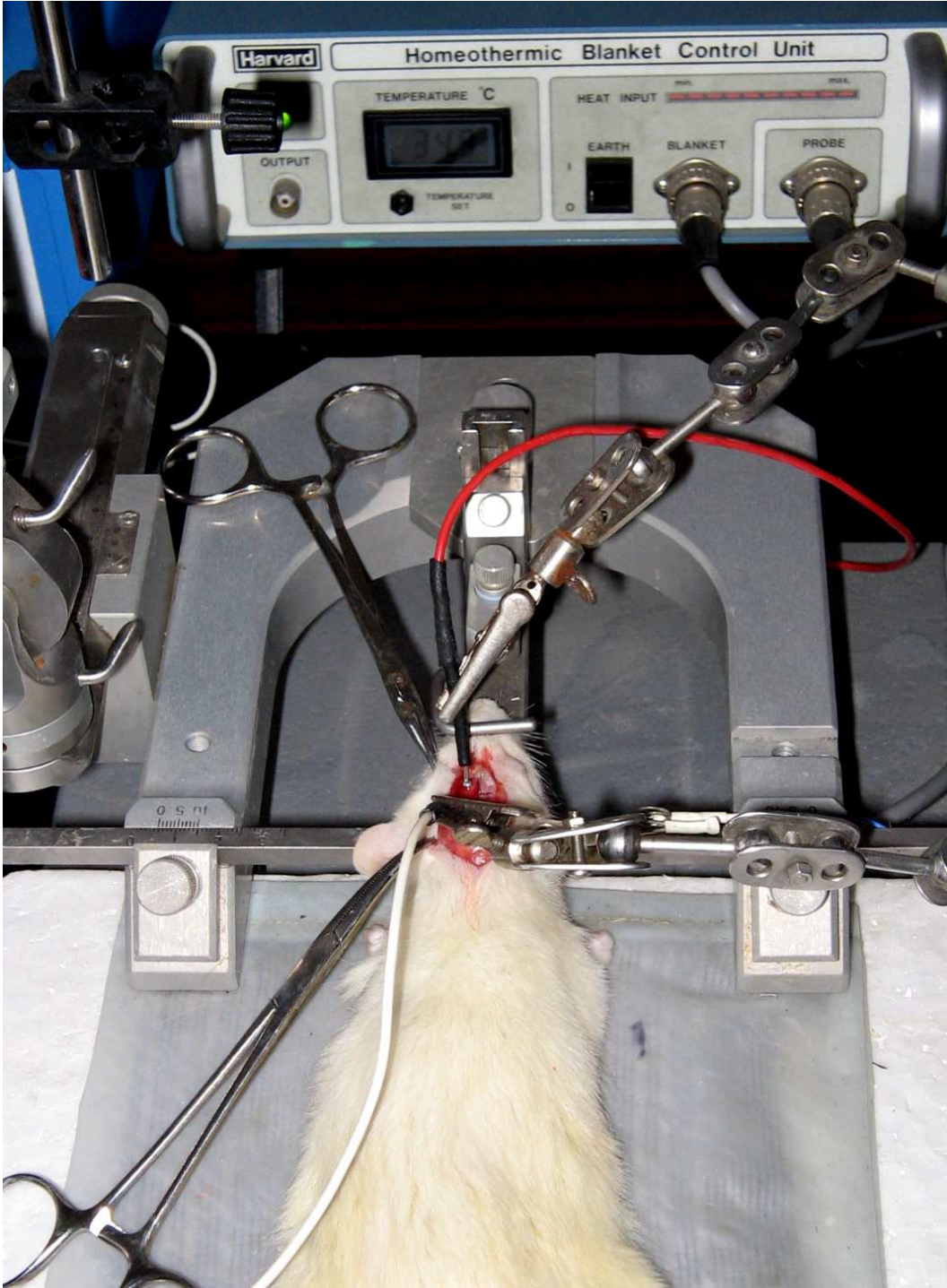
sistemine aktarıldı. PowerLab ile korteksten elde edilen biyolojik sinyaller (ECoG aktivitesi) Chart v5.1 (ADInstruments, Australia) yazılımı ile monitörize edilerek bilgisayara online kaydedildi. Veriler daha sonra offline olarak analiz edildi (Şekil 18,19 ve 20).



Şekil 18. Elektrofizyolojik veri kazanım sistemi (PowerLab 4/SP)



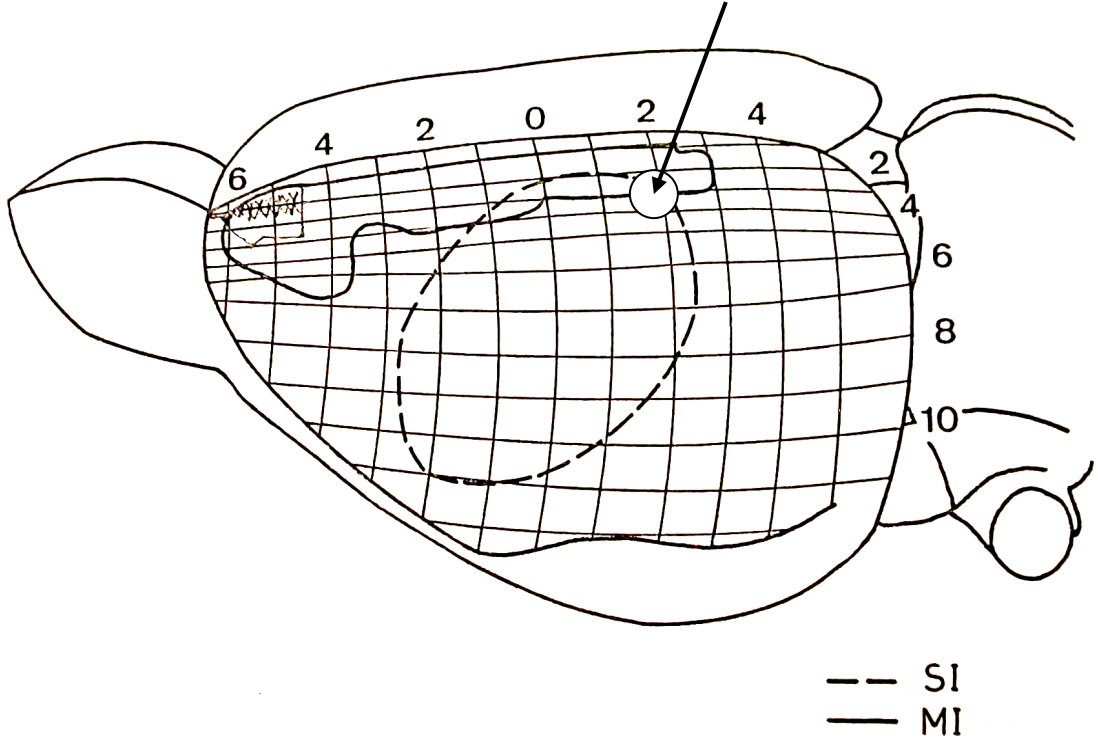
Şekil 19. Epileptiform aktivite kaydında kullanılan Chart (v5.1) programı



Şekil 20. Sol somatomotor korteksi açılmış ve korteks yüzeyine kayıt elektrotları yerleştirilmiş sıçanın kayıt anından bir görüntü

3.6. Enjeksiyonlar:

Beyine yapılan tüm intrakortikal enjeksiyonlar, Bregma noktasından 3 mm lateral, 2 mm posteriyor ve 2 mm ventrale bir Hamilton mikroenjektörü aracılığıyla gerçekleştirildi (Şekil 21). İntrakortikal enjeksiyonlarda ise enjektör ucunun damarı zedelememesine dikkat edildi. Penisilin enjeksiyonu öncesinde tüm sıçanlardan yaklaşık 10 dk bazal aktivite kaydı alındı.

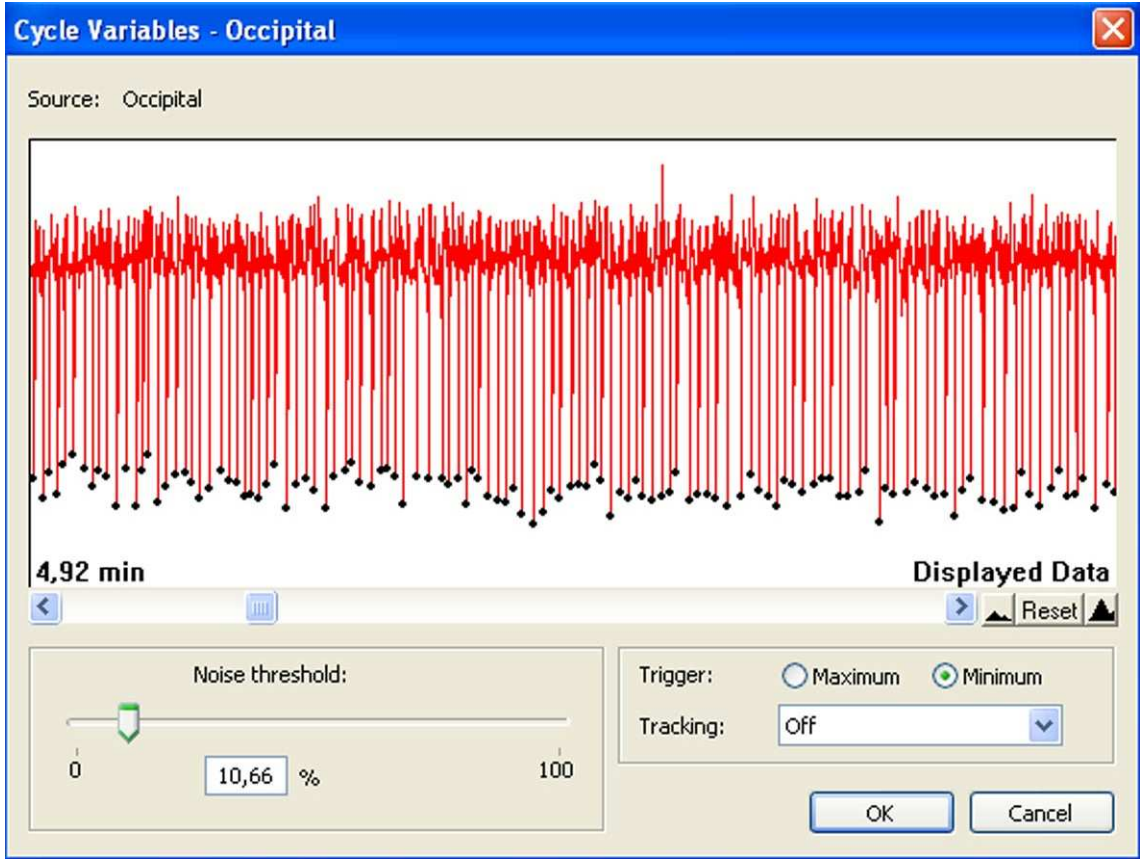


Şekil 21. Sıçan beyninin sol hemisferinin üstten görünümü ve milimetrik koordinatları. Sıfır işaretli çizgi bregmayı göstermektedir. Ok işareti enjeksiyon yerini belirtmektedir. S1 duyusal, M1 motor bölgeler.

3.7. İstatistiksel Analiz

Elektrofizyolojik kayıtlar Chart v5.1 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri sayesinde birer dakikalık dilimlere ayrıldı. Her bir dakika başına düşen spike sayısı ve ortalama spike amplitüdüleri otomatik olarak hesaplatıldı (Şekil 22). Bu işlemler her bir hayvan için tekrarlandı. Elektrofizyolojik kayıtlar sayısal verilere dönüştürüldükten sonra bu veriler, SPSS v12.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu, One-Sample

Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Veriler normal dağılıma uyduğu için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Varyans analizi sonucunda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olduğu görüldü. Grup varyansları heterojen olduğundan farkın nereden kaynaklandığını saptamak için Tamhane Post Hoc testi kullanıldı. Grafik ve metin içerisinde kullanılan deney gruplarına ait değerler ortalama \pm standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Testlerden elde edilen sonuçlara göre p değeri 0.05'in altında olan farklılıklar anlamlı kabul edildi.



Şekil 22. Epileptik aktiviteye ait spike frekansı ve amplitüdün hesaplanmasında kullanılan kayıt programının işlem penceresinden bir görüntü. Üç kısmında nokta bulunan diken dalgalar hesaplamaya dahil edilenleri göstermektedir

4. BULGULAR

Tüm sıçanlarda, alınan bazal aktivite kayıtları arasında herhangi bir farklılığın bulunmadığı ve bazal aktivite kayıtlarında spontan spike oluşmadığı görüldü (Şekil 24 J). Penisilin uygulanmaksızın sadece serum fizyolojik, SNP, L-NAME, asetilkolin ve atropinin intrakortikal enjeksiyonları sonucunda bazal ECoG aktivitesinde herhangi bir değişimin olmadığı ve spontan spike oluşmadığı saptandı.

Intrakortikal olarak penisilin (200 IU / 1µl) uygulanan tüm hayvanlarda bilateral spike ve spike-dalga kompleksleri ile karakterize epileptiform ECoG aktivitesi oluştu. Epileptiform aktivite enjeksiyondan yaklaşık 2-5 dk sonra başladı (Şekil 19). Bu aktivitenin spike frekansı ve amplitüdü, enjeksiyondan yaklaşık 25 dk sonra kararlı bir seviyeye ulaştı (Şekil 19) ve ortalama 4 saat devam etti. Sunulan çalışmada ECoG aktivitesi penisilin enjeksiyonundan itibaren 90 dk süreyle kaydedildi. Bunun ilk 30 dakikasında aktivite kararlı bir seviyeye ulaştı. Kalan 60 dk'lık dönemde nitrejik ve kolinerjik sistemlere ait maddelerin enjeksiyonları yapılarak epileptiform aktivite üzerindeki etkileri incelendi.

4.1. Grupların Spike Frekansı Açısından Karşılaştırılması

4.1.1. Penisilin Verilmesinden Sonraki İlk 60 Dakikalık Bölümün Spike Frekansı Açısından Karşılaştırılması

Penisilin enjeksiyonundan ortalama 208 ± 14 sn sonra ECoG aktivitesinde epileptik diken dalgaların oluştuğu görüldü. Yaklaşık 30 dk sonra bu diken dalgaların frekans ve amplitüdlerinin kararlı bir seviyeye ulaştıkları tespit edildi. İlgili maddelerin verilmesinden önceki 30 dk boyunca penisiline bağlı gelişen spike frekansı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p > 0.05$). Gruplarda etkisi araştırılacak olan maddelerin enjeksiyonu öncesinde ortalama spike frekansının 30 ± 3 spike/dk düzeyinde olduğu görüldü (Şekil 23-A).

4.1.2. Nitrik Oksitin Spike Frekansına Etkisi

NO'nun spike frekansı üzerine etkisini araştırmak için penisilin intrakortikal verilmesinden 30 dk sonra distile suda çözülen 5 µl hacimdeki 50 µg SNP ve 100 µg L-NAME, ilgili deney gruplarına intrakortikal olarak uygulandı.

a) SNP'nin Etkisi:

Penisilinden 30 dk sonra toplam 6 hayvana SNP (50 µg/5 µl/sıçan, i.c.) enjeksiyonu yapıldı. SNP enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike frekansının 17±2 spike/dk olduğu tespit edildi (Tablo 4). Enjeksiyon sonrası kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında, spike frekansının ilk 5 dk içerisinde anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (Şekil 24; p < 0.01). Epileptiform aktivite kaydının geri kalan bölümlerinde SNP uygulanan grupta yüzde spike değişiminin kontrol grubu değerlerine göre daha düşük düzeylerde seyrettiği fakat aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı (Şekil 23-B ve 24).

b) L-NAME'in Etkisi:

Nonspesifik bir NOS inhibitörü olan L-NAME'in epileptiform aktivite üzerindeki etkisini değerlendirmek için 6 hayvandan oluşan farklı bir deney grubuna penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra L-NAME (100 µg/5 µl/sıçan, i.c.) uygulandı. L-NAME enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike frekansı 22±3 spike/dk olarak hesaplandı (Tablo 4). L-NAME sonrasında elde edilen spike frekansındaki yüzde değişimin, kontrol grubu verilerinden belirgin bir farklılık göstermediği tespit edildi (Şekil 23-C ve 24).

Bu verilere göre ekzojen NO uygulamasının, spike frekansında azalma sağlayacak şekilde kısa süreli bir etkisinin olduğu, fakat endojen NO üretim blokajının herhangi bir değişikliğe neden olmadığı görüldü.

4.1.3. Kolinerjik Sistemin Spike Frekansına Etkisi

Asetilkolinin spike frekansına etkisini araştırmak için penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra serum fizyolojikte çözülmüş 250 µg asetilkolin (5 µl) intrakortikal yoldan uygulandı. Antagonist olarak muskarinik asetilkolin reseptörlerini kompetitif olarak bloklayan atropin (100 ng/5 µl/sıçan, i.c.) kullanıldı.

a) Asetilkolinin Etkisi:

Asetilkolin enjeksiyonundan sonra, 5. dakikada spike frekansı % 153.78 düzeyine ulaşarak (Şekil 24 ve Tablo 4), istatistiksel açıdan anlamlı bir artış göstermiştir (p < 0.05). Fakat ilerleyen dakikalarda yüzde spike frekansının kontrol grubu düzeylerine indiği ve deneyin sonuna doğru kısmen azalarak kontrol grubu değerlerinin altına düştüğü gözlemlendi. Yüzde spike frekansındaki bu kısmi azalmanın istatistiksel

açından anlamlı olmadığı saptandı. Asetilkolin enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike frekansı 29 ± 2 spike/dk olarak hesaplandı (Şekil 23-D; Tablo 4).

b) Atropinin Etkisi:

Atropin enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike frekansı 30 ± 7 spike/dk olarak saptandı (Şekil 23-E; Tablo 4). Muskarinik asetilkolin reseptör blokörü atropin enjeksiyonu sonrasında epileptiform aktivitenin yüzde spike frekansı kısmen azalarak deney boyunca devam etmiştir (Şekil 24). Yüzde spike frekansındaki bu kısmi azalma kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür.

4.1.4 Nitrik Oksit ve Kolinergik Sistemin Etkileşiminin Spike Frekansına Etkisi

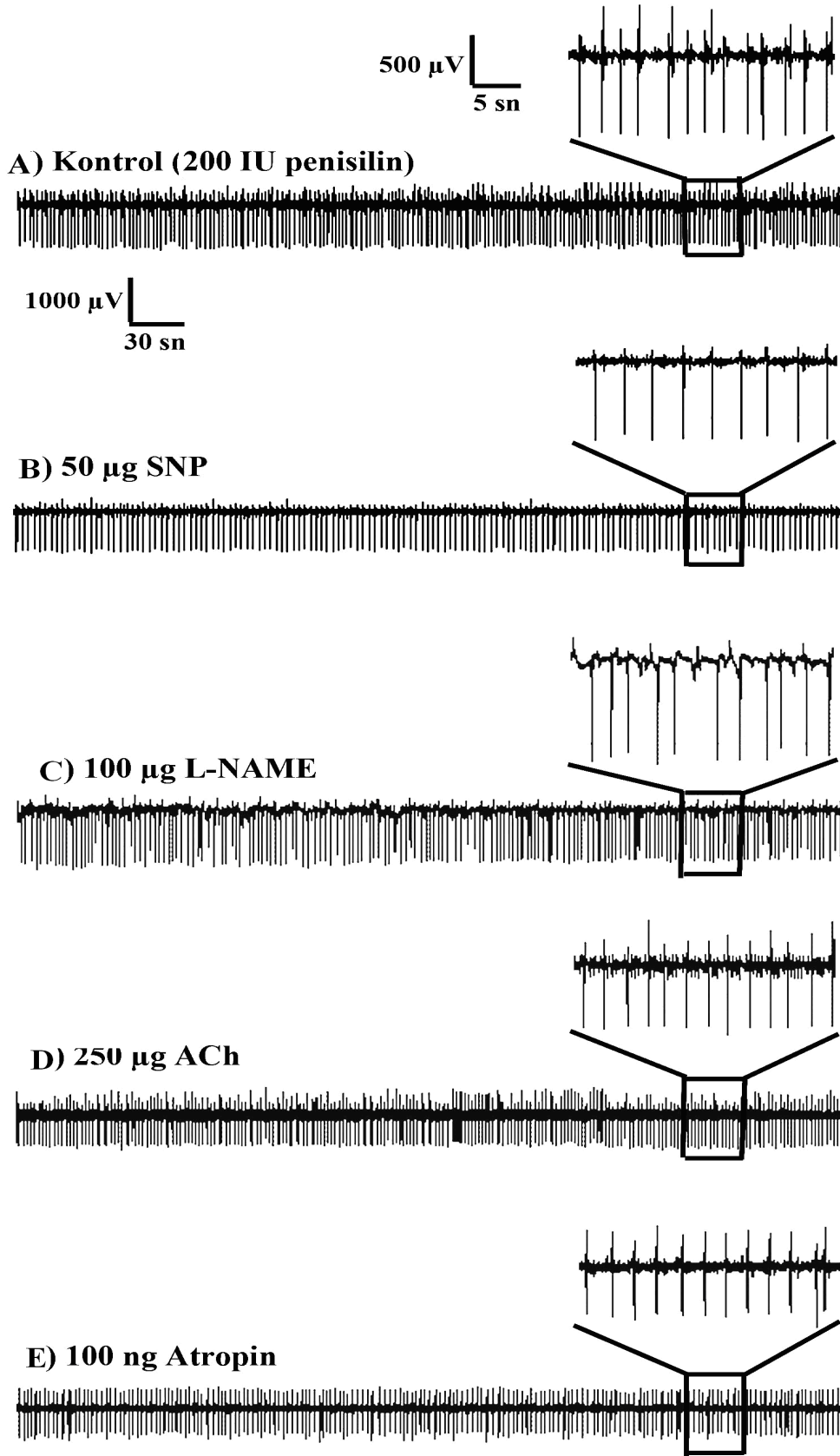
a) Muskarinik Blokajda Nitrik Oksitin Etkisi: Bu gruptaki hayvanlara muskarinik reseptör blokörü olan atropin ($100 \text{ ng}/5 \text{ } \mu\text{l}/\text{sıçan}$, i.c.) enjeksiyonundan 10 dk sonra NO donörü SNP ($50 \text{ } \mu\text{g}/5 \text{ } \mu\text{l}/\text{sıçan}$, i.c.) uygulandı. Atropin + SNP enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike frekansı 6 ± 2 spike/dk olarak hesaplandı (Tablo 4). Atropin + SNP enjeksiyonu sonrasında yüzde spike frekansı yaklaşık 10 dk içerisinde enjeksiyon öncesindeki düzeyinin % 20'ler seviyesine düştüğü ve deney sonuna kadar yaklaşık olarak aynı seviyede devam ettiği görüldü (Şekil 24). Onuncu ve 60. dk arasındaki bu azalmanın kontrol grubu verileriyle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$; Şekil 23-F ve 24).

b) Nitrik Oksitin Eksikliğinde Asetilkolinin Rolü: L-NAME + asetilkolin etkileşimini araştırmak için oluşturulan deney grubuna ilk önce L-NAME ($100 \text{ } \mu\text{g}/5 \text{ } \mu\text{l}/\text{sıçan}$, i.c.) uygulandı. Nonspesifik NOS inhibitörü olan L-NAME'in etkisini göstermesi ve ortamdan NO üretiminin blokması için 10 dk beklendikten sonra serum fizyolojikte çözülmüş asetilkolin ($250 \text{ } \mu\text{g}/5 \text{ } \mu\text{l}/\text{sıçan}$, i.c.) enjeksiyonu yapıldı. L-NAME + asetilkolin enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike frekansı 42 ± 11 spike/dk olarak hesaplandı (Tablo 4). Bu deney grubundan elde edilen yüzde spike frekansı değerleri ile kontrol grubundan elde edilen veriler arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılığın bulunmadığı görüldü (Şekil 23-G ve 24).

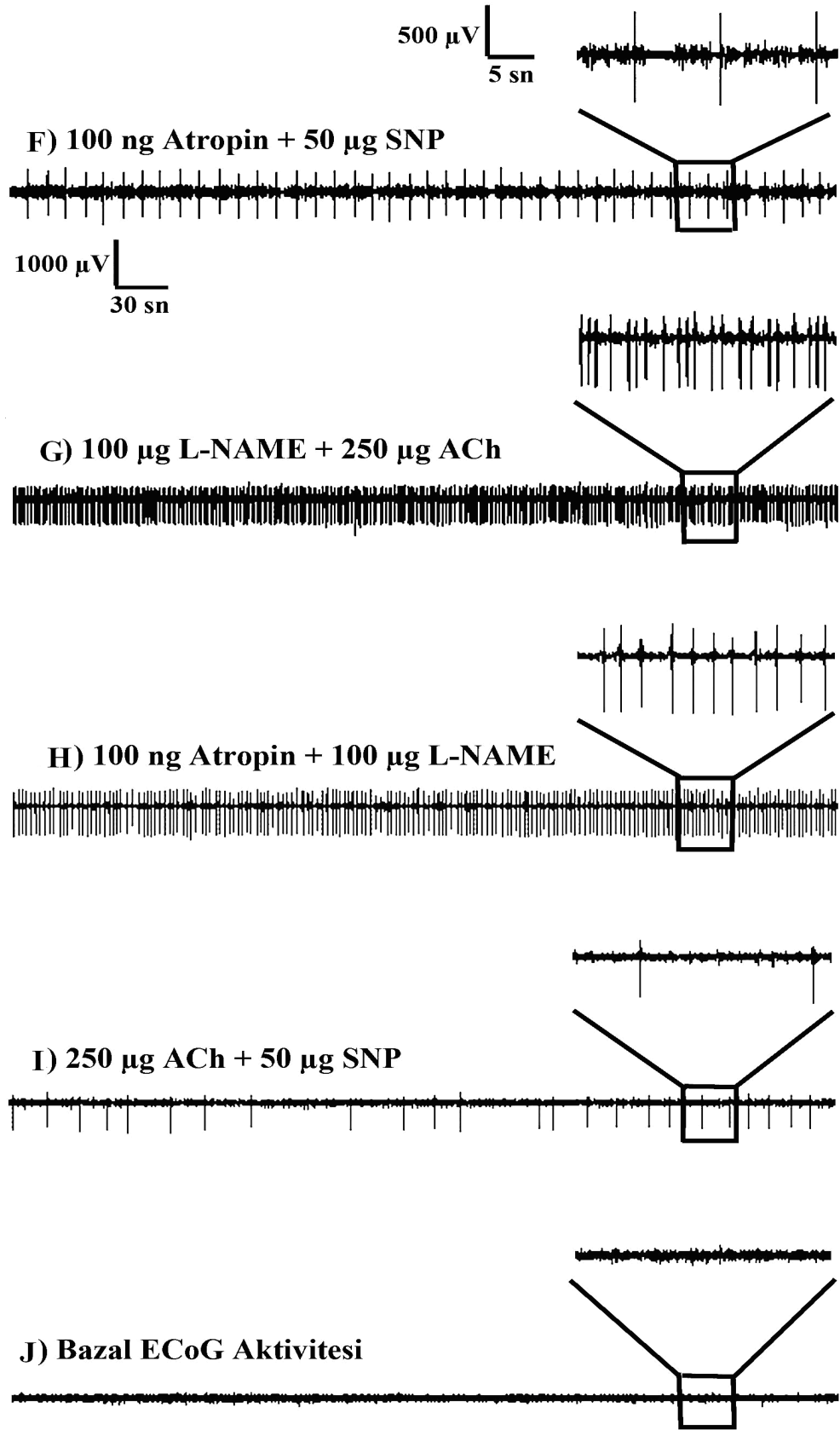
c) Asetilkolin ve Nitrik Oksitin Birlikte Etkileri: Asetilkolin ve nitrik oksitin aynı ortamda birlikte artışlarından ortaya çıkacak etkileri görmek amacıyla oluşturulan deney grubuna penisilinden 30 dk sonra asetilkolin ($250 \text{ } \mu\text{g}/5 \text{ } \mu\text{l}/\text{sıçan}$, i.c.) ve SNP (50

$\mu\text{g}/5 \mu\text{l}$ /sıçan, i.c.) birlikte ve aynı anda uygulandı. Asetilkolin + SNP enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike frekansı 3 ± 2 spike/dk olarak hesaplandı (Tablo 4). Kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında her iki madenin aynı anda uygulanmasının spike frekansını 10. dakikadan itibaren deneyin sonuna kadar anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi ($p<0.05$ ve $p<0.001$; Şekil 23-I ve 24).

d) Asetilkolin ve Nitrik Oksitin İnhibisyonunun Etkileri: Bu deney grubunda muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti atropin ve NOS inhibitörü L-NAME penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra birlikte uygulandılar. Atropin + L-NAME enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike frekansı 23 ± 6 spike/dk olarak hesaplandı (Tablo 4). Her iki sistemin aynı anda inhibe edilmesiyle spike frekansının ilk dakikalarda ortalama %20'lik bir azalma gösterdiği; 15 dk'dan itibaren kontrol grubu düzeylerine ulaştığı ve deneyin sonuna doğru başlangıçta görülen kısmi azalmanın tekrar ortaya çıktığı gözlemlendi. Atropin + L-NAME grubunda görülen bu kısmi azalmanın kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptandı (Şekil 23-H ve 24).



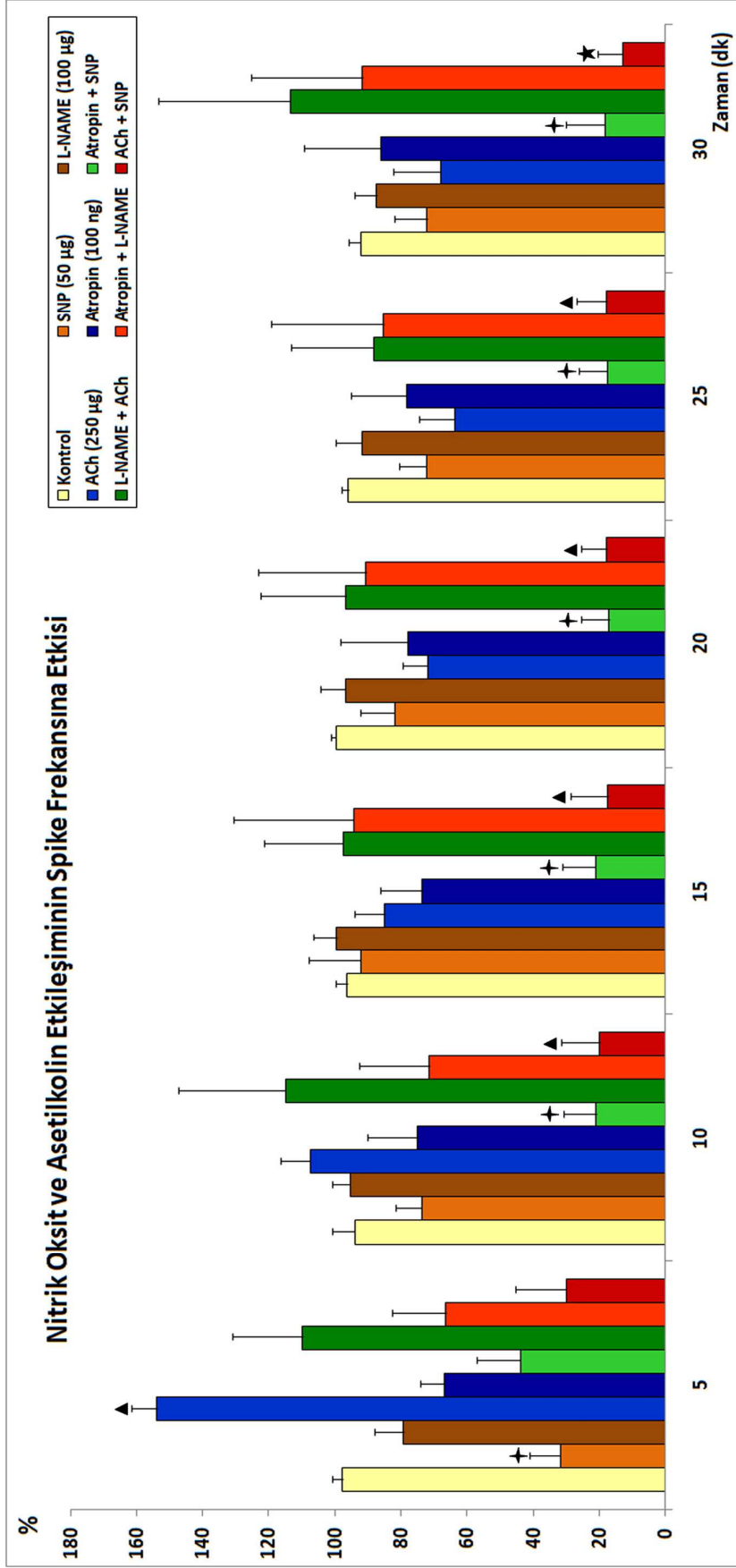
Şekil 23. Nitroerjik ve kolinerjik sistemlerin etkilerini araştırmak için kullanılan maddelerin inrakortikal enjeksiyonundan 30 dk sonraki epileptiform aktivite kayıtlarına ait trase örnekleri.



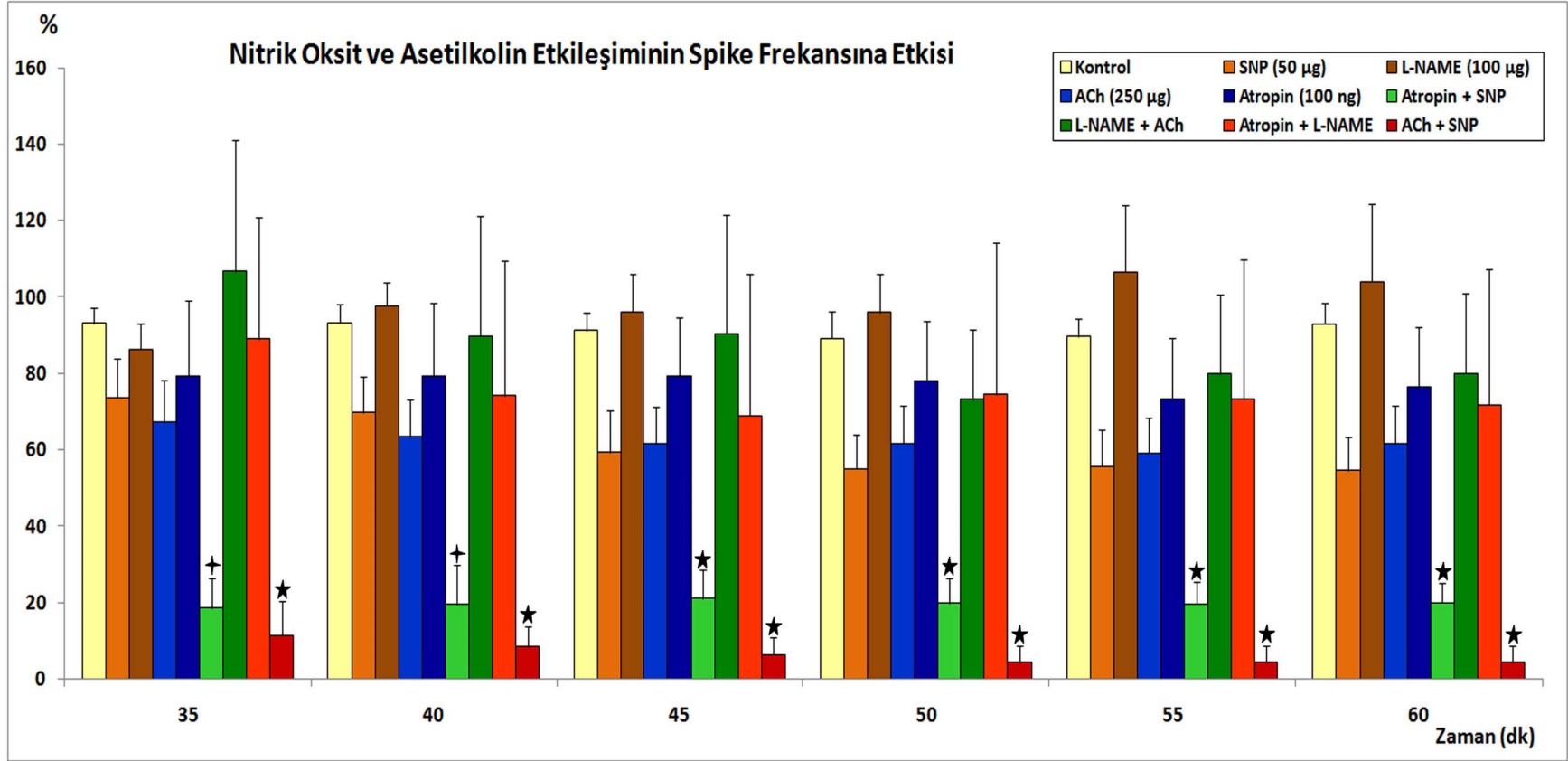
Şekil 23'ün devamı. Nitroerjik ve kolinerjik sistemlerin etkilerini araştırmak için kullanılan maddelerin inrakortikal enjeksiyonundan 30 dk sonraki epileptiform aktivite kayıtlarına ait trase örnekleri.

Tablo 4. Penisilin ve diğ er maddelerin uygulanması sonrası on beş er dakika aralıklarla tespit edilen gerç ek spike frekansı değ erleri. (spike/dk)

ZAMAN \ GRUPLAR	15.dk	30.dk	45.dk	60.dk
KONTROL (Penisilin)	29±3	27±2	27±2	28±2
SNP	23±4	17±2	12±3	11±2
L-NAME	22±2	22±3	24±3	26±5
ACh	44±10	29±2	28±2	28±3
ATROPİN	27±7	30±7	28±7	28±7
ATROPİN + SNP	5±3	6±2	6±3	9±5
L-NAME + ACh	40±10	42±11	33±8	32±8
ATROPİN + L- NAME	25±7	23±6	19±7	20±8
ACh + SNP	4±3	3±2	3±2	1±1



Şekil 24. Nitrejik ve kolinejik sistemlerin etkilerini araştırmak için kullanılan maddelerin spike frekansına etkisi. (▲ = $p < 0.05$ ✦ = $p < 0.01$ ★ = $p < 0.001$)



Şekil 24'ün devamı. Nitrerjik ve kolinerjik sistemlerin etkilerini araştırmak için kullanılan maddelerin spike frekansına etkisi (▲ = p < 0.05 ◆ = p < 0.01 ★ = p < 0.001)

4.2. Grupların Spike Amplitüdü Açısından Karşılaştırılması

4.2.1. Penisilin Verilmesinden Sonraki İlk 60 Dakikalık Bölümün Spike Amplitüdü Açısından Karşılaştırılması

Penisilin enjeksiyonundan sonra etkisi araştırılacak maddelerin verildikleri döneme kadar geçen yaklaşık 30 dakikalık dönemde, epileptik diken dalga amplitüdü açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü ($p>0.05$). Tüm deney gruplarında etkisi araştırılacak madde enjeksiyonu öncesinde ortalama spike amplitüdünün $1190\pm 184 \mu V$ düzeyinde olduğu tespit edildi.

4.2.2. Nitrik Oksitin Spike Amplitüdüne Etkisi

SNP ve L-NAME enjeksiyonlarından 30 dk sonra ortalama spike amplitüdü sırasıyla $1270\pm 168 \mu V$, $1550\pm 183 \mu V$ olarak hesaplandı. SNP uygulandıktan kısa süre sonra ortalama spike amplitüdü kısmen azalarak deney sonuna kadar aynı düzeyde devam etmiştir. SNP grubundaki bu kısmi amplitüd azalmasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). L-NAME grubunda ise spike amplitüdünün yüzde değişiminin kontrol grubu değerleriyle yaklaşık paralel olduğu görüldü (Şekil 25; Tablo 5).

4.2.3. Asetilkolinin Spike Amplitüdüne Etkisi

Asetilkolin ve atropin enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike amplitüdü sırasıyla $1060\pm 55 \mu V$, $800\pm 93 \mu V$ olarak hesaplandı. Asetilkolin uygulanan grupta enjeksiyondan yaklaşık 5 dk sonra spike amplitüdünde kısmi bir artış gözlenirse de, artışın anlamlı olmadığı ($p>0.05$), elektrofizyolojik kaydın geri kalan bölümlerinde ise kontrol grubu düzeylerinde olduğu saptandı. Atropin uygulanan grupta ise 10. dakikadan itibaren 25. dakikaya kadar anlamlı olmayan kısmi bir artışın olduğu fakat sonrasında kontrol grubu düzeylerine döndüğü tesbit edildi (Şekil 25; Tablo 5).

4.2.4. Nitrik Oksit ve Asetilkolin Etkileşiminin Spike Amplitüdüne Etkisi

a) Muskarinik Blokajda Nitrik Oksitin Etkisi: Bu gruptaki hayvanlara muskarinik reseptör blokörü atropin ($100 \text{ ng}/5 \mu\text{l}/\text{sıçan}$, i.c.) enjeksiyonundan 10 dk sonra NO donörü SNP ($50 \mu\text{g}/5 \mu\text{l}/\text{sıçan}$, i.c.) uygulandı. Atropin + SNP enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike amplitüdü $616\pm 208 \mu V$ olarak hesaplandı. Atropin + SNP enjeksiyonu sonrasında spike amplitüdü kontrol grubu değerlerine göre azalmış olsa da standart hata değerinin (ve standart sapma) oldukça yüksek olmasından

dolayı bu azalmadan kaynaklanan farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (Şekil 25; Tablo 5).

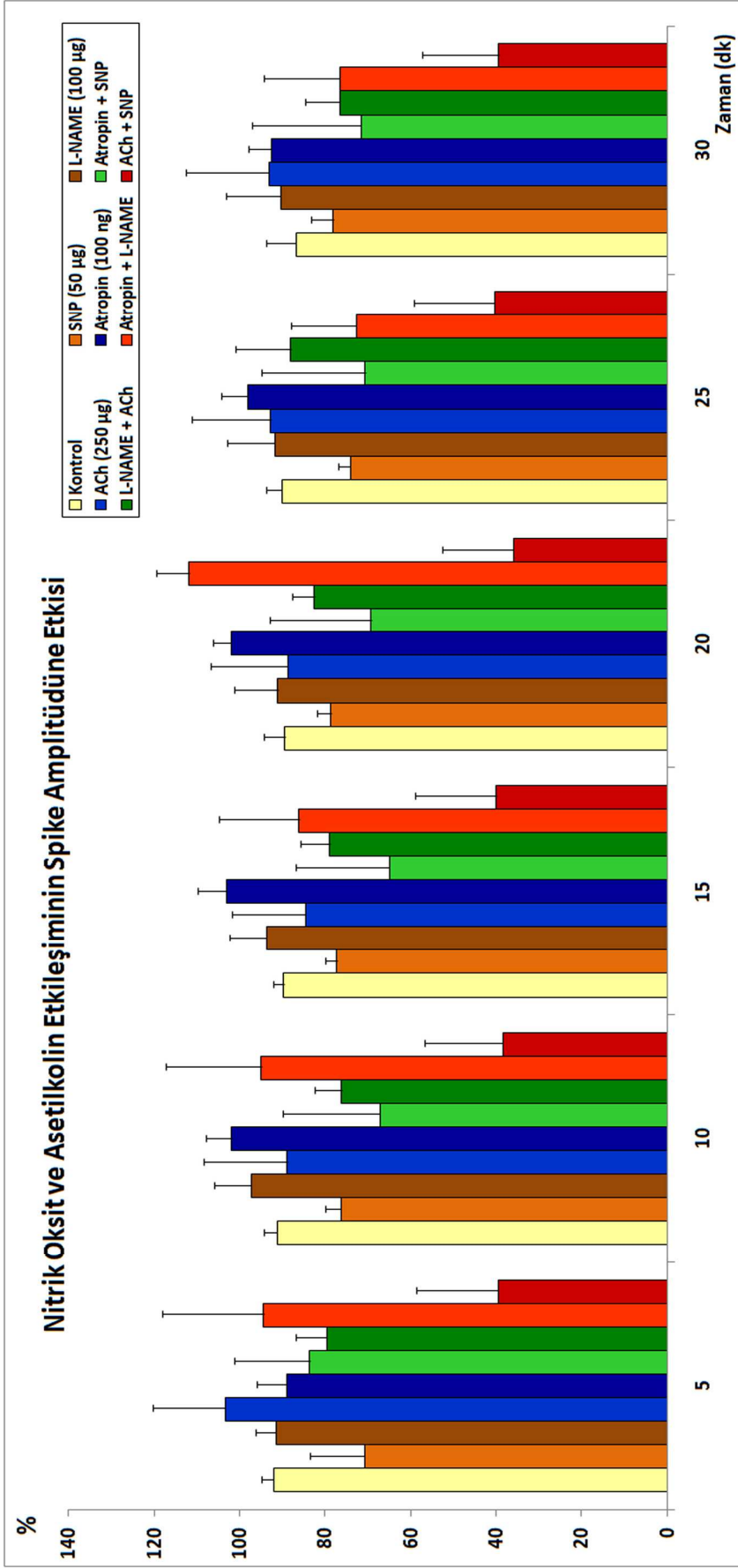
b) Nitrik Oksitin Eksikliğinde Asetilkolinin Rolü: L-NAME + asetilkolin etkileşimini araştırmak için oluşturulan deney grubuna ilk önce L-NAME (100 µg/5 µl/sıçan, i.c.) uygulandı. L-NAME + asetilkolin enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike amplitüdü 1000±169 µV olarak hesaplandı. Her iki maddenin enjeksiyonu sonrasında spike amplitüdünün kontrol grubu değerlerine yakın olduğu görüldü (p>0.05; Şekil 25; Tablo 5).

c) Asetilkolin ve Nitrik Oksitin Birlikte Etkileri: Asetilkolin ve nitrik oksitin aynı ortamda birlikte artışlarından ortaya çıkacak etkileri görmek amacıyla oluşturulan deney grubuna penisilinden 30 dk sonra asetilkolin (250 µg/5 µl/sıçan, i.c.) ve SNP (50 µg/5 µl/sıçan, i.c.) birlikte ve aynı anda uygulandı. Asetilkolin + SNP enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike amplitüdü 333±152 µV olarak hesaplandı. Her iki maddenin aynı anda uygulanmasının spike amplitüdünde ilk dakikalardan itibaren başlayan ve deney sonuna kadar süren bir azalmaya neden olduğu gözlemlendi. Asetilkolin + SNP grubunda 50. ve 60. dakikalar arasında kalan spike amplitüdü değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde azalmış olduğu tespit edildi (p<0.05; Şekil 25; Tablo 5).

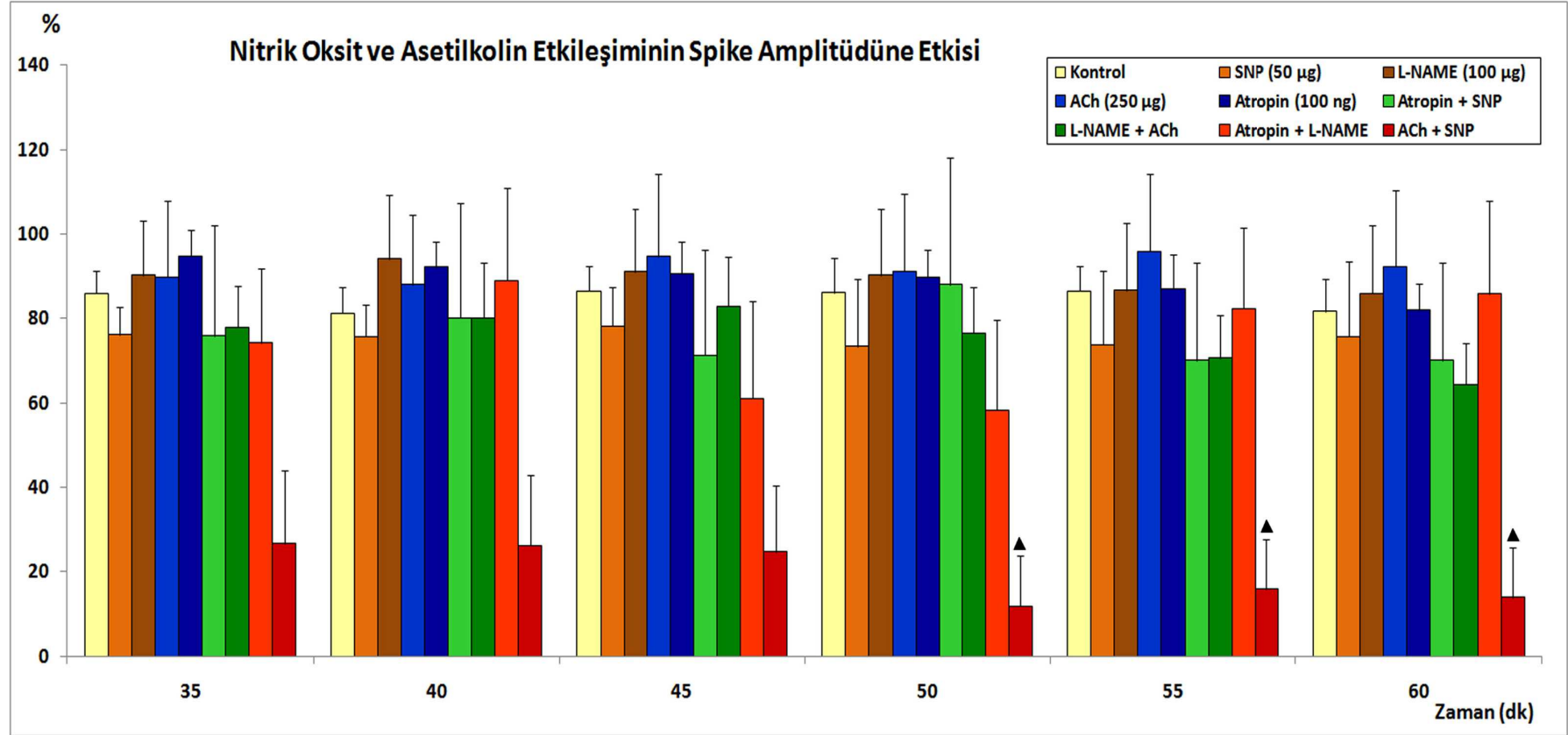
d) Asetilkolin ve Nitrik Oksitin İnhibisyonunun Etkileri: Bu deney grubunda muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti atropin ve NOS inhibitörü L-NAME penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra aynı anda uygulandı. Atropin + L-NAME enjeksiyonundan 30 dk sonra ortalama spike amplitüdü 680±144 µV olarak hesaplandı. Her iki sistemin aynı anda inhibe edilmesiyle spike amplitüdünde kontrol grubu değerlerine göre anlamlı bir farklılığın bulunmadığı saptandı (p>0.05; Şekil 25; Tablo 5)

Tablo 5. Penisilin ve diğ er maddelerin uygulanması sonrası on beş er dakika aralıklarla tespit edilen gerç ek amplitüd değ erleri. (μV)

ZAMAN \ GRUPLAR	15.dk	30.dk	45.dk	60.dk
KONTROL (Penisilin)	1000	900	900	900
SNP	1290 \pm 108	1270 \pm 168	1210 \pm 203	1200 \pm 268
L-NAME	1550 \pm 170	1550 \pm 183	1620 \pm 168	1480 \pm 181
ACh	940 \pm 55	1060 \pm 55	1080 \pm 48	1060 \pm 33
ATROPİN	880 \pm 79	800 \pm 93	780 \pm 94	720 \pm 104
ATROPİN + SNP	567 \pm 190	616 \pm 208	600 \pm 191	600 \pm 191
L-NAME + ACh	1066 \pm 200	1000 \pm 169	1066 \pm 190	783 \pm 54
ATROPİN + L-NAME	780 \pm 168	680 \pm 144	540 \pm 187	660 \pm 158
ACh + SNP	333 \pm 154	333 \pm 152	233 \pm 147	117 \pm 116



Şekil 25. Nütrejik ve kolinerjik sistemlerin etkilerini araştırmak için kullanılan maddelerin spike amplitüdüne etkisi. (▲ = p < 0.05)



Şekil 25'in devamı. Nitrejik ve kolinerjik sistemlerin etkilerini araştırmak için kullanılan maddelerin spike amplitüdüne etkisi (▲ = $p < 0.05$)

5.TARTIŞMA

Epilepsi insanların yaklaşık %1’inde görülen, insan sağlığını tehdit eden ve iş gücü kaybına yol açan önemli nörolojik problemlerden birisidir. Bazı hastalarda nöbetlerin mevcut ilaçlarla kontrol altına alınamaması, problemin ciddiyetini artırmaktadır. Halen uygulanan antiepileptiklere dirençli vakaların oranı % 20-30’u kadardır. Bu nedenle, deneysel modeller kullanılarak hem daha rasyonel bir tedavi yolu aranmakta hem de epilepsinin ve epileptogenezin fizyopatolojik temelleri hakkında daha ileri bilgiler elde edilmektedir (Lösher ve Schmidt, 1994, Marangoz, 1997).

Deneysel epilepsinin birçok modeli vardır (Marangoz, 1997). Deney hayvanlarında kronik veya akut epilepsi modellerini oluşturmak için çok çeşitli konvulsan kimyasal maddeler, elektrik, ses ve ışık uyaranları kullanılır. Ayrıca epilepsi için çok sayıda genetik modeller de bulunmaktadır.

Sunulan bu çalışmada, Wistar cinsi erkek sıçan beyin korteksine verilen penisilinin oluşturduğu epileptiform aktiviteye nitrejik ve muskarinik kolinerjik sistemlerin etkileri araştırıldı. Ayrıca merkez ve periferik sinir sisteminde endojen olarak bulunan, sinaptik iletide ve çok sayıda fizyolojik ve patolojik olayda rol oynayan bu iki sistemin, deneysel epilepsinin varlığında birbirini nasıl etkiledikleri belirlendi. Şimdiye kadar deneysel epilepside nitrik oksit ile muskarinik kolinerjik sistemin nasıl etkileştiği araştırılmamıştır.

İntrakortikal penisilin uygulamasından 2–5 dakika sonra ECoG’de epileptiform aktivite başladı. Penisilinden 30 dakika sonra korteks içine uygulanan NO verici sodyum nitroprussit, diken frekansının, ilk beş dakika içinde istatistik açıdan önemli düzeyde azalmasına yol açtı. Penisilinden 30 dakika sonra korteks içine verilen asetilkolin, ilk dakikalarda epileptik deşarjları ve diken frekansını önemli ölçüde artırdı. Penisilinden sonra korteks içine verilen muskarinik reseptör antagonisti atropin, 30 dakika süreyle epileptiform aktiviteyi önemli ölçüde etkilemedi. Atropinden sonra verilen SNP, epileptiform aktiviteyi istatistik açıdan önemli ölçüde baskıladı. Spesifik olmayan NOS inhibitörü L-NAME’den 10 dakika sonra verilen asetilkolin, diken frekansını anlamlı ölçüde etkilemedi. Asetilkolin ile SNP birlikte uygulandıklarında, 10. dakikadan itibaren deneylerin sonuna kadar, penisilinin oluşturduğu epileptiform aktivite ve diken frekansı istatistik açıdan çok önemli ölçüde baskılandı. Penisilinin oluşturduğu diken yüksekliklerinin sadece Asetilkolin + SNP grubunda etkilendiği ve

istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde azaldığı, diğer gruplarda diken yüksekliklerinin önemli ölçüde etkilenmediği bulundu.

5.1. Penisilin İle Oluşturulan Akut Fokal Nöbetler

Sunulan çalışmada epilepsinin penisilin modeli tercih edildi. Bu tercihin nedenleri şöyle özetlenebilir: Penisilin konvulsan özelliği 1945 yılından beri bilinmektedir (Walker ve Johnson, 1945). Akut olarak kortekse verilen penisilin modeli hem ucuz hem de kolay oluşturulan bir modeldir. Ayrıca intrakortikal penisilin modeli epilepsinin nasıl yayıldığını araştırma yönünden de uygun ve tercih edilecek bir model olarak bilinmektedir. Lokal olarak verilen penisilin kedi, sıçan ve diğer hayvanlarda epileptik odak oluşturmaktadır (Velisek ve Moshe, 2000). Deneysel çalışmalarda kullanılan bazı hayvanlar içinde penisiline en duyarlı olanı sıçanlardır. Jeneralize konvulsiyon oluşturmak için korteks içine verilmesi gereken minimum penisilin dozunun kedide 10000 IU, Maymunda 1000 IU, köpekte 500 IU ve sıçanda 200 IU olduğu bildirilmiştir (Edmonds ve ark., 1974).

Antibiyotiklerin epileptiform aktivite oluşturdıklarını gösteren çok sayıda *in vivo* (Gutnick ve ark., 1976) ve *in vitro* (Grondahl ve Langmoen, 1993) çalışmalar vardır. Antibiyotikler içinde, çözünürlüğü daha yüksek olduğundan penisilin sodyum ve potasyum tuzları tercih edilir.

Bazı antibiyotikler az da olsa kan-beyin engelini geçerler. Bu nedenle sistemik yoldan verilen yüksek doz penisilin de nöbet oluşturabilir. Sistemik uygulama için kedi, sıçan ve fareden daha elverişlidir. Çünkü kedinin kan-beyin engeli penisiline nispeten daha geçirgendir (Chen ve ark., 1986, Gloor ve Testa, 1974, Nistico ve ark., 1978).

Penisilin odağındaki nöronlar, paroksizmal depolarize edici şift denen bir deşarj biçimi gösterirler. Bu epilepsi odağındaki epileptik nöronların ayırt edici özelliğidir (Matsumoto ve Ajmonemarsan, 1964, Prince, 1968). Epileptik odağın çevresinde bulunan nöronlar, nöbetin yaygınlaşmasını önlemeye çalışır ve bu maksatla inhibitör etki gösterirler (Prince ve Wilder, 1967).

Eğer beyin korteksine antibiyotik maddenin potasyum tuzu yüksek konsantrasyonda verilecek olursa, yayılan depresyona yol açıp deşarjları maskeleyebilir. Bu nedenle penisilin veya diğer antibiyotiklerin sodyum tuzları tercih edilmelidir (Somjen 2001).

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 beyine yayılınca klonik nöbetler oluşabilir (Engel, 2001).

5.2. Kedide Sistemik Penisilin Petit Mal Nöbete Benzeyen Bir Tablo Oluşturur

Bu model sistemik olarak verilen yüksek doz penisilinle oluşturulur. Kedide sistemik penisilinle (300000–600000 IU/kg, İM) oluşturulan EEG modeli, tüm özellikleri bakımından klinik modele oldukça benzemektedir (Prince ve Farrel, 1969). Epileptiform aktivite penisilinden yaklaşık bir saat sonra başlar ve 6–8 saat devam eder. Beyin korteksinden tipik olarak bilateral jeneralize diken-dalga deşarjları kaydedilir. Diken-dalga deşarjının frekansı 3 Hz dir.

Sıçan ve fare gibi kemiricilerde ise multifokal dikenler görülür; diken-dalga deşarjları ise nadirdir (Avoli, 1980). Ayrıca kemiricilerde kan-beyin engeli penisiline, kedidekine oranla çok daha az geçirgendir. Bu nedenle kemiricilerde sistemik model yerine fokal model kullanılmalı ve penisilin doğrudan kortekse veya ventrikül içine verilmelidir.

Diken-dalga deşarjları anestezi altındaki kedide akut olarak ve elektrot yerleştirilmiş uyanık kedide ise kronik olarak meydana getirilmiştir (Gloor, 1984). Kedide oluşturulan jeneralize penisilin modeli, epilepsiyle ilgili özellikle şu iki sorunun cevabını bulmak açısından önem taşımaktadır: 1. EEG’de kaydedilen diken-dalga kompleksi nasıl oluşmaktadır ve bunun hücresel temeli nedir? 2. Diken-dalga yapısının oluşmasında korteksin ve korteks altı yapıların katkısı nelerdir?

5.3. Kullanılan Maddelerin Epileptiform Aktiviteye Etkileri

5.3.1. Korteks İçine Verilen Penisilin Etkileri

İntrakortikal penisilinden (200 IU / 1 mikro litre) 2–5 dakika sonra ECoG’de epileptiform aktivite başladı. Aktivitenin diken (spike) amplitüdü ve frekansı 25–30 dakika arasında kararlı bir düzeye ulaştı ve ortalama olarak 4 saat devam etti. Önceki bir çalışmada (Canan ve ark.,2008) i.c.v. olarak verilen 400 IU/1µl penisilin oluşturduğu epileptiform aktivitenin özellikleriyle, sunulan çalışmanın sonuçları oldukça benzerdir.

Söz konusu çalışmada diken ve diken dalga yapısı penisilinden ortalama 3 dakika sonra başlamış ve 30 dakika sonra maksimal amplitüde çıkmıştır. Penisilin GABA_A reseptörünün spesifik olmayan antagonisti gibi davranır. Yani özellikle düşük doz penisilin GABA_A reseptörünün oluşturduğu inhibisyonu, antagonist etki gösterip selektif olarak bloklar (Dingledine ve Gjerstad, 1980, Wong ve Prince, 1979).

Sunulan çalışmada ECoG aktivitesi penisilin verilmesini izleyen 90 dakika süreyle kaydedildi. Nitrerjik ve kolinerjik maddeler son 60 dakika içinde verildi. Sadece penisilin verilen kontrol grubunda spike frekansı ve spike amplitüdü açısından deney hayvanları arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı saptandı ($p>0.05$). Ayrıca intrakortikal olarak verilen serum fizyolojik epileptiform aktiviteyi etkilemedi. Diğer taraftan penisilin enjeksiyonu ile ilk epileptik aktivitenin ortaya çıktığı süreyi ifade eden epilepsi latensi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

5.3.2. Nitrerjik Sistemin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Gaz yapıda atipik bir nörotransmitter olduğu kabul edilen NO, sinir, sindirim, solunum, immün, kardiyovasküler ve ürogenital sistemlerde yaygın olarak bulunmakta ve çok çeşitli fizyolojik ve patolojik olayda rol oynamaktadır. Bunlar arasında sinaptik plastisite, öğrenme, septik şok, hipertansiyon, inme, epilepsi ve nörotoksisite ilk akla gelenlerdir (Marangoz, 1996; Breddt, 1999).

Penisilinden 30 dakika sonra korteks içine uygulanan NO verici sodyum nitroprussit (SNP, 50 mikrogram) diken frekansının, ilk beş dakika içinde istatistik açıdan çok anlamlı ölçüde azalmasına sebep oldu. Literatürdeki birçok sonuçla uyumlu olan bu bulgu nitrik oksitin bir endojen antikonvulsan olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde nitrik oksitin hem prokonvulsan (Mollace ve ark., 1991) hem de antikonvulsan (Marangoz ve ark., 1994; Marangoz , 1996; Marangaz ve Bağırıcı, 2001) olduğunu iddia eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Anestezi altındaki sıçanda beyin korteksine verilen 400-500 IU penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi, bir NO verici olan sodyum nitroprussit (SNP) önemli ölçüde baskılamış; Guanilat siklaz veya NO inhibitörü olan hemoglobin SNP'nin bu antikonvulsif etkisini önlemiştir (Marangoz ve ark., 1994).

Sunulan çalışmada Penisilinden 30 dakika sonra verilen genel NOS inhibitörü L-NAME (100 mikrogram/5 mikro litre) diken frekansını anlamlı ölçüde etkilemedi.

Elde edilen bu sonucu hem destekleyen hem de desteklemeyen bulgular vardır. NMDA reseptörünün uyarılmasından önce NO üretiminin baskılanması epileptiform aktiviteyi azaltmış, epileptik aktivite başladıktan sonra NO üretiminin engellenmesi ise etkisiz kalmıştır (De Sarro ve ark., 1991). De Sarro ve arkadaşları, 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).

Deneylerde kullanılan hayvanların cinsiyeti de elde edilen sonuçları önemli ölçüde etkilemektedir. NOS inhibitörü L-NAME pentilentetrezolün (PTZ) oluşturduğu konvulsiyonları erkek sıçanlarda tamamen önlemiş; dişi sıçanlarda ise nöbetlerin şiddetini, frekansını, süresini artırmış ve nöbet latensini kısaltmıştır. Ayrıca SNP, L-NAME'nin tersi etki göstermiş ve yukarıda sıralanan nöbet parametrelerini erkek sıçanlarda artırırken, dişi sıçanlarda azaltmıştır (Borowicz, 2009).

Sıçanda i.c.v. N-metil D-aspartat (NMDA)'ın subkonvulsiv dozundan (0,5 mikrogram) bir dakika önce lateral ventriküle verilen NO'nun ön maddesi L-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).

Kainik asit (10 mg/kg, s.c) verilen sıçan beyinde NO üretimi araştırılmış ve üretimin temporal korteks ile amigdalada 6 kat, korteksin diğer kısımlarında ise 12 kat artış gösterdiği; önceden özel bir NOS inhibitörü olan 7-NI verildiğinde kainik asitin oluşturduğu NO üretimi ve epileptiform aktivitenin azaldığı bulunmuştur (Mülsch ve ark., 1994). Deneysel epilepside NO üretiminin arttığını bildiren başka çalışmalar da vardır (Marangoz, 1996; Kaputlu ve Uzbay, 1997; Gupta ve Dettbarn, 2003; Kato ve ark., 2005). Söz konusu çalışmalara göre NO bir endojen prokonvulsan maddedir.

Nitrenjik sistemin antikonvulsif olduğunu gösteren çalışma sayısı da oldukça fazladır (Buisson ve ark., 1993; Marangoz ve ark., 1994; Marangoz ve Bağırıcı, 2001; Ayyıldız ve ark., 2007; Yang ve Cox, 2007; Hrnčić ve ark., 2010). 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

(Przegaliniski ve ark., 1994; Bagetta ve ark., 1995; Moggio ve ark., 1995; Rigaud-Monnet ve ark., 1995).

Nitrik oksitin deneysel epilepside oynadığı rolü araştıran son çalışmalarda bile çelişkiler devam etmekte ve problem çözümsüz kalmaktadır. Çalışmalarda kullanılan nöbet modeline, kullanılan deney hayvanlarının cinsiyetine, uygulanan konvulsan ve antikonvulsanların dozuna bağlı olarak birbirinden oldukça farklı ve zıt sonuçlar bulunmaktadır. Bu hususa, yani 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 gösterebileceği gerçeğinin ifadesine bazı çalışmalarda rastlamak mümkündür (Del-Bel ve ark., 1997; Paul ve Ekambaram, 2005; Itoh ve Watanabe, 2009).

5.3.3. Muskarinik Kolinergik Sistemin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Asetilkolin reseptörleri iki farklı gruba ayrılır. Bunlardan muskarinik grup metabotropik, nikotinikler ise iyonotropiktir. Beş ayrı çeşit muskarinik reseptör (M1-M5) bilinmektedir. M1, M3 ve M5 alt tiplerinin eksitatör sinaptik iletiye, M2 ve M4 alt tiplerinin ise inhibitör sinaptik iletiye aracılık ettikleri ileri sürülmüştür (McKinney ve Coyle, 1991). Endojen bir transmitter olan ACh her iki grubu da aktifler. Metabotropik olan muskarinikler, membranı yedi kez kesen ve G proteinlerine bağlı membran proteinleridir. *Amanita muscaria* denen bir mantardan elde edilen ve doğal bir alkaloid olan muskarin agonist, *Atropa belladonna* denen bitkiden elde edilen atropin ise antagonist etki gösterir. İkinci grupta ACh'nin iyon kanalı şeklinde olan nikotinik reseptörleri bulunur. Bunlar; nikotinle aktiflenen ve muskarinikler gibi hem periferde hem de merkez sinir sisteminde bulunan, fakat epilepsiyle nispeten daha az ilgisi olduğu sanılan integral proteinlerdir. (McKinney ve Coyle, 1991; Krnjevic, 2004).

Penisilinden 30 dakika sonra korteks içine verilen 250 µg asetilkolin ilk dakikalarda epileptik deşarjları ve diken frekansını artırdı, ACh'den sonra beşinci dakikada ECoG'deki diken frekansı % 153,78'e yükseldi. Bu sonuç daha önce kobay hipokampusu piramidal nöronlarından elde edilen bulgularla (Kriegstein ve ark., 1983) uyum içindedir. ACh'nin nöron membranından potasyum (K) iletkenliğini azaltarak ve sodyum ile kalsiyum girişini sağlayarak epileptiform aktiviteye yol açtığı sanılmaktadır (Krnjevic, 2004). Diğer taraftan, GABA_A yoluyla oluşan inhibisyon bloklandığında

asetilkolin ve muskarinik kolinerjik agonistlerin spontan epileptiform deşarjların frekansını artırdığı; nikotinik agonistlerin böyle bir etki göstermediği, GABA_A inhibisyonunun bloklanmadığı durumda ise kolinerjik agonistlerin epileptiform aktiviteyi artırmadığı tespit edilmiştir (Gruslin ve ark.,1999). Penisilinin GABA_A inhibisyonunu bloklayarak epileptiform aktivite gösterdiği bilinmektedir (Wong ve Prince, 1979).

5.3.4. Atropinin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Penisilinden 30 dakika sonra korteks içine verilen muskarinik reseptör antagonisti atropin, 30 dakika süreyle epileptiform aktiviteyi önemli ölçüde etkilemedi. Bu bulgu kolinerjik reseptörlerin uyarılmasının epileptiform aktiviteyi oluşturuca değil kolaylaştırıcı bir rol oynadığı anlamına gelir (Gruslin ve ark.,1999).

Deneysel epilepsi modellerinden biri kolinerjik agonist olan ve Güney Amerika'da yetişen *Pilocarpus japorandi* adlı bitkiden elde edilen pilokarpinle oluşturulmaktadır. Pilokarpinden önce verilen atropin epileptiform aktiviteyi önlemektedir (Cavalheiro ve ark., 1994). Asetilkolin tek başına pilokarpin kadar güçlü konvulsan etki göstermemekte, konvulsan bir maddenin etkisini kolaylaştırmaktadır. Tamamen farklı bir mekanizmayla oluşan penisilin epilepsisinin atropin tarafından önemli ölçüde etkilenmesi beklenen bir durum değildir.

Muskarinik kolinerjik antagonist olan atropin talamusun ventroposterior parvoselüler nukleusuna 0,1 ve 1,0 mikromolar konsantrasyonda verildikten sonra; insular kortekste vagusun uyarılmasıyla oluşan yanıtlar kaydedilmiştir. Düşük doz atropin (0,1 mikromolar) yanıtları yaklaşık % 40 oranında azaltmış; ancak yüksek konsantrasyonda (1,0 mikromolar) etkisiz kalmıştır. Araştırmacılar bu farklılığı talamusta farklı muskarinik reseptörlerin bulunmasıyla açıklamışlardır (Barnabi ve Cechetto, 2001). Sıçanda periakuaduktal gri maddeye (PAG) verilen muskarinik reseptör agonisti karbakolun oluşturduğu epileptiform aktivite, karbakoldan bir dakika önce verilen atropin tarafından tamamen durdurmuştur (Peterson ve ark., 2000). Endojen ACh, gelişmemiş sıçan korteksinde epileptogenezi uyarmış, muskarinik reseptör antagonisti atropin bu etkiyi önlemiştir (Potier ve Psarropoulou, 2001). Atropinin epileptik deşarjlara olan etkisi uygulanan doza bağlı olarak da değişmektedir. Uyanık sıçanda somatomotor kortekse verilen GABA_A antagonisti pikrotoksin epileptiform aktivite oluşturmuş; pikrotoksinde 10 dakika önce verilen 10 mikrogram atropin börst sayısını

% 53 oranında artırmıştır. Atropin dozu 1 mikro gram iken önemli bir etki saptanmamış, ancak doz 20 mikro grama çıkarıldığında börs sayısı % 35,75 oranında azalma görülmüştür (Montagne-Clavel ve Olivéras, 1997). Sunulan çalışmanın bulgularıyla literatür bulguları arasında çelişkili gibi görünen bazı sonuçlar, deney şartlarının ve özellikle deneylerde uygulanan dozun ve etkileşim çalışmalarında uygulama sırasının farklı olmasıyla açıklanabilir.

5.4.İki Sistem Arasındaki Etkileşimin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

5.4.1. Muskarinik Blokaj

Sunulan çalışmanın sonuçlarına göre atropinden sonra verilen SNP epileptiform aktiviteyi istatistik açıdan önemli ölçüde baskılamaktadır. Sadece SNP verildiğinde diken frekansı ilk beş dakika içinde anlamlı olarak azalmıştı. Yani SNP'nin antikonvulsan etkisi beş dakika sürmüştü. Atropinle birlikte verildiğinde antikonvulsan etki hem daha uzun süre devam etmekte, hem de diken frekansı önemli ölçüde daha fazla azalmaktadır.

Daha önce belirtildiği gibi penisilinden sonra sadece atropin verilmesinin diken frekansına etkisi istatistik açıdan önemsizdi. Ancak atropinden sonra SNP verildiğinde, artmış bir antikonvulsan etki görülmüş olması, epilepside kolinerjik sistemin önemli olduğu anlamına gelir. Halbuki bir kolinerjik agonist olan pilokarpinden önce verilen atropin epileptiform aktiviteyi önlemektedir (Cavalheiro ve ark., 1994).

5.4.2. Nitrerjik Blokaj

Spesifik olmayan NOS inhibitörü L-NAME'den 10 dakika sonra verilen asetilkolin diken frekansını (anlamlı ölçüde) etkilemedi. Daha önce tartışıldığı gibi, penisilinden 30 dakika sonra korteks içine verilen 250 µg ACh özellikle ilk beş dakikada epileptik deşarjları artırmış, ECoG'nin diken frekansındaki artış ACh'den sonraki beşinci dakikada % 153,78'e yükselmişti. Bu bulgu NO üretimi baskılandığında asetilkolinin epileptiform aktiviteyi kolaylaştırmadığı anlamına gelir. Belirtilen etkileşim ilk anda çelişkili gibi görünmektedir. Ancak beş ayrı çeşit muskarinik reseptör (M1-M5)'den M1, M3 ve M5 alt tiplerinin eksitatör sinaptik iletiye, M2 ve M4 alt tiplerinin ise inhibitör sinaptik iletiye aracılık ettikleri hatırlanmalıdır (McKinney ve Coyle, 1991). Eğer bazı deney şartlarında eksitatörlerin ve diğer durumlarda inhibitörlerin daha baskın etki göstermeleri mümkünse, bu söz konusu çelişkiyi açıklayabilir. Ayrıca, asetilkolinin ve ACh agonisti bazı maddelerin, vasküler endotelde

olduğu gibi, sıçan omurilik dilimlerinde de nitrik oksitin sentezini uyardıkları ve bir kısım etkilerini bu yolla gösterdikleri bildirilmiştir (Xu ve ark., 1996).

5.4.3. Asetilkolin + SNP'nin Etkileri

Asetilkolin ile SNP birlikte uygulandıklarında 10. dakikadan itibaren deneylerin sonuna kadar, penisilinin oluşturduğu epileptiform aktivite ve diken frekansı istatistik açıdan çok önemli, ölçüde baskılandı. Ayrıca sadece bu grupta diken amplitüdünün de anlamlı ölçüde azaldığı tespit edildi. Asetilkolin tek başına epileptiform aktiviteyi kolaylaştırırken SNP ile birlikte verildiğinde, onun etkisini artırmakta ve toplam antikonvulsif yapı hem diken frekansını hem de diken amplitüdünü etkileyecek ölçüde güçlenmektedir. Bu sonucun çeşitli sebepleri olabilir. Bunlardan birisi ACh'nın NO salgılatıcı özelliğidir. ACh ve SNP nin birlikte verilmesiyle ortamdaki NO miktarı daha fazla artmış ve artan NO epileptik deşarjları baskılamış olabilir.

İkinci olarak, daha önce belirtildiği gibi muskarinik reseptörlerden M1,M3 ve M5'in eksitatör, M2 ve M4'ün ise inhibitör sinyalleri illettikleri gösterilmiştir (McKinney ve Coyle, 1991). Ayrıca SNP ve diğer NO serbestleticilerin, kolinerjik maddelerin muskarinik reseptörlere bağlanmalarını etkiledikleri bilinmektedir. (Aronstam ve ark., 1995.,Gomez-Vargas ve ark., 1999). ACh ile birlikte verilen SNP'den ayrılan NO, guanilil siklaz ve cGMP yolu üzerinden yaptığı inhibisyona ilave olarak; ACh'nin ilgili reseptörlere tutunmasını düzenleyerek epileptiform aktivitenin nispeten daha fazla baskılanmasını sağlayabilir. Bu konunun kesinlik kazanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer taraftan nitrik oksitin beyinde ACh, katekolaminler, histamin, serotonin, adenozin, eksitatör ve inhibitör aminoasitler gibi nörotransmitterlerin salgısını düzenlediği bilinmektedir (Prast ve Philippu, 2001). ACH ile birlikte verilen SNP inhibitör nörotransmitterlerin daha fazla serbestlenmesine ve inhibitör sistemin güçlenmesine sebep olmuş olabilir. Salamandra retinasının GABA'erjik amakrin hücrelerinde muskarinik reseptörler uyarılınca NO üretimi artmış, oluşan NO, cGMP miktarını artırmış ve bu da GABA salgısına yol açmıştır (Cimini ve ark., 2008).

ACh'nin aorta endotelindeki M3 muskarinik reseptörleri uyararak, NOS'u aktiflediği ve sonuçta NO salgısını artırdığı, bu yolla vazodilatasyona neden olduğu bildirilmiştir (Khurana ve ark., 2004). Kolinerjik agonist bir madde olan karbakol, hamster ovaryum hücrelerinde muskarinik reseptörleri uyararak, hücre içi kalsiyum

düzeşini yükseltmiş, buna bağlı olarak NO üretimi artmıştır. Bu bulgular ACh'nın NO üretimini, NO'nun da ACh'nın ve diğer biyoaktif maddelerin serbestlenmelerini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

5.4.4. Atropin + L-NAME'nin Etkisi

Muskarinik reseptör antagonisti atropin ile spesifik olmayan NOS inhibitörü L-NAME'nin birlikte verilmesi, hem muskarinik kolinerjik hem de nitreerjik sistemlerin bloklanması demektir. İki sistemin birlikte bloklanması penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi, istatistik açıdan önemli sayılabilecek ölçüde etkilemedi. Bir çalışmada sağlıklı insanlara verilen NOS inhibitörü *NG* -monomethyl-L-arginine (L-NMMA), 15 dakika süreyle dakikada 0.5 mg/kg) ortalama arter basıncında ve kasta vasküler dirençte artışa yol açmıştır. Daha sonra atropinle L-NMMA birlikte verilmiş, ortalama arter basıncının üç kat, kas vasküler direncinin ise 2 kat daha fazla arttığı gözlenmiştir (Lepori ve ark., 2001).

Penisilinin, GABA inhibitör sistemini bloklayarak konvulsan etki gösterdiği bilinmektedir (Wong ve Prince, 1979; Dingledine ve Gjerstad, 1980). Ayrıca penisilin epilepsisi başladıktan sonra uygulanan maddelerin antikonvulsif etkileri, eğer varsa, oldukça zayıflamaktadır. Nitekim bir çalışmada NMDA'dan önce NO üretiminin baskılanması epileptiform aktiviteyi azaltmış, epileptik aktivite başladıktan sonra NO üretiminin engellenmesi etki etmemiştir (De Sarro ve ark., 1991).

5.5. Diken Amplitüdüleri

Sunulan çalışmada, penisilinin oluşturduğu diken yüksekliklerinin sadece Asetilkolin + SNP grubunda etkilendiği ve istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde azaldığı tespit edildi. Muskarinik kolinerjik ve nitreerjik sistemlerle ilgili diğer uygulamalar ve diğer maddeler diken yüksekliklerini istatistik açıdan önemli sayılabilecek ölçüde etkilemedi.

Özet olarak mevcut deney şartlarında elde edilen sonuçlara göre, dışarıdan verilen kolinerjik agonistler tek başına olduklarında epileptik aktiviteyi kolaylaştırırken, nitreerjik agonistle birlikte olduklarında, tersine olarak inhibitör sistemleri güçlendirmekte ve bu yolla epileptiform aktiviteyi baskılamaktadırlar.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan tez çalışmasından elde edilen bulguların tümü şu şekilde özetlenebilir:

Wistar sıçanlarda beyin korteksinin içine verilen penisilinle oluşturulan deneysel epilepside nitrerjik ve muskarinik kolinerjik maddelerin etki ve etkileşimi araştırıldı ve aşağıda sıralanan sonuçlar elde edildi:

1. Nitrik oksit (SNP) antikonvulsan bir etki gösterdi.
2. Asetilkolin, penisilinin konvulsan etkisini artırdı.
3. Muskarinik reseptör antagonisti atropin, epileptiform aktiviteyi önemli ölçüde etkilemedi.
4. Atropinden sonra verilen SNP epileptiform aktiviteyi istatistik açıdan önemli ölçüde baskıladı.
5. L-NAME'den 10 dakika sonra verilen asetilkolin, diken frekansını (anlamli ölçüde) etkilemedi.
6. Asetilkolin ile SNP birlikte uygulandıklarında 10. dakikadan itibaren deneylerin sonuna kadar, penisilinin oluşturduğu epileptiform aktivite ve diken frekansı istatistik açıdan çok önemli ölçüde baskılandı. Penisilinin oluşturduğu diken yükseklikleri sadece Asetilkolin + SNP grubunda etkilendi ve istatistiksel açıdan anlamli ölçüde azaldı. Bu bulgu literatür için tamamen yeni ve ilk bulgudur. Kolinerjik ve nitrerjik sistemin birlikte gösterdikleri net etkinin inhibitör sistemleri güçlendirmek ve bu yolla epileptiform aktiviteyi baskılamak olduğu söylenebilir.
7. Diğer gruplarda diken yükseklikleri istatistik açıdan önemli sayılabilecek ölçüde etkilenmedi.

Şimdiye kadar epilepsi modellerinde nitrerjik sistem ile kolinerjik sistem arasındaki etkileşim çalışılmamıştır. Sunulan çalışma, konusunda ilktir. Ancak bu tez çalışması problemin bütününe açıklamaya yetmemektedir. Muskarinik kolinerjik sisteme ek olarak, nikotinik kolinerjik sistemin de araştırılması gerekir. Çünkü bu sistem de epilepside rol oynuyor olabilir.

Ayrıca ileride yapılacak çalışmalarda, erkek ve dişi deney hayvanlarında etkileşmenin farklı olup olmadığının araştırılması, daha fazla çeşit kolinerjik ve nitrerjik madde kullanılması, spesifik agonist ve antagonistlerin her birinin düşük ve yüksek dozlarının denenmesi, elektrofizyolojik çalışmaların nörokimyasal ve histokimyasal metotlarla desteklenmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Andreassi, J.L. (2000). *Psychophysiology Human Behavior and Physiological Response*. **Fourth Ed.**, Lawrence Erlbaum Associates.
- Aronstam R, Martin D, Dennison R, and Cooley HG (1995). S-Nitrosylation m2 muscarinic reseptör thiols distrustst receptor-G-protein coupling. *Ann NY. Acad Sci.*, 757, 215-217.
- Avanzini, G and Franceschetti, S (2009). Mechanisms of epileptogenesis. In:S Shorvon, E Perucca and J Engel (EDS), *The Treatment of Epilepsy*, Third Edition, Blackwell Publishing Ltd., pp.67-79.
- Avoli, M. 1980. Electroencephalographic and pathophysiological features of rat parenteral penicillin epilepsy. *Exp Neurol* **69**: 373–382.
- Ayala, G.F., Lin, S., and Vasconetto, C. 1970. Penicillin as epileptogenic agent: its effect on an isolated neuron. *Science* **167**: 1257–1260.
- Ayyıldız M, Yıldırım M, Açar, E (2007) The involvement of nitric oxide in the anticonvulsant effects of alpha-tocopherol on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Res.* **73**, 166–172
- Bagetta G, Iannone M, Palma E, Rodinò P, Granato T, Nisticò G (1995). Lack of involvement of nitric oxide in the mechanisms of seizures and hippocampal damage produced by kainate and ouabain in rats. *Neurodegeneration.* **4**, 43–49.
- Bagri A, Di Scala G, Sandner G (1999). Myoclonic and tonic seizures elicited by microinjection of cholinergic drugs into the inferior colliculus. *Therapie.*, **54**, 589–594.
- Barnabi F, Cechetto DF (2001). Neurotransmitters in the thalamus relaying visceral input to the insular cortex in the rat. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.*, **281**, R1665-R1674
- Barr, M.L., Kiernan, J.A. (1988) *The human nervous system*. **5th Ed.** Lippincott Company, Philadelphia, 224-230.
- Berger, H. (1929). Über das Elektroenkephalogram des Menschen. *Arch. f. Psychiat.* 87: 527-70
- Bernardo LS ve Prince, DA (1982). Cholinergic excitation of mammalian hippocampal pyramidal cells. *Brain Res.*, **249**, 315-331.
- Biziere, K., and Chambon, J.P. (1987). Animal models of epilepsy and experimental seizures. *Rev.Neural.* **143**, 329-340.

- Bonavida B (2010). Nitric Oxide (NO) and Cancer, Cancer Drug Discovery and Development, Springer Science+Business Media. 1st Ed., 250 p
- Borowicz, KK (2009). Sex and seizure sensitivity. In: Schwartzkroin PA /Ed.) *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*. Elsevier, pp, 519–522.
- Bredt DS (1999). Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. *Free Radic Res*. Dec;31(6):577–596.
- Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchia C, Plotkine M, Boulu RG (1993). Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport*, 1993, 4, 444–446.
- Bymaster, F. P., Carter, P. A., Yamada, M., Gomeza, J., Wess, J., Hamilton, S. E., Nathanson, N. M., McKinzie, D. L., and Felder, C. C. (2003). Role of specific muscarinic receptor subtypes in cholinergic parasympathomimetic responses, in vivo phosphoinositide hydrolysis, and pilocarpine-induced seizure activity. *Eur. J. Neurosci*. 17, 1403–1410.
- Canan S, (2004). Nitrik Oksit Ve Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Deneysel Epilepsideki yeri. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun.
- Canan S, Ankaralı S, Marangoz C (2008). Detailed spectral profile analysis of penicillin-induced epileptiform activity in anesthetized rats. *Epilepsy Research*, **82**, 7–14.
- Cavalheiro EA, Fernandes MJ, Turski L, Naffah-Mazzacoratti MG (1994). Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acid and monoamine determination in the hippocampus. *Epilepsia*, **35**, 1–11
- Cellek S., Moncada S (1997). Nitrgic modulation of cholinergic responses in the opossum lower oesophageal sphincter. *British Journal of Pharmacol.*, **122**, 1043-1046.
- Creutzfeldt, O., Watanabe, S., Lux, H.D. (1966). Relations between EEG-phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. II. Spontaneous and convulsoid activity. *Electroencephim Neurophysiol*; **20**, 1-37.
- Chen, R.-C., Huang, Y.-H., and How, S.-W. 1986. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp Neurol* **92**: 533–540.
- Cimini BA; Strang CE; Wotring and; Keyser KT; Eldred WD (2008). Role of acetylcholine in nitric oxide production in the salamander retina. *The Journal of Comparative Neurology*, **507**, 1952–1963.
- Cockerell, O.C., Johnson, A.L., Sander, J.W.A.S., Hart, Y.M., Shorvon, S.D. (1995) Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet*, 346:140-44.

- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH (1996). The biochemical Basis of Neuropharmacology., New York, Oxford University Pres.
- Coulter, J.D., Ewing, L.K., Carter, C.M. (1976) Origin of primary sensory motor cortical projections to lumbar spinal cord of the cat and monkey. *Brain Res.* **103**, 366-372
- Daniels JC, and Spehlman R. (1973) The convulsant effect of topically applied atropine. *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 34: 83-87.
- Danober L; Vergnes M; Depaulis A; Marescaux C (1994). Nucleus basalis lesions suppress spike and wave discharges in rats with spontaneous absence-epilepsy. *Neuroscience*, **59**, 531-539.
- De Deyn PP, D'Hooge R, Marescaux B, et al. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res* 1992; 12: 87-110.
- De Sarro G, Di Paola ED, De Sarro A, Vidal MJ (1991). Role of nitric oxide in the genesis of excitatory amino acid-induced seizures from the deep prepiriform cortex. *Fundam Clin Pharmacol.* **5(6)**:503–11.
- De Sarro G, Di Paola ED, De Sarro A, Vidal MJ (1993). L-arginine potentiates excitatory amino acid-induced seizures elicited in the deep prepiriform cortex. *Eur J Pharmacol.* **230(2)**:151–158.
- Decker MV, McGaugh JL (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory system in learning and memory. *Synapse* **7**, 151–168
- Del-Bel EA, Oliveira PR, Oliveira JAC, Mishra PK, Jobe PC and Garcia-Cairasco N (1997). Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models. *Braz J Med Biol Res* **30**, 971–979
- Deutch AY, Roth RH (1999). Neurotransmitters. In: Zigmond ve ark. (Editörler). *Fundamental Neuroscience*, Academic Pres, New york pp. 193–237.
- Dingledine, R., and Gjerstad, L. 1980. Reduced inhibition during epileptiform activity in the *in vitro* hippocampal slice. *J Physiol* **305**: 297–313.
- Echlin, F. (1974) Time course of development of supersensitivity to topical ACh in partially isolated cortex. *EEG and Clinical Neurophysiol.* **18**, 225–233
- Edmonds HL, Stark LH, Hollinger MA (1974). The effects of diphenylhydantoin, phenobarbital, and diazepam on the penicillin-induced epileptogenic focus in the rat. *Experimental Neurol.*, **45**, 377-386.

- Eduardo D. Martin ED., Cena V., Pozo MA (2005). Cholinergic modulation of status epilepticus in the rat barrel field region of primary somatosensory cortex. *Experimental Neurology* **196**, 120 – 125
- Engel, J., Jr. 2001. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* **42**: 796–803.
- Eşkazan E, Aker R, Onat F, Köseoğlu S, Gören MZ, Hasanoğlu A (1999). Effect of pirenzepine, a muscarinic M1 receptor antagonist, on amygdala kindling in rat. *Epilepsy Res.*, **37**, 133–40.
- Faingold CL. (1987) Seizures induced by convulsant drugs, In: Jobe JP and Laird II HE (Eds). *Neurotransmitters and Epilepsy*. Clifton, The Humana Press: 215-276.
- Feldman, RS, Meyer, JS., Quenzer L.F (1997). *Principles of europsychopharmacology*. Sinauer, Sunderland.
- Ferguson JH. and Jasper HH, Lamina OC. (1971) Studies of acetylcholine activated epileptiform discharge in cerebral cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol*; **30**: 377-390.
- Ferri, R., Cosentino, F. I.I., Elia, M., Musumeci, S.A, Marinig, R., Bergonzi, P. (2001) Relationship between delta, sigma, beta and gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology*. **112**, 2046-2052.
- Fisch, B.J. and Pedley, T.A. (1987). Generalized tonic-clonic epilepsies. In: Lüders, H. and Lesser, R.P. (Eds). *Epilepsy: Electroclinical Syndromes*. New York, Springer,; 151-185
- Fisher, R.S. (1989). Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*. **14**, 245–278.
- Furchgott RF and Zawadzki JV (1980) Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**:373–376.
- Garthwaite, J (1993). Nitric oxide signalling in the nervous system. *Semin Neurosci*, **5**, 171–180
- Garthwaite, J. (1991). Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci*, **14**, 60–67.
- Gilroy, J. (2002). Temel Nöroloji, **1. Baskı** Çeviri Editörü Karabudak, Güneş Kitabevi, 85-121.
- Gloor, P. 1984. Electrophysiology of generalized epilepsy. In *Electrophysiology of Epilepsy*. Eds. P.A. Schwartzkroin and H.V. Wheal. pp. 107–136. London: Academic Press.

- Gloor, P., and Fariello, R.G. 1988. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci* **11**: 63–68.
- Gloor, P., and Testa, G. 1974. Generalized penicillin epilepsy in the cat: Effect of intracarotid and intravertebral pentylenetetrazol and amobarbital injections. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **36**: 499–515.
- Goldman, L., Bennet, J.C. (2000) The textbook of Medicine. 21. Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- Gomez-Vargas M, Asanuma M, Nishibayashi-Asanuma S, Iwata E and Ogawa N (1999). Nitric oxide modulates muscarinic acetylcholine receptor binding in the cerebral cortex of gerbils. *Neurochemical Research*, 24, 629-635.
- Göksan, B. (1998). Epilepside tanı yöntemleri. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri (Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu)* İstanbul, s. 39-50.
- Griffith OW, Stuehr DJ (1995). Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol.*, **57**:707–736.
- Grondahl, T.O. and Langmoen, I.A. 1993. Epileptogenic effect of antibiotic drugs. *J Neurosurg* **78**: 938–943.
- Gruslin E, Descombes S and Psarropoulou C (1999). Epileptiform activity generated by endogenous acetylcholine during blockade of GABAergic inhibition in immature and adult rat hippocampus. *Brain Research*, **835**, 290–297
- Guberman, A., Gloor, P., and Sherwin, A.L. 1975. Response of generalized penicillin epilepsy in the cat to ethosuximide and diphenylhydantoin. *Neurology* **25**: 758–764.
- Gupta RC, Dettbarn WD (2003). Prevention of kainic acid seizures-induced changes in levels of nitric oxide and high-energy phosphates by 7-nitroindazole in rat brain regions. *Brain Res* **981**,184–192.
- Gutnick, M.J., Van Duijn, H., and Citri, N. 1976. Relative convulsant potencies of structural analogues of penicillin. *Brain Res* **114**: 139–143.
- Hamilton, S. E., Loose, M. D., Qi, M., Levey, A. I., Hille, B., McKnight, G. S., Idzerda, R. L., and Nathanson, N. M. (1997). Disruption of the M1 receptor gene ablates muscarinic receptor-dependent M current regulation and seizure activity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 13311–13316.
- Hauser, W.A., Annegers, JF., Rocca, W.A. (1996). Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* **71**:578-86.

- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annerggers JF, Anderson VE (1998). Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* **338**, 429–434.
- Hebeib K., Kilbinger H (1996). Differential effects of nitric oxide donors on basal and electrically evoked release of acetylcholine from guinea-pig myenteric neurones. *British Journal of Pharmacol.*, **118**, 2073-2078.
- Hebeib K., Kilbinger H (1999). Nitric oxide sensitive guanylyl cyclase inhibits acetylcholine release and excitatory motor transmission in the guinea-pig ileum. *Neuroscience*, **82**, 623–629.
- Honchar, M.P., Olney, J.W., and Sherman, W.R (1983). Systemic cholinergic agents induce seizures and brain damage in lithium-treated rats. *Science* **220**: 323–325.
- Hrnčić D, Rašić-Marković A, Krstić D, Macut D, Djuric D and Stanojlović O (2010). The role of nitric oxide in homocysteine thiolactone-induced seizures in adult rats. *Cell Mol Neurobiol.*, **30**, 219–231
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, and Chaudhuri G (1987) Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* **84**, 9265–9269.f
- Itoh K, Watanabe M (2009). Paradoxical facilitation of pentylenetetrazole-induced convulsion susceptibility in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Neuroscience*. **159**, 735–743.
- Johnston D, and Brown TH. Mechanisms of neuronal burst generatton. In Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). *Electrophysiology of Epilepsy*. London, Academic Press. 1984; 277-301.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessel, T.M. (Eds) (2000). *Principles of Neural Science*, 4/E, McGraw-Hill, New York.
- Kaputlu I, Uzbay T (1997). L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain Res*. **753**, 98–101.
- Kato N, Sato S, Yokoyama H, Kayama T, Yoshimura T (2005). Sequential changes of nitric oxide levels in the temporal lobes of kainic acid-treated mice following application of nitric oxide synthase inhibitors and phenobarbital. *Epilepsy Res* **65**, 81–91.
- Kellar Kj, And Xiao Y (2007). Neuronal nicotinic receptors: one hundred years of progress. In: *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*, Edited by David R. Sibley, Israel Hanin, Michael Kuhar, and Phil Skolnick., John Wiley & Sons, Inc. pp.114–146

- Khurana S., Chacon I; Xie; Yamada M; Wess J; Raufman J-P; Kennedy, RH (2004). Vasodilatory effects of cholinergic agonists are greatly diminished in aorta from M3R^{-/-} mice. *European journal of pharmacology*, **493**,127-32.
- Kriegstein AR, Suppes T and Prince DA (1983). Cholinergic enhancement of penicillin induced epileptiform discharges in pyramidal neurons of the guinea pig hippocampus. *Brain Research*, **266**, 137–142.
- Krnjevic K., Pumain B., Renaud L. (1971) The mechanism of excitation by ACh in the cerebral cortex. *J.Physiol.* **215**, 247–268.
- Krnjevic, K., (2004). Synaptic mechanisms modulated by acetylcholine in cerebral cortex. *Progress in Brain Research* **145**, 81–93.
- Lee Y-I, Dawson TM, and Dawson VI (2009). Role of NO In Neurodegeneration. In: RC Malenka (Ed.), *Intercellular Communication in the Nervous System*, Academic Pres, Amsterdam, pp, 690–695.
- Lepori, M., Sartori, C., Duplain, H., Nicod, P., Scherrer, U (2001). Interaction between cholinergic and nitreergic vasodilation: a novel mechanism of blood pressure control. *Cardiovascular Research*, **1**,767–772
- Lewis DA (1991). Distribution of choline acetyltransferase immunoreactive axons in monkey frontal cortex. *Neuroscience*, **40**.363–374.
- Liles WC; Taylor S; Finnel R; Lai H; Nathanson NM (1986). Decreased muscarinic acetylcholine receptor number in the central nervous system of the tottering Mouse. *J. Neurochemistry*, **46**, 977–982.
- Linden, D R., and el-Fakahany, E E (2002). Arachidonic acid inhibition of muscarinic receptormediated nitric oxide production occurs at the level of calcium mobilization in Chinese hamster ovary cells. *Neurochem. Res.* **27**, 441–449.
- Lipton SAJS, Choi Y-B, Pan Z-H, Lei SZ, Cho H-SV, Sucher NJ, Loscalzo J, Singel DJ, and Stamler (1993). A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*, **364**, 626–632.
- Lösher, W., Schmidt, D. (1994). Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res.* **17**, 95–134.
- MacNamara JO (1978). Muscarinic cholinergic receptors participate in the kindling model of epilepsy. *Brain Res.*, **154**,415-420
- Maggio R, Fumagalli F, Donati E, Barbier P, Racagni G, Corsini GU, and Riva M (1995). Inhibition of nitric oxide synthase dramatically potentiates seizures induced by kainic acid and pilocarpine in rats. *Brain Research*, **679**, 184–187

- Marangoz, C. (1978) Beyin korteksinde bulunan piramidal nöron tipleri ve bunların deşarj şekli ile elektrokortikogram arasındaki ilişki. *Doktora tezi*. Atatürk Üniversitesi, Erzurum
- Marangoz C, Karatoy M. (1982) Penisilin epilepsisi odağında inhibitör sistemler üzerine deneysel bir çalışma. Atatürk Üniv. Fen Fak Der. Özel sayı I, 112-122.
- Marangoz C, Şahinoğlu H, Kesim Y. (1992) Deneysel epilepside etomidatın antiepileptik etkileri. *Tr J Med Sciences*; 16: 38-44.
- Marangoz, C. (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* **14**, 147–186.
- Marangoz, C. (1996). Nitrik oksit ve deneysel epilepsi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, **13**, 165–183.
- Marangoz, C., Ayyıldız, M., Açar, E. (1994). Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *NeuroReport*. **5**, 2454–2456.
- Marangoz, C., Bağirici, F. (2001). Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Jpn J Pharmacol*. **86**, 297–301.
- Marangoz, C.: Kas ve Sinir Dokuları Ders Kurulu Fizyoloji Ders Notları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2003
- Matsumoto, H., and Ajmonemarsan, C. 1964. Cellular Mechanisms in Experimental Epileptic Seizures. *Science* **144**: 193–194.
- McCormick DA, Prince DA (1985). Two types of muscarinic response to acetylcholine in mammalian cortical neurons. *Proc Natl Acad Sci, USA* **82**, 6344–6348.
- McKinney M, Coyle JT (1991). The Potential for muscarinic receptor subtype-specific pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Mayo Clin Proc.*, **66**, 1225-1237
- Mesulam M-M, Hersh LB, Mash DC, et al (1992). Differential cholinergic innervation within functional subdivisions of the human cerebral cortex: a choline acetyltransferase study. *J Comp Neurol* **318**, 316–328, 1992.
- Milatovic, D., Gupta, R.C., Dettbarn, W.D (2002). Involvement of nitric oxide in kainic acid-induced excitotoxicity in rat brain. *Brain Res*. **957**, 330–337.
- Miller M.W. (1987) The origin of corticospinal projection neurons in rats. *Exp Brain Res*. **67**, 339-351.
- Minvielle, J., Cadilhac, J., Passouant, P (1953). The effect of atropine in epileptics. *Rev. Neurol. (Paris)* **89**, 430– 433.

- Mollace, V., Bagetta, G., Nistico, G. (1991). Evidence that L-arginine possesses proconvulsant effects mediated through nitric oxide. *NeuroReport*. **2**, 269–272.
- Montagne-Clavel J ve Olivéras, JL (1997) . Cholinergic modulation of the picrotoxin-induced electrocorticographical events and behavioral “pain like” symptoms at somatomotor cortical level in the rat. *Exp Brain Res.*, **117**, 362-368.
- Mountcastle, V.B., Poggio, G.F. (1974) Structural organization and general physiology of thalamotelencephalic systems. In: *Medical Physiology*, Ed., Mountcastle, V.B. Mosby Comp. 227-253.
- Mülsch A, Busse R, Mordvintcev PI, Vanin AF, Nielsen EO, Scheel-Krüger J, Olesen SP (1994). *Neuroreport*. **5(17)**, 2325–8.
- Nayak, A., Roy, R.J., Sharma, A. (1994) Time-frequency spectral representation of the EEG as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Annals of Biomedical Engineering*, **22**, 501-513.
- Nistico, G., Musolino, R., Naccari, F., and Di Perri, R. 1978. Experimental epilepsy in chicks and rats after intravenous benzylpenicillin and cefazolin. *Boll Soc Ital Biol Sper* **54**: 600–605.
- Noebels JL, and Pedley TA. Anatomic localization of topically applied penicillin during experimental focal epilepsy in cat neocortex. *Brain Res* 1977; 125: 293-303.
- O’Dell, T.J., Huang, P.L., Dawson, T.M., Dinerman, J.L., Snyder, S.H., Kandel, E.R., Fishman, M.C., (1994). Endothelial NOS and the blockade of LTP by NOS inhibitors in mice lacking neuronal NOS. *Science* **265**, 542–546
- Öge, A.E. (2004). *Nöroloji*. **1. baskı**. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul.
- Palmer RM, Ferrige AG, and Moncada S (1987).Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* **327**:524–526.
- Potier, S., Psarropoulou, C (2001). Endogenous acetylcholine facilitates epileptogenesis in immature rat neocortex. *Neurosci. Lett.* **302**, 25–28.
- Prast H, Philippu A (2001). Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog. Neurobiol.*, **64**, 51-68
- Prince. DA and Wilder BJ. (1967) Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. *Arch Neurol*; **16** 194-202.
- Prince, D.A. 1968. The depolarization shift in “epileptic” neurons. *Exp Neurol* **21**: 467–485.
- Prince, D.A (1978). Neurophysiology of epilepsy. *Annual Review of Neuroscience*, **1**: 395–415

- Prince, D.A., and Farrell, D. "Centrencephalic" spike-wave discharges following parenteral penicillin injections in the cat, *Neurology (Minneapolis)* **19** (1969), pp. 309–310.
- Prince, D.A., and Wilder, B.J. 1967. Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. *Arch Neurol* **16**: 194–202.
- Przegalinski, E., Baran, L., Siwanowicz, J. (1994). The role of nitric oxide in the kainate-induced seizures in mice. *Neurosci. Lett.* **170**, 74–76.
- Purves, D.; Augustine, G.J.; Fitzpatrick, D.; Katz, L.C.; LaMantia, A.S.; McNamara, J.O. Williams, M. (Eds), (2000). *Neuroscience*, 2/E, Sinauer Assoc. Massachusetts,
- Rasmusson DD (2000). The role of acetylcholine in cortical synaptic plasticity. *Behavioral Brain Research*, **115**, 205–218.
- Rigaud-Monet, A.S., Heron, A., Seylaz, J., Pinard, E. (1995). Effect of inhibiting NO synthesis on hippocampal extracellular glutamate concentration in seizures induced by kainic acid. *Brain Res.* **673**, 297–303.
- Rodriguez-Puertas R, Pascual J, Vilaro T, ve ark., (1997). Autoradiographic distribution of M1, M2, M3, and M4 muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease. *Synapse* **26**, 341–350.
- Ropper A.H. , Brown R. H. , (2006). Nörolojik Tanı için Özel Teknikler. In: Adams and Victor's Principle of Neurology. (çeviri)'de **Sekizinci Baskı** Editör, Emre M. 11-34
- Sarkisian, M.R. (2001). Overview of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders *Epilepsy & Behavior* **2**, 201–216.
- Sartori, C., Lepori, M., Scherrer, U. (2005) Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in human. *Pharmacology and Therapeutic*, **106**, 209–220.
- Schmidt, R.F. (1989) Integrative functions of the central nervous system. In: Human physiology. Ed.(s), Schmidt, R.F., Thews, G., **2nd Ed.** Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 124-165.
- Segieth, J., Getting, S.J., Biggs, C.S., Whitton, P.S., (1995). Nitric oxide regulates excitatory amino acid release in a biphasic manner in freely moving rats. *Neurosci. Lett.* **200**, 101–104.
- Semba K, Fibiger HC (1989). Organization of the central cholinergic systems. *Prog Brain Res* **79**, 37–63.
- Shneker, B.F. and Fountain, N.B. (2003). Epilepsy. *Dis Mon.* **49**, 426-478.

- Shepherd, G.M. (1998). *The Synaptic Organization of the Brain*, **Fourth Ed.** Oxford University Press, New York, pp: 459-509
- Somjen, G.G. 2001. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* **81**: 1065–1096.
- Tan. Ü., Şenyuva, F., Marangoz, C (1978). Electrocorticographic effects of topically applied scopolamine. *Epilepsia*, **19**: 223–232.
- Timofeeva, O.A., Gordon, C.J. (2001) Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*, **893**, 165-177.
- Turski, W.A., Cavalheiro, E.A., Schwarz, M., Czuczwar, S.J., Kleinrok Z., and Turski, L. (1983). Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: A behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res* **9**: 315–335.
- Vanaja Paul V., Ekambaram P (2005). Effects of sodium nitroprusside, a nitric oxide donor, on γ -aminobutyric acid concentration in the brain and on picrotoxin-induced convulsions in combination with phenobarbitone in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **80**, 363–370
- Velísek, L., and Moshé, S.L. 2000a. Penicillins. In *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Eds. P.S. Spencer, and H.H. Schaumburg. pp. 948–951. New York: Oxford University Press.
- Walker, A.E., and Johnson, H.C. 1945. Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch Surg* **50**: 69–73.
- Waxham MN (1999). Neurotransmitter Receptors. In: Zigmond et all (eds). *Fundamental Neuroscience*, Academic Pres, New York pp. 235–267.
- Wess, J (2007). Muscarinic acetylcholine receptors, In; *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*, Edited by DR. Sibley, I Hanin, M Kuhar, and P Skolnick (Eds), Copyright John Wiley & Sons, Inc.
- Wilson G and Garthwaite J (2009). Nitric Oxide. In: RC Malenka (Ed.), *Intercellular Communication in the Nervous System*, Academic Pres, Amsterdam, pp, 684–689.
- Wong, R.K., and Prince, D.A. 1979. Dendritic mechanisms underlying penicillin-induced epileptiform activity. *Science* **204**: 1228–1231.
- Xu Z; Yong C; Eisenach JC (1996). Acetylcholine stimulates the release of nitric oxide from rat spinal cord. *Anesthesiology*, **85**, 107–111.
- Yang S., Cox C (2007). Modulation of inhibitory activity by nitric oxide in the thalamus. *J Neurophysiol* **97**, 3386–3395.

- Yıldırım, M., (2005). Deneysel Epilepside Nitrejik Ve Purinerjik Sistemlerin Etkileşimi. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun.
- Yıldırım, M., Marangoz, C (2004). Effects of nitric oxide on passive avoidance learning in rats. *International Journal of Neuroscience*, **114**: 597–606.
- Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire Lr (Eds) (1999). *Fundamental Neuroscience*, Academic Press, New York,

ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Gümüşhane’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Erzurum’da, liseyi Samsun’da okudum. Ondokuz Mayıs Üniversitesi (O.M.Ü.) Tıp Fakültesinden 1995 yılında mezun oldum. O.M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı’nda doktora başladım. Fizyoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi ve doktora öğrencisi olarak bulunduğum süre içerisinde laboratuarlarda yürütülen bazı araştırmalara katıldım. Tıp Fakültesi, Diş Hekimliği Fakültesi ve Yüksek Okullarda verilen Fizyoloji derslerine ait laboratuarlarda aktif görev aldım. Doktora yeterlilik sınavını başardıktan sonra Tıp Uzmanlık sınavını kazandığım için doktora eğitimime ara verdim.

2005 yılında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanlığını “Spinal Enfeksiyonların Cerrahi Tedavisinde İnstabilitenin Önemi ve Enstrümantasyon” konulu tezimle tamamladım. Adıyaman 82 Yıl Devlet Hastanesinde Uzman olarak 2006-2009 yılları arasında çalıştım. 2009 yılında Giresun Devlet Hastanesinde uzman ve Merzifon Devlet Hastanesinde de Başhekim olarak görev yaptım. 2010 yılında başhekimlik görevinden ayrıldım. Halen Samsun’da bulunan Özel Mediva Hastanesinde Beyin ve Sinir Cerrahi Uzmanı olarak görev yapmaktayım.

Yabancı dilim İngilizce’dir. Evli bir çocuk babasıyım.