

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

**PENİSİLİN MODELİ DENEYSEL EPİLEPSİDE FARKLI
ANTİKONVULSAN AJANLARIN ETKİLERİ :
ELEKTROFİZYOLOJİK BİR ÇALIŞMA**

DOKTORA TEZİ

Dr. Tuncer NACAR

Samsun
Ocak - 2008

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

**PENİSİLİN MODELİ DENEYSEL EPİLEPSİDE FARKLI
ANTİKONVULSAN AJANLARIN ETKİLERİ :
ELEKTROFİZYOLOJİK BİR ÇALIŞMA**

DOKTORA TEZİ

Dr. Tuncer NACAR

Danışman : Doç. Dr. Mustafa AYYILDIZ

Samsun
Ocak - 2008

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından fizyoloji programında doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Cafer MARANGOZ Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Erdal AĞAR Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Ahmet AYAR Fırat Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Süleyman KAPLAN Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Mustafa AYYILDIZ Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurul'unca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Süleyman ÇELİK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Fizyoloji bölümünde doktora yaptığım süre boyunca engin tecrübelerinden faydalandığım, her bilim insanına örnek olabilecek, bilimsel çalışma disiplini yaşayarak gösteren ve bana çalışmalarımda ufuk açan Sayın Prof. Dr. Cafer MARANGOZ'a; doktora sürem boyunca bilimsel yaklaşımı ile yol gösterici olan, yaşadığım tüm zorlukları anlayışla karşılayan, elektrofizyolojinin temellerini ve deneysel altyapısını bana öğreten, tezimin her aşamasında yanımda olan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a; doktora yaptığım süre içinde kendisinden duyduğum her bilimsel yaklaşım ile bana fizyolojiyi daha da sevdiiren Sayın Prof. Dr. Erdal AĞAR'a; fizyoloji dalında çalışmamın ilk müsebbiplerinden olan, her zaman büyük desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Faruk BAĞIRICI'ya; doktora derslerim sırasında hep yardımını ve desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Niyazi TAŞÇI'ya; tez çalışmalarına istatistiksel verilerin analizini yaparak katkıda bulunan çalışma arkadaşım, dostum Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM'a; yıllardır arkadaşlıkları ve maddi-manevi destekleri ile hep yanımda olan değerli dostlarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Ramazan KOZAN ve Sayın Dr. Ali ASLAN'a; gülüyüzü ve yardımları ile her zaman moral veren Anabilim Dalı sekreterimiz Sayın Ayşe ÇOLAK'a; beni bugünlere getiren, yıllardır verdikleri emek ve yaptıkları fedakârlıklardan dolayı borçlarını asla ödeyemeyeceğim sevgili anneme ve babama; ayrıca tüm bu çalışmalar boyunca beni her koşulda fedakârca destekleyen, bazen sabahlara kadar süren tez çalışmalarım süresince ailemizin sorumluluğunu kendi sırtında taşıyan sevgili eşim Dr. Ayla NACAR'a teşekkür ederim.

ÖZET

**PENİSİLİN MODELİ DENEYSEL EPİLEPSİDE FARKLI ANTİKONVULSAN
AJANLARIN ETKİLERİ : ELEKTROFİZYOLOJİK BİR ÇALIŞMA****Tuncer NACAR, Doktora Tezi****Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun, Ocak 2008**

Epilepsi, bazı fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden dolayı beynin uyarıcı ve baskılayıcı dengelerinin bozulmasıyla meydana gelen nöronal deşarjlarla karakterize bir hastalık grubudur. Kullanılan ilaç tedavilerine rağmen hastaların ancak bir kısmında nöbetler kontrol altına alınabilmektedir. NO'nun epilepside rolünün olduğunu bildirilmektedir. Ancak NO ile yaygın kullanılan antiepileptik ilaçların etkileşimi konusundaki çalışmalar sınırlıdır.

Bu nedenle sunulan çalışmada, penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde; valproat, topiramet, gabapentin, NO sistemi agonist ve antagonistlerinin etkileri ile birbirleriyle olan etkileşimleri araştırıldı. Toplam 129 adet dişi Wistar sıçan, üretan anestezisi altında kafa derileri ve sol korteksi örten kafa kemiği açıldıktan sonra stereotaksik cihaza ve dijital bir kayıt düzeneğine bağlandı. Çalışmada kullanılan hayvanlara penisilin, penisilin + valproat, penisilin + topiramet, penisilin + gabapentin, penisilin + L-NAME, penisilin + SNP, penisilin + L-NAME + valproat, penisilin + L-NAME + topiramet, penisilin + L-NAME + gabapentin, penisilin + SNP + valproat, penisilin + SNP + topiramet, penisilin + SNP + gabapentin uygulanarak sözkonusu maddelerin epileptiform aktivite üzerine etkileri incelendi.

Elde edilen verilere göre; penisilin kaynaklı epileptiform aktivite, valproat, gabapentin ve topiramet tarafından azaltıldı. Epileptiform aktivite üzerinde L-NAME'in etkisi görülmezken, SNP aktiviteyi azalttı. L-NAME; valproat, topiramet ve gabapentinin epileptiform aktivite üzerindeki inhibe edici etkilerini azalttı. SNP; valproat ve topirametin epileptiform aktiviteyi inhibe edici etkilerini arttırırken, gabapentinin etkisini değiştirmedir. Bulgulara göre penisilin modeli deneysel epilepside; valproat, topiramet ve gabapentinin epileptiform aktiviteye etkileri üzerinde NO sisteminin rolü olduğu söylenebilir. Penisilinle indüklenmiş deneysel epilepsi modelinde bu çalışmayla elde edilen veriler literatür için tamamen yeni bulgulardır.

ABSTRACT**EFFECTS OF DIFFERENT ANTICONVULSANT AGENTS IN PENICILLIN-INDUCED EXPERIMENTAL EPILEPSY: AN ELECTROPHYSIOLOGIC STUDY****Tuncer NACAR, PhD Thesis****Ondokuz Mayıs University Samsun, Ocak 2008**

Epilepsy is a group of diseases characterized by abnormal neuronal discharges. These discharges are originated from disturbances between stimulatory and inhibitory balances of the brain. This disturbance may be the consequence of any structural and functional changes in the brain. NO is also reported to have a role in epilepsy. But there are limited number of studies about the interaction between NO and commonly used antiepileptic drugs.

In the present study, for the first time; the effects of antiepileptic drugs, agonists and antagonists of nitric oxide (NO) and their reciprocal interactions were investigated in penicillin-induced epilepsy model. Female Wistar rats (n=129) were subjected to a surgical removal of left crania prior to be connected to a data acquisition system for recordings. Animals were divided into 12 groups according to the injected drugs as follows: penicillin, penicillin + valproat, penicillin + topiramat, penicillin + gabapentin, penicillin + L-NAME, penicillin + SNP, penicillin + L-NAME + valproat, penicillin + L-NAME + topiramat, penicillin + L-NAME + gabapentin, penicillin + SNP + valproat, penicillin + SNP + topiramat.

In this study, frequency of penicillin-induced epileptiform activity is decreased by valproat, gabapentin and topiramat. Non spesific NOS inhibitor L-NAME had no effect on the frequency of epileptiform activity. SNP; a nitric oxide donor , decreased the frequency of epileptiform activity. L-NAME diminished the inhibitory effects of valproat, topiramat and gabapentin. SNP potentiated the inhibitory effects of valproat and topiramat. However it is important to note that SNP did not change the effect of gabapentin. Based on the current findings, we can conclude that NO system could have a role in the effects of valproat, topiramat and gabapentin on penicillin-induced epileptiform activity.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	IV
SİMGELER ve KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Nöbet ve Epilepsi nedir ?.....	10
2.1.1. Nöbet.....	10
2.1.2. Epilepsi	10
2.2. EEG ve Nöbet	11
2.2.1. EEG.....	11
2.2.2. Nöbet.....	15
2.3. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması.....	16
2.4. Nöbetler ve Epilepsinin Sebepleri.....	20
2.5. Epilepsi tanısı ve tedavisi.....	23
2.5.1. Na Valproat.....	25
2.5.2. Gabapentin.....	29
2.5.3. Topiramet.....	31
2.6. GABA reseptörleri.....	35
2.7. Beyin Korteksi	36
2.8. Deneysel Epilepsi Modelleri.....	42
2.8.1. Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri.....	43
2.8.2. Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri	43
2.8.3. Kompleks Parsiyel Epilepsi Modelleri	44
2.8.4. Petit Mal Epilepsi Modelleri	44
2.8.5. Grand Mal (Jeneralize Tonik Klonik) Epilepsi Modelleri	44
2.8.6. Status Epileptikus Modelleri.....	45
2.9. Nitrik Oksit	45
2.9.1. Genel Bilgiler.....	45
2.9.2. NO ve Epilepsi.....	46
2.9.3. NO'nun prokonvulsan etkisi	48
2.9.4. NO'nun antikonvulsan etkisi	54
2.9.5. Antiepileptik ilaçların NO ile etkileşimi	57
3. MATERYAL VE METOD.....	61
3.1. Deney Hayvanları	61
3.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri	61
3.3. Deney Grupları	63
3.4. Cerrahi İşlem	65

VII

3.5. Elektrofizyolojik Kayıtlar	66
3.6. Elektrofizyolojik kayıtların değerlendirilmesi	68
3.7. İstatistiksel Analiz.....	69
4. BULGULAR.....	70
4.1. Na Valproat'ın penisilin modeli deneysel epilepsiye etkisi	70
4.2. Topiramate'ın penisilin modeli deneysel epilepsiye etkisi	73
4.3. Gabapentin'in penisilin modeli deneysel epilepsiye etkisi	76
4.4. NO sisteminin penisilin modeli deneysel epilepsiye etkisi	79
4.5. Antiepileptik ilaçlar ve NO sisteminin etkileşimi	82
4.5.1. Valproik asit ve NO sisteminin etkileşimi	83
4.5.2. Topiramate ve NO sisteminin etkileşimi	86
4.5.3. Gabapentin ve NO sisteminin etkileşimi.....	90
5. TARTIŞMA.....	95
5.1. Epilepsi, Penisilin Kaynaklı Epileptiform Aktivite, Antiepileptik İlaçlar ve NO Sistemi	95
5.2.1. VPA'nın Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	97
5.2.2. TPM'in Epileptiform Aktiviteye Etkisi	98
5.2.3. GBP'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	100
5.2.4. NO Sisteminin Epileptiform Aktiviteye Etkisi	101
5.3. NO sisteminin; VPA, TPM ve GBP'e Etkisi	105
5.4. Deneysel Epilepside NO ve VPA etkileşimi sonuçları ve tartışılması.....	106
5.4.1. NO eksikliğinde VPA'nın epileptiform aktiviteye etkisi : L-NAME + VPA grubunun sonuçları	106
5.4.2. NO artışında VPA'nın epileptiform aktiviteye etkisi : SNP + VPA grubunun sonuçları	107
5.5. Deneysel Epilepside NO ve TPM etkileşimi sonuçları ve tartışılması.....	108
5.5.1. NO eksikliğinde TPM'in epileptiform aktiviteye etkisi : L-NAME + TPM grubunun sonuçları ..	108
5.5.2. NO artışında TPM'in epileptiform aktiviteye etkisi : SNP + TPM grubunun sonuçları	108
5.6. Deneysel Epilepside NO ve GBP etkileşimi sonuçları ve tartışılması	109
5.6.1. NO eksikliğinde GBP'nin epileptiform aktiviteye etkisi : L-NAME + GBP grubunun sonuçları .	110
5.6.2. NO artışında GBP'nin epileptiform aktiviteye etkisi : SNP + GBP grubunun sonuçları.....	110
5.7. NO sisteminin; VPA, TPM ve GBP'e etkisinin toplu olarak özeti	111
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	112
7. KAYNAKLAR	113
8. ÖZGEÇMİŞ.....	143

SİMGELER ve KISALTMALAR

AD	: Analog/Dijital
ADT	: Arddeşarj eşiği (afterdischarge thresold)
AEİ	: Antiepileptik ilaç
ECoG	: Elektrokortikogram
EEG	: Elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyogram
eNOS	: Endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz
GABA	: γ -aminobutirik asit
GBP	: Gabapentin
i.c.	: Korteks içine (İntrakortikal)
i.c.v.	: Beyin ventrikülleri içine (İntroserebroventriküler)
i.p.	: Periton içine (İntraperitoneal)
iNOS	: Uyarılabilir (inducible) nitrik oksit sentaz
L-Arg	: L-Arjinin
L-NAME	: N-Omega-L-Nitro Arjinin Metil Ester
L-NMMA	: LG-monometil-L-arjinin
L-NNA	: N-Omega- Nitro L-Arjinin
L-NOARG	: N ^G -nitro-L-arginine ()
LTD	: Uzun süreli depresyon
LTP	: Uzun süreli potansiyasyon

nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PTZ	: Pentilentetrazol
s.c.	: Deri altı (subkutan)
SNP	: Sodyum nitropurisid
TPM	: Topiramamat
VPA	: Valproik asit

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, belirlenemeyen zamanlarda ortaya çıkan nöbet atakları ile karakterize olan ve oldukça yaygın görülen bir sinir sistemi hastalığıdır. İlkçağlardan günümüze kadar gelen pek çok işaret bize tıp tarihinin bilinen en eski hastalığı olduğunu göstermektedir. Klinik olarak ise bir nöron grubunun anormal ve aşırı uyarılması ile meydana çıkan tablodur. Tüm dünya nüfusunun %1-3'ünü etkileyen bir hastalıktır (Hauser ve Hesdorffer, 1990). Bununla beraber tüm popülasyonun %10'unun yaşamlarının bir döneminde bir veya birden fazla sayıda nöbet geçireceğinin bilinmesi bu hastalığın önemini ortaya koymaktadır (Hauser, 1990).

Epilepsi vakalarının yaklaşık 2/3'ünde yapılan fizik muayene ve laboratuvar incelemelerine karşın bir neden ortaya konulamamaktadır. Kullanılan tedavi protokollerindeki amaç ise belirtilere yönelik (semptomatik) olup, örneğin kısmi (parsiyel) nöbetlerin ancak yarısında nöbetler ilaçlarla kontrol altına alınabilmektedir (Shin ve McNamara, 1994). İlkçağlardan beri bilinen ve bu kadar yaygın olan bir hastalığa karşı halen etkin bir tedavi metodunun ortaya konulamamış olmasının sebebi, epileptik aktivitenin temel mekanizmalarının halen aydınlatılamamış olmasıdır.

Epilepsi ile ilgili olarak insanlar üzerinde yapılabilecek çalışmalar sınırlıdır. Özellikle de hastalığın temeline yönelik incelemeler hayvan deneylerini zorunlu kılmaktadır. Bu çalışmalar için çeşitli hayvan epilepsi modelleri geliştirilmiştir (Marangoz, 1997). Penisilin kaynaklı deneysel epilepsi modeli bu modeller içerisinde oldukça yaygın kullanılanlardan birisidir. Penisilin sistemik yoldan uygulanarak, korteks yüzeyine topikal uygulama ile veya korteks içine enjeksiyonla verilerek epilepside görülene benzer bir aktivite ortaya çıkmaktadır. Bu durum, GABA sistemi ile olan etkileşme sonucunda kortikal nöronlarda aşırı aktivasyon oluşması ile meydana gelmektedir. Penisilin böyle bir etki göstermesinin sebebi, yapısal olarak GABA antagonisti bikukuline benzemesinden dolayı, GABA inhibisyonunu ortadan kaldırmasıdır. Bu durumda beynin esas eksitator nörotransmitteri olan glutamatın uyarıcı etkilerini baskın hale getirerek akut fokal epilepsi benzeri bir epileptik aktivitenin oluşmasına neden olur.

Epilepsi tanısı ve nöbetlerin/sendromun sınıflandırması primer olarak nöbetlerin tanımını da dahil olmak üzere hastanın tıbbi öyküsüne ve fizik bulgulara dayanmaktadır.

EEG, nörogörüntüleme teknikleri ve diğer tanı prosedürleri tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır.

Tekrarlayan nöbetler vücutta hasar oluşması ve hatta ölüm için belirgin bir risk oluştururlar. Ek olarak, nöbetleri tamamen kontrol altına alınamayan epilepsi hastaları genellikle kötü bir yaşam kaliteleri olduğunu hissederler. Yapılan çalışmalar, yalnızca aurası olan hastaların bile yaşam kalitelerinin yılda 1-10 nöbet yaşayan hastalar kadar kötü olduğunu hissettiklerini göstermiştir. Sonuç olarak, antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisinin nihai hedefi hastaların nöbetsiz kalmasına yardımcı olmaktır. Ancak tüm AEİ'lerin klinik profilinin doğasında tedaviyi sınırlayan yan etkilerin bulunması nedeniyle, AEİ ile nöbet kontrolü tedavisinin dengeli olması gerekmektedir. Bir AEİ seçilirken, belirli bir hasta için en etkili ve en iyi tolere edilen ilacın kullanılması hedeflenmelidir. Aynı nöbet tipi olan hastaların belirli AEİ'lere yanıtı değişebileceği için, hastaya özgü AEİ tedavisinin seçimi sıklıkla deneme yanılma ile yapılır.

Bir AEİ seçimini etkileyen faktörler arasında; nöbet tipi, yaş gibi hasta ile ilişkili faktörler ve ilaçların farmakokinetik özellikleri, ilaç etkileşim potansiyeli ve yan etkiler gibi AEİ'nin kendisine ait özellikler yer almaktadır.

AEİ'ler sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan parsiyel nöbetlerde ve çeşitli jeneralize nöbetlerde etkilidir. Ancak bazı hastalar bir ajana diğerinden daha iyi yanıt verebilir. Bu durum hastaların ve epilepsilerinin heterojen yapısını ortaya koymaktadır. Bu nedenle geniş bir terapötik aktivite spektrumuna sahip oldukları düşünülmektedir. Geleneksel ajanlar arasında en sık kullanılan ilaçlardan olan valproat, geniş spektrumlu bir AEİ'dir. Bu nedenle hem jeneralize hem de parsiyel nöbetlerde kullanılmaktadır. Yeni AEİ'lerin içinde ise, hem parsiyel nöbetlerde hem de jeneralize nöbetlerdeki etkinlikleri nedeniyle topiramet ve lamotrijin geniş spektrumlu ajanlar olarak örnek verilebilir.

Sunulan çalışmada esas olarak üç ilaç üzerinde durulacaktır: Valproat, gabapentin ve topiramet. Bunlardan ilki geleneksel AEİ'lerden olup halen en yaygın kullanılan antiepileptik ilaç olan valproat, diğer ikisi de yeni kullanıma giren topiramet ve gabapentin'dir.

Valproatın antiepileptik etkisi hakkında çeşitli görüşler vardır. Bunlardan ilki; voltaj kapılı Na^+ kanalları üzerindeki inhibisyon etkisiyle hücre içine Na^+ akımını engelleyerek antiepileptik etki sağladığı yönündedir (Loscher W., 1999). Diğer bir görüş; santral sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino butirik asit (GABA) üzerinden antiepileptik etkisini gösterdiği yönündedir (Johannessen ve Johannessen, 2003; Loscher, 1999, 2002). GABA'nın sentezinde ve yıkımında görev alan bazı enzimleri etkileyerek beyinde GABA düzeyini arttırmaktadır. GABA sentezinde önemli yer tutan glutamik asit dekarboksilaz aktivitesini arttırmakta ve metabolizmasında görev alan GABA aminotransferazı zayıf şekilde inhibe etmektedir (Loscher, 2002). Ayrıca valproat, GABA'nın postsinaptik etkinliğini arttırmakta, nöronal membranlar üzerine direkt etkide bulunarak potasyum iletiminde artışa neden olmakta ve eksitatör bir nörotransmitter olan aspartatın meydana getirdiği nörotransmisyonu azaltmaktadır.

Gabapentin yeni kuşak bir antiepileptik ilaçtır. Santral sinir sisteminin (SSS) önemli bir nörotransmitteri olan gamma-amino bütirik asitin (GABA) yapısal analogudur. Amerikan Gıda ve ilaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından 1993 yılında 12 yaşından büyük hastalarda jeneralize ve diğer parsiyel epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılmasına onay verilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda, antiepileptik etkinliği dışında başka hastalıklarda da gabapentinin etkili olduğuna işaret eden bulgular elde edilmiştir (Palmer, 2000). Bağlandığı noktalar neokorteks ve hipokampusün dış katmanlarındadır ancak reseptörleri ve biyokimyasal fonksiyonları tam olarak açıklanamamıştır.

Gabapentin, GABA_A ya da GABA_B reseptörlerine ve benzodiazepinler tarafından etkilenen bölgelere bağlanmayan antiepileptik bir ilaçtır. L tipi kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine bağlanır ve monoamin salınımını azaltır. Beyinde GABA'nın sentezini ve sinaptik olmayan salınımını artırır. Sodyum kanallarının blokajı ve plazma serotonin konsantrasyonunda artışı, gabapentinin saptanabilmiş diğer etkileri arasındadır (Kelly, 1998; Ketter *ve ark.*, 1999).

Doğal monosakkarid D-fruktozun sulfamat içeren bir türevi olan topiramet, hücresel düzeyde yaygın farmakodinamik etkiler göstermesi nedeniyle diğer antiepileptik ilaçlardan farklı bir yapıya sahiptir. Topiramatin *in vivo* antiepileptik

etkinlik gösterdiği konsantrasyonlarda, birden fazla etki mekanizmasının olduğu bildirilmektedir.

Diğer antikonvülzanlara benzer şekilde, voltaj-duyarlı Na^+ kanallarını bloke ederek epileptiform deşarjların süresini ve her deşarjda ortaya çıkan aksiyon potansiyellerini azaltmaktadır. Valproat, gabapentin ve benzodizepinler gibi beyindeki birincil inhibitor nörotransmitter olan GABA aktivitesini, doza-bağılı olarak arttırmaktadır. Ancak topiramatin etkilerinin bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenil tarafından inhibe edilmemesi, ilginç olarak topiramatin GABA reseptör kompleksinde, benzodiazepin bağlanma yerinden başka bir yere etki ettiğini göstermektedir. Sadece topiramata özgü gibi görünen bir özellik olarak, glutamat reseptör alt-tiplerinden kainat ve AMPA reseptörlerini seçici olarak antagonize eder (yani; diğer bir glutamat reseptör alt-tipi olan NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörleri üzerinde anlamlı etkisi yoktur). Karbonik anhidraz enzimini zayıf olarak inhibe etmektedir. Ancak bu etkinin antiepileptik aktiviteyle ilişkili olduğu düşünülmemektedir. Valproat ve lamotrijin gibi, nöronal uyarılabilirliğin kontrolünde rol oynadığı bilinen kalsiyum kanalları üzerinde düzenleyici etkisi vardır (Rustembegovic *ve ark.*, 2002).

Deneysel epilepside sıkça çalışılan ve farklı epilepsi modellerinde değişik etkileri rapor edilmiş olan Nitrik Oksit (NO) gaz halinde bir nörotransmitter olarak 1985 yılında ilk tanımlanmasının ardından, bir çok gizli mekanizmanın aydınlığa kavuşturulmasında önemli bir ümit haline gelmiştir (Vincent, 1994). NO, 30 Da'luk molekül ağırlığına sahip küçük bir moleküldür. Lipofilik olmasından dolayı zarlardan kolayca geçebilen ve cevap oluşturmak için özgün reseptöre ihtiyaç duymayan bir maddedir (Moncada S., 1991). Bir nitrojen ve bir oksijen atomuyla, tek sayıda elektron içeren renksiz, gaz şeklinde bulunan inorganik serbest bir radikaldir (Kharitonov VG.). O_2 varlığında sıvı solüsyonda 4 dakikadan daha uzun bir yarı ömre sahip olmasına rağmen biyolojik sistemlerde yarı ömrü 30 sn'den daha azdır. Canlı ortamda 0.4-0.5 mm. mesafeye difüze olabilir. Birçok serbest radikalden daha az reaktiftir. En çok görülen reaksiyonu O_2 ile birleşerek azot dioksit meydana getirmesi, en önemli reaksiyonu ise süperoksit radikali ile birleşerek peroksinitrit meydana getirmesidir (Marangoz C, Lincoln J, Hoyle C, Burnstock G). NO önceleri vasküler sistemde endotel

kaynaklı gevşetici faktör olarak tanımlanmıştır. NO ve diğer bir son ürün olan sitrüllin, argininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentez edilir. NOS'un genetik olarak farklı üç izoformu tespit edilmiştir. Bunlar; düşük miktarda üretilerek vasküler tonusu ayarlayan bir konstitutif endotelial izoform (eNOS), yine düşük miktarda üretilen sinaptik şekillenme ve nörotransmisyonu düzenleyen bir konstitutif nöronal izoform (nNOS) ve yüksek miktarda üretilerek immün/inflamatuvar olaylarda rol alan ve hücre aracılı immun cevapta etkili bir komponent olan uyarılabilir form (iNOS) tur. nNOS ve eNOS izoenzimleri NO üretimi için Ca^{++} - Kalmodulin kompleksine bağımlıdır, buna karşılık iNOS bağımsızdır. NO fizyolojik konsantrasyonlarda hemen tüm organ sistemlerde değişik biyolojik etkilere sahiptir (Moncada *ve ark.*, 1991; Nathan, 1992).

Farklı bazal aktivite düzeyleri ve kofaktör ihtiyaçları olan birden çok NOS olduğu bulundu. MSS de birçok nöron topluluğunda NO sentez kapasitesinin olduğu ve NO'nun birçok fonksiyonda rol aldığı bildirilmiştir. Beyinde 3 tip NOS bulunmuştur. Bunlar; nöronlarda tip I (nNOS), glia hücrelerinde (astrozit) tip II (iNOS) ve endotelial hücreler ve nöronlarda tip III (ecNOS)'dur. En iyi bilineni nNOS'tur. Beyin kan damarlarının endotelial hücrelerindeki ecNOS daha çok vasküler fonksiyonla ilgilidir ve periferik vasküler endotelial NOS'dan biraz farklıdır. Ama bir kısmı hipokampal nöronlarda LTP'de rol oynar. Tip II NOS'un bulunduğu yerler glial hücrelerle sınırlıdır ve henüz hakkında yeterince çalışma yoktur. Merkezi sinir sisteminde nNOS'un aktiviteleri nörotoksisite, nörokoruyuculuk, LTP ve LTD yi içeren sinaptik plastisite, öğrenme ve ağrının ifadesi gibi duysal davranışların düzenlenmesi olmak üzere 4 kategoriye ayrılarak incelenebilir. Bu kategorilerden her biri NO'nun rolü hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir ve belki bu deneysel modeller ve şartlara bağlıdır (Chartrain *ve ark.*, 1994; Marsden *ve ark.*, 1993).

Biyokimyasal çalışmalarla NOS aktivitesinin araştırılması ve NO sentezinin manipülasyonu sayesinde bu maddenin etkileri gözlenebilmiştir. NO hücrelerde depolanmayan sıra dışı bir nörotransmitter olduğu için direkt NO yerine, NO sentezini uyarıcı yada baskılayıcı kimyasal ajanlar farmakolojik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır. En sık kullanılan NO miktarını artırıcı madde bir prekürsör olan L-Arjinindir . Bunun yanında buldukları ortamlarda NO vericisi olan maddeler de NO kaynağı olarak kullanılmaktadır. NO vericisi olarak sık kullanılan maddelerden biri de

sodyum nitroprussid (SNP)'dir. NOS inhibitörleri, NO toplayıcıları, süperoksit anyon inhibitörleri, süperoksit anyon üreticileri, süperoksit dismutaz inhibitörleri, guanilat siklaz inhibitörleri, fosfodiesteraz inhibitörleri ve cGMP analogları diğer NO miktarı düzenleyici farmakolojik madde gruplarıdır. Sunulan çalışmada NO sisteminin etkisini araştırmak amacı ile NO vericisi olarak SNP, NOS inhibitörü olarak da N_ω-nitro-L-arginin metil ester hidroklorid (L-NAME) kullanılmıştır.

NO'nun sinaptik iletideki etkileri incelediğinde, sinaptik iletici dört temel yoldan artırıyor olabileceği sonucuna varılabilir (Marangoz, 1996). NO hücre içindeki cGMP seviyesini artırması ile hücrenin uyarılabilirliğini etkileyebilir. Kalsiyum iyon dengesini değiştirebilir. G proteinlerini ribozilleme suretiyle aktivitelerini etkileyebilir. Protein fosforilasyonuna neden olarak hücre aktivitesinde değişiklikler yapabilir.

NO'nun, lokal sinirsel devreleri glutamat ve diğer uyarıcı sinir ileti maddelerini salgılama yönünde uyararak, genel bir uyarıcı etkiye neden olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında elde edilen deneysel kanıtlar, NO'nun bir geri-bildirim yoluyla NMDA reseptörlerinde duyarsızlığa ve inhibitör transmitter salgısına yol açabileceğini de düşündürmektedir (Marangoz, 1996). Bu farklı durumlar ve bunların zıt etkilerinin de rol oynadığı bir mekanizmanın varlığı sayesinde, epilepsi, nörotoksite ve öğrenme çalışmaları gibi bir çok farklı alanda NO'nun farklı etkilerinin ve çelişkili sonuçların ortaya çıkması olağan karşılanmıştır (Lipton, 1993; Marangoz, 1996).

NO'nun bu farklı ortam ve koşullardaki etkileri deneysel epilepsilerdeki rolü açısından da önemlidir. Bu amaçla yapılan çalışmaların bir kısmında NO'nun prokonvulsan bir madde olduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda ise bu molekülün antikonvulsan özellikler gösterdiği bulunmuştur.

Ayyıldız ve ark. (2007) yaptıkları bir çalışmada; piridoksin hidrokloridin antiepileptik aktivitesi üzerine NO sisteminin etkisini araştırmışlardır. NOS inhibisyonu etkileşimini incelemek için; nNOS selektif NOS inhibitörü 7-NI ve selektif olmayan NOS inhibitörü L-NAME kullanılmıştır. NO düzeyini arttırmak ve etkileşimi incelemek içinse; NO öncülü olan L-arginine kullanılmıştır. Çalışma sonucunda penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye; L-NAME'in herhangi bir etkisi olmazken, 7-NI ve L-Arginin epileptik aktivitenin spike frekansını azaltmıştır. Piridoksinin etkin dozu 40

mg/kg olarak bulunmuştur. Piridoksin ve NO sistemi etkileşimi deneylerinde ise; penisilin ile oluşturulan epileptiform aktiviteye piridoksinin antiepileptik etkisini L-NAME geri çevirirken, 7-NI ve L-Arginin etkilememiştir.

E.A. Del-Bel ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada; N^G-nitro-L-arginine (L-NOARG)'in akut (120 mg/kg) ve kronik (25 mg/kg) dozlarda 4 gün süreyle, günde iki kez intraperitoneal enjeksiyonunun pilokarpin, PTZ ve ses stimülasyonu (audiogenik epilepsiye duyarlı ve audiogenik epilepsiye dirençli ratlarda) ile indüklenen nöbetler üzerine etkileri araştırıldı. Nöbetler; NOS inhibisyonundan sonra subkonvülsan dozlarda pilokarpin verilerek başlatıldı. NOS inhibisyonu, simultane bir şekilde 60 mg/kg PTZ ile indüklenen limbik nöbetleri potansiyalize ederken, 80 mg/kg PTZ ile indüklenen tonik nöbetlere karşı koruyucu olmuştur. Audiogenic duyarlı ve dirençli ratlarda audiojenik nöbetlere yatkınlık benzer uygulamalar sonrası değişmemiştir. Sonuç olarak NOS inhibisyonunun prokonvülsan etkilerinin pilokarpin modelinde ve PTZ ile indüklenen nöbetlerin limbik bileşeninde görüldüğü, antikonvülsan rolünün ise daha yüksek dozlardaki PTZ ile indüklenen tonik nöbetlerde görüldüğü düşünülmektedir. Bu konvülsan dozyla inhibitör spesifik etkileşimleri açığa çıkartmaktadır. Ayrıca NOS inhibitörlerinin etkilerinin nöbet modelleri ile değiştiği hipotezini desteklemektedir. NOS inhibisyonu ve ardından NO sentezinin inhibisyonunun nöbet aktivitesi üzerine etkilerinin nöbet modeline (duyusal-kimyasal) ve kimyasal indüksiyon durumunda konvülsan ilacın tip ve dozuna bağlı olduğu gösterilmiştir.

De Sarro ve ark. (1991, 1993), endojen NO'in uyarıcı aminoasitlerle oluşturulan epileptiform deşarjların oluşumunda rol oynadığını göstermişlerdir. Sıçanlarda prepiriform korteksin derinliklerine uygulanan NMDA, epileptiform nöbetlere yol açmaktadır. NMDA verilmesinden önce NMDA antagonisti uygulanan hayvanlarda bu aktivite baskılanmaktadır. NMDA reseptör aktivasyonundan önce NO sisteminin baskılanması da benzer sonuç doğurmaktadır. Ancak epileptiform aktivitenin başlamasından sonra uygulanan NO, herhangi bir etki göstermemiştir (De Sarro ve ark., 1991). Benzer şekilde, prepiriform kortekse mikroenjeksiyon yoluyla verilen NMDA veya kainik asit sonrasında oluşan epileptiform aktiviteyi L-arjinin artırırken, D-arjinin etkisiz kalmıştır. L-arjininle birlikte bir NOS inhibitörü olan L-NAME verilmesi, L-

arjininin bu etkisini ortadan kaldırmıştır. Aynı bölgeye, bir NO vericisi olan SNP (5-20 nmol) uygulanması ise yine epileptiform aktiviteye neden olmuştur. Metilen mavisi (20 nmol) uygulanması ise SNP'nin etkisini ortadan kaldırmıştır (De Sarro *ve ark.*, 1993).

Sıçanlarda, kainik asitin subkonvulsif dozunun (6 mg/kg, i.p.) uygulanmasından önce bir NOS inhibitörü olan L-NNA (50 mg/kg, i.p.) verilmesi ise epileptik nöbetlere neden olmuştur. Bunun yanında aynı çalışmada L-NNA'nın, pilokarpin, bikukulin, pikrotoksin ve pentilentetrazol ile oluşturulan nöbetlere etki etmediği de gösterilmiştir. Farklı epilepsi modellerinde gözlenen bu etki farklılığı, kan akımının düzenlenmesindeki değişimler ile açıklanmaya çalışılmıştır (Penix *ve ark.*, 1994).

Uyanık farelerde lateral ventriküle NMDA uygulanması epileptiform aktivite oluştururken, bu durumda NO sisteminin baskılanması veya metilen mavisi uygulanması oluşan epileptiform aktiviteyi artırmaktadır. Ayrıca, NMDA ile birlikte L-arjinin veya cGMP verilmesi, epileptiform aktivitede azalmaya neden olmaktadır (Buisson *ve ark.*, 1993).

NO için benzer bir antikonvulsan etki kainik asit modeli deneysel epilepside de gözlenmiştir. Klonik konvülsiyonları oluşturmak için gereken kainik asit miktarı, NO öncülü olan L-arjinin (150-600 mg/kg) verilmesi ile yükseltilirken, D-arjinin (L-arjininin NO üretiminde kullanılmayan biyolojik olarak inaktif stereoizomeri) aynı etkiyi göstermemektedir. NOS inhibitörleri L-NAME ve L-NMMA (3-30 mg/kg) kainik asidin konvülsiyonlar için gereken eşik dozunu düşürürler. Bunun yanısıra, L-NAME (3 mg/kg), L-arjininin antikonvulsan etkilerini ortadan kaldırdı (Przegalinski *ve ark.*, 1994).

Uyanık ve kendiliğinden solunum yapan sıçanlarda kainik asitten 30 dk. önce L-NAME (10 mg/kg, i.p.) verilmesi epileptik nöbetlerin kontrollere göre 10 dakika daha erken başlamasına neden olmaktadır. Ayrıca L-NAME alan sıçanların hippocampus bölgesindeki kan akımı, kontrol sıçanlarındakine göre daha az artış göstermektedir. Buradan, NO'nun kainik asit epilepsi modelinde beyin kan akımını düzenlenmesinde de önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca kainik asit ile oluşturulan status epileptikus sırasında L-NAME verilen sıçanların ölmesine rağmen serum fizyolojik

verilen sıçanların ölmemesi, NO'nun antikonvulsan etkisi ile ilgili olabilir (Rigaud-Monnet *ve ark.*, 1994).

NO'nun antikonvulsif etki gösterdiğini öne süren sonuçlardan bir kısmı da, quinolinik asit (QA) modelinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. NO sentezi duraklatıldığında QA'nın etkisi şiddetlenmektedir (Haberny *ve ark.*, 1992). Bir NO vericisi olan SNP ise QA kaynaklı konvülsiyonları azaltmaktadır (Nakamura *ve ark.*, 1995). SNP'den ayrılan NO, geri bildirim yoluyla NMDA reseptörünün aktivitesini baskılayarak aşırı uyarılmayı önlemek suretiyle konvülsiyonları baskılar. Ancak bahsi geçen çalışmada, QA öncesi uygulanan L-arjinin konvülsiyonları artırırken, NG-monometil-L-arjinin ise azaltmıştır. Dolayısıyla SNP uygulanan bölüm itibarıyla antikonvulsan bir rol oynadığı düşünülebilecek olan NO, ikinci bölümdeki verilere göre konvulsif bir etki göstermektedir.

Literatür ışığında daha önce yapılmış çalışmalar göz önüne alındığında; epilepsi uzun süredir bilinen bir hastalık olmasına ve tedavisi için pek çok ilaç denenmesine rağmen gelinen nokta modern tıp bilimi açısından tatmin edici değildir. Antepileptik ilaçların etki mekanizmasının halen pek çok aydınlatılmamış yönünün olması nedeniyle son yıllarda öne çıkan NO sistemi ile antiepileptik ilaçların etkileşiminin olup olmadığına yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Topiramate ve gabapentinin antiepileptik etkisi ile ilgili olarak penisilin modeli epilepside yapılmış bir çalışma yoktur. L-NAME ve SNP kullanılarak, topiramate veya gabapentin ile yapılmış bir etkileşim çalışması da literatürde mevcut değildir. Sunulan çalışmada kullanılan epilepsi modeli ve incelenen etkileşim grupları göz önüne alındığında bu çalışmanın ortaya koyacağı veriler literatür için yeni veriler olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöbet ve Epilepsi nedir ?

2.1.1. Nöbet

Nöbetler, beyinde anormal, istemsiz ve ritmik nöronal deşarjlar ile ortaya çıkan ve kendiliğinden sonlanan paroksizmal olaylardır. Nöbetlerin ortaya çıkacağı zaman tahmin edilemez ve uygunsuz, utandırıcı ve hatta tehlikeli zamanlarda meydana gelebilir. Bu durum birçok hasta için epilepsinin üzücü yönünü teşkil eder. Nöbetler istemsiz olaylardır. Hastalar genellikle nöbetlerin başlangıç ve bitişlerini kontrol edemezler. Nöbetler genellikle 5 dakikadan daha kısa sürmektedirler. Buna rağmen çoğu hasta veya hasta yakını konvülsif hareketlerin duygusallığına kapıldıkları için nöbetlerin süresini olduğundan daha fazla görürler (Shneker ve Fountain, 2003).

2.1.2. Epilepsi

Epilepsi terimi Yunanca “nöbet geçirmek” anlamına gelen “*Epilambanein*” kelimesinden gelir. Nöbet veya nöbet hastalığı demektir. Epilepsi milyonlarca insanı etkileyen, en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklardandır. Tüm dünya popülasyonunun %1-3’ünü etkilemektedir. Ayrıca, yine insanların %10’u yaşamlarının bir döneminde, bir veya birden fazla sayıda nöbet geçirecektir (Hauser, 1990).

Çalışmalar, hastaların %20-30’unun geleneksel antiepileptik ilaçlarla (AEİ’ler) tedaviye dirençli olduklarını ya da ciddi yan etkilere maruz kaldıklarını göstermektedir (French ve ark., 2004). Tedaviye rağmen nöbet geçiren hastalar ise kendi yaşam kalitelerini orta veya kötü olarak değerlendirirler. Geleneksel AEİ tedavisiyle nöbetsiz kalamayan milyonlarca hasta için, daha yeni AEİ’ler nöbet kontrolünün çok daha iyi yapılabilme olasılığını ve ardından hasar, ölüm ve tekrarlayan nöbetlerle ilişkili psikososyal problemler gibi risklerde azalma olasılığını sunmaktadırlar (LaRoche ve Helmers, 2004).

Epilepsi, tekrarlayan, provoke edilmemiş nöbetlerle karakterize, heterojen bir grup nörolojik bozukluğu tanımlamaktadır. Tekrarlamayan tek bir nöbet, epilepsi olarak kabul edilmeyeceği gibi, yüksek ateş veya alkol kesilmesine bağlı akut, geri dönüşümlü sebeplerden kaynaklanan nöbetler de epilepsi olarak kabul edilmez.

Epilepsi insidansı yaşa göre değişir. Erken çocuklukta görece yüksek oranlarda iken, erken erişkinlikte düşük seviyelere doğru geriler. 60 yaş ve üstü kişilerde yeniden yüksek oranlara çıkar (Cockerell *ve ark.*, 1995; Hauser *ve ark.*, 1993). Çoğu kişide epilepsi sonunda remisyona girer. Epilepsinin ortalama süresi 10 yıl olmakla birlikte, insanların yaklaşık %50'sinde 2 yıldan az bir sürede remisyona girmektedir. Muhtemelen hastaların %20-30'unda ömür boyu epilepsi görülecektir (Cockerell *ve ark.*, 1995; Cockerell *ve ark.*, 1995). Epilepsinin etkin tedavisi ne kadar erken yapılırsa, epilepsinin hastanın yaşamı üzerindeki etkisini azaltmak açısından uzun dönemdeki sonuçları da o kadar iyi olacaktır. Özellikle yaşam biçimi, kendine yönelik algı ve bağımsızlık üzerindeki zararlı etkileri, hastalığın sosyal boyutunu oluşturmakta ve etkin tedavi ile bu sosyal yetersizliklerin de önüne geçilmeye çalışılmaktadır.

Epilepsilerin yaklaşık 2/3'ünde neden ortaya konulamamaktadır. Bu grup hastaların fizik muayenelerinde ve beyin görüntüleme yöntemleri dahil laboratuvar araştırmalarında nöbetlerin nedeni gösterilememektedir. Mevcut tedavi stratejileri, nöbetlerin sıklığını ve şiddetini azaltmak suretiyle nöbet kontrolünü hedeflemektedir. Bunun yanında, opere edilebilen lezyonları olan hastalarda cerrahi ile veya vagus siniri stimülasyonu gibi yeni teknikler ile tedavi olanakları denenmektedir.

2.2. EEG ve Nöbet

2.2.1. EEG

EEG'nin temeli 1875 yılında Caton tarafından tavşan beyninde yapılan çalışmalar ile atıldı. Caton, beynin spontan ve sürekli bir aktivite gösterdiğini buldu. İnsan beyninde elektriksel alanla ilgili ilk kayıtlar 1924 yılında Hans Berger tarafından gerçekleştirildi. O bu kaydı EEG olarak adlandırdı ve bazı hastalıklarda EEG'nin değiştiğini ileri sürdü (Berger, 1929).

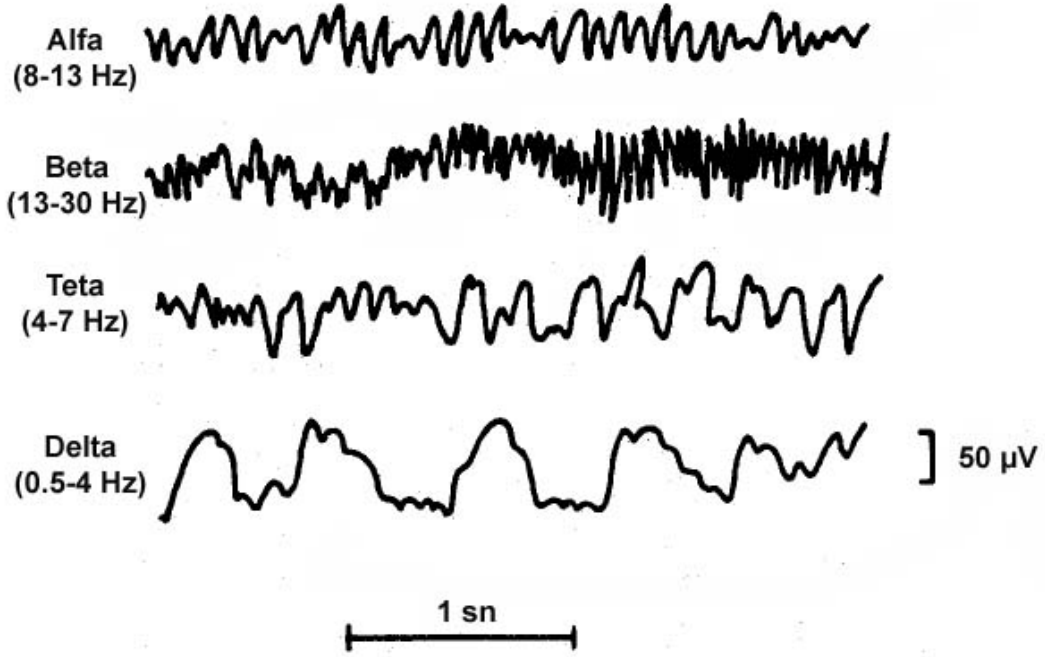
EEG üzerindeki her bir çizgi veya kanal, bir çift elektrodun altında kalan serebral korteks alanları arasında, zaman içinde ölçülen potansiyel farkı yansıtmaktadır. EEG sinapstaki membran potansiyellerinin toplamını (eksitator postsinaptik potansiyeller ve inhibitör postsinaptik potansiyeller) kaydetmektedir. Potansiyellerin amplitüdü (genişliği) senkron şekilde ateşlenen nöronların sayısını göstermektedir. Eksitator-inhibitör postsinaptik potansiyel kompleksinin süresi, ritm frekansıyla– yani belirli bir

zaman dilimindeki olayların sayısıyla – gösterilmektedir. Sıklık, hertz (Hz) adı verilen birimlerle ifade edilir ve bir saniyede bir sıklusa eşittir.

EEG ağrısız ve zararsız bir inceleme yöntemidir. Saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin çoğu piramidal hücrelerdeki toplam sinaptik potansiyellerin ekstrasellüler akımlarla ilişkisinin sonucudur. Normalde çok zayıf olan bu elektriksel potansiyeller saçlı deri üzerine yerleştirilen elektrodlarla kaydedilir ve amplifikatörlerle güçlendirilir. Elektrodların yerleştirileceği noktalar uluslararası 10-20 sistemine göre belirlenir. Bu noktaların tümünden alınan kayıtlar “montaj” adı verilen bağlantılarla değerlendirilir. Eski tip EEG aletlerinde o andaki kayıt kağıda yapılı ve parametreleri sonradan değiştirilemez. Oysa şimdi kullanılan dijital EEG cihazlarının en önemli avantajı kayıt yapılan montajdan daha sonra diğer montajlara geçilebilmesi, amplitüd ve diğer parametrelerin her olgu için ve her bulgu için yeniden ayarlanarak en sağlıklı bilginin sağlanabilmesidir (Öge, 2004).

EEG’yi oluşturan çeşitli beyin dalgaları Şekil 1’de görülmektedir. Frekans ve amplitüdüne göre beyin dalgaları şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

a) *Alfa Dalgaları:* Alfa dalgası saniyede 8-13 Hz frekansında, 20-60 μ V yüksekliğinde ritmik osilasyondur. *Berger ritmi* de denir. Normal bir fertte, sessiz ve sakin bir odada gözler kapalı, zihnen ve bedenen tam istirahat ederken kaydedilir. Parietal ve özellikle oksipital bölgede daha belirgindir. Uykuda kaybolur. Dominant hemisferde dalga yüksekliği daha fazladır. Görme korteksinde alfa dalgaları IV. ve V. tabakadaki piramidal nöronlar tarafından meydana getirilir. Alfa dalgaları beyin sapı aktive edici sistemini de içeren difüz talamo-kortikal sistemdeki spontan negatif feedback salınımlarının sonucu oluşur. Gözler açıldığında, duyuşsal uyarılar alındığında veya zihin bir problemle meşgul olduğunda alfa ritmi kaybolur. Onun yerine düzensiz, daha düşük voltajlı ve yüksek frekanslı bir aktivite görülür. Bu olaya alfa blokajı veya desenkronizasyon denir. Alfa blokajı süresince ilgili nöronlar senkron deşarj yapmazlar (Şekil 2).



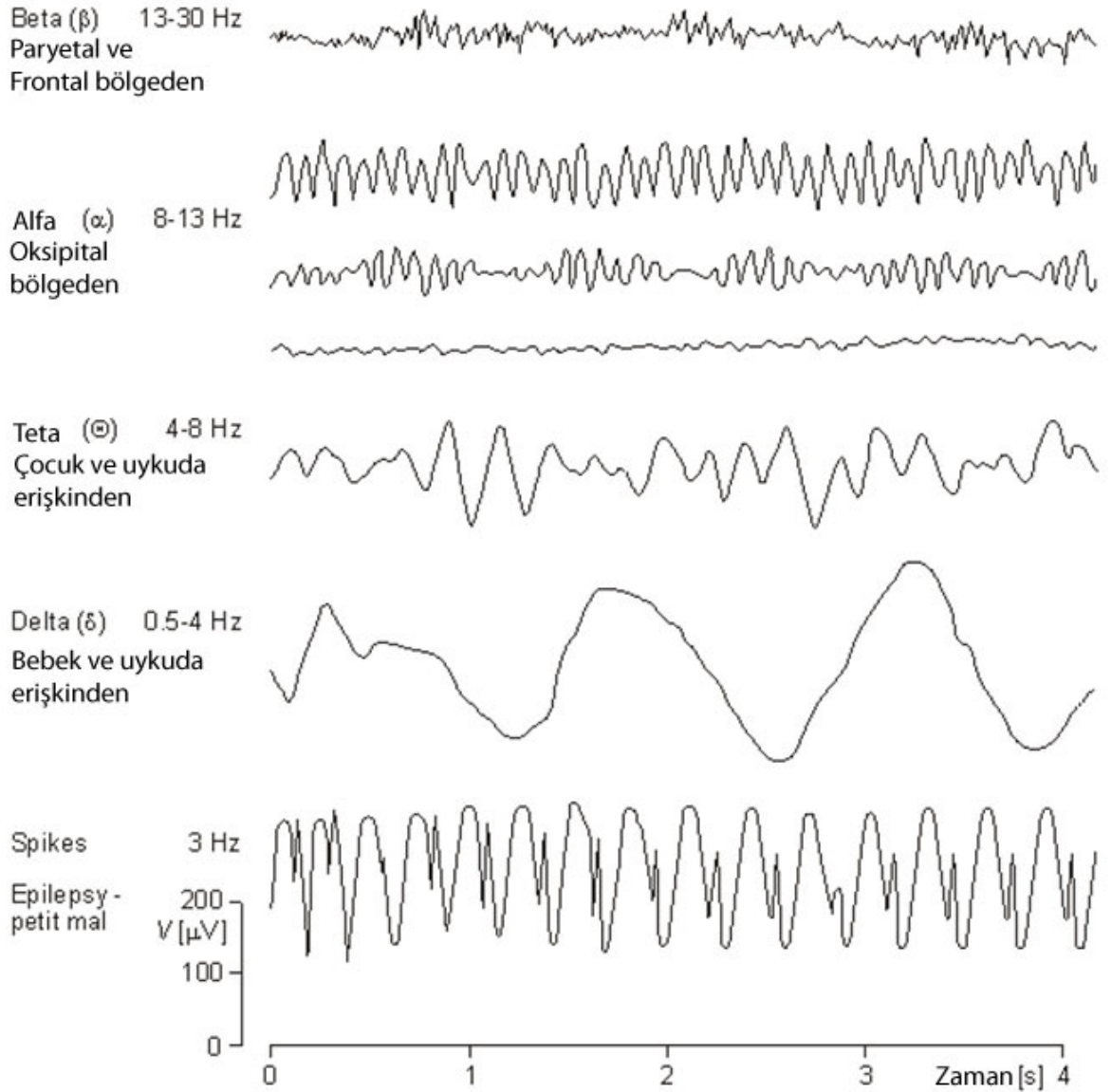
Şekil 1. EEG'yi oluşturan çeşitli beyin dalgaları

b) Beta Dalgaları: Beta dalgası 14-30 Hz frekansında, yaklaşık 2-20 µV amplitüde sahip düzensiz bir dalgadır. Normal olarak frontal bölgede daha belirgindir. Mental veya zihinsel aktiviteye sahip bir kişide görülür. Beta ritmi EEG'nin en küçük genlikli ve en yüksek frekanslı dalgalarıdır (Schmidt, 1989). Kaynağı kortekstir. Beynin hasara uğrayan bölgelerinde azalır veya tamamen kaybolur (Şekil 2).

c) Teta Dalgaları: Teta dalgası frekansı 4-7 Hz, yüksekliği 20-100 µV olan beyin ritminin nisbeten daha az ortak tipidir. Yetişkinlerden ziyade daha çok çocuklarda görülen bir dalgadır. Uyanıkken sağlıklı erişkinde görülmez. Çocuklarda görülmesi normaldir. Fokal korteks altı lezyonların varlığında, metabolik ensefalopatide, orta düzlemin derinliklerinde lezyon olduğunda ve sıklıkla hidrosefalide görülürler. Ayrıca, uyuklama, sevinç ve keder gibi durumlarda genç erişkinlerde teta dalgaları yazdırılabilir (Şekil 2).

d) Delta Dalgaları: Düşük frekanslı yüksek amplitüdü dalgalarıdır. Delta dalgaları 0.5-3.5 Hz ve 20-200 µV aralığındaki dalgalarıdır. Yani EEG'nin frekansı en düşük amplitüdü en yüksek dalgalarıdır. Bu dalgalar normal insanda sadece derin uyku

süresince görülürler. Korteks altı lezyonların varlığında, yaygın lezyonlar olduğunda, metabolik ensefalide ve hidrosefalide görülür. Eğer uyanık bir insanda meydana gelirse tümör gibi beyin anormalliklerine işaret eder. Yeni doğan çocuklarda (bir yaşına kadar) ve uykunun 3., 4., safhalarında dominant ritimdir. Erişkinde frontal bölgede, çocuklarda ise oksipital bölgede daha belirgindir (Şekil 2).



Şekil 2 : EEG dalgalarından bazı örnekler

e) *Kappa Dalgaları*: Düşünmeyle bağlantılı 10 Hz civarında frekansa sahip dalgadır. 1948 yılında keşfedilmiştir. Çalışma yapılan kişilerin % 30'unda meydana geldiği bildirilmiştir.

f) *Lambda Dalgaları*: Lambda dalgaları 1951-1952 yıllarında insanda keşfedilen dalgalardır. 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 tanımlanan mü ritmi keskin pike 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). Üst düzey zihinsel faaliyetlere eşlik eden gama salınımları hayvanlarda da gözlenmektedir (Basar ve ark., 2001).

2.2.2. Nöbet

Nöbet, beynin elektriksel aktivitesinin paroksizmal veya ani gelişen bozukluğudur. Nöbetler büyük nöron gruplarında senkron veya eşzamanlı ateşlemelerle (depolarizasyon) karakterizedir. Beynin normal elektriksel aktivitesinin elektroensefalografi (EEG), normal bir bireyin başının çeşitli yerlerine tutturulan elektrodlarla ölçüldüğünde, görece olarak düzgün elektriksel aktivite yapısı gösterir. Ancak nöbet sırasında EEG trasesinde (çizgisinde) bir dizi keskin dikensi ve tümsek benzeri dalgalar görülür .

Nöbetlerin görülebilen semptomları önemli ölçüde değişebilir. Spektrumun bir ucunda, düşünce ve aktivite akışında anlık bir kesintiden daha uzun olmayan bir nöbet olabilir (absans nöbet). Bu tür duraksamalar hem hastalar hem de etrafındakiler tarafından hiç farkedilmeden geçebilir. Spektrumun diğer ucunda bir dakika veya daha uzun süren konvülsiyonlar bulunmaktadır. Bu nöbetler sırasında hastalar vücutları ve

ekstremiteleri üzerindeki kontrollerini ve şuurlarını kaybedebilirler. Konvülsif nöbetler sırasında aynı zamanda ağızdan salya akması, tutarsızlık ve inkontinans da görülebilir.

Farklı nöbet tipleri farklı nöronal mekanizmaları ve/veya beynin bir tarafından kaynaklanmalarına (fokal) karşılık her iki serebral hemisferde eşzamanlı olarak oluşmalarını (jeneralize) yansıtabilir. Çoğu hastada nöbetin başlangıcında, olağandışı bir koku veya ses veya keskin bir ruh hali değişikliği gibi bir önsezi oluşur. Aura olarak bilinen ve genellikle kısa olan bu duyum, nöbetin kaynaklandığı yerde veya yakınında paroksizmal nöronal bir ateşlemeyi ifade eder. Aura, nöbetin hastanın hatırladığı tek bölümü olabilir. Ayrıca nöbetteki tek olay da olabilir.

Aura iktusun, ya da nöbetin oluştuğu dönemin ilk aşamasıdır. İktal dönem, nöbetin özel türüyle ilgili olarak anormal EEG yapılarıyla belirgindir. Hemen nöbetin ardından gelen dönem postiktal dönem olarak bilinir. Bu dönemde EEG normal nöronal aktiviteye dönüşü yansıtır. İnteriktal dönem nöbetler arasındaki zamandır. İnteriktal dönemde hastalarda nöbet oluşmamasına rağmen, EEG'de yine de bir miktar paroksizmal aktivite görülebilir. EEG kayıtlarının alındığı esnada hastaların nadiren nöbetleri olduğu için, epilepsi tanısı, kısmen interiktal EEG yapısına dayanmaktadır.

2.3. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması

Epileptik nöbetler için genel olarak kabul gören sınıflandırma sistemi epilepsi tedavisinde görev alan dünya çapında bir organizasyon olan ILAE (International League Against Epilepsy) tarafından geliştirilmiştir. Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması Tablo I'de görülmektedir. Epileptik nöbetler klinik özelliklerine ve EEG özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. En temel ayırım parsiyel ve jeneralize nöbetler arasındadır. Fokal nöbetler olarak da tanımlanan parsiyel nöbetler, bir serebral hemisferde sınırlı sayıda nöronun eş zamanlı aktivasyonu neticesinde oluşmaktadır. Fokal olmayan nöbetler olarak da tanımlanan jeneralize nöbetler ise, her iki serebral hemisferde bulunan nöronların eş zamanlı aktivasyonu neticesinde oluşmaktadır. Parsiyel nöbetler olarak başlayan ve ardından tüm beyne yayılan nöbetler sekonder jeneralize olarak adlandırılır.

Parsiyel nöbetler; serebral kortekste spesifik bir alanda veya odakta başlarlar. Nöbetin spesifik belirtileri, nöronal deşarjın kaynaklandığı veya yayıldığı korteks

bölümüne göre değişmektedir. Basit parsiyel nöbetleri, kompleks parsiyel nöbetlerden ayıran temel özellik; basit parsiyel nöbetlerde şuur kaybının olmamasına rağmen kompleks parsiyel nöbetlerde şuurun kısmen veya tamamen kaybolabilmesidir. Hem basit parsiyel hem de kompleks parsiyel nöbetler, genellikle tonik-klonik olan ve tüm beyni etkileyen sekonder jeneralize nöbetlere dönüşebilir. Bu değişim o derece hızlı gelişebilir ki, ilk parsiyel (fokal) nöbetin saptanması güçtür, hatta fark edilmeden geçip gidebilir.

Jeneralize nöbetler; her iki serebral hemisfer boyunca, nöronların eş zamanlı aktivasyonu neticesinde oluşur ve konvülsiyonları içerebilir veya içermeyebilir. Jeneralize nöbetler, bulgu ve belirtilerine dayanarak birçok kategoride sınıflandırılmıştır. Örneğin, absans, atipik absans, atonik, klonik, miyoklonik, tonik ve tonik-klonik nöbetler sayılabilir. Absans nöbetler veya atipik absans nöbetler (petit mal) – hastanın düşünce veya aktivite akışında anlık bir kesinti veya durma ile karakterizedir. Atipik absans nöbetler, tipik absanstan hem klinik hem de epidemiyolojik olarak ayrılır. Tipik absans nöbetlerinin başlangıcı daha aşamalıdır, süresi 10 saniyeden daha uzundur, nöbetin sonlanması daha yavaştır ve postiktal dönemde konfüzyon görülür. Atonik nöbetler aynı zamanda "düşme atakları" olarak bilinir. Düşme atakları postural kas tonusunda ani kayıpla oluşur, genellikle yalnızca birkaç saniye sürer, şuur kaybı ve postiktal konfüzyon yoktur. Miyoklonik nöbetler, şuur kaybı olmaksızın, tek veya tekrarlayan kas seğirmeleri şeklindedir. Miyoklonik nöbetler özellikle yüz kasları gibi sınırlı grupta kasla olabilir veya kollarda veya bacaklarda büyük kas kitlelerini etkileyebilir, bu durum hastanın düşmesine veya kıvrılıp geriye gitmesine neden olabilir. Tonik nöbetler özellikle yüzde veya gövdede, kasların sürekli kontraksiyonunu içerir, kollar veya bacaklar sıklıkla eğilir (fleksiyon) veya gerilir (ekstansiyon) ve şuur bozular. Otonom sinir sisteminin stimülasyonu – örneğin anormal solunum, kalp hızı artışı, kan basıncı artışına yol açabilir – ve postiktal konfüzyon, uzamış tonik epizodlarla birlikte görülür. Klonik nöbetler ardı ardına hızlı kas kasılmaları ve gevşemeleriyle karakterizedir. Tıpkı tonik nöbetler gibi, şuur kaybı ve postiktal konfüzyon da klonik nöbetlere eşlik eder. Tonik-klonik nöbetler (grand mal), çoğu insanın epilepsiyle ilişkilendirdiği dramatik ve "tipik" nöbetlerdir. Fokal başlangıçlı olmayan tonik-klonik nöbetler genellikle aniden, uyarıcı bir aura olmaksızın başlar. Tonik spazm yüzü, boynu ve gövde kaslarını etkileyerek gözlerin yuvalarına geri

dönmesine, ağzın sert şekilde açık kalmasına ve göğsün ileri doğru yaylanmasına neden oldukça hasta ağlayabilir. Nöbet ekstremitelere yayıldığında, hasta kolları yukarıda ve bacakları eğilmiş bir şekilde düşer. Tonik dönem sona erdiğinde ve kaslar gevşemeye başladığında ağız kapanır, sırt yaylanır, kollar düşer ve bacaklar düzleşir. Bu tonik dönemin ardından, kas gevşemesi yerini kasılmaya bıraktığında, klonik nöbette ritmik seğirmeler belirginleşir. Gevşeme tamamlandığında seğirmeler daha seyrekleşir, öte yandan nöbet sona ermeden önce ikinci bir tonik dönem yaşanabilir. Şuur kısmen veya tamamen kaybolmuştur. Tonik-klonik nöbet genellikle yaklaşık 1 dakika sürer. Bu dönemde solunum durmuştur. İktus sırasındaki otonom sistem stimülasyonu, kalp hızı ve kan basıncında artış, kızarma, terleme ve salya akması gibi bir dizi etkiye yol açar. Tonik dönemin sonunda ağız kapandığında, dil ısırılabilir. Klonik dönemin sonunda, mesanenin gevşemesi idrar yapmaya neden olur. Tonik-klonik bir nöbetin ardından kas tonusu yeniden yavaşça oluşur. Hasta konfüze ve yorgun hissederek uyanabilir veya kısmi şuurlu veya şuursuz dönemden doğrudan derin uykuya geçebilir.

Tablo I. Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)

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

1.1. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

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

1.2.Semptomatik

- Temporal lob epilepsisi

- Frontal lob epilepsisi
- Parietal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik

II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

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

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

2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

- West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)
- Lennox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Miyoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik

2.3.1. Nonspesifik etyoloji

- Erken miyoklonik ensefalopati
- (Supression-burst)' lu erken infantil epileptik ensefalopati

Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2. Spesifik sendromlar

III. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

3.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler

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

3.2. Net jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar

IV. Özel sendromlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler (*Gelegenheitsanfaelle*)

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

2.4. Nöbetler ve Epilepsinin Sebepleri

a) **Nöbetler:** Tüm yaş gruplarında en yaygın görülen nöbet tipi kompleks parsiyel nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler çocuklarda, parsiyel nöbetler ise yetişkinlerde daha çok görülür.

Nöbetler ya spontane oluşur yada provoke edilerek meydana gelir. Provoke edilmemiş nöbetler epilepsi hastalığında meydana gelir. Provoke edilen nöbetler ise sağlıklı beyinde belirli faktörlerle meydana gelebilir ve Tablo II’de görüldüğü gibi sınıflandırılabilir. Örneğin; akut metabolik olaylar, akut nörolojik hasar, ilaçlar ve aşırı fizyolojik şartlar tarafından tetiklenir (Shneker ve Fountain, 2003)

Tablo II. Provoke edilebilen nöbetlerin genel sebepleri

<ul style="list-style-type: none"> Metabolik anormallikler : Hipoglisemi Hiperglisemi Hiponatremi Hipokalsemi
<ul style="list-style-type: none"> Alkol geriçekilmesi
<ul style="list-style-type: none"> Akut nörolojik hasar : Enfeksiyon (menenjit, ensefalit) : İnme(iskemik, hemorajik) : Kafa travması
<ul style="list-style-type: none"> Yasadışı madde zehirlenmesi ve geriçekilmesi
<ul style="list-style-type: none"> Nöbet eşiğini düşüren ilaçlar : Teofilin, TSA
<ul style="list-style-type: none"> Çocuklarda yüksek ateş

b) Epilepsi: Yapıları (makroskobik veya mikroskobik) veya serebral nöron fonksiyonlarını değiştiren herhangi bir sebep epilepsi için yatkınlığa neden olabilir. Epilepsinin yaygınlığı, herhangi bir zamanda tüm epilepsi nedenleri toplandığında popülasyonudaki her 1000 kişinin 5-9’u civarındadır. Popülasyon temelli çalışmalarda epilepsinin nedenlerinden % 68’i bilinmeyen “uzak semptomatik nedenler” iken, % 31’inde daha önceki beyin hasarıdır. Epilepsiye hazırladığı farz edilen uzak semptomatik nedenler arasında hastaların % 13.2’sinde serebrovasküler hastalıklar, % 5.5’inde gelişimsel gecikmeler, % 4.1’inde kafa travması, % 3.6’sında beyin tümörü, %

2.6'sında enfeksiyon, % 1.8'inde işlem ve % 5'inde diğer sebepler sayılmıştır (Annegers ve ark., 1996; Hauser ve ark., 1991)

Kortikal nöronların hücreselektrofizyolojik özelliklerine ilişkin 5 noktanın epilepsiye eğilim yarattığı düşünülmektedir.

1. Sinaptik eksitasyon ve yavaş inaktive edici Ca^{++} iletkenliği ile ortaya çıktığı düşünülen uzamış depolarizasyona yanıt olarak kortikal nöronların yüksek frekanslarda ateşlenme yetileri
2. Nöbet aktivitesinin oluşumu ve yayılımının altında yatan pozitif (feedback) mekanizmalarına olanak sağlayan rekürren eksitator bağlantıların varlığı
3. Hippokampus gibi nöbet aktivitesinden en kolay etkilenen belli korteks bölgelerindeki piramidal hücrelerin yoğun bir şekilde ve üniform oryantasyonu
4. Kortekste sinaptik yolların karakteristiği olan NMDA cevapları dahil olmak üzere güçlü frekans potensiyasyon mekanizmaları
5. Yüksek frekanslı aktivasyon tarafından oluşturulan rekürren inhibitör sinapsların (GABA'erjik) belirgin zıt etkileri.

Jeneralize epilepsilerde beyin sapı retiküler formasyonundan, orta hat talamus nükleusları üzerinden taşınan diffüz bir inputun hiperekstabl durumdaki kortekse etkisi üzerinde durulmakta ve bazı asendan biojenik aminlerin rolleri vurgulanmaktadır. Bazı araştırmacılar ise tetikleyici bölgenin büyük olasılıkla kortikal olduğunu ve anterograd veya retrograd yolla senkron aktivitenin talamusa yayıldığını savunmaktadırlar.

Nöbete eşlik eden anormal deşarjların fizyolojisi konusunda bilginiz olmasına karşın epileptogeneze sorumlu hücresele mekanizmalar bilinmemektedir. İstirahat membran potansiyelinin instabilitesine neden olan primer bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Buna neden olduğu düşünülen mekanizmalar; potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında defekt veya ATPaz'a bağlı iyon transportunda bozukluk olarak özetlenmektedir. GABA'erjik inhibitör sistemlerin primer defekti olasılığı veya eksitator nörotransmisyonunda rol alan reseptörlerin duyarlılığı ve düzenlenmesindeki olası defektler üzerinde de durulmaktadır. Eksitator nörotransmisyonla yakından ilişkili olan (mossy fibre) sistemindeki morfolojik değişiklikler gösterilmiştir.

Epileptik nöbetlerde paroksizmal deşarjlarla ilgili olarak bölgesel beyin kan akımının arttığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Nöbet sırasında ATP azalırken AMP, ADP, laktik asid gibi maddeler çoğalmaktadır. Yine hücre içi kalsiyumun artmasıyla aktive olan fosfolipazlar serbest yağ asidlerinin artmasına yol açmakta ve prostaglandinler de artış göstermektedir. ADP ve prostaglandinlerin vazodilatasyondaki rolleri göz önüne alınırsa, iktal dönemdeki bölgesel beyin kan akımının artışını açıklamak kolaylaşmaktadır.

2.5. Epilepsi tanısı ve tedavisi

Epilepsi tanısı ve nöbetlerin/sendromun sınıflandırması primer olarak nöbetlerin tanımını da dahil olmak üzere hastanın tıbbi öyküsüne ve fizik bulgulara dayanmaktadır. EEG, nörogörüntüleme teknikleri ve diğer tanı prosedürleri tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır.

Tekrarlayan nöbetler vücutta hasar oluşması ve hatta ölüm için belirgin bir risk oluştururlar. Ek olarak, nöbetleri tamamen kontrol altına alınamayan epilepsi hastaları genellikle kötü bir yaşam kaliteleri olduğunu hissederler. Yapılan çalışmalar, yalnızca aurası olan hastaların bile yaşam kalitelerinin yılda 1-10 nöbet yaşayan hastalar kadar kötü olduğunu hissettiklerini göstermiştir. Sonuç olarak, antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisinin nihai hedefi hastaların nöbetsiz kalmasına yardımcı olmaktır. Ancak tüm AEİ'lerin klinik profilinin doğasında tedaviyi sınırlayan yan etkilerin bulunması nedeniyle, AEİ ile nöbet kontrolünün dengeli olması gerekmektedir. Bir AEİ seçilirken, belirli bir hasta için en etkili ve en iyi tolere edilen ilacın kullanılması hedeflenmelidir. Aynı nöbet tipi olan hastaların belirli AEİ'lere yanıtı değişebileceği için, bireysel bir hasta için AEİ tedavisinin seçimi sıklıkla deneme yanılma ile yapılır.

Bir AEİ seçimini etkileyen faktörler arasında nöbet tipi; yaş gibi belirli bir hasta ile ilişkili faktörler; AEİ'nin kendisine ait özellikler, örn., farmakokinetik özellikler, ilaç etkileşim potansiyeli ve yan etkiler yer almaktadır.

Belirli bir AEİ'yi kullanan hekimin deneyimi, hasta için AEİ seçimini etkileyebilir. Örneğin çoğu hekimin geleneksel AEİ'lerle yıllar süren deneyimi vardır ancak daha yeni AEİ'lerle görece daha az deneyimi vardır (Tablo III). Sonuç olarak,

geleneksel AEİ'ler (örn., karbamazepin, valproat) epilepsi tanısı konulduğunda ilk basamak tedavi için seçilen ilaçlar olmaktadır.

Tablo III. Geleneksel ve yeni antiepileptik ilaçlar

Geleneksel Antiepileptik İlaçlar (Jenerik Adı)	Yeni Antiepileptik İlaçlar (Jenerik Adı)
Karbamazepin (CBZ)	Gabapentin (GBP)
Valproat (VPA)	Lamotrijin (LTG)
Fenitoin (PHT)	Tiagabin (TGB)
Fenobarbital (PB)	Topiramet (TPM)
Etosüksimid (ESM)	Felbamat (FBM)
Primidon (PRM)	Vigabatrin (VGB)
Okskarbazepin (OXC)	Zonisamid (ZNS)
Benzodiazepinler (BZP'ler)	

Bütün ana geleneksel AEİ'ler (örn., karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon) ve bunların yanı sıra daha yeni AEİ'ler (gabapentin, lamotrijin, tiagabin, topiramet, vigabatrin, zonisamid), parsiyel nöbetleri olan (sekonder jeneralizasyonu olsun veya olmasın) hastalarda etkilidir. Geleneksel AEİ'ler etkinlik yönünden, belirgin olarak farklı görünmemektedir. Ancak bazı hastalar bir ajana diğerinden daha iyi yanıt verebilir. Bu durum hastaların ve epilepsilerinin heterojen yapısını ortaya koymaktadır.

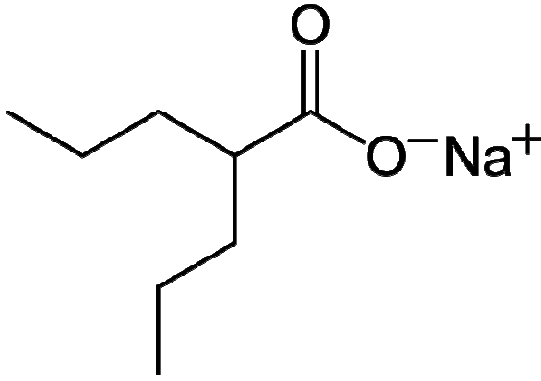
Sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan parsiyel nöbetlerdeki etkinliğine ek olarak, bazı AEİ'ler fokal orjinli olmayan çeşitli jeneralize nöbetlerde de etkilidir ve bu neden geniş bir terapötik aktivite spektrumuna sahip oldukları düşünülmektedir. Geleneksel ajanlar arasında valproat geniş spektrumlu bir AEİ'dir ve jeneralize nöbetleri olan hastalarda seçilen tedavidir. Yeni AEİ'lerin içinde, hem parsiyel nöbetlerde hem de

jeneralize nöbetlerdeki etkinlikleri nedeniyle topiramet ve lamotrijin geniş spektrumlu ajanlar olabilir.

Burada esas olarak üç ilaç üzerinde durulacaktır: Valproat, Gabapentin ve Topiramet. Bunlardan ilki geleneksel AEİ'lerden olup halen en yaygın kullanılan antiepileptik ilaç olan valproat, diğer ikisi de yeni kullanıma giren ilaçlardan olan topiramet ve gabapentin'dir.

2.5.1. Na Valproat

Valproat ilk olarak 1882'de organik bir çözücü olarak üretilmiştir (Burton, 1882). Antikonvülzan etkisi 1962'de Carraz tarafından farkedilmiştir (Meunier *ve ark.*, 1963). Bir yıl sonra epilepsi tedavisindeki ilk klinik kullanımı bildirilmiştir (Carraz *ve ark.*, 1964; Lebreton *ve ark.*, 1964; Lebreton *ve ark.*, 1964).



Şekil 3. Valproatın moleküler yapısı

Valproatın tedavi edici etkisinin, santral sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino butirik asit (GABA) üzerinden olduğu kabul edilmektedir (Johannessen *ve Johannessen*, 2003; Loscher, 1999, 2002). GABA'nın sentezinde ve yıkılımlında görev alan bazı enzimleri etkileyerek beyinde GABA düzeyini arttırmaktadır. GABA sentezinde önemli yer tutan glutamik asit dekarboksilaz aktivitesini arttırmakta ve metabolizmasında görev alan GABA aminotransferazı zayıf şekilde inhibe etmektedir (Loscher, 2002). Ayrıca valproat, GABA'nın postsinaptik etkinliğini arttırmakta, nöronal membranlar üzerine direkt etkide bulunarak potasyum iletiminde artışa neden olmakta ve eksitatör bir nörotransmitter olan aspartatın meydana getirdiği nörotransmisyonu azaltmaktadır.

Oral olarak alındıktan sonra hızlı ve tama yakını emilir. Emilim miktarı yiyeceklerden etkilenmez. Plazma pik konsantrasyonuna ulaşma süresi yaklaşık olarak 2-8 ve yarılanma ömrü ise yaklaşık olarak 8-18 saattir. Hızlı bir şekilde vücuda dağılır ve santral sinir sistemine dakikalar içinde ulaşır. Çoğunluğu albumine olmak üzere yaklaşık %90 oranında proteinlere bağlanır. Karaciğerde büyük oranda konjugasyon ve ve aynı zamanda bir miktar da oksidasyon yolu ile metabolize edilir. Bazı metabolitleri antikonvülzan olarak aktiftir. Karbamazepin gibi hepatik enzimleri ve dolayısıyla kendi metabolizmasını ve diğer birçok ilacın metabolizmasını indüklemeyebilir. Ancak diğer ilaçların metabolizmasını sağlayan enzimleri inhibe ederek kan düzeylerini yükseltebilir. İdrar ve gaita yolu ile atılır (Baillie; Loscher, 1978).

Valproata klinik yanıt ve serum düzeyleri monitorize edilmelidir. Antiepileptik ve antimanik olarak kullanımında önerilen etkin kan düzeyleri yaklaşık olarak 50-120 µg/ml'dir. 100 µg/ml kan düzeyi aşıldığında ise yan etki çıkma olasılığı giderek artmaktadır (Association, 2002; Sachs *ve ark.*, 2000). Valproat tedavisine başlanmadan önce tıbbi öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hemogram, biyokimya (özellikle karaciğer fonksiyon testleri) ve hemostaz paneli tedaviden önce istenilmeli ve 1, 2, 4, 8, 16 ve 24. haftalarda tekrar edilmelidirler. Hastalar potansiyel yan etkilere ve gebeliğe karşı uyarılmalıdır. Ajitasyonu bulunan ve hastaneye yatırılmasını gerektirecek düzeyde psikiyatrik belirtiler gösteren hastalarda, valproat 20 mg/kg/gün dozda oral yükleme şeklinde günlük 2 veya 3 doza bölünerek verilebilir. Birlikte kullanılmakta olan ilaca göre günlük valproat dozu 750-6000 mg/gün şeklinde düzenlenebilir. Hastaların farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerindeki değişkenlikler nedeniyle ilaç dozu bireysel özellikler göz önüne alınarak ayarlanmalıdır. Yan etkiler ilacın düşük dozda 400-600 mg/gün başlanması ve dozun yavaş arttırılması (1-2 gr/gün doza bir haftada ulaşılması) ile engellenebilir.

Yan etkiler özellikle gastrointestinal sistem, hepatik enzimlerde yükselme ve hepatotoksite, nörolojik yan etkiler, kilo ve saç değişiklikleri, pankreatit ve hematolojik sistemle ilgili belirtilerdir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistem yan etkileridir (%8.9). İştah kaybı, hazımsızlık, midede yanma hissi, bulantı ve kusma gibi belirtilerdir. Kusma bulantıdan daha az görülmekte, ishal ise nadiren ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkiler ilacın divalproeks formu kullanılarak veya H₂ reseptör

blokörü ilaçlar kullanılarak minime indirilebilmektedir. Kilo alımı % 6.9 ve saç dökülmesi % 7.9 oranında görülmektedir. Bu yan etkiler ilacın kesilmesini gerektirmez ancak özellikle selenyum ve çinko içeren multivitamin kombinasyonları ile profilaktik tedaviyi gerektirebilir. Bilişsel yetenekler üzerinde minimal etkiye sahiptir. Çekilme belirtileri, ilaç yavaş yavaş kesilirse nadir görülmektedir. Ataksi, tremor ve sedasyon gibi nörolojik yan etkiler tedavinin gidişi sırasında ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkilere ek olarak antipsikotik ilaçlarla birlikte valproat kullanan hastalarda sedasyon ve somnolans olabilir. Valproat kullanan hastaların yaklaşık olarak %44'ünde karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmeler bildirilmiştir. Bu durum benign bir seyir göstermekte ve fatal hepatotoksite seyrek olarak görülmektedir. Fatal hepatotoksite görülme sıklığı valproat politerapisi almakta olan hastalarda 1/49.000 ve monoterapi almakta olan hastalarda ise 1/118.000'dir. Fatal hepatotoksite için iki yaşın altında olma, birden fazla antiepileptik ilaç kullanımı, organik mental bozuklukların bulunması veya bu durumların ağır derecede epilepsi ile birlikte bulunması risk faktörleri olarak sayılabilir. Bu reaksiyon hastaların büyük çoğunluğunda tedavinin ilk 3-6 aylık dönemi sırasında idiosenkratik olarak meydana gelmektedir. Letarji, bulantı, kusma, iştahsızlık, sarılık, karın ağrısı ve ödem gibi öncü belirtiler görülebilmektedir. 10 yaşın üzerindeki hastalarda ölümcül reaksiyonlar bildirilmemiştir. Valproat ile ilgili pankreatit tablosu nadir görülmektedir. Bu yan etki genellikle tedavinin ilk 6 ayı içinde ortaya çıkmaktadır. Hematolojik yan etkiler içinde en çok trombositopeni ortaya çıkmaktadır. Valproat teratojenite potansiyeli olan bir ilaçtır. İlk trimestride valproat kullanan kadınların bebeklerinde % 1-2 oranında nöral tüp defektleri görülebilmektedir. Yan etkiler içinde sedasyon, başağrısı ve irritabilite en fazla saptanan belirtilerdir. Akut mani tanısı almış hastaları içeren plasebo kontrollü bir çalışmada gruplar arasında yan etki görülme sıklığı değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Lityum ve plasebo kontrollü olarak yapılan diğer bir çalışmada ise, gruplar arasında yan etki nedeniyle çalışmayı bırakan hastaların sayısında anlamlı düzeyde fark bildirilmemiştir (Zarate *ve ark.*, 1999; Robert *ve Guibaud*, 1982; Barnes *ve ark.*, 1996; Bojic *ve ark.*, 1998; Nau, 1994).

Son zamanlarda dikkatler valproat ve diğer antikonvülzan ilaçları kullanan epileptik kadın hastalarda ortaya çıkan hiperandrojenizm, menstrüel düzensizlikler ve polikistik over sendromu üzerine çevrilmiştir (Isojarvi *ve ark.*, 1996). Bu durumların

ilaçlara mı bağlı olduğu yoksa epilepsi nedeniyle mi ortaya çıktığı henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Valproat, lityum ve karbamazepin gibi diğer duygudurum düzenleyicilerle birlikte kullanıldığında yan etki sıklığında artış olmaktadır .

Valproat karaciğerde metabolize edilmesi, hepatik mikrozomal enzimleri inhibe etme eğilimi ve proteine bağlanma oranının yüksek olması gibi faktörler nedeniyle farmakokinetik düzeyde birçok ilaçla etkileşme potansiyeline sahiptir. Fenobarbitalin karaciğerdeki metabolizmasını inhibe ederek kan düzeyini yaklaşık olarak % 25-125 oranında artırır (Levy ve Koch, 1982). Karbamazepin ile beraber kullanıldığında; karbamazepinin karaciğer enzimlerini indükleyici etkisi nedeniyle valproatın metabolizması artmakta ve kan düzeyi düşmektedir. Tam tersine valproat karbamazepin ve metabolitinin metabolizmasını inhibe etmekte, plazmada proteinlerine bağlandığı yerlerden ayırmakta ve karbamazepin kan düzeyini arttırmaktadır. Bu nedenle bu iki ilacın kombinasyonu nörotoksite riski taşımaktadır (Sovner, 1988). Valproat ve fenitoin arasındaki etkileşim de komplekstir. Valproat total ve proteine bağlı fenitoin konsantrasyonunu azaltmaktadır. Serbest fenitoin konsantrasyonu önce artmakta daha sonra azalmaktadır. Bu arada, fenitoinin hepatik metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle fenitoin konsantrasyonu artmakta, aynı zamanda fenitoinin hepatik metabolizmayı indükleyici etkileri nedeniyle valproat konsantrasyonu azalmaktadır (Levy ve Koch, 1982).

Valproat ve lityumun birlikte kullanılması özellikle son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Her iki ilaçla da ortaya çıkan tremor hastaları rahatsız edecek düzeyde olabilmekte ve bu ilaçlar birlikte kullanıldığında en sık görülen yan etki olarak ortaya çıkmaktadır. Tremor ortaya çıktığında bir β -adrenerjik reseptör antagonisti olan propranolol ile gabapentin kullanımı yararlı olabilmektedir. Klasik antipsikotik ilaçlarla birarada kullanıldığı zaman hastalarda sedasyon düzeyinde artma ve antipsikotiğe bağlı ekstrapiramidal yan etkilerde artışa yol açmaktadır. Ayrıca bazı hastalarda EEG anormalliklerinin ortaya çıkabildiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Klozapin ve valproat kombinasyonu genellikle iyi tolere edilmektedir. Sedasyon en sık gözlenen yan etki olarak ortaya çıkmakta, ayrıca nadiren konfüzyon gözlenebilmektedir. Valproatın antiepileptik etkinliği klozapinin epileptojenik etkilerini baskılayabilmektedir.

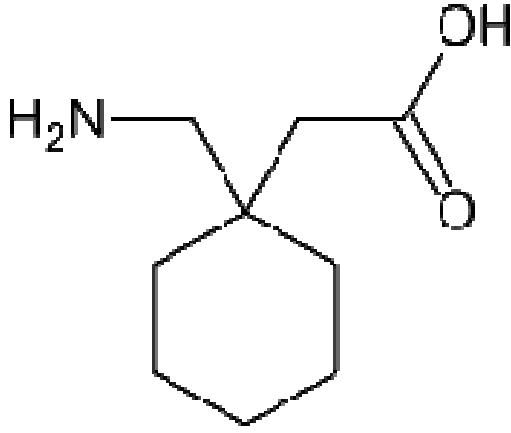
Olanzapin, risperidon, ketiapin ve sertindol gibi diğer atipik antipsikotik ilaçlarla da birlikte kullanıldığında iyi tolere edilmektedir. Gabapentin, lamotrijin ve topiramet gibi yeni antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanıldığında genellikle iyi tolere edilmektedir.

Ancak valproatın lamotrijinin metabolizmasını inhibe etmesi nedeniyle doz ayarlaması bu etki göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Valproat, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklikler, seçici serotonin geri-alım inhibitörleri gibi antidepresan ilaçlarla birlikte güvenilir biçimde kullanılabilmele birlikte amitriptilin serum valproat konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda valproat da trisikliklerin metabolizmalarını inhibe ederek kan düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Fluoksetin ile birlikte kullanıldığında serum valproat konsantrasyonu artmaktadır.

2.5.2. Gabapentin

Gabapentin yeni kuşak bir antiepileptik ilaçtır. Santral sinir sisteminin (SSS) önemli bir nörotransmitteri olan gamma-amino bütirik asitin (GABA) yapısal analogudur. Amerikan Gıda ve ilaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından 1993 yılında 12 yaşından büyük hastalarda jeneralize ve diğer parsiyel epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılmasına onay verilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda, antiepileptik etkinliği dışında başka hastalıklarda da gabapentinin etkili olduğuna işaret eden bulgular elde edilmiştir (Palmer, 2000).



Şekil 4. Gabapentinin moleküler yapısı

Gabapentin GABA'nın sikloheksan derivativesidir. GABA'nın yapısal analogu olmasına rağmen, GABA reseptörleri ile doğrudan etkileşime girmez ve metabolize olarak GABA'ya dönüşmez. Gabapentinin hemen hemen tamamı ince barsaktan absorbe olur. Maksimum plazma konsantrasyonuna sindiriminden 2-4 saat sonra ulaşır (Susman, 2000). Eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saat arasındadır. İlaç spesifik L aminoasitlerine bağlanarak, kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer. Beyinde GABA sentezinin ve serbestleşmesinin değişikliğe uğratılması, kalsiyum kanallarına yüksek bağlanma affinitesi, sodyum kanallarının inhibisyonu, nörotransmitter düzeylerinin değişikliğe uğratılması gibi etkileri vardır. Oral emilimi yemeklerden etkilenmez, 2 – 3 saat içinde pik serum konsantrasyonlarına ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Karaciğerde metabolizmaya uğramaz, böbreklerden atılır, hepatotoksite oluşturmaz. GABA sinapları ile etki eden valproik asit, fenobarbital, benzodiazepin ve vigabatrin ile etkileşime girmez. Böbrek işlevlerindeki bozulmaya paralel olarak yarılanma ömrü uzayabilir ve bu durumda dozun azaltılması gerekebilir (Kelly, 1998; Rock *ve ark.*, 1993).

Gabapentin tek başına uygulandığında, en çok kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde ve sadece yüksek dozlarda etkilidir. Çocuklarda, erişkinlerdeki kadar yararlı olduğu gösterilememiştir. Gabapentinin ekleme tedavisinde 900-1800 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Dozun 3600 mg/gün'e kadar arttırıldığını bildiren

çalışmalar vardır. İlaça yatariken verilecek 300 mg/gün doz ile başlanmalı, doz 300'er mg'lık ilavelerle artırılmalıdır. İlaç dozu artırılırken SSS ile ilişkili yan etkileri de izlenmelidir. Epilepsi monoterapisinde ve nöropatik ağrı çalışmalarında daha yüksek dozlarda kullanıldığı bildirilmektedir. Monoterapide doz 4800 mg/gün, nöropatik ağrıda ise 3600 mg/güne kadar arttırılabilir. Hastaların tümünde olmasa da çoğunluğunda yüksek dozla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (Dougherty ve Rhoney, 2001; van Hooft ve ark., 2002).

Bağlandığı noktalar neokorteks ve hipokampusün dış katmanlarındadır ancak reseptörleri ve biyokimyasal fonksiyonları tam olarak açıklanamamıştır.

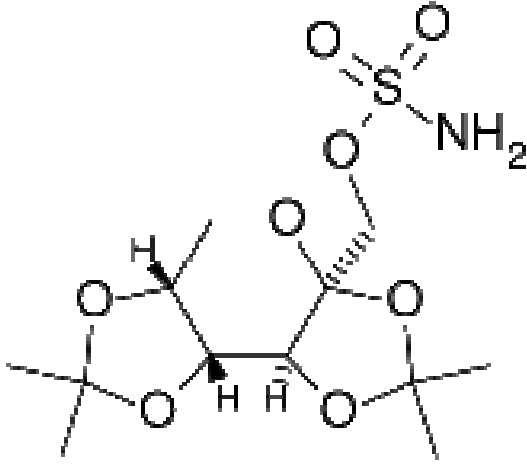
Gabapentin, GABA_A ya da GABA_B reseptörlerine ve benzodiazepinler tarafından etkilenen bölgelere bağlanmayan antiepileptik bir ilaçtır. L tipi kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine bağlanır ve monoamin salınımını azaltır. Beyinde GABA'nın sentezini ve sinaptik olmayan salınımını artırır. Sodyum kanallarının blokajı ve plazma serotonin konsantrasyonunda artışı, gabapentinin saptanabilmiş diğer etkileri arasındadır (Kelly, 1998; Ketter ve ark., 1999).

Alüminyum hidroksit, magnezyum hidroksit gibi antiasit ajanlar gabapentin absorpsiyonunu %25 oranında azaltır. Gabapentin kullanımında kan düzeyi takibi gerekmez. Simetidin renal atılımda hafif azalma yapsa da klinik bir önemi yoktur. Yan etkileri somnolens, nistagmus, sersemlik hissi, ataksi, baş ağrısı, tremor olabilir. Dozu azaltmakla üstesinden gelinir. Gastrointestinal sistem yan etkileri daha az görülür. En sık görülen gastrointestinal sistem yan etkileri bulantı, kusma, abdominal ağrı ve diyaredir.

2.5.3. Topiramet

Doğal monosakkarid D-fruktozun sulfamat içeren bir türevi olan topiramet, hücresel düzeyde yaygın farmakodinamik etkiler göstermesi nedeniyle diğer antiepileptik ilaçlardan farklı bir yapıya sahiptir. Topiramatin in vivo antiepileptik etkinlik gösterdiği konsantrasyonlarda, birden fazla etki mekanizmasının olduğu bildirilmektedir.

Farmakodinamik etkileri şu şekilde özetlenebilir:



Şekil 5. Topiramatin moleküler yapısı

Diğer antikonvülzanlara benzer şekilde, voltaj-duyarlı Na^+ kanallarını bloke ederek epileptiform deşarjların süresini ve her deşarjda ortaya çıkan aksiyon potansiyellerini azaltmaktadır. Valproat, gabapentin ve benzodizepinler gibi beyindeki birincil inhibitor nörotransmitter olan GABA aktivitesini, doza-bağlı olarak arttırmaktadır. Ancak topiramatin etkilerinin bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenil tarafından inhibe edilmemesi, ilginç olarak topiramatin GABA reseptör kompleksinde, benzodiazepin bağlanma yerinden başka bir yere etki ettiğini göstermektedir. Sadece topiramata özgü gibi görünen bir özellik olarak, glutamat reseptör alt-tiplerinden kainat ve AMPA reseptörlerini seçici olarak antagonize eder yani; diğer bir glutamat reseptör alt-tipi olan NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörleri üzerinde anlamlı etkisi yoktur. Karbonik anhidraz enzimini zayıf olarak inhibe etmektedir. Ancak bu etkinin antiepileptik aktiviteyle ilişkili olduğu düşünülmemektedir. Valproat ve lamotrijin gibi, nöronal uyarılabilirliğin kontrolünde rol oynadığı bilinen kalsiyum kanalları üzerinde düzenleyici etkisi vardır (Rustembegovic *ve ark.*, 2002).

Topiramatin gıdalardan bağımsız olarak hızla ve neredeyse tümüyle emilir. Tek dozdan yaklaşık 2 saat sonra zirve plazma konsantrasyonlarına erişilir. Emilimi dozla doğrusal olarak orantılıdır, dolayısıyla doz arttıkça plazma konsantrasyonları da artar. Plazma proteinlerine düşük (%9-17) oranda bağlanması nedeniyle, diğer ilaçlarla etkileşme olasılığının az olduğu bildirilmektedir.

Topiramatin hepatik metabolizması sınırlıdır. Böbrekler değişikliğe uğramamış (dozun %80'den çoğu) topiramatin ve metabolitlerinin atıldığı ana yoldur.

Topiramatin aktif metaboliti bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde plazma ortalama yarılanma ömrü, günde iki kez kullanımını gerektirecek şekilde, 19-23 saattir. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip kişilerde yaklaşık 4 günde kararlı duruma erişilir. Irk ve cinsiyetin kararlı durum farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkisi yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda klirens azalırken, plazma konsantrasyonları anlamlı ölçüde artar. Bu nedenle doz ayarlaması önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliğinin ise topiramatin farmakokinetiği üzerinde çok az etkisi olduğu düşünülmektedir. Yine de azalmış metabolizasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Yaşa bağlı farmakokinetik değişim gözlenmemiştir, dolayısıyla böbrek hastalığı yoksa yaşlı hastalarda doz azaltımının gerekmediği bildirilmektedir. Çocuk hastalarda da farmakokinetikler benzer ve lineer olmakla birlikte, kararlı durum konsantrasyonunun yaklaşık %33 daha az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Langtry *ve ark.*, 1997; Perucca, 1997; Privitera, 1997; Rosenfeld *ve ark.*, 1997).

Topiramatin klinik dozlarıyla ilgili bilgiler epilepsi hastalarıyla yapılmış doz çalışmalarından gelmektedir (Privitera *ve ark.*, 1996). Epilepside monoterapi için önerilen hedef doz 100-200 mg/gün, maksimum 500 mg/gündür. Bazı dirençli epilepsi olgularında 1000 mg/güne kadar dozların kullanıldığı bildirilmektedir. Kombinasyon tedavisinde 200 mg/gün en düşük etkili doz olarak saptanmış olup, genel olarak doz aralığı 200-400 mg/gündür. Bazı hastalarda ek tedavi olarak 1600 mg/güne kadar çıkıldığı belirtilmektedir.

Yan etkilerin tolere edilmesi açısından tedaviye düşük dozla başlanması gereklidir. Tedaviye 1 hafta süreyle akşamları 25 mg/gün dozuyla başlanması önerilmektedir. Daha sonra 1-2 haftalık aralarla 25 veya 50 mg/gün dozlarında artırılır (Langtry *ve ark.*, 1997; Perucca, 1997; Privitera, 1997).

Fenitoin ve karbamazepin ile birlikte kullanıldığında topiramatin plazma konsantrasyonları %50 oranında azalırken, valproik asidin topiramatin plazma konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Yeterince araştırılmamıştır.

olmakla beraber, fenobarbital ile birlikte kullanıldığında topiramatin plazma konsantrasyonunun dozla orantılı olarak artabileceği belirtilmektedir.

Diğer antiepileptik ilaçlarla tedaviye topiramat eklenmesi ise, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarında klinik açıdan anlamlı bir değişime neden olmamaktadır. Collins ve arkadaşlarının dört yeni antiepileptik ilacın (topiramat, lamotrijin, gabapentin, vigabarin) antiepileptik etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında topiramat diğerleriyle eşit etkinlikte olmasına rağmen yan etkiye bağlı ilaç bırakmaya en sık neden olan ilaç olmuştur (Collins *ve ark.*, 2000).

Topiramatin glukronidasyonu azalttığı ve valproik asit oksidasyonunu arttırarak VPA konsantrasyonunda minimal bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Enzim indükleyici antikonvülzanların (karbamazepin, fenitoin ve barbitüratlar) topiramat metabolizmasını arttırdığı ve dolayısıyla konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir. Bir çalışmada karbamazepinin kesilip topiramat monoterapisiyle devam edildiği 3 hastada plazma topiramat konsantrasyonunun %70 arttığı gösterilmiştir. Eşlik eden Valproik asitin kesilmesi ise %15 lik bir artış yapmıştır (Perucca, 1997).

Topiramatin antikonvülzan etkilerinin yanısıra sinir koruyucu etkileri de bildirilmiştir (Kudin *ve ark.*, 2004).

Topiramat lityum düzeylerini minimum azaltmaktadır (Chengappa *ve ark.*, 1999). Araştırmalar, topiramatin karaciğer enzimlerinden sadece CYP_{2C19}'u inhibe ettiğini göstermektedir (Anderson, 1998).

Topiramatla birlikte kullanıldığında digoksinin plazma konsantrasyonu azalabilir. Topiramat özellikle yüksek dozlarda oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir.

Barbitüratlar, klasik antipsikotikler, trisiklik antidepresanlar, kafein, teofilin ve kumarin üzerinde topiramatin, metabolizma inhibisyonuna yönelik anlamlı bir etkisinin saptanmadığı bildirilmektedir. Alkol veya diğer MSS depresanı ilaçlarla etkileşimi araştırılmamıştır.

Zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörü olan topiramatin asetozolamid ve diklorfenamid gibi diğer karbonik anhidraz inhibitörleriyle veya ketojenik bir diyetle

birlikte kullanımından, böbrek taşı oluşumu riskini artırabileceği için kaçınılması önerilmektedir.

Topiramate gebelikte kullanım açısından C kategorisindedir.

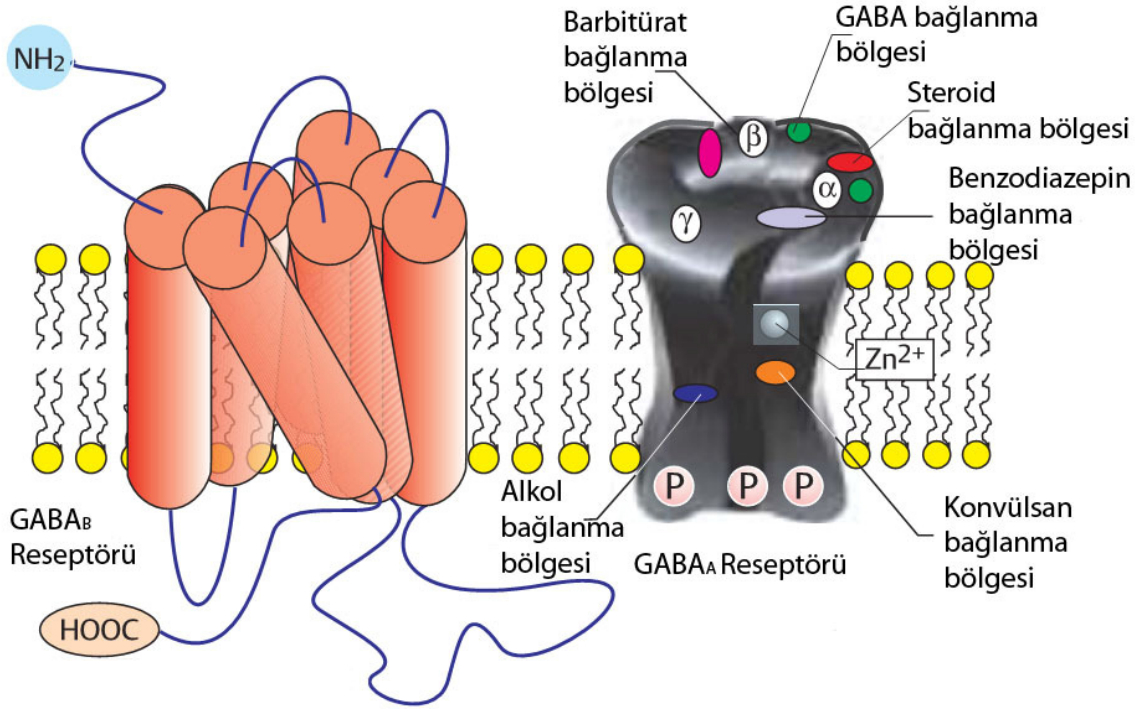
Epilepsi hastalarından edinilen deneyimler topiramatin hepatik, kardiyak, pankreatik ve hematolojik toksisiteyle bağlantılı olmadığını ve tedavi sırasında kan düzeyi izlemi gerektirmediğini göstermektedir.

2.6. GABA reseptörleri

GABA, beyindeki esas inhibitör nörotransmitterdir. Glutamattan, glutamik asit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla sentezlenir. Sinapstan salınan GABA, presinaptik nöron ve glia hücreleri tarafından geri alınır. GABA'nın iyon kanalı içeren GABA_A ve GABA_C reseptörleri ve G proteini ile bağlantılı GABA_B reseptörü vardır (Şekil 6).

GABA_A reseptörleri nöronların hücre membranına gömülmüş büyük proteinlerdir. Her bir reseptör, kompleksin merkezinde bir kanal oluşturacak şekilde 5 proteinden veya alt birimden oluşmuştur. GABA_A reseptörünün iki α , bir β ve iki γ olmak üzere üç ana altbirimin olduğu tespit edilmiştir. Bu ana altbirimlerin de γ 1, γ 2 gibi birkaç alttipleri belirlenmiştir ancak henüz GABA_A reseptörünün kompozisyonu oluşturan birimler tamamen belirlenememiştir. Her bir altbirim sadece spesifik moleküllerle etkileşir. GABA ve GABA-benzeri bileşikler reseptöre tutunur ve reseptör aktiflenir bunu takiben kanal geçici olarak açılır ve hücre dışından hücre içine Cl⁻ gibi negatif yüklü iyonların geçmesine izin verir (Mihic ve Harris, 1997). Nöronların çoğunda Cl⁻ kanalının açılması, hücrenin hiperpolarize olması ile sonuçlanır. Bu durum, hücrenin daha zor uyarılabilir hale gelmesi demektir ki bu GABA'nın baskılayıcı bir nörotransmitter olmasındaki asıl mekanizmadır.

GABA_B reseptörleri, GABA yayılımının yavaş sinaptik inhibitör cevabına aracılık ederler (Solis ve Nicoll, 1992) ve GABA'erjik terminallerin hem presinaptik hem de postsinaptik yapılarında bulunurlar. GABA_B reseptörü G proteinlerine bağlı olup postsinaptik K⁺ geçirgenliğini düzenlerken ((Newberry ve Nicoll, 1984; Gahwiler ve Brown, 1985) presinaptik Ca⁺ akışını inhibe eder (Dittman ve Regehr, 1996).



Şekil 6. GABA_A ve GABA_B reseptörlerinin yapısı

GABA'nın üçüncü bir reseptörü de GABA_C'dir. GABA_C reseptörü ilk olarak omurilik internöronlarında daha sonra ise beyinin farklı alanlarında tanımlanmıştır. Bu reseptör de GABA_A gibi klor kapılı iyon kanalına sahiptir (Strata ve Cherubini, 1994). GABA_C reseptörleri GABA_A ile karşılaştırıldığında elektrofizyolojik olarak farklı özellikler göstermektedir ve GABA için daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Ayrıca, GABA_C farmakolojik olarak da GABA_A ve GABA_B'den farklıdır (Koulen *ve ark.*, 1998). Mesela, benzodiazepin ve barbitüratlar gibi GABA_A reseptör düzenleyicilerine duyarlı değildir. Ek olarak, bikukulin gibi GABA_A antagonisti ile bloklanmazken, baklofen gibi GABA_B reseptör agonisti tarafından da stimüle edilemez (Bormann ve Feigenspan, 1995; Feigenspan ve Bormann, 1994).

2.7. Beyin Korteksi

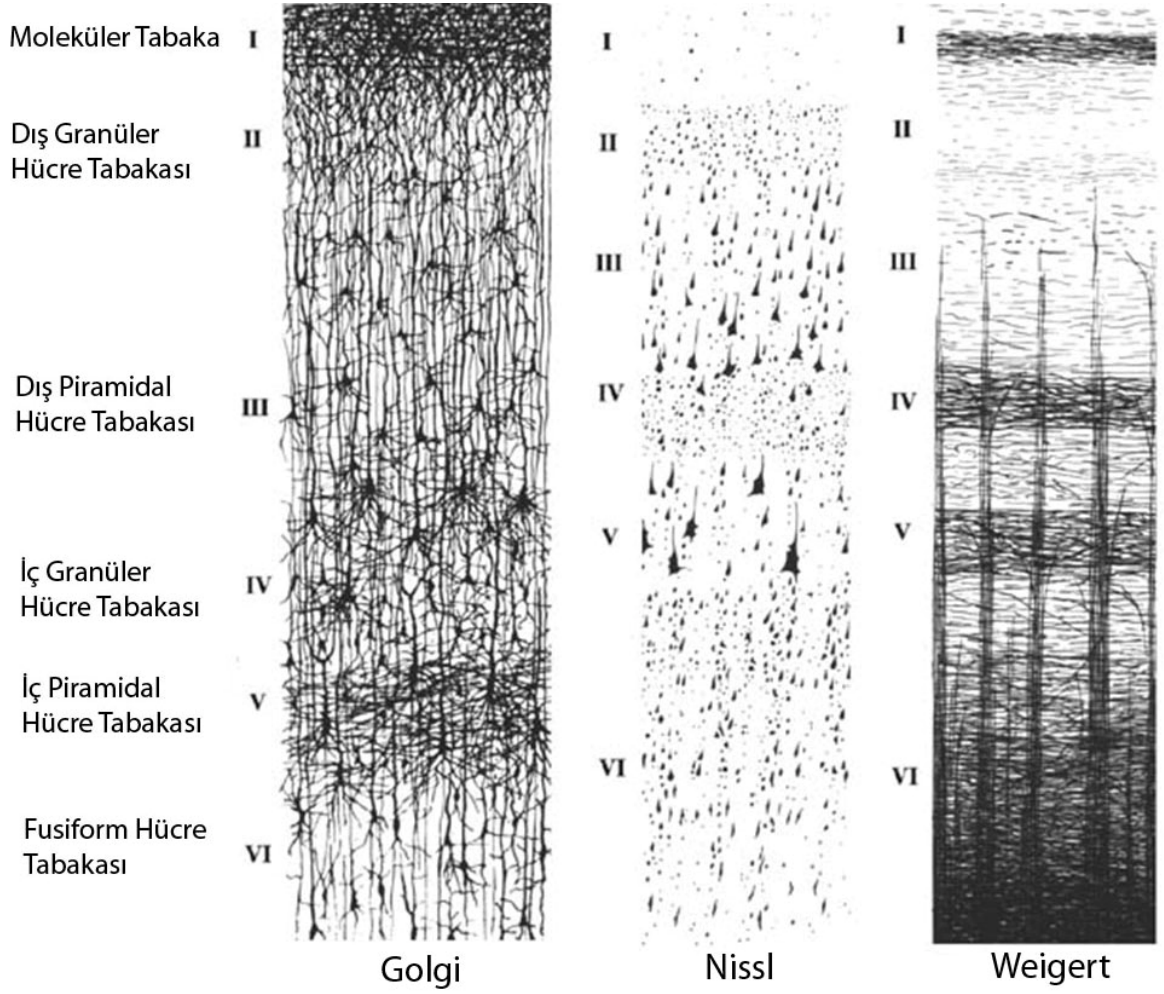
Beyin simetrik iki beyin hemisferinden yapılmıştır. Erkeklerde ortalama ağırlığı 1.400 gr, kadınlarda ise 1.260 gr'dır. Korteks serebri ise bu hemisferlerin yüzeyindeki dış tabakadır. Kişinin tüm bilinçli ve istemli fonksiyonlarını ve yüksek zeka işlemlerini yapar. Özellikle insan beyin korteksi, evrende bilinen en karmaşık maddesel organizasyondur. Farklı beyin bölgelerinde değişmekle birlikte 3-6 hücre tabakası içerir. Buna bağlı olarak da kalınlığı beyin farklı bölgelerinde 2-4 mm

arasında değişir. Başlıca, n6ron g6vdelerini, bunların dendritlerini, aksonların t6m6 veya başlangış kısımlarını, başka b6lgelerden gelen sinir liflerini, n6roglia ve kan damarları bulunur.

Memelilerdeki beyin kabuğu “yeni kabuk” anlamına gelen “neocortex” yapısındadır. Archicortex olarak bilinen “eski kabuk” ise memeli beyinde girus hippocampus ve lobus olfaktoriusta bulunur (Andrew, 1991). Korteksin en kalın olduğu yerlerde dış y6zeyinden (pia mater) ak maddeye doğru sıralanan 6 tabaka bulunmaktadır. Bu tabakaların bazıları alt tabakalara da b6l6nmektedir. Korteksi oluşturan altı tabaka intrauterin hayatın yaklaşık yedinci ayından itibaren ayırt edilebilir ve pia materden alta doğru şu şekilde sıralanırlar (şekil 7) (Barr, 1988).

I) Molek6ler tabaka: Pia mater’in hemen altından başlar. H6creden fakirdir. Çoğunlukla II, III ve IV. tabakalardaki piramidal h6crelerin sonlanmaları, glia h6creleri ve bunların arasına yerleşmiş olan Cajal’in horizontal h6creleri ve yıldız h6crelerini içerir. B6t6n bu dendrit ve akson dallanmaları orizantal bir pleksus yaparlar.

II) Dış gran6ler h6cre tabakası: Piramidal şekilli, gran6ler (uydu) n6ronlar, n6roglia h6creleri ve yıldız h6creleri bulunur. Bu b6lgeden çıkan dikey dendritler molek6ler tabakada sonanırlar. Aksonlar h6crelerin taban b6l6mlerinden çıkar ve genellikle V ve VI tabakalarda sonanırlar. Az da olsa bazı aksonlar beyin kabuğunu terk ederek ak maddeye geçebilirler. IV. tabakada bulunan gran6ler h6crelerin ve bazı piramidal h6crelerin aksonları ile geri d6nen yan dallar (recurrent collaterals) ve birleştirici lifler (assiciation fibres) bu tabakada sonanırlar.



Şekil 7. Sırası ile Golgi, Nissl ve Weigert boyaları ile boyanmış kortikal hücre tabakalarının görünümü

III) *Dış piramidal tabaka*: Küçük, orta ve büyük piramidal hücreler egemen hücre tipidir. Nöroglial hücreler ve bir miktar yıldız hücreler de bulunur. Bu nöronların boyutu daha derindeki tabakalara doğru artar. Kortikokortikal efferentlerin ana çıkış noktasıdır. Hücrelerin tepe bölgeleri beyin kabuğu yüzeyine doğru yönelmiştir. Tepe (apikal) dendritleri, I. tabakanın sinaptik alanına doğru giderler. Yatay dendritler ise aynı tabaka içinde kolonlar arasında bir uzanım gösterirler. Bu tabakanın alt kısmında bulunan hücreler talamustan gelen özgül girişleri alır. Alt tabakalardan gelen bazı aksonlar da bu tabakada sinaps yaparlar. III. tabakadan çıkan efferent liflerin bir kısmı V. ve VI. tabakalarda sonlanırken, diğerleri korteks altı yapılara ve diğer beyin kabuğu bölgelerine kadar uzanmaktadır.

IV) *İç granüler tabaka*: Esas olarak yıldız ve granüler nöronlardan oluşmakla birlikte piramidal nöronlar ve nöroglia da içerir. Korteksin en yoğun hücre içeren katmanıdır.

İntrahemisferik kortikokortikal ve talamokortikal afferentler burada sonlanır. Beyin kabuğunun girişleri alan esas bölgesi bu IV tabakadır. Bu tabaka beyin kabuğunun bazı bölgelerinde iyi gelişmemiştir ve bundan dolayı bu bölgelere “agranüler korteks” adı verilmektedir.

V) *İç (dev) piramidal hücre tabakası*: Başlıca orta ve büyük piramidal nöronlardan yapılmıştır. Motor merkezlerde ayrıca dev piramidal nöronları (Betz) içerir. Korteksin en az hücre yoğunluğu olan katmanıdır. Tüm subkortikal motor efferentlerin çıkış noktasıdır. Bu tabakada ayrıca yıldız ve Martinotti hücreleri de bulunmaktadır.

VI) *Multiform (poliform, fusiform) hücre tabakası*: Az sayıda büyük piramidal, çok sayıda multiform nöronlar ve nöroglia içerir. Bu mekik şekilli nöronlar korteks yüzeyine dik dururlar. Talamusa efferentler gönderir.

Granüler hücre tabakaları (laminaları), özellikle IV. tabaka, beynin alt katlarından gelen afferent uyarıyı alır, aralarında bağlantı kurar ve uyarıları korteksin derin laminalarındaki efektör hücrelere iletirler. Piramidal hücre laminalarındaki nöronların aksonları uzundur. Korteksten substansiya albaya geçerler. III. laminadaki piramidal hücrelerin aksonları başka korteks kısımlarındaki substansiya grisea içine girerek sonlanırlar. V. laminadaki piramidal nöronlar efektör nöronlardır.

6 tabakalı düzen gösteren korteks bölgeleri frontal, parietal ve polar (frontal ve oksipital kutuplar) bölgelerde görülür. Frontal bölgede piramidal hücre laminaları, parietal bölgede ise granüler hücre laminaları özellikle iyi gelişmiştir. Bu 6 tabakalı düzeni göstermeyen bölgeler ise agranüler ve granüler olmak üzere iki kısımdır. Agranüler korteks kalındır ve motor bölgelerde bulunur. Granüler korteks incedir ve duyusal bölgelerde bulunur.

Beyin korteksi; hücre gövdelerinin biçimsel özelliklerine, dendritlerin uzunluk ve dağılımlarına ve akson dallanma ve sonlanma bölgelerine göre bir çok sınıflandırma yapılmıştır. Nöronlar en genel anlamda projeksiyon nöronları ve lokal internöronlar olarak sınıflandırılır. Projeksiyon nöronları tipik olarak piramit şekillidir; esas olarak III.-V.-VI. tabakalarda bulunurlar ve primer transmitter olarak eksitator aminoasit olan glutamata kullanırlar. Lokal internöronlar ise korteksdeki nöronların % 20-25'ini oluşturur ve tüm tabakalarda bulunurlar. İnhibitör nörotransmitter olan GABA'yı

kullanılır. Bir başka genel sınıflandırmaya göre ise kortekste; yıldızsı (granüler) nöronlar, iğsi (fusiform) nöronlar, Martinotti nöronları, Cajal'ın horizontal nöronları ve piramidal nöronlar bulunmaktadır (Şekil 8).

Yıldızsı yada granüler nöronların küçük yuvarlak, poligonal yada üçgen şeklinde hücre gövdeleri vardır. 4-8 µm çapındadır. Yoğun olarak primer duysal korteksin IV. tabakasında bulunur. Zengin bir dentritik dallanma gösterir. Dendritler hücreden ayrılır ayrılmaz dallanma yaparlar. Aksonlar hücre gövdesinden ayrıldıktan sonra kısa bir mesafe katederek intrakortikal bağlantıları yaparlar. Bu hücrelerin bazıları uyarıcı, bazıları ise duraklatıcı özellik gösterir. Uyarıcı olanların aksonları genellikle piramidal hücrelerin tepe dendritlerine paralel ve bir çok sinaps yaparak ilerlerken korteks yüzeyine dik bir seyir izlerler. Uyarıcı olan tipleri transmitter olarak nöropeptidleri (CCK, VIP) kullanırken, duraklatıcı olanlar GABA salgırlar.

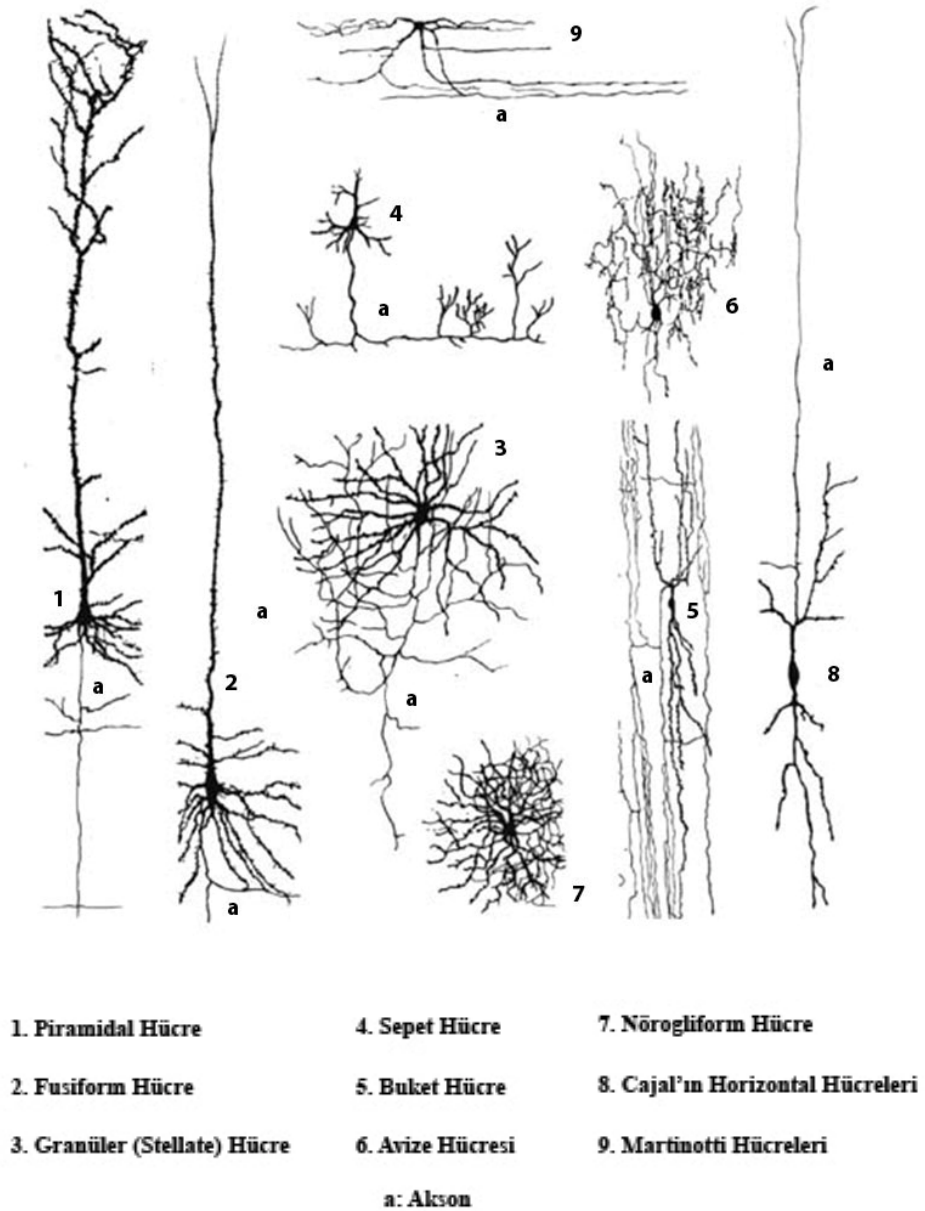
İğsi (fusiform) nöronlar en fazla VI. tabakada bulunurlar. Mekik şeklinde olan hücre gövdelerinden dolayı bu adı alan hücrelerin iki sivri ucundan birer dendrit çıkar ve bunlar dallanırlar. Aksonlarının bir kısmı yüzeysel tabakalarda sonlanırlar. Geri kalan büyük çoğunluğu ise geri dönen (recurrent) dallar oluşturduktan sonra beyin kabuğunun dışına çıkarlar.

Martinotti nöronları, I. tabaka dışındaki bütün tabakalarda yer alırlar. Kısa dendritli poligonal hücre gövdeleri vardır. Aksonları vertikal olarak korteks yüzeyine doğru ilerler ve yukarı doğru çıktıkça yan dallar verirler.

Cajal'ın Horizontal nöronları sadece I. tabakada bulunurlar. Akson ve dendritleri yüzeye paralel olarak seyrederek ve I. tabaka içerisinde kalır.

Piramidal nöronlar, adını piramit şeklindeki hücre gövdesinden alır. Uzunluğu 10-100 µm arasında değişir. Küçük, orta, büyük ve dev hücreler (Betz) görülebilir. Hücrelerin büyüklüğü yüzeyden derine doğru artar. Piramidin tepe kısmı beyin korteksinin dış yüzeyine doğru bakar ve bu kısımdan dendritler çıkar. Tepeden çıkan (apical) bu dendritler beyin kabuğunun en dış tabakasına kadar uzanarak burada yüzeye paralel bir çok dala ayrılır. Çapları 5-20µm arasında değişir. Sinir sistemindeki en kalın ve en uzun (2mm'ye kadar) dendritlerdir. Dikey dendritler ve onlardan ayrılan yatay dallar çok sayıda "sinaptik diken" denen özelleşmiş postsinaptik bölge taşırlar. Yatay

dendritler daha incedir (6-8 μ m) ve dikey dendritler kadar fazla sayıda sinaptik diken taşımazlar. Piramidal hücreler üzerinde sonlanan sinapsların büyük bir çoğunluğu, geniş bir sinaptik aralığa sahip olan bu sinaptik dikenler aracılığıyla kurulur. Hücre gövdesinde sonlanan sinapslar sayıca azdır ve bunların sinaptik aralıkları da oldukça dardır. Bazal dentritler hücrenin bazal kısmından horizontal ve oblik planda olacak şekilde çıkarlar. Bazal dentritlerin horizontal olarak yayılımı ve apikal dentritlerin distal dalları 50-300 μ m kadar uzanabilir.



Şekil 8. Kortikal tabakadaki hücreler

Aksonlar hücrenin taban kısmından çıkar. Hedeflerine göre asosiyasyon ve projeksiyon liflerini oluştururlar. Çoğu zaman kollateral denen yan dallara ayrılırlar. Bunlar iki tiptir: a) Kısa yatay kollateraller: Aksonların alt seviyelere inerken çeşitli seviyelerde verdikleri yan dallardır. Uzunlukları 1mm kadar olabilmektedir. b) Dönücü (recurrent) kollateraller: Aksondan ayrıldıktan sonra geriye doğru, korteksin üst tabakalarına çıkarlar. Dallanma dereceleri, yükselme seviyeleri ve dallandıkları alanın genişliği oldukça değişkenlik gösterir. Bazı piramidal hücrelerin aksonları korteksten ayrılmadan geriye dönerek yüzey tabakalarındaki diğer hücrelerin dendritleri ile bağlantı yaparlar. Korteksten ayrılan aksonların neredeyse tamamı dönücü yan dallar verirler.

Piramidal hücrelerin gövdeleri 15 x 10 μ m'den, 120 x 90 μ m arasında değişen boyutlarda olabilir. Özelleşmiş büyük piramidal efferent nöronların başlıcaları *Betz* ve *Meynert* nöronlarıdır. Betz nöronları korteksin en büyük nöronlarıdır ve motor korteksin V. tabakasında bulunur. Hücre gövdesinin uzunluğu 100 μ m'u bulabilir. Meynert nöronları ise oksipital lopedaki görsel duyu korteksinin V. tabakasında bulunur. Aksonları beyin sapına uzanır (Demeyer, 1998; Ross, 2006; Erkoçak, 1984; Paulsen, 2000; Gardner, 2001; Ross, 2003)

2.8. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epileptik bozuklukların mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi ve etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için deneysel epilepsi modelleri, klinik çalışmaların yanı sıra, epilepsi araştırmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Hayvanlarda deneysel olarak meydana getirilebilen değişik aşırı sinirsel faaliyet modelleri, epilepsinin mekanizmasını anlama ve süregiden nöbetlere müdahale etme konusunda değerli bilgiler sağlamaktadır.

İdeal bir epilepsi modelinde spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalı; nöbetler insan epilepsisi nöbetine benzemeli; modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindekine benzemeli; nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalı; antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalı; ve antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri, insanda ilgili nöbeti önleyen düzey kadar olmalıdır (Loscher ve Schmidt, 1994).

Bu kriterlerin tümünü karşılayan tek bir model şimdilik bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar deneysel modelleri insandaki nöbetlere göre değil de modelin oluşturulmasına göre sınıflandırırlar (Biziere ve Chambon, 1987). Bu sınıflandırmaya göre deneysel modeller 3 gruba ayrılmaktadır:

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

2.8.1. Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri

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

a) Yüzeysel konvulsan uygulamaları: Penisilin (Walker, 1945), bikukullin (Tan *ve ark.*, 1977; Campbell ve Holmes, 1984; Usunoff *ve ark.*, 1969), pikrotoksin (Usunoff *ve ark.*, 1969), striknin (Fisher, 1989), kolinerjik (Ferguson ve Jasper, 1971) ve antikolinerjik maddeler (Daniels ve Spehlmann, 1973; Tan *ve ark.*, 1978) akut fokal epilepsi oluşturmak için kullanılan ajanlar arasındadır.

- b) Akut elektriksel uyarı (Fisher, 1989)
- c) GABA kesilmesi (Brailowsky *ve ark.*, 1987; Brailowsky *ve ark.*, 1988)
- d) Neokorteks ve hippocampus dilimleri (McCormick *ve ark.*, 1985; Schwartzkroin *ve ark.*, 1983)

2.8.2. Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri

a) Beyin kabuğuna metal uygulanması: Yüzeysel olarak beyne verilen aliminyum, kobalt, nikel (Kopeloff, 1960), krom, kalay, tungsten, bizmut, kadmiyum, titanyum, demir, civa, vanadyum, tantal (Chusid ve Kopeloff, 1962; Willmore *ve ark.*, 1978), berilyum, kurşun (Chusid ve Kopeloff, 1962) ve çinko (Donaldson *ve ark.*, 1971) basit parsiyel kronik epilepsi oluşturmak için kullanılan kimyasal maddelerdir.

- b) Sıcaklık (temperature) modeli (Hanna ve Stalmaster, 1973; Loiseau *ve ark.*, 1987)

- c) Beynin belli bir alanı soğutulmuş olarak fokal epilepsi oluşturulabilmektedir.
- d) Sistemik fokal model (Remler ve Marcussen, 1986): Beyin dokusunun bir bölümüne ışınım verilmesi yoluyla oluşturulabilir.

2.8.3. Kompleks Parsiyel Epilepsi Modelleri

Kompleks parsiyel nöbetler genel olarak amigdaller, hippocampus, temporal neokorteks gibi yapıları kapsayan limbik lobdan kaynaklanır.

- a) Kainik asit modeli (Faingold ve Browning, 1987, 1987)
- b) Tetanoz toksini modeli (Carrea ve Lanari, 1962)
- c) Prepriform korteks modeli

“Fırtınalar alanı” olarak da anılan bu bölgeye bikukullin, kainik asit, glutamat, aspartat ve NMDA verilmesiyle çift taraflı klonik motor nöbetler oluşturulur (Piredda ve Gale, 1986).

- a) Tutuşma (tutuşma) modeli (Alonso-Deflorida ve Delgado, 1958)
- b) Beyin dilimleri modeli (Wong R.K.S., 1984)

2.8.4. Petit Mal Epilepsi Modelleri

- a) Talamusun uyarılması (Hunter ve Jasper, 1949)
- b) Çift taraflı odak modeli (Fisher ve Prince, 1977; Marcus ve Watson, 1968)

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

- c) Sistemik penisilin modeli (Prince ve Farrell, 1969)
- d) Gama-Hidroksi Bütirat (GHB) Modeli (Snead, 1988)
- e) Opioid peptid modeli (Snead ve Bearden, 1980)
- f) Genetik model: Wistar ve Sprague-Dawley sıçanlarının sayıca % 30 kadarı spontan olarak epilepsi nöbetleri geçirmeye genetik olarak yatkınlık göstermektedir (Coenen ve Van Luijtelaa, 1987).

2.8.5. Grand Mal (Jeneralize Tonik Klonik) Epilepsi Modelleri

Büyük nöbet diye adlandırılan bu epilepside EEG frekansı 10 Hz kadar olan aynı ana rastlayan bilateral ritmik deşarjlar ve myoklonik kasılmalar gözlenir (Gloor ve Fariello, 1988).

- a) Genetik Modeller: Işığa duyarlı babun modeli (Meldrum, 1984); Farelerde sesle oluşturulan (audiogenic) epilepsi modeli (Fisher, 1989); Paytak fare modeli (Seyfried ve Glaser, 1985; Noebels ve Sidman, 1979); Epileptik fare (E1) modeli (Suzuki, 1976); Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçan modeli (Fisher, 1989; Ribak, 1991)
- b) Maksimal elektroşok (MES) modeli (Fisher, 1989)
- c) Sistemik konvulsanlarla oluşturulan modeller: Pentilentetrazol, penisilin (Bo ve ark., 1984; Chen ve ark., 1986), begmerid, bikukullin, pikrotoksin, homosistin ve eksitator aminoasitler verilerek oluşturulur (Bağırıcı ve Bostancı, 2001).
- d) Metabolik bozukluklar sonucu oluşan epilepsi modelleri: Hipoksi, hipoglisemi, üremi, ilaç kesilmesi ve yüksek sıcaklık gibi durumlarda meydana gelen epileptik nöbetlerdir (Bağırıcı ve Bostancı, 2001).

2.8.6. Status Epileptikus Modelleri

- a) Lityum pilokarpin modeli (Laird II ve Jobe, 1987)
- b) Kobalt homosistin modeli (Freed, 1985; Hurd ve ark., 1981)
- c) Elektriksel modeller (Vicedomini ve Nadler, 1987; McIntyre ve ark., 1986)

2.9. Nitrik Oksit

2.9.1. Genel Bilgiler

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

NO son yıllarda tanımlanan ve birçok biyolojik olayda önemli rolü olan çok kısa yarı ömürlü bir serbest radikaldir. Önceleri vasküler sistemde endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak tanımlanmıştır. NO ve diğer bir son ürün olan sitrüllin, argininden NO sentaz enzimi aracılığı ile sentez edilir. NOS’un genetik olarak farklı üç izoformu tespit edilmiştir. Bunlar düşük miktarda üretilerek vasküler tonusu ayarlayan bir konstitutif endotelial izoform (eNOS), yine düşük miktarda üretilen sinaptik şekillenme ve nörotransmisyonu düzenleyen bir konstitutif nöronal izoform (nNOS) ve yüksek miktarda üretilerek immün/inflamatuvar olaylarda rol alan ve hücre aracılı immun cevapta etkili bir komponent olan uyarılabilir form (iNOS) tur. nNOS ve eNOS izoenzimleri NO üretimi için Ca^{++} - Kalmodulin kompleksine bağımlıdır, buna karşılık

iNOS bağımsızdır. NO fizyolojik konsantrasyonlarda hemen tüm organ sistemlerde değişik biyolojik etkilere sahiptir (Moncada *ve ark.*, 1991; Nathan, 1992).

Periferde gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemle ilgili çeşitli fonksiyonları düzenler (Toda ve Herman, 2005; Araujo ve Welch, 2006). İlave olarak NO'nun, konak savunması ve immunulojik reaksiyonlarda da fonksiyonu vardır (Bronte ve Zanovello, 2005). Miyokard fonksiyon bozukluğu, dolaşım yetmezliği ve farklı organ disfonksiyonu ile sonlanan durumlara artmış NO formasyonunun katkısı olabilir. Diğer taraftan artmış NO vazodilatasyona trombosit adezyon ve agregasyonunun engellenmesi ile mikrosirkülasyonda rahatlamaya neden olarak dokuların oksijenlenmesi yönünden çok yarar sağlayabilir (Roberts *ve ark.*, 1997; Salas *ve ark.*, 1997).

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

MSS de birçok nöron topluluğunda NO sentez kapasitesinin olduğu ve NO'nun birçok fonksiyonda rol aldığı bildirilmiştir. Beyinde 3 tip NOS bulunmuştur: tip I (nNOS) nöronlarda, tip II (iNOS) glia hücrelerinde (astrozit) ve tip III (ecNOS) endotelial hücreler ve nöronlarda. En iyi bilineni nNOS'tur. Beyin kan damarlarının endotelial hücrelerindeki ecNOS daha çok vaskuler fonksiyonla ilgilidir ve periferik vaskuler endotelial NOS'dan biraz farklıdır. Ama bir kısmı hipokampal nöronlarda LTP'de rol oynar. Tip II NOS'un bulunduğu yerler glial hücrelerle sınırlıdır ve henüz hakkında yeterince çalışma yoktur. Merkezi sinir sisteminde nNOS'un aktiviteleri 4 kategoriye ayrılarak incelenebilir: nörotoksisite, nöronkoruyuculuk, LTP ve LTD yi içeren sinaptik plastisite, öğrenme ve ağrının ifadesi gibi duysal davranışların düzenlenmesi. Bu kategorilerden her biri NO nun rolü hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir ve belki bu deneysel modeller ve şartlara bağlıdır (Chartrain *ve ark.*, 1994; Marsden *ve ark.*, 1993).

2.9.2. NO ve Epilepsi

NO'in sinaptik iletideki etkileri incelediğinde, sinaptik iletiyi aşağıdaki maddelerde sıralanan 4 temel yoldan artırıyor olabileceği sonucuna varılabilir (Marangoz, 1996);

1. Hücre içindeki cGMP seviyesini artırması ile hücrenin uyarılabilirliğini etkilemek,
2. Kalsiyum iyon dengesini değiştirmesi,
3. G proteinlerini ribozillemek suretiyle aktivitelerini etkilemek,
4. Protein fosforilasyonuna neden olarak hücre aktivitesinde değişiklikler yapmak.

NO'in, lokal sinirsel devrelerin glutamat ve diğer uyarıcı sinir ileti maddelerini salgılama yönünde uyararak, genel bir uyarıcı etkiye neden olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında elde edilen deneysel kanıtlar, NO'nun bir geri-bildirim yoluyla NMDA reseptörlerinde duyarsızlığa ve inhibitör transmitter salgısına yol açabileceğini de düşündürmektedir (Marangoz, 1996).

NO'in ortamın fizikokimyasal özelliklerine göre farklı özellikler alabilen moleküler yapısı genellikle üç farklı yükseltgenme-indirgenme (redox) durumunda bulunabilir. NO, bu üç moleküler durum sayesinde farklı tepkimelere girebilir ve farklı fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerde rol oynayabilir.

1. Azot monoksit (kaynak form; NO)
2. NO (redükte [indirgenmiş] form; NO⁻) : Süperoksit radikalleri ile tepkime vererek peroksinitrit oluşumuna neden olur. Son derece aktif bir radikal olan bu ürünün tetikleyeceği tepkimeler, sinir hücrelerinde ölüm ile sonuçlanan durumlar ortaya çıkmasına sebep olabilir (Marangoz, 1996).
3. Nitrosonium iyonu (okside [yükseltgenmiş] form; NO⁺) : NMDA reseptörlerinin thiol grupları ile tepkimeye girerek hücre içine kalsiyum akışını durdurur ve böylece sinaptik iletiyi engeller (Lipton, 1993). Böylece NO inhibitör bir etki ortaya koymuş olur.

Bu farklı moleküler durumlar ve bunların zıt etkilerinin de rol oynadığı bir mekanizmanın varlığı sayesinde, epilepsi, nörotoksisite ve öğrenme çalışmaları gibi bir çok farklı alanda NO'nun farklı etkilerinin ve çelişkili sonuçların ortaya çıkması olağan karşılanmıştır (Lipton, 1993; Marangoz, 1996).

NO'in farklı ortam ve koşullardaki etkilerine örnek olarak ve oksijen sulu ortamlarda nitrit (NO₂⁻) ve nitrat (NO₃⁻) gibi biyolojik olarak aktif olmayan anyonları meydana getirmesi gösterilebilir (Vincent, 1994). Oksijen ve NO arasındaki tepkimeler

çok hızlı ve kolay gerçekleştiğinden, NO'nun yarı ömrü ancak saniyeler kadardır (Marangoz, 1996). NO, süperoksit anyonu ile tepkime vererek peroksinitrit radikalinin (ONOO⁻) oluşumuna da neden olur. Bununla beraber NO, hemoglobin gibi demir içeren moleküllerle de etkileşerek hızla aktivitesini kaybeder.

NO'in bu farklı ortam ve koşullardaki etkileri deneysel epilepsilerdeki rolü açısından da önemlidir. Bu amaçla yapılan çalışmaların bir kısmında NO'nun prokonvulsan bir madde olduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda ise bu molekülün antikonvulsan özellikler gösterdiği bulunmuştur.

2.9.3. NO'nun prokonvulsan etkisi

E.A. Del-Bel ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada; N^G-nitro-L-arginine (L-NOARG)'in akut (120 mg/kg) ve kronik(25 mg/kg) dozlarda 4 gün süreyle, günde iki kez intraperitoneal enjeksiyonunun pilokarpin, PTZ ve ses stimülasyonu (audiogenik epilepsiye duyarlı ve audiogenik epilepsiye dirençli ratlarda) ile indüklenen nöbetler üzerine etkileri araştırıldı. Nöbetler; NOS inhibisyonundan sonra subkonvulsan dozlarda pilokarpin verilerek başlatıldı. NOS inhibisyonu, simultane bir şekilde 60 mg/kg PTZ ile indüklenen limbik nöbetleri potansiyalize ederken, 80 mg/kg PTZ ile indüklenen tonik nöbetlere karşı koruyucu olmuştur. Audiogenic duyarlı ve dirençli ratlarda audiojenik nöbetlere yatkınlık benzer uygulamalar sonrası değişmemiştir. Sonuç olarak NOS inhibisyonunun prokonvulsan etkilerinin pilokarpin modelinde ve PTZ ile indüklenen nöbetlerin limbik bileşeninde görüldüğü, antikonvulsan rolünün ise daha yüksek dozlardaki PTZ ile indüklenen tonik nöbetlerde görüldüğü düşünülmektedir. Bu konvulsan dozyla inhibitör spesifik etkileşimleri açığa çıkartmaktadır. Ayrıca NOS inhibitörlerinin etkilerinin nöbet modelleri ile değiştiği hipotezini desteklemektedir. NOS inhibisyonu ve ardından NO sentezinin inhibisyonunun nöbet aktivitesi üzerine etkilerinin nöbet modeline (duyusal-kimyasal) ve kimyasal indüksiyon durumunda konvulsan ilacın tip ve dozuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Bir NOS inhibitörü olan N^G-nitro-L-arginine'nin (L-NOARG) eşik dozunun PTZ ile uyarılmış nöbetlerde hem antikonvulsan hem de prokonvulsan etkileri olduğunu gösteren ilk çalışma budur. Bu nedenle nöbet aktivitesinin NO ile farklı şekillerde modüle edilebileceği gösterilmiştir. 100 mg/kg pilokarpin ve 60 mg/kg PTZ verilen hayvanlarda akut L-NOARG uygulamasından sonra limbik nöbet potansiyasyonu

görülmüştür. 15-30mg PTZ dozlarında L-NOARG'ın hiçbir etkisi görülmemiştir. PTZ ile indüklenen tonik nöbetlerde antikonvulsan L-NOARG etkileri görülmüştür (Del-Bel ve ark., 1997). Bu çalışmada kullanılan L-NOARG dozları iskemik ya da eksitotoksik lezyonlar için kullanıldığı bildirilen dozlardan genellikle daha yüksekti (Buisson ve ark., 1993; Izumi ve ark., 1992). Bu çalışmadaki ilaç uygulama rejimi sonucunda NO sentezinde dereceli bir düşüş oldu. Daha önce yapılan çalışmalarda da L-NOARG'ın tek enjeksiyonunun %50 düşüş ve dört günlük uygulamanın da NO sentaz'da %95'lik bir inhibisyona neden olduğu gösterilmiştir (Dwyer ve ark., 1991; Salter ve ark., 1995). İlaçlar daha önceki çalışmalarda bildirilmiş olan ve davranış ve nöbet aktivitesini etkileyebildikleri dozlarda uygulandı (Chapman ve ark., 1992; Guimaraes ve ark., 1994; Morley ve Flood, 1991). Bu bulgular nöbet modelleri üzerine L-NOARG'ın etkileri arasında santral sinir sisteminde NO oluşumunun azalmasının da yer aldığını gösterir. Bu çalışmadaki L-NOARG dozları literatürde sıklıkla uygulanan dozlar olsa da bazı çalışmalar çeşitli NOS inhibitörleri için zıt U-Shape doz-yanıt etkisi bulmuşlardır (Marras ve ark., 1995). Bu nedenle L-NOARG'ın başka dozlarını da test etmek gerekmektedir. Bu çalışmada akut ve kronik L-NOARG etkileri arasında farklılık görülmüştür. Akut L-NOARG tedavisi uygulaması fasial otomatizm ve status epileptikusdaki subkonvulsan pilokarpin (100 mg/kg) dozu üzerinde kolaylaştırıcı bir etkisi vardır. Ek olarak salivasyon, piloereksiyon ve fasial otomatizmler kronik L-NOARG uygulamasından sonra belirgin olarak azalmıştır. Bu L-NOARG ile indüklenen katalepsi hakkındaki verilerle uyumludur. Ama ilacın kronik uygulamasından sonra katalepsi belirgin olarak azalmıştır (Marras ve ark., 1995). Bu bulgular kainik asit ile indüklenen nöbetlerin potasyasyonu ve bikükilin ile indüklenen nöbetlerin uzaması üzerine L-NOARG'ın akut ve kronik etkileri arasında herhangi bir fark bildirmeyen diğer çalışmalarla çelişmektedir (Wang ve ark., 1994; Maggio ve ark., 1995). Bu çalışmadaki deneyler NO'in hem prokonvulsan hem de antikonvulsan etkilerle nöbet modülasyonunda açık bir şekilde yer aldığını göstermektedir. Bizim verilerimiz nöbet modülasyonunda NO için ikili bir rol olduğunu göstermektedir. Bu rol epilepsi modeline ve kullanılan ilacın dozuna bağlıdır.

De Sarro ve ark. (1991, 1993), endojen NO'in uyarıcı aminoasitlerle oluşturulan epileptiform deşarjların oluşumunda rol oynadığını göstermişlerdir. Sıçanlarda prepiriform korteksin derinliklerine uygulanan NMDA, epileptiform nöbetlere yol

açmaktadır. NMDA verilmesinden önce NMDA antagonisti uygulanan hayvanlarda bu aktivite baskılanmaktadır. NMDA reseptör aktivasyonundan önce NO sisteminin baskılanması da benzer sonuç doğurmaktadır. Ancak epileptiform aktivitenin başlamasından sonra uygulanan NO, herhangi bir etki göstermemiştir (De Sarro ve ark., 1991). Benzer şekilde, prepiriform kortekse mikroenjeksiyon yoluyla verilen NMDA veya kainik asit sonrasında oluşan epileptiform aktiviteyi L-arjinin artırırken, D-arjinin etkisiz kalmıştır. L-arjininle birlikte bir NOS inhibitörü olan L-NAME verilmesi, L-arjininin bu etkisini ortadan kaldırmıştır. Aynı bölgeye, bir NO vericisi olan SNP (5-20nmol) uygulanması ise yine epileptiform aktiviteye neden olmuştur. Metilen mavisi (20nmol) uygulanması ise SNP'nin etkisini ortadan kaldırmıştır (De Sarro ve ark., 1993).

Mollace ve ark. (1991) sıçanların lateral ventriküllerine L-arjinin verdiklerinde ECoG kayıtlarında yüksek voltajlı ve eş zamanlı dalgalar gördüklerini rapor etmişlerdir. NMDA'nın subkonvulsif dozundan (0,5µg i.c.v.) bir dakika önce L-arjinin verilmesinin ECoG'da epileptiform aktivite başlattığı gösterilmiştir. Bu çalışmadaki sonuçlara göre L-arjinin, NMDA'nın epileptik özelliğini artırmaktadır. L-arjininle beraber bir NOS inhibitörü olan N-nitro-L-arjinin uygulanmasının ise epileptiform aktiviteyi önlediği belirtilmiştir. Bu çalışmada L-arjininin gösterdiği prokonvulsan etkinin NO üretimindeki artışla gerçekleştiği öne sürülmüştür (Mollace ve ark., 1991).

Mülsch ve ark. (1994) kainik asit kaynaklı nöbetlerde NO'nun rolü üzerine yaptıkları çalışmalarında, kainik asit (10 mg/kg, s.c.) verilen sıçanlarda NO üretiminin amigdala ve temporal kortekste 6 kat, diğer korteks bölgelerinde ise daha yavaş olmak üzere yaklaşık 12 kat artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Kainik asitten önce bir nNOS inhibitörü olan 7-NI ve diazepam verilmesi, kainik asitin oluşturduğu epileptiform aktiviteyi azaltmıştır. Araştırmacılar bu çalışmadaki NO artışını NO'nun prokonvulsan rolüne bağlasalar da, NO artışı bir savunma mekanizması olarak da ortaya çıkmış olabilir (Mulsch ve ark., 1994).

Sıçanlarda, kainik asitin subkonvulsif dozunun (6 mg/kg, i.p.) uygulanmasından önce bir NOS inhibitörü olan L-NNA (50 mg/kg, i.p.) verilmesi ise epileptik nöbetlere neden olmuştur. Bunun yanında aynı çalışmada L-NNA'nın, pilokarpin, bikukulin, pikrotoksin ve pentilentetrazol ile oluşturulan nöbetlere etki etmediği de gösterilmiştir.

Farklı epilepsi modellerinde gözlenen bu etki farklılığı, kan akımının düzenlenmesindeki değişimler ile açıklanmaya çalışılmıştır (Penix *ve ark.*, 1994).

NO sistemi ve epileptiform aktivite ile ilgili bir dizi çalışma, kokainin toksik ve konvulsif etkileri ile NOS inhibitörlerinin ilişkisi bağlamında çalışılmıştır. Farelere 7 gün boyunca günde 45 mg/kg (i.p.) kokain verilmesine bağlı olarak epileptik nöbetler ortaya çıkmış ve bu nöbetlerin şiddeti yedinci günde artış göstermiştir. Kokainden önce NOS inhibitörleri L-NAME (100 mg/kg, i.p.) ve NG-L-Arjinin (25 mg/kg/gün, i.p.) verilmesi, kokaine bağlı konvülsiyonları önlemiştir (Itzhak, 1994). Bir başka çalışmada ise, L-NAME, NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 (0.35 mg/kg/gün, i.p.) ile aynı etkiyi göstermektedir (Itzhak, 1993).

Kokain, epileptiform aktivitenin amigdaller ve hipokampus boyunca yayılışını kolaylaştırdığı bilinmekle beraber, bu etkinin mekanizması henüz açık değildir. NOS inhibitörlerinin kokainin neden olduğu konvülsiyonları önlediğinin (Itzhak, 1993) ve hipokampusta proenkefalin mRNA seviyesini %240 oranında artırdığının gösterilmesi, NO sisteminin kokainle oluşturulan uyarılabilirlik artışında rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Anestezili ve felç edilmiş sıçanlarda i.v. olarak kokain (4 mg/kg/dk) verilmesi epileptiform aktiviteye neden olmuş ve kokainden önce 30 dk. süreyle L-NAME (2 mg/kg/dk) verilmesinin bu aktiviteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Heavner *ve ark.*, 1995). Bu sonuçlara toplu halde bakıldığında, kokainin epileptiform aktivite oluşturmaya yönelik etkisini ortadan kaldırmakta, NO sisteminin bloke edilmesinin faydalı olduğu görülmektedir. Buradaki bulgular, NO'nun en azından bu epilepsi modellerinde prokonvulsan bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Tutuşma modelinin bir alt tipi, hipokampusun 3 saat içinde 40 kadar nöbete sokulduğu "hızlı" tutuşma modelidir. Sıçanlarda bu şekilde tekrarlayan 40 nöbetten sonra bazı beyin bölgelerindeki NOS mRNA'larının miktarları in situ hibridizasyon tekniğiyle ölçülmüştür. Sonuçlara göre NOS mRNA'sı, nukleus dentatusun granüler hücrelerinde %65 azalma gösterirken, amigdallerde bir değişiklik olmadığı ortaya konmuştur. Ayrıca, hipokampusun CA1 piramidal hücre tabakasında %420, priform kortekste %1260 oranlarında mRNA artışı tespit edilmiştir. Gen ifadesindeki bu değişiklikler bir hafta kadar sonra normale dönmektedir (Elmer *ve ark.*, 1996).

NO sisteminin rolü diğer epilepsi modelleri üzerinde de geniş olarak çalışılmıştır. Sıçanlara lityum klorürden önce verilen ve güçlü bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan takrin (5 mg/kg, i.p.) tarafından oluşturulan epileptiform nöbetlerin L-NAME tarafından baskılandığı gösterilmiştir (Bagetta *ve ark.*, 1992). Bu sonuç, takrin tarafından oluşturulan epileptiform aktivitenin artan NO miktarına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Fakat L-NAME önceden verildiğinde, nöbetlerin latensini etkilemesine rağmen, süre ve şiddetini etkilememektedir. Dolayısıyla L-NAME'in, takrin-lityum klorür epilepsisinin başlamasıyla ilgili mekanizmaları etkilediği fakat devamında etkili olmadığı düşünülmektedir. Farelerde siyanür ile oluşturulan tonik epilepsi modelinde ise NG-nitro-L-arjinin (300 mg/kg, i.p.) verilerek NOS aktivitesinin baskılanmasının, epileptik nöbet eşiğini yükselttiği gözlenmiştir. Bu sonuç da NO'nun bu modelde prokonvulsan rol oynadığını göstermektedir.

NOS inhibitörleri olan NG-metil-L-arjinin ve L-NAME verilmesi, pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan nöbetlerde görülen miyoklonik kasılmaları, klonik nöbetleri ve tonik jeneralize ekstensiyonları baskılamaktadır (Osonoe *ve ark.*, 1994). Ayrıca, sıçanlarda sesle oluşturulan (audiogenic) kortikal potansiyellerde, önceden verilen L-NAME'in önemli derecede baskılayıcı etki gösterdiği gözlenmiştir (Bagetta *ve ark.*, 1993). Burada da NO, aşırı uyarılabilirliği (hipereksitabilite) düzenleniyor gibi görünmektedir.

Hippokampus dilimlerinde yapılan *in vitro* çalışmalarda, zayıf tetanik uyarımla birlikte NO verilmesi, uyarılmış sinaptik potansiyelleri artırmaktadır. Diğer yandan, uyanık sıçanların lateral ventriküllerine verilen NO serbestleticisi S-nitroso-N-asetilpenisilamin (SNAP), doza bağımlı olarak konvülsiyonlara neden olmaktadır. SNAP öncesi metilen mavisi uygulanması konvülsiyonların durmasına neden olur. Fakat yine aynı çalışmadaki sonuçlara göre, bir başka NO vericisi olan SNP konvülsiyonlara neden olmamaktadır (Gross *ve ark.*, 1994). Dolayısıyla SNAP'nin bu etkisini, metilen mavisi ile bloklanmasına rağmen, NO'ya bağlı bir etki olarak değerlendirmek zordur. Başka çalışmalarda, NO vericilerini kullanmanın bazı sakıncaları şöyle sıralanmıştır (Semba *ve ark.*, 1995):

1. Bazı NO vericilerinin yapısında bulunan taşıyıcı bileşikler, transmitter madde salgısının artmasına neden olabilir.

2. Aşırı NO üretimi ani ve beklenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Dolayısıyla, NO sisteminin transmitter salınımı üzerine etkileri araştırılırken, NOS inhibitörlerinin kullanılması daha uygun olacaktır.

NOS inhibitörü LG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) sıçanlarda doza bağımlı olarak GABA derişimini artırmaktadır. Bu değişim, NO aktivitesindeki düşüşün GABA salgısını artırdığı şeklinde yorumlanmaktadır. Bu çalışmayı yapan araştırmacılara göre NO, doğrudan GABA'erjik sinir uçlarını etkilemekte ve böylece GABA salgısını ve sentezini durdurarak epilepsi oluşturuıcı etki göstermektedir (Semba *ve ark.*, 1995). Gerçekten de NO'nun GABA ve asetilkolin başta olmak üzere, diğer bir çok transmitter sistemini etkilediğı de bilinmektedir.

Hippokampus ve parahippokampus bölgelerinde gözlenen yansımali epileptiform boşalımlar üzerine NOS inhibitörlerinin ve metilen mavisinin fazla etki göstermediğı de Stringer ve Erden (1995) tarafından gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, NO'nun buradaki etkisini antikonvulsan olarak yorumlamak mümkün değildir. Ayrıca sıçanlarda hiperbarik oksijenin NO yolu üzerinden konvülsiyonlara neden olduğı gösterilmiş ve NOS inhibitörlerinin bu konvülsiyonları önlediğı bildirilmiştir (Zhang *ve ark.*, 1993).

Morfinin düşük dozlarının (0.5, 1 ve 3 mg/kg) akut subkutan uygulaması PTZ ile indüklenen nöbet eşiğini yükseltirken, daha yüksek dozlarda morfin (15, 30 ve 60 mg/kg) prokonvülzan bir etki göstermektedir. Morfinin bu bifazik etkisine NOS inhibitörleri olan L-NAME ve L-NNA'nin (N(G)-nitro-L-arginine) ve L-arjininin etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda hem L-NAME (1, 3 ve 10 mg/kg) hem de L-NNA (1 ve 10 mg/kg) nın akut dozları ve yine L-NAME (1 ve 10 mg/kg, 4 gün) ile kronik ön tedavinin morfinin hem antikonvülzan hem de prokonvülzan etkilerini (1 ve 30 mg/kg, sırasıyla) doz-bağımlı inhibe ettiğı görülmüştür. L-arjininin nöbet eşiğini etkilemeyen dozları (akut, 30 ve 60 mg/kg; kronik, 60 mg/kg) morfinin daha az potent dozlardaki (0.5 ve 15 mg/kg, sırasıyla) hem pro hem de antikonvülzan etkilerini belirginleştirmiştir. L-arjininle indüklenen bu potensiyalizasyon L-NAME (0.5-30 mg/kg) ile bloke edilmiştir (Homayoun *ve ark.*, 2002).

2.9.4. NO'nun antikonvulsan etkisi

Uyanık farelerde lateral ventriküle NMDA uygulanması epileptiform aktivite oluştururken, bu durumda NO sisteminin baskılanması veya metilen mavisi uygulanması oluşan epileptiform aktiviteyi artırmaktadır. Ayrıca, NMDA ile birlikte L-arjinin veya cGMP verilmesi, epileptiform aktivitede azalmaya neden olmaktadır (Buisson *ve ark.*, 1993).

NO için benzer bir antikonvulsan etki kainik asit modeli deneysel epilepside de gözlenmiştir. Klonik konvülsiyonları oluşturmak için gereken kainik asit miktarı, NO öncülü olan L-arjinin (150-600 mg/kg) verilmesi ile yükseltilirken, D-arjinin (L-arjininin NO üretiminde kullanılmayan biyolojik olarak inaktif stereoizomeri) aynı etkiyi göstermemektedir. NOS inhibitörleri L-NAME ve L-NMMA (3-30 mg/kg) kainik asidin konvülsiyonlar için gereken eşik dozunu düşürürler. Bunun yanısıra, L-NAME (3 mg/kg), L-arjininin antikonvulsan etkilerini ortadan kaldırır (Przegalinski *ve ark.*, 1994).

Uyanık ve kendiliğinden solunum yapan sıçanlarda kainik asitten 30dk önce L-NAME (10 mg/kg, i.p.) verilmesi epileptik nöbetlerin kontrollere göre 10 dakika daha erken başlamasına neden olmaktadır. Ayrıca L-NAME alan sıçanların hippokampus bölgesindeki kan akımı, kontrol sıçanlarındakine göre daha az artış göstermektedir. Buradan, NO'nun kainik asit epilepsi modelinde beyin kan akımını düzenlenmesinde de önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca kainik asit ile oluşturulan status epileptikus sırasında L-NAME verilen sıçanların ölmesine rağmen serum fizyolojik verilen sıçanların ölmemesi, NO'nun antikonvulsan etkisi ile ilgili olabilir (Rigaud-Monnet *ve ark.*, 1994).

Dorsal hippokampusa ouabain ve kainik asit verilmesi ile oluşturulan epileptiform aktivite modelinde, konvülsiyon oluşturan maddelerden 15 dakika önce L-NNA verilmesi, konvülsiyonları önlememiştir. Bu bulgu da epilepsi sırasında gözlenen NO artışının epilepsiye neden olmadığı anlamına gelmektedir (Bagetta *ve ark.*, 1995). Sıçanlara 4 gün süreyle L-NNA verilmesi ise kainik asit veya pilokarpin ile oluşturulan epileptiform aktiviteleri artırmaktadır (Maggio *ve ark.*, 1995).

NO'nun antikonvulsif etki gösterdiğini öne süren sonuçlardan bir kısmı da, quinolinik asit (QA) modelinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. NO sentezi duraklatıldığında QA'nın etkisi şiddetlenmektedir (Haberny *ve ark.*, 1992). Bir NO vericisi olan SNP ise QA kaynaklı konvülsiyonları azaltmaktadır (Nakamura *ve ark.*, 1995). SNP'den ayrılan NO, geri bildirim yoluyla NMDA reseptörünün aktivitesini baskılayarak aşırı uyarılmayı önlemek suretiyle konvülsiyonları baskılar. Ancak bahsi geçen çalışmada, QA öncesi uygulanan L-arjinin konvülsiyonları artırırken, NG-monometil-L-arjinin ise azaltmıştır. Dolayısıyla SNP uygulanan bölüm itibariyle antikonvulsan bir rol oynadığı düşünülebilecek olan NO, ikinci bölümdeki verilere göre konvulsif bir etki göstermektedir.

Tutuşma modelinde de NO'in antikonvulsan rolüne ilişkin bazı kanıtlar elde edilmiştir. Bir NOS inhibitörü olan NG-monometil-L-arjinin, sıçanlarda oluşturulan tutuşma modeli epilepsinin ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. Bunun yanında, tutuşma modeli oluştuktan sonra bu madde epileptik aktiviteyi etkilememektedir. NO üretiminin azalması, NO'nun NMDA reseptörü üzerine yaptığı negatif baskılayıcı etkinin de zayıflamasına ve sonuçta postsinaptik uyarılabilirlikte artışa neden olur (Rondouin *ve ark.*, 1992).

Grooms *ve ark.* (1994), sıçan hipokampus dilimlerinde tutuşma modeli oluşturarak NOS inhibitörlerinin etkilerini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında, deney grubundaki dilimlere deneylerden 1 saat önce aktif bir NOS inhibitörü olan metil-L-arjinin (100 µM) uygulandığında, hipokampusun CA1 ve CA3 bölgelerinde interiktal aktivite benzeri kendiliğinden seri boşalımların (burst) arttığını göstermişlerdir. Yani NO sentezinin durdurulması, *in vitro* ortamda tutuşma modeli epileptiform aktivitenin ortaya çıkmasını kolaylaştırmıştır (Grooms *ve Jones*, 1994).

Sıçanlardaki tutuşma modeli deneylerinde L-arjinin uygulamalarında elde edilen bilgilere göre, tutuşma sürecinin ilk altı gününde L-arjinin verilmesi tutuşmanı seyrini ve nöbet şiddetini etkilememektedir. NOS inhibitörü L-NA (100 mg/kg), verildiği gün içinde konvülsiyonları artırırken, daha sonra etkisini yitirmektedir. Tutuşma tam olarak meydana geldiğinde ise kontrol maddesi ve NOS inhibitörü verilen hayvanlara 10 dakika aralıklı altı veya daha fazla uyarın verildiği takdirde, NOS inhibitörü alan hayvanlarda ölüm oranının çok yüksek olduğu tespit edilmiştir (Herberg *ve ark.*, 1995).

Bu modelde NO koruyucu bir etki gösterirken, NOS inhibitörü postiktal direnci azaltıcı etki göstermektedir.

Absans epilepsisi ile NO arasındaki ilişki hakkında bilgi henüz oldukça azdır. NO, talamokortikal sinir hücrelerinde kendiliğinden olan aktiviteyi baskılamaktadır (Pape ve Mager, 1992) ve bu etkinin absans epilepsisi için önemli olduğu öne sürülmüştür (Buisson *ve ark.*, 1993). Absans epilepsisi deneylerinde sıklıkla kullanılan WAG/Rij ırkından kaydedilen EEG kayıtlarında 7-10 Hz frekansında diken-dalgalar gözlenir. NOS inhibitörü L-NAME uygulanması (7.5-60 mg/kg, i.p.) bu hayvanlarda diken-dalga sayılarını artırırken sürelerini etkilemez. NOS inhibitörleri veya NO vericilerinin doğrudan beyine (i.c.v.) uygulanması sonrasında ise tam tersi bir etki gözlenmiştir (Przewlocka *ve ark.*, 1996). Bu sonuçlara bakıldığında, NO ve NOS inhibitörlerinin aynı epilepsi modelinde uygulanan doza ve verildikleri yere bağlı olarak birbirine ters etkiler gösterebilecekleri görülmektedir.

Bikukulin ve penisilin modeli deneysel epilepside de NO'nun antikonvulsan etkisine dair kanıtlar elde edilmiştir. Sıçanlara 4 gün süreyle uygulanan NOS inhibitörü L-NA, beyindeki NOS aktivitesini % 97 oranında baskılayarak, bikukulin ile oluşturulan epilepsinin süresini iki katına çıkarır (Wang *ve ark.*, 1994). Anestezili sıçanlarda bikukulinin beyin korteksine topikal olarak verilmesiyle oluşturulan fokal epilepsi modelinde NO hem damar genişletici hem de antikonvulsif bir etki göstermiştir (Pereira de Vasconcelos *ve ark.*, 1995). Bikukulin ile penisilin arasındaki yapısal benzerlikten (Marangoz, 1996) dolayı, penisilin modeli deneysel epilepside yapılan çalışmalardan da benzer sonuçlar alınması beklenebilir. Anestezili sıçanlarda korteks içine verilen 400-500 ünite penisilin G tarafından oluşturulan lokal epileptiform aktivite, SNP (5-20 nM) önemli ölçüde baskılandıkça, bir guanilat siklaz (ve dolayısıyla NO) inhibitörü olan metilen mavisi (20 nM) ve NO tutucusu olan hemoglobin (5 µl) SNP'nin bu etkisini ortadan kaldırmaktadır (Marangoz *ve ark.*, 1994). Penisilin modelindeki bu ilk çalışma, NO'nun bu epilepsi modelinde bir antikonvulsan olarak rol oynuyor olabileceğini ortaya koymuştur.

Diğer epilepsi modellerinden de NO'nun endojen bir antikonvulsan olabileceğine dair deliller elde edilmiştir. Kedilerde kobalt verilerek oluşturulan epilepsi odağında α -guanidino glutarik asit (GGA) miktarında artış olduğu bilinmektedir. GGA aslında

endojen bir NOS inhibitörü ve epileptojenidir. NO substratı L-arjinin, GGA verilerek oluşturulan epileptik nöbetlerin eşiğini yükseltmektedir (Yokoi *ve ark.*, 1994). Sıçanlarda doğrudan beyin korteksine elektrik verilerek oluşturulan epilepsi modelinde, NOS inhibitörlerinin prokonvulsan veya antikonvulsan etkilerinin doza bağımlı olarak değiştiği gözlenmiştir (Rundfeldt *ve ark.*, 1995). Ayrıca NO vericilerinden olan SIN-1 bileşiğinin lokal uygulanması, talamokortikal nöronlardaki yavaş osilasyonlar ile aksiyon potansiyellerini 7 dakika süreyle durdurmuştur (Pape *ve Mager*, 1992). Talamokortikal sistemde asetilkolin ile birlikte bulunan NO'nun, bu sistemin aktivitesini ve uyku-uyanıklık ritminin düzenlenmesinde de rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir.

NO'nin sinaptik potansiyellere olan etkisi presinaptik uyarının frekansına (Rundfeldt *ve ark.*, 1995). Uyarın frekansı düşük olduğunda NO uzun süreli depresyona (LTD), yüksek frekanslı uyarın verilmesi halinde ise uzun süreli güçlenmeye (LTP) neden olmaktadır (Zhuo *ve ark.*, 1994).

SNP'nin kurbağa sinir-kas kavşağında son plak potansiyelini %57 oranında azalttığı rapor edilmiştir (Lindgren *ve Laird*, 1994). SNP'nin bu etkisi postsinaptik duyarlılığı azaltmak yoluyla değil de, nörotransmitter salgısını azaltmak yoluyla da gerçekleşiyor olabilir. Sinir kas kavşağı preparasyonu SNP verilmeden önce hemoglobin çözeltisine daldırılır veya hazırlanmasının üzerinden 24 saat geçmiş SNP kullanılırsa, inhibitör etki görülmemektedir (Lindgren *ve Laird*, 1994).

Buraya kadar olan bilgiler, NO'nun deneysel epilepsideki rolünün henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulmadığını göstermektedir. Kaotik etkili bir molekül olarak NO'nun patofizyolojik olaylardaki etkileri oldukça çelişkili bazı çalışma sonuçlarına dayanılarak açıklanmaya çalışılmaktadır (Bentz *ve ark.*, 2000). Eldeki çelişkili sonuçlar, bir çok faktöre bağılı olabilir ve bunların arasındaki çelişkilerin çözülmesi, epilepsinin patogenezinine önemli katkılar sağlayacak çok önemli bilgilerin elde edilmesine de yol açabilir.

2.9.5. Antiepileptik ilaçların NO ile etkileşimi

NO ve NOS inhibitörlerinin antiepileptik ilaçların aktivitesi üzerine etkileri çeşitli nöbet modellerinde yaygın bir şekilde test edilmektedir.

Borowicz ve ark, 7-NI'nın farelerde maximal elektroşokla indüklenmiş nöbetlere karşı fenobarbitalin (PB) antikonvülzan etkinliğini arttırdığını bildirmiştir. Aynı çalışmada karbamazepin (KBZ), difenilhidantoin (DFH) ve valproatın (VPA) antikonvülzan etkinliğinde bir değişikliğe neden olmadığı da gösterilmiştir. 7-NI beyindeki NO düzeyini azaltır, ve bu da antikonvülzan etkinliğinin bir nedeni olabilir. Yine de bir NO vericisi olan L-Arg'in 7-NI'nın PB üzerindeki etkisine bir katkısı yoktur. Dolayısıyla 7-NI'nın PB'in antikonvülzan etkisinde rol oynadığı şüphelidir.

Baran ve ark. (1994), 7-NI'nın farelerde bazı NMDA reseptör antagonistlerinin maximal elektroşokla indüklenmiş nöbete karşı antikonvülzan etkinliğini arttırdığını, DFH'inkini azalttığını, ve KBZ'inki etkilemediğini bildirmişlerdir. L-NAME'nin ise bu AEİ'nin koruyuculuklarına bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bu da 7-NI etkisinin beyin NO yolağıyla ilgili olmadığını göstermektedir.

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

Odyojenik nöbetlerde 7-NI'nın farelerde diazepam, FB, VPA, KBZ, lamotrijin ve DFH'nin antikonvülzif etkilerini potansiyelize ettiği bildirilmiştir. Yine L-ARG'in bu etkiye herhangi bir katkısının olmaması bu olumlu etkilerin de NO aracılı olmadığını düşündürmektedir.

Sardo ve Ferrago'nun çalışmasında lamotrijin, 7-NI ve L-arjininin üretilen anestezili ratlarda parsiyel kompleks nöbet modelindeki etkinlikleri araştırılmıştır. Hem Lamotrijin (10 mg/kg) hem de 7-Nitroindazol'un (75 mg/kg) i.p. uygulamalarının antikonvülzan etkinliği görülmüştür. Bunun aksine L-arjinin (1 g/kg i.p.) enjeksiyonu epileptiform fenomeni ağırlaştırmıştır. Lamotrijinin L-arjininle kombinasyonu ise antikonvülzan bir etkiye neden olmamıştır. Bunun nedeni ise L-arjinin kaynaklı NO artışı olarak bildirilmiştir (Sardo ve Ferraro, 2007).

Luszczki ve ark., bir nöronal NOS inhibitörü olan 7-NI'nın dört adet ikinci nesil antiepileptik (felbamate [FBM], lamotrigine [LTG], oxcarbazepine [OXC] ve topiramate [TPM]) ilacın fare maximal elektroşok ile indüklenen nöbet modelindeki antikonvülzan etkinliği üzerine etkisini incelemişlerdir. Düşük bir doz olan 25 mg/kg da 7-NI'nın hiçbir ilacın antinöbet aktivitesi üzerine etkisi olmamıştır. 7-NI ve ilaçların etkileşimi incelendiğinde 7-NI verilmesinden sonra hiçbir ilacın serbest plazma konsantrasyonunda belirgin bir değişiklik olmamıştır. 7-NI'nın sadece OXC ile kombinasyonu hem antikonvülzan etkinlik hem de yanetki profili açısından yararlı bulunmuştur. Diğer ilaçlarla etkileşimine bakıldığında ise bu ilaçlarla 7-NI kombinasyonunun hiçbir yararlı klinik getirisi olmadığı görülmüştür (Luszczki ve ark., 2006).

Rajasekaran ve ark., PCT ile indüklenen epileptojenezde nNOS'un tetikleyici bir rolü olduğunu, nNOS inhibitörü 7-NI ile ön tedavinin içinde gabapentinin de yer aldığı bir kısım antiepileptiklerin etkinliğini arttırdığını ve nNOS aktivitesindeki düşüşe paralel klonus başlangıcında da gecikme olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmayla GABA_A ve glutamat reseptörleri arasında NO aracılı bir etkileşim olduğunu da öne sürmüşlerdir (Rajasekaran ve ark., 2003).

Paul V. ve Ekambaram P. nin çalışmasında, NO ve GABA konsantrasyonu, ve GABA'yı yıkan bir enzim olan GABA-transaminaz aktivitesi bir NO vericisi olan sodyum nitroprussid alan ratların beyinlerinde ölçülmüştür. Sodyum nitroprussidin etkisi tek başına ve GABA etkinleştirici bir antiepileptik olan fenobarbitonla birlikte PCT ile indüklenmiş nöbete karşı verildiğinde değerlendirilmiştir. Sonuçta sodyum nitroprussidden (2.5 mg/kg) salınan NO'nun GABA-T aktivitesini inhibe ederek GABA konsantrasyonunda bir artışa neden olduğu ve fenobarbitonun etkisine ek bir antikonvülzan etki gösterdiği bildirilmiştir. Ama daha yüksek dozlarda sodyum nitroprussidten (5.0 mg/kg) salınan NO artışının ise herhangi bir antikonvülzan etkinliği olmadığı da görülmüştür (Paul ve Ekambaram, 2005).

Ayyıldız ve ark., penisilin ile indüklenen epileptiform aktivite üzerine alfa-tokoferolün antikonvülzan etkinliğinde NO'nun yerini araştırmışlardır. Penisilin enjeksiyonundan 30 dk. sonra en etkin alfa-tokoferol dozu olan 500 mg/kg, i.m. olarak verilmiştir. Alfa-tokoferolün penisilin ile indüklenen epileptiform ECoG aktivitesini

amplitüdü değiştirmeden azalttığı görülmüştür. NOS inhibitörü olan L-NAME ve NO substatları olan L-arjinin ve sodyum nitroprussitin (SNP) alfa-tokoferolün antikonvülzan etkinliği üzerine katkılarına bakıldığında; L-NAME (60 mg/kg, i.p.) epileptiform ECoG aktivitesini etkilemezken, L-arjinin (500 mg/kg, i.p.) ve SNP (6 mg/kg, i.p.) belirgin olarak azaltmıştır. L-NAME'in (60 mg/kg, i.p.) alfa-tokoferolden (500 mg/kg, i.m.) 10 dakika sonra verilmesi ise alfa-tokoferolün antikonvülzan etkinliğini tersine döndermiştir. Bu sonuçlar alfa-tokoferolün penisilin ile indüklenen epileptiform ECoG aktivitesi üzerine antikonvülzan etkisinde NO yolağının yeraldığını desteklemektedir (Ayyildiz ve ark., 2007).

Yahyavi ve ark, melatoninin antikonvülzan etkinliğinde NO nun rolünü PTZ ile indüklenmiş klonik nöbetlerde araştırmışlardır. Normalde etkisiz olduğu bildirilen 10 ve 20 mg/kg melatonin dozlarının 30 ve 60 mg/kg bir NOS substratı olan L-Arg ile kombine edilmesiyle belirgin bir antikonvülzan etki sağlanmıştır. Ayrıca bu antikonvülzan etkinin NOS inhibitörü L-NAME ile ortadan kalktığı da görülmüştür. Bu da melatoninin antikonvülzan etkinliğinde NO nun olumlu rolünü ortaya çıkarmıştır (Yahyavi-Firouz-Abadi ve ark., 2006).

Luszczki ve ark, non-spesifik NO sentaz inhibitörü olan L-NA (N(G)-nitro-L-arginine) nın ilerinde topiramatin da yeraldığı dört yeni nesil anti-epileptik ilacın maksimal elektroşok ile indüklenen nöbet modeline karşı antikonvülzan etki ve akut yanetki profilleri üzerine etkilerini incelemişlerdir. L-NA (40 mg/kg, ip) hiçbir ilacın anti-nöbet aktivitesini belirgin olarak etkilememiştir. Yine de incelenen ilaçlardan lamotrijin ve felbamatin anti-elektroşok etkinliğinde L-NA ile birlikte uygulandıklarında %36 ve %28'lik bir düşüş saptanmıştır. Bu düşüş akut yan etki profillerinde de herhangi bir artış yapmamıştır. Sonuç olarak lamotrijin ve felbamatin antikonvülzan etkinliğinde izlenen bu düşüşün L-NA için prokonvülzan bir etkinliği işaret ediyor olabileceği belirtilmiştir (Luszczki ve ark., 2006).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney Hayvanları

Deneyler için 129 adet, 175 ± 10 g ağırlığında Wistar cinsi, dişi sıçan kullanıldı. Bu sıçanlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Bu merkezde hayvanlar yem ve su kısıtlaması olmaksızın doğal aydınlık-karanlık döngüsünde 10-12 haftalık oluncaya kadar yetiştirildiler. Hayvanlar deneysel çalışmalardan yaklaşık 1 hafta önce araştırma merkezinden alınıp anabilim dalımızdaki hayvan laboratuvarında aynı şartlar sağlanarak kontrol altında tutuldular. Deneysel araştırma standartlarına uymayan sıçanlar çalışma dışında bırakıldılar.

3.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri

Penisilin dışındaki tüm kimyasal maddeler Sigma-Aldrich Co.[®] 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.

Uygulanma şekli : Epileptiform aktivite oluşturmak üzere 500 ünite (IU) doz ve 1 µl hacimde intrakortikal (i.c.) yoldan uygulandı. Sol kortekse, Bregma'dan 3 mm lateteral, 2 mm posteriyor ve 2 mm ventral koordinata Hamilton mikroenjektörü kullanılarak verildi.

Sodyum Valproat :

Moleküler formülü : $C_8H_{16}O_2$

Moleküler ağırlığı : 144.211 g/mol

Sinonim : 2-propylvaleric acid

Uygulanma şekli : Epileptiform aktivite başladıktan 30 dk. sonra i.p. olarak uygulandı. 400 mg/4 ml'lik çözelti uygun konsantrasyonda hazırlanarak intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Topiramate:

Moleküler formülü : $C_{12}H_{21}NO_8S$

Moleküler ağırlığı : 339,363 g/mol

Sinonim : 2,2,7,7 - tetramethyltetrahydrobis [1,3] dioxolo [4,5-b;4,5-d] pyran-3a-ylmethylester

Uygulanma şekli : Topiramate epileptiform aktivite başladıktan 30 dk. sonra distile suda çözülerek hayvan başına uygun doz ve hacimde hazırlanarak intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Etkileşim deneylerinde ise SNP veya L-NAME uygulamasını takip eden 30. dakikada uygulandı.

Gabapentin:

Moleküler formülü : $C_9H_{17}NO_2$

Moleküler ağırlığı : 171.237 g/mol

Sinonim : 2-[1-(aminomethyl)cyclohexyl]acetic acid

Uygulanma şekli : Gabapentin epileptiform aktivite başladıktan 30 dk sonra distile suda çözülerek hayvan başına uygun doz ve hacimde hazırlanarak intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Etkileşim deneylerinde ise SNP veya L-NAME uygulamasını takip eden 30. dakikada uygulandı.

Sodyum Nitropurid (SNP) :

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

Moleküler ağırlığı : 298 g/mol

Sinonim : Sodyum Nitroferrisyanid Dihidrat; Niprid Dihidrat; Sodyum Nitropurid Dihidrat; Sodyum Nitrosilpentakyanoferrat Sodyum.

Uygulanma şekli : Epileptik aktivite başladıktan yaklaşık 20 dk sonra distile suda çözülerek 6 mg/kg dozda uygun hacim içerisinde intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Etkileşim çalışmalarında SNP uygulamasını takip eden 30. dakikada antiepileptik madde uygulaması yapıldı.

L-NAME :

Moleküler formülü : C₇H₁₅N₅O₄· HCl

Moleküler ağırlığı : 269.69 g/mol

Sinonim : N_ω-nitro-L-arjinin metil ester hidroklorid

Uygulanma şekli : L-NAME distile suda çözülerek epileptiform aktivite başladıktan 20 dk. sonra hayvan başına 60 mg/kg doz ve uygun hacimlerde intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Etkileşim çalışmalarında L-NAME uygulamasını takip eden 30. dakikada antiepileptik madde uygulaması yapıldı.

3.3. DeneY Grupları

Penisilin modeli deneysel epilepside öncelikle NO sisteminin etkisini gözlemek için L-NAME ve SNP deneyleri yapıldı. Daha sonra antiepileptik ilaçların penisilin modeli deneysel epilepsideki etkilerini saptamak için deneyler yapıldı. Son olarak antiepileptik ilaçlar için tespit edilen en etkili dozlar ile NO sisteminin muhtemel etkileşimini tespit etmek için etkileşim deneyleri yapıldı. Bu amaçla aşağıdaki deneY grupları oluşturuldu:

1. Kontrol grubu : Herhangi bir madde uygulaması yapılmadan 180 dakika süre ile ECOG kaydı alındı. (n = 6)

2. Penisilin grubu : 500 IU penisilin uygulandıktan 30 dk sonra 5 µl serum fizyolojik i.c. olarak verildi. (n = 6)

3. L-NAME grubu : 500 IU penisilin uygulandıktan 30 dk sonra L-NAME (60 mg/kg) serum fizyolojikte çözülerek 5 ml hacimde i.p. olarak enjekte edildi. (n = 6)

4. SNP grubu : 500 IU penisilin uygulandıktan 30 dk sonra SNP (6 mg/kg) serum fizyolojikte çözüldükten sonra 5 ml hacimde i.p. olarak verildi. (n = 6)

5. Na Valproat grupları : 500 IU penisilin uygulandıktan 30 dk sonra aşağıda belirtilen dozlarda Na Valproat i.p. yoldan enjekte edildi. DeneY sonuçlarına göre Na Valproat'ın en etkili dozu 300 mg/kg olarak tespit edildi. Etkileşim deneylerinde bu doz kullanıldı. (n = 30)

a) Penisilin + Valproat (150 mg/kg) : 6 adet

b) Penisilin + Valproat (300 mg/kg) : 6 adet

c) Penisilin + Valproat (600 mg/kg) : 9 adet

d) Penisilin + L-NAME (60 mg/kg) + Valproat (300 mg/kg) : 6 adet

e) Penisilin + SNP (6 mg/kg) + Valproat (300 mg/kg) : 6 adet

6. Topiramate grupları : [n = 36] 500 IU penisilin uygulandıktan 30 dk sonra aşağıda belirtilen dozlarda Topiramate i.p. yoldan enjekte edildi. Deney sonuçlarına göre Topiramate'in en etkili dozu 50 mg/kg olarak tespit edildi. Etkileşim deneylerinde bu doz kullanıldı.

a) Penisilin + Topiramate (25 mg/kg) : 6 adet

b) Penisilin + Topiramate (50 mg/kg) : 6 adet

c) Penisilin + Topiramate (100 mg/kg) : 6 adet

d) Penisilin + Topiramate (200 mg/kg) : 6 adet

e) Penisilin + L-NAME (60 mg/kg) + Topiramate (50 mg/kg) : 6 adet

f) Penisilin + SNP (6 mg/kg) + Topiramate (50 mg/kg) : 6 adet

7. Gabapentin grupları : [n = 36] 500 IU penisilin uygulandıktan 30 dk. sonra aşağıda belirtilen dozlarda Gabapentin i.p. yoldan enjekte edildi. Deney sonuçlarına göre Gabapentin'in en etkili dozu 50 mg/kg olarak tespit edildi. Etkileşim deneylerinde bu doz kullanıldı.

a) Penisilin + Gabapentin (25 mg/kg) : 6 adet

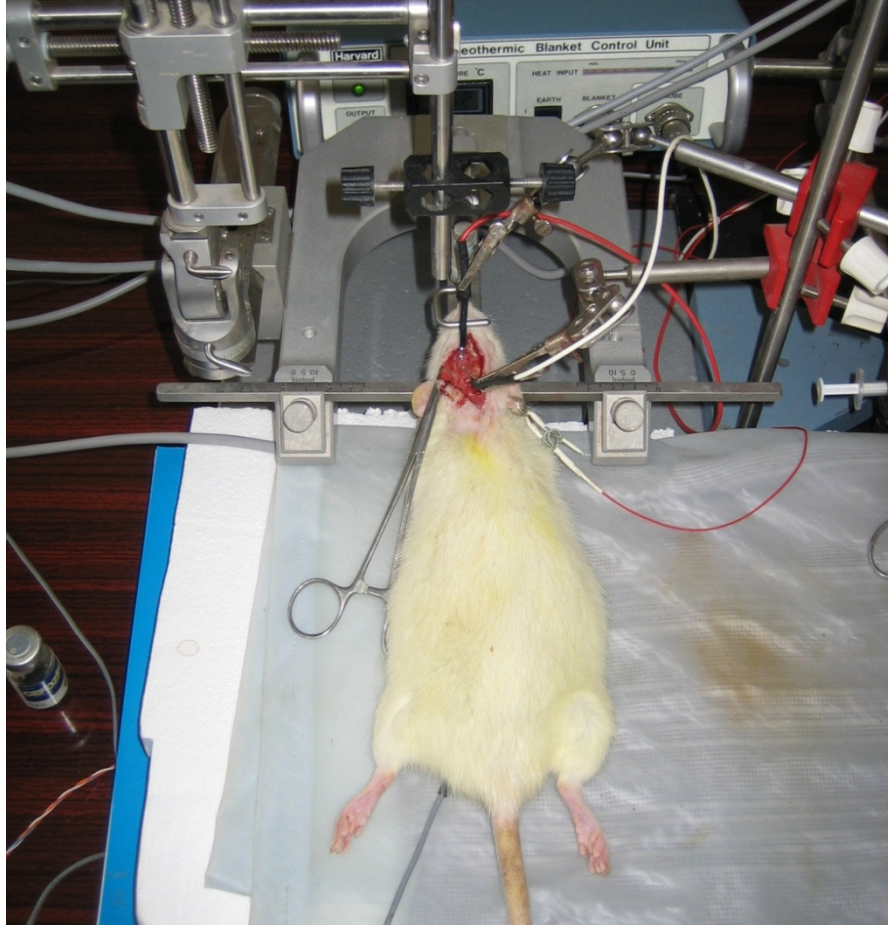
b) Penisilin + Gabapentin (50 mg/kg) : 6 adet

c) Penisilin + Gabapentin (100 mg/kg) : 6 adet

d) Penisilin + Gabapentin (200 mg/kg) : 6 adet

e) Penisilin + L-NAME (60 mg/kg) + Gabapentin (50 mg/kg) : 6 adet

f) Penisilin + SNP (6 mg/kg) + Gabapentin (50 mg/kg) : 6 adet



Şekil 9. Stereotaksik cihaza sabitlenmiş, somatomotor korteksi açılmış ve korteks yüzeyine kayıt elektrotları yerleştirilmiş albino wistar sıçanın kayıt anından bir görüntü

3.4. Cerrahi İşlem

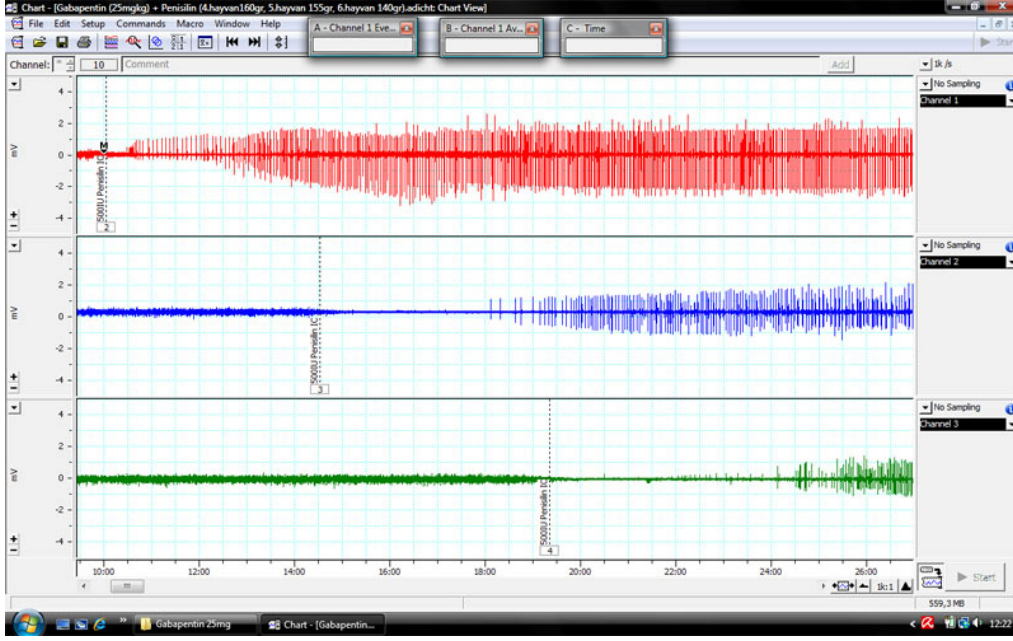
Operasyondan 1 gün önce aç bırakılan sıçanlar deney öncesinde 1.2 g/kg üretan intraperitoneal (i.p.) yoldan verilerek anestezide alındılar. Sıçanın başının üst kısmındaki tüyler temizlendikten sonra operasyon masasına sabitlendi. Hayvanın kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda, ortalama 3 cm uzunluğundaki bir kesi ile açıldı. Yumuşak dokuda meydana gelebilecek kanamalar elektrokoter vasıtasıyla önleildi. Sol somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldıktan sonra kafatası bir tur motoruyla inceltilerek kafatası kemiği dikkatlice kaldırıldı. Bu işlem sırasında kemik dokuda meydana gelebilecek kanamalar bonewax (kemik mumu) ile engellendi. Ayrıca sürtünmeden kaynaklanan ısınmayı önlemek amacıyla zaman zaman kafatası üzerine serum fizyolojik emdirilmiş spanç ile tampon yapıldı. Kafatası kemiği tamamen uzaklaştırıldıktan sonra dura mater dikkatlice kaldırıldı.



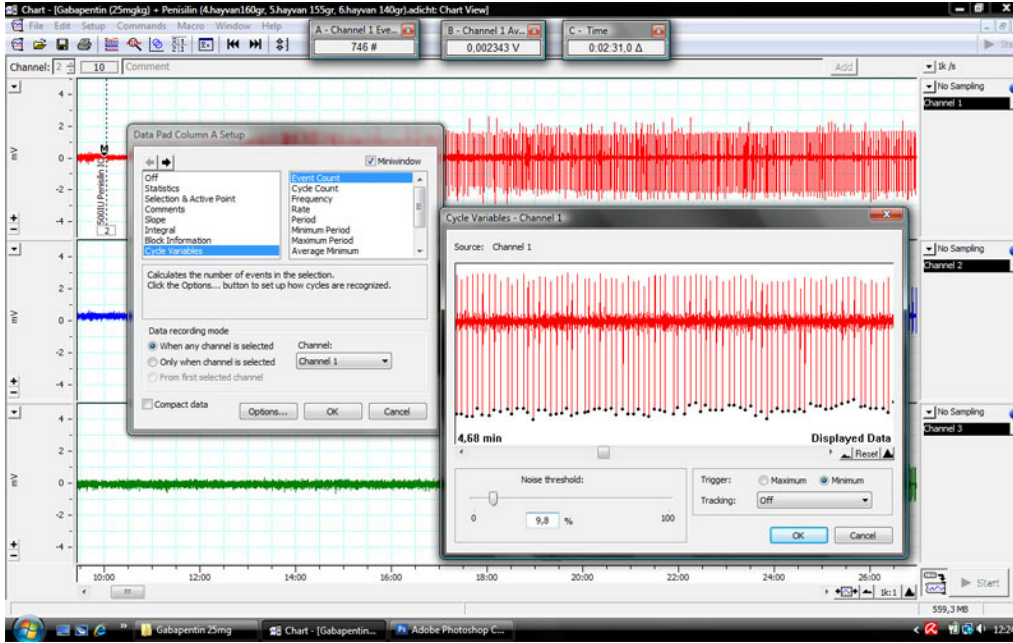
Şekil 10. Elektrofizyolojik kayıt sistemi

3.5. Elektrofizyolojik Kayıtlar

Operasyon sonrası sıçanlar stereotaksik cihaza sabitlendi (Şekil 9). Beyin ve diğer dokulardan sıvı kaybının önlenmesi, ısının muhafaza edilmesi ve artefaktların önlenmesi amacıyla hayvanın kafa derisi 4 köşeden cerrahi ipliklerle tutturularak 37 °C' lik sıvı vazelin havuzu oluşturuldu. Rektal proba bağlı bir homeotermik battaniye (Harvard Instrument, USA) yardımıyla hayvanların vücut ısıları monitörize edildi ve deney boyunca 37 °C'de sabitlendi. Elektrofizyolojik kayıt için 2 adet Ag/AgCl top elektrot ve topraklama amacıyla 1 adet Ag/AgCl klemp elektrot kullanıldı. Top elektrotlardan pozitif olanı bregmanın önüne, negatif olanı ise bregmanın birkaç mm arkasına, toprak elektrot ise kayıt jeli sürülerek sağ kulağa yerleştirildi. Elektrotlar ile alınan aktivite BioAmp (ADInstruments, Australia) arabiriminde yükseltilecek PowerLab 4/SP (ADInstruments, Australia) veri kayıt sistemine aktarıldı (Şekil 10). PowerLab ile korteksten elde edilen analog sinyaller sayısal hale dönüştürüldükten sonra bir USB kablosu yardımıyla bilgisayara nakledildi. Beyin aktivitesi Chart v5.1 (ADInstruments, Australia) yazılımı ile görüntülendi ve deney sonrası analiz için bilgisayarda saklandı (Şekil 11; A, B).



Şekil 11A. Epileptik aktivite kaydında kullanılan paket program ve kayıt anından bir görüntü



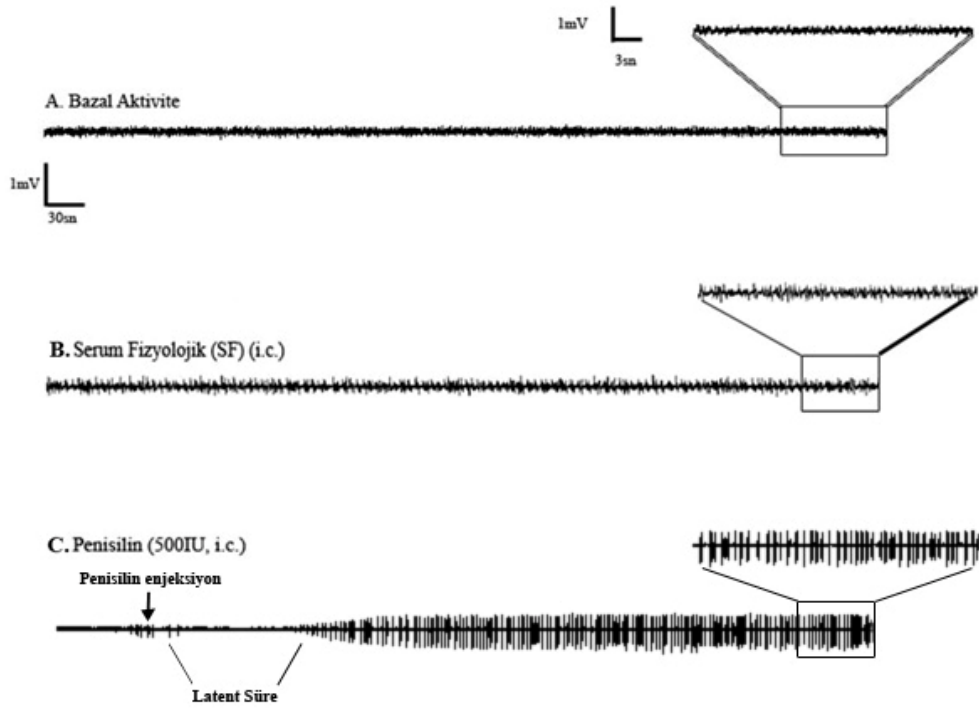
Şekil 11B. Epileptik aktiviteye ait spike frekansı ve amplitüdün hesaplanmasında kullanılan kayıt programının işlem penceresinden bir görüntü. Üç kısmında nokta bulunan diken dalgalar hesaplamaya dahil edilecekleri göstermektedir

Beyine yapılan tüm intrakortikal enjeksiyonlar, Bregma noktasından 3 mm lateral, 2 mm posterior ve 2 mm ventrale bir Hamilton mikroenjektörü aracılığıyla gerçekleştirildi. Intrakortikal enjeksiyonlarda enjektör ucunun damarı zedelememesine dikkat edildi.

3.6. Elektrofizyolojik kayıtların değerlendirilmesi

Deneylere başlarken bütün sıçanlardan ilk olarak bazal aktivite kayıtları alındı (Şekil 12. A). İntrakortikal (i.c.) enjeksiyonun, kaydedilen beyin aktivitesini etkileyip etkilemediğini kontrol etmek için serum fizyolojik (SF) (2.5 µl) i.c. olarak penisilin enjeksiyonlarının yapıldığı koordinatlar üzerinden somatomotor kortekse uygulandı. Bazal aktivite kayıtları ile SF grubunun kayıtları karşılaştırıldığında kaydedilen ECoG aktivitesinde bir değişiklik olmadığı görüldü (Şekil 12. B). Penisilin (500 IU, 2.5 µl, i.c.) enjeksiyonu sonucunda bilateral spike'lar ve spike-dalga kompleksleri ile karakterize olan epileptiform ECoG aktivitesi oluştu (Şekil 12. C).

Penisilin i.c. olarak somatomotor kortekse uygulanmasıyla oluşan epileptiform aktivite, enjeksiyondan 3-5 dakika sonra ortaya çıktı. Bu aktivitenin spike frekansları ve amplitüdü, enjeksiyondan 20-30 dakika sonra kararlı bir seviyeye ulaştı ve 3-4 saat devam etti. Deneylerde ECoG aktivitesi penisilin enjeksiyonundan itibaren 210 dakika süreyle kaydedildi. Bunun ilk 30 dakikası penisilin oluşturduğu epileptiform aktivitenin kararlı düzeye ulaştığı dönemdir. Kalan 180 dk'lık kısım ise antiepileptik ilaçlar, L-NAME ve SNP etkilerinin değerlendirildiği süredir. Epileptiform aktivite, penisilin enjeksiyonundan 20-30 dk sonra kararlı bir seviyeye ulaştığı için spike frekansı ve amplitüd değerlendirmelerinin tamamında, penisilin enjeksiyonunun 20. ve 30. dakikaları arasındaki (10 dakikalık dönem) değerlerin ortalaması 1. dk değeri olarak kabul edildi. 30. dk'dan sonra ise 10'ar dakikalık aralarla, 1 dk'lık dilimlerin spike frekansı ve amplitüdü ortalamaları alındı. İstatistikler, 10 dk'da bir alınan, 1 dk'lık dilimlerin değerleri kullanılarak yapıldı ve grafiklerdeki zaman göstergeleri de buna göre ayarlandı.



Şekil 12. Kontrol gruplarının ECoG kayıtları. **A)** ECoG kaydına başlandıktan sonra hiç bir enjeksiyon yapılmadan kaydedilen beynin bazal aktivitesi. **B)** Serum fizyolojinin (SF) (2.5 μ l, i.c.) uygulanması bazal aktivitede değişiklik oluşturmadı. **C)** 500 IU (2.5 μ l) penisilin i.c olarak uygulanması ise 3-5 dakikalık bir latent sürenin ardından bilateral spikelar ve spike-dalga kompleksleri ile karakterize epileptiform aktivite oluşturdu

3.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen elektrofizyolojik kayıt Chart v5.1.1 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri sayesinde birer dakikalık dilimlere ayrıldı. Her bir dakika başına düşen spike sayısı ve spike'ların ortalama amplitüdüleri (peak-to-peak) bu yazılımın özellikleri sayesinde otomatik olarak hesaplandı. Her bir hayvandan elde edilen kayıtlar için bu işlemler tekrarlandı. Tüm elektrofizyolojik kayıtlar rakamsal verilere dönüştürüldükten sonra bu veriler SPSS v12.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Elde ettiğimiz veriler normal dağılıma uyduğu için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Grup varyanslarının homojenliği analiz edildiğinde homojen olmadıkları saptandı. Yapılan varyans analizi sonucunda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandığı ve grup varyanslarının heterojen oldukları görüldüğü için farkın nereden kaynaklandığını saptamak amacıyla, AE ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi için Dunnett-T, NO sistemi ile etkileşim grupları için ise Tamhane 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.

4. BULGULAR

Penisilin modeli deneysel epilepside valproat, topiramamat ve gabapentinin etkisi ile bu ilaçların NO sistemiyle olan etkileşimi tespit edildi ve bu ilaçların her biri için en etkili dozlar belirlendi.

4.1. Na Valproat'ın penisilin modeli deneysel epilepsiye etkisi

Kontrol, 150, 300 ve 600 mg/kg valproat gruplarında epileptiform aktivitenin 30 dakikalık aralıklarla frekans değerleri Tabloda IV'de verilmektedir. Bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 13'de görülmektedir. Belirtilen gruplar, kontrol (penisilin i.c., 500 IU) grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu. Valproat; 150-300 mg/kg doz aralığında epileptiform aktiviteyi doza bağlı olarak azalttı. 150 ve 300 mg/kg valproat sırasıyla 90. ve 60. dakikadan itibaren epileptiform aktiviteyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı (Şekil 14). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında valproatın en etkili dozunun 300 mg/kg olduğu tespit edildi. 600 mg/kg valproat grubunda da epileptiform aktivite 120. dakikadan itibaren anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$). Ancak 600 mg/kg valproat grubundaki sıçanlardan ($n=9$) 4 tanesi valproat enjeksiyonunu takiben sırasıyla; 22., 32., 41. ve 58. dakikada öldü. 600 mg/kg valproat grubundaki sıçanların spike frekanslarının 300 mg/kg valproat grubu ile istatistiksel karşılaştırılmasında antiepileptik etkinlik açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo IV. Kontrol, 150, 300 ve 600 mg/kg valproat gruplarında epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının (spike/dk), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması (Ortalama \pm standart hata (S.E)) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

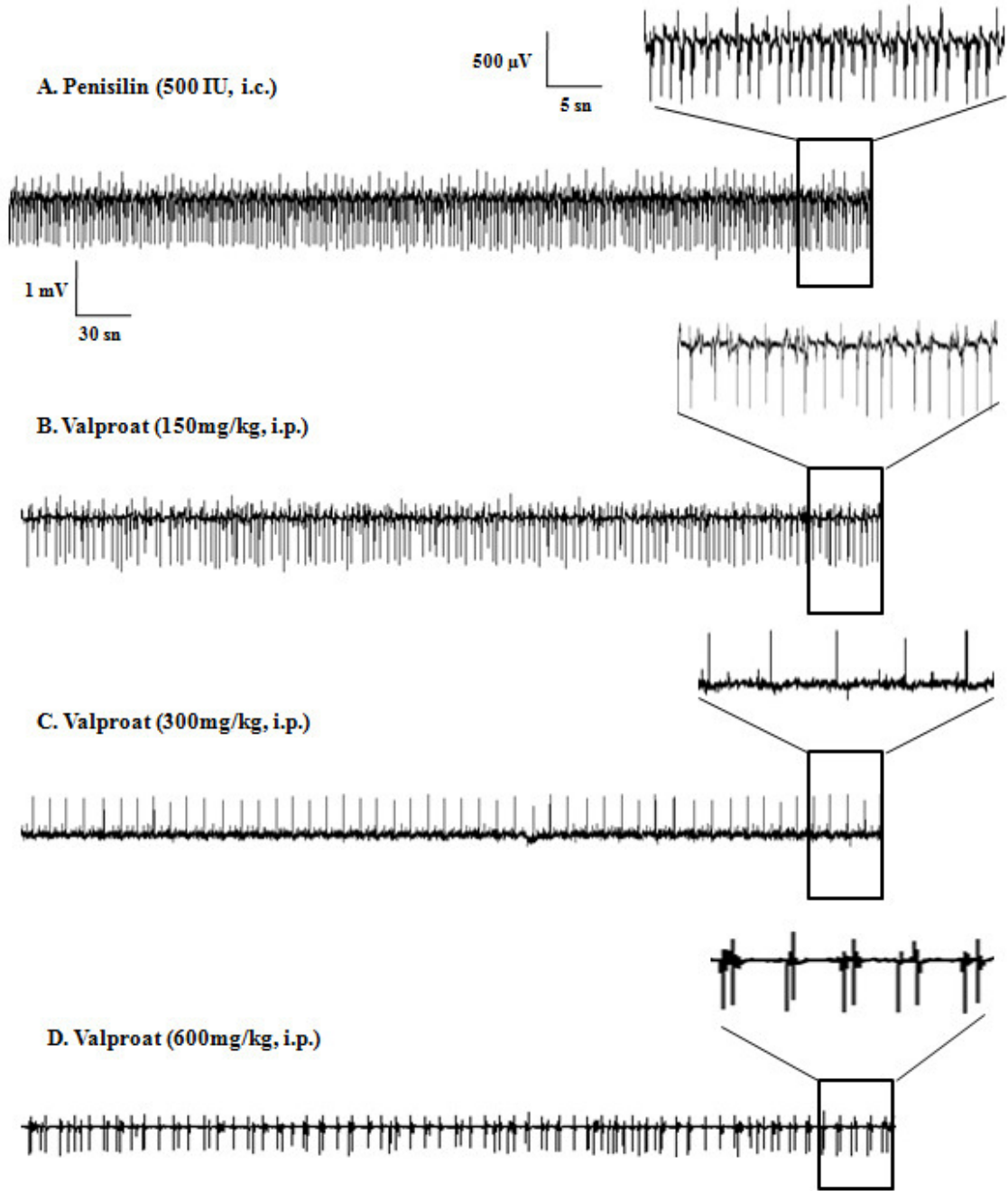
Gruplar	30 dakika aralıklı ortalama spike frekansı (spike/dakika)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	30 \pm 2	29 \pm 2	32 \pm 2	29 \pm 3	30 \pm 1	31 \pm 2
Valproat (150 mg/kg)	26 \pm 3	23 \pm 2	21 \pm 2*	14 \pm 2**	8 \pm 2**	4 \pm 2**
Valproat (300 mg/kg)	24 \pm 3	20 \pm 2*	14 \pm 1*	7 \pm 1**	3 \pm 1**	1 \pm 1***
Valproat (600 mg/kg)	28 \pm 2	24 \pm 2	21 \pm 3	15 \pm 2*	13 \pm 1*	8 \pm 1**

Kontrol, 150, 300 ve 600 mg/kg valproat gruplarında epileptiform aktivitenin amplitüd değerleri Tablo V'de, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 13'de görülmektedir (Şekil 13. A, B, C, D). 300 mg/kg dozdaki valproat penisilinle

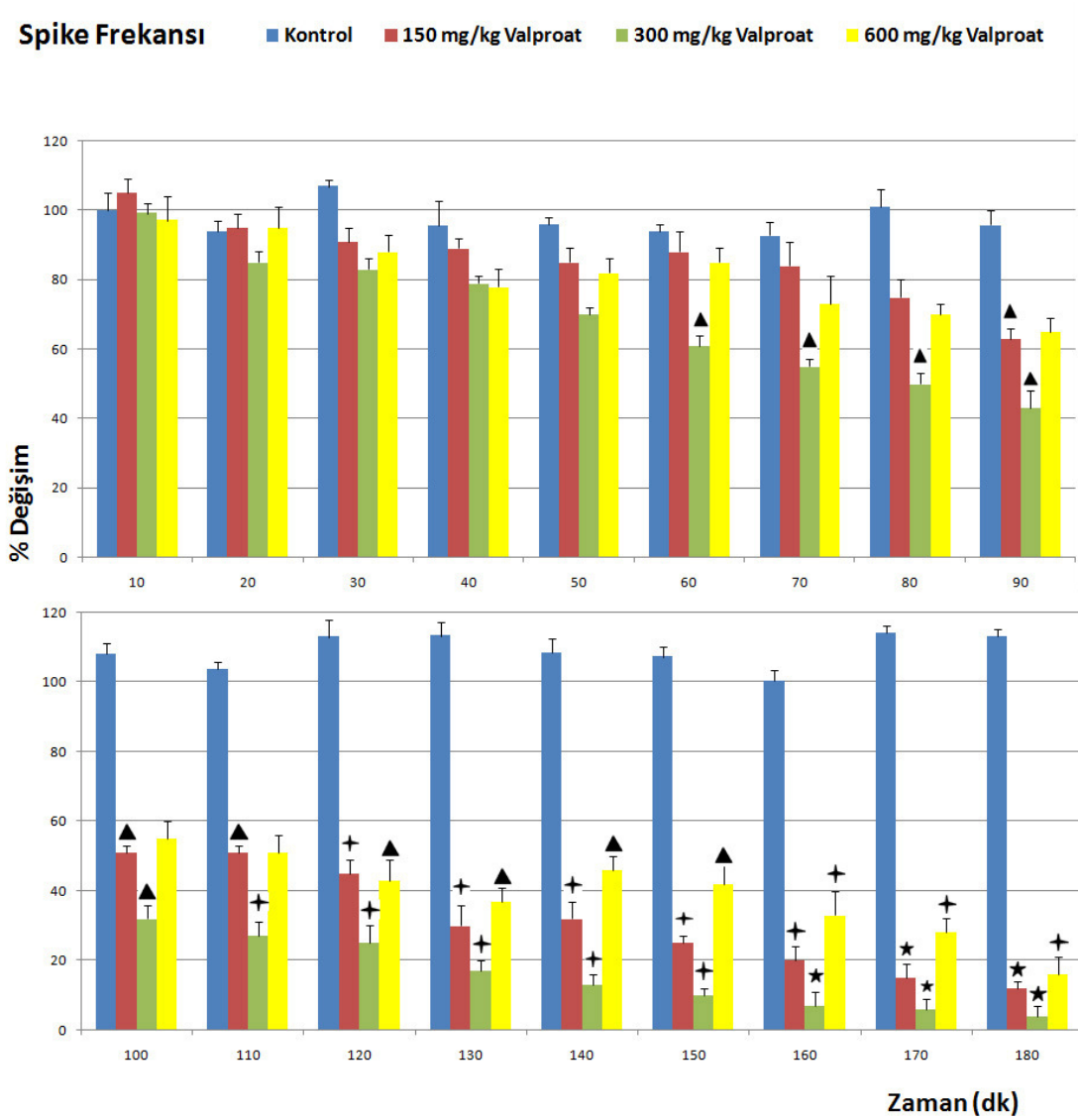
oluşturulan epileptiform aktivitenin amplitüdünü 150. dakikadan itibaren anlamlı derecede azalttı.

Tablo V. Kontrol, 150, 300 ve 600 mg/kg valproat gruplarında epileptiform aktiviteye ait amplitüdlerin (μV), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması (* $p < 0.05$)

Gruplar	30 dakika aralıklı amplitüd düzeyi (μV)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	2180±98	2220±120	2340±110	2260±170	2240±220	2340±210
Valproat (150 mg/kg)	2087±118	1689±129	1523±210	1485±246	1288±217	1219±188
Valproat (300 mg/kg)	2011±310	1842±167	1593±230	1465±255	1262±133*	1080±148*
Valproat (600 mg/kg)	1998±253	1850±209	1601±234	1481±197	1431±121	1134±195



Şekil 13. **A)** Kontrol (sadece penisilin 500 IU, i.c.), **B)** valproat (150 mg/kg, i.p.) **C)** valproat (300 mg/kg, i.p.) **D)** valproat (600 mg/kg, i.p.) gruplarında, penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteden elde edilen 30. ve 40. dk'lar arasındaki ECoG kayıtlarından örnekler. 150 mg/kg valproat ve 300 mg/kg valproat, doza bağımlı olarak, kontrol grubuna göre epileptiform aktivitenin frekansını anlamlı derecede azalttı. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında 300 mg/kg valproatın en etkili doz olduğu bulundu (Bar 1 mV, 30 saniye; Bar 500 μ V, 5 saniye)



Şekil 14. Kontrol, 150, 300 ve 600 mg/kg valproat gruplarında epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının yüzde değişimleri. 150 mg/kg ve 300 mg/kg valproat, doza bağımlı olarak, kontrol grubuna göre epileptiform aktivitenin frekansını anlamlı derecede azalttı

4.2. Topiramate'nin penisilin modeli deneysel epilepsiye etkisi

Kontrol, 25, 50, 100 ve 200 mg/kg topiramate gruplarında epileptiform aktivitenin 60. dakikadaki frekans değerleri sırasıyla; 27 ± 2 , 20 ± 5 , 21 ± 9 , 23 ± 7 ve 30 ± 10 spike/dk olarak Tabloda görülmektedir (Tablo VI). Elde edilen spike frekanslarının 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerleri Tablo VI'de, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 15'de görülmektedir (Şekil 15. A, B, C, D). Topiramate; 25 mg/kg uygulandığında antiepileptik bir etki gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Ancak 50 mg/kg dozdaki antiepileptik

etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Bu etki 150. dakikadan itibaren başladı ve deney sonlandırılana kadar etkinliği artarak devam etti (Şekil 16). 100 mg/kg topiramata uygulaması ile antiepileptik etkinlik 160. dakikadan itibaren başladı ve deney sonlandırılana kadar bu etki aynı oranda devam etti ($p < 0.01$). 200 mg/kg topiramatta ise 180. dakikada antiepileptik aktivite başladı ($p < 0.01$). Topiramatin en etkili dozunun 50 mg/kg olduğu tespit edildi (160. dk.' dan itibaren $p < 0.001$).

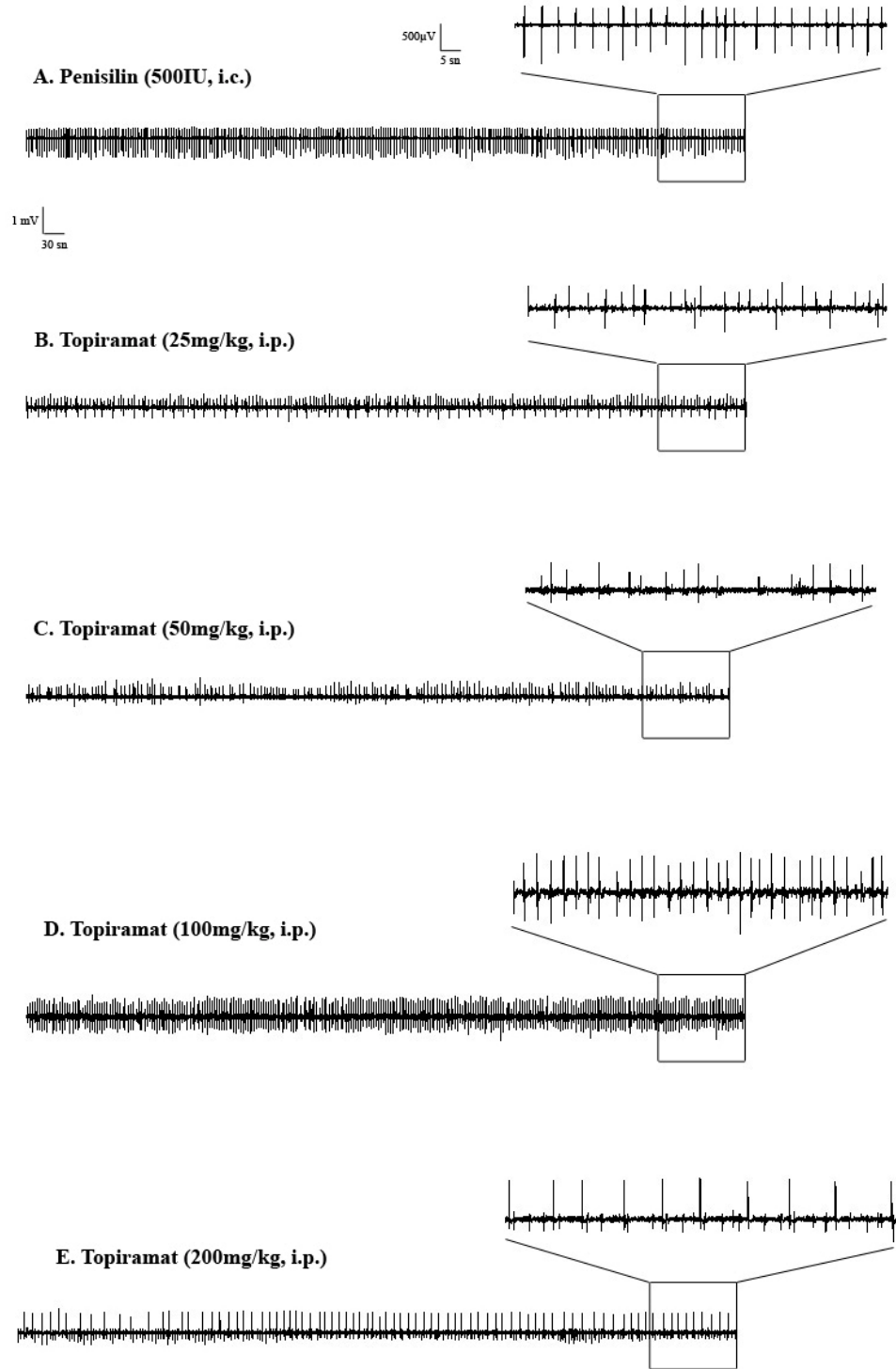
Tablo VI. Kontrol, 25, 50, 100 ve 200 mg/kg topiramata gruplarında epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının (spike/dk), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması ((Ortalama \pm standart hata (S.E)) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

Gruplar	30 dakika aralıklı ortalama spike frekansı (spike/dakika)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	28 \pm 2	27 \pm 2	30 \pm 2	32 \pm 3	28 \pm 1	31 \pm 1
Topiramata (25 mg/kg)	25 \pm 6	20 \pm 5	14 \pm 3	16 \pm 3	15 \pm 3	10 \pm 3
Topiramata (50 mg/kg)	19 \pm 5	21 \pm 9	23 \pm 13	14 \pm 10	10 \pm 7*	2 \pm 1***
Topiramata (100 mg/kg)	25 \pm 7	23 \pm 7	19 \pm 7	16 \pm 7	14 \pm 7	4 \pm 3**
Topiramata (200 mg/kg)	25 \pm 5	30 \pm 10	32 \pm 11	32 \pm 9	18 \pm 8	5 \pm 2**

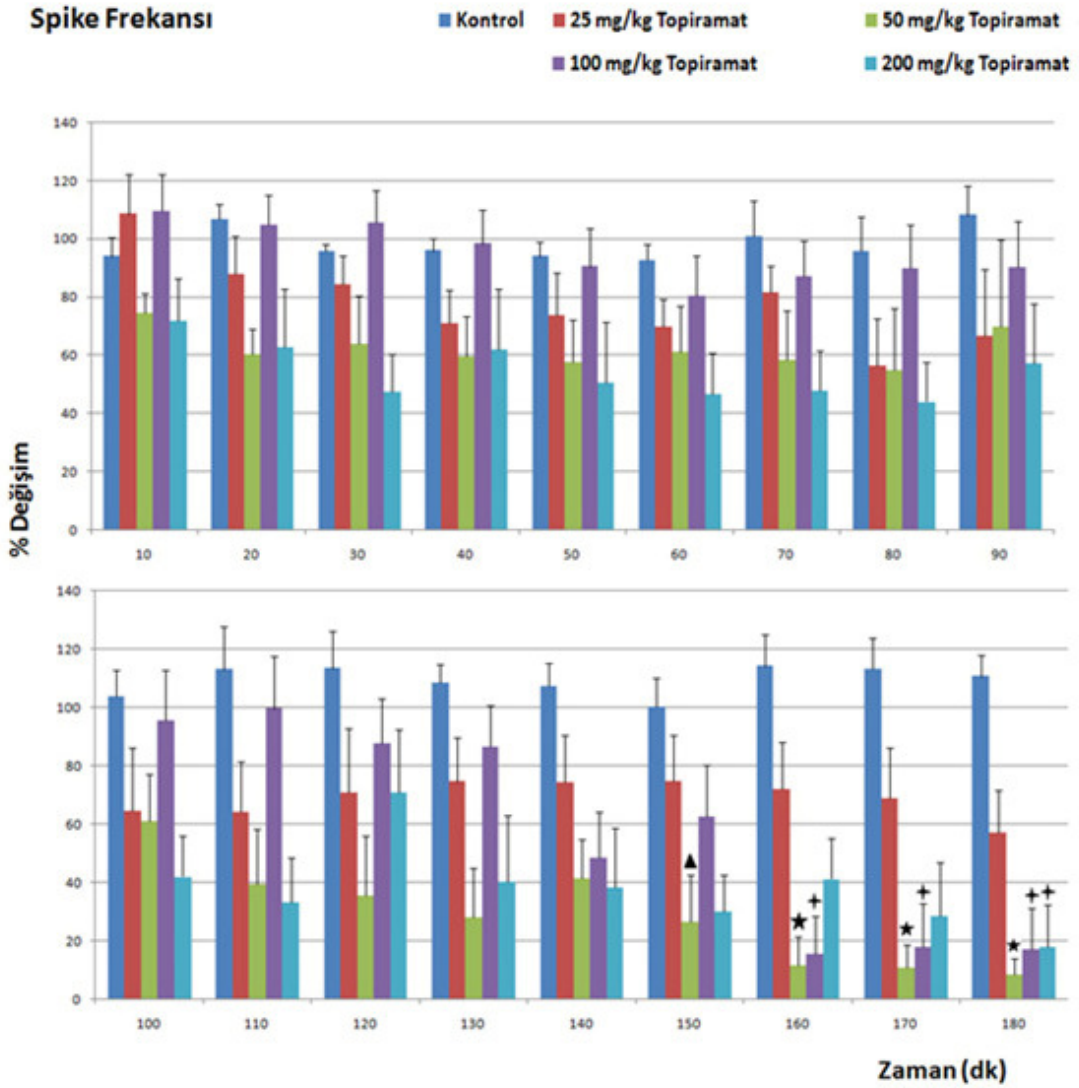
Kontrol, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200mg/kg topiramata gruplarında epileptiform aktivitenin amplitüd değerleri Tablo VII'de, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 15'de görülmektedir (Şekil 15. A, B, C, D). 25 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarda uygulanan topiramata epileptiform aktivitenin amplitüdünü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürmedi. Ancak 100 mg/kg dozda uygulanan topiramata amplitüd değerlerini anlamlı olarak azalttı. 200 mg/kg dozda topiramata uygulaması ise anlamlı bir farklılık oluşturmadı. ($p > 0.05$)

Tablo VII. Kontrol, 25, 50, 100 ve 200 mg/kg topiramata gruplarında epileptiform aktiviteye ait amplitüdlere (μV), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması (Ortalama \pm standart hata (S.E)) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

Gruplar	30 dakika aralıklı amplitüd düzeyi (μV)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol(sadece penisilin)	940 \pm 178	880 \pm 166	900 \pm 177	880 \pm 128	920 \pm 158	900 \pm 139
Topiramata (25 mg/kg)	1060 \pm 136	940 \pm 105	660 \pm 147	1600 \pm 695	660 \pm 145	480 \pm 162
Topiramata (50 mg/kg)	1.017 \pm 180	1.050 \pm 196	950 \pm 408	517 \pm 254	450 \pm 213	233 \pm 156
Topiramata (100 mg/kg)	1.140 \pm 223	1.200 \pm 249	1.080 \pm 270	680 \pm 308	660 \pm 359*	220 \pm 180*
Topiramata (200 mg/kg)	980 \pm 221	860 \pm 185	780 \pm 172	640 \pm 220	420 \pm 220	660 \pm 131



Şekil 15. A) Kontrol (sadece penisilin 500 IU, i.c.), B) 25 mg/kg topiramamat (i.p.) C) 50 mg/kg topiramamat (i.p.) D) 100 mg/kg topiramamat (i.p.), E) 200 mg/kg topiramamat (i.p.) gruplarında, penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteden elde edilen 150. ve 160. dk'lar arasındaki ECoG kayıtlarından örnekler. 50 mg/kg topiramamat grubunda kontrol grubuna göre epileptiform aktivite frekansı anlamlı derecede azaldı. Kontrol grubu ile topiramamat grupları karşılaştırıldığında 50 mg/kg topiramamatın en etkili doz olduğu bulundu (Bar 1 mV, 30 saniye; Bar 500 μ V, 5 saniye).



Şekil 16. Kontrol (Penisilin), 25, 50, 100 ve 200 mg/kg topiramamat gruplarında spike frekanslarının yüzde değişimleri. Spike frekanslarındaki azalma topiramamatın 50, 100 ve 200 mg/kg enjeksiyonundan sonra; sırasıyla 150., 160. ve 180. dk'da başladı ve kayıt sonlandırılıncaya kadar devam etti (▲ p<0.05, +p<0.01, *p<0.001).

4.3. Gabapentin'in penisilin modeli deneysel epilepsiye etkisi

Kontrol, 25, 50, 100 ve 200 mg/kg gabapentin gruplarında epileptiform aktivitenin 60. dakikadaki frekans değerleri sırasıyla; 28 ± 2 , 32 ± 10 , 24 ± 3 , 30 ± 15 ve 15 ± 3 spike/dk olarak tabloda görülmektedir (Tablo VIII). Elde edilen spike frekanslarının 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerleri Tablo VIII'de, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 17'de görülmektedir (Şekil 17. A, B, C, D). 25 mg/kg dozdaki gabapentin epileptiform aktiviteyi 120. dakikadan itibaren

azaltırken ($p<0.05$); 50 mg/kg dozdaki azalma 80. dakikadan ($p<0.05$), 100 ve 200 mg/kg dozlarda ise 150. dakikadan itibaren başladı ($p<0.05$, $p<0.05$). Epileptiform aktiviteyi azaltmada en etkin dozun 50 mg/kg gabapentin grubu olduğu tespit edildi.

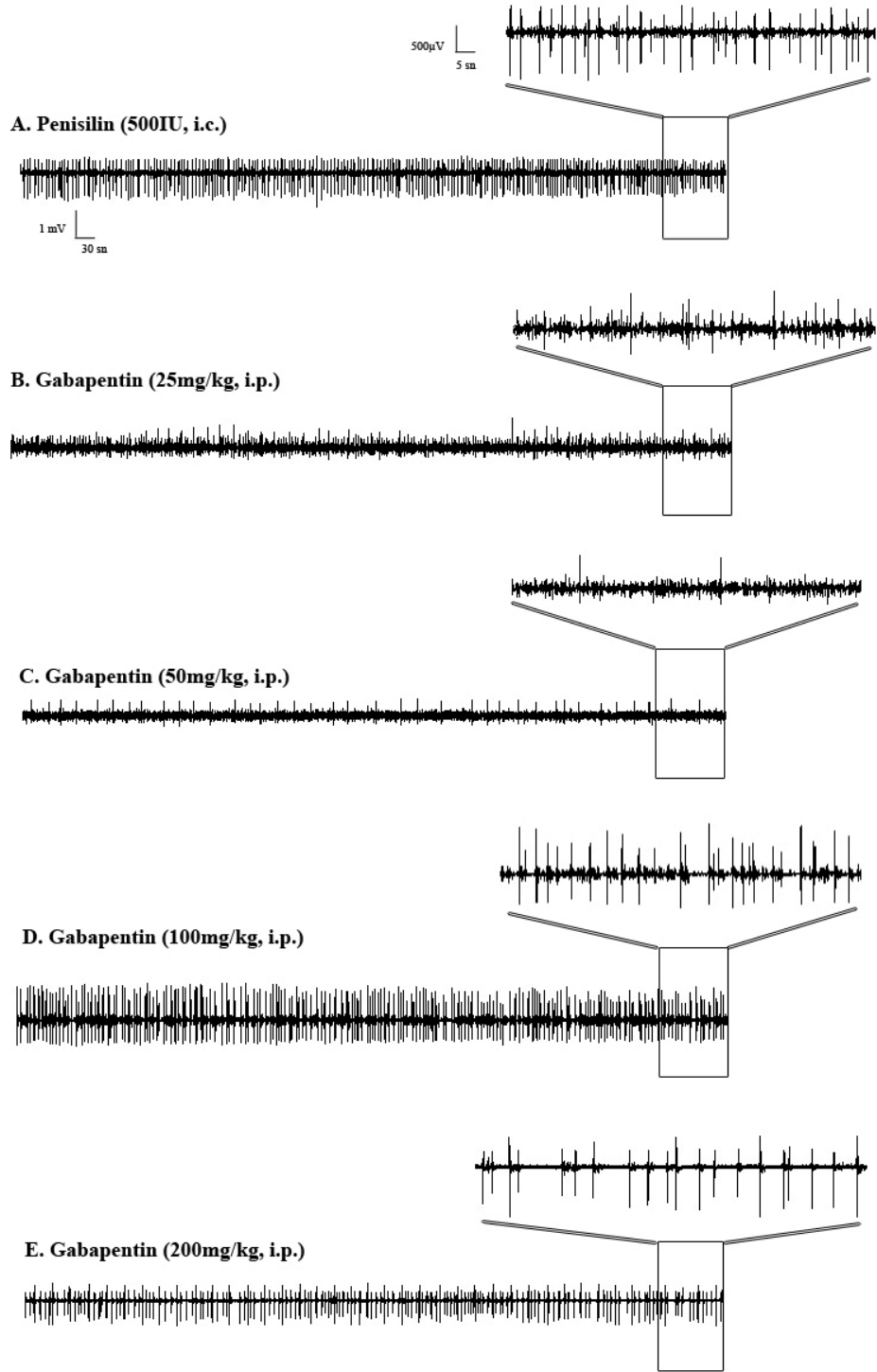
Tablo VIII. Kontrol, 25, 50, 100 ve 200 mg/kg gabapentin gruplarında epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının (spike/dk), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması ((Ortalama \pm standart hata (S.E))^{*} $p<0.05$, ^{**} $p<0.01$, ^{***} $p<0.001$)

Gruplar	30 dakika aralıklı ortalama spike frekansı (spike/dakika)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	28 \pm 2	28 \pm 2	31 \pm 3	33 \pm 3	28 \pm 1	32 \pm 1
Gabapentin (25 mg/kg)	33 \pm 8	32 \pm 10	18 \pm 5	12 \pm 4*	6 \pm 3***	4 \pm 2***
Gabapentin (50 mg/kg)	49 \pm 15	24 \pm 3	16 \pm 4*	6 \pm 1*	6 \pm 2***	4 \pm 2***
Gabapentin (100 mg/kg)	61 \pm 18	30 \pm 15	22 \pm 10	22 \pm 11	9 \pm 6*	10 \pm 6**
Gabapentin (200 mg/kg)	21 \pm 5	15 \pm 3	26 \pm 12	24 \pm 10	10 \pm 4*	9 \pm 3**

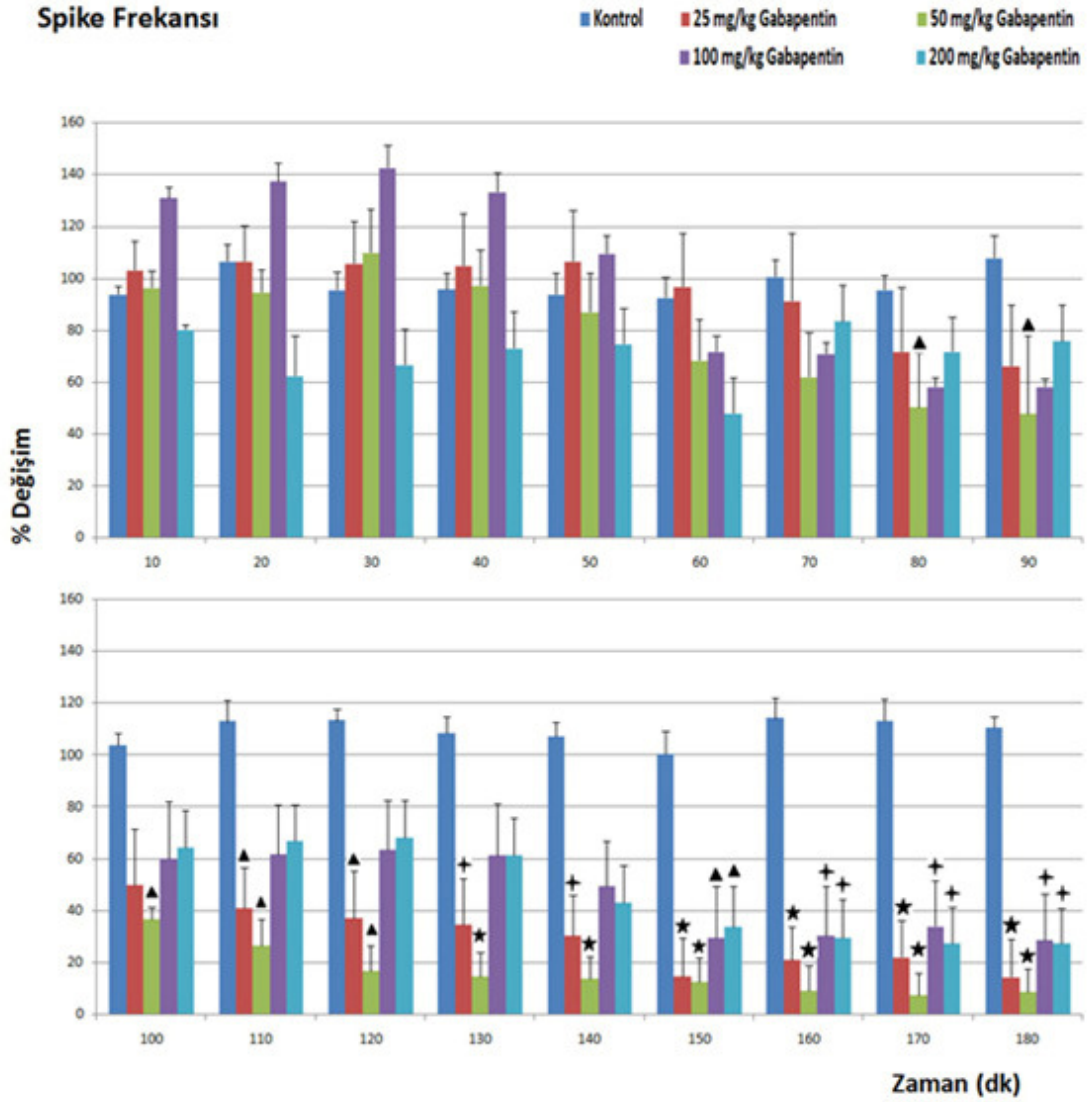
Kontrol, 25, 50, 100 ve 200 mg/kg gabapentin gruplarındaki epileptiform aktivitenin 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dakikadaki ortalama amplitüd değerleri Tablo IX'da, bu gruplara ait örnek epileptiform aktivite kayıtları ise Şekil 17'de görülmektedir (Şekil 17. A, B, C, D). 50 mg/kg dozdaki gabapentin epileptiform aktivitenin amplitüdünü 90. dakikadan itibaren anlamlı derecede azalttı ($p<0.05$ – $p<0.01$). Diğer taraftan 25, 50, 200 mg/kg'lık dozlardaki gruplarda görülen amplitüd azalması istatistik açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo IX. Kontrol, 25, 50, 100 ve 200 mg/kg gabapentin gruplarında epileptiform aktiviteye ait amplitüdümlerin (μ V), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması ((Ortalama \pm standart hata (S.E))^{*} $p<0.05$, ^{**} $p<0.01$, ^{***} $p<0.001$)

Gruplar	30 dakika aralıklı amplitüd düzeyi (μ V)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol(sadece penisilin)	940 \pm 178	880 \pm 166	900 \pm 177	880 \pm 128	920 \pm 158	900 \pm 139
Gabapentin(25mg/kg)	1.900 \pm 436	1.420 \pm 366	1.360 \pm 397	1.160 \pm 316	720 \pm 250	640 \pm 227
Gabapentin(50mg/kg)	1.140 \pm 123	960 \pm 71	860 \pm 71*	620 \pm 135**	440 \pm 152**	300 \pm 155**
Gabapentin(100mg/kg)	1.817 \pm 290	1.150 \pm 300	1.050 \pm 377	900 \pm 318	667 \pm 320	800 \pm 299
Gabapentin(200mg/kg)	767 \pm 178	750 \pm 186	700 \pm 169	700 \pm 163	550 \pm 205	667 \pm 171



Şekil 17. A) Kontrol (sadece penisilin 500 IU, i.c.), B) gabapentin (25 mg/kg, i.p.) C) gabapentin (50 mg/kg, i.p.) D) gabapentin (100 mg/kg, i.p.), E) gabapentin (200 mg/kg, i.p.) gruplarında, penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteden elde edilen 120. ve 130. dk'lar arasındaki ECoG kayıtlarından örnekler. Gabapentin (50 mg/kg) kontrol grubuna göre epileptiform aktivitenin frekansını anlamlı derecede azalttı. Gabapentin dozları karşılaştırıldığında 50 mg/kg gabapentininin en etkili doz olduğu bulundu (Bar 1 mV, 30 saniye; Bar 500 µV, 5 saniye)



Şekil 18. Kontrol (Penisilin), 25, 50, 100 ve 200 mg/kg gabapentin gruplarının spike frekanslarının yüzde değişimleri. Spike frekanslarındaki azalma gabapentinin 25, 50, 100 ve 200 mg/kg enjeksiyonundan sonra; sırasıyla 110., 100., 130. ve 150. dk'larında başladı ve kayıt sonlandırılıncaya kadar devam etti (▲ p<0.05, +p<0.01, *p<0.001)

4.4. NO sisteminin penisilin modeli deneysel epilepsiye etkisi

Kontrol, 60 mg/kg L-NAME, 6 mg/kg Sodyum nitroprussid (SNP) gruplarında epileptiform aktivitenin 60. dakikadaki frekans değerleri sırasıyla; 28 ± 2 , 27 ± 2 ve 22 ± 8 spike/dakika olarak Tabloda görülmektedir (Tablo X). Elde edilen spike frekanslarının 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerleri Tablo X'da, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 19'da görülmektedir (Şekil 19. A, B, C). SNP; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir antiepileptik etki gösterdi ($p < 0.05$). Bu etki

60. dakikadan itibaren başladı ve deney sonlandırılana kadar etkinliği artarak devam etti (Şekil 20). L-NAME uygulaması ile elde edilen sonuçlar kontrol (sadece penisilin i.c., 500 IU) grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

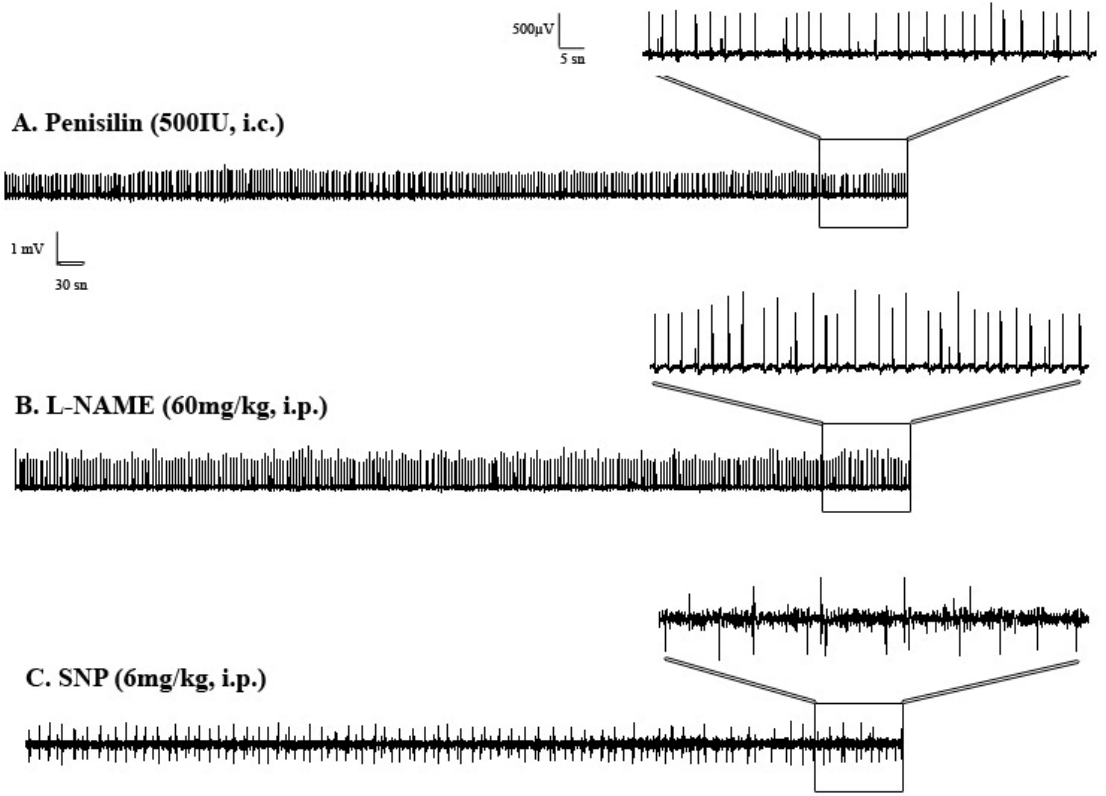
Tablo X. Kontrol, L-NAME (60 mg/kg), SNP (6 mg/kg) gruplarında epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının (spike/dk), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması ((Ortalama \pm standart hata (S.E) $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

Gruplar	30 dakika aralıklı ortalama spike frekansı (spike/dakika)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	28 \pm 2	28 \pm 2	31 \pm 3	33 \pm 3	28 \pm 1	32 \pm 1
L-NAME (60 mg/kg)	26 \pm 2	27 \pm 2	37 \pm 3	34 \pm 4	35 \pm 5	22 \pm 3
SNP (6 mg/kg)	45 \pm 8	22 \pm 8*	14 \pm 5*	5 \pm 3**	9 \pm 7**	3 \pm 2***

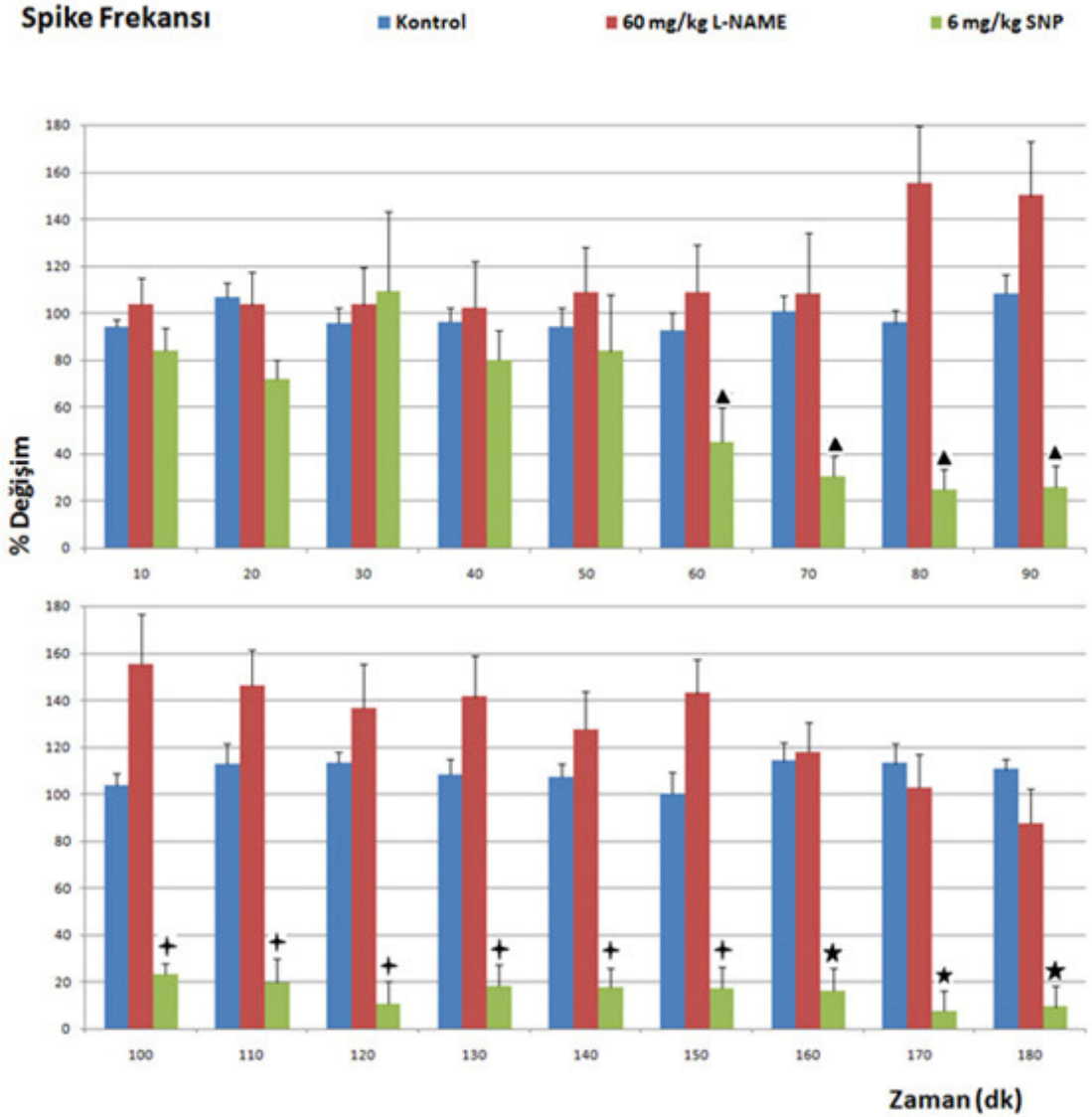
Kontrol, L-NAME (60 mg/kg), SNP (6 mg/kg) gruplarında epileptiform aktivitenin amplitüd değerleri Tablo XI'de, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 19'da görülmektedir (Şekil 19. A, B, C). L-NAME ve SNP gruplarının amplitüdü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo XI. . Kontrol, L-NAME (60 mg/kg), SNP (6 mg/kg) gruplarında epileptiform aktiviteye ait amplitüdülerin (μV), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması (Ortalama \pm standart hata (S.E))

Gruplar	30 dakika aralıklı amplitüd düzeyi (μV)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	940 \pm 178	880 \pm 166	900 \pm 177	880 \pm 128	920 \pm 158	900 \pm 139
L-NAME (60 mg/kg)	1050 \pm 62	933 \pm 42	967 \pm 42	850 \pm 43	767 \pm 42	833 \pm 117
SNP (6 mg/kg)	1967 \pm 386	1617 \pm 158	1067 \pm 246	517 \pm 339	683 \pm 327	650 \pm 368



Şekil 19. A) Kontrol (sadece penisilin 500 IU, i.c.), B) L-NAME (60 mg/kg, i.p.) C) SNP (6 mg/kg, i.p.) gruplarında, penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteden elde edilen 90. ve 100. dk'lar arasındaki ECoG kayıtlarından örnekler. SNP (6 mg/kg) kontrol grubuna göre epileptiform aktivitenin frekansını anlamlı derecede azalttı. (Bar 1 mV, 30 saniye; Bar 500 μ V, 5 saniye)



Şekil 20. Kontrol (Penisilin), L-NAME (60 mg/kg), SNP (6 mg/kg) gruplarının spike frekanslarının yüzde değişimleri; kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu. Spike frekanslarındaki azalma SNP'in enjeksiyonundan sonra 80. dk'da başladı ve kayıt sonlandırılıncaya kadar devam etti (▲ p<0.05, +p<0.01, ★p<0.001)

4.5. Antiepileptik ilaçlar ve NO sisteminin etkileşimi

Valproik asit, topiramet ve gabapentin ile yapılan çalışmalarda tespit edilen etkili dozlar sırasıyla; 300, 50 ve 50 mg/kg olarak bulunmuştu. Sunulan çalışmada etkili doz tespitinin ardından antiepileptik ilaçlarla NO sisteminin etkileşimi araştırıldı. Deneylerde NO sisteminin antiepileptik ilaçlar üzerine olan etkisi incelenirken L-NAME veya sodyum nitroprusid (SNP); valproat, topiramet ve gabapentinden 30 dakika önce i.p. olarak verildi.

4.5.1. Valproik asit ve NO sisteminin etkileşimi

Kontrol, valproik asit (VPA) (300 mg/kg), L-NAME (60 mg/kg) + VPA (300 mg/kg), SNP (6 mg/kg) + VPA (300 mg/kg) gruplarında epileptiform aktivitenin 60. dakikadaki frekans değerleri sırasıyla; 29 ± 2 , 19 ± 2 , 23 ± 4 ve 18 ± 3 spike/dk. olarak Tablo XII'de görülmektedir. Elde edilen spike frekanslarının 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerleri Tablo XII'de, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 21'de görülmektedir (Şekil 21. A, B, C, D). Bu gruplar kontrol (penisilin i.c., 500 IU) grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. VPA; 300 mg/kg dozda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bir antiepileptik etki gösterdi ($p<0.05$). Bu etki 60. dakikadan itibaren başladı ve deney sonlandırılana kadar etkinliği artarak devam etti (Şekil 22). VPA'nın L-NAME ile birlikte uygulanması ile antiepileptik aktivite 150. dakikadan itibaren başladı ve deney sonlandırılana kadar bu etki artarak devam etti. VPA'in SNP ile birlikte uygulanması ile antiepileptik aktivite 40. dakikadan itibaren başladı ve deney sonlandırılana kadar bu etki artarak devam etti. Kontrol grubuna göre en anlamlı etkinlik SNP (6 mg/kg) + VPA (300 mg/kg) grubunda görüldü.

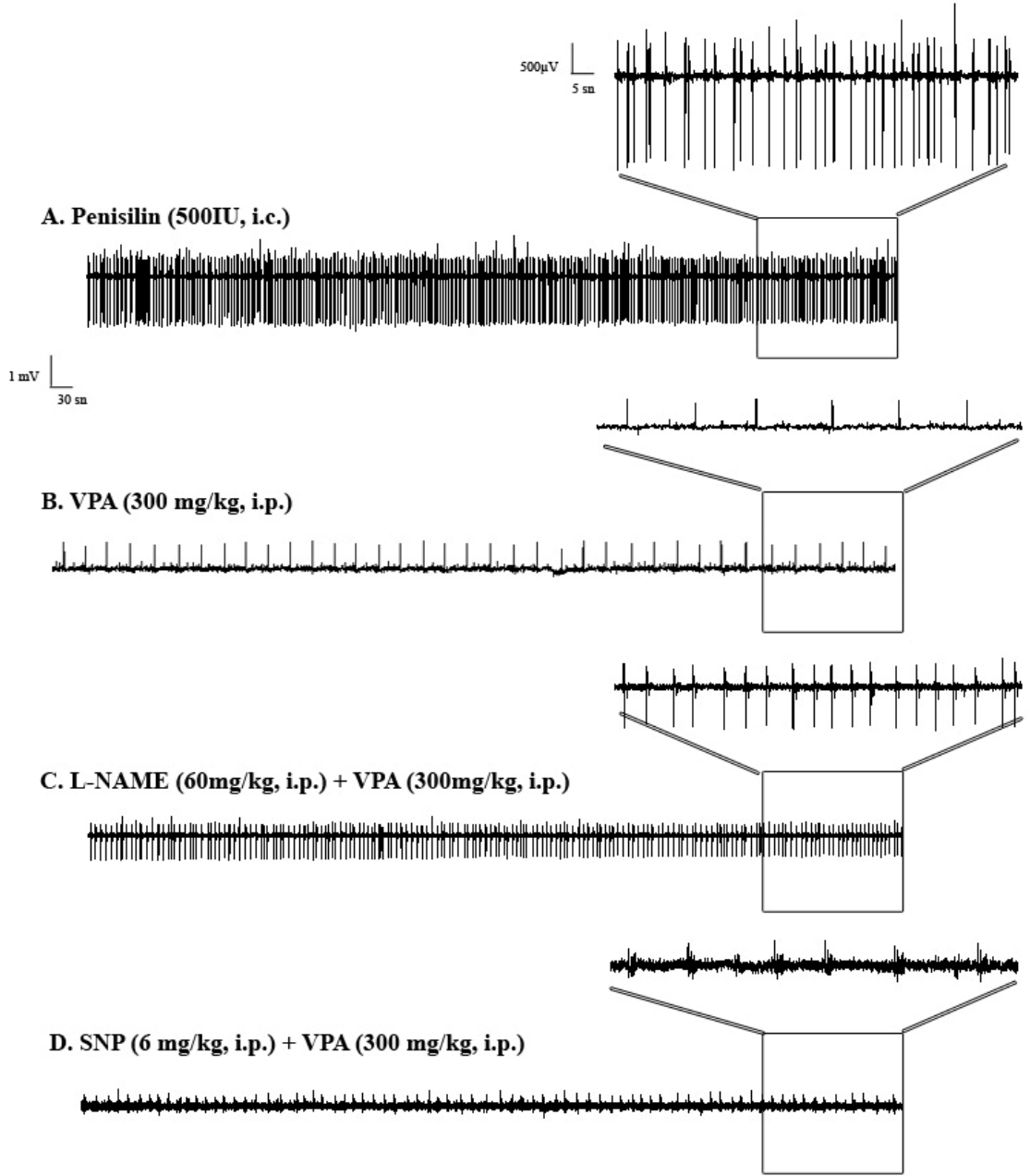
Tablo XII. Kontrol, valproat (300 mg/kg), valproat (300 mg/kg)+ L-NAME (60 mg/kg), valproat (300 mg/kg) + SNP (6 mg/kg) gruplarında epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının (spike/dk), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması ((Ortalama \pm standart hata (S.E) $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$)

Gruplar	30 dakika aralıklı ortalama spike frekansı (spike/dakika)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	30 ± 2	29 ± 2	32 ± 2	29 ± 3	30 ± 1	31 ± 2
VPA (300 mg/kg)	23 ± 3	$19\pm 2^*$	$13\pm 1^*$	$11\pm 1^*$	$5\pm 1^{**}$	$2\pm 1^{***}$
L-NAME (60 mg/kg) + VPA (300 mg/kg)	42 ± 5	23 ± 4	22 ± 4	20 ± 2	$18\pm 3^*$	$17\pm 3^{**}$
SNP (6 mg/kg) + VPA (300 mg/kg)	33 ± 3	$18\pm 3^*$	$11\pm 2^*$	$6\pm 3^{**}$	$3\pm 1^{***}$	$2\pm 1^{***}$

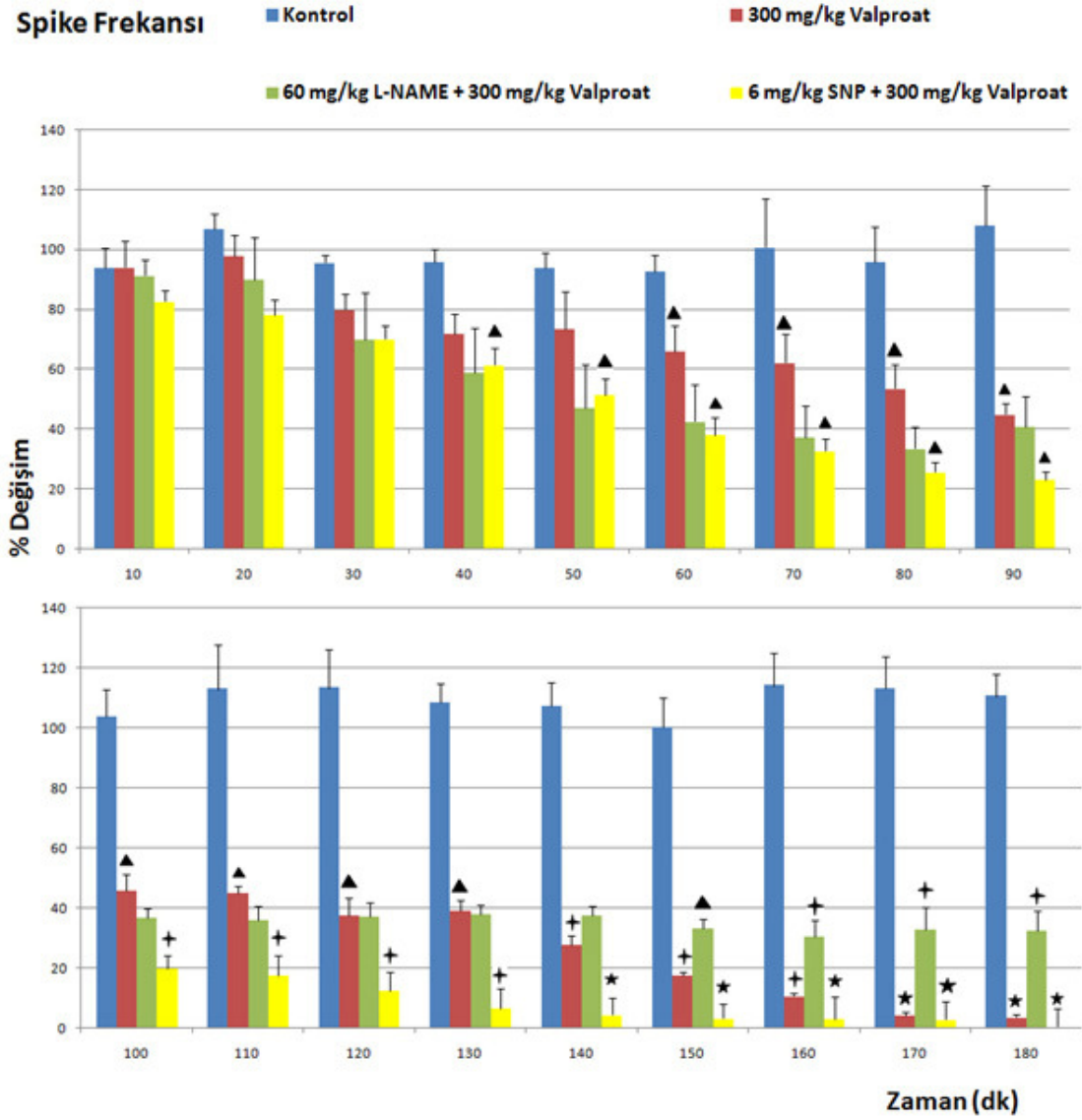
Tablo XIII. Kontrol, valproat (300 mg/kg), valproat (300 mg/kg)+ L-NAME (60 mg/kg), valproat (300 mg/kg) + SNP (6 mg/kg) gruplarında epileptiform aktiviteye ait amplitüdlerin (μV), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması (Ortalama \pm standart hata (S.E))

Gruplar	30 dakika aralıklı amplitüd düzeyi (μV)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	940 \pm 178	880 \pm 166	900 \pm 177	880 \pm 128	920 \pm 158	900 \pm 139
VPA (300 mg/kg)	1350 \pm 286	1283 \pm 274	1233 \pm 280	1367 \pm 169	1250 \pm 148	1117 \pm 125
L-NAME (60 mg/kg) + VPA (300 mg/kg)	1267 \pm 105	1133 \pm 80	1017 \pm 119	917 \pm 79	817 \pm 166	750 \pm 167
SNP (6 mg/kg) + VPA (300 mg/kg)	1867 \pm 321	1567 \pm 184	1183 \pm 164	933 \pm 230	817 \pm 221	783 \pm 221

Kontrol, valproat (300 mg/kg), L-NAME (60 mg/kg) + valproat (300 mg/kg), SNP (6 mg/kg) + valproat (300 mg/kg) gruplarında epileptiform aktivitenin amplitüd değerleri Tablo XIII'de, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 21'de görülmektedir (Şekil 21. A, B, C, D). Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 21. A) Kontrol (sadece penisilin 500 IU, i.c.), B) valproat (300 mg/kg, i.p.), C) L-NAME (60 mg/kg, i.p.) + valproat (300 mg/kg, i.p.), D) SNP (6 mg/kg, i.p.) + valproat (300 mg/kg, i.p.) gruplarında, penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteden elde edilen 70. ve 80. dk'lar arasındaki ECoG kayıtlarından örnekler. Valproat (300 mg/kg) ve SNP (6 mg/kg) + valproat (300 mg/kg) kontrol grubuna göre epileptiform aktivitenin frekansını anlamlı derecede azalttı. (Bar 1 mV, 30 saniye; Bar 500 µV, 5 saniye)



Şekil 22. Kontrol (sadece penisilin 500 IU, i.c.), valproat (300 mg/kg, i.p.), L-NAME (60 mg/kg) + valproat (300 mg/kg, i.p.), SNP (60 mg/kg, i.p.) + valproat (300 mg/kg, i.p.) gruplarında spike frekanslarının yüzde değişimleri; kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu. Spike frekanslarındaki azalma; SNP + valproat, valproat, L-NAME + valproat enjeksiyonundan sonra; sırasıyla 40., 60., 150. dk'larda başladı ve kayıt sonlandırılıncaya kadar devam etti (▲ p<0.05, +p<0.01, ★p<0.001)

4.5.2. Topiramet ve NO sisteminin etkileşimi

Kontrol, Topiramet (50 mg/kg), L-NAME (60 mg/kg) + Topiramet (50 mg/kg), SNP (6 mg/kg) + Topiramet (50 mg/kg) gruplarında epileptiform aktivitenin 60. dakikadaki frekans değerleri sırasıyla; 28±2, 21±9, 58±13 ve 26±3 spike/dakika idi (Tablo XIV). Elde edilen spike frekanslarının 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerleri Tablo XIV'de, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 23'de

görülmektedir (Şekil 23. A, B, C, D). Topiramate; 50 mg/kg uygulandığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı antiepileptik bir etki gösterdi ($p < 0.05$). Bu etki 150. dakikadan itibaren başladı ve deney sonlandırılana kadar etkinliği artarak devam etti (Şekil 24). L-NAME + topiramate grubu ile kontrol (sadece penisilin i.c., 500 IU) grubu arasında istatistik açıdan bir farklılık görülmedi ($p > 0.05$). SNP + topiramate grubunda antiepileptik aktivite 60. dakikadan itibaren başladı ve deney sonlandırılana kadar bu etki artarak devam etti. Kontrol grubuna göre en anlamlı etkinlik SNP (6 mg/kg) + topiramate (50 mg/kg) grubunda görüldü.

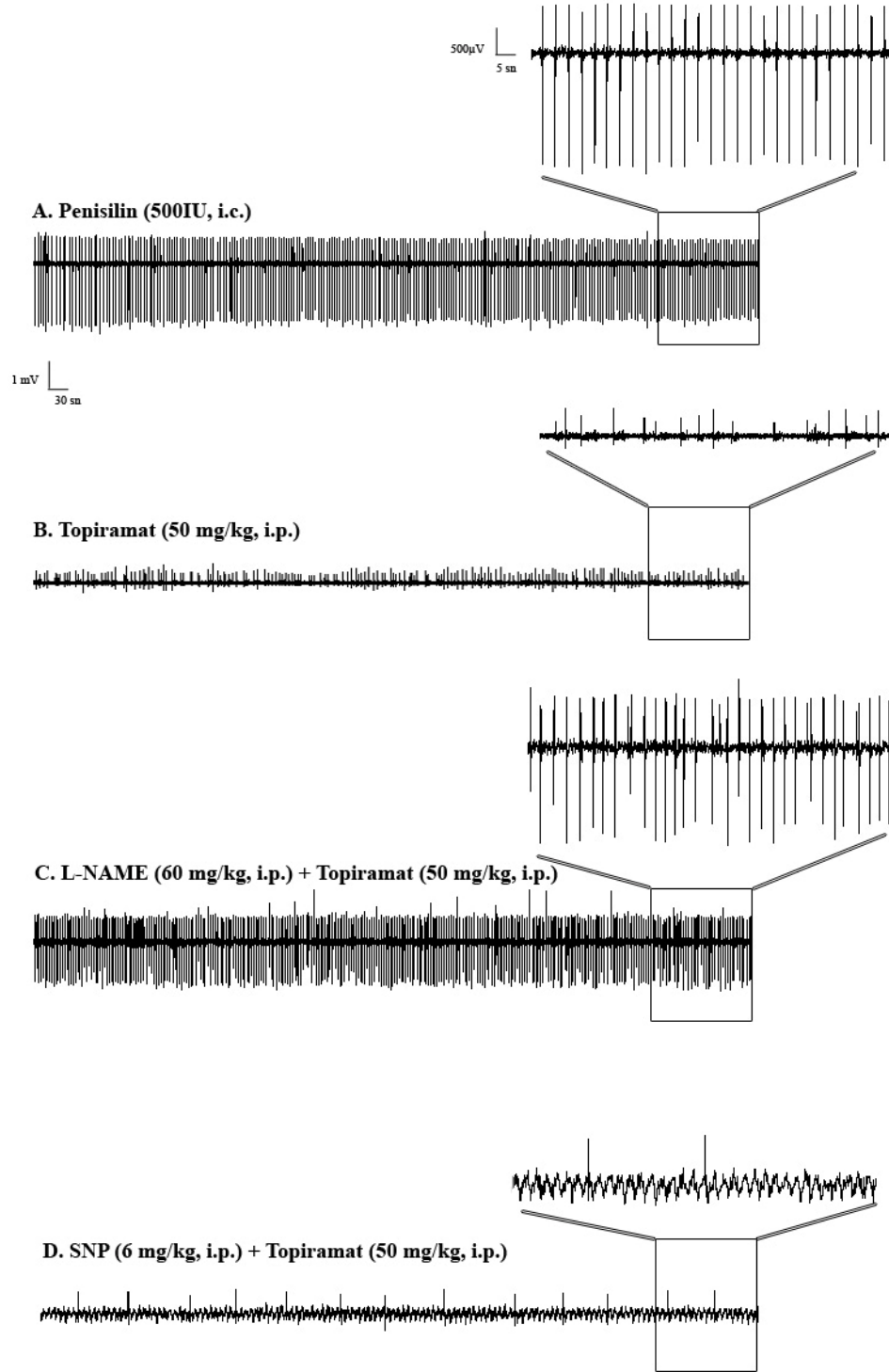
Tablo XIV. Kontrol, topiramate (50 mg/kg), L-NAME (60 mg/kg) + topiramate (50 mg/kg), SNP (6 mg/kg) + topiramate (50 mg/kg) gruplarında epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının (spike/dk), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması ((Ortalama \pm standart hata (S.E) $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

Gruplar	30 dakika aralıklı ortalama spike frekansı (spike/dakika)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	28 \pm 2	28 \pm 2	31 \pm 3	33 \pm 3	28 \pm 1	32 \pm 1
Topiramate (50 mg/kg)	19 \pm 5	21 \pm 9	23 \pm 13	14 \pm 10	10 \pm 7*	2 \pm 1***
L-NAME (60 mg/kg) + Topiramate (50 mg/kg)	42 \pm 15	58 \pm 13	45 \pm 15	29 \pm 7	20 \pm 3	19 \pm 5
SNP (6 mg/kg) + Topiramate (50 mg/kg)	19 \pm 5	26 \pm 3*	18 \pm 4*	11 \pm 2*	8 \pm 2***	2 \pm 1***

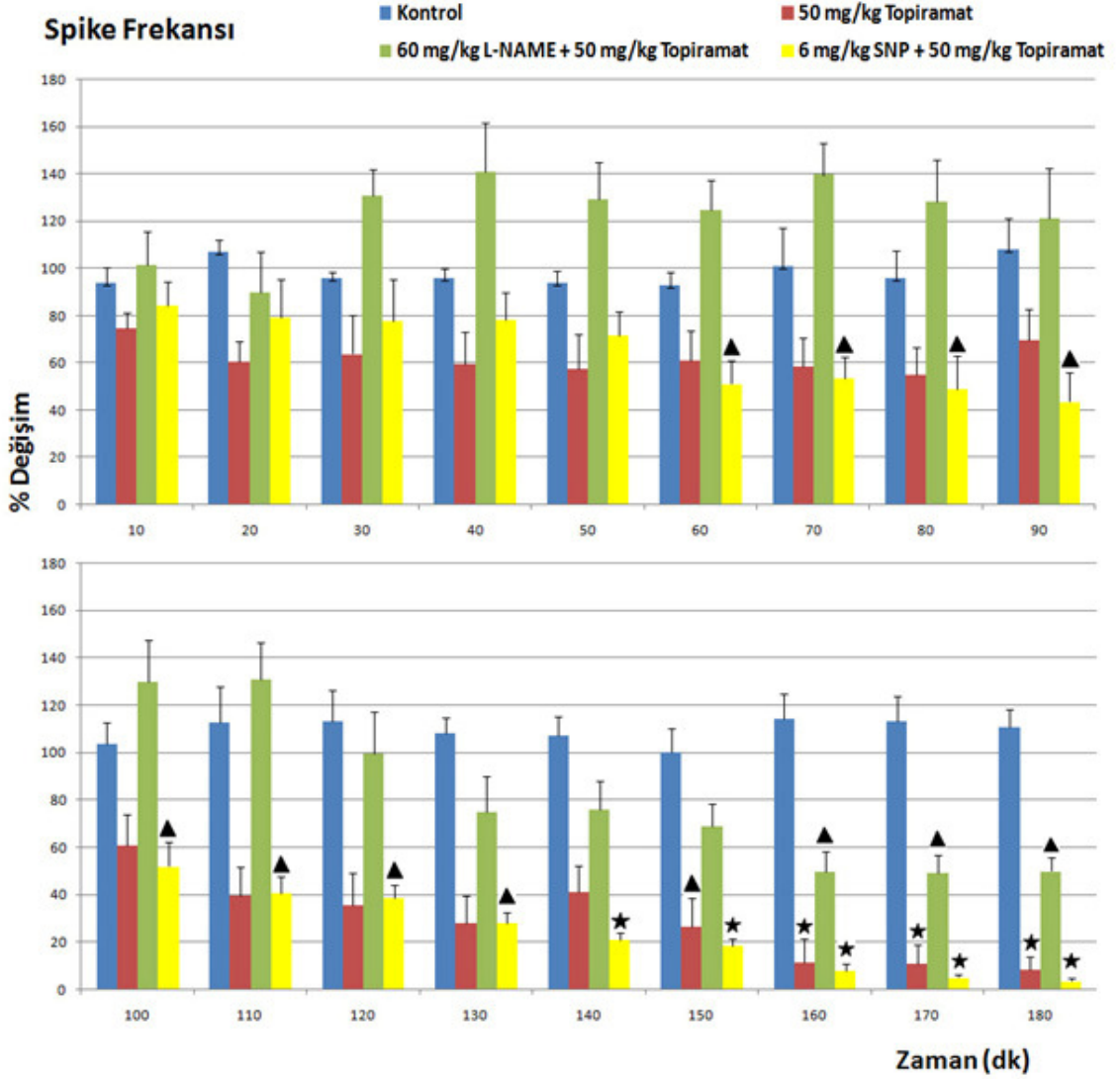
Kontrol, topiramate (50 mg/kg), L-NAME (60 mg/kg) + topiramate (50 mg/kg), SNP (6 mg/kg) + topiramate (50 mg/kg) gruplarında epileptiform aktivitenin amplitüd değerleri Tablo XV'de, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 23'de görülmektedir (Şekil 23. A, B, C, D) Gruplar arasında istatistik açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo XV. Kontrol, topiramate (50 mg/kg), L-NAME (60 mg/kg) + topiramate (50 mg/kg), SNP (6 mg/kg) + topiramate (50 mg/kg) gruplarında epileptiform aktiviteye ait amplitüdlerin (μV), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması (Ortalama \pm standart hata (S.E) * p <0.05, ** p<0.01, ***p<0.001)

Gruplar	30 dakika aralıklı amplitüd düzeyi (μV)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	940 \pm 178	880 \pm 166	900 \pm 177	880 \pm 128	920 \pm 158	900 \pm 139
Topiramate (50 mg/kg)	1.017 \pm 180	1.050 \pm 196	950 \pm 408	517 \pm 254	450 \pm 213	233 \pm 156
L-NAME (60 mg/kg) + Topiramate (50 mg/kg)	1.850 \pm 503	1.550 \pm 401	1.433 \pm 323	1.233 \pm 262	983 \pm 243	1.017 \pm 372
SNP (6 mg/kg) + Topiramate (50 mg/kg)	2.283 \pm 635	1.967 \pm 681	2.800 \pm 638	2.067 \pm 440	1.967 \pm 578	1.817 \pm 507



Şekil 23. A) Kontrol (sadece penisilin 500 IU, i.c.), B) topiramat (50 mg/kg, i.p.), C) L-NAME (60 mg/kg, i.p.) + topiramat (50 mg/kg, i.p.), D) SNP (6 mg/kg, i.p.) + topiramat (50 mg/kg, i.p.) gruplarında, penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteden elde edilen 40. ve 50. dk'lar arasındaki ECoG kayıtlarından örnekler. Topiramat (50 mg/kg) ve SNP (6 mg/kg) + topiramat (50 mg/kg) kontrol grubuna göre epileptiform aktivitenin frekansını anlamlı derecede azalttı. (Bar 1 mV, 30 saniye; Bar 500 µV, 5 saniye).



Şekil 24. Kontrol (Penisilin), topiramate 50 mg/kg, L-NAME + topiramate 50 mg/kg, SNP + topiramate 50 mg/kg gruplarının spike frekanslarının yüzde değişimleri; kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu. Spike frekanslarındaki azalma; SNP + topiramate, topiramate, L-NAME + topiramate enjeksiyonundan sonra; sırasıyla 60., 150., 160. dk'larda başladı ve kayıt sonlandırılıncaya kadar devam etti (▲ p<0.05, +p<0.01, ★p<0.001)

4.5.3. Gabapentin ve NO sisteminin etkileşimi

Kontrol, Gabapentin (50 mg/kg), L-NAME (60 mg/kg) + Gabapentin (50 mg/kg), SNP (6 mg/kg) + Gabapentin (50 mg/kg) gruplarında epileptiform aktivitenin 60. dakikadaki frekans değerleri sırasıyla; 27±2, 24±3, 17±2 ve 19±5 spike/dk. idi (Tablo XVI). Elde edilen spike frekanslarının 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerleri Tablo XVI'da, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 25'de görülmektedir (Şekil 25. A, B, C, D). Gabapentin; (50 mg/kg) kontrol grubuna göre

anlamli bir antiepileptik etki gosterdi ($p < 0.05$). Bu etki 80. dakikadan itibaren basladi ve deney sonlandirilana kadar etkinligi artarak devam etti (Sekil 26). L-NAME + gabapentin grubu ile kontrol (sadece penisilin i.c., 500 IU) grubu arasinda farklilik gorulmedi ($p > 0.05$). SNP + gabapentin grubunda antiepileptik aktivite 80. dakikadan itibaren basladi ve deney sonlandirilana kadar bu etki artarak devam etti. Tablo XVI'daki gruplar arasinda en etkili olan SNP (6 mg/kg) + gabapentin (50 mg/kg) grubudur.

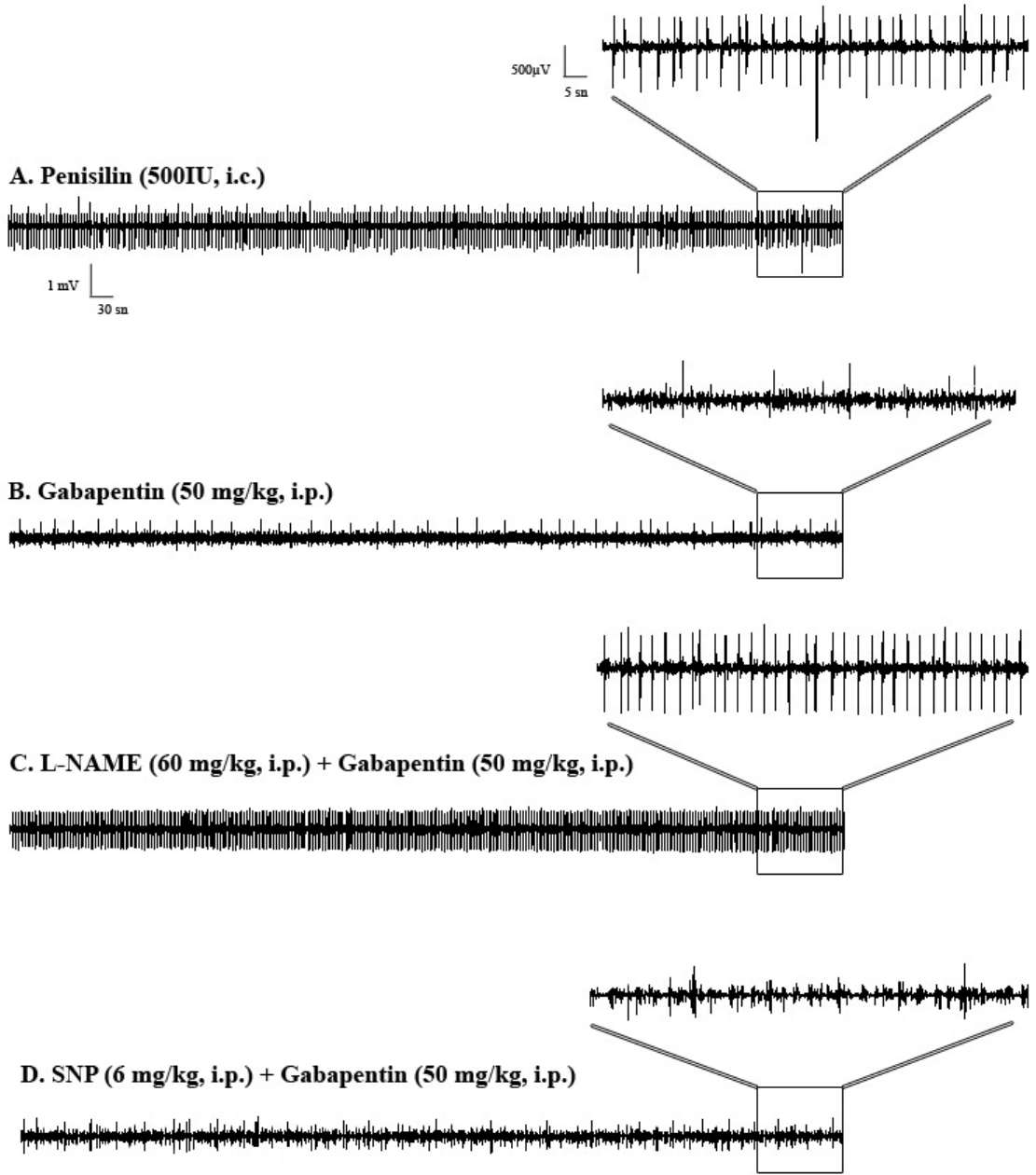
Tablo XVI. Kontrol, gabapentin (50 mg/kg), L-NAME (60 mg/kg) + gabapentin (50 mg/kg), SNP (6 mg/kg) + gabapentin (50 mg/kg) gruplarında epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının (spike/dk), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama degerlerinin karšilastirmasi ((Ortalama \pm standart hata (S.E) $^*p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$)

Gruplar	30 dakika aralikli ortalama spike frekansi (spike/dakika)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	28 \pm 2	27 \pm 2	30 \pm 3	32 \pm 3	28 \pm 1	31 \pm 1
Gabapentin (50 mg/kg)	49 \pm 15	24 \pm 3	16 \pm 4*	6 \pm 1**	6 \pm 2***	4 \pm 2***
L-NAME (60 mg/kg) + Gabapentin (50 mg/kg)	19 \pm 2	17 \pm 2	22 \pm 8	36 \pm 7	34 \pm 5	34 \pm 4
SNP (6 mg/kg) + Gabapentin (50 mg/kg)	34 \pm 10	19 \pm 5	13 \pm 4*	8 \pm 3**	6 \pm 2***	3 \pm 2***

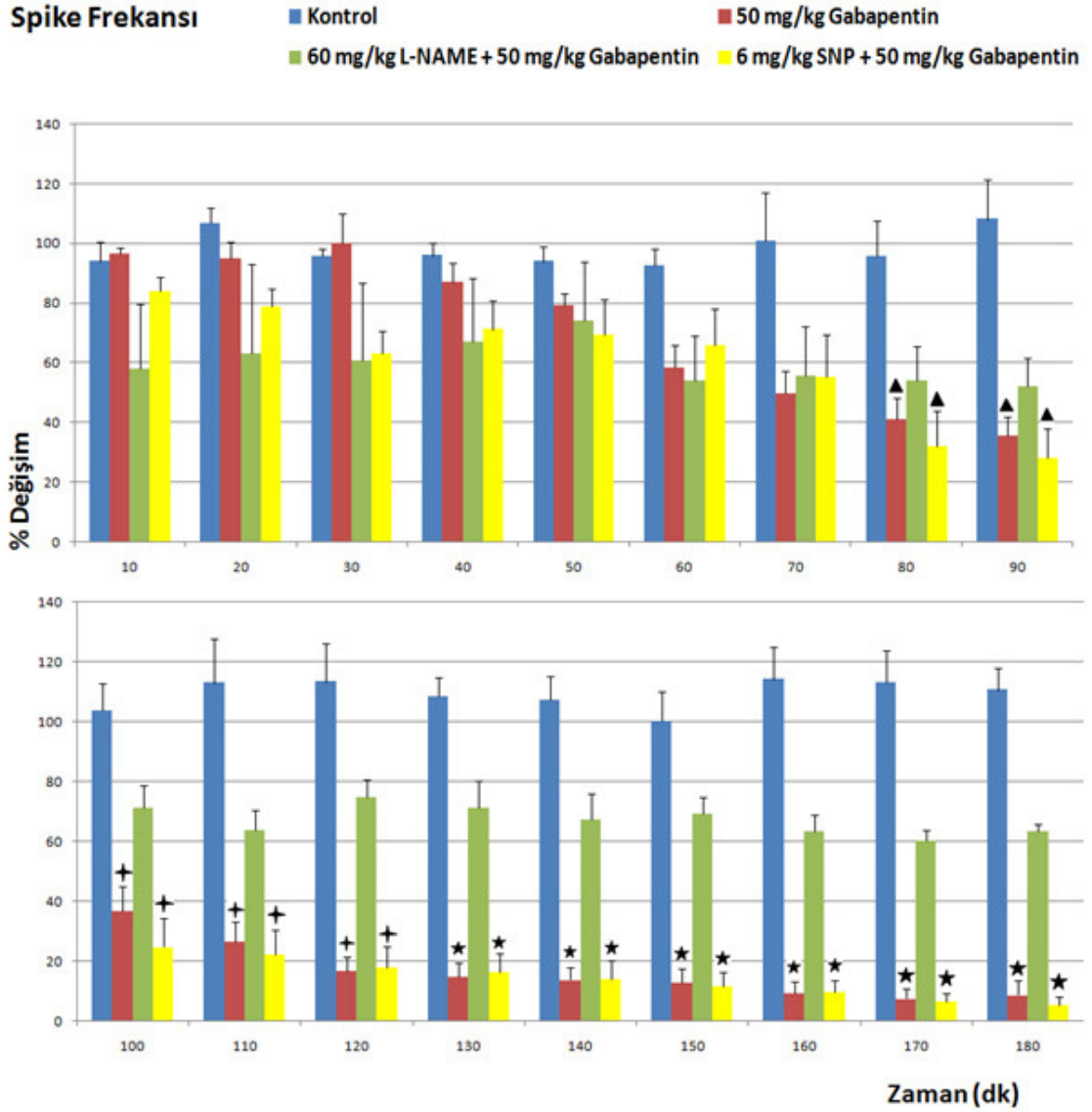
Tablo XVII. Kontrol, gabapentin (50 mg/kg), L-NAME (60 mg/kg) + gabapentin (50 mg/kg), SNP (6 mg/kg) + gabapentin (50 mg/kg) gruplarında epileptiform aktiviteye ait amplitüdlerin (μV), 30., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk'lardaki ortalama değerlerinin karşılaştırması (Ortalama \pm standart hata (S.E))* p <0.05, ** p<0.01, ***p<0.001)

Gruplar	30 dakika aralıklı amplitüd düzeyi (μV)					
	30. dk	60. dk	90. dk	120. dk	150. dk	180. dk
Kontrol (sadece penisilin)	940 \pm 178	880 \pm 166	900 \pm 177	880 \pm 128	920 \pm 158	900 \pm 139
Gabapentin (50 mg/kg)	1.140 \pm 123	960 \pm 71	860 \pm 71*	620 \pm 135**	440 \pm 152**	300 \pm 155**
L-NAME (60 mg/kg) + Gabapentin (50 mg/kg)	1167 \pm 167	1683 \pm 202	1583 \pm 176	1350 \pm 183	800 \pm 101	800 \pm 101
SNP (6 mg/kg) + Gabapentin (50 mg/kg)	1250 \pm 143	817 \pm 178	667 \pm 208**	567 \pm 112**	383 \pm 174**	250 \pm 96***

Kontrol, gabapentin (50 mg/kg), L-NAME (60 mg/kg) + gabapentin (50 mg/kg), SNP (6 mg/kg) + gabapentin (50 mg/kg) gruplarında epileptiform aktivitenin amplitüd değerleri Tablo XVII'de, bu gruplara ait örnek kayıtlar ise Şekil 25'de görölmektedir (Şekil 25. A, B, C, D). Gabapentin 90. dakikadan itibaren epileptiform aktivitenin amplitüd düzeyini kontrol grubuna (sadece penisilin i.c., 500 IU) göre anlamlı olarak azalttı (p<0.05). SNP (6 mg/kg) + gabapentin (50 mg/kg) uygulaması ile 90. dakikadan itibaren epileptiform aktivitenin amplitüd düzeyi kontrol grubuna (sadece penisilin i.c., 500 IU) göre anlamlı olarak azalmıştır (p<0.01).



Şekil 25. **A)** Kontrol (sadece penisilin 500 IU, i.c.), **B)** gabapentin (50 mg/kg, i.p.), **C)** L-NAME (60 mg/kg, i.p.) + gabapentin (50 mg/kg, i.p.), **D)** SNP (6 mg/kg, i.p.) + gabapentin (50 mg/kg, i.p.) gruplarında, penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteden elde edilen 30. ve 40. dk'lar arasındaki ECoG kayıtlarından örnekler. Gabapentin (50 mg/kg) ve SNP (6 mg/kg) + gabapentin (50 mg/kg) kontrol grubuna göre epileptiform aktivitenin frekansını anlamlı derecede azalttı. (Bar 1 mV, 30 saniye; Bar 500 μ V, 5 saniye).



Şekil 26. Kontrol (Penisilin), gabapentin (50 mg/kg), L-NAME + gabapentin (50 mg/kg), SNP + gabapentin (50 mg/kg) gruplarının spike frekanslarının yüzde değişimleri; kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu. Spike frekanslarındaki azalma; SNP + gabapentin enjeksiyonundan sonra; 80. dakika'da başladı ve kayıt sonlandırılıncaya kadar devam etti (▲ $p<0.05$, + $p<0.01$, * $p<0.001$).

5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada VPA, TPM ve GBP'nin penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelindeki etkileri araştırıldı. VPA 150, 300, 600 mg/kg, TPM 25, 50, 100, 200 mg/kg, GBP 25, 50, 100, 200 mg/kg dozlarında uygulandı. Bu ajanların etkin dozları tespit edildi. Bu dozlar VPA, topiramet ve GBP için sırasıyla 300, 50 ve 50 mg/kg (i.p.) olarak bulundu. Daha sonra NO sistemi ile etkileşimini araştırmak için deneyler yapıldı. NO sisteminin etkisini araştırmak için NOS inhibitörü olan L-NAME ve NO donörü olan SNP kullanıldı. Etkileşim deneylerinden önce L-NAME ve SNP'nin penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelindeki epileptiform aktiviteye olan etkisine bakıldı. Bu deneylerde literatür bilgisine dayanarak L-NAME ile SNP için sırasıyla 60 ve 6 mg/kg dozlar kullanıldı. VPA, TPM ve GBP için belirlenen etkin dozlar ile L-NAME ve SNP'nin etkileşimini araştırmak için deneyler yapıldı. Bu deneylerde penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitenin ardından öncelikle L-NAME veya SNP, ardından antiepileptik ilaçların etkin dozlarının uygulandığı deney grupları oluşturuldu.

5.1. Epilepsi, Penisilin Kaynaklı Epileptiform Aktivite, Antiepileptik İlaçlar ve NO Sistemi

Epilepsi, bazı fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden dolayı beynin uyarıcı ve baskılayıcı dengelerinin bozulmasıyla meydana gelen nöronal deşarjlarla karakterize bir nörolojik hastalık grubunun genel adıdır (Dichter, 1994). Milyonlarca insanı etkileyen, en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklardandır. Tüm dünya popülasyonunun %1-3'ünü etkilemektedir (Hauser, 1990). Epileptik nöbetleri baskılayan tedaviler genel olarak iki temel mekanizmaya dayanmaktadır. Bunlardan ilki, beynin asıl inhibitör nörotransmitteri olan GABA'yı kullanan sinapsların etkinliğini artırmak, ikincisi ise voltaj kapılı Na⁺ kanallarını inhibe ederek aksiyon potansiyellerini sınırlandırmaktır. Ancak, epilepsinin nedenlerinin nörobiyolojik mekanizmalarını aydınlatmak, epilepsinin ilerlemesini engellemek ve azımsanamayacak bir oranda karşılaşılan ilaca direnci önlenmek için günümüzde uygulanan antiepileptik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu amaçlarla birlikte epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ve diğer özellikleri hakkında akla gelen sorulara cevap aramak ve daha etkili ilaçlar geliştirmek için farklı deneysel modeller üzerinde çalışılmaktadır (Marangoz,

1997). Ayrıca, insan beyinde, hücre içi kayıtlar, mikrokimyasal analizler ve anatomik iz sürme gibi deneysel işlemleri yapmak tıbbi etik açısından mümkün olmadığından dolayı da deneysel epilepsi modellerine ihtiyaç duyulmaktadır (Marangoz, 1997).

Genetik olarak epilepsiye yatkın hayvan türleriyle, elektriksel uyarımlarla ve çeşitli kimyasal maddelerle, akut ve kronik epilepsi oluşturan çok sayıda deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Kimyasal maddelerle oluşturulan modellerden biri de penisilin modelidir ve şimdiye kadar birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır (Domann, 1991; Kohling, 1993; Marangoz, 2001; Ayyıldız, 2006). Penisilin (500 IU) intrakortikal (i.c.) olarak somatomotor kortekse uygulanmasının (Marangoz, 1994; Ayyıldız, 2006), kortikal nöronlarda diken ve diken-dalga bileşkeleri ile kendini gösteren bir epileptiform ECoG aktivitesi oluşturduğu gösterilmiştir. Kortekse doğrudan uygulanan penisilin, moleküler yapısına bağlı olarak bikukuline benzer etki yaparak GABA reseptörlerinde inhibisyona neden olur ve böylece baskılanan GABA aktivitesi (beynin inhibitör sistemi engellenerek) fokal epileptiform aktiviteyi başlatır (Martin, 1991). Ayrıca, sıçanlarda intraperitoneal (Marangoz, 2001), veya korteks üzerine topikal (Walden, 1992) penisilin uygulanması da epileptik nöbetlere neden olur. Bu nöbetler esnasında, üst korteks katmanlarında bulunan sinir hücrelerinde, sinirsel aktivitede belirgin değişiklikler gözlenir. İlk uygulamayı takip eden birkaç dakika içinde gittikçe genliği yükselen epileptiform dikenler EEG'de belirgin hale gelmeye başlar. Penisilin modeli epilepside, piramidal hücre dendritlerinde şişme, sinaptik vezikül miktarında azalma gibi morfolojik bulgular da tespit edilmiştir. Penisilin öncelikle dendritleri etkilediği ve burada GABA sistemi ile etkileştiği düşünülmektedir (Harris, 1979).

Sunulan çalışmada penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin ECoG kayıtları, literatürdeki bilgilerle uyumlu özellikler göstermektedir (Marangoz, 1994; Ayyıldız, 2006). Anestezi altındaki sıçanların beyin korteksi içine 500 IU penisilin G potasyum uygulanması, 3-5 dakika içinde korteks yüzeyinden bilateral spikeler ve spike-dalga bileşenleri şeklinde bir epileptiform aktivite kaydedilmesine neden oldu. Oluşan epileptiform aktivitenin spike frekansları ve amplitüdü yaklaşık 30 dakika içinde kararlı bir seviyeye ulaştı ve ortalama 300 dakika kadar devam etti.

5.2.1. VPA'nın Epileptiform Aktiviteye Etkisi

VPA; sunulan çalışmada penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi (150 mg/kg - 300 mg/kg) doza bağlı olarak azalttı. Etkin doz 300 mg/kg (i.p.) olarak bulundu. 150, 300 ve 600 mg/kg VPA uygulaması sırasıyla, 90., 60. ve 120. dakikadadan itibaren epileptiform aktiviteyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttı. 600 mg/kg olarak uygulanan doz grubunda sıçanlardan 5 tanesi öldü. Jin ve ark. (2006) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, VPA'nın terapötik dozunun (ED₅₀) maksimal elektroşok modelinde 272 mg/kg, PTZ modelinde 149 mg/kg olduğunu, toksik düzeyini ise (TD₅₀) 426 mg/kg buldular. Bu çalışma bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. VPA'nın yüksek dozlarda konvulsiyonları indüklediği, ensefalopati ve koma tablosu oluşturduğu pek çok araştırmada tespit edilmiştir (Capocchi ve ark., 1998)

VPA'nın asıl antiepileptik etkisini beyindeki GABA miktarını artırarak gösterdiği düşünülmektedir (Lagace ve ark., 2004) Bu artış özellikle substantia nigra bölgesinde tespit edilmiştir (Loscher, 2002). GABA düzeylerinde artışa sebep olan faktör, VPA'nın GABA transaminaz enzimini inhibe etmesidir. Ayrıca glutamik asit dekarboksilazı aktive ederek GABA sentezine yol açtığı da düşünülmektedir. VPA'nın voltaja duyarlı sodyum kanallarını inhibe ederek antiepileptik aktivite gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar da vardır (Johannessen, 2003). Ancak bu çalışmaların ortaya koyduğu sonuçların aksini söyleyen çalışmalarda mevcuttur. Mesela kronik olarak VPA verilen sıçanlarda yapılan manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarında beyindeki GABA miktarının azaldığı tespit edilmiştir (O'Donnell ve ark., 2003). Hipokampal dilimlerde yapılan in-vitro çalışmalar ise VPA'nın sodyum kanalları üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir (Loscher ve Johannessen, 1999-2002).

Juan C. ve ark. (2006), ani spinal soğutma ile indüklenen spinal nöbetlerde antiepileptik ajanların etkilerini araştırdılar. VPA 40-400 mg/kg dozlarında uygulanmış ve nöbetleri azaltmada en etkili dozun 120 mg/kg olduğu belirlenmiştir.

Klitgaard ve ark. (2003) 300 mg/kg VPA dozunun pilokarpin ile indüklenen epileptik deşarjları anlamlı olarak azalttığını buldular.

Borowicz ve ark. (2007) zonisamid, fenobarbital, fenitoin, karbamezapin ve VPA'nın maksimal elektroşok modeli epilepside etkin dozlarını araştırdıkları çalışmada, maksimal elektroşok uygulanmadan 20 dakika önce verilen 250 mg/kg (i.p.) VPA'nın epileptik nöbetleri önlediğini buldular.

Beta adrenerjik reseptör antagonistlerinin, yaygın kullanılan antiepileptik ilaçlarla (Luchowska ve ark. 2002) olan etkileşimi maksimal elektroşok modeli (MES) epilepside incelenmiştir. Propranolol, asebütolol ve metoprolol VPA'nın antiepileptik etkinliğini arttırmıştır. Çalışmada VPA için etkin doz olarak tespit edilen 260 mg/kg'lık değeri propranolol, asebütolol ve metoprolol uygulaması 183, 211 ve 215 mg/kg düzeylerine geriletmiştir.

Penisilin modeli deneysel epilepsiye VPA'nın etkilerini gösteren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Penisilin 1.000.000 IU (i.p.) ve 100 IU (i.c.) olarak uygulandığı bir çalışmada, (Dragić S. 1992) VPA; (i.p.) 100 IU i.c. penisilin (100 IU) uygulanan grupta grand mal nöbetleri etkilemezken, 1.000.000 IU penisilin (i.p.) uygulanan grupta nöbetleri durdurmuştur.

Fokal penisilin uygulaması ile oluşturulan bir epilepsi modelinde (Kryzhanovskii ve ark., 1992) kalsiyum antagonisti ryodipin, VPA ile beraber uygulandığında (0.8, 150 mg/kg) her birinin tek başına gösterdikleri antiepileptik aktiviteden daha fazla etkinlik göstermişlerdir.

Uzun yıllardır antiepileptik bir ilaç olarak kullanılan VPA'nın, penisilin modeli deneysel epilepside doza bağlı olarak etkisinin arttığı ilk defa sunulan bu çalışma ile gösterildi. Etkin dozdaki (300 mg/kg) VPA epileptik aktiviteyi 60. dakikadan itibaren anlamlı şekilde azalttı.

5.2.2. TPM'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Sunulan çalışmada penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi, 50 mg/kg TPM 150 dakika sonra kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı. 100 mg/kg dozda uygulanan TPM spike frekansında 50 mg/kg'lık doza kıyasla anlamlı bir fark oluşturmadı. Ancak epileptiform aktivitenin amplitüdü 100 mg/kg'lık TPM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü.

TPM'in antiepileptik etkisini voltaja duyarlı sodyum kanallarını inhibe ederek gösterdiği sanılmaktadır (Zona C. ve ark., 1997). Bununla beraber TPM'in; kalsiyum kanallarını bloke ederek (Zhang X ve ark., 2000), GABA_A reseptörlerini modifiye ederek (Brown ve ark., 1993), glutamat reseptörlerini modüle ederek (Coulter ve ark., 1993), K kanallarını regüle ederek (Dodgson ve ark., 2000) ve karbonik anhidraz inhibisyonu yaparak (Shank ve ark., 1994) etki gösterdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Fenitoin'e dirençli amigdala kindled sıçanlarda TPM'in antiepileptik etkinliği araştırılmış ve 40 mg/kg TPM'in ardeşarj (afterdischarge threshold, ADT) eşiğini anlamlı derecede yükselttiği görülmüştür (Reissmuller ve ark., 2000) . Amigdala'ya elektrot yerleştirilerek fenitoin'e dirençli tutuşturma modeli oluşturulmuş sıçanlarda, epilepsi oluşturan elektriksel stimulus eşikleri tespit edildikten sonra yapılan çalışmada epileptik deşarjları başlatacak minimum stimulus verilmeden 1 saat önce TPM 20, 40, 80 ve 160 mg/kg dozlarda i.p. olarak uygulanmış ve ADT sadece 40 mg/kg'lık dozda kontrol grubuna göre % 90 artmıştır. 20, 80, 160 mg/kg TPM dozları ise ADT'da bir değişiklik oluşturmamıştır. TPM'in i.p. olarak uygulanmasından 4 saat sonra test tekrarlandığında 20, 40, 160 mg/kg TPM dozları için ADT'daki yüzde değişimleri sırasıyla %126, %170 ve %247 olarak bulunmuştur. Ancak 80 mg/kg TPM herhangi bir farklılık oluşturmamıştır.

Amigdala tutuşturma modeli ile yapılan bir başka çalışmada (Amano ve ark., 1998) TPM; 12.5, 25, 50, 100, 150 ve 200 mg/kg dozlarda (i.p.) kullanılarak epileptik aktiviteyi sonlandırma açısından ve epileptik aktiviteye olan proflaktik etkisi açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 25 mg/kg TPM evre 5 nöbet davranışını baskılama yönünden en etkin grup bulunmuştur. 200 mg/kg TPM uygulanan grupta belirgin bir sedasyon tespit edilmiştir. Diğer taraftan Tanabe ve ark. (1991), amigdala tutuşma modelinde TPM'in etkin dozunun 200 mg/kg olduğunu gösterdi.

TPM'in konvansiyonel antiepileptik ilaçlarla (VPA, karbamezapin, fenobarbital, etosüksimid ve klonazepam) birlikte uygulandığı bir çalışmada (Borowicz ve ark., 2003) pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen epilepsi modeli ile amigdala tutuşma modeli birlikte kullanılmıştır. Tutuşma modelinde TPM'in 20 mg/kg'lık dozu etkin iken, PTZ modelinde 150 mg/kg'lık dozu etkin olarak bulunmuştur. TPM tutuşma

modelinde; karbamezapin, fenobarbital ve VPA ile birlikte uygulandığında bu ilaçların antiepileptik etkilerini artırmıştır. Oysa PTZ modelinde sadece etosüksimid'in etkisini arttırmış, diğer ilaçların etkisinde bir farklılık oluşturmamıştır.

Penisilin modeli deneysel epilepside TPM'in etkisi ilk defa bu çalışma ile tespit edilmiştir. TPM (50 mg/kg) penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin frekansını 150. dakikadan itibaren anlamlı şekilde azaltmıştır.

5.2.3. GBP'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Sunulan çalışmada GBP (25 mg/kg-50 mg/kg doz aralığında) penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi doza bağlı olarak azalttı. GBP'nin etkin dozu 50 mg/kg (i.p.) olarak bulundu. GBP (50 mg/kg) kontrol grubuna göre epileptik aktiviteyi 80 dakika sonra anlamlı olarak azalttı. 100 mg/kg dozda uygulanan GBP spike frekansında 50 mg/kg'lık doza kıyasla anlamlı bir fark oluşturmadı. GBP'nin 50 mg/kg'lık dozu epileptiform aktivitenin amplitüdünü anlamlı olarak azalttı.

Amigdala tutuşma modeli ile yapılan bir çalışmada (Wolfgang Löscher ve ark., 2000) fenitoin'e dirençli epilepsi modeli oluşturulmuş ve bu modelde levetiresetam ve GBP'nin etkinliği araştırılmıştır. Levetiresetam ve GBP, tutuşma modeli oluşturulmuş sıçanlarda, tutuşmayı sağlayacak eşik elektriksel stimulus uygulanmadan 1 saat önce i.p. olarak uygulanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Her iki ilaç da arddeşarj eşiğini (ADT) yükseltmiştir. GBP, 60, 120 mg/kg, levetiresetam 50, 100 mg/kg dozlarda uygulanmıştır. Fenitoin'e cevap veren grupta GBP'nin ADT düşürme potansiyeli doza bağlı olarak artarken, fenitoin'e cevap vermeyen grupta 60 ve 120 mg/kg GBP dozları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hatta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da GBP'nin 120 mg/kg'lık dozunun ADT eşiğini yükseltme potansiyeli 60 mg/kg'dan daha düşük çıkmıştır.

GABA'erjik, glutamaterjik, antipsikotik ve antidepresan ilaçların pilokarpine indüklenmiş epilepsi modelinde etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (Freitas ve ark., 2006) GBP 100, 150 mg/kg dozlarda pilokarpin (400 mg/kg, s.c.) uygulamasından 1 saat önce i.p. olarak uygulandığında ilk nöbet geliş süresini kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırmış ancak 100, 150 mg/kg dozlar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Xiong ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada hipokampusun CA3 bölgesine elektrot yerleştirilerek maksimal dentat aktivasyon sağlanana kadar 2-3 dakikada bir 20 Hz. frekansında stimulus katarları uygulanmıştır. Maksimal dentat aktivasyon, hipokampal-parahipokampal alandaki senkronize nöbet aktivitesinin göstergesidir. Bu durum 20-40 mV'luk spike gruplarının kaydedilmesi ile kendini göstermektedir. GBP 50 mg/kg (i.p.) dozda maksimal dentat aktivasyonunun süresini uygulanmasının ardından 60. ve 90. dakikalarda anlamlı olarak uzatmıştır. Ancak 30 mg/kg (i.p.) GBP maksimal dentat aktivasyonun süresine herhangi bir etkide bulunmamıştır.

De Sarro ve ark. (1998) yaygın kullanılan antiepileptik ilaçlar ile GBP'nin birlikte kullanımını araştırdılar. Bunun için odyojenik nöbetler geçiren (DBA/2) fareler kullandılar. GBP 5, 10, 20, 30, 40 ve 50 mg/kg dozlarında i.p. olarak uygulandıktan sonra farelere enjeksiyondan sonraki 3 farklı zamanda (45., 120. ve 180. dakikalarda) odyojenik test uygulandı. Bu şekilde doz/etki süresi değerlendirilmesi yapılmış ve sonucunda GBP'nin 30, 40, 50 mg/kg dozlarının i.p. uygulamasının ardından üç farklı zamanda (45., 120., ve 180. dakika) yapılan odyojenik testlerde epileptik nöbet davranışlarında anlamlı olarak azalmaya sebep olduğu görülmüştür. Bu etki özellikle 40, 50 mg/kg GBP dozları ile açığa çıkmıştır ($p < 0.01$) Etkileşim deneylerinde ise GBP'nin; felbamat, lamotrijin, fenobarbital, fenitoin ve VPA'nın etkinliğini arttırdığı tespit edilmiştir.

Penisilin modeli deneysel epilepside GBP'nin etkisi ilk defa bu çalışma ile tespit edilmiştir. GBP (50 mg/kg) penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin frekansını 80. dakikadan itibaren anlamlı şekilde azaltmıştır.

5.2.4. NO Sisteminin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Sunulan çalışmada L-NAME, penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak değiştirmedir. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu görülürken (Ayyıldız ve ark., 2007) bazı çalışmalarla (Heavner ve ark., 1995) çelişki oluşturmaktadır. Aşağıda sunulan ve tartışılan çalışmaların bir kısmı L-NAME'in prokonvulsan, bir kısmı ise antikonvulsan etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur.

Sunulan çalışmada penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi SNP penisilin enjeksiyonundan sonraki 60. dakikadan itibaren kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu görülürken (Ayyıldız ve ark., 2007) bazı çalışmalarla (Üzüm ve ark., 2005) çelişki oluşturmaktadır.

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

NO'in uyarıcı aminoasitlerle oluşturulan epileptiform deşarjların oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (De Sarro ve ark., 1991,1993). Sıçanlarda prepiriform korteksin derinliklerine uygulanan NMDA, epileptiform nöbetlere yol açmaktadır. NMDA verilmesinden önce NMDA antagonisti uygulanan hayvanlarda bu aktivite baskılanmaktadır. NMDA reseptör aktivasyonundan önce NO sisteminin baskılanması da benzer sonuç doğurmaktadır. Ancak epileptiform aktivitenin başlamasından sonra uygulanan NO, herhangi bir etki göstermemiştir (De Sarro ve ark., 1991).

Prepiriform kortekse mikroenjeksiyon yoluyla verilen NMDA veya kainik asit sonrasında oluşan epileptiform aktiviteyi L-arjinin artırırken, D-arjinin etkisiz kalmıştır. L-arjininle birlikte bir NOS inhibitörü olan L-NAME verilmesi, L-arjininin bu etkisini ortadan kaldırmıştır. Aynı bölgeye, bir NO vericisi olan SNP (5-20 nmol) uygulanması ise yine epileptiform aktiviteye neden olmuştur. Metilen mavisi (20 nmol) uygulanması ise SNP'nin etkisini ortadan kaldırmıştır (De Sarro ve ark., 1993).

NO sistemi ve epileptiform aktivite ile ilgili bir dizi çalışma, kokainin toksik ve konvulsif etkileri ile NOS inhibitörlerinin ilişkisi bağlamında çalışılmıştır (Itzhak, 1994). Farelere 7 gün boyunca günde 45 mg/kg (i.p.) kokain verilmesine bağlı olarak epileptik nöbetler ortaya çıkmış ve bu nöbetlerin şiddeti yedinci günde artış göstermiştir. Kokainden önce NOS inhibitörleri L-NAME (100 mg/kg, i.p.) ve NG-L-Arjinin (25 mg/kg/gün, i.p.) verilmesi, kokaine bağlı konvülsiyonları önlemiştir.

Anestezili ve felç edilmiş sıçanlarda i.v. olarak kokain (4 mg/kg/dk) verilmesi epileptiform aktiviteye neden olmuş ve kokainden önce 30 dakika süreyle L-NAME (2

mg/kg/dk) verilmesinin bu aktiviteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Heavner ve ark., 1995).

PTZ ile indüklenmiş epileptiform aktiviteye NO sisteminin etkisine bakılan bir çalışmada (Osonoe ve ark., 1994) L-NAME epileptiform aktiviteyi azaltmıştır.

Kirkby ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kainat ile indüklenmiş epileptiform aktivitede Sprague Dawley cinsi sıçanlarda L-NAME epileptiform aktiviteyi arttırırken, Wistar sıçanlarda herhangi bir etkisi olmamıştır.

Cinsiyet farklılığında NO'in etkisine dair yapılan bir çalışmada (Üzüm ve ark., 2005) PTZ (80 mg/kg, i.p.) ile indüklenen epileptiform aktiviteye L-NAME (50 mg/kg, i.p.) ve SNP (2.5 mg/kg) etkisine dişi ve erkek sıçanlarda bakılmıştır. L-NAME ve SNP, PTZ enjeksiyonundan 15 dakika önce uygulanmış ve oluşan epileptiform aktivitenin; latens, frekans ve süresine bakılmıştır. Erkek sıçanlarda L-NAME, PTZ ile indüklenen epileptiform aktiviteye karşı koruyucu etki gösterirken, dişi sıçanlarda ise nöbetin, frekans ve süresini arttırmış, latensini kısaltmıştır. SNP ise tam olarak zıt etki göstererek, erkek sıçanlarda nöbetin, frekans ve süresini arttırmış, dişi sıçanlarda ise epileptiform aktiviteye karşı koruyucu etki göstermiştir.

L-NAME'in epilepside etkilerine dair yapılan doz çalışmalarında ise yine paradoksal sonuçlar bulunmuştur. PTZ (60 mg/kg, i.p.) ile indüklenen epileptiform aktiviteye L-NAME'in etkisine bakılan bir çalışmada (Jelenković ve ark., 1998) L-NAME 70 mg/kg (i.p.) dozda PTZ enjeksiyonundan önce uygulandığında jeneralize ve tonik-klonik konvulsiyonları ve mortaliteyi azaltırken, 10 ve 40 mg/kg (i.p.) dozlarda uygulandığında jeneralize ve tonik-klonik konvulsiyonları ve mortaliteyi arttırmıştır.

NO'nun prokonvulsan olabileceğine dair bu çalışmaların yanında antikonvulsan etkilerine dair pek çok çalışma literatürde mevcuttur. Bu çalışmalar şu şekilde özetlenebilir :

Penisilin ile indüklenen epileptiform aktivite üzerine alfa-tokoferolün antikonvülzan etkinliğinde NO'nun yerinin araştırıldığı bir çalışmada (Ayyıldız ve ark., 2007) penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra alfa-tokoferol etkin dozda (500 mg/kg, i.m.) verilmiştir. Alfa-tokoferolün penisilin ile indüklenen epileptiform ECoG

aktivitesini amplitüdü değiştirmeden azalttığı görülmüştür. NOS inhibitörü olan L-NAME ve NO substatları olan L-arjinin ve sodyum nitroprussitin (SNP) alfa-tokoferolün antikonvülzan etkinliği üzerine etkisine bakıldığında; L-NAME (60 mg/kg, i.p.) epileptiform ECoG aktivitesini etkilemezken, L-arjinin (500 mg/kg, i.p.) ve SNP (6 mg/kg, i.p.) belirgin olarak azaltmıştır.

SNP'nin fenobarbital ile etkileşimi pikrotoksin (5 mg/kg, i.p.) ile indüklenen konvulsiyonlar oluşturularak araştırılmış (Vanaja ve ark., 2004) ve SNP'nin (2.5 mg/kg, i.p.) fenobarbitalin antikonvulsan etkisini arttırdığı bulunmuştur. SNP'nin bu etkiyi gama amino butirik asit transferazın (GABA-T) etkisini inhibe ederek beyindeki GABA miktarını arttırmasıyla sağladığı düşünülmektedir. Bu çalışmada elde edilen diğer bir paradoksal sonuç ise SNP miktarının 5 mg/kg (i.p.) dozda uygulanması ile beyindeki GABA miktarında herhangi bir değişiklik olmadığı ve SNP'nin bu dozda pikrotoksinin oluşturduğu konvulsif aktiviteyi arttırdığı bulunmuştur.

NO substratı olan L-arjinin (1000 mg/kg) fenobarbital ve diazepamın antikonvulsif etkinliğini arttırmıştır (Vanaja, 2002). L-arjinin'in 2000 mg/kg (i.p.) dozda uygulandığında beyindeki GABA miktarının arttığı tespit edilmiştir (Shyamaladevi ve ark., 2002). Bu alışmada GABA (600 mg/kg i.p.) tek başına verildiğinde beyindeki GABA miktarı kontrol grubuna göre %33 artarken, 2000 mg/kg L-arjinin (i.p.) beyindeki GABA miktarını %65 arttırmıştır. Ancak 2000 mg/kg L-arjinin (i.p.) + 600 mg/kg GABA (i.p.) uygulaması ile GABA miktarının kontrol grubuna göre % 383 artışı ile additif bir etki ortaya çıkmıştır. Bu etkinin L-arjinin'in kan beyin bariyerinden GABA geçişini arttırması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmüştür. NO sisteminin GABA sistemi üzerinden olabilecek antikonvulsan etkisinin, beyindeki GABA miktarını arttırmasının yanında kan beyin bariyerinden GABA geçişini arttırarak da ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Uyanık sıçanlarda kainik asitten 30dk önce L-NAME (10 mg/kg, i.p.) verilmesi epileptik nöbetlerin kontrol grubuna göre 10 dakika daha erken başlamasına neden olmuştur (Rigaud-Monnet ve ark., 1994). Bu alışmada L-NAME alan sıçanların hippokampus bölgesindeki kan akımı, kontrol grubundakilere göre daha az artış göstermiştir. Kainik asit epilepsi modelinde NO'nun beyin kan akımını düzenlenmesinde de önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca kainik asit ile

oluşturulan status epileptikus sırasında L-NAME verilen sıçanların ölmesine rağmen serum fizyolojik verilen sıçanların ölmemesi, NO'nun antikonvulsan etkisi ile ilgili olabilir (Rigaud-Monnet *ve ark.*, 1994).

Sunulan çalışmadan elde ettiğimiz bulgular, NO'nun antikonvulsan olduğunu ifade eden literatür bilgileriyle uyumlu görünmektedir. Ancak NO'nun prokonvulsan bir madde olduğunu bildiren çalışmaların varlığı göz önüne alındığında bu durumun açıklanması için bazı faktörlerin etkisine dikkat çekmek gerekmektedir. Bu farklılığı ortaya çıkaran faktörler; farklı epilepsi modellerinin kullanılmış olması, NO sistemi ile ilgili kullanılan maddelerin farklılığı, uygulama dozlarındaki farklılıklar, seçilen deney hayvanlarındaki cinsiyet, ırk, genotip gibi farklılıklar, deneyde kullanılan NO sistemini etkileyebilecek diğer maddeler, deney şartlarının oluşturabileceği kaçınılmaz farklılıklar olarak sıralanabilir.

NO sisteminin deneysel epilepsi modellerinde ortaya çıkan bu paradoksal etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için deney koşullarının iyileştirilmesi gerekmektedir. Bunun için mikroçevreden en az etkileneceği koşulların elde edilmesi ancak ileri teknoloji destekli metodlar kullanılarak sağlanabilir. Deney hayvanlarında yapılan her türlü müdahalenin ve girişimin deneyin sonuçlarına etki edebileceği düşünüldüğünde bizimde çalışmamızda kullandığımız metodların istenmeyecek pek çok sonuçları olabilir. Bu nedenle bu deneyleri hücre veya hücre grupları boyutunda yapabilmek bahsettiğimiz dezavantajların ortadan kaldırılabilmesi için bir çözüm olarak görülebilir. Bu şekilde yapılacak elektrofizyolojik ve elektrokimyasal (örneğin NO seviyesinin ölçümü) çalışmalar, epilepsinin fizyopatolojisinde NO'nun yeri ve etki mekanizmasının aydınlatılmasında yardımcı olabilir. Ancak bu şekilde NO'nun mevcut literatürde ortaya koyduğu çelişkili sonuçlar izah edilebilir.

5.3. NO sisteminin; VPA, TPM ve GBP'e Etkisi

VPA, TPM ve GBP ile yaptığımız çalışmalarda tespit edilen en etkili dozlar sırasıyla; 300, 50 ve 50 mg/kg olarak bulunmuştu. Sunulan çalışmada en etkili doz tespitinin ardından antiepileptik ilaçlarla NO sisteminin etkileşimi araştırıldı. Deneylerde NO sisteminin antiepileptik ilaçlar üzerine olan etkisi incelenirken L-NAME veya SNP; VPA, TPM ve GBP'den 30 dakika önce i.p. olarak verildi. Bu şekilde L-NAME ve SNP düzeylerinin yeterli kan-beyin konsantrasyonuna ulaşması

için yeterli süre verilmiş oldu. Bu süreler mevcut literatür ışığında belirlendi (Rigaud-Monnet *ve ark.*, 1994; Heavner *ve ark.*, 1995; Paul ve Ekambaram, 2005). Bu sürelerin ardından antikonvulsan ilaçlar i.p. yoldan daha önce belirlenen etkin dozlarda uygulanarak ECoG aktivitesi kaydedildi.

5.4. Deneysel Epilepside NO ve VPA etkileşimi sonuçları ve tartışılması

Literatürde penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde NO sisteminin VPA ile etkileşimini inceleyen çalışma mevcut değildir. Sunulan çalışmada kullanılan penisilin modeli epileptiform aktivite oluşturarak VPA'nın etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı ise birkaç tanedir. Bu çalışmalardan ilki De Boer *ve ark.* (1982) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada; anti-epileptik ilaçların, rat kortikal dilimlerinde GABA, glutamat, noradrenalin, serotonin ve asetilkolin seviyelerine etkisine bakılmıştır. Konvulsan madde olarak ortama penisilin ve pentilentetrazol eklenerek bahsedilen transmitterlerin miktarları radyoışaretleme metodu ile ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda ortama eklenen penisilin glutamat miktarını arttırdığı tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada (Dragić S. 1992) ise penisilin 1.000.000 IU (i.p.) ve 100 IU (i.c.) olarak uygulandıktan sonra VPA (i.p.) uygulanmış ve i.c. olarak penisilin (100 IU) uygulanan grupta grand mal nöbet sürerken, i.p. olarak penisilin (1.000.000 IU) uygulanan grupta nöbet sonlanmıştır. Her iki çalışmada gerek uygulama şekli gerekse doz bakımından bizim çalışmamızdan farklıdır. Bu nedenle sunulan çalışma bu yönüyle de ilk kez yapılan bir çalışmadır.

5.4.1. NO eksikliğinde VPA'nın epileptiform aktiviteye etkisi : L-NAME + VPA grubunun sonuçları

L-NAME + 300 mg/kg VPA grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 150. dakikadan itibaren epileptiform aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttı. VPA'nın tek başına uygulandığında epileptiform aktiviteyi 60. dakikadan itibaren azalttığını dikkate aldığımızda L-NAME'in VPA'nın epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkisini zayıflattığını görüyoruz.

5.4.2. NO artışında VPA'nın epileptiform aktiviteye etkisi : SNP + VPA grubunun sonuçları

SNP + 300 mg/kg VPA grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 40. dakikadan itibaren epileptiform aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttı. VPA'nın tek başına uygulandığında epileptiform aktiviteyi 60. dakikadan itibaren azalttığını dikkate aldığımızda SNP'nin VPA'nın epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkisini arttırdığını görüyoruz.

VPA; GABA'nın sentezinde ve yıkımında görev alan bazı enzimleri etkileyerek beyinde GABA düzeyini arttırmaktadır. GABA sentezinde önemli yer tutan glutamik asit dekarboksilaz aktivitesini arttırmakta ve metabolizmasında görev alan GABA aminotransferazı zayıf şekilde inhibe etmektedir. Ayrıca VPA, GABA'nın postsinaptik etkinliğini arttırmakta, nöronal membranlar üzerine direkt etkiye bulunarak potasyum iletiminde artışa neden olmaktadır (Loscher, 2002). Ancak VPA'nın aynı zamanda voltaja duyarlı Na⁺ kanalları üzerindeki inhibitör etkisi ile de antiepileptik etki gösterdiğini tespit eden çalışmalar vardır (Loscher, 1999; Adkison, 1996) Hatta VPA'nın antiepileptik etkinliğinde, Na⁺ kanal blokajının, GABA'erjik mekanizmalardan daha baskın olduğu tespit edilmiştir (Loscher, 1997). Bu bilgilerin ışığında L-NAME'in VPA'nın antiepileptik aktivitesini azaltmasını şu şekilde değerlendirebiliriz; NO'nun endojen bir antikonvulsan olabileceğine dair deliller vardır (Yokoi ve ark., 1994). NO'nun farklı oksidasyon-redüksiyon durumlarında bulunuyor olması da antiepileptik etkinliği açısından önemlidir. Özellikle NO'nun okside formu NMDA reseptörleri üzerindeki tiol gruplarıyla reaksiyona girerek hücre içi kalsiyum girişini durdurmakta ve sinaptik iletiyi engellemektedir (Lipton ve ark., 1993). Dolayısıyla NO miktarının azalması eksitasyona neden olacaktır. NO'nun gama-amino bütirik asit transaminaz (GABA-T) enzimini inhibe ettiğine dair yapılan bir çalışma ise (Paul ve Jayakumar, 1999) bu şekilde beyindeki GABA miktarının artması nedeniyle NO'nun antikonvulsan etkinliği olduğunu göstermektedir. Bu nedenlere dayanarak, L-NAME kullanımının doğal olarak beyindeki eksitatör-inhibitör dengeleri eksitatör uyaranlar lehinde bozacağından ortaya çıkan bu durum VPA tarafından karşılanamayacak bir epileptiform aktivite oluşturmuş olabilir. L-NAME bizim çalışmamızda penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitede anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştı. Fakat VPA'nın epileptiform aktivite üzerindeki inhibitör etkisini azalttı. Ancak VPA'nın epileptiform

aktivite üzerindeki inhibitör etkisinin tamamen ortadan kalkmaması, etki mekanizmasının birkaç farklı yoldan kaynaklanabileceğini göstermektedir. SNP uygulaması ile VPA'nın etkinliğinin artmasının ise bahsedilen mekanizmaların inhibitör dengeler lehinde değişmesi ile ortaya çıktığı söylenebilir. Sonuç olarak; etkileşim sonucunda VPA'nın SNP ile etkisinin artması ve L-NAME ile etkisinin azalması, bu ajanın epileptiform aktivite üzerindeki inhibitör etkisine NO'nun aracılık edebileceğini düşündürmektedir.

5.5. Deneysel Epilepside NO ve TPM etkileşimi sonuçları ve tartışılması

Literatürde penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde NO sisteminin TPM ile etkileşimini inceleyen çalışma mevcut değildir. Ayrıca TPM'in antikonvulsan etkisinin penisilin modeli deneysel epilepside etkilerini inceleyen bir çalışma yoktur. Literatürde TPM'in antikonvulsan aktivitesinin NO sistemi ile etkileşiminin incelendiği tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada Luszczi ve ark. (2006) maksimal elektroşok modelinde NG-nitro-L-arginin'in (L-NA) yeni nesil antiepileptik ilaçlarla etkileşimini incelediler. Felbamat, lamotrijin, oxkarbazepin ve TPM'in dahil edildiği bu çalışmada L-NA (40 mg/kg, i.p.) uygulaması ile bu ilaçların hiçbirinin antikonvulsan aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığını tespit etmişler. Ancak bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızda bulduğumuz veriler ile uyumlu değildir.

5.5.1. NO eksikliğinde TPM'in epileptiform aktiviteye etkisi : L-NAME + TPM grubunun sonuçları

L-NAME + 50 mg/kg TPM grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epileptiform aktivite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermedi. TPM'in tek başına uygulandığında epileptiform aktiviteyi 150. dakikadan itibaren azalttığını dikkate aldığımızda L-NAME'in TPM'in epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkisini ortadan kaldırdığı görülmektedir.

5.5.2. NO artışında TPM'in epileptiform aktiviteye etkisi : SNP + TPM grubunun sonuçları

SNP + 50 mg/kg TPM grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 60. dakikadan itibaren epileptiform aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttı. TPM'in tek başına uygulandığında epileptiform aktiviteyi 150. dakikadan itibaren azalttığını

dikkate aldığımızda, SNP'nin TPM'in epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkisini arttırdığını görüyoruz.

TPM'in antiepileptik etkinliğini Na⁺ kanallarının blokajı ve GABA'erjik sistemlerin aktivasyonu ile gerçekleştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Rustembegovic ve ark., 2002). Bu durum TPM'in VPA ile benzer mekanizmalarla epileptiform aktiviteyi inihibe edebileceğini göstermektedir. VPA'nın NO sistemi ile etkileşiminin ortaya çıkardığı sonuçlar TPM için de kısmen geçerlidir. Ancak farklılık; VPA'nın aktivitesi L-NAME ile inihibe olduğu halde tamamen ortadan kalkmamışken TPM'in aktivitesinin kaybolmuş olmasıdır. Bu durum TPM'in VPAdan farklı bir başka mekanizma ile epileptiform aktivite üzerinde inhibisyon yapabileceğini göstermektedir. Bu mekanizmanın L-NAME ile ilişkili olduğunun sunulan çalışma ile ortaya konması konuda daha ileri araştırmaların yapılması gerektiğini göstermektedir. Oysa TPM'in SNP ile etkileşimi sonucunda VPA ile arasında fark bulunmamıştır. VPA ile TPM'in etki mekanizmaları arasındaki farklılığı ortaya koyabilecek çalışmaların L-NAME üzerinden yürütülmesi sunulan çalışmanın ortaya çıkardığı bir sonuçtur.

5.6. Deneysel Epilepside NO ve GBP etkileşimi sonuçları ve tartışılması

Literatürde penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde NO sisteminin GBP ile etkileşimini inceleyen çalışma mevcut değildir. Ayrıca GBP'nin antikonvulsan etkisinin penisilin modeli deneysel epilepside etkilerini inceleyen bir çalışmada yoktur. GBP'nin NO sistemi ile etkileşiminin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Luszczi ve ark. (2007) pentilentetrazol (PTZ) modelinde NG-nitro-L-arginin'in (L-NA) yeni nesil antiepileptik ilaçlarla etkileşimini incelediler. GBP, tiagabin, vigabatrin ve oxkarbazepinin dahil edildiği bu çalışmada L-NA (40 mg/kg, i.p.) oxkarbazepin ve vigabatrinin antikonvulsan etkinliğini azaltırken, GBP ve tiagabinin antikonvulsan etkinliği üzerinde herhangi bir değişiklik yapmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları bulduğumuz veriler ile uyumlu değildir. Rajasekaran ve ark. (2003) pikrotoksin ile indüklenen epilepside GBP, diazepam ve fenobarbitalin NO sistemi ile etkileşimini araştırmışlar ve nNOS inhibitörü olan 7-nitroindazolün bu ajanların antikonvulsan etkisini arttırdığını bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonuçları, sunulan çalışmada elde edilen sonuçları yorumlamak için yetersizdir. Çünkü kullandığımız NOS inhibitörünün selektif olmaması nedeniyle sonuçların farklı olması kaçınılmazdır.

5.6.1. NO eksikliğinde GBP'nin epileptiform aktiviteye etkisi : L-NAME + GBP grubunun sonuçları

L-NAME + 50 mg/kg GBP grubu, kontrol grubuna göre epileptiform aktivite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. GBP'nin tek başına epileptiform aktiviteyi 80. dakikadan itibaren azaltması dikkate alındığında, L-NAME'in GBP'nin epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkisini ortadan kaldırdığı görülmektedir.

5.6.2. NO artışında GBP'nin epileptiform aktiviteye etkisi : SNP + GBP grubunun sonuçları

SNP + 50 mg/kg GBP grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 80. dakikadan itibaren epileptiform aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttı. GBP'nin tek başına uygulandığında epileptiform aktiviteyi 80. dakikadan itibaren azalttığını dikkate aldığımızda SNP'nin GBP'nin epileptiform aktivitedeki etkisinde değişiklik oluşturmadığını söyleyebiliriz. Ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark olmasa da SNP + GBP grubundaki spike frekansı sayısının sadece GBP grubundan daha az olduğu tespit edildi. Bu durumda zayıf bir agonist etkiden söz etmek mümkün olabilir.

GBP'nin antiepileptik etkinliğini; L-tipi kalsiyum kanalları üzerinden ve GABA sentezleyen enzim olan glutamik asit dekarboksilazı modüle ederek, dolayısıyla GABA miktarını arttırarak gösterdiği düşünülmektedir (Gee ve ark., 1996). Benzer mekanizmalar üzerinden etki gösteren VPA ve TPM'den farklı olarak GBP'nin epileptiform aktiviteyi inhibe edici etkisine SNP'nin bir katkısı olmamıştır. Ancak L-NAME diğer 2 ajanda olduğu gibi GBP'de de epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkiyi inhibe etmiştir. Halen etki mekanizması konusunda pek çok soru işareti olan GBP'nin VPA ve TPM ile ortak yollardan inhibe olurken farklı yollardan aktive olabileceği sonucuna ulaşılabilir.

5.7. NO sisteminin; VPA, TPM ve GBP'e etkisinin toplu olarak özeti

Etkileşim grubunda elde ettiğimiz sonuçları toplu halde gözden geçirecek olursak;

- L-NAME + VPA : Epileptiform aktiviteyi azaltıcı etki zayıfladı
- SNP + VPA : Epileptiform aktiviteyi azaltıcı etki arttı

- L-NAME + TPM : Epileptiform aktiviteyi azaltıcı etki kayboldu
- SNP + TPM : Epileptiform aktiviteyi azaltıcı etki arttı

- L-NAME + GBP : Epileptiform aktiviteyi azaltıcı etki kayboldu
- SNP + GBP : Epileptiform aktiviteyi azaltıcı etki değişmedi

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- VPA, TPM ve GBP, penisilin ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde epileptiform aktiviteyi inhibe edici etki gösterdiler.
- L-NAME; penisilin ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde epileptiform aktiviteyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak değiştirmedir
- SNP; penisilin ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde epileptiform aktiviteyi azalttı
- L-NAME; farklı oranlarda olmakla beraber, tüm ilaçların penisilin ile oluşturulmuş epilepsi modelinde epileptiform aktiviteyi inhibe edici etkilerini azalttı.
- SNP; VPA ve TPM'in epileptiform aktiviteyi inhibe edici etkilerini arttırırken, GBP'nin etkisini değiştirmedir.
- Son iki madde gösteriyor ki; Penisilin modeli deneysel epilepside, VPA, TPM ve GBP'nin epileptiform aktiviteye olan etkilerini NO sistemi büyük oranda etkilemektedir.

Literatürde, penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, NO sisteminin; VPA, TPM ve GBP ile etkileşimini inceleyen çalışmalar mevcut değildir. Bu nedenle sunulan çalışma pek çok yönden bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Böylece uzun yıllardır klinisyenler tarafından reçete edilmesine ve milyonlarca insan tarafından kullanılmasına rağmen bilim dünyası tarafından etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış bu ilaçların birbirine benzer ve farklı yönlerinin ortaya konulmuş olması önemlidir. Sonuç olarak bu çalışma, NO sisteminin bu ilaçların epileptik aktiviteyi düzenlemesinde rol alabileceğini göstermektedir. Bütün bunların öğrenilebilmesi için daha ileri biyokimyasal ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Alonso-Deflorida, F. & Delgado, J. M. (1958). Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of amygdala. *Am J Physiol*, **193**, 223-229.
- Adkison KD, Shen DD (1996). Uptake of valproic acid into rat brain is mediated by a medium-chain fatty acid transporter. *J.Pharmacol.Exp.*; **276**:189-200.
- Amano K, Hamada K, Yagi K, Seino M. (1998). Antiepileptic effect of topiramate on amygdaloid kindling rats. *Epilepsy Res.* Jul; **31** (2) : 123-8.
- Anderson, G. D. (1998). A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother*, **32**, 554-563.
- Andreassi, J. L. (2000). *Psychophysiology Human Behavior and Physiological Response*, 4 ed. Lawrence Erlbaum Associates.
- Andrew, R. (1991). The nature of behavioural lateralization in the chick, *Neural and Behavioural Plasticity: The Use of the Chick as a Model*, pp. 536-554. oxford: Oxford University Press.
- Annegers, J. F.; Rocca, W. A. & Hauser, W. A. (1996). *Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project*. Mayo Clin Proc, **71**, 570-575.

Araujo, M. & Welch, W. J. (2006). Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, **15**, 72-77.

Association, A. P. (2002). Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, **159**.

Ayyildiz, M., Yildirim, M. & Agar, E. (2006). The effect of leptin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Research Bulletin* **68**(2006)374–378

Ayyildiz, M., Yildirim, M. & Agar, 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.;Del Duca, C. & Nistico, G. (1993). Inhibition by N omega-nitro-L-arginine methyl ester of the electrocortical arousal response in rats. *Br J Pharmacol*, **108**, 858-860.

Bagetta, G.;Iannone, M.;Palma, E.;Rodino, P.;Granato, T. & Nistico, 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.

Bagetta, G.;Iannone, M.;Scorsa, A. M. & Nistico, G. (1992). Tacrine-induced seizures and brain damage in LiCl-treated rats can be prevented by N omega-nitro-L-arginine methyl ester. *Eur J Pharmacol*, **213**, 301-304.

Bağırıcı, F. & Bostancı, M. (2001). Kalsiyum kanal blokerleri ve deneysel epilepsi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, **18**, 135-149.

Baillie, T., Sheffels, PR valproic acid:chemistry and biotransformation, *Antiepileptic drugs*, pp. 589-604.

Barnes, G. L., Jr.;Mariani, B. D. & Tuan, R. S. (1996). Valproic acid-induced somite teratogenesis in the chick embryo: relationship with Pax-1 gene expression. *Teratology*, **54**, 93-102.

Barr, M., Kiernan JC (1988). *The human nervous system*: lippincott company.

Basar, E.;Basar-Eroglu, C.;Karakas, S. & Schurmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol*, **39**, 241-248.

Bentz, B. G.;Simmons, R. L.;Haines, G. K., 3rd & Radosevich, J. A. (2000). The yin and yang of nitric oxide: reflections on the physiology and pathophysiology of NO. *Head Neck*, **22**, 71-83.

Berger, H. (1929). *Über das Elektroenkephalogramm des Menschen*. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, **87**, 527-570.

Biziere, K. & Chambon, J. P. (1987). [Animal models of epilepsy and experimental seizures]. *Rev Neurol (Paris)*, **143**, 329-340.

- Bo, G. P.;Fonzari, M.;Scotto, P. A. & Benassi, E. (1984). Parenteral penicillin epilepsy: tolerance to subsequent treatments. *Exp Neurol*, **85**, 229-232.
- Bojic, U.;Ehlers, K.;Ellerbeck, U.;Bacon, C. L.;O'Driscoll, E.;O'Connell, C.;Berezin, V.;Kawa, A.;Lepekhn, E.;Bock, E.;Regan, C. M. & Nau, H. (1998). Studies on the teratogen pharmacophore of valproic acid analogues: evidence of interactions at a hydrophobic centre. *Eur J Pharmacol*, **354**, 289-299.
- Bormann, J. & Feigenspan, A. (1995). GABAC receptors. *Trends Neurosci*, **18**, 515-519.
- Borowicz K., Sobieszek G., Luszczki J (2007). Interactions between zonisamide and conventional antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock test model. *European Neuropsychopharmacology* **17**, 265 – 272.
- Brailowsky, S.;Kunimoto, M.;Menini, C.;Silva-Barrat, C.;Riche, D. & Naquet, R. (1988). The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Res*, **442**, 175-179.
- Brailowsky, S.;Menini, C.;Silva-Barrat, C. & Naquet, R. (1987). Epileptogenic gamma-aminobutyric acid-withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusion in baboons. *Neurosci Lett*, **74**, 75-80.
- Bronte, V. & Zanovello, P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol*, **5**, 641-654.

- Buisson, A.;Lakhmeche, N.;Verrecchia, C.;Plotkine, M. & Boulu, R. G. (1993). Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport*, **4**, 444-446.
- Burton, B. (1882). On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *Am Chem J*, **3**, 385-395.
- Campbell, A. M. & Holmes, O. (1984). Bicuculline epileptogenesis in the rat. *Brain Res*, **323**, 239-246.
- Capocchi G., Balducci A., Cecconi M., Pell M.A., Picchiarelli A., Silvestrelli G., Zampolini M. (1998). Valproate-induced epileptic tonic status. *Seizure* 237-241.
- Carraz, G.;Darbon;Lebreton, S. & Beriel, H. (1964). [Pharmacodynamic Properties Of 2,2-Dipropylacetic Acid And Its Derivatives. 4th Report: 2,2-Dipropylacetamide.]. *Therapie*, **19**, 468-476.
- Carrea, R. & Lanari, A. (1962). Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science*, **137**, 342-343.
- Chapman, P. F.;Atkins, C. M.;Allen, M. T.;Haley, J. E. & Steinmetz, J. E. (1992). Inhibition of nitric oxide synthesis impairs two different forms of learning. *Neuroreport*, **3**, 567-570.

- Chartrain, N. A.;Geller, D. A.;Koty, P. P.;Sitrin, N. F.;Nussler, A. K.;Hoffman, E. P.;Billiar, T. R.;Hutchinson, N. I. & Mudgett, J. S. (1994). Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem*, **269**, 6765-6772.
- Chen, R. C.;Huang, Y. H. & How, S. W. (1986). Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp Neurol*, **92**, 533-540.
- Chengappa, K. N.;Rathore, D.;Levine, J.;Atzert, R.;Solai, L.;Parepally, H.;Levin, H.;Moffa, N.;Delaney, J. & Brar, J. S. (1999). Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord*, **1**, 42-53.
- Chusid, J. G. & Kopeloff, L. M. (1962). Epileptogenic effects of pure metals implanted in motor cortex of monkeys. *J Appl Physiol*, **17**, 697-700.
- Cockerell, O. C.;Eckle, I.;Goodridge, D. M.;Sander, J. W. & Shorvon, S. D. (1995). Epilepsy in a population of 6000 re-examined: secular trends in first attendance rates, prevalence, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **58**, 570-576.
- Cockerell, O. C.;Johnson, A. L.;Sander, J. W.;Hart, Y. M. & Shorvon, S. D. (1995). Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet*, **346**, 140-144.
- Cockerell, O. C.;Sander, J. W. & Shorvon, S. D. (1995). Remission of epilepsy. The NGPS. National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet*, **346**, 1228.

- Coenen, A. M. & Van Luijtelaar, E. L. (1987). The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res*, **1**, 297-301.
- Collins, T. L.;Petroff, O. A. & Mattson, R. H. (2000). A comparison of four new antiepileptic medications. *Seizure*, **9**, 291-293.
- Daniels, J. C. & Spehlmann, R. (1973). The convulsant effect of topically applied atropine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **34**, 83-87.
- De Boer T, Stoof JC, Van Duijn H. (1982). The effects of convulsant and anticonvulsant drugs on the release of radiolabeled GABA, glutamate, noradrenaline, serotonin and acetylcholine from rat cortical slices. *Brain Res*. Dec 16;**253**(1-2):153-60.
- De Sarro, G.;Di Paola, E. D.;De Sarro, A. & Vidal, M. J. (1993). L-arginine potentiates excitatory amino acid-induced seizures elicited in the deep prepiriform cortex. *Eur J Pharmacol*, **230**, 151-158.
- De Sarro G., Spagnolo C., Gareri P., Gallelli L., De Sarro A. (1998). Gabapentin potentiates the antiseizure activity of certain anticonvulsants in DBA2 mice. *European Journal of Pharmacology* 349; 179–185.
- Del-Bel, E. A.;Oliveira, P. R.;Oliveira, J. A.;Mishra, P. K.;Jobe, P. C. & Garcia-Cairasco, N. (1997). Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models. *Braz J Med Biol Res*, **30**, 971-979.

Demeyer, W. (1998). *MNS Neuroanatomy*, 2 ed. Williams and Wilkins.

Diane C. Lagace , W. Timothy O'Brien , Nadia Gurvich , Mark W. Nachtigal , Peter S. Klein (2004). Valproic acid: how it works. Or not. *Clinical Neuroscience Research* **4** 215–225.

Dichter MA. (1994). Emerging insights into mechanisms of epilepsy: implications for new antiepileptic drug development. *Epilepsia*, **35** Suppl 4:S51-7.

Dittman, J. S. & Regehr, W. G. (1996). Contributions of calcium-dependent and calcium-independent mechanisms to presynaptic inhibition at a cerebellar synapse. *J Neurosci*, **16**, 1623-1633.

Domann R, Uhlig S, Dorn T, Witte OW (1991). Participation of interneurons in penicillin-induced epileptic discharges. *Exp Brain Res*. **83**(3):683-6.

Donaldson, J.;St Pierre, T.;Minnich, J. & Barbeau, A. (1971). Seizures in rats associated with divalent cation inhibition of NA + -K + -ATP'ase. *Can J Biochem*, **49**, 1217-1224.

Dougherty, J. A. & Rhoney, D. H. (2001). Gabapentin: a unique anti-epileptic agent. *Neurol Res*, **23**, 821-829.

Dragić S. (1992). Effects of sodium valproate in a model of penicillin epilepsy in rats. *Vojnosanit Pregl*. Nov-Dec; **49**(6) : 563-6.

- Dwyer, M. A.;Bredt, D. S. & Snyder, S. H. (1991). Nitric oxide synthase: irreversible inhibition by L-NG-nitroarginine in brain in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, **176**, 1136-1141.
- Elmer, E.;Kokaia, M.;Kokaia, Z.;Ferencz, I. & Lindvall, O. (1996). Delayed kindling development after rapidly recurring seizures: relation to mossy fiber sprouting and neurotrophin, GAP-43 and dynorphin gene expression. *Brain Res*, **712**, 19-34.
- Erkoçak, A. (1984). *Sinir Sistemi, Özel Histoloji*, pp. 230-240. İzmir.
- Faingold, C. L. & Browning, R. A. (1987). Mechanisms of anticonvulsant drug action. I. Drugs primarily used for generalized tonic-clonic and partial epilepsies. *Eur J Pediatr*, **146**, 2-7.
- Faingold, C. L. & Browning, R. A. (1987). Mechanisms of anticonvulsant drug action. II. Drugs primarily used for absence epilepsy. *Eur J Pediatr*, **146**, 8-14.
- Feigenspan, A. & Bormann, J. (1994). Differential pharmacology of GABAA and GABAC receptors on rat retinal bipolar cells. *Eur J Pharmacol*, **288**, 97-104.
- Ferguson, J. H. & Jasper, H. H. (1971). Laminar DC studies of acetylcholine-activated epileptiform discharge in cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **30**, 377-390.

- Fisher, R. S. (1989). Animal models of the epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev*, **14**, 245-278.
- Fisher, R. S. & Prince, D. A. (1977). Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. I. Electroencephalographic features. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **42**, 608-624.
- Freed, W. J. (1985). Selective inhibition of homocysteine-induced seizures by glutamic acid diethyl ester and other glutamate esters. *Epilepsia*, **26**, 30-36.
- Freitas R.M., Sousa F.C.F., Viana G.S.B., Fonteles M.M.F. (2006). Effect of gabaergic, glutamatergic, antipsychotic and antidepressant drugs on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neuroscience Letters* **408**; 79–83.
- French, J. A.;Kanner, A. M.;Bautista, J.;Abou-Khalil, B.;Browne, T.;Harden, C. L.;Theodore, W. H.;Bazil, C.;Stern, J.;Schachter, S. C.;Bergen, D.;Hirtz, D.;Montouris, G. D.;Nespeca, M.;Gidal, B.;Marks, W. J., Jr.;Turk, W. R.;Fischer, J. H.;Bourgeois, B.;Wilner, A.;Faught, R. E., Jr.;Sachdeo, R. C.;Beydoun, A. & Glauser, T. A. (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, **62**, 1261-1273.
- Gahwiler, B. H. & Brown, D. A. (1985). GABA_B-receptor-activated K⁺ current in voltage-clamped CA3 pyramidal cells in hippocampal cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **82**, 1558-1562.

- Gardner, L., Hiatt, LH (2001). *Nervous Tissue, color Textbook of Histology*, pp. 183-199. W.B. Saunders Company.
- Gee, N.S., Brown, J.P., Dissanayake, V.U.K., Offord, J.; Thurlow, R.; Woodruff, G.N (1996). The novel anticonvulsant drug, gabapentin (neurontin), binds to the 2 subunit of a calcium channel. *J. Biol. Chem*, **271**, 5768-5776.
- Gloor, P. & Fariello, R. G. (1988). Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci*, **11**, 63-68.
- Grooms, S. Y. & Jones, L. S. (1994). Hippocampal in vitro kindling is not blocked by nitric oxide synthase inhibitors. *Neuroreport*, **5**, 1102-1104.
- Gross, P. M.;Weaver, D. F.;Bowers, R. J.;Nag, S.;Ho, L. T.;Pang, J. J. & Espinosa, F. J. (1994). Neurotoxicity in conscious rats following intraventricular SNAP, a nitric oxide donor. *Neuropharmacology*, **33**, 915-927.
- Guimaraes, F. S.;de Aguiar, J. C.;Del Bel, E. A. & Ballejo, G. (1994). Anxiolytic effect of nitric oxide synthase inhibitors microinjected into the dorsal central grey. *Neuroreport*, **5**, 1929-1932.
- Haberny, K. A.;Pou, S. & Eccles, C. U. (1992). Potentiation of quinolinate-induced hippocampal lesions by inhibition of NO synthesis. *Neurosci Lett*, **146**, 187-190.

- Hanna, G. R. & Stalmaster, R. M. (1973). Cortical epileptic lesions produced by freezing. *Neurology*, **23**, 918-925.
- Hauser, W. A. (1990). Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology*, **40**, 9-13.
- Hauser, W. A.; Annegers, J. F. & Kurland, L. T. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*, **32**, 429-445.
- Hauser, W. A.; Annegers, J. F. & Kurland, L. T. (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, **34**, 453-468.
- Heavner, J. E.; Shi, B. & Pitkanen, M. (1995). Effects of nitric oxide synthesis inhibition with or without nitric oxide inhalation on responses to systemic cocaine administration in rats. *Life Sci*, **57**, 715-728.
- Herberg, L. J.; Grottick, A. & Rose, I. C. (1995). Nitric oxide synthesis, epileptic seizures and kindling. *Psychopharmacology (Berl)*, **119**, 115-123.
- Homayoun, H.; Khavandgar, S.; Namiranian, K.; Gaskari, S. A. & Dehpour, A. R. (2002). The role of nitric oxide in anticonvulsant and proconvulsant effects of morphine in mice. *Epilepsy Res*, **48**, 33-41.
- Hunter, J. & Jasper, H. (1949). Effects of thalamic stimulation in unanesthetized animals. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, **1**, 305-324.

- Hurd, R. W.;Hammond, E. J. & Wilder, B. J. (1981). Homocysteine induced convulsions: enhancement by vitamin B6 and inhibition by hydrazine. *Brain Res*, **209**, 250-254.
- Isojarvi, J. I.;Laatikainen, T. J.;Knip, M.;Pakarinen, A. J.;Juntunen, K. T. & Myllyla, V. (1996). Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*, **39**, 579-584.
- Itzhak, Y. (1993). Nitric oxide (NO) synthase inhibitors abolish cocaine-induced toxicity in mice. *Neuropharmacology*, **32**, 1069-1070.
- Izumi, Y.;Benz, A. M.;Clifford, D. B. & Zorumski, C. F. (1992). Nitric oxide inhibitors attenuate N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett*, **135**, 227-230.
- Jayakumar AR, Paul V (1999). Effects of L-arginine on picrotoxin-induced increase in brain ammonia concentrations and convulsions in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. Oct;**43**(4):479-85.
- Jelenković A, Jovanović M, Ninković M, Maksimović M, Bokonjić D, Bosković B (1998). Pentylenetetrazol induced seizures are age and dose dependent. *International Journal of Psychophysiology*, **30**,(1-2),130.
- Johannessen, C. U. & Johannessen, S. I. (2003). Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev*, **9**, 199-216.

- Juan C. Piña-Crespo, Nelson L. Daló (2006). Activity of common anticonvulsant drugs on spinal seizure-induced by sudden cooling. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* **30**; 1202–1208.
- Kelly, K. M. (1998). Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology*, **38**, 139-144.
- Ketter, T. A.; Post, R. M. & Theodore, W. H. (1999). Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*, **53**, S53-67.
- Klitgaard H., Matagne A., Grimee R. (2003). Electrophysiological, neurochemical and regional effects of levetiracetam in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Seizure*; **12**: 92–100.
- Kopeloff, L. M. (1960). Experimental epilepsy in the mouse. *Proc Soc Exp Biol Med*, **104**, 500-504.
- Koulen, P.; Brandstatter, J. H.; Enz, R.; Bormann, J. & Wassle, H. (1998). Synaptic clustering of GABA(C) receptor rho-subunits in the rat retina. *Eur J Neurosci*, **10**, 115-127.
- Kryzhanovskii G.N., Karpova M.N., Abramova E.M., Abrosimov I. (1992). The antiepileptic effects of sodium valproate and the calcium antagonist riodipine

when used jointly in a model of focal penicillin-induced epileptic activity. *Biull Eksp Biol Med.* Oct ; 114 (10) : 369-70.

Kudin, A. P.;Debska-Vielhaber, G.;Vielhaber, S.;Elger, C. E. & Kunz, W. S. (2004). The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy. *Epilepsia*, **45**, 1478-1487.

Laird II, H. & Jobe, P. (1987). The genetically epilepsy-prone rat, *Neurotransmitters and Epilepsy*, pp. 57-94. Clifton: Humana Press.

Langtry, H. D.;Gillis, J. C. & Davis, R. (1997). Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs*, **54**, 752-773.

LaRoche, S. M. & Helmers, S. L. (2004). The new antiepileptic drugs: scientific review. *Jama*, **291**, 605-614.

Lebreton, S.;Carraz, G.;Behriel, H. & Meunier, H. (1964). [Pharmacodynamic Properties Of 2,2-Dipropylacetic Acid. Iii.]. *Therapie*, **19**, 457-467.

Lebreton, S.;Carraz, G.;Meunier, H. & Beriel, H. (1964). Pharmacodynamic Properties Of 2,2-Dipropylacetic Acid. 2d Report On Its Anti-Epileptic Properties. *Therapie*, **19**, 451-456.

Levy, R. H. & Koch, K. M. (1982). Drug interactions with valproic acid. *Drugs*, **24**, 543-556.

- Lindgren, C. A. & Laird, M. V. (1994). Nitroprusside inhibits neurotransmitter release at the frog neuromuscular junction. *Neuroreport*, **5**, 2205-2208.
- Lipton, S. A. (1993). Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends Neurosci*, **16**, 527-532.
- Loiseau, H.;Averet, N.;Arrigoni, E. & Cohadon, F. (1987). The early phase of cryogenic lesions: an experimental model of seizures updated. *Epilepsia*, **28**, 251-258.
- Loscher, W. (1978). Serum protein binding and pharmacokinetics of valproate in man, dog, rat and mouse. *J Pharmacol Exp Ther*, **204**, 255-261.
- Loscher, W. (1999). Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol*, **58**, 31-59.
- Loscher, W. (2002). Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*, **16**, 669-694.
- Loscher, 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.

- Luchowska E., Luchowski P., Wielosz M., Kleinrok Z. (2002). Propranolol and metoprolol enhance the anticonvulsant action of valproate and diazepam against maximal electroshock. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **71** 223–231.
- Luszczki, J. J.;Czuczwar, M.;Gawlik, P.;Sawiniec-Pozniak, G.;Czuczwar, K. & Czuczwar, S. J. (2006). 7-Nitroindazole potentiates the anticonvulsant action of some second-generation antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *J Neural Transm*, **113**, 1157-1168.
- Luszczki, J. J.;Czuczwar, M.;Gawlik, P.;Sawiniec-Pozniak, G.;Czuczwar, K.;Sawicka, K. M.;Dudra-Jastrzebska, M. & Czuczwar, S. J. (2006). Influence of NG-nitro-L-arginine on the anticonvulsant and acute adverse effects of some newer antiepileptic drugs in the maximal electroshock-induced seizures and chimney test in mice. *Pharmacol Rep*, **58**, 955-960.
- Luszczki JJ, Szadkowski M, Czuczwar SJ (2007). Effect of N(G)-nitro-L-arginine on the anticonvulsant action of four second-generation antiepileptic drugs in pentetrazole-induced clonic seizures in mice. *Pharmacol Rep*. Jul-Aug;**59**(4):467-73.
- Maggio, R.;Fumagalli, F.;Donati, E.;Barbier, P.;Racagni, G.;Corsini, G. U. & Riva, M. (1995). Inhibition of nitric oxide synthase dramatically potentiates seizures induced by kainic acid and pilocarpine in rats. *Brain Res*, **679**, 184-187.
- Marangoz, C. (1996). Nitrik oksit ve deneysel epilepsi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, **13**, 165-183.

- Marangoz, C.;Ayyildiz, M. & Agar, E. (1994). Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuroreport*, **5**, 2454-2456.
- Marcus, E. M. & Watson, C. W. (1968). Symmetrical epileptogenic foci in monkey cerebral cortex. Mechanisms of interaction and regional variations in capacity for synchronous discharges. *Arch Neurol*, **19**, 99-116.
- Marras, R. A.;Martins, A. P.;Del Bel, E. A. & Guimaraes, F. S. (1995). L-NOARG, an inhibitor of nitric oxide synthase, induces catalepsy in mice. *Neuroreport*, **7**, 158-160.
- Marsden, P. A.;Heng, H. H.;Scherer, S. W.;Stewart, R. J.;Hall, A. V.;Shi, X. M.;Tsui, L. C. & Schappert, K. T. (1993). Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem*, **268**, 17478-17488.
- McCormick, D. A.;Connors, B. W.;Lighthall, J. W. & Prince, D. A. (1985). Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurophysiol*, **54**, 782-806.
- McIntyre, D. C.;Stokes, K. A. & Edson, N. (1986). Status epilepticus following stimulation of a kindled hippocampal focus in intact and commissurotomized rats. *Exp Neurol*, **94**, 554-570.

- Meldrum, B. (1984). GABAergic agents as anticonvulsants in baboons with photosensitive epilepsy. *Neurosci Lett*, **47**, 345-349.
- Meunier, H.;Carraz, G.;Neunier, Y.;Eymard, P. & Aimard, M. (1963). Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid. *Therapie*, **18**, 435-438.
- Mihic, S. J. & Harris, R. A. (1997). GABA and the GABAA receptor. *Alcohol Health Res World*, **21**, 127-131.
- Mollace, V.;Bagetta, G. & Nistico, G. (1991). Evidence that L-arginine possesses proconvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuroreport*, **2**, 269-272.
- Moncada, S.;Palmer, R. M. & Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, **43**, 109-142.
- Morley, J. E. & Flood, J. F. (1991). Evidence that nitric oxide modulates food intake in mice. *Life Sci*, **49**, 707-711.
- Mulsch, A.;Busse, R.;Mordvintcev, P. I.;Vanin, A. F.;Nielsen, E. O.;Scheel-Kruger, J. & Olesen, S. P. (1994). Nitric oxide promotes seizure activity in kainate-treated rats. *Neuroreport*, **5**, 2325-2328.
- Nakamura, T. A.;Yamada, K.;Hasegawa, T. & Nabeshima, T. (1995). Possible involvement of nitric oxide in quinolinic acid-induced convulsion in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, **51**, 309-312.

- Nathan, C. (1992). Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *Faseb J*, **6**, 3051-3064.
- Nau, H. (1994). Valproic acid-induced neural tube defects. *Ciba Found Symp*, **181**, 144-152; discussion 152-160.
- Newberry, N. R. & Nicoll, R. A. (1984). Direct hyperpolarizing action of baclofen on hippocampal pyramidal cells. *Nature*, **308**, 450-452.
- Noebels, J. L. & Sidman, R. L. (1979). Inherited epilepsy: spike-wave and focal motor seizures in the mutant mouse tottering. *Science*, **204**, 1334-1336.
- O'Donnell T, Rotzinger S, Ulrich M, Hanstock CC, Nakashima TT, Silverstone PH (2003). Effects of chronic lithium and sodium valproate on concentrations of brain amino acids. *Eur Neuropsychopharmacol*; **13**:220–7.
- Osonoe, K.;Mori, N.;Suzuki, K. & Osonoe, M. (1994). Antiepileptic effects of inhibitors of nitric oxide synthase examined in pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *Brain Res*, **663**, 338-340.
- Palmer, C., Pope, HG Jr (2000). Antiepileptic drugs, Vol. 2, *New Oxford Textbook of Psychiatry*, pp. 1326-1333. Oxford University Press.

- Pape, H. C. & Mager, R. (1992). Nitric oxide controls oscillatory activity in thalamocortical neurons. *Neuron*, **9**, 441-448.
- Paul, V. & Ekambaram, P. (2005). Effects of sodium nitroprusside, a nitric oxide donor, on gamma-aminobutyric acid concentration in the brain and on picrotoxin-induced convulsions in combination with phenobarbitone in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, **80**, 363-370.
- Paulsen, D. (2000). *Nerve Tissue, Histology and Cell Biology*, pp. 97-112. McGraw Hill.
- Penix, L. P.; Davis, W. & Subramaniam, S. (1994). Inhibition of NO synthase increases the severity of kainic acid-induced seizures in rodents. *Epilepsy Res*, **18**, 177-184.
- Pereira de Vasconcelos, A.; Baldwin, R. A. & Wasterlain, C. G. (1995). Nitric oxide mediates the increase in local cerebral blood flow during focal seizures. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **92**, 3175-3179.
- Perucca, E. (1997). A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res*, **35**, 241-256.
- Piredda, S. & Gale, K. (1986). Role of excitatory amino acid transmission in the genesis of seizures elicited from the deep prepiriform cortex. *Brain Res*, **377**, 205-210.

Prince, D. & Farrell, D. (1969). "Centrencephalic" spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. *Neurology*, **19**, 309-310.

Privitera, M.; Fincham, R.; Penry, J.; Reife, R.; Kramer, L.; Pledger, G. & Karim, R. (1996). Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology*, **46**, 1678-1683.

Privitera, M. D. (1997). Topiramate: a new antiepileptic drug. *Ann Pharmacother*, **31**, 1164-1173.

Przegalinski, E.; Baran, L. & Siwanowicz, J. (1994). The role of nitric oxide in the kainate-induced seizures in mice. *Neurosci Lett*, **170**, 74-76.

Przewlocka, B.; Turchan, J.; Machelska, H.; Labuz, D. & Lason, W. (1996). Nitric oxide synthase inhibitor L-NAME prevents amphetamine-induced prodynorphin gene expression in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **20**, 1229-1237.

Rajasekaran, K.; Jayakumar, R. & Venkatachalam, K. (2003). Increased neuronal nitric oxide synthase (nNOS) activity triggers picrotoxin-induced seizures in rats and evidence for participation of nNOS mechanism in the action of antiepileptic drugs. *Brain Res*, **979**, 85-97.

Reissmuller E., Ebert U., Loscher W (2000). Anticonvulsant Efficacy of Topiramate in Phenytoin-Resistant Kindled Rats. *Epilepsia*, 41(4) : 372-379.

- Remler, M. P. & Marcussen, W. H. (1986). Systemic focal epileptogenesis. *Epilepsia*, **27**, 35-42.
- Ribak CE, Harris AB, Vaughn JE, Roberts E (1979). Inhibitory, GABAergic nerve terminals decrease at sites of focal epilepsy. *Science* **205**(4402):211-4.
- Ribak, C., Vol. (1991). Epilepsy and the cortex: Anatomy, Vol. 9, *Cerebral Cortex*, edited by A. Peters, pp. 427-483. New York: Plenum.
- Rigaud-Monnet, A. S.;Pinard, E.;Borredon, J. & Seylaz, J. (1994). Blockade of nitric oxide synthesis inhibits hippocampal hyperemia in kainic acid-induced seizures. *J Cereb Blood Flow Metab*, **14**, 581-590.
- Robert, E. & Guibaud, P. (1982). Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*, **2**, 937.
- Roberts, J. D., Jr.;Fineman, J. R.;Morin, F. C., 3rd;Shaul, P. W.;Rimar, S.;Schreiber, M. D.;Polin, R. A.;Zwass, M. S.;Zayek, M. M.;Gross, I.;Heymann, M. A. & Zapol, W. M. (1997). Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med*, **336**, 605-610.
- Rock, D. M.;Kelly, K. M. & Macdonald, R. L. (1993). Gabapentin actions on ligand- and voltage-gated responses in cultured rodent neurons. *Epilepsy Res*, **16**, 89-98.

Rondouin, G.;Lerner-Natoli, M.;Manzoni, O.;Lafon-Cazal, M. & Bockaert, J. (1992). A nitric oxide (NO) synthase inhibitor accelerates amygdala kindling. *Neuroreport*, **3**, 805-808.

Rosenfeld, W. E.;Sachdeo, R. C.;Faught, R. E. & Privitera, M. (1997). Long-term experience with topiramate as adjunctive therapy and as monotherapy in patients with partial onset seizures: retrospective survey of open-label treatment. *Epilepsia*, **38** Suppl 1, S34-36.

Ross, M., Wojciech, P (2003). *Nervous Tissue, Histology:A text and Atlas*, pp. 284-297. Lipincott Williams and wilkins.

Ross, M., Wojciech, P (2006). *Histology:A text and Atlas*. Lipincott Williams and wilkins.

Rundfeldt, C.;Koch, R.;Richter, A.;Mevissen, M.;Gerecke, U. & Loscher, W. (1995). Dose-dependent anticonvulsant and proconvulsant effects of nitric oxide synthase inhibitors on seizure threshold in a cortical stimulation model in rats. *Eur J Pharmacol*, **274**, 73-81.

Rustembegovic, A.;Sofic, E. & Kroyer, G. (2002). A pilot study of Topiramate (Topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. *Med Arh*, **56**, 211-212.

Sachs, G. S.;Printz, D. J.;Kahn, D. A.;Carpenter, D. & Docherty, J. P. (2000). The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med*, Spec No, 1-104.

Salas, E.;Amado, J. A.;Sanchez de Vega, M. J.;Poveda, J. J. & Berrazueta, J. R. (1997). Impaired vascular smooth muscle nitric oxide-dependent relaxation in human coronary arteries from "transplanted heart vasculopathy". *Arch Inst Cardiol Mex*, **67**, 11-16.

Salter, M.;Duffy, C. & Hazelwood, R. (1995). Determination of brain nitric oxide synthase inhibition in vivo: ex vivo assays of nitric oxide synthase can give incorrect results. *Neuropharmacology*, **34**, 327-334.

Sardo, P. & Ferraro, G. (2007). Modulatory effects of nitric oxide-active drugs on the anticonvulsant activity of lamotrigine in an experimental model of partial complex epilepsy in the rat. *BMC Neurosci*, **8**, 47.

Schmidt, R. F. (1989). *Integrative functions of the central nervous system*, Second edition ed. Berlin: Springer Werlag.

Schwartzkroin, P. A.;Turner, D. A.;Knowles, W. D. & Wyler, A. R. (1983). Studies of human and monkey "epileptic" neocortex in the in vitro slice preparation. *Ann Neurol*, **13**, 249-257.

Semba, J.; Sakai, M.; Miyoshi, R. & Kito, S. (1995). NG-monomethyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, increases extracellular GABA in the striatum of the freely moving rat. *Neuroreport*, **6**, 1426-1428.

Seyfried, T. N. & Glaser, G. H. (1985). A review of mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia*, **26**, 143-150.

Shneker, B. F. & Fountain, N. B. (2003). *Epilepsy*. Dis Mon, **49**, 426-478.

Shyamaladevi N., Jayakumar A. R., Sujatha R., Paul V., Subramanian E. H (2002). Evidence that nitric oxide production increases amino butyric acid permeability of blood-brain barrier. *Brain Research Bulletin*, Vol. 57, No. 2, pp. 231–236.

Snead, O. C., 3rd (1988). gamma-Hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia*, **29**, 361-368.

Snead, O. C., 3rd & Bearden, L. J. (1980). Anticonvulsants specific for petit mal antagonize epileptogenic effect of leucine enkephalin. *Science*, **210**, 1031-1033.

Solis, J. M. & Nicoll, R. A. (1992). Pharmacological characterization of GABAB-mediated responses in the CA1 region of the rat hippocampal slice. *J Neurosci*, **12**, 3466-3472.

Sovner, R. (1988). A clinically significant interaction between carbamazepine and valproic acid. *J Clin Psychopharmacol*, **8**, 448-449.

- Strata, F. & Cherubini, E. (1994). Transient expression of a novel type of GABA response in rat CA3 hippocampal neurones during development. *J Physiol*, **480** (Pt 3), 493-503.
- Susman, N. (2000). *Other Anticonvulsants*, Vol. 2, Comprehensive textbook of psychiatry, pp. 2299-2303. Philadelphia: lippincott wlliams and wilkins.
- Suzuki, J. (1976). Paroxysmal discharges in the electroencephalogram of the E1 mouse. *Experientia*, **32**, 336-338.
- Tan, U.;Marangoz, C. & Senyuva, F. (1977). Electrocorticographic effects of topically applied ouabain, epinephrine and bicuculline. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, **226**, 21-29.
- Tan, U.;Senyuva, F. & Marangoz, C. (1978). Electrocorticographic effects of topically applied scopolamine. *Epilepsia*, **19**, 223-232.
- Toda, N. & Herman, A. G. (2005). Gastrointestinal function regulation by nitrenergic efferent nerves. *Pharmacol Rev*, **57**, 315-338.
- Usunoff, G.;Atsev, E. & Tchavdarov, D. (1969). On the mechanisms of picrotoxin epileptic seizure (macro- and micro-electrode investigations). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **27**, 444.

- Uzüm G., Akgün-Dar K., Bahçekapili N., Diler AS., Ziylan YZ. (2005). Nitric oxide involvement in seizures elicited by pentylentetrazol and sex dependence. *Int J Neurosci. Nov*; 115(11):1503-14.
- Van Hooft, J. A.;Dougherty, J. J.;Endeman, D.;Nichols, R. A. & Wadman, W. J. (2002). Gabapentin inhibits presynaptic Ca(2+) influx and synaptic transmission in rat hippocampus and neocortex. *Eur J Pharmacol*, **449**, 221-228.
- Vanaja P., Ekambaram P. (2003). The effect of N-nitro-L-arginine methyl ester posttreatment on the anticonvulsant effect of phenobarbitone and diazepam on picrotoxin-induced convulsions in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 74; 789–794.
- Vicedomini, J. P. & Nadler, J. V. (1987). A model of status epilepticus based on electrical stimulation of hippocampal afferent pathways. *Exp Neurol*, **96**, 681-691.
- Vincent, S. R. (1994). Nitric oxide: a radical neurotransmitter in the central nervous system. *Prog Neurobiol*, **42**, 129-160.
- Walden J, Straub H, Speckmann EJ (1992). Epileptogenesis: contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. *Acta Neurol Scand Suppl.* **140**:41-6. Review.
- Walker, A. J., HC (1945). Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch Surg.*, **50**, 69-73.

- Wang, Q.;Theard, M. A.;Pelligrino, D. A.;Baughman, V. L.;Hoffman, W. E.;Albrecht, R. F.;Cwik, M.;Paulson, O. B. & Lassen, N. A. (1994). Nitric oxide (NO) is an endogenous anticonvulsant but not a mediator of the increase in cerebral blood flow accompanying bicuculline-induced seizures in rats. *Brain Res*, **658**, 192-198.
- Willmore, L. J.;Sypert, G. W. & Munson, J. B. (1978). Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol*, **4**, 329-336.
- Wong R.K.S., T. R. D., Miles R. (1984). Epileptogenic mechanisms as revealed by studies of the hippocampal slice., *Electrophysiology of Epilepsy.*, pp. 253-275.
- Xiong ZQ, Stringer JL. (1997). Effects of felbamate, gabapentin and lamotrigine on seizure parameters and excitability in the rat hippocampus. *Epilepsy Res*. Jun; **27**(3):187-94.
- Yahyavi-Firouz-Abadi, N.;Tahsili-Fahadan, P.;Riazi, K.;Ghahremani, M. H. & Dehpour, A. R. (2006). Involvement of nitric oxide pathway in the acute anticonvulsant effect of melatonin in mice. *Epilepsy Res*, **68**, 103-113.
- Yokoi, I.;Kabuto, H.;Habu, H. & Mori, A. (1994). alpha-Guanidinoglutaric acid, an endogenous convulsant, as a novel nitric oxide synthase inhibitor. *J Neurochem*, **63**, 1565-1567.

Zarate, C. A., Jr.;Tohen, M.;Narendran, R.;Tomassini, E. C.;McDonald, J.;Sederer, M. & Madrid, A. R. (1999). The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. *J Clin Psychiatry*, **60**, 232-236.

Zhang, X.;Verge, V.;Wiesenfeld-Hallin, Z.;Ju, G.;Bredt, D.;Synder, S. H. & Hokfelt, T. (1993). Nitric oxide synthase-like immunoreactivity in lumbar dorsal root ganglia and spinal cord of rat and monkey and effect of peripheral axotomy. *J Comp Neurol*, **335**, 563-575.

Zhuo, M.;Kandel, E. R. & Hawkins, R. D. (1994). Nitric oxide and cGMP can produce either synaptic depression or potentiation depending on the frequency of presynaptic stimulation in the hippocampus. *Neuroreport*, **5**, 1033-1036.

8. ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Malatya ili Kuluncak ilçesinde doğdum. İlkokul 3. sınıfa kadar Osmaniye İstiklal İlkokuluna gittikten sonra 4 ve 5. sınıfları İskenderun Demir Çelik İlkokulunda bitirdim. Ortaöğrenimimi İskenderun Demir Çelik Ortaokulunda bitirdikten sonra Fen Lisesi giriş sınavlarını kazanarak liseyi Gaziantep Fen Lisesinde okudum. 1991 yılında üniversite sınavı sonucunda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak 1998 yılında fakülteden mezun oldum. Mezuniyetin ardından Karabük İli Eflani İlçesi Sağlık merkezinde 2 yıl görev yaptım. Daha sonra Karabük 112 Hızır Acil Serviste 2 yıl çalıştım. 2002 yılı Şubat ayında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalında Doktora eğitimine başladım.

Halen Samsunda ikamet etmekte olup evli ve 2 çocuk babasıyım.

