

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

**DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE GAP JUNCTION  
BLOKERLERİNİN BEYİN AKTİVİTESİNE ETKİLERİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Mehmet Ömer BOSTANCI**

**Samsun  
Eylül – 2005**

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

**DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE GAP JUNCTION  
BLOKERLERİNİN BEYİN AKTİVİTESİNE ETKİLERİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Mehmet Ömer BOSTANCI**

**Danışman: Doç. Dr. Faruk BAĞIRICI**

**Samsun  
Eylül – 2005**

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. Süleyman KAPLAN  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Niyazi TAŞÇI  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Doç Dr. Faruk BAĞIRICI  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Ersin FADILLIOĞLU  
İnönü Üniversitesi

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

Prof. Dr. Süleyman ÇELİK  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tüm çalıőmalarımnda ve lisansüstü öğrenimim boyunca büyük yardımlarını gördüğüm, tecrübelerinden faydalandığım, bilime bakış açımın değişip şekillenmesinde çok önemli rol oynayan danışman hocam Doç. Dr. Faruk BAĞIRICI'ya teşekkür ederim.

Çalıőmalarıma imkan hazırlayan, her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cafer MARANGOZ'a; bilimsel katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Süleyman KAPLAN'a; tezimle ilgili verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yüksel BEK'e; çalıőmalarım boyunca daima destek ve yardımlarını aldığım çalışma arkadaşım ve değerli dostum Öğretim Görevlisi Dr. Sinan CANAN'a; yüksek lisans ve doktora öğrenimim boyunca bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım değerli bölüm hocalarıma; Anabilim Dalımız'da yıllardır birlikte çalıőtığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma; anlayışları ve destekleri için sevgili anneme, babama ve akademik yaşamım boyunca daima yanımda olan sevgili eşim Türkan BOSTANCI'ya şükranlarımı sunarım.

Ayrıca bu çalıőmayı, T390 numaralı proje olarak destekleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na da teşekkür ederim.

**ÖZET**  
**DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE GAP JUNCTION**  
**BLOKERLERİNİN BEYİN AKTİVİTESİNE ETKİLERİ**

**Mehmet Ömer BOSTANCI, Doktora Tezi**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Eylül 2005**

Tüm epilepsi tiplerinin ortak özellikleri, sinir hücre gruplarının eş zamanlı ve kontrolsüz deşarjlarıdır. Nöronların patolojik olarak eş zamanlı deşarj yapmalarının nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda gap junctionların nöronal senkronizasyonda kritik role sahip oldukları ileri sürülmektedir. Sunulan çalışmada, gap junction blokerlerinden karbenoksolon, oktanol ve quininin penisilin modeli deneysel epilepsi üzerine etkilerinin araştırılması planlandı.

Çalışmada 3–4 aylık erkek albino Wistar sıçanlar kullanıldı. Anestezi altındaki sıçanların kafataslarına, uyanık hayvandan EEG kaydı almayı sağlayacak kalıcı vida elektrotlar ve beyin ventrikülüne madde vermeyi sağlayacak kalıcı kanül yerleştirildi. İyileşme süresi sonunda, 300 IU kristalize penisilin, kanül aracılığıyla beyin ventrikülüne verilerek epileptik aktivite oluşturuldu. Epileptik aktivite maksimum düzeye ulaşınca gap junction blokerlerinden karbenoksolon (100, 200, 500 nmol), oktanol (2, 4, 10 µmol) ve quinin (200, 400, 1000 nmol) aynı yolla verilerek epileptik aktivite üzerindeki etkileri hem elektrofizyolojik hem de davranışların skorlanması yoluyla değerlendirildi.

Karbenoksolon, oktanol ve quinin; spikelerin frekanslarını, amplitüdlerini ve epileptik davranışları azaltarak antiepileptik etki gösterdiler. Gap junction blokerleri birbiriyle karşılaştırıldığında; karbenoksolonun epileptik aktiviteyi baskılamada daha etkili olduğu tespit edildi.

Çalışmanın sonuçları uygun elektriksel sinapsların bloklanması, epileptik nöbetlerin engellenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bunun için konneksin tiplerine özgü gap junction blokerlerinin keşfedilmesine ve farklı epileptiform aktiviteler üzerinde yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**ABSTRACT**  
**EFFECTS OF GAP JUNCTION BLOCKERS ON**  
**BRAIN ACTIVITY IN EXPERIMENTAL EPILEPSY MODEL**

**Mehmet Ömer BOSTANCI, PhD Thesis**

**University of Ondokuz Mayıs, Samsun, September 2005**

The common features of all types of epilepsy are the synchronized and uncontrolled discharges of nerve cell assemblies. The reason for the pathologically synchronized discharges of the neuron is not exactly known yet. In recent years, the gap junctions are claimed to have a critical role in neuronal synchronization. The present study was planned to investigate the effects of gap junction blockers carbenoxolone, octanol and quinine on penicillin-induced experimental epilepsy.

Male Wistar rats, 3-4 months old were used in the study. Permanent screw electrodes allowing EEG monitoring from conscious animals and permanent cannula providing the attribution of the substances to the brain ventricle were placed into the cranium of rats under anesthesia. At the end of the post operative recovery period, epileptiform activity was generated by injecting 300 IU crystallized penicillin through the ventricular cannula. When the epileptiform activity monitored from a digital recording system reached its maximum intensity, animals received either carbenoxolone (100, 200, 500 nmol) or octanol (2, 4, 10  $\mu$ mol) or quinine (200, 400, 1000 nmol) through the same root. Effects of these substances on epileptiform activity were assessed by both electrophysiological and behavioral analysis.

Carbenoxolone, octanol and quinine suppressed epileptiform activity by decreasing the amplitude and frequency of epileptiform spikes and by attenuating the epileptiform behavior. When the gap junction blockers were compared to each other, it was detected that carbenoxolone is a more effective in suppressing the epileptic activity.

Results of this study suggest that the blockade of certain types of electrical synapses may contribute to the prevention and amelioration of epileptic activity. There is also need for the production of gap junction blockers selective for connexin types and further studies on the differential roles of gap junctions on certain epileptiform activities have to be carried out.

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

Å: Angstrom

ATP: Adenozin Trifosfat

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

Cbx: Karbenoksolon

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

CCK: Kolesistokinin

Cx: Konneksin

Da: Dalton

DMSO: Dimetil Sülfoksit

ECoG: Elektrokortikogram

EEG: Elektroensefalogram

FGF: Fibroblast Growth Faktör

GABA:  $\gamma$ -Aminobutirik Asit

IL: İnterlökin

IU: International Unit

i.c.v.: Beyin ventrikülleri içine (İntroserebroventriküler)

i.p.: Periton içine (İntraperitoneal)

IP<sub>3</sub>: İnozitol Trifosfat

kDa: Kilodalton

nmol: Nanomol

nm: Nanometre

$\mu$ l: Mikrolitre

$\mu$ mol: Mikromol

PKA: Protein Kinaz A

PKC: Protein Kinaz C

PDS: Paroksizmal depolarizasyon kayması

PTZ: Pentilentetrazol

TGF: Transforming Growth Faktör

VIP: Vazoaktif İntestinal Polipeptid

## İÇİNDEKİLER

<b>A. TÜRKÇE ÖZET</b>	iv
<b>B. İNGİLİZCE ÖZET</b>	v
<b>C. SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	vi
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	7
<b>2.1. Beyin Korteksi</b>	7
2.1.1. Beyin Korteksindeki Hücre Tipleri	7
2.1.2. Beyin Korteksinin Tabakaları	9
2.1.3. Beyin Korteksi Piramidal Hücrelerinin Özellikleri	12
<b>2.2. EEG ve Çözümlemesi</b>	15
2.2.1. Delta ve Teta Dalgaları	16
2.2.2. Alfa Dalgaları	16
2.2.3. Beta Ritmi	17
2.2.4. Gama Ritmi	17
<b>2.3. Epilepsi</b>	18
2.3.1. Parsiyel (fokal) Epilepsi	18
2.3.2. Jeneralize (nonfokal) Epilepsi	19
<b>2.4. Deneysel Epilepsi Modelleri</b>	21
<b>2.5. Gap Junctionlar</b>	26
2.5.1. Biyofiziksel Özellikleri	27
2.5.2. Nöron ve Astrositlerde Gap Junctionların Rolü	32
2.5.3. Geçit Bağlantıları İle İlgili Hastalıklar	34
<b>3. MATERYAL VE METOT</b>	39
3.1. Deney Hayvanları ve Cerrahi Operasyon	39
3.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar ve Kullanılan Maddeler	40
3.3. Davranış Çalışmaları	41
3.4. Kanül Yerleşiminin Kontrolü	42
3.5. İstatistiksel Analizler	42
<b>4. BULGULAR</b>	43
4.1. Karbenoksolonun Epileptik Aktiviteye Etkisi	44
100 nmol Karbenoksolonun Etkileri	46



200 nmol Karbenoksolonun Etkileri	47
500 nmol Karbenoksolonun Etkileri	48
Mineralokortikoid Aktivitenin Kontrolü	51
4.2. Oktanolün Epileptik Aktiviteye Etkisi	54
2 Mikromol Oktanolun Etkileri	54
4 Mikromol Oktanolun Etkileri	56
10 Mikromol Oktanolun Etkileri	57
4.3. Quininin Epileptik Aktiviteye Etkisi	59
200 nmol Quininin Etkileri	60
400 nmol Quininin Etkileri	61
1000 nmol Quininin Etkileri	62
4.4. Karbenoksolon, Oktanol ve Quininin Antiepileptik Etkilerinin Karşılaştırılması	64
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>67</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>75</b>

# 1. GİRİŞ

Epilepsi, dünya nüfusunun % 1 kadarını etkileyen önemli bir nörolojik hastalık grubunun genel adıdır. Epilepsi hastalarının yaklaşık % 30'unda nöbetler mevcut ilaçlarla kontrol altına alınamamaktadır. (McNamara, 1999). Üzerinde uzun yıllardır çalışılıyor olmasına rağmen, epilepsinin mekanizması hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Normal bir beynin işlevleri için uyarıcı ve duraklatıcı sistemler arasındaki denge önemli bir unsurdur. Genel olarak epileptik nöbetler, uyarıcı ve duraklatıcı sistemler arasındaki dengenin, uyarıcı sistemlerin aktivitelerinin artışı yönünde bozulması sonucunda meydana gelir (Martin, 1991).

Tüm epilepsi tiplerinin genel özelliği, sinir hücre gruplarının eş zamanlı ve kontrolsüz deşarjlarıdır (Fisher, 1989). Bu deşarjları başlatan ve sürdüren mekanizmalar ise epilepsi tiplerine göre farklılıklar gösterir ve mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır.

Epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ve diğer özellikleri hakkında akla gelen sorulara cevap aramak ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek için deneysel modeller (Marangoz, 1997) üzerinde çalışılmaktadır. Özellikle temel mekanizmalar üzerine yapılan deneysel araştırmalarda, insanların denek olarak kullanılamıyor olması, deneysel epilepsi modellerinin ve hayvan çalışmalarının önemini artırmaktadır. Bu deneysel çalışmalar sonucu, birçok epilepsi tipinin temel mekanizmalarına dair önemli bilgiler elde edilmiştir.

Deneysel epilepsi modelleri oldukça değişik yöntemlerin kullanıldığı bir araştırma alanıdır. Bunlar arasında, epilepsi oluşturucu (konvulsan) özelliği bilinen maddelerin doğrudan beyne veya vücut boşluklarına verilmeleri sonrasında oluşturulan epileptik nöbetlerin mekanizmalarının araştırılması yaygın olarak kullanılmaktadır. Penisilin bu şekilde epileptik nöbetler oluşturduğu bilinen bir madde olup, korteks içine veya sistemik yolla verilmesi sonucu oluşturulan epilepsiye penisilin modeli deneysel epilepsi adı verilmektedir. Bu tip bir deneysel model, insanda gözlenen klinik epilepsi vakalarıyla aynı olmamakla birlikte, temel mekanizma açısından bazı benzerlikler taşımaktadır.

Penisilin, yapısal olarak GABA antagonisti bikukulline benzerliğinden, beyindeki önemli inhibitör sistemlerden GABA sistemini bloklamakta ve eksitasyon-inhibisyon arasındaki dengeyi bozarak epilepsi oluşumuna neden olmaktadır (Walden

ve ark., 1992). Penisilin modeli epilepside piramidal hücrelerdeki paroksizmal depolarizasyon değişikliklerine, GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub>'ye bağımlı potansiyeller ile hücre içi Ca<sup>++</sup>'la aktiflenen K<sup>+</sup> potansiyellerinin katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Dichter ve Ayala, 1987; Domann ve ark., 1986; 1989).

Kortekse direk olarak penisilin uygulanması, bir inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın etkisini bloklamakta, inhibisyonun azalması da nöron gruplarının davranışını önemli ölçüde etkilemektedir. Penisilin epilepsisi insan epilepsisinin tam karşılığı olmamakla birlikte, bu modelde, dendritlerde ve astrositlerde orta derecede bir şişme olduğu ve sinaptik vezikül teşekkülünde azalma tespit edilmiştir (Harris ve ark., 1979).

Sistemik olarak yüksek doz penisilin uygulanması, kedilerde petit mal epilepsiye benzer bir durum oluşturur. EEG'de bilateral senkron diken-dalga deşarjları görülür (Gloor ve Fariello, 1988). Sullivan ve Osorio (1991) intraperitoneal yolla penisilin G vererek sıçanlarda epileptik aktivite oluşturmuşlardır. Korteks yüzeyine lokal penisilin uygulanması üst kortikal laminadaki nöronal aktivitede değişikliklere neden olur ve elektrokortikogramda epileptiform potansiyeller görülmesine yol açar. Penisilin uygulanmasından birkaç dakika sonra amplitüdde yavaşça yükselme görülür. Bunu repolarizasyon ve hiperpolarizasyon izler.

Büyük bir nöron topluluğu birlikte (senkron) ve anormal biçimde deşarj yapınca epileptik nöbetler görülmektedir. Senkron deşarj, davranışta stereotip ve iradesiz paroksizmal değişmelere sebep olmaktadır. Anormal hücre deşarjı; travma, oksijenin yetersizliği, tümörler, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar gibi nedenlerle oluşabilir. Ancak, epileptik hastaların yaklaşık yarısına yakınında herhangi bir sebep bulmak mümkün olamamaktadır (McNamara, 1999).

Nöronların patolojik olarak eş zamanlı deşarj yapmalarının altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte gap junctionların nöronal senkronizasyonda kritik bir rol üstlendiğine dair son yıllarda yayınlanmış bazı çalışmalar mevcuttur (Carlen ve ark., 2000). Gap junctionların (geçit bağlantılarının) etkinliği artacak olursa, anormal elektriksel aktivite oluşur ve beyindeki sinir hücreleri toplu olarak aynı anda deşarj yapmaya başlarlar. Bu, epilepsi hastalığında görülen durumdur. Eksitator bir nörotransmitter olan glutamat seviyesindeki yükseliş, astrositlerdeki gap junctionlardan geçişi artırmaktadır (Enkvist ve McCarthy, 1994). Gap junction bağlantılarındaki artış insan epileptik dokularından kültür ortamına alınan

astrositlerde gösterilmiş ve bu astrositlerde glutamata cevap olarak artmış  $Ca^{++}$  dalgalarının yayıldığı bulunmuştur (Lee ve ark., 1995).

Sinir sistemindeki geçit bağlantılarının sayısı, gelişme süresince değişir. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında yeni doğanların beyinde daha fazla sayıda gap junction bulunmaktadır (Peinado ve ark., 1993). Bu durum özellikle çocuklarda epileptik nöbet insidansının daha yüksek oluşunu da açıklamaktadır (Schwartzkroin, 1984).

Gap junctionlar memelilerde iskelet kası hücreleri, sperm hücreleri ve eritrositler hariç hemen hemen diğer bütün hücrelerde bulunabilir. Memeli merkez sinir sisteminde gap junctionlara sık rastlanır (Rozenal ve ark., 2000). Genel olarak birlikte görev yapan hücreler gap junctionlar aracılığı ile haberleşirler. Bir gap junctionda 6'sı bir hücrede 6'sı da komşu hücrede olmak üzere 12 konneksin vardır. Kanalın yarısını bir hücre, diğer yarısını da komşu hücre yapar. Şimdiye kadar insanlarda 21, farelerde 20 konneksin tipi tespit edilmiştir (Söhl ve Willecke, 2004). Bu konneksin tiplerinden Cx43 (Naus ve ark., 1991a) ve Cx36'nın (Aronica ve ark., 2001) mRNA'larının insanda epileptik dokularda arttığı gösterilmiştir.

Konvülsan maddelerin omurgasızlarda elektriksel sinapstaki geçişi artırdığı önceden bilinmekteydi (Rayport ve Kandel, 1981). Vaquera ve arkadaşları (1978) kedilerde yaptıkları morfolojik bir çalışmayla deneysel epilepsi modelinde gap junctionların arttığını göstererek ilk kez epilepsi ile gap junctionlar arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Beyinde Cx43'lerin büyük bir kısmı, birbirleriyle gap junctionlarla bağlanmış olan astrositlerde bulunmaktadır (Giaume ve ark., 1991; Nagy ve ark., 1992; Naus ve ark., 1991b). Bazı nöronlarda Cx43'ün ekspresyonunun yapıldığı bildirilse de (Dermietzel ve ark., 1995; Fushiki ve Kinoshita, 1995; Nadarajah ve ark., 1996), Cx43 miktarındaki artışın, epileptik aktiviteye astrositik bir cevap olabileceği ileri sürülmüştür (Naus ve ark., 1991a). Bu nedenle Cx43 mRNA'sındaki artışın nöronlarda ve/veya glialarda olup olmadığı açık değildir.

Sıfır  $Ca^{++}$  modeli epilepsiden elde edilen verilere göre de gap junctionlar prokonvulsif bir rol oynamaktadır (Perez-Velazquez ve ark., 1994). Serbest  $Ca^{++}$ 'la indüklenen epileptiform aktivite gap junctionlardan geçişi bloklayan halotan (% 2), oktanol (0.2 mM), propionat (25 mM) ve  $CO_2$ 'in uygulanmasıyla azaltılmıştır (Spray ve ark., 1981a). Bunun aksine hücre içi pH'yı artıran amonyum klorid (10 mM),

bikarbonat (60 mM) veya trimetilamin (10 mM) uygulanmasıyla epileptiform deşarjların arttığı tespit edilmiştir. Sıfır  $Ca^{++}$  lu ortamda bulunan hücrelere lusifer sarısı verildiğinde hücrelerin eş boyanması belirgin bir şekilde artarken hücre içi asidite artışıyla, yani gap junctionların bloklanmasıyla boyanma baskılanmıştır. Hücre içi asidite artışı nöronal ateşlemeyi etkilemediği için eş zamanlı epileptik aktivitedeki azalma nöronal depresyona değil, gap junctionlara bağlı olarak meydana gelmektedir. Deneyler glial toksin olan fluorositrat varlığında yapıldığında sıfır  $Ca^{++}$  lu ortam hala epilepsi benzeri aktivitelere neden olmuştur (Carlen ve ark., 2000). Bu durum, sıfır  $Ca^{++}$  modelinde nöbetlerin gelişimi için glial fonksiyonların gerekli olmadığına işaret etmektedir. Nöbetleri takiben veya onunla ilişkili olarak yayılan depresyonun gelişmesi, nöronlar arasında bulunan, normalde kapalı olan gap junction'ların açılmasıyla en iyi şekilde açıklanmaktadır (Herrerias ve ark., 1994).

Hipokampal ve parahipokampal dilimlerde meydana getirilen epileptiform aktivitenin oktanol (50-200  $\mu$ M), sodyum propionat (25 mM), gliseretik asit (100-200  $\mu$ M) ve karbenoksolon tarafından baskılandığı gösterilmiştir (Davidson ve Baumgarten, 1988; Han ve ark., 1996). Gap junction iletişiminin rolü diğer in-vitro epilepsi modellerinde de çalışılmıştır. Sıçan piriform korteks dilimlerindeki 3. tabaka asosiyasyon liflerine her 10 dk' da 100 Hz tekrarlayan tetanik uyarının verilmesi, endopiriform nukleusta spontan epileptiform deşarjlara neden olmaktadır (Pelletier ve Carlen, 1996). Bu nukleusta bu yolla oluşturulan epileptik aktivite fenitoin, midazolam ve valproik asit gibi antikonvulsanlarla baskılanamazken, gap junction iletişimini bozduğu bilinen tedavilerle azaltılmaktadır (McDonald ve ark., 1997).

İnternöronlar büyük oranda birbirleriyle Cx36'dan oluşan gap junctionlar aracılığıyla bağlantı kurarlar (Gibson ve ark., 1999; Tamas ve ark., 2000). Cx36 nöronlarda bulunan bir konneksindir. Hipokampus ve serebral korteksteki gama ve ultra-fast osilasyonlar gibi özelleşmiş fonksiyonlarda bu konneksinin rolünü açığa çıkarmak için Cx36 proteinleri ortadan kaldırılmıştır. Bunun sonucunda, neokortikal dilimlerde gama osilasyonlarının (30–70 Hz) senkronizasyonunun güçlü bir şekilde azaldığı, hipokampusta ise hafifçe etkilendiği gösterilmiştir (Deans ve ark., 2001; Hormuzdi ve ark., 2001).

Antimalaryal ilaç olarak bilinen quininin bazı konneksin tiplerinden oluşan gap junctionları spesifik olarak blokladığı, fakat diğer gap junction tiplerini etkilemediği

tespit edilmiştir (Srinivas ve ark., 2001). Quinin Cx36'dan oluşan gap junctionlar ile Cx50'den oluşan gap junctionlardan geçişi konsantrasyona bağlı ve geri dönüşümlü olarak bloklamaktadır. Quininin Cx36'ya olan afinitesi Cx50'ye olan afinitesinden daha fazladır. Quininin bağlanma bölgesi intraselüler olup muhtemelen porun iç tarafına bağlanmaktadır (Srinivas ve ark., 2001). Spontan alan IPSP'leri ve GABA<sub>A</sub>erjik iktal benzeri aktiviteler gap junctionlarla bağlantılı internöron ağının bir faaliyetini yansıtmaktadır. Bu epileptik aktiviteler hem quininin hem de onun optik izomeri olan quinidin tarafından tamamen ve geri dönüşümlü olarak baskılanmıştır (Uusisaari ve ark., 2002).

Gap junction blokerleri, kültür ortamında (Fujita ve ark., 1998) ve neonatal hipokampal dilimlerde (Strata ve ark., 1997) spontan nöronal osilasyonları güçlü bir şekilde azaltmakta veya ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca bu blokerlerin, bikukullin (De Curtis ve ark., 1998; Li ve ark., 2001; Samoilova ve ark., 2003), düşük magnezyum (Köhling ve ark., 2001), 4-aminopiridin (Ross ve ark., 2000; Perrreault ve Avoli, 1992; Traub ve ark., 2001) ve yüksek potasyumla (Margineanu and Klitgaard, 2001) indüklenen farklı epilepsi modellerindeki uyarılmış osilasyonları ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca, uzun süre GABA<sub>B</sub> antagonistlerine maruz bırakarak (Uusisaari ve ark., 2002) veya Schaffer kollaterallerine repetitif tetanizasyon uygulanarak (Jahromi ve ark., 2002) oluşturulan in-vitro modellerde de gap junction blokerlerinin antikonvulsan etkileri gösterilmiştir.

Değişik deneysel epilepsi modelleri üzerinde, farklı gap junction blokeri maddelerin etkilerinin araştırılmış olduğu görülmektedir. Ancak, şimdiye kadar yapılan araştırmaların çoğunda gap junction blokerlerinin etkileri in-vitro epilepsi modelleri üzerinde çalışılmıştır. Szente ve ark. (2002) ile Gajda ve ark. (2003) 4-aminopiridin ile indüklenen in-vivo epilepsi modelinde elektrofizyolojik çalışma yapmışlardır. Yine başka bir in-vivo çalışmada Gareri ve arkadaşları (2004a) karbenoksolonun odyojenik nöbetin şiddetini azalttığını ve mevcut antiepileptik ilaçlarla kombine kullanımının bu ilaçların etkisini artırdığını göstermişlerdir. Benzer şekilde karbenoksolon genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlarda (GEPRs) hem nöbetin şiddetini azaltarak hem de nöbetin başlamasını geciktirerek antiepileptik etki göstermiştir (Gareri ve ark., 2004b). Bu çalışmalarda ise gap junction blokeri olarak sadece karbenoksolonun etkisine bakılmıştır.

Yapılan literatür taramaları sonucunda, penisilin modeli deneysel epilepside gap junctionların rolünün hiç çalışılmadığı, diğer epilepsi modellerinde ise in-vitro çalışmaların yoğun olduğu görülmektedir. Yine önceki araştırmalarda yukarıda sonuçları özetlenen ancak birkaç tane in-vivo çalışma tespit edilebilmiş, bunlarda da sadece karbenoksolonun çalışıldığı anlaşılmıştır. Sunulan çalışmayla uyanık sıçanlarda, beyin ventrikülüne penisilin verilerek oluşturulan epilepsi modelinde gap junction blokerlerinden karbenoksolon, oktanol ve quininin etkilerinin hem elektrofizyolojik hem de davranışların gözlenerek skorlanması yoluyla araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Beyin Korteksi

Beyin korteksi, filogenetik açıdan sürüngenler ve kuşlardan sonra gelen memelilerde en gelişmiş haliyle bulunan özgül bir yapıdır. Kuşlarda da bulunmasına rağmen, bu hayvan grubunda fazla gelişmemiştir (Andrew, 1991). Beyin korteksi, genellikle beyni en dış kısmından saran birkaç milimetre kalınlığında, 3–6 hücre tabakası içeren özelleşmiş bir yapıdır. Özellikle insan beyin korteksi, evrende bilinen en karmaşık maddesel organizasyondur. Beyin korteksi, duyuların algılanması ve değerlendirilmesinde, bellek oluşumunda, hareketlerin planlanması ve eşgüdümle yürütülmesinde, değişik duyuşal girdiler arasında ilişkilerin kurularak kararların verilmesinde ve iç dengenin korunmasında (homeostazis) en üst kontrol noktası olarak işlev görür (Purves ve ark., 2001).

#### 2.1.1. Beyin Korteksindeki Hücre Tipleri

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

#### Yıldız hücreleri

Küçük gövdeli çok kutuplu (multipolar) hücrelerdir. Dendritler hücreden ayrılır ayrılmaz dallanma yaparlar. Dendritler yaklaşık 3–5  $\mu\text{m}$  kalınlığındadır. Dendritik dallanmaları, 200–400  $\mu\text{m}$  çapında bir dağılım gösterirler. Akson genellikle büyük bir dendritten çıkarak uzanır ve komşu hücre gövdeleri ile yüzeysel dendrit tabakalarında sonlanır. Az bir kısmı da beyin korteksi dışındaki bölgelere uzantılar gönderirler. Bu hücrelerin bazıları uyarıcı, bazıları ise duraklatıcı özellik gösterir. Uyarıcı olanların aksonları genellikle piramidal hücrelerin tepe dendritlerine paralel ve çok sayıda sinaps yaparak ilerlerken korteks yüzeyine dik bir seyir izlerler. Uyarıcı olan tipleri transmitter olarak nöropeptidleri (CCK, VIP) kullanırken, duraklatıcı olanlar GABA salgırlar.



İğ 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 (rekurent) dallar oluşturduktan sonra beyin korteksinin dışına çıkarlar.

### **Martinotti Hücreleri**

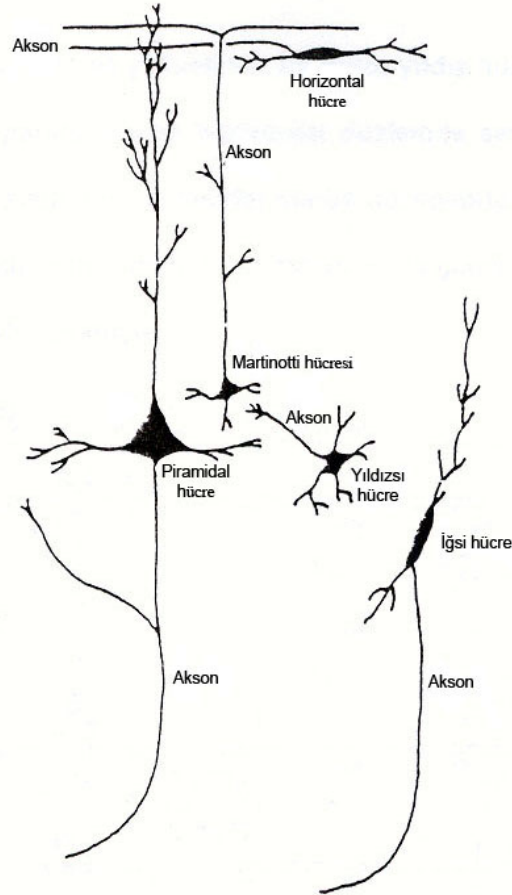
Bu hücrelerin en önemli özelliği aksonlarının doğrudan beyin korteksi yüzeyine doğru yönelmiş olmasıdır.

### **Cajal'in Horizontal Hücreleri**

Beyin korteksinin en dış ve yüzeysel tabakasında bulunan bu hücrelerin aksonları beyin korteksinin yüzeyine paralel olarak seyrederek (Barr ve Kiernan, 1988).

### **Piramidal Hücreler**

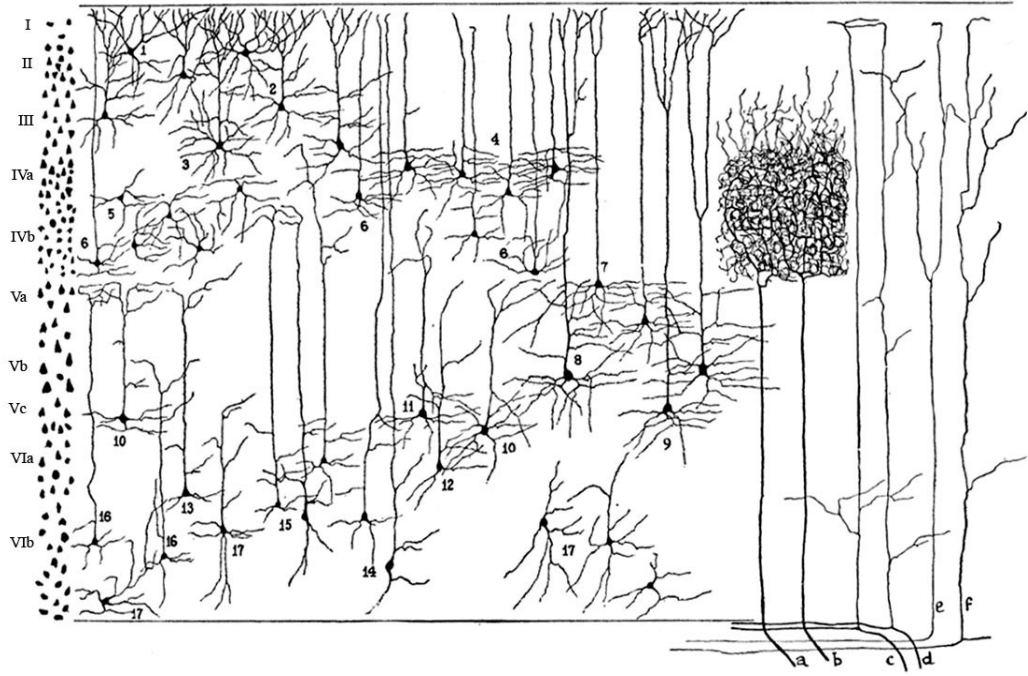
Korteksin ana hücreleridirler. Özellikleri “Piramidal Hücrelerin Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri” alt başlığıyla, aşağıda ayrıntılı olarak tartışılmıştır.



**Şekil 1.** Beyin korteksinde bulunan nöron tipleri (Barr ve Keirnan'dan, 1988)

### 2.1.2. Beyin Korteksinin Tabakaları

Memelilerdeki beyin korteksi “yeni korteks” anlamına gelen “neocortex” yapısındadır. Archicortex olarak bilinen “eski korteks” ise memeli beyinde hippocampus bölgesinin yapısına verilen isimdir (Andrew, 1991). Memeli neokorteksi 6 tabakalı bir düzenlenmeye sahiptir (Şekil 2). Bu tabakalar gebeliğin yedinci ayından itibaren ceninde ayırt edilebilmektedir. Bölgeler arasında bazı farklar bulunsa da genellikle bu altı tabakalı yapı tüm beyin korteksi boyunca korunmaktadır. Bu tabakalardan bazıları alt tabakalara da ayrılabilirler. Beyin korteksinin kalınlığı değişik bölgelerde 1.3 ile 4.5 mm arasında değişebilmektedir (Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989).



**Şekil 2.** Serebral isokorteksin değişik tabakalarındaki (I-VIb) bazı büyük nöronal hücre tipleri (1-17) ve kortekste sonlanan belirli bir sınıf aksonlar (a-f). Kortikal tabakalar Nissl boyasıyla boyanmış, nöronal hücre tipleri ve aferent lifler Golgi preparasyonlarından çizilmiştir (Swanson'dan, 2003)

Tabakalar, pia materden aşağıya doğru şu şekilde sıralanır (Barr ve Kiernan, 1988):

**I. Moleküler tabaka:** Pia mater'in hemen altından başlayan bu tabakanın ortalama kalınlığı 250 µm kadardır. Hücreleri küçüktür ve diğer tabakalara göre daha gevşek bir düzenlenme gösterir. II, III ve IV. tabakalardaki piramidal hücrelerin dikey dendritleri ve bazı akson uçları bu tabakada sonlanır. Cajal'in horizontal hücreleri ve

dağınık yıldız hücreleri de nadiren bu tabakada bulunabilir. Bu tabaka esas olarak korteksin sinaptik bir alanıdır (Marangoz, 1978; Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989).

**II. Dış granüler tabaka:** Moleküler tabakaya göre daha büyük bir tabakadır ve daha yoğun hücre içerir. Hücrelerin şekli piramidal olduğundan buraya “küçük piramidal hücre tabakası” da denir. Yıldız hücreleri de bu tabakadadır. Bu bölgeden çıkan dikey dendritler moleküler tabakada sonlanırlar. Aksonlar hücrelerin taban bölümlerinden çıkar ve genellikle V. ve VI. tabakalarda sonlanırlar. Az da olsa bazı aksonlar beyin korteksini terk ederek ak maddeye geçebilirler. IV. tabakada bulunan granüler hücrelerin ve bazı piramidal hücrelerin aksonları ile geri dönen yan dallar (rekurent kollateraller) ve birleştirici lifler (asosiyasyon lifleri) bu tabakada sonlanırlar (Barr ve Keirnan, 1988).

**III. Dış piramidal tabaka:** Bu tabaka aslında dış granüler tabakanın devamı niteliğindedir. Bu yüzden ilk bakışta ayırt edilmesi güçtür. En önemli ayırt edici özellik, bu tabakadaki piramidal hücrelerin daha büyük çaplı olmasıdır. Hücrelerin tepe bölgeleri beyin korteksi 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 götürücü liflerin bir kısmı V. ve VI. tabakalarda sonlanırken, diğerleri korteks altı yapılara ve diğer beyin korteksi bölgelerine kadar uzanmaktadır (Barr ve Kiernan, 1988).

**IV. İç granüler tabaka:** Bu tabaka küçük çaplı ve yoğun olarak paketlenmiş çok kutuplu hücrelerden oluşur. Bu hücrelere granül hücreleri adı verilir. Aksonları kısadır ve büyük bir çoğunlukla beyin korteksi içinde sonlanırlar. Üst kısımlara gidenler I ve II. tabakalarda sonlanırken, alt kısımlara doğru gidenler V. ve VI. tabakalarda sonlanırlar. Dendritleri aynı tabakada dallanarak dağılır. Özgül talamo-kortikal getirici bağlantıların büyük bir çoğunluğu bu hücrelerin üzerinde sonlanır. Bu tabakada bulunan bir diğer hücre tipi yıldızsı hücrelerdir ve onların dendritleri de aynı tabaka içinde dallanma gösterir. Aksonları ise III. tabakaya çıkarak burada sonlanırlar. Yıldızsı hücrelerin kısa olan aksonları ile V. ve VI. tabakalardaki hücrelerin bu tabakaya uzattığı dendritleri sinaps yaparlar. Beyin korteksinin girişleri alan esas bölgesi IV. tabakadır.

Bu tabaka beyin korteksinin bazı bölgelerinde iyi gelişmemiştir. Bunun için bu bölgelere “agranüler korteks” adı verilmektedir (Barr ve Kiernan, 1988).

**V. İç (dev) piramidal hücre tabakası:** Bu tabakadaki hücreler esas olarak büyük piramidal hücrelerdir. Tabaka içindeki tüm hücreler büyük değildirler fakat en büyük piramidal hücreler (Betz’in dev piramidal hücreleri de dahil olmak üzere) bu tabakada bulunduğundan, bu bölge “dev piramidal hücre tabakası” adıyla anılır. Büyük piramidal hücrelerin dendritik dalları I. tabakaya kadar yükselerek orada geniş bir dallanma gösterirler (Barr ve Kiernan, 1988). Hücrenin taban bölümünden çıkan uzun akson ya korteks altı merkezlere uzanır (projeksiyon) ya da aynı ve karşı taraf beyin korteksinde bulunan diğer merkezlere (asosiyasyon ve komissural) gider. Omuriliğe inen liflerin büyük bir kısmı V. tabakadan kaynaklanmaktadır ve bunların çoğunluğu da medulladaki piramis bölgesinden geçer (Coulter ve ark., 1976; Murray ve Coulter, 1981; Rapisarda ve ark., 1985, Miller, 1987; Nudo ve Masterton, 1990). Bu aksonların oluşturduğu dönücü (rekurent) yan dallar (kollateraller) geriye doğru dönüp III., II. ve I. tabakalarda sonlanırlar. V ve VI. tabakalar korteksin ana çıkış tabakalarıdır. Piramidal yolu oluşturan aksonların hücreleri daha çok bu tabakada bulunur. Bu tabakada ayrıca yıldız ve Martinotti hücreleri de bulunmaktadır (Barr ve Kiernan, 1988).

**VI. İğsi (fusiform) hücre tabakası:** Hücrelerin iğ şeklinde olmasından dolayı bu ad verilir. Dendritler hücrenin bir veya her iki ucundan da çıkarak hücreyi terk ettikten sonra dallanırlar. Bazıları hiç dallanmadan birinci tabakaya kadar uzanır. Diğerleri genellikle V. tabakaya geçmez. Aksonlar çoğunlukla korteksi terk eder ve ayrılmadan önce dönücü yan dallar (rekurent kollateraller) verir. Bu tabakanın içte kalan VIb kısmı ak madde ile kaynaşmış durumdadır (Marangoz, 1978). V. ve VI. tabakaların filogenetik olarak yüzeysel tabakalardan daha eski oldukları kabul edilir. V. ve VI. tabakalara intragranüler, I. ve IV. tabakalara ise supragranüler tabakalar denir. V. ve VI. tabakalar ontogenik olarak da eskidirler. Bunlar telensefalonun nöral tüpünün germinal epitelinden göç eden ilk kortikal nöroblastlardan oluşmuşlardır. II, III ve IV. tabakaları oluşturmaya yönelik nöroblastlar intragranüler tabakaların içinden geçerler (Barr ve Kiernan, 1988). Kortikal tabakaların her birinde bulunan en yoğun hücre tipi aksonları kortekste dallanan kısa aksonlu nöronlardır. Bu kısa aksonlu hücrelerin uzun aksonlu hücrelere oranı beyin korteksinin filogenetik gelişimine paralel olarak artmış ve insan beyininde en üst düzeye ulaşmıştır. Kısa aksonlu hücrelerin başlıcaları Golgi Tip-II,

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

### **2.1.3. Beyin Korteksi Piramidal Hücrelerinin Özellikleri**

#### **Morfolojik Özellikleri**

Piramidal hücreler beyin korteksinin esas giriş ve çıkış terminalleridir. Hücre gövdelerinin biçimi piramide benzediği için bu isimle anılırlar. Hücre gövdeleri üç yüzlü bir piramit, yüzeyleri de üçgen veya yamuk biçimlidir. Piramidin tepe kısmı beyin korteksinin dış yüzeyine doğru bakar ve bu kısımdan dendritler çıkar. Dendritler yatay veya dikey olarak seyredebilir. Taban kısmı ise korteks tabanına doğrudur ve bu kısımdan hücrenin aksonu çıkar. Akson beyin ve omuriliğin değişik bölgelerine uzanabilir (Gray, 1959).

Hücreden çıkan yatay dendritler hücrenin köşe bölümlerinden çıkıp dallanırlar. Tepeden çıkan (apikal) dendritler ise beyin korteksinin en dış tabakasına kadar uzanarak burada yüzeye paralel çok sayıda dala ayrılır. Çapları 5–20 µm arasında değişen bu dendritler, sinir sistemindeki en kalın ve en uzun (2 mm'ye kadar) dendritlerdir (Martin ve Jessell, 1991). Dikey dendritlerin ve onlardan ayrılan yatay dalların çok sayıda "sinaptik diken" denen özelleşmiş postsinaptik çıkıntıları vardır. Yatay dendritler daha incedir (6–8 µm) ve dikey dendritler kadar fazla sayıda sinaptik diken taşımazlar (Shepherd, 1974). Piramidal nöronlardaki sinapsların çoğu dendritik dikenlerin üzerindedir ve sinaptik aralıkları geniştir. Hücre gövdesinde sonlanan sinapsların sayısı azdır ve bunların sinaptik aralıkları da oldukça dardır.

Piramidal hücreler büyüklüklerine göre büyük, orta ve küçük olarak üç gruba ayrılırken, aksonlarının sonlandıkları yere göre de asosiyasyon ve projeksiyon hücreleri olarak adlandırılırlar. Aksonlar hücrenin taban kısmından çıkar ve çoğu zaman kollateraller denen yan dallara ayrılır. Bunlar iki tiptir:

a) Kısa yatay kollateraller: Aksonların alt seviyelere inerken çeşitli seviyelerde verdikleri yan dallardır. Uzunlukları 1 mm kadar olabilmektedir (Asanuma ve ark., 1976).

b) Dönücü (rekurent) 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 (Gray, 1959).

Piramidal hücrelerin gövdeleri 15 x 10  $\mu\text{m}$ 'den, 120 x 90  $\mu\text{m}$  arasında değişen boyutlarda olabildiği gibi, motor korteksteki dev piramidal hücreler (Betz hücreleri) çok daha büyük olabilmektedir. Akson çapları da genellikle hücre gövdesi ile orantılıdır ve 1  $\mu\text{m}$ 'den 20  $\mu\text{m}$ 'ye kadar değişebilir (Haggqwist, 1937; Verhaart, 1970; Biedenbach ve ark., 1986; Barr ve Kiernan, 1988)

### **Fizyolojik Özellikleri**

Medullada bulunan piramis bölgesinin uyarılması, buradan geçen piramidal hücre aksonlarını uyararak, piramidal hücrelerde ters yönlü (antidromik) bir yanıt oluşmasını sağlar. Bu yanıtlar ilk kez 1947 yılında Woolsey ve Chang tarafından incelenmiştir. Rosenthal ve ark. (1967) ise beyin korteksi yüzeyinden verdikleri uyarılarla piramidal nöronları doğrudan uymayı başarmışlardır. Yüzeysel uyarılma önce akson dallarını uymakta, buradan da hücre gövdesi uyarılmaktadır. Piramidal sistem inisiyatif piramidal hücre aksonlarından oluşur. Piramidal hücre aksonları, liflerin ileti hızlarına göre yavaş (~20m/s) ve hızlı (~60m/s) olarak iki gruba ayrılmışlardır (Brookhart, 1950; Bishop ve ark., 1953; Lance, 1954; Takahashi, 1965). Hızlı aksonlar distal kasları ve fazik hareketleri yönetirken, ileti hızı düşük olan küçük aksonlar ise proksimal ekstremitelerdeki kasları ve dolayısıyla tonik hareketleri yönetmekten sorumludurlar. İleti hızı yüksek aksonların genellikle korteksin V. tabakasından, düşük hızlı liflerin ise daha yüzeysel tabakalardan kaynaklandıkları da gösterilmiştir (Towe ve ark., 1963).

Piramidal yolların medulladan uyarılmasıyla kortekste yüzey potansiyelleri oluşturulabilir (Lance ve Manning, 1954). Duyusal ve motor korteksten alınan kayıtların incelenmesi, korteks yanıtının iki ana bileşenden oluştuğunu ortaya koymuştur (Jabbur ve Towe, 1961). Kısa latensli olan ilk bileşen ( $\alpha$  bileşeni) hızlı piramidal nöronlardan kaynaklanır ve ileti hızı 55 m/s civarındadır. Uzun latensli olan ikinci bileşen ise yavaş piramidal nöronlardan kaynaklanır ve ileti hızı ortalama olarak 17-25 m/s civarındadır. Beta bileşeninin süresi alfa bileşeninden daha uzundur. Bu sonuçlar başka çalışmalarla da desteklenmesine rağmen, 1972 yılında Stone, beta bileşeninin yavaş piramidal nöronlara ait olamayacağını göstermiştir. Beta dalgası 200

Hz'lik tekrarlı uyarıdan sonra kaybolmaktadır. Ayrıca beta dalgasının latensi de yavaş piramidal hücrelerden doğrudan ölçülen latens değerleriyle uyumlu değildir. Bu dalganın kaynağı olarak iki olasılık ortaya koyulmuştur:

1. Verilen elektriksel uyarı medyal lemniskusa yayılmaktadır.

2. Dorsal kolon çekirdeklerinde bulunan ve medyal lemniskusun köken aldığı hücreler, piramidal hücrelerin kollaterallerinden giden uyarılar sonucu aktive edilmektedirler (Stone, 1972).

Her iki durumda da beta dalgası medyal lemniskus kaynaklıdır. Nitekim medyal lemniskusun kesilmesi, beta dalgasının ortadan kalkmasıyla sonuçlanmıştır (Stone, 1972). Stone'a göre,  $\alpha$  cevabı V. tabakada bulunan piramidal hücrelerin yanıtlarıdır. Daha önceki çalışmalarda kaydedilen negatif potansiyeller olan  $N_1$  ve  $N_2$  yanıtları (Takahashi, 1965) ise sırasıyla hızlı ve yavaş piramidal hücrelerin cevaplarıdır.

## 2.2. EEG ve Çözümlemesi

Beynin spontan ve sürekli bir aktivite gösterdiği 1875 yılında Caton tarafından keşfedildi. Caton tavşan beyninden spontan dalgaları kaydetti (Caton, 1875). İnsan EEG'si ile ilgili ilk önemli çalışmaları H. Berger yapmıştır. Berger, 1929–1938 yılları arasında hassas galvanometreler kullanarak insanda saçlı deriden beynin spontan aktivitesini yazdırdı. Bazı hastalıklarda EEG'nin değiştiğini ileri sürdü (Purves ve ark., 2001).

Beyin korteksi görevlerini, ihtiva ettiği çok sayıda hücre sayesinde yerine getirmektedir. Nöron topluluklarının davranışlarını kaydedip gözlemek için ya mikro veya makro elektrotlar kullanılır. Mikroelektrotlar ile tek hücre cevapları kaydedilir. Zor ve zaman alıcı olan bu metod daha çok deney hayvanlarına uygulanır. Kalabalık hücre gruplarının toplam aktivitesi makro elektrotlarla kaydedilir. Bir cerrahi operasyon esnasında beyin korteksinin yüzeyinden makroelektrotlarla alınan kayıtlara elektrokortikogram (ECoG) denir. Kafatasının üzerinden, saçlı deriden kaydedilen beyin dalgalarına da elektroensefalogram (EEG) adı verilir. Büyük hücre gruplarının aktivitesini kaydederek insanda uyku, uyanıklık, rüya gibi fizyolojik ve epilepsi gibi fizyopatolojik olaylar üzerinde araştırmalar yapılabilir. Ayrıca, elde edilen kayıtlar nörolojik hastalıkların teşhisinde kullanılabilir.

EEG'yi kaydetmek için iki tip elektrot kullanılır. Bunlardan biri aktif elektrottur ve kayıt alınacak aktif alana yerleştirilir. Diğer elektrot, aktif elektrottan uzak bir bölgeye, potansiyeli sıfır olarak kabul edilen bir alana (kulak memesi gibi) konur. Bu elektrota referans ya da indifferent elektrot adı verilir. Klinikte EEG kaydı yapılırken beynin çeşitli yerlerine çok sayıda aktif elektrot yerleştirilir. Bütün kayıtlarda ya bir aktif elektrot ile bir referans elektrot arasındaki potansiyel farkı ölçülür (monopolar kayıt) veya iki aktif elektrotun arasındaki potansiyel farkı yazdırılır (bipolar kayıt). Kaydedici elektrotlar genellikle belli bir şemaya göre frontal, parietal, oksipital ve temporal lobların üzerinde kafatasına yerleştirilir.

Önceleri EEG dalgalarının korteksteki nöronların aksiyon potansiyellerinin toplamı olduğu sanılmıştı. Daha sonra, derin anestezide ve hipokside aksiyon potansiyellerinin kaybolduğu, fakat yavaş EEG potansiyellerinin devam ettiği görüldü. EEG dalgalarının oluşumunda aksiyon potansiyellerinin de katkısı vardır fakat bu çok azdır. Kaydedilen kaba potansiyellerin büyük çoğunluğunu dikine olarak yerleşmiş



bulunan piramidal hücrelerin aynı anda aktive edilmeleri sonucu görülen postsinaptik potansiyeller meydana getirmektedir. Bu potansiyellerin cebirsel toplamı sonucunda EEG potansiyeli ortaya çıkarır. Kaba potansiyellerin gerçek şekli ve biçimi postsinaptik potansiyellerin yerine ve şekline bağlıdır.

Normal bir insanda saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz; yükseklikleri ise 20–100 mikrovolt kadardır. Kafatası ve deri, EEG dalgalarının yüksekliğini azaltıcı bir etki gösterir. EEG dalgalarının hem frekansı hem de yüksekliği oldukça karmaşık bir yapıdadır ve çeşitli şartlarda değişebilir. Bununla birlikte EEG dalgaları frekanslarına göre beş büyük gruba ayrılmaktadır (Schmidt, 1989; Miller ve ark., 1992; Timofeeva ve Gordon, 2001) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Beyinden kaydedilen EEG’lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandı.

<b>Dalga Adı</b>	<b>Frekansı (Hz)</b>
Delta	0.5–4
Teta	4–8
Alfa	8–13
Beta	13–30
Gama	30–50

### **2.2.1. Delta ve Teta dalgaları**

Normal erişkinlerde uykunun çeşitli safhalarında görülen yüksek genlikli dalgalarıdır. Teta dalgası ayrıca hippocampus aktivitesi ile yakından ilişkilidir ve singulat korteks ve septum gibi diğer bazı beyin bölgelerinden de kaydedilmiştir.

Teta dalgalarının, yavaş (kolinerjik veya atropine duyarlı; 4-7 Hz) teta ve hızlı (atropine dirençli; 7-9 Hz) teta olmak üzere iki bileşeni bulunduğu bildirilmiştir (Timofeeva ve Gordon, 2001). Bu farmakolojik farklılıklar, bu dalgaların oluşumunda farklı nöronal yolların etkili olduklarını göstermektedir.

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

### **2.2.2. Alfa dalgaları**

Bazı hastalıklarda EEG’nin değiştiğini gösteren Hans Berger’in isminden dolayı Berger ritmi de denir. Normal bir insanda, sessiz ve sakin bir odada gözler

kapalı, zihnen ve bedenen tam istirahatte iken kaydedilir. Parietal ve özellikle oksipital bölgede daha belirgindir. Uykuda kaybolur.

Uyku sırasında gözlenen uyku içcikleri de yine alfa aralığına (7-14 Hz) denk düşen dalgalar olup, genlikleri alfa dalgalarına oranla daha yüksektir. Bazı araştırmacılar beyin sapı, önbeyin ve talamusun çeşitli bölgelerinin karmaşık bir işbirliğinin alfa bandının oluşumuna katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (Timofeeva ve Gordon, 2001).

### **2.2.3. Beta ritmi**

Normal olarak insanda frontal bölgede daha belirgindir. Uyaranlar ve aşırı zihin aktivitesi olduğunda daha yoğundur. Beta ritmi EEG'nin en küçük genlikli ve yüksek frekanslı dalgalarıdır (Schmidt, 1989; Ferri ve ark., 2001). Ayrıca bu dalgalar, uyku halinde azalma ve zihinsel rahatlık halinin bozulması durumlarında da ortaya çıkar.

### **2.2.4. Gama ritmi**

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

Deney hayvanlarında bu dalgaların dikkat, dikkate bağlı hareketsizlik, odaklı uyanıklık, duyuşsal algılama ve paradoksik uyku ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ferri ve ark., 2001). Anestezi altındaki hayvanlarda bu dalgalar büyük oranda ortadan kaybolmaktadır (Nayak ve ark., 1994). Genel olarak gama ritminin, bazal önbeyin kolinerjik yolları ve beyin sapı – talamokortikal kolinerjik yolları ile düzenlendiği kabul edilmektedir (Timofeeva ve Gordon, 2001).

Epilepsiyle ilgili çalışmalarda EEG ve ECoG en çok kullanılan metottur. Epileptik deşarjlar EEG'nin aşırı senkronizasyonunu ifade eder. EEG epileptik nöbetin imzası sayılır. Absans nöbetlerde EEG'de saniyede 3–4 ritmik diken-dalga kompleksi görülürken, jeneralize tonik klonik nöbetlerde diken-dalga kompleksine rastlanmaz. Hasta nöbete girerken genellikle EEG'de görülen ilk değişiklik düşük amplütüdü desenkronize dalgalardır (Fisch ve Pedley, 1987).

### 2.3. Epilepsi

Epilepsi çok yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir ve yaklaşık insan topluluğunun % 1'inde görülür (Hauser ve Hesdorffer, 1990). Büyük bir nöron topluluğu birlikte (senkron) ve anormal biçimde deşarj yapınca epileptik nöbetler görülür. Senkron deşarj kalıplaşmış, istek dışı ve aniden beliren geçici nöbet davranışlarına neden olur. Bu değişiklikler epileptik hastanın hayatını derinden etkiler. Anormal hücre deşarjı; travma, oksijenin yetmemesi, tümörler, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar gibi nedenlerle oluşabilir. Ancak, epileptik hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir sebep bulmak mümkün olmamaktadır (McNamara, 1999). Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği'nin (International League Against Epilepsy, ILAE) 1981 yılında yayınladığı sınıflandırma sistemine göre epileptik nöbetler parsiyel ve jeneralize olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

#### 2.3.1. Parsiyel (fokal ) Epilepsi

Beyinde belli bir odaktan kaynaklanan epilepsidir. Ayrı bir klinik ve EEG özelliği vardır. Epileptik odak presantral girusta, yani motor kortekste ise, iskelet kaslarında ve daha çok karşı taraftaki parmak ile yüz kaslarında iradesiz kasılmalar görülür. Parsiyel nöbetlerde görülen belirti ve bulgular nöbetin kaynaklandığı bölge ile uyumlu olup nöbetin başladığı bölge hakkında önemli bilgiler sağlar (Bora, 2002). Anormal elektrik aktivitesi epilepsi odağından komşu bölgelere yayıldıkça o bölgelerde temsil edilen kaslar sırayla kasılma gösterirler. Mesela, önce parmaklarda başlayan motor aktivite daha sonra sırasıyla bilek, dirsek, omuz ve hatta yüz ile bacaklara yayılabilir. Böyle bir nöbet ilk defa H. Jackson tarafından tanımlanmıştır ve böylece motor korteksteki somatotopik organizasyonun farkına varılmıştır. Tanımlanan nöbetlere “Jackson tipi motor nöbetler” denmesi de bundan kaynaklanmaktadır. Eğer Jackson epilepsisinde anormal hücre deşarjı diğer hemisfere yayılmazsa hasta şuurunu kaybetmez. Epileptik aktivite karşı hemisfere yayılınca şuur kaybı görülür (Bora, 2002).

Parsiyel nöbetler üç gruba ayrılır:

1. Basit parsiyel nöbetler,
2. Kompleks parsiyel nöbetler,
3. İkincil olarak jeneralize olan parsiyel nöbetler.

Fokal epilepsinin bir çeşidi olan “kompleks parsiyel nöbetler” veya “psikomotor epilepsi” limbik sistem, hipokampus, septum, amigdaller veya temporal korteksle ilgilidir. Kısa süreli amnezi, anormal derecede öfkelenme, birine saldırma, sıkıntı, korku ve huzursuzluk, kısa bir süre tutarsız konuşma gibi belirtilerden biri veya birkaçı birlikte görülebilir. Parsiyel olarak başlayan nöbet tüm beyne yayıldığı zaman sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler ortaya çıkar. Sekonder jeneralize nöbetler genellikle tonik-kloniktir. Jeneralizasyon fazı asimetrik postür, hemikonvulsif aktivite ya da baş ve gözlerin deviasyonu gibi bulgularla başlar (Bora, 2002).

Saçlı deriye yerleştirilen elektrotlarla fokal nöbetlerde görülen aktiviteyi kaydetmek mümkündür. Fokal epilepside EEG'nin en tipik özelliği keskin spikelardır. Bunlara çoğu zaman EEG spikeleri denir. Elektrodun altındaki nöronların aynı anda aktivite göstermeleri keskin spike gelmesine sebep olur (Martin, 1991).

### **2.3.2. Jeneralize (nonfokal ) Epilepsi**

Jeneralize nöbetlerde bir odağın varlığı tespit edilememiştir. Epileptik deşarjlar beynin her tarafında aynı anda başlamaktadır. Jeneralize nöbetler, gözlenen motor hareketler ve EEG paternlerinin özelliklerine göre şu şekilde sınıflandırılır:

- a) Petit-mal (absans)
- b) Grand-mal (tonik-klonik)
- c) Myoklonik
- d) Tonik
- e) Klonik
- e) Atonik

Belirgin motor belirti olmaksızın kısa süreli jeneralize nöbetler absans nöbetler olarak isimlendirilir. Petit mal nöbetin en önemli özelliği kısa süreli (3–30 saniye) ve geçici şuur kaybı görülmesidir. Nöbetin geldiği an, kişinin ifadesinde veya devam eden hareketlerinde bir boşluk görülür. Hasta çoğu zaman bu boşluğun farkında olmaz, ancak olayın şahitleri, konuşma veya hareketin kısa bir süre kesildiğini anlarlar. EEG’de 3-4 tekrarlı diken-dalga şekli yaygındır (Bora, 2002).

Grand mal nöbet şuurun aniden ve tamamen kaybı ile birlikte görülen tonik-klonik hareketlerdir. Tonik safhada kas tonusu yükselir; klonik safhada kaslarda sertleşme ve kasılmalar görülür. Şuursuzluk periyodu 15 dakika veya daha fazla

sürebilir. Nöbet başlangıcında hasta çoğu zaman garip bir ses çıkararak yere düşer. Bu esnada kafasını çarpıp dilini ısırabilir.

Miyoklonik nöbette yüz veya ekstremitelerde bir veya birkaç kez gerilmeler olur. Uzun ritmik gerilmeler görülmez. Jeneralize miyoklonik nöbetler şok benzeri vücut jerkleri olarak tarif edilirler. Genellikle her iki üst ekstremitede görülür. Seyrek olarak tek taraflı olurlar, bazen de hem alt hem üst ekstremiteleri tutarlar. Şiddetli olduğunda hasta elindeki eşyayı düşürebilir ya da kendi yere düşebilir. Çok kısa süreli olduğunda bilinç kaybı görülmez (Bora, 2002).

Jeneralize tonik nöbetler şuur kaybı ve fleksör ya da ekstensör postürde tonus artışı ile birlikte görülür. Jeneralize klonik nöbetler oldukça simetriktir. Genellikle dirseklerde fleksiyon ve dizlerde ekstansiyon görülür. Tonik nöbetler sertleşmeyle, klonik nöbetler ise ritmik gerilmelerle karakterizedir.

Daha önceleri akinetik veya astatik nöbetler diye adlandırılan atonik nöbetlerde kas tonusu aniden kaybolur, hissedilemeyecek kısa bir süre için şuur kaybı görülür. Bu nöbetler hastaların aniden düşmesine neden olduğu için “drop-atak” olarak da adlandırılırlar (Bora, 2002).

Epileptik nöbetlerin % 10-25’i sıralanan bu grupların hiç birisine uymaz. Bu nedenle sınıflandırılmayan grubu oluştururlar (Marangoz, 1997). Fokal ve jeneralize nöbetlerde elde edilen EEG kayıtları birbirinden farklıdır. Jeneralize nöbetlerde de EEG spikeleri görülür, fakat fokal nöbetlerden farklı olarak, bütün elektrotlardan aynı anda epileptik aktivite kaydedilir (Martin, 1991).

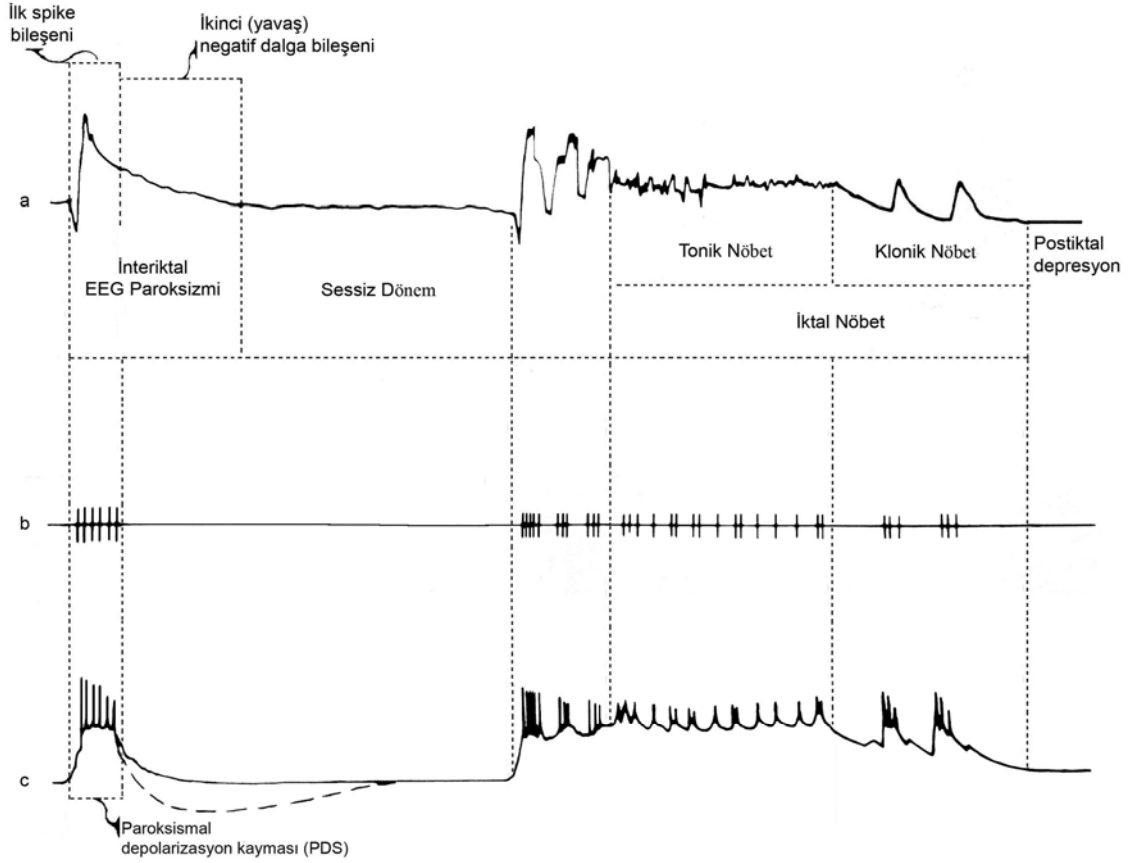
#### 2.4. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsinin temelindeki mekanizmaları anlamak ve bu hastalığa karşı daha etkili ilaçlar geliştirmek amacıyla çeşitli deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Bunların büyük bir kısmı, klinik epileptik sendromların deneysel modelleri olarak kabul edilmekte ve bu özel alt tiplerin patofizyolojisini gün ışığına çıkarmak amacıyla kullanılmaktadırlar.

Deney hayvanlarında çeşitli epilepsi modellerini meydana getirmek mümkündür. Hastalarda daha yaygın olarak görüldüğü ve deney hayvanlarında meydana getirilmesi kolay olduğu için fokal epilepsi daha çok araştırılmıştır. Deney hayvanlarında konvulsan bir maddeyi korteksin yüzeyine tatbik ederek epileptik bir odak meydana getirilebilir. Bu maksatla sık kullanılan maddelerden biri kristalize penisilindir. Deney hayvanlarında makroelektrotlarla kaydedilen epileptik deşarjlar yapı itibarıyla insan beynindeki epilepsi odağından kaydedilenlerle aynıdır.

Deneysel olarak meydana getirilen fokal epilepside görülen ilk anormallik, EEG'de yüksek voltajlı intermitan negatif dalgaların belirmesidir. Bu dalgalara interiktal spike'lar denir. Çünkü bunlar insan EEG'sinde gerçek nöbetlerin arasında görülen dalgalara benzerler. İnteriktal dalgalar sıklaşınca bu dalgaları uzun süreli, yavaş bir negatif dalga izler. Diken dalga (spike) ile yavaş negatif komponentinin ikisine birden interiktal EEG paroksizmi adı verilir (Şekil 3). Epilepsinin elektrofizyolojik temellerini izah etmede interiktal EEG paroksizmi çok uygun bir model olmaktadır. Deneysel epilepsi odağında bulunan nöronlardan alınan hücre içi kayıtlar, interiktal dalga geldiğinde hücrelerin deşarj yapmakta olduğunu göstermiştir.

Penisilin sistemik olarak verildiğinde sistemik fokal epilepsi ile jeneralize (petit mal) epilepsi modelleri oluşmaktadır. Penisilin konvulsiv özelliği ilk kez Walker Johnson (1945) tarafından bildirilmiştir. EEG'de akut penisilin odağından kaydedilen interiktal deşarjların tek hücre cevabındaki karşılığına paroksizmal depolarizasyon kayması (Paroxysmal depolarization shift, PDS) denir (Şekil 3). Penisilin odağından alınan hücre içi kayıtlar PDS'lerin membran geçirgenliğinin aşırı ölçüde artışıyla ilgili olduklarını göstermiştir (Johnston ve Brown, 1984). Sistemik penisilinle oluşturulan EEG modeli klinik modele oldukça benzemektedir (Prince ve Farrell, 1969). Ancak, farklı tarafı klinik epilepsinin yıllar boyu tekrarlama özelliğinin olmasıdır.



**Şekil 3.** Kedide penisilinle indüklenmiş spontan epileptiform aktivitede kortikal EEG (a), ekstraselüler (b) ve intraselüler (c) kayıtlardan alınan deşarjlar ve bunlar arasındaki ilişki (Ayala ve ark.'dan, 1970)

Konvulsan bir maddenin beyne verilmesi akut fokal epilepsiye sebep olur, fakat hücrelerde morfolojik değişiklikler görülmez. Halbuki alüminyum kreminin topikal olarak verilmesi kronik fokal epilepsiye yol açarken aynı zamanda dendritik dikenlerde, dendritik dallanmada ve inhibitör sinapslarda azalma gibi morfolojik değişmelere neden olur (Craig ve Colasanti, 1987; Fisher, 1989).

Tekrarlanan elektriksel uyarılar da lokal dokuda hem elektrofizyolojik hem de morfolojik değişmelere sebep olabilir. Limbik sistemin bazı bölgeleri yüksek frekansla tekrarlayan uyarılarla uyarıldığında, uyarının sebep olduğu epileptiform aktivitenin zamanla şiddetlendiği 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. Bu olaya, epilepsinin tutuşma (kindling) modeli denir. Uyarılar arasındaki süre bir dakikadan bir güne kadar değişmektedir. Tutuşmada nöronların özellikleri uzun süreli değişime uğrar.

İlk nöbete sebep olan uyarılmalardan aylar sonra verilen daha düşük bir elektriksel uyaran şiddetli bir nöbeti başlatabilir. Hayvanlarda amigdallerin uyarılmasıyla meydana getirilen tutuşma ile insandaki psikomotor epilepsinin birçok ortak özelliği vardır. EEG'deki değişimler, nöbet anında davranıştaki değişimler ve ilaçlara verilen cevap birbirine benzemektedir.

Deneyisel epilepsi modelleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

### **1. Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri**

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

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

b) Akut elektriksel uyarı verilmesi (Fisher, 1989).

c) GABA kesilmesi (Brailowsky ve ark., 1988).

d) Neokorteks ve hippocampus dilim çalışmaları (McCormick ve ark., 1985, Schwartzkroin ve ark., 1983).

### **2. Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri**

a) Beyin korteksine metal uygulanması: Yüzeysel olarak beyne verilen alüminyum, 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 (Donaltson ve ark., 1971) basit parsiyel kronik epilepsi oluşturmak için kullanılan kimyasal maddelerdir.

b) Sıcaklık (temperature) uygulanması (Ullal ve ark., 1996).

c) Beynin belli bir alanının soğutulması (Hanna ve Stalmaster, 1973; Loiseau ve ark., 1987).

d) Beyin dokusunun bir bölümüne radyasyon uygulanması (Remler ve Marcussen, 1986).



### 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, 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).

- d) Tutuşma (tutuşma) modeli (Alonso-DeFlorida ve Delgado, 1958).
- e) Beyin dilimleri modeli (Wong ve ark., 1984).

### 4. Petit Mal Epilepsi Modelleri

- a) Talamus uyarılma modeli (Hunter ve Jasper, 1949).
- b) Çift taraflı odak modeli: Beyin korteksinin her iki tarafına yaygın olarak konvulsan maddeler verilerek oluşturulur. (Marcus ve Watson, 1968; Fisher ve Prince, 1977).
- 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 Luijtelaar, 1987).

### 5. Grand Mal (Jeneralize Tonik Klonik) Epilepsi Modelleri

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

- a) Genetik Modeller: Işığa duyarlı babun modeli (Meldrum ve Wilkins, 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 (Laird ve Jobe, 1987; Fisher, 1989; Ribak, 1991).

b) Maksimal elektroşok (MES) modeli (Fisher, 1989).

c) Sistemik konvulsanlarla oluşturulan modeller: Pentilentetrazol, penisilin (Bo ve ark., 1984, 1986; Chen ve ark., 1986), begmerid, bikukullin, pikrotoksin, homosistin ve eksitatör aminoasitler verilerek oluşturulur.

d) Metabolik bozukluklar sonucu oluşan epilepsi modelleri: Hipoksi, hipoglisemi, üremi, ilaç kesilmesi ve yüksek sıcaklık gibi durumlarda meydana gelen epileptik nöbetlerdir.

## **6. Status Epileptikus Modelleri**

a) Lityum pilokarpin modeli (Laird ve Jobe, 1987).

b) Kobalt homosistin modeli (Freed, 1985; Hurd ve ark., 1981).

c) Elektriksel modeller (Vicedomini ve Nadler, 1987; McIntyre ve ark., 1986).

Epilepsi konusunda akla gelen tüm sorulara cevap verecek tek bir model yoktur. Modeller üzerinde yapılan çalışmalar ancak o modeli ilgilendiren temel mekanizmaları aydınlatılabilir; klinik epilepside yer alan mekanizmaları tam olarak açıklayamaz (Marangoz, 1997).

Bazı konvulsan kimyasal maddelerle birden çok epilepsi modeli oluşturmak mümkündür. Farklı şekilde verilen kristalize penisilin basit parsiyel epilepsi, jeneralize miyoklonik, jeneralize tonik-klonik ve jeneralize absans epilepsi modellerini meydana getirebilir. Belli bir deneyde hangi tip modelin oluşturulduğu EEG ve davranış analizleri yapılarak belirlenmelidir.

## 2.5. Gap Junctionlar

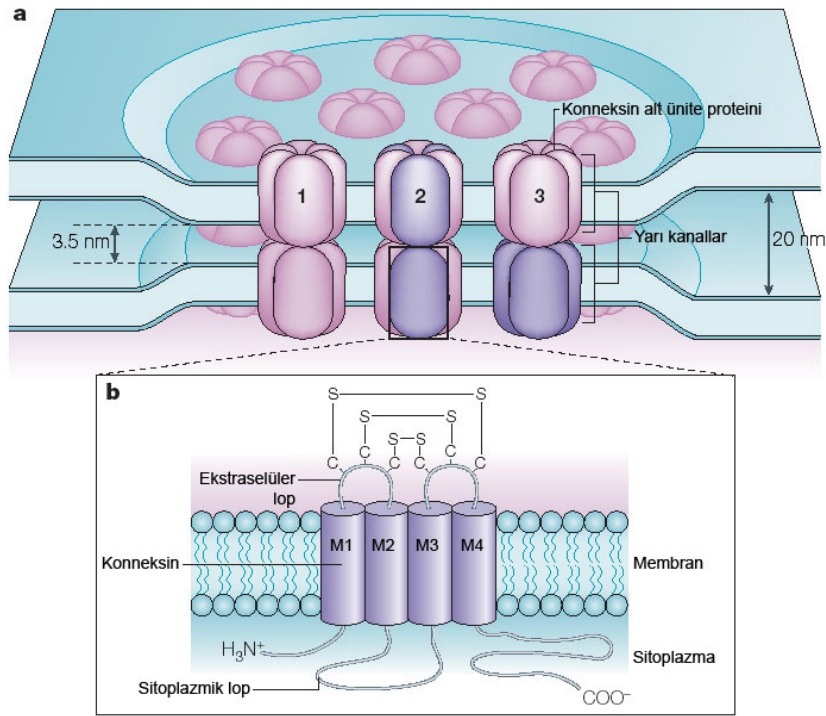
Gap junctionlar (geçit bağlantıları, elektriksel sinapslar) ökaryotik hücreler arasında doğrudan hücreler arası iletişimi sağlayan özelleşmiş bağlantılardır. Binlerce gap junction kanalının bulunabildiği özelleşmiş hücre membranı bölgesi “Gap Junction Plağı” olarak adlandırılır (Kumar ve Gilula, 1996). Elektriksel sinapslarla ilgili araştırmalar uzun bir geçmişe sahiptir. Omurgasız nöronlarında elektriksel bağlantıların olduğu ve bu bağlantılar sayesinde hücrelerin doğrudan haberleştiği ilk kez Furshpan ve Potter (1959) tarafından bildirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar gap junctionların yalnız omurgasızlarda değil omurgalılarda da bulunduğunu göstermiştir (Bennet, 1977; Sotelo ve Korn, 1978). Geçit bağlantıları memelilerde iskelet kası hücreleri, sperm hücreleri ve eritositler hariç hemen hemen diğer bütün hücrelerde bulunabilir. Kalp kası ve bazı düz kaslarda fonksiyonel sınısityumu yaparlar. Bir hepatositte 100.000’den fazla gap junction olabilir. Memeli merkez sinir sisteminde gap junctionlar oldukça yaygındır. Genel olarak birlikte görev yapan hücreler gap junctionlar aracılığıyla bağlantı kurarlar (Söhl ve ark., 2005).

Geçit bağlantıları “konnekson” olarak adlandırılan iki yarı kanaldan meydana gelmiştir. Kanalin yarısını bir hücre, diğer yarısını da komşu hücre yapar. Her konnekson da 6 tane “konneksin” adı verilen 2.5 nm çapında 7.5 nm uzunluğundaki proteinlerden oluşmuştur (Söhl ve ark., 2005). Nöronlar arasında normalde 20 nm kadar aralık var iken, geçit bağlantısında bu aralık ancak 3.5 nm kadardır. Konneksinler eğiktir ve eğimin derecesi kanalın çapını belirler. Kanal çapı, genelde 1–1.5 nm kadardır. Konneksinlerin molekül ağırlığı 16–70 kDa arasında değişir. Bir geçit bağlantısındaki konneksinler farklı molekül büyüklüğünde olabilirler. Bunlardan bir çoğunun amino asit sırası tespit edilmiştir. Bir konneksin membranı 4 kez kateder (M1, M2, M3, M4). Bunlardan, çok sayıda hidrofilik amino asit ihtiva eden üçüncüsü (M3), geçit bağlantısında kanalın duvarını yapar. Proteinlerin hem amino hem de karboksil uçları sitoplazma tarafında bulunur (Şekil 4). Konneksinlerin sitoplazma içinde kalan uçlarında, protein kinaz C (PKC) ve protein kinaz A (PKA)’nın fosforilasyonu ile ilgili olan ve kalmodulini bağlayan düzenleyici kısımlar vardır (Söhl ve Willecke, 2004).

Yapılan moleküler çalışmalar sonucunda homomerik/homotipik, heteromerik, heterotipik olmak üzere üç farklı gap junction tipi olduğu bildirilmiştir. Homotipik gap junctionlar iki özdeş yarı kanaldan oluşurken, heterotipik gap junctionlar iki farklı tip

yarı kanaldan oluşmaktadır. Homomerik yarı kanallar tek bir konneksin türünden, heteromerik yarı kanallar ise daha fazla konneksin tipinden oluşmaktadır (Söhl ve ark., 2005) (Şekil 4).

Şimdiye kadar farelerde 20, insanlarda 21 ayrı konneksin geni tespit edilmiştir. Konneksinler adlandırılırken Cx olarak kısaltılır ve bundan sonra gelen rakam ise kiloDalton cinsinden konneksinin moleküler kütleini ifade eder. İnsanlarda ve farelerde konneksin gen ailesi, kromozomal ve doku dağılımları tablo 2’de gösterilmiştir.



**Şekil 4.** Bir gap junction plağının şematik yapısı ve moleküler organizasyonu. A. İki komşu hücrenin plazma membranında bulunan yarı kanallar ve bunların tipleri. Homomerik/homotipik (1), heteromerik (2) ve heterotipik (3) gap junctionlar. B. Membranı 4 kez kat eden konneksin proteininin moleküler organizasyonu (Söhl ve ark.’dan, 2005)

### 2.5.1. Biyofiziksel Özellikleri

Elektriksel sinapsların özellikleriyle ilgili ilk bilgiler tatlı su istakozunun dev motor nöronlarıyla yapılan çalışmadan (Furshpan ve Potter, 1959) elde edilmiştir. Daha sonra kedilerde ve sıçanlarda V. Kranial sinirin mezensefalik nükleusu, vestibuler nükleus ve inferior oliver nükleuslardan tek hücre kayıtları yapılmıştır (Korn ve ark., 1973; Connors ve Long, 2004). Gap junctionlar düşük geçiş filtreleri (Low-Pass Filter) olarak tanımlanmaktadır. Düşük geçiş filtresi, tercihen düşük frekanslı uyarıların ve

eşik altı potansiyellerin geçişine izin vererek senkronizasyona katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla gap junctionlar büyük nöron gruplarının eş zamanlı osilasyonlarında görev alarak nöronal aktivitenin keskinleşmesini sağlamaktadırlar (Hormuzdi ve ark., 2004; Gibson ve ark., 2005). Gap junctionların iştirak ettiği bu farklı frekans bantlarındaki osilasyonların algılama, öğrenme ve hafıza gibi farklı bilişsel süreçlerde görev aldığı ileri sürülmüştür (Buzsaki ve Chrobak, 1995; Fricker ve Miles, 2001).

**Tablo 2.** İnsanlarda ve farelerde bulunan koneksin tipleri ve buldukları yerler. Cx, konneksin; GJ, gap Junction; m, fare (mouse); h, insan (human); KC, karaciğer (Söhl ve Willecke'den, 2004 değiştirilerek)

Fareler			İnsanlar			Bulunduğu Yer
Cx Türü	GJ Türü	Kromozom	Cx Türü	GJ Türü	Kromozom	
mCx23		10	hCx23		6	?
			hCx25		6	?
mCx26	Gjb2	14	hCx26	GJB2	13	Meme, deri, koklea, KC, plasenta
mCx29	Gje1	5	hCx30.2	GJE1	7	Myelinli hücreler
mCx30	Gjb6	14	hCx30	GJB6	13	Deri, beyin, koklea
mCx30.2	Gja11	11	hCx31.9	GJA11	17	?
mCx30.3	Gjb4	4	hCx30.3	GJB4	1	Deri
mCx31	Gjb3	4	hCx31	GJB3	1	Deri, plasenta
mCx31.1	Gjb5	4	hCx31.1	GJB5	1	Deri
mCx32	Gjb1	X	hCx32	GJB1	X	KC, Schwann hücreleri, oligodendrosit
mCx33	Gja6	X				Testis
mCx36	Gja9	2	hCx36	GJA9	15	Nöronlar
mCx37	Gja4	4	hCx37	GJA4	1	Endotel, ovaryum
mCx39		18	hCx40.1		10	?
mCx40	Gja5	3	hCx40	GJA5	1	Kalp, endotel
mCx43	Gja1	10	hCx43	GJA1	6	Bir çok hücre tipleri
mCx45	Gja7	11	hCx45	GJA7	17	Kalp, düz kas, nöronlar
mCx46	Gja3	14	hCx46	GJA3	13	Lens
mCx47	Gja12	11	hCx47	GJA12	1	Beyin, Spinal kord
mCx50	Gja8	3	hCx50	GJA8	1	Lensler
			hCx59	GJA10	1	?
mCx57	Gja10	4	hCx62		6	Ovaryumlar

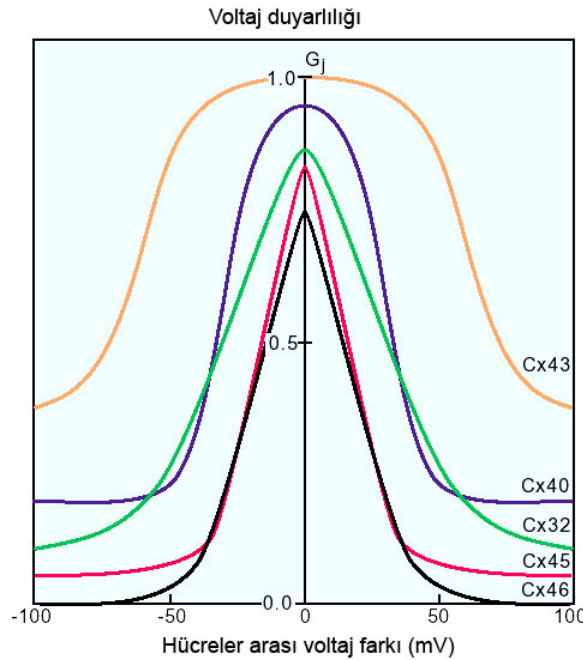
Elektriksel sinapsların porları 16–20 Å çapındadır. Geçit bağlantılarından 1000 Da'dan küçük moleküller kolaylıkla geçerken, 2000 Da ağırlığında olanların da geçebildiği fakat 3000 Da'dan büyük olanların geçemediği tespit edilmiştir. Negatif yüklü moleküller aynı büyüklükteki yüksüz moleküllerden daha kolay geçerler. Yama kısıncı tekniği ile geçit bağlantılarından iyon geçişinin özelliklerini belirlemek mümkün olmuştur. Geçit bağlantılarındaki kanalların açık kalma süresi ortalama 2 sn olup bu süre membrandaki iyon kanallarının açık kalma süresinden oldukça uzundur. Fonksiyonel olarak gap junctionlar iyonik akımların geçişine (çoğunlukla K<sup>+</sup>) izin verirler. Bununla birlikte geçit bağlantılarından kalsiyum, cAMP, cGMP ve IP<sub>3</sub> gibi hücre içi ikinci haberci molekülleri de geçebilmektedirler (Bennett ve Zukin, 2004).

Kırmızı balıklarda, karışık (mixed) elektriksel sinaps adı verilen elektriksel sinapsların ikincil bir varyasyonu keşfedilmiştir. Bu sinapslar mauthner hücreleriyle işitsel efferent nöronlar arasında bulunmaktadır. Hem elektriksel hem de kimyasal geçişe izin veren karışık sinapslar memelilerin MSS’de de bir çok bölgede bulunmaktadır (Smith ve Pereda, 2003; Pereda ve ark., 2004).

Geçit bağlantılarının çalışmasını düzenleyen çok sayıda fizyolojik faktör vardır. Bunlar arasında membranın voltajı, pH (asidite), kalsiyum, kalmodulin, fosforilasyon, G proteinleri ve hücre içi serbest radikaller yer almaktadır.

### Membranın Voltajı

Gap junctionlar, diğer voltaja bağlı kanallardan farklı olarak birbiriyle bağlı olan hücreler arasındaki voltaj farkına duyarlıdır. Komşu iki hücreden biri depolarize veya hiperpolarize olduğunda kanalın açık kalma süresi kısalmıştır (Spray ve ark., 1981b). Yüksek hücreler arası voltaj rezidüel konduktansı indükler. Bu rezidüel konduktansın gap junction kanallarında konformasyonel değişime bağlı olduğuna inanılmaktadır (Moreno ve ark., 1994a). Her konneksin tipinin farklı voltaj duyarlılığı vardır. Örneğin astrositlerde daha fazla bulunan Cx43 ve nöronlarda bulunan Cx36, 50 mV’un altındaki hücreler arası voltaj farkına duyarlı değildir. Bunun aksine Cx45 kanallarını 30 mV’luk voltaj farkı önemli ölçüde kapatır (şekil 5).



**Şekil 5.** Geçit bağlantılarının voltaja duyarlı iletkenliği. Memelilerde bütün gap junction kanalları 0 mV’ta tamamen açık olup bu voltaj değerinde bile Cx tiplerine göre iletkenlik farklılık göstermektedir (Spray ve ark.’dan, 2003)

### **Asidite (pH)**

Gap junctionların iletkenliği asit pH'da azalırken bazik pH'da artar (Spray ve ark., 2001). Kalp kası hücreleri arasında gap junctionlar normalde açıkken, sitoplazmada  $H^+$  ve  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu beklenmedik bir şekilde yükselince bu kanallar kapanır. Bu, iskemide görülen bir durumdur. Oksijen yetersizliğinde kalp kası hücrelerinde oksijensiz solunumun ürünü olan laktik asit ( $H^+$ ) birikir, yeterli ATP olmadığı için de kalsiyum pompası çalışmaz. Sonuçta hücrede  $H^+$  ve  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu artar ve gap junctionlar kapanır (Silverthorn, 2001). Cx43 gibi bazı konneksinlerin asiditeye, Cx36'dan daha duyarlı olduğu bulunmuştur (Spray ve ark., 2003).

### **Kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) ve Kalmodulin**

Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu arttıkça geçit bağlantıları kapanır (Giaume ve Venance, 1996). Bu normal bir regülasyondan çok patofizyolojik açıdan önemlidir. Kalsiyum genellikle diğer faktörler ile birlikte çalışır. Hücre içi kalsiyumun artması aynı zamanda membranın voltajını değiştirerek depolarizasyona sebep olur. Kalsiyumun etkisine kalmodulin aracılık eder (Pereda ve ark., 1998). Ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonunun azalması, bir taraftan hücre içi kalsiyum seviyesinin (normalde  $10^{-7}$ ) azalmasına yol açarken, diğer taraftan geçit bağlantısı ile olan hücreler arası iletişimi artırır. Hücrelerin birbirine yapışmasını sağlayan moleküllerin aktif olabilmeleri için kalsiyuma ihtiyaç vardır. Bu nedenle, hücreler arası bağlantıların devamı için hücre dışı kalsiyumun belli bir seviyede bulunması gerekir. Hücre dışı kalsiyum seviyesinde aşırı bir düşme, hücreler arası bağlantının kaybolmasına sebep olabilir (Spray ve ark., 2003).

### **Fosforilasyon**

Konneksinlerin çoğu (Cx26 hariç) fosfoproteinler olup protein kinaz ve fosfatazların faaliyetine duyarlıdır (Saez ve ark., 1993). Gap junction proteinlerinin karboksil terminallerindeki serin aminoasitinin protein kinaz C ve cAMP'ye bağlı protein kinaz tarafından fosforillenmesi Cx32 ve Cx43'lerde gösterilmiştir. Konneksin moleküllerinin fosforilasyonu kanalların açık kalma süresini ve iletkenliğini etkiler. Serin aminoasitinin fosforilasyonu Cx43'te iletkenliği düşürürken (Moreno ve ark., 1994b) Cx32'de kanalın açık kalma süresini artırır (Saez ve ark., 1993). Bunun aksine tirozin aminoasitinin fosforilasyonu Cx43'le bağlanmış hücrelerin birbirinden ayrılmasına yol açar (Swenson ve ark., 1990).





**Tablo 4.** Nöronlarda gap junction geçirgenliğinin düzenlemesi. GJ, gap junction (Rouach ve ark.'dan, 2002)

	<b>Efektörler</b>	<b>GJ iletişimi üzerine etkisi</b>
<b>Membran Reseptörlerinin Uyarılması</b>	Hücreler arası voltaj farkı Hücre içi asidifikasyon Eksternal Ca <sup>++</sup> Solüsyonu Dopamin (in-vivo) Dopamin (beyin dilimleri) Serotonin GABA (muskimol)	Baskılama Baskılama Artış Artış Baskılama Baskılama Baskılama
<b>İkinci haberciler veya sinyal iletim yolunu doğrudan aktive eden moleküller</b>	PKC PKA (Forskolin, cAMP) Nitrik Oksit / cGMP (neokorteks) Nitrik Oksit / cGMP (striatum) Ca <sup>2+</sup> /Kalmoduline Bağlı Kinaz II	Baskılama Baskılama Baskılama Artış Artış
<b>Eksojen Bileşikler ve farmakolojik tedavi</b>	Amfetamin geri çekilmesi Alkoller (oktanol, heptanol) Gliseretnik asit derivelere Antipsikotik ilaçlar	Artış Baskılama Baskılama Artış

### 2.5.2. Nöron ve astrositlerde gap junctionların rolü

Elektriksel sinapslar, spike prepotansiyellerinin iletilmesinde ve sonraki hiperpolarizasyonda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle düşük geçiş filtreleri olarak adlandırılırlar. Elektriksel ve kimyasal sinapslar bir arada bulunabilmektedirler (Galarreta ve Hestrin, 1999; Gibson ve ark., 1999; Tamas ve ark., 2000; Venance ve ark., 2000; Bartos ve ark., 2001). Bu birliktelik, inhibitör nöronal ağlarda spike geçişinin süresini artırmaktadır (Mann-Metzer ve Yarom, 1999; Tamas ve ark., 2000; Fricker ve Miles, 2001). Elektriksel sinapslar spike senkronizasyonu, ağ osilasyonları ve postsinaptik inhibitör potansiyelleri güçlendirme gibi fonksiyonel ağ özelliklerine katkıda bulunmaktadır (Fricker ve Miles, 2001; Galarreta ve Hestrin, 2001; Spruston, 2001).

Cx36 en önemli nöronal konneksindir. Özelleşmiş fonksiyonel bölgelerde bu konneksinin rolünü açığa çıkarmak için genetik olarak bu proteinler ortadan kaldırıldığında, neokortikal dilimlerde gama osilasyonlarının (30-70 Hz) senkronizasyonunda güçlü bir şekilde azalma görülmüştür. Bununla birlikte ultra-fast osilasyonlar (~150 Hz) bu hayvanlarda etkilenmeden kalmıştır (Deans ve ark., 2001; Hormuzdi ve ark., 2001).

Diğer beyin hücre tipleriyle karşılaştırıldığında astrositlerde gap junction aracılı hücreler arası haberleşme yüksek seviyededir. Glial hücrelerin fonksiyonunda hücreler arası haberleşmenin rolünü anlamak için birçok araştırmacı bu konu üzerinde

odaklanmıştır. Nöronal aktivite sırasında potasyumun eksternal konsantrasyonunda ( $[K^+]_e$ ) bir artış meydana gelir. Normal nöronal aktivite bu aşırı potasyumun glial hücreler tarafından geri çekilmesiyle gerçekleştirilir (Orkand ve ark., 1966). Ekstrasellüler alanlar genişletilerek gap junction aracılı iletişimin bozulduğu çalışmalar  $K^+$  homeostazisinin devamında gap junctionların önemli rol oynayabileceğini göstermiştir. Astrosit kültürlerinde gap junctionların bloklanması hücre içi  $Na^+$  konsantrasyonunda heterojenliğe neden olmuştur (Rose ve Ransom, 1997).

Astrositler kan kapillerleri ve nöronlar arasında yerleşmiş temel morfolojik araçlardır. Glukoz ve türevleri (glukoz-6-fosfat ve laktat) astrositlere gap junction kanallarından geçmektedir (Giaume ve ark.,1997). Astrositlerdeki gap junctionların oktanol, gliseretik asit, araşidonik asit ve endotelin gibi ajanlarla bloklanması bu hücrelerde glukoz birikmesine neden olur (Taberero ve ark., 1996).

Gap junctionların nöroprotektif özellikleri olup olmadığını açığa çıkarmak için kültür ortamındaki nöronlar oksidatif strese (Blanc ve ark., 1998) veya glutamata (Ozog ve ark., 2002) maruz bırakılmıştır. Gap junction kanallarının bloklanmasının nöronal duyarlılığı artırdığı tespit edilmiştir. Bu hipotezle uyumlu olarak Cx43 heterozigot knock-out farelerde orta serebral arter oklüzyonu ile indüklenen iskemi çalışmaları neticesinde knock-out farelerde yabancı tip farelere göre infarkt alanlarının daha geniş olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar astrositlerde geçit bağlantılı hücreler arası haberleşmenin nöron koruyucu bir rol oynadığına işaret etmektedir (Siushansian ve ark., 2001). Buna ilaveten geçit bağlantılı hücreler arası haberleşme, astrositik ağlarda ölüm sinyalinin yayılmasında rol oynayarak nöron ölümünde sekonder bir etki göstermektedir (Rouach ve ark., 2002).

Bazı çalışmalar astrositlerde kalsiyum dalgasının yayılmasına gap junction kanallarının doğrudan katıldığı yönündedir. Bunu destekleyen bazı bulgular şunlardır:

1. Bu kanallar  $Ca^{2+}$  ve  $IP_3$ 'e geçirendir.
2. Gap junction blokerleri (oktanol, heptanol, gliseretik asit, anandamid ve endotelinler) yayılma sürecini bloklamaktadır (Blomstrand ve ark., 1999; Finkbeiner, 1992; Scemes ve ark., 1998; Venance ve ark., 1995; Venance ve ark., 1997).
3. Gap junctionlarla bağlantılı olmayan hücreler kalsiyum dalgalarını yaymaz fakat, Cx43'ün transfeksiyonundan sonra kalsiyum dalgalarını yaymaya başlar (Charles ve ark., 1992).

4. Glutamat reseptör antagonistlerinin verilmesi veya apiraz gibi ATP'yi azaltan enzimlere maruz bırakmak kalsiyum dalgalarının yayılmasını etkilemez (Venance ve ark., 1997; Giaume ve Venance, 1998; Charles ve Giaume, 2002).

### 2.5.3. Geçit Bağlantıları İle İlgili Hastalıklar

Geçit bağlantıları ile ilgili çok sayıda hastalık vardır. Merkezi sinir sisteminin patolojileri ve lezyonlarıyla ilgili olarak konneksin ekspresyonunda meydana gelen değişimler Tablo 5'de gösterilmiştir. Epilepsi, yayılan depresyon ve Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hastalığı gap junctionlarla ilgili hastalıklardan bazılarıdır.

**Tablo 5.** MSS'deki patolojiler ve lezyonlara bağlı olarak konneksin ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler. Cx, konneksin (Rouach ve ark.'dan, 2002)

Deneysel Şartlar	Araştırılan yapı	Cx üretimindeki değişiklik
Alzheimer hastalığı (amiloid plaklar)	Korteks	Cx43 ↑
Huntington hastalığı	Kaudat nükleus	Cx43 ↑
Parkinson hastalığı (MPTP)	Striatum	Cx43 ↑
İskemi	Hipokampus CA3 striatum	Cx43 ↑ Cx43 ↑ (hafif lezyon) Cx43 ↓ (şiddetli lezyon)
Fasial sinirin periferik lezyonu	Fasial Nükleus	Cx43 ↑
Mekanik lezyon	Görme korteksi	Cx43 ↓ Bağlantı sayısında azalma
Kainat uygulanması (intraserebral)	Hipokampus	Cx36 ↓
NMDA uygulanması (İntraserebral)	Striatum	Gap junctionlar kaybolmuştur
Epilepsi	Talamus	Cx43 ↓
	Hipokampus	Cx36 ↓ Cx32 ↑
Gliomayla ilişkili epilepsi	Priform korteks	Cx43, Cx32 ↑
	Korteks	Cx43, Cx32 ↑
Parazit enfeksiyonu (Trypanosoma cruzi)	Hipokampus	Cx43 ↓
	Tüm beyin	Cx dağılımında değişiklik

### Senkron Deşarj ve Epileptik Nöbetler

Epileptik nöbetler, nöronların patolojik olarak eş zamanlı deşarj yapmaları sonucunda meydana gelir. Patolojik eşzamanlılığın altında yatan mekanizmalar halen bir varsayımdır. Bu varsayılan mekanizmalar arasında artmış eksitasyon, azalmış inhibisyon (petit mal nöbetlerdeki hipersenkronizasyon gibi), nöronal filizlenme ve ekstraselüler alanı değiştiren sıvı-elektrolit kaymaları yer almaktadır. Gap junctionların nöronal eşzamanlılıkta kritik bir rol oynadığı ve epilepsiye iştirak ettiğini bildiren çalışmaların sayısı son zamanlarda artmıştır.

Yetişkinlerle karşılaştırıldığında yeni doğanların beyinde Gap junctionlar (Gj) daha fazla bulunmaktadır (Peinado ve ark., 1993). Bu durum özellikle epileptiform aktivitelerin meydana gelmesine izin verir. Konvülsan maddelerin omurgasızlarda elektriksel sinapstaki geçişi artırdıkları önceden bilinmekteydi (Rayport, 1981). Vaquera ve arkadaşları (1978) kedilerde yaptıkları morfolojik bir çalışmayla deneysel epilepsi modelinde gap junctionların arttığını göstererek ilk kez epilepsi ile geçit bağlantıları arasındaki doğrudan bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Astrositler beyindeki bir odakta hücre dışı potasyumu tamponlamakla görevlidirler. Bu iş başarılmaz ise, hücre dışında potasyum artar ve bu da sinir hücrelerini deşarja sevk eder. Glia hücreleri arasında bulunan geçit bağlantılarının azalması, hücre dışı potasyumun temizlenmesini olumsuz yönde etkiler ve sonuçta, nöronların sürekli olarak depolarize olmalarına yol açar. İnsanlardan alınan epileptik dokular üzerinde yapılan çalışmalarda Cx43 mRNA'sının aşırı seviyede arttığı Naus ve ark. (1991a) tarafından gösterilmiştir. Benzer bir yükselme tutuşturulmuş sıçanlarda başlangıç deneylerinde gözlenmiştir. Cx43'ün büyük bir kısmı beyinde gap junctionlarla bağlanmış astrositlerde bulunmaktadır (Giaume ve ark., 1991; Nagy ve ark., 1992). Bazı nöronlarda Cx43'ün ekspresyonunun yapıldığı bildirilse de (Dermietzel ve ark., 1991; Nadarajah ve ark., 1996) Cx43 miktarındaki artışın epileptik aktiviteye astrositik bir cevap olabileceğine işaret edilmektedir (Naus ve ark., 1991a). Bu nedenle Cx43 mRNA'sındaki artışın nöronlarda ve/veya glialarda olup olmadığı açık değildir. Glutamat seviyesindeki artış astrositlerdeki gap junction iletişimini artırmaktadır (Enkvist ve McCarthy, 1994). Geçit bağlantılarındaki artış insan epileptik dokularından kültüre alınan astrositlerde gösterilmiş ve bu astrositlerde glutamata cevap olarak artmış  $Ca^{++}$  dalgasının yayıldığı bulunmuştur (Lee ve ark., 1995).

Sıfır  $Ca^{++}$  modeli epilepside Gj'ların prokonvulsif rolü olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Sıfır  $Ca^{++}$ 'la indüklenen epileptiform aktivite perfüzyon ortamına halotan, oktanol, propionat ve  $CO_2$  ilave edilmesiyle azaltılmıştır. Bunun aksine hücre içi pH'yı artıran amonyum klorid, bikarbonat veya trimetilamin uygulanmasıyla epileptiform deşarjlar artırılmıştır (Spray ve ark., 1981a).

Sıçan priform korteks dilimlerindeki 3. tabaka asosyasyon liflerine her 10 dk' da 100 Hz tekrarlayan tetanik uyarının verilmesi endopriform nükleusta spontan epileptiform deşarjlara neden olmaktadır (Pelletier ve Carlen, 1996). Bu nükleus

bölgesi, in-vivo kindlingte interiktal deşarjların, in-vitro priform nöbet modelinde de iktal aktivitenin başladığı alan olarak düşünölmektedir (Kairiss ve ark., 1984; Piredda ve Gale, 1985). Bu epileptik aktivite fenitoin, midazolam ve valproik asit gibi antikonvülsanlarla baskılanamaz, fakat gap junction iletişimini bozduğu bilinen tedavilerle azaltılmaktadır (McDonald ve ark., 1997). Hipokampal ve parahipokampal dilimlerde her 10 dk'da bir uygulanan 60–100 Hz'lik tetanik uyarının ürettiği epileptiform aktivite oktanol, sodyum propionat, gliseretnik asit veya suda çözünebilen karbenoksolon türevleri tarafından baskılanmıştır (Davidson ve Baumgarten, 1988).

Hiperventilasyon, kanın karbondioksit seviyesini azaltarak sistemik alkalozu açar. Alkaloz geçit bağlantılarının iletkenliğini artırır ve sinir hücrelerinde senkron deşarja neden olur. Hiperventilasyon, klinikte epileptik aktiviteyi tetiklemek için kullanılır. Tersine, ketojenik diyet, asidoza yol açarak geçit bağlantılarını bloklar ve sonuçta antiepileptik aktivite gösterebilir. İn-vitro ortamda GABA<sub>A</sub> antagonisti bikukullinin başlattığı epilepsi tipi aktivite, halotan, oktanol, gliseretnik asit ve hücre içi asiditeyi artıran diğer maddeler tarafından önlenmiştir. Bütün bu maddeler geçit bağlantılarını bloklayarak senkron nöron deşarjına engel olurlar. Bazı antiepileptik ilaçların da geçit bağlantılarını blokladıkları bilinmektedir (Rouach ve ark., 2002).

Hastane acillerinde rastlanan epileptik nöbetlerin en yaygın nedenlerinden birisi de alkol geri çekilmesidir. Hipokampal dilimlerde meydana getirilen alkol geri çekilme deneylerinde epileptik nöbetler oktanol veya karbenoksolon gibi gap junction blokerleri tarafından bloklanmıştır (Carlen ve ark., 2000).

### **Yayılan Depresyon**

Beyin korteksinde ve beynin diğer kısımlarında, bir seri reaksiyon sonucu ortaya çıkan yayılan depresyonun başlıca belirtileri aşağıda sıralanmıştır:

1. Metabolik değişiklikler
2. Yavaş negatif potansiyeler
3. Uzun süren refrakter dönem
4. Hücre dışında potasyum konsantrasyonunun artışı
5. Doku hacminde değişmeler

Yayılan depresyon, epilepsi, migren, baş ağrıları ve serebral iskemi gibi hastalıkların ortak özelliği olarak kabul edilir. Geçit bağlantısı inhibitörleri, yayılan

depresyonu önlerler. Ayrıca, yayılan depresyonun hızı, glia hücreleri arasında görülen kalsiyum dalgalarının hızı ile (20-50 mikron/sn) aynıdır. Geçit bağlantılarını bloklayan maddelerin varlığında kalsiyum dalgaları ya tamamen kaybolur veya iyice azalır (Martins-Ferreira ve Ribeiro, 1995; Nedergaard ve ark., 1995). İşte bu olaylar, yayılan depresyona kalsiyum iyonlarının neden olduklarını düşündürmüştür.

### **Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hastalığı**

Hem motor hem de duyu nöronlarında, akson iletisini etkileyen ve kalıtımla ilgili olan bir hastalıktır. Yaklaşık 2000 kişide bir görülür. Hastalığın CMTX formu, X kromozomunun Cx32 lokusundaki mutasyonla ilgilidir (Bergoffen ve ark., 1993). Cx32 genindeki mutasyon, periferdeki aksonlarda miyelin tabakasının bozulmasına neden olur. Mutasyon sonunda, Cx32 konneksinlerinin yaptığı geçit kanalları görev yapamazlar. Sonuçta, miyelin tabakasının kaybı, akson iletisinde yavaşlama görülür ve bu tablo zamanla daha da kötüleşir (Spray ve ark., 2003).

### **Tümör Oluşumu ve Geçit Bağlantıları**

Sinir sistemindeki tümörlerin çoğu astrosit kaynaklıdır (astrocitoma). Bu tümörler az şiddetli veya az invazivden çok invaziv olana doğru tip I'den tip 4'e kadar derecelendirilir. Tip 4 en habis olanıdır. Oligodendrositlerin oluşturduğu tümörler (oligodendrogliomalar) az rastlanan fakat çok habis olan tümörlerdir. Astrositlerde Cx43, oligodendrositlerde ise Cx32 konneksinleri bulunur. Araştırmalar, geçit bağlantılarının hem tümör oluşumunda hem de tümör tedavisinde rol oynadıklarını göstermiştir (Shinoura ve ark., 1996). Özellikle, tümör hücreleri arasındaki geçit bağlantıları ilaçların etkisini ve sonuçta tedaviyi kolaylaştırmaktadır. Geçit bağlantılarının kaybı, kanseri başlatmaz fakat kanserleşmeyi hızlandırır (Spray ve ark., 2003).

### **Lezyonlar ve Geçit Bağlantıları**

Akut ve kronik enfarktüs, önce kalp kası hücrelerinde bulunan geçit bağlantılarının sayısını azaltır. Günler sonra, geçit bağlantıları yeniden oluşur ve yeniden düzenlenir. Sinir sisteminde de benzer bir durum vardır. Fasial sinir lezyonlarında, aynı taraftaki fasial nukleusta Cx43 sayısı hızla artar (Laskawi ve ark., 1997). Ayrıca, omurilik travmalarından sonra, omuriliğin merkezinde Cx43 miktarı azalırken, omuriliğin dış tabakalarında artış olur (Spray ve ark., 2003).

### **Parazitler ve Geçit Bağlantıları**

Kültür ortamında bulunan kalp kası hücrelerine *Trypanosoma cruzi* verilirse, geçit bağlantılarının organizasyonu bozulur ve hücreler arası haberleşme azalır (Campos de Carvalho ve ark., 1993). Astrositler *T. cruzi* veya *T. gondii* ile enfekte olunca, Cx43 kanallarının sayısı azalır, hücreler arası haberleşme bozulur, astrositlerin görevleri aksar, potasyum tamponlanamaz ve glia hücreleri arasında görülen kalsiyum dalgaları kaybolur veya zayıflar (Spray ve ark., 2003).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Deney Hayvanları ve Cerrahi Operasyon

Çalışmada, ağırlıkları  $220 \pm 30$  g olan 12–16 haftalık albino Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Uyanık sıçanlarda penisilin modeli epilepsi oluşturmak ve beyin ventriküllerine kimyasal madde uygulamak amacıyla, bir ucu ventriküle gelecek ve diğer ucu dışarıya açık kalacak şekilde kanül yerleştirildi. Yine uyanık hayvanların beyin aktivitelerini kaydedebilmek için kafataslarına kalıcı vida elektrotlar monte edildi. Bunun için hayvanlar operasyondan 12 saat önce aç bırakılarak operasyon koşullarına hazırlandı. Ertesi gün hayvanlar 100 mg/kg Ketamin HCl ile anesteziye alındı, kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda 3 cm uzunluğunda bir insizyonla açıldı. İnsizyonun ardından frontal ve oksipital korteks üzerini örten kafatası, üzerindeki fasya ve tendon uzantılarından arındırıldı. Daha sonra, hayvan stereotaksik alete yerleştirilerek bir tur motoru aracılığıyla kafatası üzerine 4 tane 1 mm çapında delik açıldı. Bunlardan 3 tanesine paslanmaz çelikten yapılmış vida elektrot, 1 tanesine de intraserebroventriküler ilaç uygulamaları için kılavuz kanül yerleştirildi. Enjeksiyonlar, kılavuz kanülün içinden geçen ikinci bir kanüle bağlı Hamilton mikroenjektörle 4.2 mm derinliğe yapıldı. Kanül yerleşimi için gerekli olan stereotaksik koordinatlar sıçan beyin atlasından elde edildi (Paxinos ve Watson, 1982).

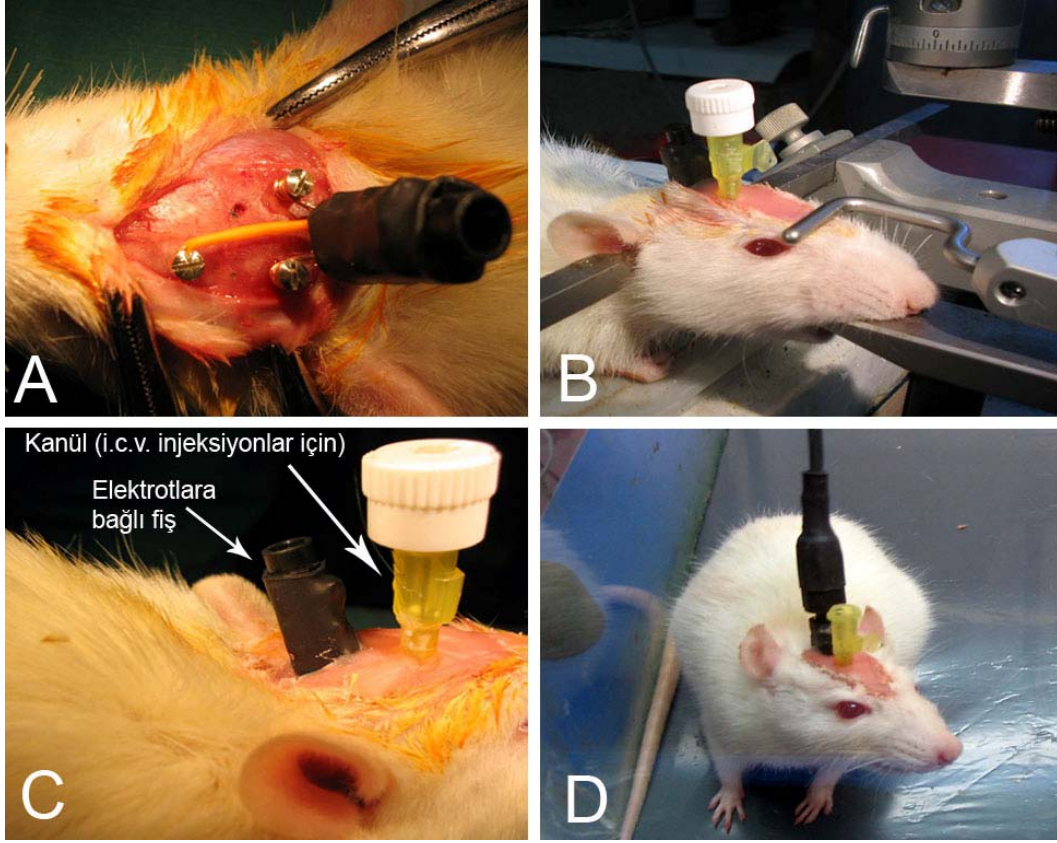
Vidalar ve kanül aşağıdaki koordinatlara göre sabitlendi.

1. Bregmanın 4 mm anteriorunda orta çizginin 3 mm sol laterali,
2. Bregmanın 4 mm posteriorunda orta çizginin 3 mm sol laterali,
3. Bregmanın 4 mm posteriorunda orta çizginin 3 mm sağ laterali,
4. Bregmanın 0.6 mm posteriorunda, orta çizginin 2.0 mm sağ laterali ve 3 mm derinlik (Kanül).

EEG kaydı almak için vidalanan elektrotlar ince kablolar aracılığıyla küçük bir fişe (3 pinli) bağlandı (Şekil 6A). Vidalar, kanül ve fiş, dental akrilik kullanılarak kafatasına tespit edildiler (Şekil 6B ve 6C). Operasyondan sonra hayvanların her biri ayrı kafese konularak 5 gün süreyle iyileşmeleri beklendi.

Deneylere başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kuruluna müracaat edilerek izin alındı ve deney süresince etik kurallara uyuldu.





**Şekil 6.** Kanül ve vida elektrotların genel görünümü

- A. Tek bir fişe bağlı üç adet vida elektrot ile vida elektrotlar arasında kanül yerleşimi için açılmış delik  
 B. Başında kanül bulunan sıçanın stereotaksik alete bağlı görüntüsü.  
 C. Kılavuz kanül ve vida elektrotların bağlı olduğu fişin akrilikle kafatasına sabitlenmiş görüntüsü.  
 D. Şeffaf fiberglas kutu içinde serbestçe dolaşırken EEG kaydı yapılan sıçanın görünümü.

### 3.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar ve Kullanılan Maddeler

İyileşme periyodu sonunda hayvanlar kafalarına yerleştirilen küçük bir fiş aracılığıyla PowerLab (AD Instruments) veri kazanım sistemine bağlandı (Şekil 6D). Böylece beynin elektriksel aktivitesi Chart 5.2 programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. EEG modunda 1kHz frekansında bir örnekleme ile sayısallaştırılan elektrofizyolojik sinyaller, bir kişisel bilgisayarın sabit diskine daha sonraki analizler için kaydedildi.

Bu şekilde hazırlanan sıçanlara kanül aracılığı ile intraserebroventriküler (i.c.v.) yoldan 300 I.U. kristalize penisilin 3 µl hacim içinde verilerek epilepsi oluşturuldu. Bu şekilde oluşturulan epileptik aktivite üzerine gap junction blokerlerinin farklı dozlardaki etkileri yine i.c.v. yoldan verilerek araştırıldı. Gap junction blokerleri,

penisilin enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra 3 µl hacim içinde verildi. Gap junction blokerlerinden olan karbenoksolon aynı zamanda mineralokortikoid agonist etkili bir ilaçtır. İlacın bu özelliğinin epileptik aktivite üzerinde etkili olup olmadığını test etmek amacıyla da mineralokortikoid antagonist olan spironolakton kullanıldı.

Deneyde kullanılan hayvan sayıları ve gruplar şu şekilde belirlendi.

1. Kontrol grubu (n=6),
2. Penisilin grubu (n=6),
3. Penisilin+karbenoksolon grubu (n=21),
4. Penisilin+spironolakton grubu (n=6)
5. Penisilin+karbenoksolon+spironolakton grubu (n=8),
6. Penisilin+Oktanöl grubu (n=21)
7. Penisilin+Quinin grubu (n=23)
8. Kullanılan çözücülerin denendiği grup (n=12).

Literatür taramaları ve pilot çalışmalar sonucunda deneyde kullanılacak gap junction blokerlerinin dozları aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

1. Karbenoksolon: 100, 200, 500 nmol (i.c.v.).
2. Oktanöl: 2, 4, 10 µmol (i.c.v.).
3. Quinine: 200, 400, 1000 nmol (i.c.v.).

Spironolakton+Penisilin grubundaki hayvanlara 150 ng spironolakton enjeksiyonu 500 nmol karbenoksolon verilmeden 15 dakika önce yapıldı. Diğer gruplara ise maddeler penisilin enjeksiyonundan 60 dakika sonra verildi. Kullanılan maddelerden karbenoksolon serum fizyolojikte çözülürken, spironolakton % 3'lük etanolde, quinine ve oktanöl dimetil sülfoksitte (DMSO) çözüldü.

### 3.3. Davranış Çalışmaları

Epileptik aktivite oluşturulduktan sonra hayvanların davranışları da gözlenerek skorlandı. Bunun için Patel ve arkadaşlarının (1988) kullandıkları skala temel alındı.

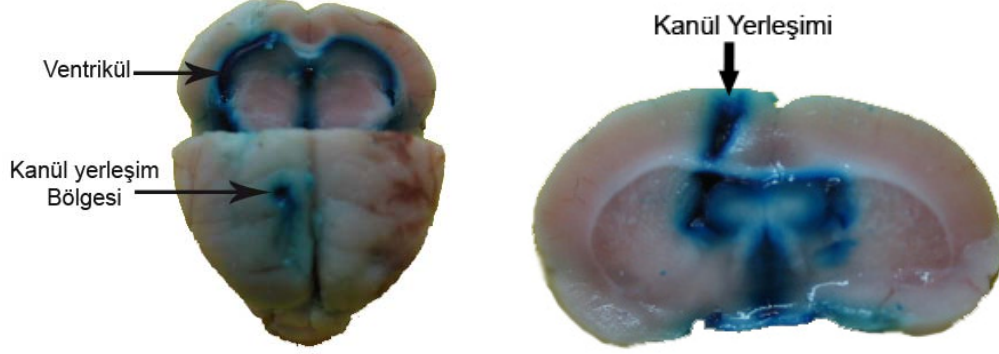
0. Cevapsız
1. Kulak ve yüzde seğirme, kaçınma
2. Myoklonik seğirme ve tremor
3. Çift taraflı ön ayak klonusu
4. Tonik-klonik nöbet

### 5. Postural kontrolü kaybolmuş tonik-klonik nöbet

İlaç enjeksiyonundan hemen önce (0. dk) ve onu takip eden 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90 ve 120. dakikalardaki epileptik davranışlar gözlenerek kaydedildi.

### 3.4. Kanül Yerleşiminin Kontrolü

Deney sonunda kanül yerleşimini kontrol etmek amacıyla hayvanlara 10  $\mu$ l metilen mavisi kanül yoluyla verildi ve daha sonra derin anestezi altında hayvanlar dekapite edildiler. Böylece kanülün doğru yere yerleştirilip yerleştirilmediği test edildi (Şekil 7). Kanül yerleşimi düzgün olmayan hayvanlara ait veriler değerlendirilmeye alınmadı.



Şekil 7. Kanül yerleşiminin doğruluğunu gösteren ventiküllerin boyalı görüntüsü.

### 3.5. İstatistiksel Analizler

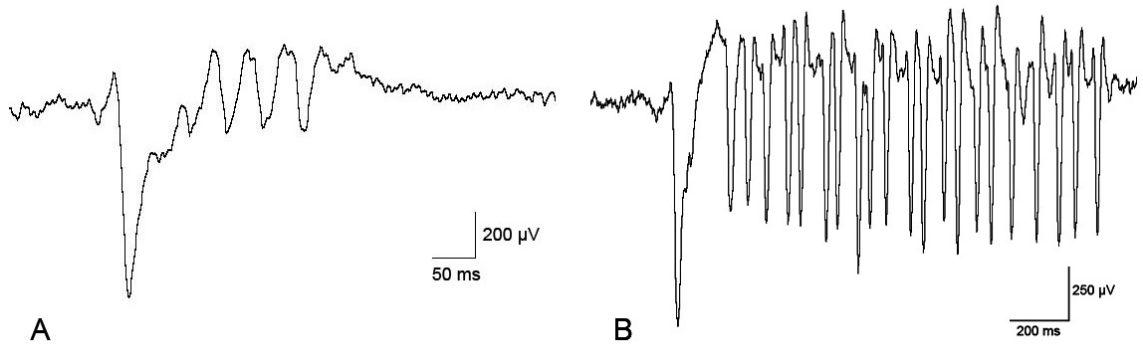
Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin gruplar arasında farklı olup olmadığı iki yönlü ANOVA+Benferroni Post hoc testi ile, değişik zaman dilimlerindeki verilerin karşılaştırılması ise Paired-t testi ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde, gruplar arasındaki farkların analizi için Mann-Whitney U testi, aynı grupta zamana göre değişimler için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

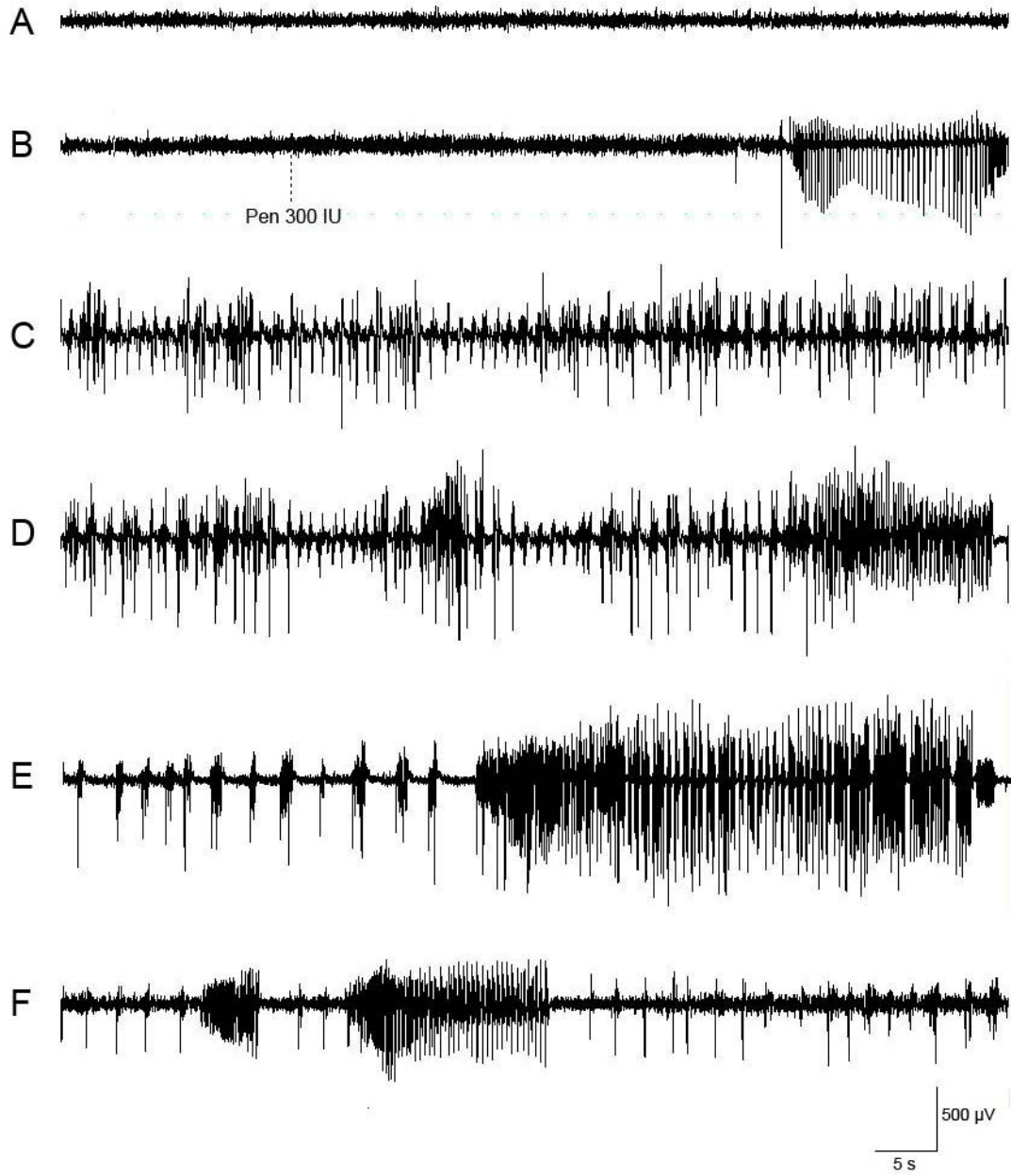
Sunulan çalışmada gap junction blokerlerinden karbenoksolon, oktanol ve quininin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine etkileri araştırıldı. Karbenoksolonun 100, 200 ve 500 nmol; oktanolün 2, 4 ve 10  $\mu$ mol; quininin 200, 400 ve 1000 nmol'lük dozları i.c.v. yolla verilerek EEG ve epileptik davranış üzerine olan etkileri birlikte incelendi.

Çözücü olarak kullanılan serum fizyolojik, DMSO ve % 3'lük etanol birçok kez tek başlarına denendiler ve epileptik aktivite üzerinde etkili olmadıkları tespit edildi ( $p>0.05$ ). Çalışılan maddelerin spike sayısına, spike amplitüdüne (yüksekliğine) ve epileptik davranışa olan etkileri her bir doz için ayrı ayrı hesaplanıp ortalama  $\pm$  SEM değerleri tespit edilerek istatistiki analize tabi tutuldular. Spike sayısı ve spike amplitüdü ölçümleri Chart 5.2 yazılımı ile otomatik olarak yapıldı. Süresi 50 ms'nin, amplitüdü 300  $\mu$ V'un üzerinde olan dalgalar sayıma dahil edildi.

Beyin ventrikülü içerisine Hamilton mikroenjektörü ile 3  $\mu$ l hacim içinde uygulanan 300 IU kristalize penisilin sebep olduğu epileptik deşarjlar şekil 8'de gösterilmiştir. Hayvanların davranışları izlendiğinde genel olarak jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdikleri gözlemlendi. Kristalize penisilin verilmesinden  $51 \pm 16$  sn sonra epileptik deşarjlar ortaya çıkmaya başladı ve bu durum  $210 \pm 23$  dakika kadar sürdü. Bu süre içerisinde spike frekansı 40–45. dakikalara kadar artarak devam ederken, 140–150. dakikalardan itibaren azalmaya başladı. Penisilin sebep olduğu epileptiform aktivitenin muhtelif dakikalardaki EEG kaydı Şekil 9'da görülmektedir.



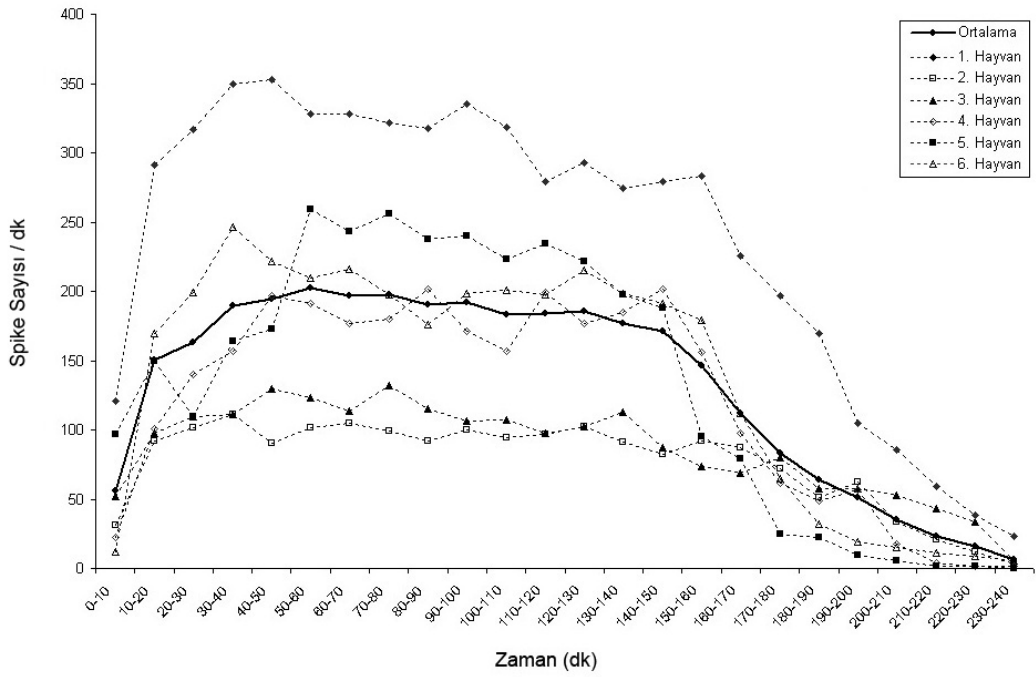
**Şekil 8.** Penisilin modeli epilepside kaydedilen epileptik deşarjlar. A. Tonik dönemde görülen süresi 70 ms olan bir spike ve onu takip eden dalgalar. B. Klonik dönemde kaydedilen iktal deşarjlar



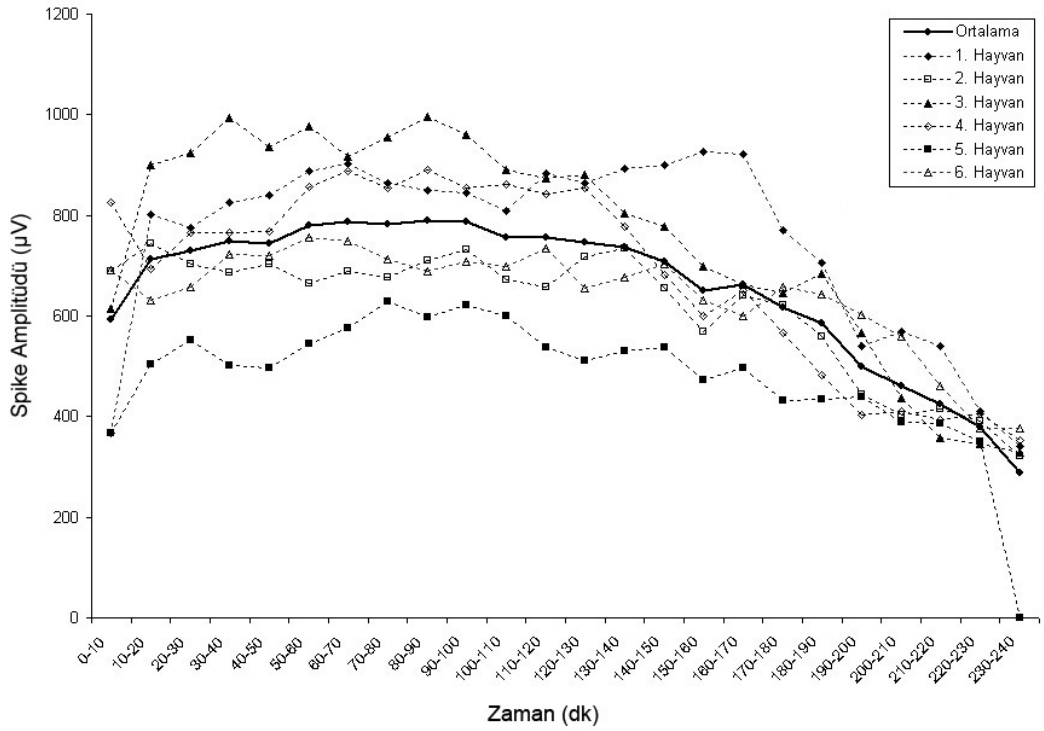
**Şekil 9.** 300 IU Kristalize penisilinin i.c.v. yolla verilmesinden sonra EEG’de kaydedilen epileptik aktivite. Pen, penisilin

- A. Bazal aktivite
- B. Penisilin verilmesi ve onu takiben görülen epileptik aktivite
- C. Penisilin verilmesinden sonraki 30. dakika
- D. Penisilin verilmesinden sonraki 60. dakika
- E. Penisilin verilmesinden sonraki 120. dakika
- F. Penisilin verilmesinden sonraki 180. dakika

Sadece penisilin uygulanan gruptaki her bir hayvanın spike frekansları ve ortalamalarının zamana karşı değişimi Şekil 10’da gösterilmiştir. Şekil 11’de ise her bir hayvanın spike amplitüdü değerleri ve bunların ortalamalarının zamana göre değişimi yer almaktadır.



Şekil 10. Penisilin grubundaki hayvanların spike frekanslarının zamana karşı değişimi.



Şekil 11. Penisilin grubundaki hayvanların spike amplitüdlerinin zamana karşı değişimi.

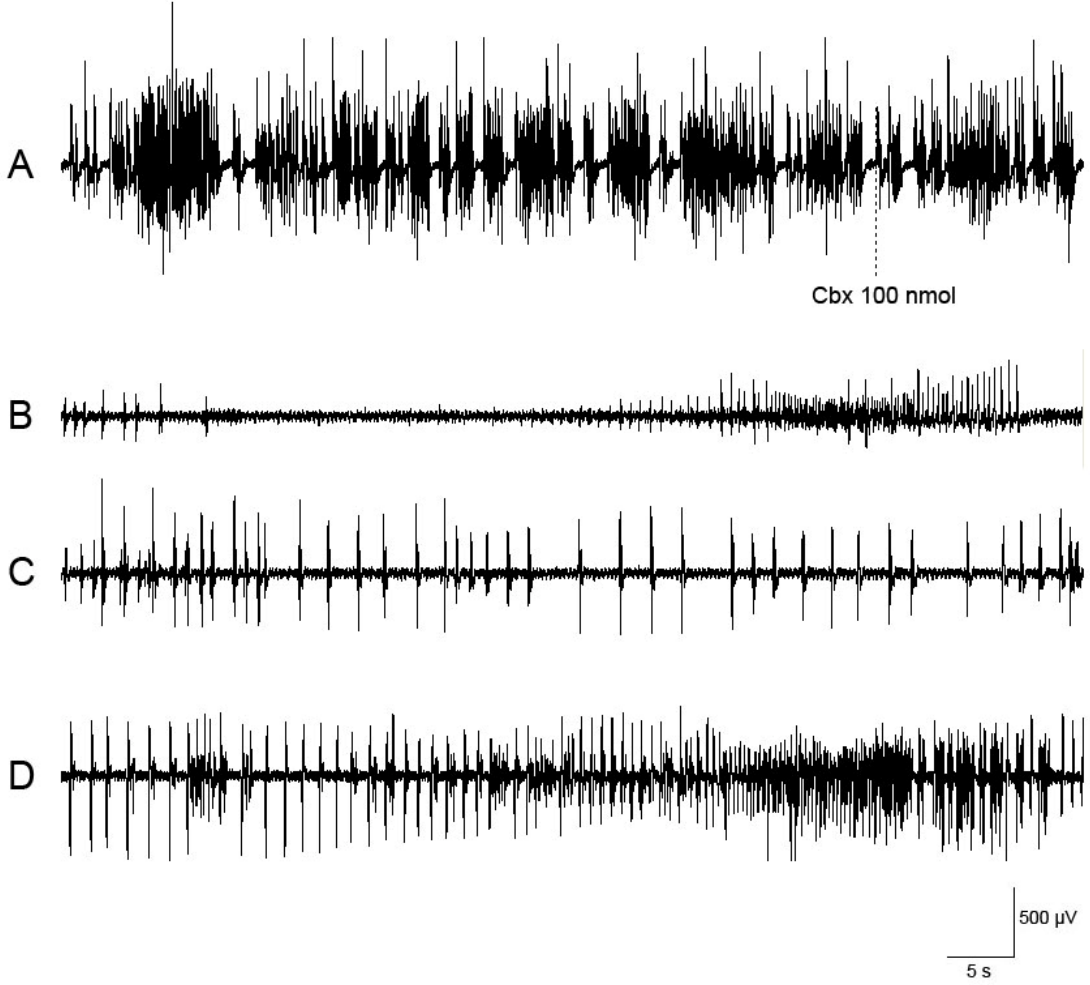
#### 4.1. Karbenoksolonun Epileptik Aktiviteye Etkisi

Karbenoksolon penisilin enjeksiyonundan 60 dakika sonra i.c.v. yolla verildi. Karbenoksolon enjeksiyonundan 5 dakika önceki spike sayısı ve amplitüdü kontrol

değeri olarak kabul edildi. Enjeksiyondan sonraki 5'er dakikalık dilimlerde aynı ölçümler tekrarlandı ve kontrole göre yüzde değişimleri Paired-t testi ile değerlendirildi.

### 100 nmol Karbenoksolonun Etkileri

Karbenoksolonun 100 nmol'lük dozunun EEG üzerine olan etkileri şekil 12'de gösterilmiştir. 100 nmol'lük karbenoksolon 20. dakikadan itibaren kontrol değerine göre spike frekansında anlamlı bir şekilde azalmaya neden oldu ( $p<0.05$ ) (Şekil 15).



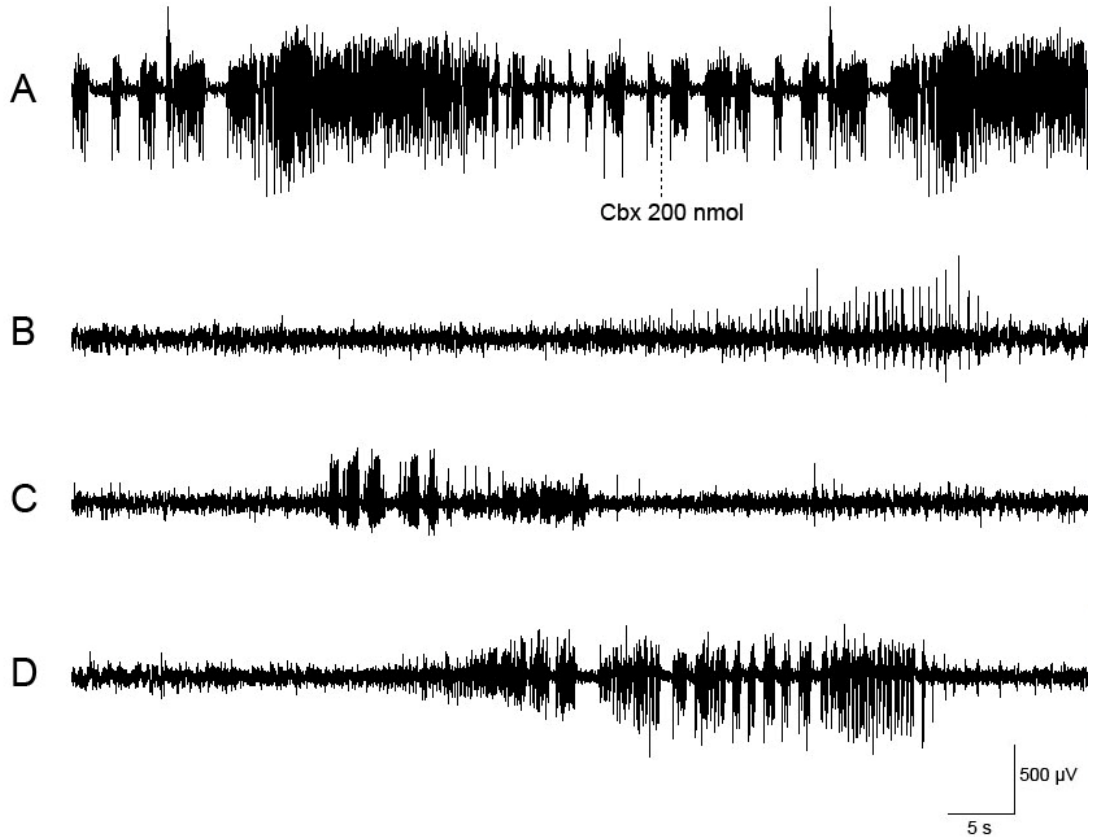
**Şekil 12.** 100 nmol karbenoksolonun epileptik aktiviteye etkisi. Cbx, karbenoksolon  
 A. Kontrol kaydı  
 B. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 30.  
 C. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 60.  
 D. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 90. dakikalara ait EEG örnekleri

Karbenoksolonun spike amplitüdüleri üzerine olan etkileri de aynı istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Karbenoksolonun 100 nmol'lük dozuna ait farklı zamanlardaki amplitüd verileri kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında 25. dakikadan itibaren anlamlı azalmalara neden olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 16).

Hayvanların epileptiform aktivite sırasında gösterdikleri davranışlar da gözlemlendi. Karbenoksolon enjeksiyonu yapılmadan hemen önce hayvanların gösterdikleri epileptik davranışlar skorlandı ve kontrol değeri olarak kaydedildi. Enjeksiyondan sonra belirlenen dakikalarda düzenli olarak gözlemlere devam edildi. Karbenoksolon enjeksiyonundan hemen önce gözlenen davranış skoru ile enjeksiyondan sonraki farklı zaman dilimleri arasındaki skorlar Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak karşılaştırıldı. Karbenoksolonun farklı dozlarının aynı zaman dilimindeki değerleri ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Karbenoksolonun 100 nmol'lük dozunun epileptik davranışta kontrol skoruna göre 30. dakikadan itibaren anlamlı bir azalmaya neden olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ) (Şekil 17).

### 200 nmol Karbenoksolonun Etkileri

Karbenoksolonun 200 nmol'lük dozunun EEG üzerine olan etkileri şekil 13'de gösterilmiştir.



**Şekil 13.** 200 nmol karbenoksolonun epileptik aktiviteye etkisi. Cbx, karbenoksolon  
 A. Kontrol kaydı  
 B. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 30.  
 C. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 60.  
 D. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 90. dakikalara ait EEG örnekleri



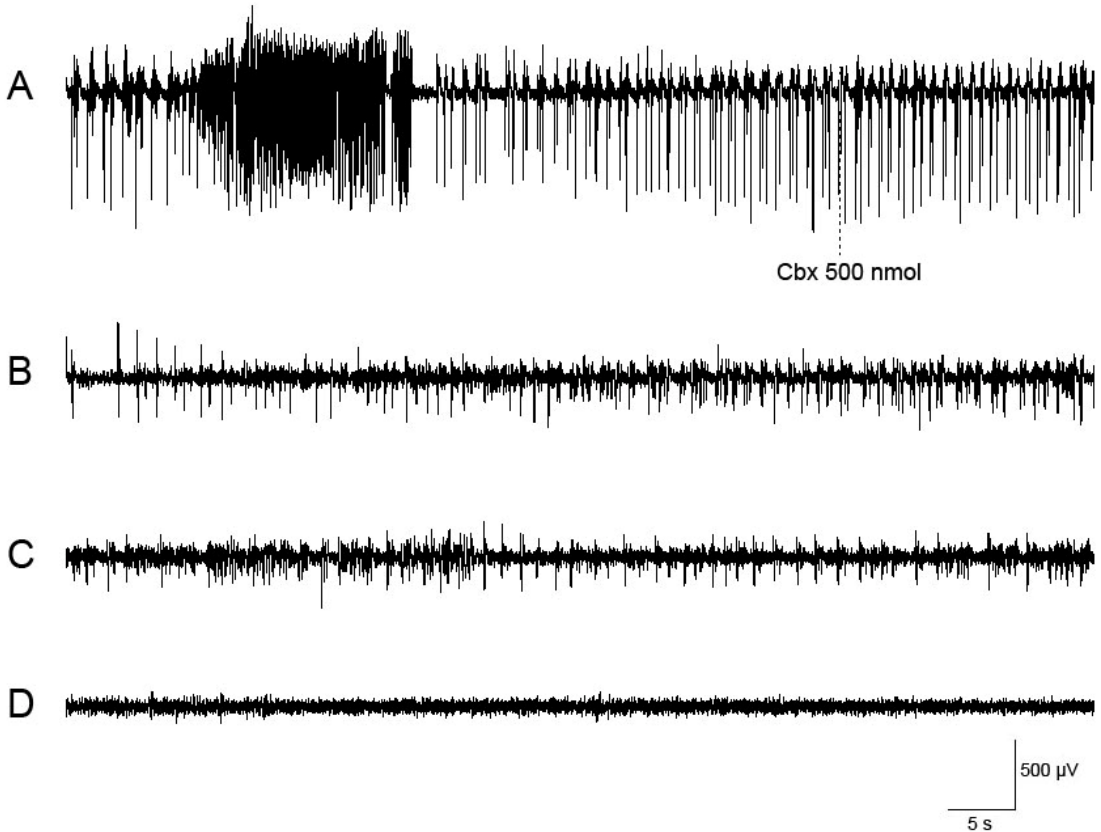
200 nmol'lük karbenoksolon 25. dakikadan itibaren kontrol değerine göre spike frekansında anlamlı şekilde azalmaya neden oldu ( $p<0.05$ ). Spike frekansındaki bu azalma 40–90. dakikalar arasında ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.001$ ) (Şekil 15).

Karbenoksolonun 200 nmol'lük dozuna ait farklı zamanlardaki amplitüd verileri kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında, 25. dakikadan itibaren anlamlı bir azalmaya neden olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Şekil 16).

Karbenoksolonun 200 nmol'lük dozunun epileptik davranış üzerinde meydana getirdiği etkiyle ilgili grafik şekil 17'de gösterilmiştir. Buna göre; 30. dakikadan itibaren davranış skorunda anlamlı bir azalma meydana geldi ( $p<0.05$ ).

### 500 nmol Karbenoksolonun Etkileri

Karbenoksolonun 500 nmol'lük dozunun EEG'de kaydedilen epileptik aktivite üzerine olan etkileri şekil 14'de gösterilmiştir.

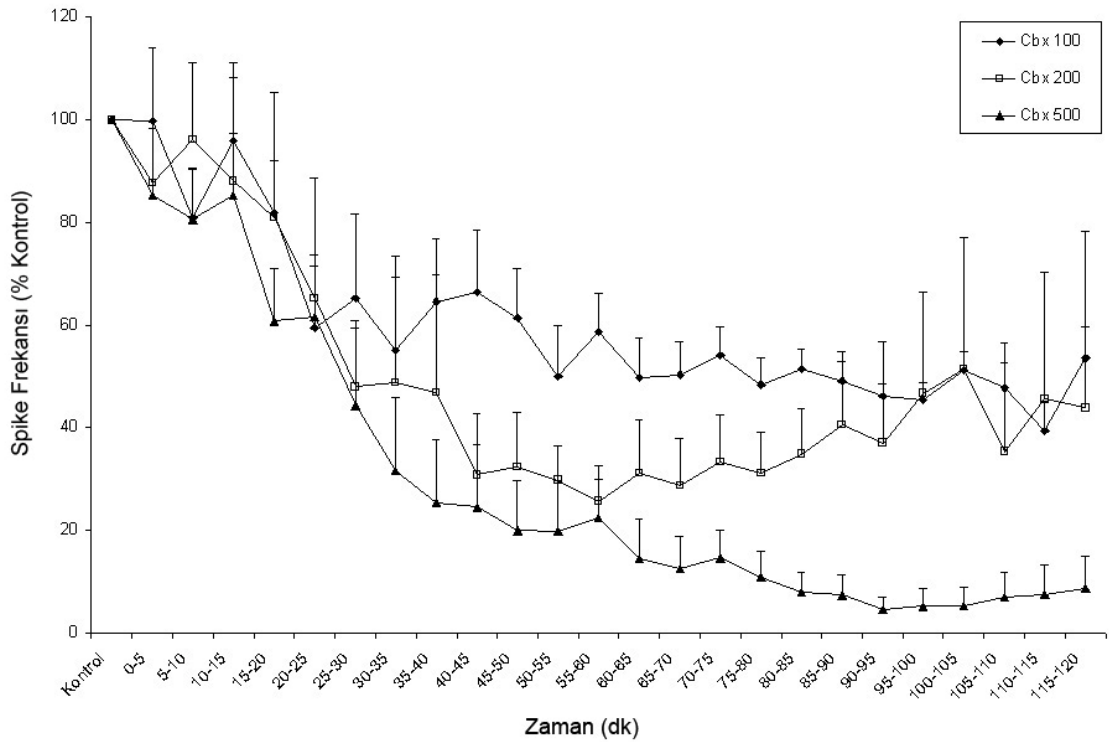


**Şekil 14.** 500 nmol karbenoksolonun epileptik aktiviteye etkisi. Cbx, karbenoksolon  
 A. Kontrol kaydı  
 B. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 30.  
 C. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 60.  
 D. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 90. dakikalara ait EEG örnekleri

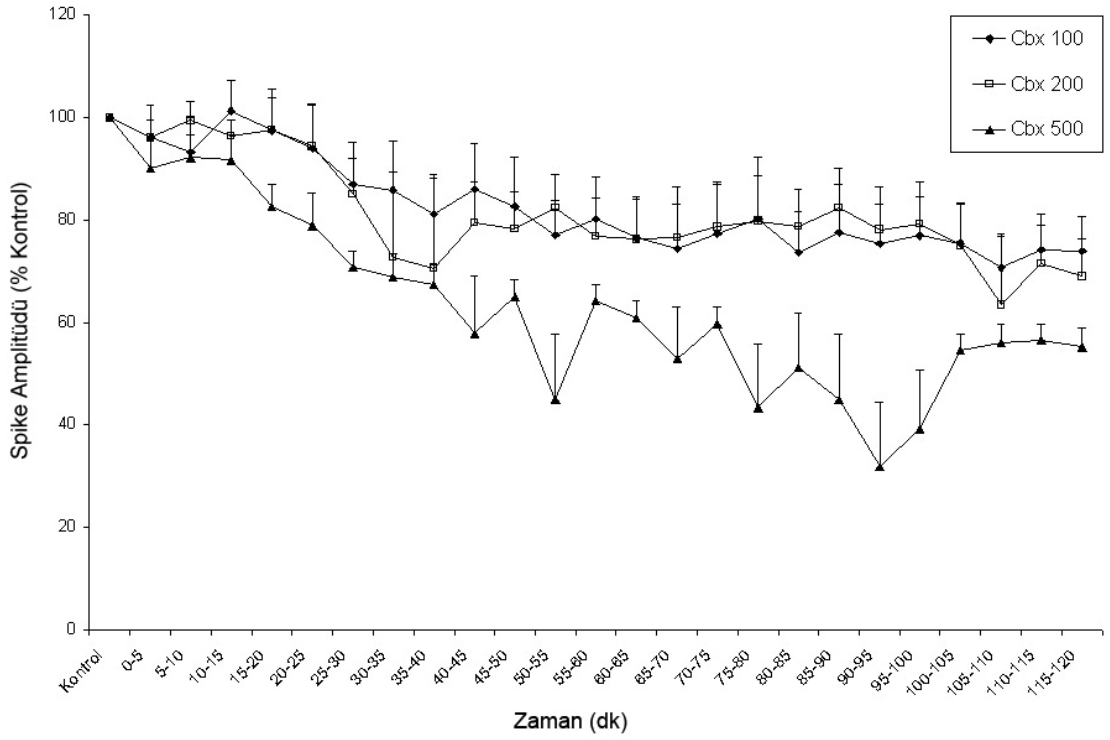
500 nmol'lük karbenosolon 15. dakikadan itibaren kontrol değerine göre spike frekansında anlamlı bir şekilde azalma meydana getirdi ( $p<0.05$ ). Spike frekansındaki bu azalma 45. dakikadan itibaren ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.001$ ) (Şekil 15).

Karbenoksolonun 500 nmol'lük dozu uygulanmadan önceki spike amplitüdüleriyle uygulandıktan sonraki amplitüdüleri birbiriyle karşılaştırıldı. Karbenoksolonun 15. dakikadan itibaren amplitüdde anlamlı bir azalma meydana getirdiği ( $p<0.05$ ) ve bu azalmanın 50. dakikadan itibaren ileri derecede anlamlı olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Şekil 16).

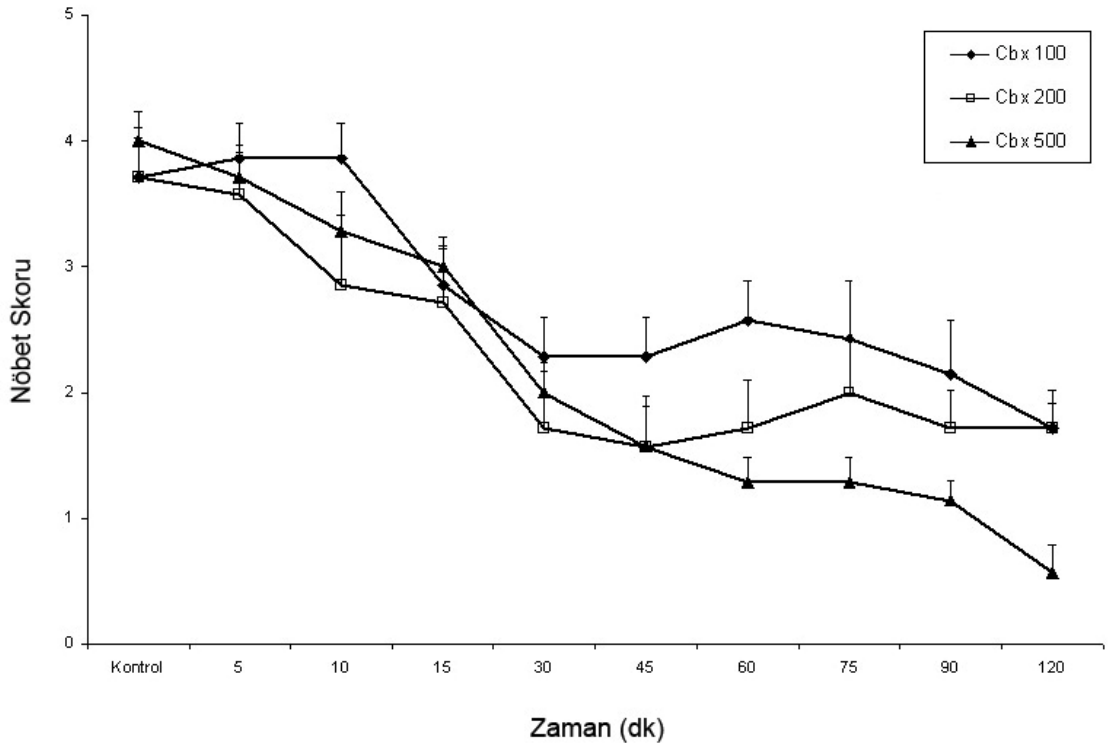
Karbenoksolonun 500 nmol'lük dozunun epileptik davranış üzerinde meydana getirdiği etki şekil 17'de gösterilmiştir. Karbenoksolon 15. dakikadan itibaren kontrol değerine göre davranış skorunda anlamlı bir azalma meydana getirdi ( $p<0.05$ ).



**Şekil 15.** 100, 200 ve 500 nmol karbenoksolonun spike frekanslarına etkisi. Cbx, karbenoksolon



Şekil 16. 100, 200 ve 500 nmol karbenoksolonun spike amplitüdlerine etkisi. Cbx, karbenoksolon



Şekil 17. 100, 200 ve 500 nmol karbenoksolonun nöbet davranışlarına etkisi. Cbx, karbenoksolon

Karbenoksolonun epileptik aktiviteyi doza bağılı olarak etkileyip etkilemediği araştırıldı. Bunun için 100, 200 ve 500 nmol'lük dozların uygulandığı grupların amplitüd ve frekans verileri iki yönlü ANOVA+Benferroni Post hoc testi ile karşılaştırıldı.

Spike frekansları bakımından 100 nmol karbenoksolon uygulanan grupla 500 nmol karbenoksolon uygulanan grup arasında 65–90. dakikalar arasında anlamlı bir fark görüldü ( $p<0.05$ ). 200 nmol karbenoksolon uygulanan grupla 500 nmol karbenoksolon uygulanan grup karşılaştırıldığında da 75–90. dakikalar arasında spike frekansları bakımından anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Karbenoksolonun 100 ve 200 nmol'lük dozları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Amplitüdle ilgili veriler karşılaştırıldığında da 100 ve 500 nmol'lük doz uygulanan gruplar arasında 70–90. dakikalar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). 200 ve 500 nmol karbenoksolon uygulanan gruplar karşılaştırıldığında da 70–95. dakikalar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Karbenoksolonun 100 ve 200 nmol'lük dozlarının uygulandığı gruplar arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ).

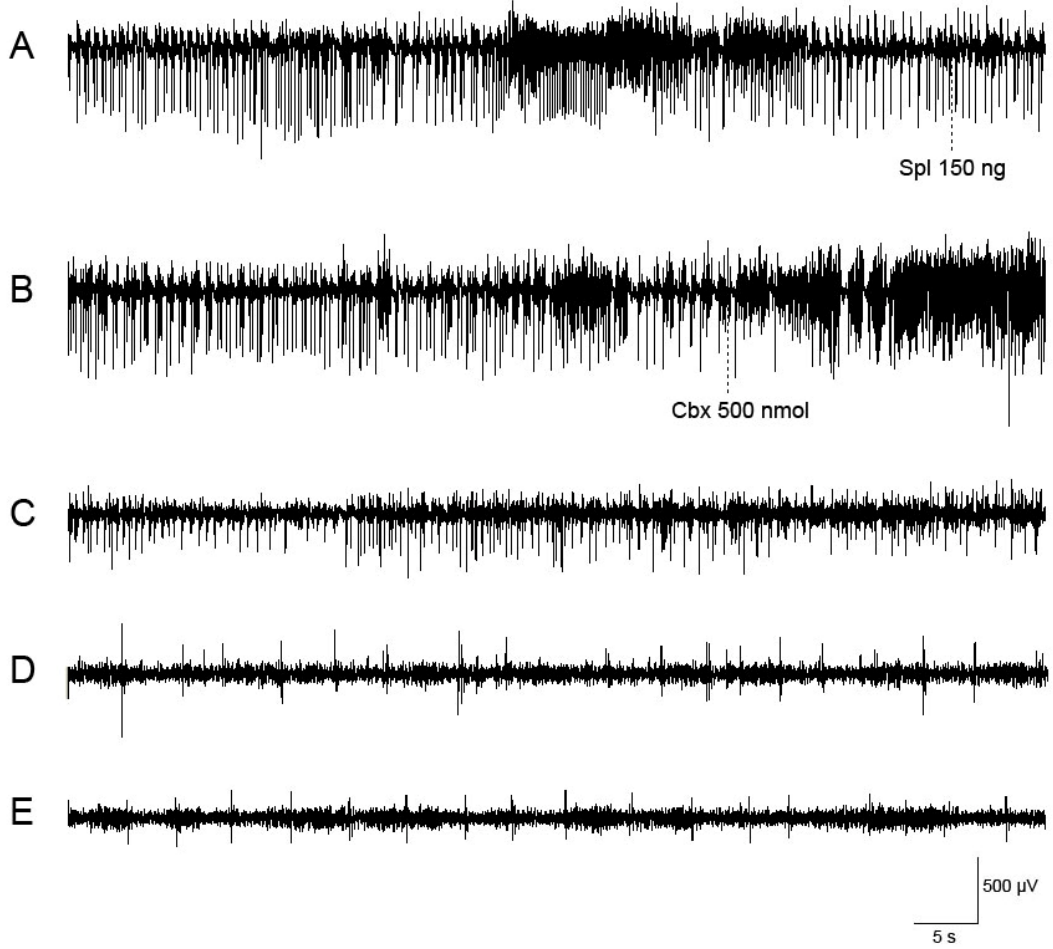
Davranış verileri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Buna göre; karbenoksolonun 100 ve 500 nmol'lük dozları arasında 60–120. dakikalar arasında anlamlı bir fark görüldü ( $p<0.05$ ). Karbenoksolonun 200 ve 500 nmol'lük dozlarının uygulandığı gruplar arasında da 75–120. dakikalar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). 100 ve 200 nmol karbenoksolon uygulanan gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik görülmedi ( $p>0.05$ ).

### **Mineralokortikoid Aktivitenin Kontrolü**

Deneyde karbenoksolonun epileptik aktiviteye etkisinin mineralokortikoid reseptörler üzerinden olup olmadığı da araştırıldı. Karbenoksolonun bu özelliğini test etmek için mineralokortikoid reseptörleri bloklayan spironolakton kullanıldı. Spironolakton karbenoksolon uygulanmadan 15 dakika önce i.c.v. yoldan verildi. Spironolakton ile beraber kullanılmak üzere karbenoksolonun bu çalışmada en etkin olan 500 nmol'lük dozu tercih edildi. Bu gruba ait EEG örnekleri şekil 18'de gösterildi.

Karbenoksolon grubuyla karbenoksolon+spironolakton grubunun spike frekansları birbirleriyle karşılaştırıldığında birbiriyle oldukça benzer oldukları görüldü (Şekil 19). İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Amplitüd (Şekil 20) ve davranışla (Şekil 21) ilgili veriler karşılaştırıldığında da yine iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

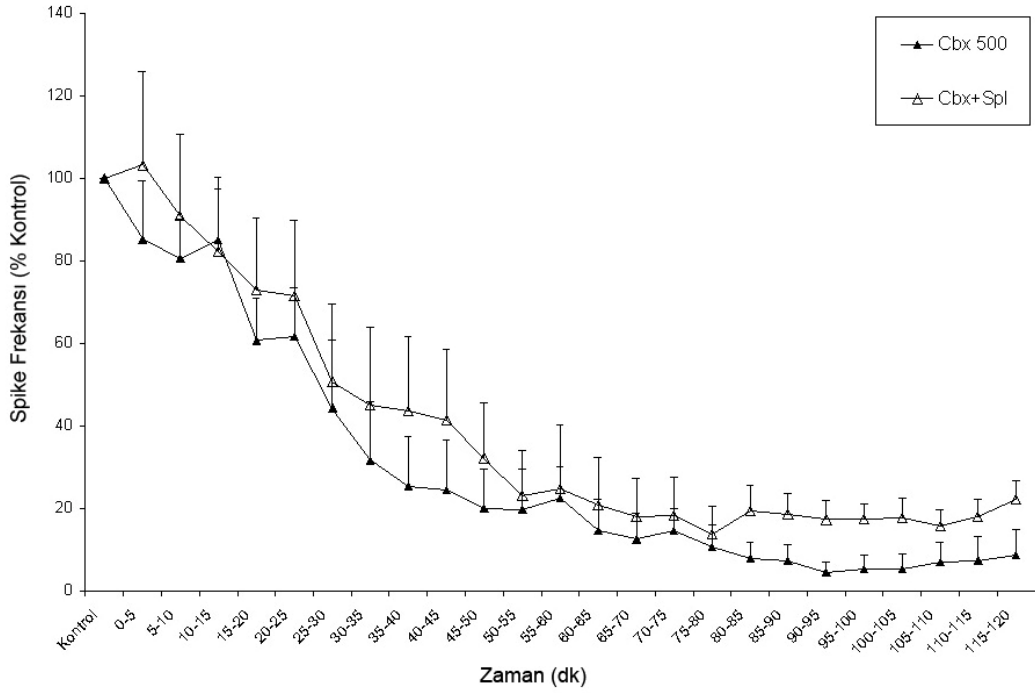


**Şekil 18.** 150 ng spironolakton ve 500 nmol karbenoksolonun epileptik aktiviteye etkisi. Cbx, karbenoksolon; Spl, spironolakton

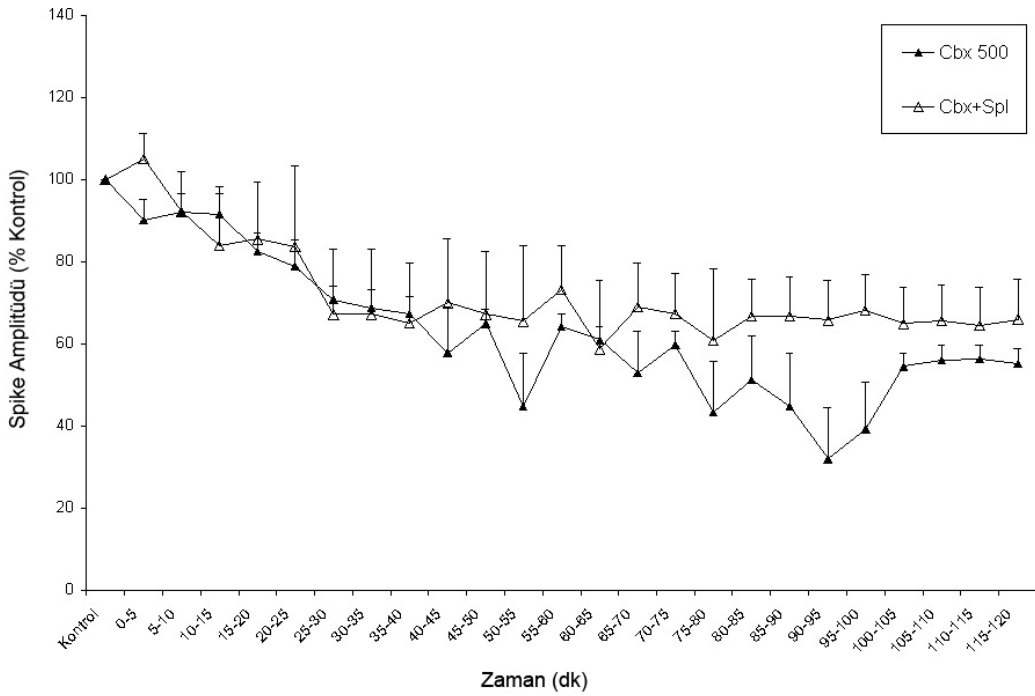
- A. Kontrol kaydı ve spironolakton enjeksiyonu
- B. Karbenoksolon enjeksiyonu
- C. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 30.
- D. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 60.
- E. Karbenoksolon verilmesinden sonraki 90. dakikalara ait EEG örnekleri

Spironolaktonun yalnız başına epileptik aktivite üzerinde etkili olup olmadığı da araştırıldı. Bunun için 150 ng spironolakton penisilin uygulandıktan 60 dakika sonra i.c.v. yolla verildi. Enjeksiyondan sonra 2 saat boyunca EEG kaydı alındı ve davranışlar gözlemlendi. Frekans, amplitüd ve davranış skorlarına ait veriler karşılaştırıldığında spironolaktonun, enjeksiyondan önceki kontrol değerlerine göre anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ). Spironolaktonu çözmek için % 3'lük etanol kullanıldı. Epileptik aktivite üzerine % 3'lük etanol etkisi de araştırıldı. İ.c.v. yolla

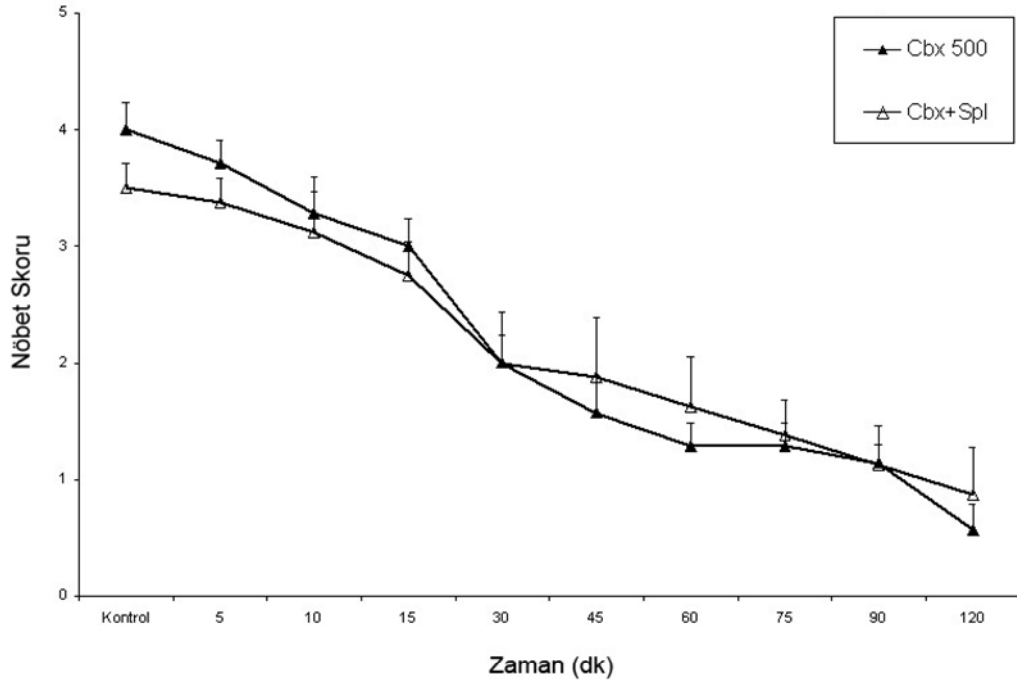
verilen etanolün (3 $\mu$ l); spike frekansları, spike amplitüdüleri ve epileptik davranışları etkilemediği görüldü ( $p>0.05$ ).



**Şekil 19.** 500 nmol karbenoksolon verilen grupta 150 ng Spironolakton+500 nmol Karbenoksolon verilen grubun spike frekansları üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Cbx, karbenoksolon; Spl, spironolakton



**Şekil 20.** 500 nmol karbenoksolon verilen grupta 150 ng Spironolakton+500 nmol Karbenoksolon verilen grubun spike amplitüdüleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Cbx, karbenoksolon; Spl, spironolakton



**Şekil 21.** 500 nmol karbenoksolon verilen gruba 150 ng Spironolakton+500 nmol karbenoksolon verilen grubun nöbet davranışları üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Cbx, karbenoksolon; Spl, spironolakton

#### 4.2. Oktanolün Epileptik Aktiviteye Etkisi

Oktanolün epileptik aktivite üzerine etkilerini araştırmak amacıyla 2, 4 ve 10  $\mu\text{mol}'\text{lük}$  dozları uygulandı. Bütün dozlar penisilin verildikten 60 dakika sonra yine i.c.v. yoldan verildi. Oktanol enjeksiyonundan 5 dakika önceki spike sayısı ve amplitüd verileri kontrol değeri olarak kabul edildi. Enjeksiyondan sonraki 5'er dakikalık dilimlerde aynı ölçümler tekrarlandı ve kontrole göre yüzde değişimleri Paired-t testi ile değerlendirildi. Bu arada hayvanların epileptik davranışları da skorlandı. Oktanol enjeksiyonundan hemen önce gözlenen skor ile enjeksiyondan sonra belirlenen zaman dilimlerinde gözlenen skor değerleri birbirleriyle Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak karşılaştırıldı.

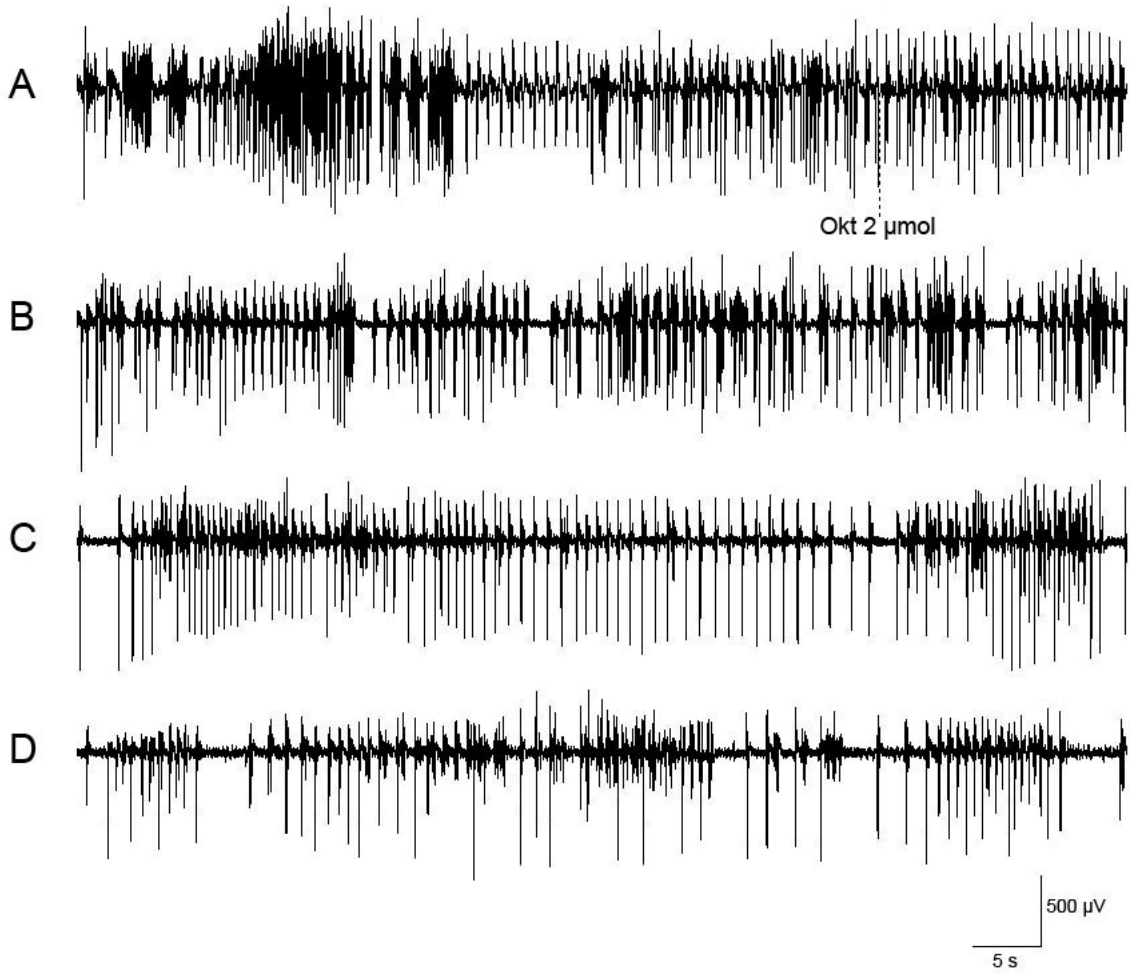
#### 2 Mikromol Oktanolün Etkileri

Oktanolün 2  $\mu\text{mol}'\text{lük}$  dozunun EEG üzerine olan etkileri şekil 22'de gösterilmiştir. 2  $\mu\text{mol}'\text{lük}$  oktanol 20. dakikadan itibaren kontrol değerine göre spike frekansında anlamlı bir şekilde azalma meydana getirdi ( $p<0.05$ ) (Şekil 25).

Oktanolün spike amplitüdüleri üzerine olan etkileri de aynı istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Oktanolün 2  $\mu\text{mol}'\text{lük}$  dozuna ait farklı zamanlardaki

amplitüd verileri kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında 10–65 ve 95–120. dakikalar arasında anlamlı azalmalara neden olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 26).

Oktanöl enjeksiyonundan hemen önce gözlenen davranış skoru ile enjeksiyondan sonraki belirlenen zamanlarda kaydedilen skorlar Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak karşılaştırıldı. Oktanölün 2  $\mu\text{mol}$ 'lük dozunun kontrol skoruna göre 30. dakikadan itibaren anlamlı bir azalmaya neden olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Şekil 27).



Şekil 22. 2  $\mu\text{mol}$  oktanölün epileptik aktiviteye etkisi. Okt, oktanöl

- A. Kontrol kaydı
- B. Oktanöl verilmesinden sonraki 30.
- C. Oktanöl verilmesinden sonraki 60.
- D. Oktanöl verilmesinden sonraki 90. dakikalara ait EEG örnekleri



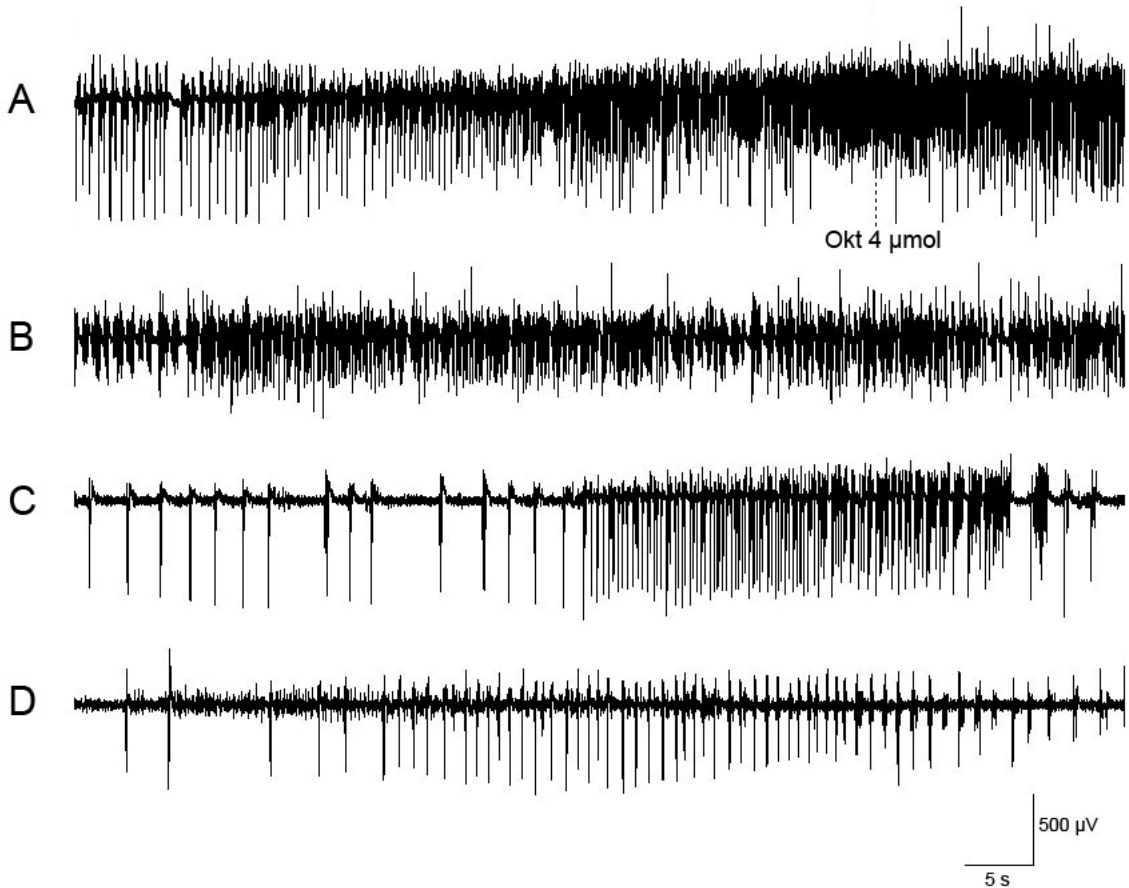
#### 4 Mikromol Oktanolun Etkileri

Oktanolun 4  $\mu\text{mol}$ 'lük dozunun epileptik aktivite sırasında EEG'de meydana getirdiği değişikler Şekil 23'de gösterilmiştir.

4  $\mu\text{mol}$ 'lük oktanol 30. dakikadan itibaren kontrol değerine göre spike frekansında anlamlı bir azalmaya neden oldu ( $p<0.05$ ). Spike frekansındaki bu azalma 80. dakikadan sonra ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.001$ ) (Şekil 25).

Oktanolun 4  $\mu\text{mol}$ 'lük dozuna ait farklı zamanlardaki amplitüd verileri kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında, 10–75 ve 95–120. dakikalar arasında anlamlı bir azalmaya neden olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Şekil 26).

Oktanolun 4  $\mu\text{mol}$ 'lük dozunun epileptik davranış üzerinde meydana getirdiği etkiyle ilgili grafik Şekil 27'de gösterilmiştir. Buna göre; 30. dakikadan itibaren davranış skorunda anlamlı bir azalma meydana geldiği grlmektedir ( $p<0.05$ ).



**Şekil 23.** 4  $\mu\text{mol}$  oktanolun epileptik aktiviteye etkisi. Okt, oktanol

A. Kontrol kaydı

B. Oktanol verilmesinden sonraki 30.

C. Oktanol verilmesinden sonraki 60.

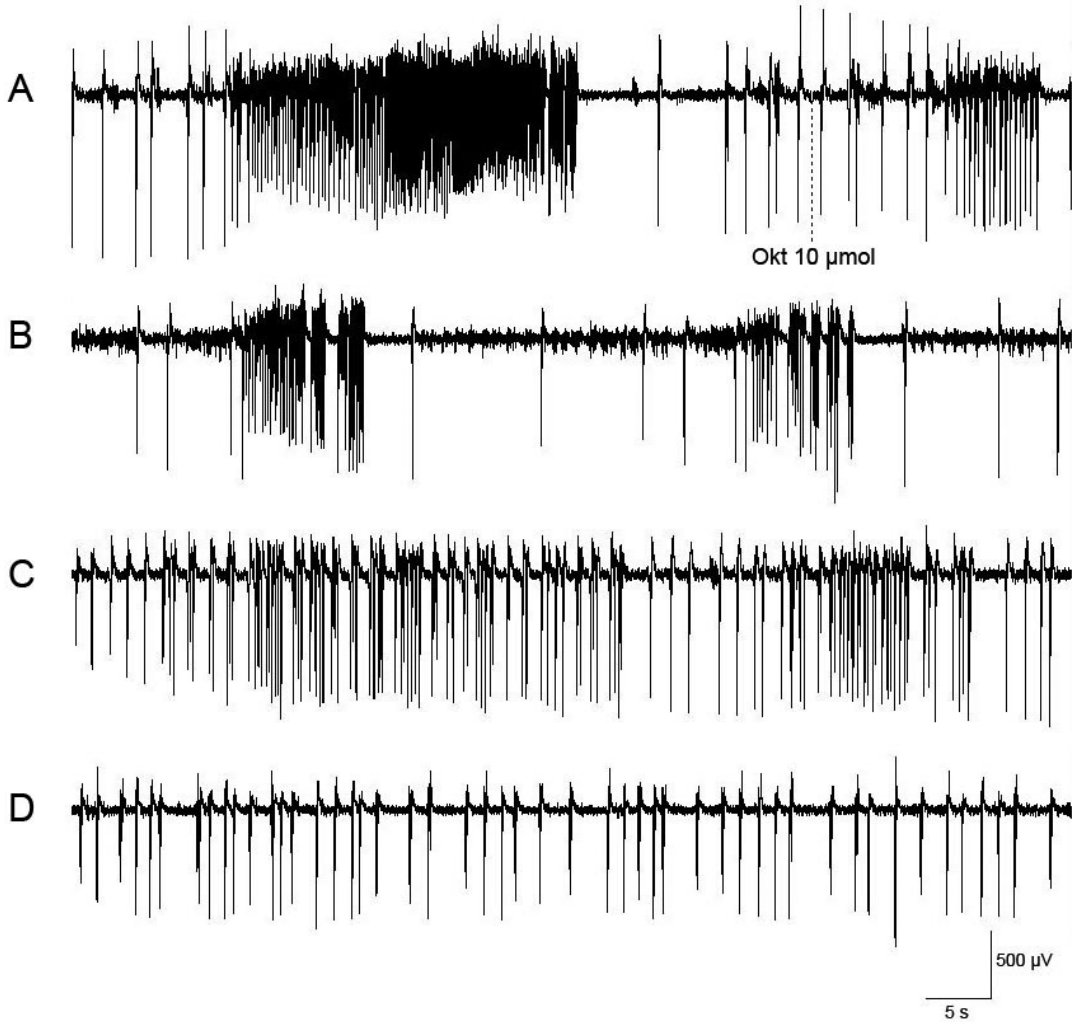
D. Oktanol verilmesinden sonraki 90. dakikalara ait EEG rnekleri

### 10 Mikromol Oktanolun Etkileri

Oktanolun 10  $\mu\text{mol}$ 'lük dozunun EEG'deki epileptik aktivite üzerine olan etkileri şekil 24'de gösterilmiştir.

10  $\mu\text{mol}$ 'lük oktanol spike frekansında 25. dakikadan itibaren kontrol değerine göre anlamlı bir şekilde azalmaya neden oldu ( $p<0.05$ ). Spike frekansındaki bu azalma 90. dakikadan itibaren ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.001$ ) (Şekil 25).

Oktanolun 10  $\mu\text{mol}$ 'lük dozu uygulanmadan önceki spike amplitüdleriyle uygulandıktan sonraki amplitüdüleri birbiriyle karşılaştırıldığında, oktanolun 5. dakikadan itibaren amplitüdde anlamlı bir azalmaya neden olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Şekil 26).



**Şekil 24.** 10  $\mu\text{mol}$  oktanolun epileptik aktiviteye etkisi. Okt, oktanol

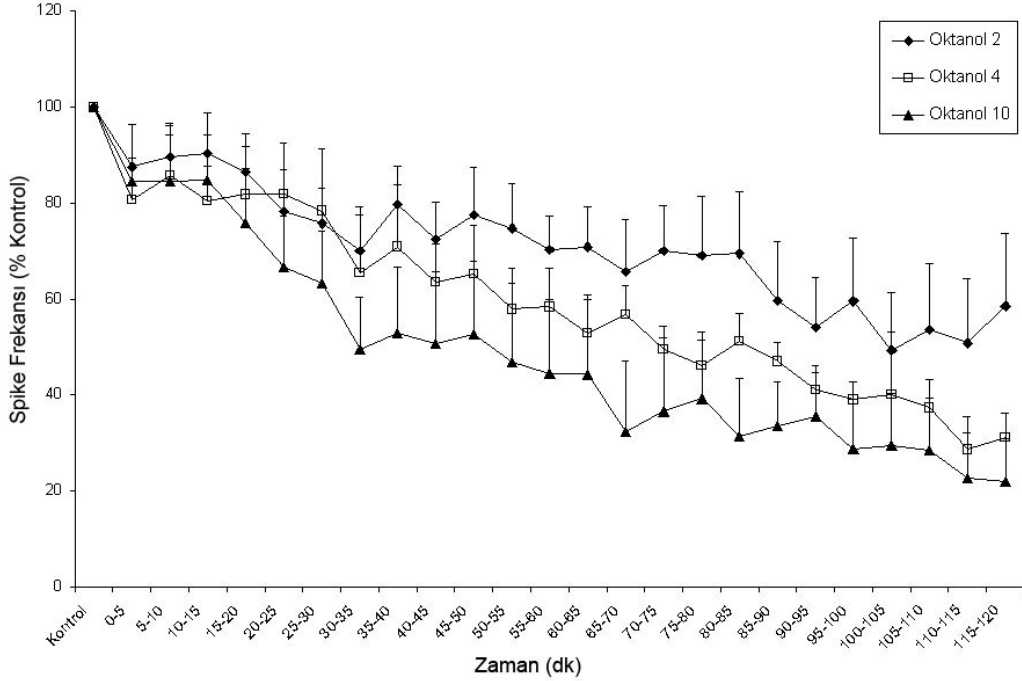
A. Kontrol kaydı

B. Oktanol verilmesinden sonraki 30.

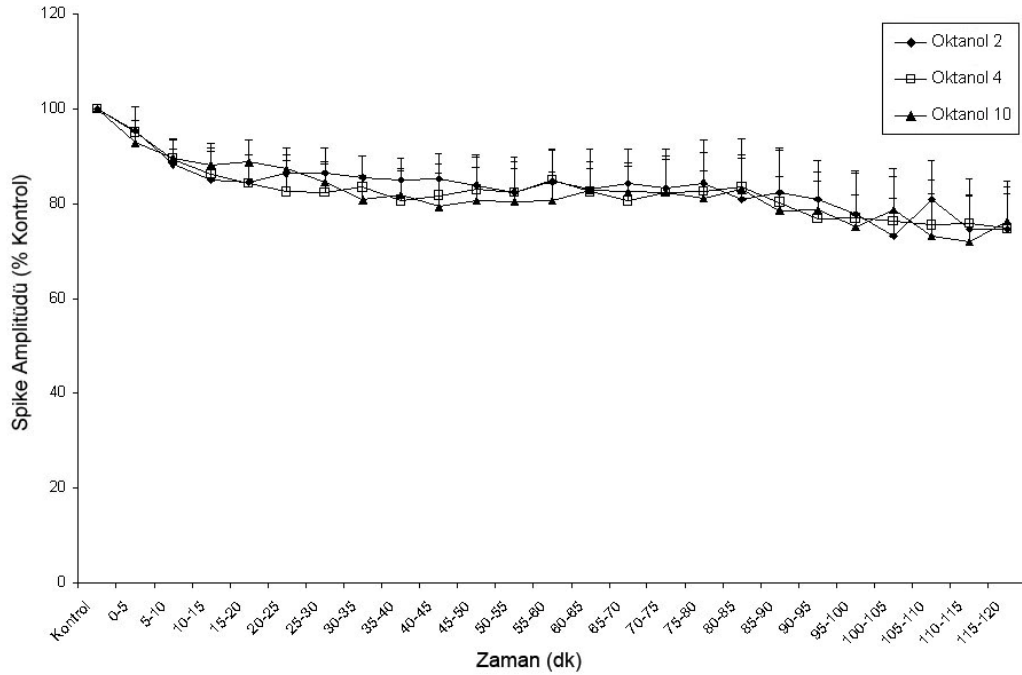
C. Oktanol verilmesinden sonraki 60.

D. Oktanol verilmesinden sonraki 90. dakikalara ait EEG örnekleri

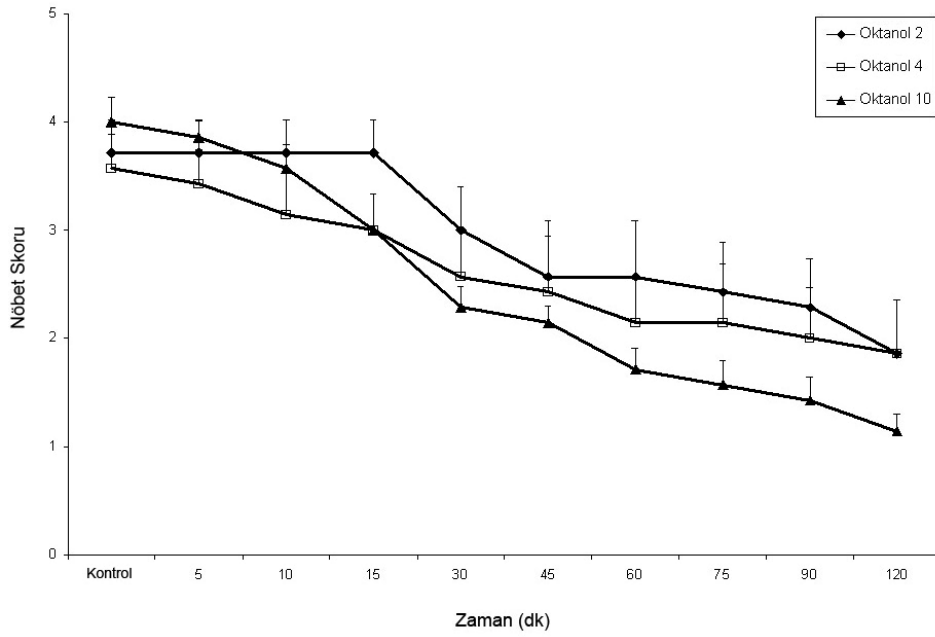
Oktanolanun 10  $\mu\text{mol}$ 'lük dozunun epileptik davranış üzerinde meydana getirdiği etki şekil 27'de gösterilmiştir. Oktanolanun 30. dakikadan itibaren kontrol değerine göre davranış skorunda anlamlı bir azalma meydana getirdiği tespit edildi ( $p < 0.05$ ).



Şekil 25. 2, 4 ve 10  $\mu\text{mol}$  oktanolanun spike frekanslarına etkisi



Şekil 26. 2, 4 ve 10  $\mu\text{mol}$  oktanolanun spike amplitüdlerine etkisi



Şekil 27. 2, 4 ve 10 µmol oktanolün nöbet davranışlarına etkisi

Oktanolan epileptik aktiviteyi doza bağılı olarak etkileyip etkilemediği araştırmak için 2, 4 ve 10 µmol'lük dozların uygulandığı gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Amplitüd ve frekans verileri için iki yönlü ANOVA+Benferroni Post hoc testi, davranış verileri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oktanolan 2 ve 10 µmol'lük dozları arasında sadece spike frekansları bakımından 65–85. dakikalar arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). Amplitüd değerleri gruplar arasında farklı değildi ( $p > 0.05$ ). Davranış skorları karşılaştırıldığında 2 ve 10 µmol oktanolan uygulanan gruplarda 75–120. dakikalar arasında 10 nmol'lük dozun daha etkili olduğu belirlendi ( $p < 0.05$ ).

#### 4.3. Quininin Epileptik Aktiviteye Etkisi

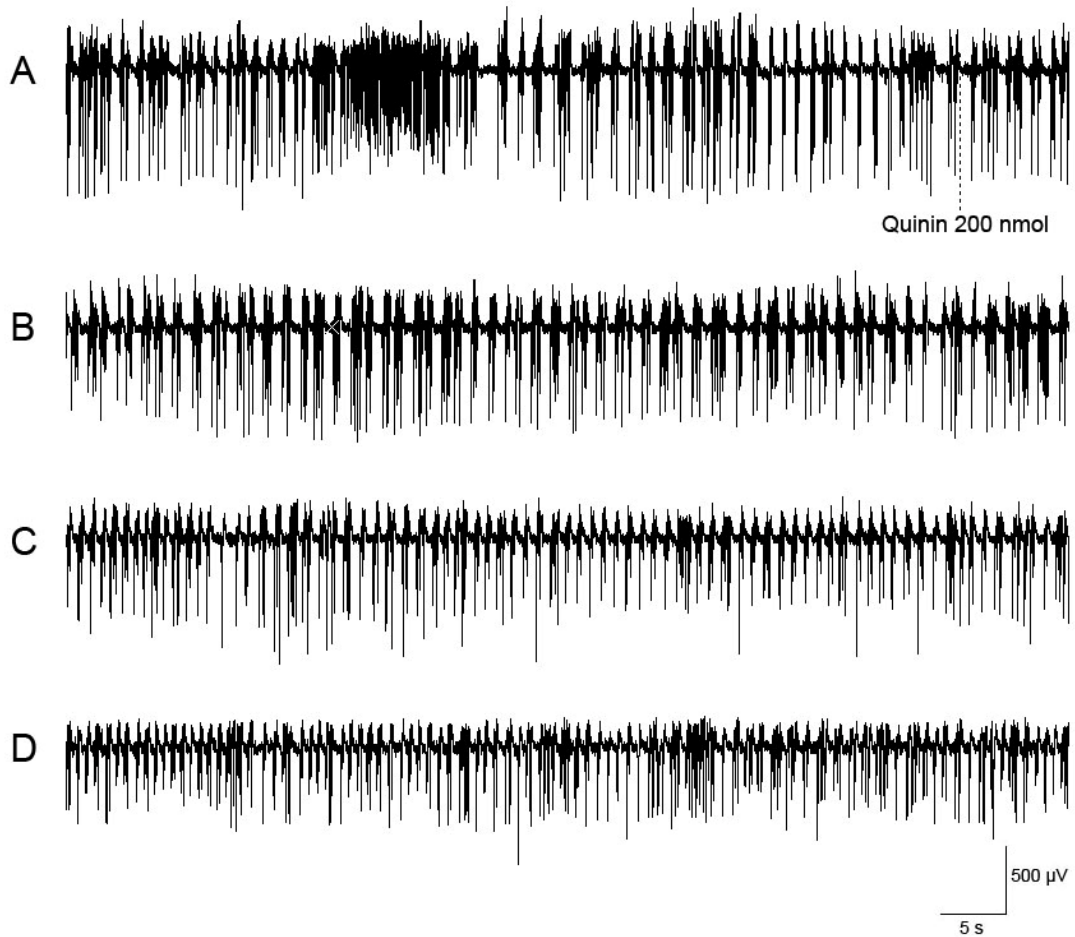
Cx36'ya daha spesifik olduğu bildirilen quininin, 200, 400 ve 1000 nmol'lük dozlarının epileptik aktiviteye etkileri i.c.v. yolla verilerek araştırıldı. Bütün dozlar penisilinden 60 dakika sonra uygulandı. Quinin enjeksiyonundan 5 dakika önceki spike sayısı ve amplitüd verileri kontrol değeri olarak kabul edildi. Enjeksiyondan sonraki 5'er dakikalık dilimlerde aynı ölçümler tekrarlandı ve kontrole göre yüzde değişimleri hesaplandı. Hayvanların epileptik davranışları da gözlenerek skorlandı. Enjeksiyondan hemen önce kaydedilen davranış skoru kontrol değeri olarak kabul edildi. Enjeksiyondan sonra belirlenen zaman dilimlerinde gözlenen davranış skorlarıyla kontrol değerleri karşılaştırıldı.

### 200 nmol Quininin Etkileri

Quininin 200 nmol'lük dozunun epileptik aktivite sırasında EEG üzerinde meydana getirdiği değişiklikler şekil 28'de gösterilmiştir. 200 nmol'lük quinin 10. dakikadan itibaren kontrol değerine göre spike frekansında anlamlı bir azalmaya neden oldu ( $p<0.05$ ) (Şekil 31).

Quininin 200 nmol'lük dozuna ait farklı zamanlardaki amplitüd verileri kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında 35. dakikadan itibaren anlamlı azalmalara neden olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 32).

Quinin enjeksiyonundan hemen önce gözlenen davranış skoru ile enjeksiyondan sonraki skorlar karşılaştırıldığında; 200 nmol'lük quininin kontrol skoruna göre 30. dakikadan itibaren anlamlı bir azalmaya neden olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Şekil 33).



**Şekil 28.** 200 nmol quininin epileptik aktiviteye etkisi

- A. Kontrol kaydı
- B. Quinin verilmesinden sonraki 30.
- C. Quinin verilmesinden sonraki 60.
- D. Quinin verilmesinden sonraki 90. dakikalara ait EEG örnekleri

### 400 nmol Quininin Etkileri

Quininin 400 nmol'lük dozunun EEG'deki epileptik aktivite üzerine olan etkileri şekil 29'da gösterilmiştir.

400 nmol'lük quinin 10. dakikadan itibaren kontrol değerine göre spike frekansında anlamlı bir azalmaya neden oldu ( $p<0.05$ ). Spike frekansındaki bu azalma 90. dakikadan sonra ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.001$ ) (Şekil 31).

Quininin 400 nmol uygulanan dozuna ait farklı zamanlardaki amplitüd verileri kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında, 10. dakikadan itibaren anlamlı bir azalmaya neden olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Şekil 32).

Quininin epileptik davranış üzerinde meydana getirdiği etkiyle ilgili grafik şekil 33'de gösterilmiştir. Buna göre; 15. dakikadan itibaren davranış skorunda anlamlı bir azalma meydana geldiği tespit edildi ( $p<0.05$ ).



**Şekil 29.** 400 nmol quininin epileptik aktiviteye etkisi

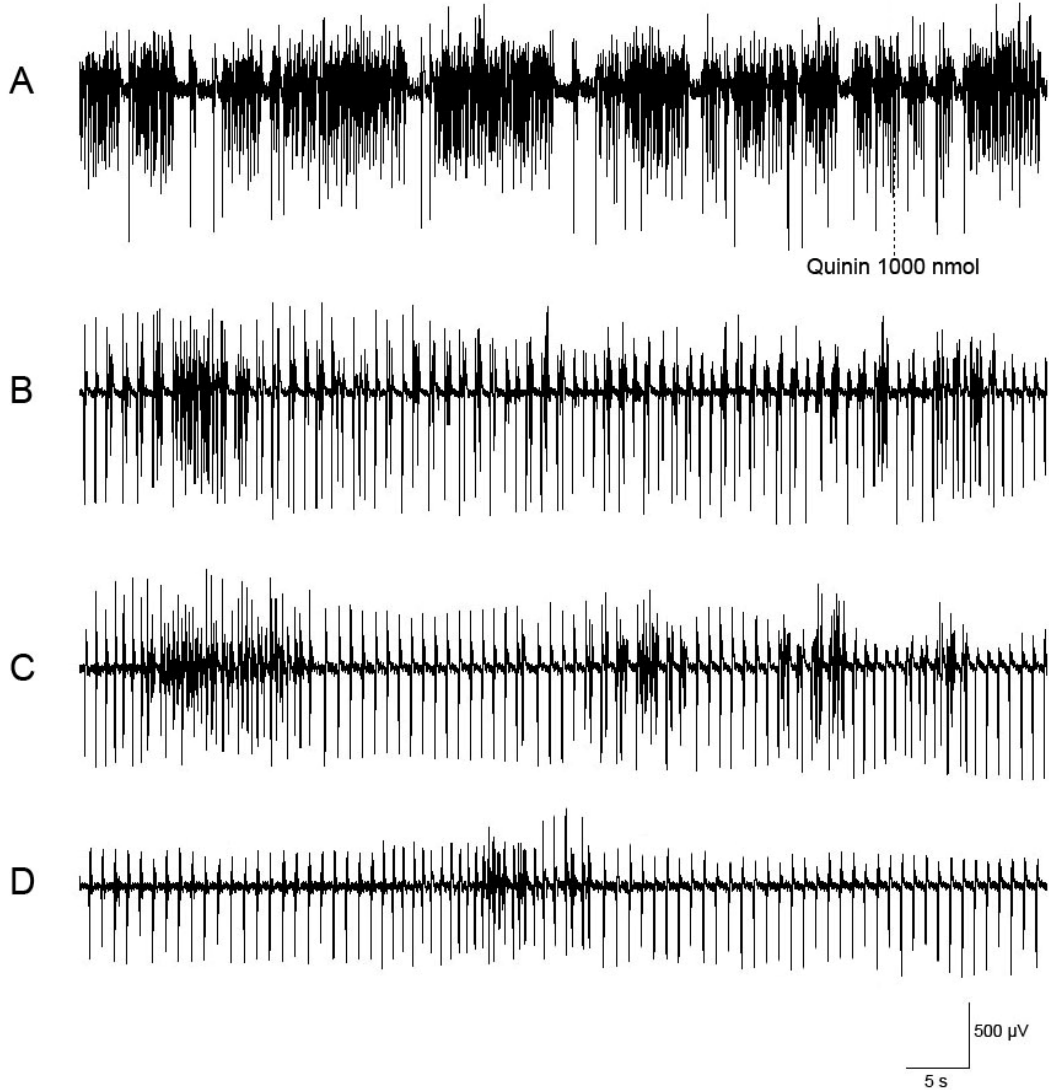
- A. Kontrol kaydı
- B. Quinin verilmesinden sonraki 30.
- C. Quinin verilmesinden sonraki 60.
- D. Quinin verilmesinden sonraki 90. dakikalara ait EEG örnekleri

### 1000 nmol Quininin Etkileri

Quininin 1000 nmol'lük dozunun EEG'deki epileptik aktivite üzerine olan etkileri şekil 30'da gösterilmiştir.

1000 nmol'lük quinin spike frekansında 5. dakikadan itibaren kontrol değerine göre anlamlı bir şekilde azalma meydana getirdi ( $p<0.05$ ). Spike frekansındaki bu azalma 90. dakikadan itibaren ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.001$ ) (Şekil 31).

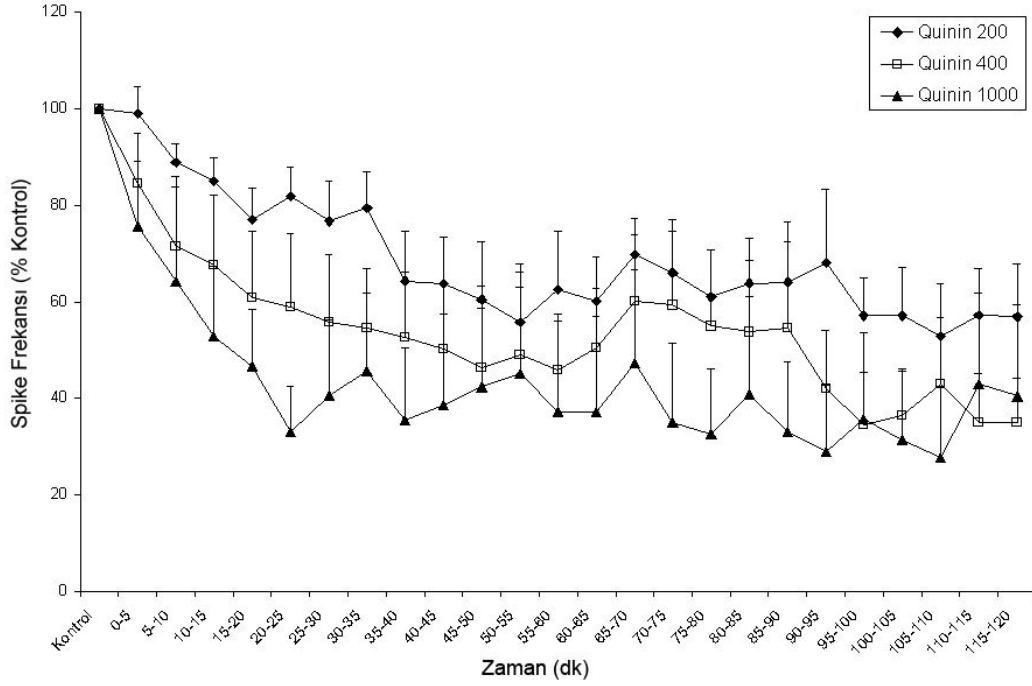
1000 nmol dozunda uygulanan quininin spike amplitüdüleri üzerinde meydana getirdiği değişiklik kontrol değerleriyle karşılaştırıldı. Quininin 5. dakikadan itibaren amplitüdde anlamlı bir azalma meydana getirdiği tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 32).



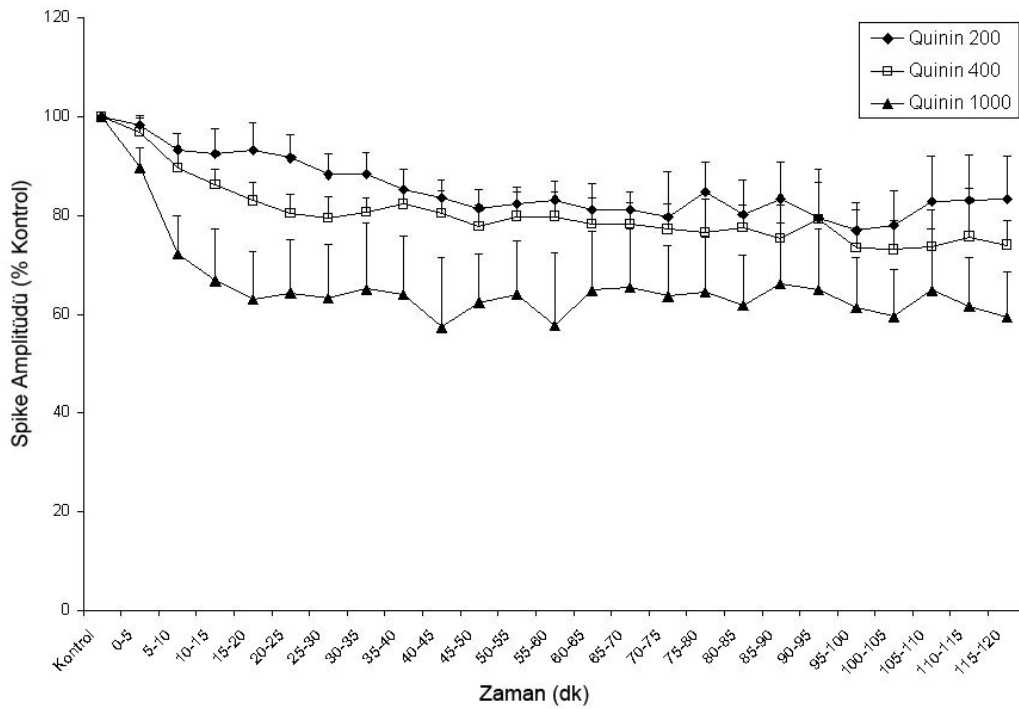
**Şekil 30.** 1000 nmol quininin epileptik aktiviteye etkisi

- A. Kontrol kaydı
- B. Quinin verilmesinden sonraki 30.
- C. Quinin verilmesinden sonraki 60.
- D. Quinin verilmesinden sonraki 90. dakikalara ait EEG örnekleri

Quininin epileptik davranış üzerinde meydana getirdiği etki şekil 33'de gösterilmiştir. 1000 nmol'lük quininin 10. dakikadan itibaren kontrol değerine göre davranış skorunda anlamlı bir azalma meydana getirdiği bulundu ( $p < 0.05$ ).

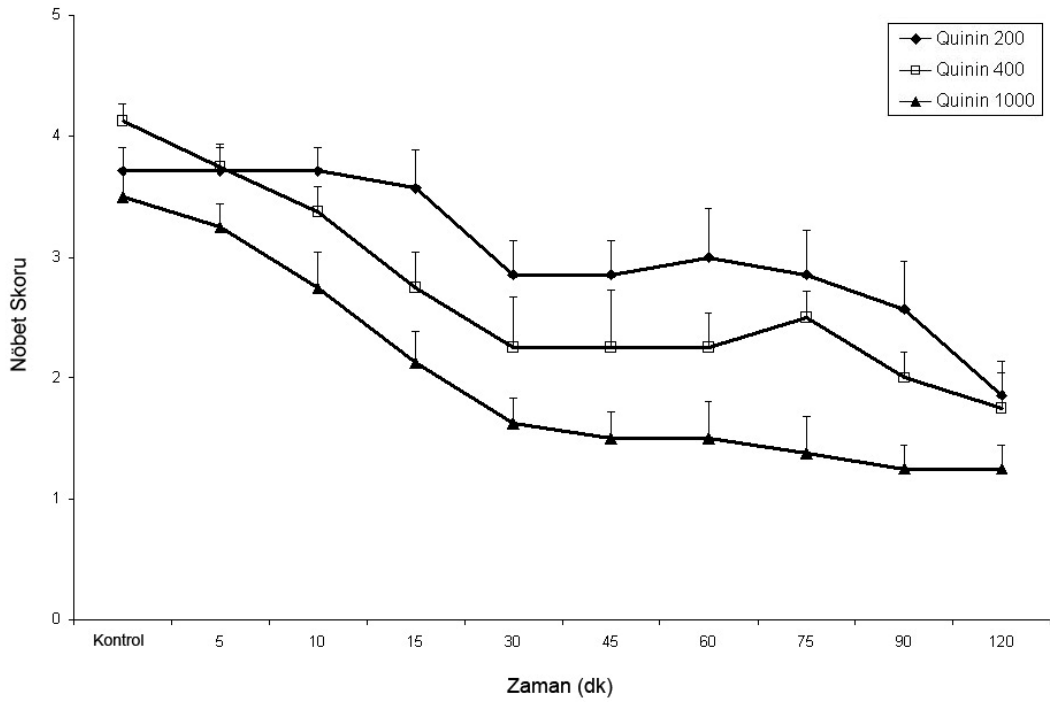


Şekil 31. 200, 400 ve 1000 nmol quininin spike frekanslarına etkisi



Şekil 32. 200, 400 ve 1000 nmol quininin spike amplitüdlerine etkisi





Şekil 33. 200, 400 ve 1000 nmol quininin epileptik davranışa etkisi

Quininin epileptik aktiviteyi doza bağlı olarak etkileyip etkilemediği araştırmak için farklı dozların uygulandığı gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Amplitüd ve frekans verileri için iki yönlü ANOVA+Benferroni Post hoc testi, davranış verileri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Quininin 200 ve 1000 nmol'lük dozlarının uygulandığı gruplarda 15–35. dakikalar arasında spike frekansları bakımından anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Amplitüd değerleri karşılaştırıldığında ise yine 200 ve 1000 nmol'lük dozların uygulandığı gruplar arasında 10–30. dakikalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı ( $p<0.05$ ). Davranış skorları incelendiğinde; 200 ve 1000 nmol quinin uygulanan gruplar arasında 30–90. dakikalar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ).

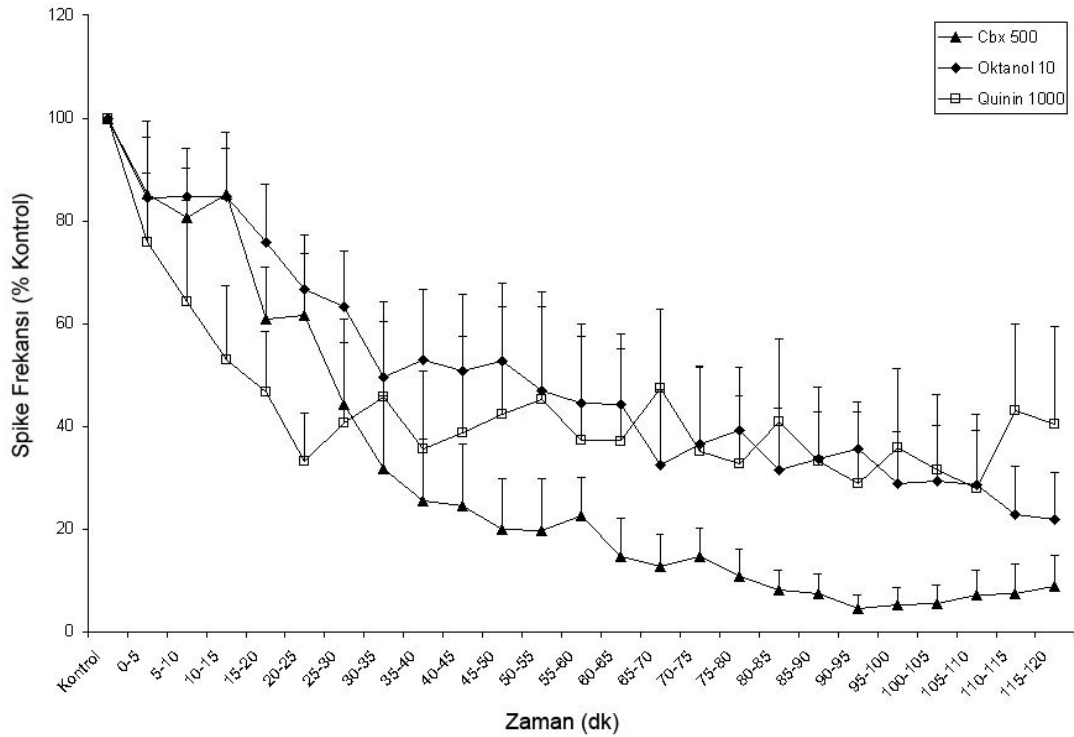
#### 4.4. Karbenoksolon, Oktanol ve Quininin Antiepileptik Etkilerinin Karşılaştırılması

Çalışmada kullanılan gap junction blokerlerinden karbenoksolon, oktanol ve quininin en etkin dozları spike frekanslarına, spike amplitüdlerine ve davranış skorlarına etkileri yönüyle karşılaştırıldı.

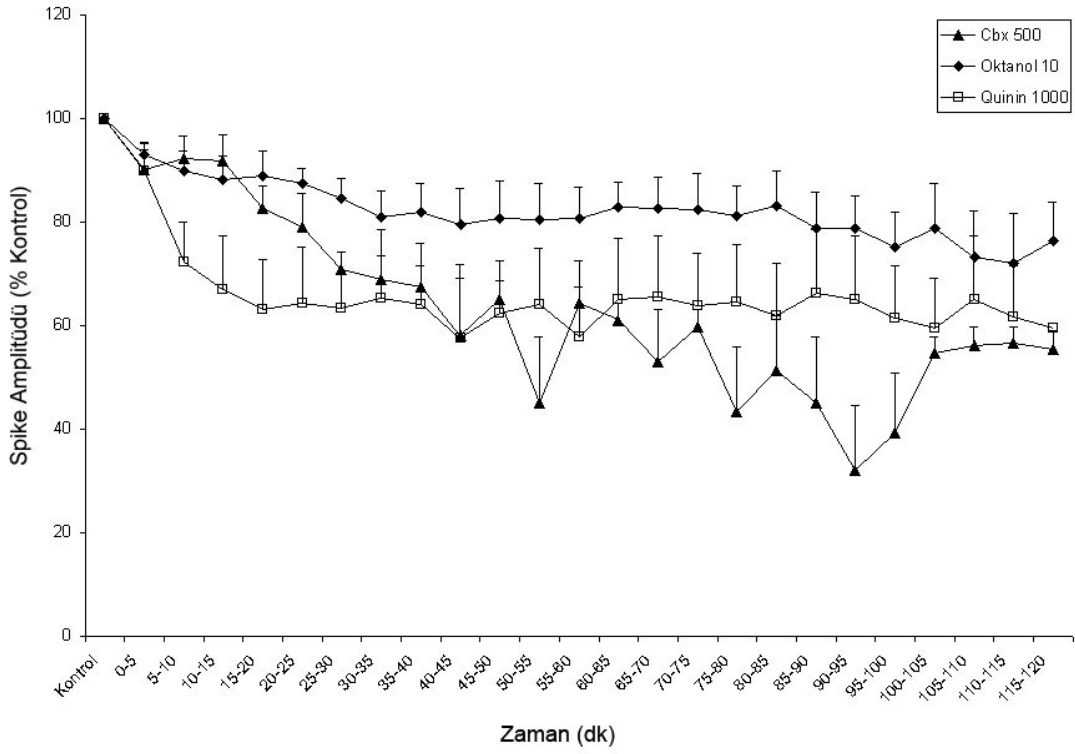
Karbenoksolon spike frekanslarını azaltmada oktanol ve quinine göre daha etkiliydi. Oktanol (10 µmol) ve quinin (1000 nmol) daha yüksek dozlarda kullanılmasına rağmen, karbenoksolon (500 nmol) spike frekanslarını daha fazla baskıladı ( $p<0.05$ ) (Şekil 34). Oktanol ve quininin spike frekansları üzerine etkileri birbirine oldukça yakındı ( $p>0.05$ ).

Spike amplitüdü üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında; karbenoksolon ve quininin, spike amplitüdlerini oktanoldan daha çok baskıladığı tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 35). Oktanol ve quinin arasında önemli bir fark olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ).

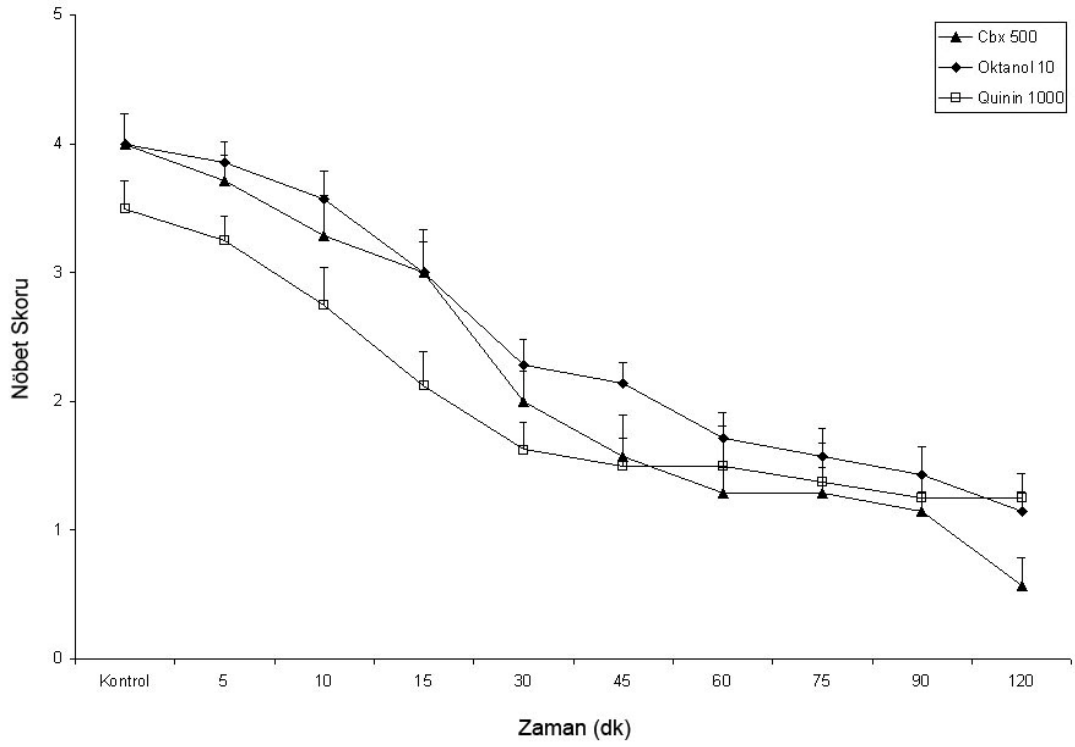
Davranış skorları incelendiğinde; karbenoksolon, oktanol ve quininin davranış skorları üzerine etkilerinin birbirine benzer olduğu tespit edildi. Madde verildikten sonraki ilk 45 dakika içinde davranış skorlarını azaltmada quinin daha fazla etkiliyken, 60. dakikadan sonra karbenoksolonun davranış skorunu daha fazla oranda azalttığı bulundu (Şekil 36). Ancak aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).



**Şekil 34.** Karbenoksolon, oktanol ve quininin spike frekanslarına etkilerinin karşılaştırılması. Cbx, karbenoksolon



**Şekil 35.** Karbenoksolon, oktanol ve quininin spike amplitüdlerine etkilerinin karşılaştırılması. Cbx, karbenoksolon



**Şekil 36.** Karbenoksolon, oktanol ve quininin epileptik davranışa etkilerinin karşılaştırılması. Cbx, karbenoksolon

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepsi, sinir hücre gruplarının eş zamanlı ve kontrolsüz deşarj yapımlarıyla ortaya çıkan nörolojik hastalık grubunun genel adıdır. Epileptik nöbetleri engelleyen farmakolojik tedaviler iki temel mekanizmaya dayanmaktadır: Birincisi, nörotransmitter olarak GABA'yı kullanan inhibitör sinapsların fonksiyonunu artırmak, ikincisi ise, voltaj kapılı  $Na^+$  kanallarını etkileyerek aksiyon potansiyellerini sınırlandırmaktır. Ancak, yaygın kullanılan antiepileptik ilaçlar günlük olarak düzenli alındığında bile hastaların % 30-40'ında nöbetler engellenememektedir (McNamara, 1999). Mevcut tedavilerin nöbetleri tam olarak engelleyememesi yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasına neden olmaktadır.

Sunulan çalışmada, gap junction blokerlerinden karbenoksolon, oktanol ve quininin penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine olan etkileri hem elektrofizyolojik hem de davranış çalışmalarıyla incelenmiştir.

DeneySEL epilepsinin penisilin modeli bir çok araştırmacı tarafından kullanılmıştır (Domann ve ark., 1991; Sullivan ve Osorio, 1991; Köhling ve ark., 1993; Marangoz ve Bağırıcı, 2001; Bağırıcı ve ark., 2001). Penisilin, yapısal olarak GABA antagonisti bikukulline benzediğinden, beyindeki önemli inhibitör sistemlerden GABA sistemini bloklamakta ve eksitasyon-inhibisyon arasındaki dengeyi bozarak epilepsi oluşumuna neden olmaktadır (Walden ve ark., 1992). Penisilin modeli epilepside piramidal hücrelerdeki paroksizmal depolarizasyon değişikliklerine,  $GABA_A$  ve  $GABA_B$ 'ye bağımlı potansiyeller ile hücre içi  $Ca^{++}$ 'la aktiflenen  $K^+$  potansiyellerinin katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Dichter ve Ayala, 1987; Domann ve ark., 1986; 1989). Suprakiazmatik nukleus nöronlarında yapılan çalışmada; GABA'nın bu nöronlar arasındaki gap junction aracılı iletimi azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada muskimol kullanan araştırmacılar GABA'nın bu etkisinin  $GABA_A$  reseptörleri üzerinden olduğunu ileri sürmüşler ve bu etkinin muhtemelen fazla miktarda  $Cl^-$ 'un hücre içine girmesi ve membranın elektriksel özelliğini değiştirmesinden kaynaklandığını ifade etmişlerdir (Shinohara ve ark., 2000).

Beyin korteksine penisilin doğrudan verilmesi, GABA sistemini etkileyerek nöron gruplarının davranışını değiştirmekte ve sinir hücrelerinde morfolojik değişikliklere sebep olmaksızın akut fokal epilepsi oluşturmaktadır (Martin, 1991). Bağırıcı ve arkadaşları (2001) sıçan korteksi içine 500 IU penisilin verildikten  $4 \pm 2$

dakika sonra spikelerin ECoG kaydında görülmeye başladığını bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada ise, daha düşük penisilin dozu (300 IU) kullanılmasına rağmen spike aktivitesi  $51 \pm 16$  saniye içinde EEG'de görülmeye başlanmıştır. Epileptiform aktivitenin görülmeye başlamasındaki süre farklılıklarının iki muhtemel nedeni olabilir. Birincisi, Bağırıcı ve arkadaşları deneylerini üretan anestezisi altında yapmışlardır. İkinci nedeni ise, penisilin veriliş yollarının farklı olmasıdır. Anestezi altında ve uyanık sıçanlarda, epileptik aktivite sırasında alınan EEG kayıtları incelendiğinde nöbet modellerinin farklı olduğu göze çarpmaktadır. Bu çalışmada, hayvanların genellikle jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdikleri hem davranışsal hem de elektrofizyolojik olarak tespit edilmiştir. Üretan anestezisi altında özellikle hızlı dalgaların kaybolduğu (Nayak ve ark., 1994) ve beyin dalgalarına başta delta aralığı olmak üzere yavaş dalgaların hakim olduğu bildirilmiştir (Monmaur ve ark., 1998). Bu durum, iki model arasındaki farklılıkların anesteziden kaynaklanma ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Büyük bir nöron topluluğu birlikte (senkron) ve anormal biçimde deşarj yapınca epileptik nöbetler görülmektedir. Senkron deşarj, kalıplaşmış ve istek dışı gelişen nöbet davranışlarına sebep olmaktadır. Anormal hücre deşarjı; travma, oksijen yetersizliği, tümörler, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar gibi nedenlerle oluşabilir. Ancak, epileptik hastaların yaklaşık yarısına yakınında herhangi bir sebep bulmak mümkün olamamaktadır (McNamara, 1999).

Nöronların patolojik olarak eş zamanlı deşarj yapmalarının altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte gap junctionların nöronal senkronizasyonda kritik bir rol üstlendiğine dair son yıllarda yayınlanmış bazı çalışmalar mevcuttur (Carlen ve ark., 2000). Geçit bağlantılarının (gap junction) etkinliği artacak olursa, anormal elektriksel aktivite oluşur ve beyindeki sinir hücreleri toplu olarak aynı anda deşarj yapmaya başlarlar. Bu, epilepsi hastalığında görülen durumdur. Eksitatör bir nörotransmitter olan glutamat seviyesindeki yükseliş, astrositlerdeki gap junctionlardan geçişi artırmaktadır (Enkvist ve McCarthy, 1994). Gap junction bağlantılarındaki artış insan epileptik dokularından kültür ortamına alınan astrositlerde gösterilmiş ve bu astrositlerde glutamata cevap olarak artmış  $Ca^{++}$  dalgalarının yayıldığı bulunmuştur (Lee ve ark., 1995).

Sinir sistemindeki geçit bağlantılarının sayısı, gelişme süresince değişir. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında yeni doğanların beyinde gap junctionlar daha fazla

bulunmaktadır (Peinado ve ark., 1993). Bu durum özellikle çocuklarda epileptik nöbet insidansının daha yüksek oluşunu da açıklamaktadır (Schwartzkroin 1984).

Konvulsan maddelerin omurgasızlarda elektriksel sinapstaki geçişi artırdığı önceden bilinmekteydi (Rayport ve Kandel, 1981). Vaquera ve arkadaşları (1978) kedilerde yaptıkları morfolojik bir çalışmayla deneysel epilepsi modelinde gap junctionların arttığını göstererek ilk kez epilepsi ile gap junctionlar arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Beyindeki Cx43'lerin büyük bir kısmı, astrositlerde bulunmaktadır (Giaume ve ark., 1991; Nagy ve ark., 1992; Naus ve ark., 1991b). Tedavisi mümkün olmayan epilepsi hastalarından cerrahi olarak çıkarılan temporal lob neokorteksi örneklerinde Cx43 ve daha az oranda da Cx32 seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Naus ve ark., 1991a). Aronica ve ark. (2001) insan epileptik dokularında Cx36'nın mRNA'larının arttığını göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada, Wistar sıçanlarda 4-aminopirinde oluşturulan in-vivo epilepsi modelinde hem primer odakta hem de karşı hemisferdeki simetrik noktada (ayna odak) Cx32, Cx36 ve Cx43 miktarlarının arttığı tespit edilmiştir. Bu durum farklı hücreler arasındaki (glia-glia, glia-nöron ve nöron-nöron) iletişimin artmış olabileceğini göstermektedir (Gajda ve ark., 2003).

Bununla birlikte Elisevich ve arkadaşları (1997) temporal lob epilepsili hastalarda Cx43'ün up-regulasyonunu bulamamışlardır. Araştırmacılar bu sonuca göre, konneksin sayısından daha çok, kanalın dinamik özelliklerindeki değişimin epileptik olaylara iştirak ettiğini ileri sürmüşlerdir (Elisevich ve ark., 1997).

Sıçan piriform korteks dilimlerindeki 3. tabaka asosiyasyon liflerine her 10 dakikada bir tekrarlayan 100 Hz'lik tetanik uyarının verilmesi, endopiriform nükleusta spontan epileptiform deşarjlara neden olmaktadır (Pelletier ve Carlen, 1996). Bu nükleusta bu yolla oluşturulan epileptik aktivite fenitoin, midazolam ve valproik asit gibi antikonvulsanlarla baskılanamazken, gap junction iletimini bozduğu bilinen tedavilerle azaltılmaktadır (McDonald ve ark., 1997).

Gap junctionları bloklamak için; karbenoksolon, oktanol, halotan ve sodyum propiyonat sık kullanılan ajanlardandır. Karbenoksolon, mideden mukus salgılanmasını artırdığı için önceden ülser tedavisinde kullanılmaktaydı (Turpie ve Thomson, 1965). Ancak, mineralokortikoid agonist etki gösterdiği için ülser tedavisinde kullanımı kısıtlanmıştır. Karbenoksolon meyan kökünden elde edilen bir gliseretik asit

derivesidir. Değişik derecelerde gap junctionları bloklayabilme yeteneğine sahip gliseretik asit derivelerinin gap junction kanallarına doğrudan bağlandığı, konformasyonel değişimi indüklediği ve daha sonra kanalı kapattığı ileri sürülmüştür (Davidson ve Baumgarten, 1988). Bu durum daha sonra karbenoksolon ve glioma hücrelerinin birlikte kullanıldığı dondurup-kırma (freeze-fracture) çalışmalarıyla desteklenmiştir (Goldberg ve ark., 1996).

Sunulan çalışmada karbenoksolonun penisilin modeli epilepsiyi önemli derecede baskıladığı bulunmuştur. Bu baskılamanın derecesinin doza bağlı olarak arttığı ve etkinin reversibl olduğu görülmüştür. Ross ve arkadaşlarının (2000) yaptıkları 4-aminopiridinle indüklenen in-vitro epilepsi modelinde karbonoksolonun irreversibl etkili olduğunu göstermişlerdir. Bunun aksine anterior priform kortekste bikukullinle indüklenen spontan interiktal spikeleri karbenoksolon reversibl olarak baskılamıştır (De Curtis ve ark., 1998). Benzer şekilde hipokampal dilimlerde CA3 bölgesinde sıfır  $Mg^{2+}$  la meydana getirilen sekonder deşarjlar karbenoksolon tarafından reversibl olarak ortadan kaldırılmıştır (Köhling ve ark., 1999). Reversibl veya irreversibl etkinin kesin nedeni açıklanamamakla beraber, epilepsi modellerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gareri ve ark. (2004a) odyojenik epilepsili DBA/2 fareler üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda karbenoksolonun odyojenik nöbetin şiddetini azalttığını ve mevcut antiepileptik ilaçlarla kombine kullanımının bu ilaçların etkisini artırdığını göstermişlerdir. Sistemik olarak uygulanan karbenoksolon genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlarda (GEPRs) hem nöbetin şiddetini azaltarak hem de nöbetin başlamasını geciktirerek antiepileptik etki göstermiştir (Gareri ve ark., 2004b).

Karbenoksolon aynı zamanda 11- $\beta$ -Hidroksisteroid dehidrogenaz inhibitörü olarak mineralokortikoid agonist etki göstermektedir (Jellinck ve ark., 1993). Mineralokortikoid reseptörler hipokampusun CA1 bölgesinde bulunmaktadır. Mineralokortikoid agonistleri ve kortikosteronun düşük konsantrasyonları bu reseptörlerin aktivasyonuna neden olarak pentilentetrazol (PTZ) ve kainat tarafından indüklenen konvulsiyonlara hassasiyette artış meydana getirmektedir (Roberts ve Keith, 1994). Bu çalışmada karbenoksolonun etkisinin mineralokortikoid reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olup olmadığını göstermek için mineralokortikoid antagonisti olan spironolakton kullanıldı. Mineralokortikoid reseptörlerini bloklamak için araştırmacılar

i.c.v. yolla 100 ng (Francis ve ark., 2003) ve 150 ng (Korz ve Frey, 2003) spironolakton kullanmışlardır. Sunulan çalışmada ise daha yüksek doz olan 150 ng'lık spironolakton dozu tercih edilmiştir.

Çalışmada yalnız başına kullanılan spironolakton penisilin epilepsisi üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı gibi, karbenoksolonla beraber kullanıldığında da karbenoksolonun etkisinde değişiklik oluşturmamıştır. Ross ve arkadaşları (2000) sıfır  $Mg^{2+}$  ve 4-aminopiridinle oluşturdukları epilepsi modellerinde, spironolaktonun karbenoksolonun etkisini değiştirmedini göstermişlerdir. Roberts ve Keith (1994) yaptıkları çalışmada strikininle indüklenen epilepsi modelinde spironolaktonun epileptik aktivitede değişikliğe yol açmadığını fakat PTZ ve kainat tarafından indüklenen nöbetlerde prokonvulsan rol oynadığını bildirmişlerdir.

Oktanöl da karbenoksolon kadar yaygın olarak kullanılan gap junction blokerlerinden birisidir. Hipokampal ve parahipokampal dilimlerde meydana getirilen epileptiform aktivitenin oktanöl, karbenoksolon, sodyum propionat ve gliseretnik asit tarafından baskılandığı gösterilmiştir (Davidson ve Baumgarten, 1988; Han ve ark., 1996).

Sıfır  $Ca^{++}$  modeli epilepsiden elde edilen verilere göre de gap junctionlar prokonvulsif bir rol oynamaktadır (Perez-Velazquez ve ark., 1994). Serbest  $Ca^{++}$ 'la indüklenen epileptiform aktivite gap junctionlardan geçişi bloklayan oktanöl, halotan, propionat ve  $CO_2$ 'in uygulanmasıyla azaltılmıştır. Bunun aksine hücre içi pH'yı artıran amonyum klorid, bikarbonat veya trimetilamin uygulanmasıyla epileptiform deşarjların arttığı tespit edilmiştir (Spray ve ark., 1981a).

Sunulan çalışmada oktanölün penisilin modeli epilepside epileptik aktiviteyi azalttığı bulunmuştur. Oktanöl, karbenoksolonla karşılaştırıldığında daha yüksek dozda kullanılmasına rağmen karbenoksolon kadar etkili olmadığı görülmüştür. Yüksek potasyum düşük kalsiyumlu perfüzyon sıvısıyla indüklenen epilepsi modelinde de karbenoksolon, oktanöl ve heptanoldan daha etkili bulunmuş ve karbenoksolon burst aktivitesini tamamen baskılamıştır (Margineanu ve Klitgaard, 2001). Ross ve ark. (2000) 4-aminopiridinle beyin dilimlerinde oluşturdukları epileptik aktivite üzerine değişik gap junction blokerlerinin etkilerini araştırmışlardır. Yapılan çalışmanın sonucunda karbenoksolon (100  $\mu M$ ) interiktal burst aktivitesini oktanölden (0.14 mM)



daha fazla baskılamıştır. Yine bu çalışmada karbenoksolon negatif aktiviteyi de baskımlarken oktanol negatif aktiviteyi artırmıştır (Ross ve ark., 2000).

Oktanol ve karbenoksolon her ne kadar gap junctionlara spesifik olmasalar da bu kanalları bloklama yeteneğine sahiptirler. Ancak etki mekanizmaları büyük olasılıkla farklıdır. Karbenoksolon konneksinler üzerinde konformasyonel değişime neden olurken (Davidson ve Baumgarten, 1988), oktanol membranın lipit çift tabakasının yapısını etkilemektedir (Margineanu ve Klitgaard, 2001).

Bu çalışmada oktanolun, spike amplitüdlerinde ve frekanslarında meydana getirdiği değişikliklerin farklı zamanlarda olduğu dikkati çekmektedir. Oktanolun spike frekansları üzerine olan etkileri 20. dakikadan itibaren ortaya çıkarken, amplitüd üzerine olan etkileri 5. dakikadan itibaren ortaya çıkmaya başlamıştır. Üstelik kullanılan blokerler arasında spike amplitüdünü en az etkileyen oktanoldur. Samoilova ve arkadaşları (2003) hipokampus dilimlerinde yaptıkları çalışmada, oktanolun bikukullinle indüklenen primer sonraki deşarjları (afterdischarge) tamamen blokladığını, oysa spike topluluklarının amplitüdünü hafifçe etkilediğini bulmuşlardır (Samoilova ve ark., 2003).

Bu sonuçlar doğrultusunda oktanolun spike amplitüdü ve spike frekansı üzerine olan etkilerinin muhtemelen farklı mekanizmalar üzerinden olduğu söylenebilir. Ayrıca, oktanolun spike amplitüdü üzerine etkisi doza bağlı olarak değişmemektedir. Oktanolun ve karbenoksolonun spike frekansını düşürmeye başladıkları zaman aralıkları ve etki süreleri birbirine oldukça yakındır. Başka bir çalışmada ise, oktanolun hipokampal dilimlerde NMDA kanallarının ortalama açılma süresini azalttığı bildirilmiştir (McLarnon ve ark., 1991). Buna göre, oktanolun spike frekansı üzerine olan etkisini gap junctionları bloklayarak, amplitüd üzerine olan etkisini ise muhtemelen NMDA kanallarını etkileyerek meydana getirdiği düşünülebilir.

Yapılan diğer in-vitro çalışmalarda da oktanolun antiepileptik etkileri gösterilmiştir. Sıfır  $Ca^{++}$  modeli epilepside oktanol (0.2 mM) hücre ateşlemesinin frekansını değiştirmeksizin burst aktivitesini durdurmuştur (Perez-Velazquez, 1994). Kortikal dilimlerde oktanol spontan interiktal aktiviteyi tamamen ortadan kaldırmıştır (De Curtis ve ark., 1998). Yüksek konsantrasyonda oktanol (1-2 mM) KCl mikroenjeksiyonuyla indüklenen yayılan depresyonun ilerlemesini ya kısmen ya da tamamen reversibl olarak baskılamıştır (Largo ve ark., 1997).

İnternöronlar büyük oranda birbirleriyle Cx36'dan oluşan gap junctionlar aracılığıyla bağlantı kurarlar (Gibson ve ark., 1999; Tamas ve ark., 2000). Cx36 en önemli nöronal konneksindir. Hipokampus ve serebral korteksteki gama ve ultra-fast osilasyonlar gibi özelleşmiş fonksiyonlarda bu konneksinin rolünü açığa çıkarmak için Cx36 proteinleri ortadan kaldırılmıştır. Bunun sonucunda, neokortikal dilimlerde gama osilasyonlarının (30–70 Hz) senkronizasyonunun güçlü bir şekilde azaldığı, hipokampusta ise hafifçe etkilendiği gösterilmiştir (Deans ve ark., 2001; Hormuzdi ve ark., 2001).

Diğer bir gap junction blokeri olan ve antimalaryal ilaç olarak da bilinen quininin bazı konneksinlerden oluşan gap junctionları spesifik olarak blokladığı, fakat diğer gap junction tiplerini etkilemediği tespit edilmiştir (Srinivas ve ark., 2001). Quinin, Cx36'dan oluşan gap junctionlar ile Cx50'den oluşan gap junctionlardan geçişi konsantrasyona bağlı ve geri dönüşümlü olarak bloklamaktadır. Quininin Cx36'ya olan afinitesi Cx50'ye olan afinitesinden daha fazladır. Quininin bağlanma bölgesi intraselüler olup muhtemelen porun iç tarafına bağlanmaktadır (Srinivas, 2001). Spontan alan IPSP'leri ve GABAerjik iktal benzeri aktiviteler gap junctionlarla bağlantılı internöron ağının bir faaliyetini yansıtmaktadır. Bu epileptik aktiviteler hem quinin hem de onun optik izomeri olan quinidin tarafından tamamen ve geri dönüşümlü olarak baskılanmıştır (Uusisaari ve ark., 2002).

Büyük kurbağaların izole edilmiş sempatik nöronlarında quininin A-tipi, M-tipi ve geç rektifiye tip potasyum ( $I_K$ ) akımlarını blokladığı gösterilmiştir (Imai ve ark., 1999). Yüksek konsantrasyonlarda quinin, sodyum kanallarını da etkilemektedir (Yoshida ve ark., 1986; Lin ve ark., 1998). Bununla birlikte, quininin aksiyon potansiyeli süresi, ateşleme hızı ve epileptiform aktivitedeki dalga formu üzerine olan etkilerinin sodyum kanallarının fonksiyonuyla uyumsuzluk gösterdiği tespit edilmiştir (Schneiderman ve Schwartzkroin, 1982; Yari ve ark., 1986). Quininin tersine diğer potasyum kanal antagonistleri ( $Ba^{2+}$ , Tetraetilamonyum ve 4-aminopiridin) spontan intraselüler burstleri ve epileptiform aktiviteyi indükleyebilmektedirler (Schwartzkroin ve Prince, 1980; Hotson ve Prince, 1981; Rutecki ve ark., 1987). Pikrotoksin ve 4-aminopiridinle indüklenen burstlerin süresini quinin azaltırken, bikukullin ve 4-aminopiridinle indüklenen burstlerin süresini tetraetilamonyum artırmaktadır (Doman ve ark., 1994). Benzer şekilde quinin ekstraselüler  $K^+$  geçişlerini ve iktal epileptiform

aktiviteyi baskımlarken, diğerk antagoniŒtler ya ekstraselöler  $K^+$  geçiŒini etkilememekte ya da artırıarak iktal nöbet oluŒumunu (ikto-genesi) kolaylaŒtırmaktadırlar (Jones ve Heinemann, 1987; Gabriel ve ark., 1998). Quininin diğerk  $K^+$  kanal antagoniŒtlerinin tersine etkilerinin olması, muhtemelen baŒka mekanizmalara da iŒtirak edebileceğini akla getirmektedir.

Quinin tonik içeceklerde yaygın olarak bulunan bir alkoloiddir (Weinred, 2001). Aynı zamanda klinikte sıtma tedavisinde (Warrell, 1999) ve spazm özöcö ilaç (Ebell, 1995) olarak da kullanılmaktadır. Quininin belirli in-vivo epilepsi modellerinde antikonvulsan özellikleri gösterilmiŒtir (Wambebe ve ark., 1990). Anormal nöronal aktivitenin meydana gelmesinde ve düzenlenmesinde  $K^+$  kanallarının kritik ve çok yönlö rolö vardır (Fertziger ve Ranck, 1970; Gabriel ve ark., 1998; Bikson ve ark., 1999). İn-vitro alıŒmalar  $K^+$  kanal blokerlerinin prokonvulsan olduğunu gösterdiği için epilepsi tedavisinde kullanılmamaktadır.

Sunulan alıŒmada, quininin 200, 400 ve 1000 nmol'lök dozları i.c.v. yolla verilmiŒ ve penisilinle oluŒturulan epileptik aktiviteyi doza bağlı olarak baskıladığı bulunmuŒtur. Quininin gap junctionları ve  $K^+$  kanallarını blokladığını ileri süren eŒitli araŒtırmalar mevcuttur. Ancak, quininin antiepileptik etkisinin ne kadarını gap junctionlar üzerinden ne kadarını da  $K^+$  kanalları üzerinden gösterdiğini söylemek için moleköler düzeyde alıŒmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

alıŒmadan elde edilen sonuçlar; karbenoksolon, oktanol ve quininin penisilin modeli epilepsiyi önemli ölçöde baskıladığını göstermektedir. Uyanık hayvanlara penisilin verilerek oluŒturulan epileptiform aktiviteye karbenoksolon, oktanol ve quininin etkileri ilk kez araŒtırılmıŒtır. Kullanılan gap junction blokerleri içerisinde, karbenoksolon epileptik aktiviteyi baskılamada en etkili olarak görölmektedir. Epilepsiyi önlemek için henöz tam etkin bir tedavi yöntemi bilinmemektedir. Mevcut antiepileptik ilaçlar günlük düzenli olarak alındığında bile nöbetlerin ancak % 60-70'ini önlemede baŒarılı olabilmektedirler. İleride uygun elektriksel sinapsların da bloklanması, epileptik nöbetlerin engellenmesine muhtemelen katkıda bulunabilecektir. Ancak bunun için konneksin tiplerine özđü yeni gap junction blokerlerinin keŒfedilmesine ve bununla ilgili yeni alıŒmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Alonso-DeFlorida, F., Delgado, J.M.R. (1958). Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of the amygdala. *Am. J. Physiol.*, **193**, 223–229.
- Andrew, R.J. (1991). *Neural and behavioural plasticity. The use of domestic chick as a model*. New York University Press, New York.
- Aronica, E., Gorter, J.A., Jansen, G.H., Leenstra, S., Yankaya, B., Troost, D. (2001). Expression of connexin43 and connexin32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol.*, **101**, 449–459.
- Asanuma, H., Arnold, A., Zarzecki, P. (1976). Further study on the excitation pyramidal tract cells by intracortical microstimulation. *Exp. Brain Res.*, **26**, 443–461.
- Ayala, G.F., Matsumoto, H., Gumnit, R.J. (1970). Excitability changes and inhibitory mechanisms in neocortical neurons during seizures. *J. Neurophysiol.*, **33**, 73–85.
- Bagirici, F., Gokce, F.M., Demir, S., Marangoz, C. (2001). Calcium channel blocker flunarizine suppresses epileptiform activity induced by penicillin in rats. *Neurosci. Res. Commun.*, **28(2)**, 135–140.
- Barr, M.L., Kiernan, J.A. (1988). *The human nervous system*. 5<sup>th</sup> Ed. Lippincott Company, Philadelphia, 224–230.
- Bartos, M., Vida, I., Frotscher, M., Geiger, J.R., Jonas, P. (2001). Rapid signaling at inhibitory synapses in a dentate gyrus interneuron network. *J. Neurosci.*, **21**, 2687–2698.
- Başar, E., Schürman, M., Demiralp, T., Başar-Eroğlu, C., Ademoğlu, A. (2001) Event-related oscillations are “real brain responses”-Wavelet analysis and new strategies. *Int. J. Psychophysiol.*, **39**, 91–127.
- Bennett, M.V., Zukin, R.S. (2004). Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. *Neuron*, **41**, 495–511.
- Bennett, M.V.L. (1977). Electrical transmission: a functional analysis and comparison to chemical transmission. In: *Handbook of Physiology*. Sect. I: The Nervous System Vol. 1: Cellular Biology of Neurons, Ed, Kandel, E.R. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 357–416.
- Bergoffen, J., Scherer, S.S., Wang, S., Oronzi-Scott, Bone, L.J., Paul, D.L., Chen, K., Lensch, M.W., Chance, P., Fischbeck, K. (1993). Connexin mutations in X-linked Charcot–Marie–Tooth disease. *Science*, **262**, 2039–2042.

- Biedenbach, M.A., DeVito, J.L., Brown, A.C. (1986). Pyramidal tract of the cat: Axon size and morphology. *Exp. Brain Res.*, **61**, 303–310.
- Bikson, M., Ghai, R.S., Baraban, S.C., Durand, D.M. (1999). Modulation of burst frequency, duration, and amplitude in the zero-Ca<sup>2+</sup> model of epileptiform activity. *J. Neurophys.*, **82**, 2262–2270.
- Bishop, P.O., Jeremy, D., Lance, J.W. (1953). Properties of pyramidal tract. *J. Neurophysiol.* **16**, 537–550.
- Blanc, E.M., Bruce-Keller, A.J., Mattson, M.P. (1998). Astrocytic gap junctional communication decreases neuronal vulnerability to oxidative stress-induced disruption of Ca<sup>2+</sup> homeostasis and cell death. *J. Neurochem.*, **70**, 958–970.
- Blomstrand, F., Giaume, C., Hansson, E., Ronnback, L. (1999). Distinct pharmacological properties of ET-1 and ET-3 on astroglial gap junctions and Ca<sup>2+</sup> signaling. *Am. J. Physiol.*, **277**, 616–627.
- Bo, G.P., Fonzari, M., A., Scotto, Benassi, P.A. (1984). Parenteral penicillin epilepsy: Tolerance to subsequent treatments. *Exp. Neurol.*, **85**, 229–232.
- Bo, G.P., Minardi, P., Benassi, E., Besio, G., Faverio, A., Scotto, P.A., Loeb, C. (1986). Parenteral penicillin model of epilepsy in the rat: A reappraisal. *Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol.*, **8(8)**, 491–496.
- Bora, İ. (2002). *Epilepsi*. In: Klinik nöroloji, Ed, Oğul, E. Nobel&Güneş Kitabevleri, **1**. **Baskı**, İstanbul, 131–158.
- Brailowsky, S., Kunitomo, 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.
- Brookhart, J.M. (1950). A study of cortico-spinal activation of motor neurons. *Res. Publ. Assoc. Nev. Ment. Dis.*, **30**, 157–173.
- Buzsaki, G., Chrobak, J.J. (1995). Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneuronal networks. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **5**, 504–510.
- Campbell, A.M., Holmes, O. (1984). Bicuculline epileptogenesis in the rat. *Brain Res.*, **323**, 239–246.
- Campos de Carvalho, A.C., Tanowitz, H.B., Wittner, M., Dermietzel, R., Roy, C., Hertzberg, E.L., Spray, D.C. (1993). Gap junction distribution is altered between cardiac myocytes infected with *Trypanosoma cruzi*. *Circ. Res.*, **70**, 733–742.
- Carlen, P.L., Skinner, F., Zhang, L., Naus, C., Kushnir, M., Perez-Velazquez, J.L. (2000). The role of gap junctions in seizures. *Brain Res. Rev.*, **32**, 235–241.

- Carrea, R., Lanari, A. (1962). Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science*, **137**, 342–343.
- Caton, R. (1875). The electrical currents of the brain. *Brit. Med. J.*, **2**, 278.
- Charles, A.C., Giaume, C. (2002). Intercellular calcium waves in astrocytes underlying mechanisms and functional significance. In: *Glia in Synaptic Transmission*, Eds, Volterra, A., Haydon, P.G., Magistretti, P. Oxford University Press, Oxford, 110–126.
- Charles, A.C., Naus, C.C., Zhu, D., Kidder, G.M., Dirksen, E.R., Sanderson, M.J. (1992). Intercellular calcium signaling via gap junctions in glioma cells. *J. Cell Biol.*, **118**, 195–201.
- Chen, R.C., Huang, V.H., How, S.W. (1986). Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp. Neurol.*, **92**, 533–540.
- Chusid, J.G., Kopeloff, L.M. (1962). Epileptogenetic effect of pure metals implanted in motor cortex of monkeys. *J. Applied Physiol.*, **17**, 697–700.
- Coenen, A.M.L., Luijtelaar, E.L.J.M. (1987). The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res.*, **1**, 297–301.
- Colonnier, M (1968). Synaptic patterns on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex: An electron microscopic study. *Brain Res.*, **9**, 268–287.
- Connors, B.W., Long, M.A. (2004). Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu. Rev. Neurosci.*, **27**, 393–418.
- Coulter, J.D., Ewing, L.K., Carter, C.M. (1976). Origin of primary sensory motor cortical projections to lumbar spinal cord of the cat and monkey. *Brain Res.* **103**, 366–372.
- Craig, C.R., Colasanti, B.K. (1987). Experimental epilepsy induced by direct topical placement of chemical agents on the cerebral cortex. In: *Neurotransmitters and Epilepsy*, Eds, Jobe, P.C., Laird, H. Humana Press, Clifton, 191–214.
- Daniels, J.C., Spehlman, R. (1973). The convulsant effect of topically applied atropine. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **34**, 83–87.
- Davidson, J.S., Baumgarten, I.M. (1988). Glycyrrhetic acid derivatives: a novel class of inhibitors of gap-junctional intracellular communication. Structure–activity relationships. *J. Pharmac. exp. Ther.*, **246**, 1104–1107.
- De Curtis, M., Manfredi, A., Biella, G. (1998). Activity-dependent pH shifts and periodic recurrence of spontaneous interictal spikes in a model of focal epileptogenesis. *J. Neurosci.*, **18**, 7543–7551.

- Deans, M.R., Gibson, J.R., Sellitto, C., Connors, B.W., Paul, D.L. (2001). Synchronous activity of inhibitory networks in neocortex requires electrical synapses containing connexin36. *Neuron*, **31**, 477–485.
- Dermietzel, R., Hertberg, E.L., Kessler, J.A., Spray, D.C. (1991). Gap junctions between cultured astrocytes: immunocytochemical, molecular and electrophysiological analysis. *J. Neurosci.*, **11**, 1421–1432.
- Dermietzel, R., Kirchhoff, F., Dichter, B., Kremer, M. (1995) Application of patch recordings from brain slice preparations for single cell detection of connexin gene transcripts. *Proceedings of the 1995 Gap Junction Conference*, Ile des Embiez, France.
- Dichter, M.A., Ayala, G.F. (1987). Cellular mechanism of epilepsy: A status report. *Science*, **237**, 157–164.
- Domann, R., Dorn, T., Witte, O.W. (1986). GABA<sub>A</sub>- and GABA<sub>B</sub>- dependent IPSPs following penicillin-induced paroxysmal depolarizations in the hippocampal slices. *Soc. Neurosci. Abstr.*, **15**, 340.
- Domann, R., Dorn, T., Witte, O.W. (1989). Calcium-dependent potassium current following penicillin-induced epileptiform discharges in the hippocampal slice. *Exp. Brain Res.*, **78**, 646–648.
- Domann, R., Uhlig, S., Dorn, T., Witte, O.W. (1991). Participation of inter neurons in penicillin-induced epileptic discharges. *Exp. Brain Res.*, **83**, 683–686,
- Domann, R., Westerhoff, C.H.A., Witte, O.W. (1994). Inhibitory mechanisms terminating paroxysmal depolarization shifts in hippocampal neurons of rats. *Neurosci. Lett.*, **176**, 71–74.
- Donaldson, J., St Pierre, T., Minnich, J., Barbeau, A. (1971). Seizures in rats associated with divalent cation inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>- ATPase. *Can. J. Biochem.*, **49**, 1217–1224.
- Ebell, M.H. (1995). Quinine for leg cramps. *J. Fam. Pract.*, **41**, 97.
- Elisevich, K.E., Rempel, S.A., Smith, B.J., Edverden, K. (1997). Hippocampal connexin43 expression in human complex partial seizure disorder. *Expl. Neurol.*, **145**, 154–164.
- Enkvist, M.U., McCarthy K.D. (1994). Astroglial gap junction communication is increased by treatment with either glutamate or high K<sup>+</sup> concentration. *J. Neurochem.*, **62** (2), 489–495.
- Faingold, C.L. (1987). Seizures induced by convulsant drugs. In: *Neurotransmitters and Epilepsy*, Eds, Jobe, J.P., Laird, H.E., Clifton, I.I. The Humana Press, 215–276.

- Ferguson, J.H., Jasper, H.H., Lamarin, D.C. (1971). Studies of acetylcholine activated epileptiform discharge in cerebral cortex. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **30**, 337–390.
- Ferri, R., Cosentino, F. I.I., Elia, M., Musumeci, S.A, Marinig, R., Bergonzi, P. (2001) Relationship between delta, sigma, beta and gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical. Neurophysiology.*, **112**, 2046–2052.
- Fertziger, A.P., Ranck, J.B. (1970). Potassium accumulation in interstitial space during epileptiform seizures. *Exp. Neurol.*, **26**, 571–585.
- Finkbeiner, S. (1992). Calcium waves in astrocytes-filling in the gaps. *Neuron*, **8**, 1101–1108.
- Fisch, B.J., Pedley, T.A. (1987). Generalized tonic-clonic epilepsies. In: *Epilepsy: Electroclinical Syndromes*, Eds, Lüders, H., Lesser, R.P. Springer, New York, 151–185.
- Fisher, R.S. (1989). Animal models of epilepsies. *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. *Electroenceph Clin Neurophysiol.*, **42**, 608–624.
- Francis, J., Beltz, T., Johnson, A.K., Felder, R.B. (2003). Mineralocorticoids act centrally to regulate blood-borne tumor necrosis factor- $\alpha$  in normal rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **285**, 1402–1409.
- Freed, W.J. (1985). Selective inhibition of homocystein-induced seizures by glutamic acid diethyl ester and other glutamate esters. *Epilepsia*, **26**, 30–36.
- Fricker, D., Miles, R. (2001). Interneurons, spike timing and perception. *Neuron*, **32**, 771–774.
- Fujita, K., Nakanishi, K., Sobue, K., Ueki, T., Asai, K., Kato, T. (1998). Astrocytic gap junction blockage and neuronal  $\text{Ca}^{2+}$  oscillation in neuron-astrocyte cocultures in vitro. *Neurochem. Int.*, **33**, 41–49.
- Furshpan, E.J., Potter, D.D. (1959). Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *J. Physiol. (Lond.)*, **145**, 289–325.
- Fushiki, S., Kinoshita, C. (1995). Spatial and temporal patterns of distribution of the gap junction protein connexin 32 and 43 during histogenesis of mouse cerebral cortex. In: *Prog. Cell Res. 4: Intercellular Communication Through Gap Junctions*, Eds, Kanno, Y., Kataoka, K., Shiba, Y., Shibata, Y., Shimazu, T. Elsevier, Amsterdam, 239–243.



- Gabriel, S., Kivi, A., Kovacs, R., Lehmann, T.N., Lanksch, H.J., Meencke, H.J., Heinemann, U. (1998). Effects of barium on stimulus-induced changes in  $[K^+]_o$  and field potentials in dentate and area CA1 of human epileptic hippocampus. *Neurosci. Lett.*, **249**, 91–94.
- Gajda, Z., Gyengesi, E., Hermes, E., Ali, K.S., Szente, M. (2003). Involvement of gap junctions in the manifestation and control of the duration of seizures in rats in vivo. *Epilepsia*, **44**(12), 1596–1600.
- Galarreta, M., Hestrin, S. (1999). A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature*, **402**, 72–75.
- Galarreta, M., Hestrin, S. (2001). Electrical synapses between GABA releasing interneurons. *Nature. Rev. Neurosci.*, **2**, 425–433.
- Gareri, P., Condorelli, D., Belluardo, N., Gratteri, S., Ferreri, G., Donato Di Paola, E., De Sarro, A., De Sarro, G., (2004a). Influence of carbenoxolone on the anticonvulsant efficacy of conventional antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *European Journal of Pharmacology*, **484**, 49–56.
- Gareri, P., Condorelli, D., Belluardo, N., Russo, E., Loiacono, A., Barresi, V., Trovato-Salinato, A., Mirone, M.B., Ibbadu, G.F., De Sarro, G. (2004b). Anticonvulsant effects of carbenoxolone in genetically epilepsy prone rats (GEPRs) *Neuropharmacology*, **47**, 1205–1216
- Giaume, C., Fromaget, C., el Aoumari, A., Cordier, J., Glowinski, J., Gros D. (1991). Gap junctions in cultured astrocytes: Single-channel currents and characterization of channel-forming protein. *Neuron*, **6**, 133–143.
- Giaume, C., Taberner, A., Medina, J.M. (1997). Metabolic trafficking through astrocytic gap junctions. *Glia*, **21**, 114–123.
- Giaume, C., Venance, L. (1996). Characterization and regulation of gap junction channels in cultured astrocytes. In: *Gap Junctions in the Nervous System*, Eds, Spray, D.C., Dermietzel, R. Chapman & Hall, New York, 135–157.
- Giaume, C., Venance, L. (1998). Intercellular calcium signaling and gap junctional communication in astrocytes. *Glia*, **24**, 50–64.
- Gibson, J.R., Beierlein, M., Connors, B.W. (1999). Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature*, **402**, 75–79.
- Gibson, J.R., Beierlein, M., Connors, B.W. (2005). Functional properties of electrical synapses between inhibitory interneurons of neocortical layer 4. *J. Neurophysiol.*, **93**, 467–480.
- Gloor, P., Fariello, R.G. (1988). Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci.*, **11**, 63–68.

- Goldberg, G.S., Moreno, A.P., Bechberger, J.F., Hearn, S.S., Shivers, R.R., MacPhee, D.J., Zhang, Y.C., Naus, C.C.G. (1996). Evidence that disruption of connexon particle arrangements in gap junction plaques is associated with inhibition of gap junctional communication by a Glycyrrhetic acid derivative. *Expl. Cell. Res.*, **222**, 48–53.
- Gray, E.G. (1959). Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: An electron-microscope study. *J. Anat.*, **93**, 420-433.
- Haggqwist, G. (1937). Faseranalytische studien über de pyramidenbahn. *Acta Pyschiat. Neurol.* **12**, 457–466.
- Han, D., Perez-Velazquez, J.L., Zhang, L., Carlen P.L. (1996). Electrical interactions between neurons after tetanic stimulation-induced epileptiform activity in rat hippocampal–parahippocampal slice. *Soc. Neurosci.*, **26**, 2103.
- Hanna, G.K., Stalmaster, R.M. (1973). Cortical epileptic lesions produced by freezing. *Neurology*, **23**, 918–925.
- Harris, G.L., Harris, A.B., Wick, C. (1979). Penicilin effects on cortex synaptic vesicle uptake of horseradish peroxidase. *Brain Res.*, **161**, 361-366.
- Hauser, W.A., Hesdorffer, D.C. (1990). *Epilepsy: Frequency, causes and consequences*. Demos, New York.
- Herreras, O., Largo, C., Ibarz, J.M., Somjen, G.G., Marton del Rio, R. (1994). Role of neuronal synchronizing mechanisms in the propagation of spreading depression in the in vivo hippocampus. *J. Neurosci.*, **14**, 7087–7098.
- Hormuzdi, S.G., Filippov, M.A., Mitropoulou, G., Monyer, H., Bruzzone, R. (2004). Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks. *Biochim. Biophys. Acta*, **1662**, 113–137.
- Hormuzdi, S.G., Pais, I., LeBeau, F.E., Towers, S.K., Rozov, A., Buhl, E.H., ve ark. (2001). Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin36-deficient mice. *Neuron*, **31**, 487– 495.
- Hotson, J.R., Prince, D.A. (1981). Penicillin- and Barium-induced epileptiform bursting in hippocampal neurons: actions on Ca<sup>++</sup> and K<sup>+</sup> potentials. *Ann. Neurol.*, **10**, 11–17.
- Hunter, J., Jasper, H.H. (1949). Effects of thalamic stimulation in anaesthetized animals. *Electroenceph Clin Neurophysiol.*, **1**, 305–324.
- Hurd, R.W., Hammond, E.J., Wilder, B.J. (1981). Homocystein induced convulsions: enhancement by vitamin B6 and inhibition by hydrazine. *Brain Res.*, **209**, 250–254.

- Imai, S., Suzuki, T., Sato, K., Tokimasa, T. (1999). Effects of quinine on three different types of potassium currents in bullfrog sympathetic neurons. *Neurosci. Lett.*, **275**, 121–124.
- Jabbur, S.J., Towe, A.L. (1961). Analysis of the antidromic cortical response following stimulation of the medullary pyramids. *J. Physiol. (Lond.)*, **155**, 148–160.
- Jahromi, S.S., Wentlandt, K., Piran, S., Carlen, P.L. (2002). Anticonvulsant actions of gap junctional blockers in an in vitro seizure model. *Journal of Neurophysiology*, **88**, 1893–1902.
- Jellinck, P.H., Monder, C., McEwen, B.S., Sakai, R.R. (1993). Differential inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase by carbenoxolone in rat brain regions and peripheral tissues. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, **46**, 209–213.
- Johnston, D., Brown, T.H. (1984). Mechanisms of neuronal burst generation. In: *Electrophysiology of Epilepsy*. Eds, Schwartzkroin, P.A., Wheal, H. Academic Press, London, 277–301.
- Jones, R.S.G., Heinemann, U. (1987). Pre- and postsynaptic K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> fluxes in area CA1 of rat hippocampus in vitro: effects of Ni<sup>2+</sup>, TEA, and 4-AP. *Exp. Brain Res.*, **68**, 205–209.
- Kairiss, E.W., Racine, R.J., Smith, G.K. (1984). The development of the interictal spike during kindling in the rat. *Brain Res.*, **322**, 101–110.
- Keita, M.S., Frankel-Kohn, L., Bertrand, N., Lecanu, L., Monmaur, P. (2000). Acetylcholine release in the hippocampus of the urethane anaesthetized rat positively correlates with both theta frequency and relative power in theta band. *Brain Research.*, **887**, 323–334.
- Kopeloff, L.M. (1960). Experimental epilepsy in the mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **104**, 500–504.
- Korn, H., Sotelo, C., Crepel, F. (1973). Electronic coupling between neurons in the rat lateral vestibular nucleus. *Exp. Brain Res.*, **16**, 255–275.
- Korz, V., Frey, J.U. (2003). Stress-Related Modulation of Hippocampal Long-Term Potentiation in Rats: Involvement of Adrenal Steroid Receptors. *The Journal of Neuroscience*, **23(19)**, 7281–7287.
- Köhling, R., Bracci, E., Vreugdenhil, M., Jefferys, J.G.R. (1999). Gap junction involvement in 0Mg<sup>2+</sup>-induced epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Soc. Neurosci. Abstr.*, **25**, 842.
- Köhling, R., Gladwell, S.J., Bracci, E., Vreugdenhil, M., Jefferys, J.G. (2001). Prolonged epileptiform bursting induced by 0-Mg<sup>2+</sup> in rat hippocampal slices depends on gap junctional coupling. *Neuroscience*, **105**, 579–587.

- Köhling, R., Lehmenkühler, A., Nicholson, C., Speckmann, E. J. (1993). Superfusion of verapamil on the cerebral cortex does not suppress epileptic discharges due to restricted diffusion. *Brain Res.*, **626**, 149–155.
- Kumar, N.M., Gilula, N.B. (1996). The gap junction communication channel. *Cell*, **84**, 381–388.
- Laird II, H.E., Jobe P.C. (1987). The genetically epilepsy-prone rat. In: *Neurotransmitters and Epilepsy*. Eds, Jobe, P.C., Laird II, H.E. Clifton, Humana Press. 57–94.
- Lance, J.W. (1954). Pyramidal tract in spinal cord of the rat. *J. Neurophysiol.*, **17**, 253–270.
- Lance, J.W., Manning, R.L. (1954). Origin of the pyramidal tract in the cat. *J. Physiol.*, **124**, 385–399.
- Largo, C., Tombaugh, G.C., Aitken, P.G., Herreras, O. Somjen, G.C. (1997). Heptanol but not fluoroacetate prevents the propagation of spreading depression in rat hippocampal slices. *J. Neurophysiol.*, **77**, 9–16.
- Laskawi, R., Rohlmann, A., Landgrebe, M., Wolff, J.R. (1997). Rapid astroglial reactions in the motor cortex of adult rats following peripheral facial nerve lesions. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, **254**, 81–85.
- Lee, A.H., Spencer, D.D., Sontheimer, H., Cornell-Bell, A.H. (1995). Human epileptic astrocytes exhibit increased gap junction coupling. *Glia*, **15**, 195–202.
- Li, J., Shen, H., Naus, C.C., Zhang, L., Carlen, P.L. (2001). Upregulation of gap junction connexin32 with epileptiform activity in the isolated Mouse hippocampus. *Neuroscience*, **105**, 589–598.
- Lin, X., Chen, S., Tee, D. (1998). Effects of quinine on the excitatory and voltage-dependent currents of isolated spiral ganglion neurons in culture. *J. Neurophys.*, **79**, 2503–2512.
- 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.
- Mann-Metzer, P., Yarom, Y. (1999). Electrotonic coupling interacts with intrinsic properties to generate synchronized activity in cerebellar networks of inhibitory interneurons. *J. Neurosci.*, **19**, 3298–3306.
- Marangoz, C. (1978). Beyin korteksinde bulunan piramidal nöron tipleri ve bunların deşarj şekli ile elektrokortikogram arasındaki ilişki. *Doktora tezi*. Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Marangoz, C. (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, **14(3)**, 147–186.

- Marangoz, C., Bağırcı, F. (2001). Effect of L-Arginine on penicillin-induced Epileptiform activity in rats. *Jpn. J. Pharmacol*, **86**, 297-301.
- Marcus, E.M., Watson, C.W. (1968). Bilateral symmetrical epileptonic foci in monkey cerebral cortex: mechanisms of interactions and regional variations in capacity for synchronous spike slow wave discharges. *Arch Neurol.*, **19**, 99–116.
- Margineanu, D.G., Klitgaard, H. (2001). Can gap-junction blockade preferentially inhibit neuronal hypersynchrony vs. excitability?. *Neuropharmacology*, **41**, 377–383.
- Martin, J.H. (1991). The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: *Principles of Neural Science*, Third edition, Eds, Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. Elsevier Science Publishing, New York, Amsterdam, 777–791.
- Martin, J.H., Jessell, T.M. (1991). Anatomy of the somatic sensory system. In: *Principle of neural science* Eds, Kandel, E.R., Schwarz, J.H., Jessel, T.M. Elsevier, New York, 353-366.
- Martins-Ferreira, H., Ribeiro, L.J. (1995). Biphasic effects of gap junctional uncoupling agents on the propagation of retinal spreading depression. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **28**, 991–994.
- 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.
- McDonald, P.J., Pelletier, M.R., Carlen, P.L., (1997). Putative gap junctional blockers, but not conventional antiepileptics block epileptiform discharges in piriform cortex, *Soc. Neurosci. Abstr.*, **23**, 2425.
- 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.
- McLarnon, J.G., Wong, J. H. P., Sawyer, D. (1991). The actions of intermediate and long-chain n-alkanols on unitary NMDA currents in hippocampal neurons. *Can. J. Physiol. Pharmac.*, **69**, 1422–1427.
- McNamara, J.O. (1999). Emerging insights into genesis of epilepsy. *Nature*, **399**, 15–22.
- Meldrum, B.S., Wilkins, A.J. (1984). Photosensitive epilepsy in man and the baboon: Integration of pharmacological and psychophysical evidence. In: *Electrophysiology of Epilepsy*. Eds, P.A., Schwartzkroin H., Wheal, **1**, 51–77.

- Miller, J.W., Snyder, A.Z., Coben, L.A., Prensky, A.L. (1992). Clinical electroencephalography and related techniques. In: *Clinical Neurology*, Ed, Joynt, R.J. Lippincott, Philadelphia, Vol. 1, Sect. 5.
- Miller M.W. (1987). The origin of corticospinal projection neurons in rats. *Exp. Brain Res.* **67**, 339–351.
- Monmaur, P., Frankel-Kohn, L., Sharif, A., Gratio, V., M'Harzi, M. (1998). Pharmacological manipulation of hippocampal nitric oxide synthesis affects the power of theta recorded from the dorsal hippocampus of urethane anesthetized rat. *Brain Res.*, **787**, 165–170.
- Moreno, A.P., Rook, M.B., Fishman, G.I., Spray, D.C. (1994a). Gap junction channels: Distinct voltage-sensitive and -insensitive conductance states. *Biophys. J.*, **67**, 113–119.
- Moreno, A.P., Saez, J.C., Fishman, G.I., Spray, D.C. (1994b). Human connexin43 gap junction channels: Regulation of unitary conductances by phosphorylation. *Circ. Res.*, **74**, 1050–1057.
- Mountcastle, V.B., Poggio, G.F. (1974). Structural organization and general physiology of thalamotelencephalic systems. In: *Medical Physiology*, Ed, Mountcastle, V.B. Mosby Comp. 227–253.
- Murray, E.A., Coulter, J.D. (1981). Organization of corticospinal neurons in the monkey. *J. Comp. Neurol.* **195**, 339–355.
- Nadarajah, B., Thomaidou, D., Evans, W.H., Parnavelas, J.G. (1996). Gap junctions in the adult cerebral cortex: Regional differences in their distribution and cellular expression. *J. Comp. Neurol.*, **376**, 326–342.
- Nagy, J.I., Yamamoto, T., Sawchuk, M.A., Nance, D.M., Hertzberg, E.L. (1992). Quantitative immunohistochemical and biochemical correlates of connexin 43 localization in rat brain. *Glia*, **5**, 1–9.
- Naus, C.C., Bechberger, J.F., Paul, D.L. (1991a). Gap junction gene expression in human seizure disorder. *Exp. Neurol.*, **111**, 198–203.
- Naus, C.C., Bechberger, J.F., Caveney, S., Wilson, J.X. (1991b). Expression of gap junction genes in astrocytes and C6 glioma cells. *Neurosci. Lett.*, **126**, 33–36.
- Nayak, A., Roy, R.J., Sharma, A. (1994). Time-frequency spectral representation of the EEG as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Annals of Biomedical Engineering*, **22**, 501–513.
- Nedergaard, M., Cooper, A.J.L., Goldman, S.A. (1995). Gap junctions are required for the propagation of spreading depression. *J. Neurobiol.*, **28**, 433–444.

- Noebels, J.L., Sidman, R.L. (1979). Inherited epilepsy: Spike-wave and focal motor seizures in the mutant mouse tottering. *Science*, **204**, 1334–1336.
- Nudo, R.J., Masterton, R.B. (1990). Descending pathways to the spinal cord III: Sites of origin of the corticospinal tract. *J. Comp. Neurol.*, **296**, 559–583.
- Orkand, R.K., Nicholls, J.G., Kuffler, S.W. (1966). Effect of nerve impulses on the membrane potential of glial cells in the central nervous system of amphibia. *J. Neurophysiol.*, **29**, 788–806.
- Ozog, M.A., Siushansian, R., Naus, C.C. (2002). Blocked gap junctional coupling increases glutamate-induced neurotoxicity in neuron-astrocyte co-cultures. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **61**, 132–141.
- Patel, S., Meldrum, B. S. Fine, A. (1988). Susceptibility to pilocarpine induced seizures in rats increases with age. *Behav. Brain Res.*, **31**, 165.
- Paxinos, G., Watson, C. (1982). *The Rat Brain in the Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, Sydney, New York, London.
- Peinado, A., Yuste, R., Katz, L.C. (1993). Extensive dye coupling between rat neocortical neurons during the period of circuit formation. *Neuron*, **10**, 103–114.
- Pelletier, M.R., Carlen, P.L. (1996). Repeated tetanic stimulation in piriform cortex in vitro: Epileptogenesis and pharmacology. *J. Neurophysiol.*, **76**, 4069–4079.
- Pereda, A., Bell, T.D., Chang, B.H., Czernik, A.J., Nairn, A.C., Soderling, T.R., Faber, D.S. (1998).  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent kinase II mediates simultaneous enhancement of gap-junctional conductance and glutamatergic transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 13272–13277.
- Pereda, A.E., Rash, J.E., Nagy, J.I., Bennett, M.V. (2004). Dynamics of electrical transmission at club endings on the Mauthner cells. *Brain Res. Rev.*, **47**, 227–244.
- Perez-Velazquez, J.L., Valiante, T.A., Carlen, P.L. (1994). Modulation of gap junctional mechanisms during calcium-free induced field burst activity: A possible role for electrotonic coupling in epileptogenesis. *J. Neurosci.*, **14**, 4308–4317.
- Perreault, P., Avoli, M. (1992). 4-Aminopyridine-induced epileptiform activity and a GABA-mediated long-lasting depolarization in the rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, **12**, 104–115.
- Piredda, S., Gale, K. (1985). A crucial epileptogenic site in the deep prepiriform cortex, *Nature*, **317**, 623–625.
- 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.A. Farrell, D. (1969). "Centrencephalic" spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. *Neurology*, **19**, 309-310.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Katz, L.C., LaMantia, A.S., McNamara, J.O., Williams, S.M. (2001). *Neuroscience*, 2<sup>nd</sup> Ed. Sinauer Associates Inc. Publishers, Massachusetts, USA.
- Rapisarda, C., Simonelli, G., Monti, S. (1985). Cells of origin and topographic organization of corticospinal neurons in the guinea pig by the retrograde HRP method. *Brain Res.*, **334**, 85–96.
- Rayport, S.G., Kandel, E.R. (1981). Epileptogenic agents enhance transmission at an identified weak electrical synapse in aplysia. *Science*, **213**, 462–464.
- Remler, M.P., Marcussen, W.H. (1986). Systemic focal epileptogenesis. *Epilepsia*, **27**, 35–42.
- Ribak, C.E. (1991). Epilepsy and the cortex: Anatomy. In: *Cerebral Cortex*. Ed, Peters, A. Vol. 9. New York, Plenum, 427–483.
- Roberts, A.J., Keith, L.D. (1994). Mineralocorticoid receptors mediate the enhancing effects of corticosterone on convulsion susceptibility in mice. *J. Pharmac. exp. Ther.*, **70**, 505–511.
- Rose, C.R., Ransom, B.R. (1997). Gap junctions equalize intracellular Na<sup>+</sup> concentration in astrocytes. *Glia*, **20**, 299–307.
- Rosenthal, J., Waller, H.J., Amassian, V.E. (1967). An analysis of activation of motor cortical neurons by surface stimulation. *J. Neurophysiol.*, **30**, 844–855.
- Ross, F.M., Gwyn, P., Spanswick, D., Davies, S.N. (2000). Carbenoxolone depresses spontaneous epileptiform activity in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Neuroscience*, **100**, 789–796.
- Rouach, N., Avignone, E., Mème, W., Koulakoff, A., Venance, L., Blomstrand, F., Giaume, C. (2002). Gap junctions and connexin expression in the normal and pathological central nervous system. *Biology of the Cell*, **94**, 457–475
- Rozental, R., Giaume, C., Spray, D.C. (2000). Gap junctions in the nervous system. *Brain Res. Rev.*, **32**, 11–15.
- Rozental, R., Srinivas, M., Spray, D.C. (2001). How to close a gap junction channel. Efficacies and potencies of uncoupling agents. *Meth. Mol. Biol.*, **154**, 447–476.
- Rutecki, P.A., Lebeda, F.J., Johnston, D. (1987). 4-Aminopyridine produces epileptiform activity in hippocampus and enhances synaptic excitation and inhibition. *J. Neurophys.*, **57**, 1911–1924.



- Saez, J.C., Berthoud, V.M., Moreno, A.P., Spray, D.C. (1993). Gap junctions: Multiplicity of controls in differentiated and undifferentiated cells and possible functional implications. *Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res.*, **27**, 163–198.
- Samoilova, M., Li, J., Pelletier, M.R., Wentlandt, K., Adamchik, Y., Naus, C.C., Carlen, P.L. (2003). Epileptiform activity in hippocampal slice cultures exposed chronically to bicuculline: increased gap junctional function and expression. *Journal of Neurochemistry*, **86**, 687–699.
- Scemes, E., Dermietzel, R., Spray, D.C. (1998). Calcium waves between astrocytes from Cx43 knockout mice. *Glia*, **24**, 65–73.
- Schmidt, R.F. (1989). Integrative functions of the central nervous system. In: *Human physiology*. 2<sup>nd</sup> Ed. Eds, Schmidt, R.F., Thews, G., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 124–165.
- Schneiderman, J.H., Schwartzkroin, P.A. (1982). Effects of phenytoin on normal activity and on penicillin-induced bursting in the guinea pig hippocampal slice. *Neurology*, **32**, 730–738.
- Schwartzkroin, P.A. (1984). Epileptogenesis in the immature central nervous system. In: *Electrophysiology of Epilepsy*, Eds, Schwartzkroin, P.A., Wheal, H.V., Academic Press, London, 389–412.
- Schwartzkroin, P.A., Prince, D.A., 1980. Effects of TEA on hippocampal neurons. *Brain Res.*, **185**, 169–181.
- 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.
- Seyfried, T.N., Glaser, G.H. (1985). A review of mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia*, **26**, 143–150.
- Shepherd, G.M. (1974). *The synaptic organization of the brain*. Oxford University Press, London, 288–328.
- Shinohara, K., Hiruma, H., Funabashi, T., Kimura, F. (2000). GABAergic modulation of gap junction communication in slice cultures of the rat superchiasmatic nucleus. *Neuroscience*, **1999(96)**, 591–596
- Shinoura, N., Chen, L, Wani, M.A., Kim, Y.G., Larson, J.J., Warnick, R.E., Simon, M., Menon, A.G., Bi, W.L., Stambrook, P.J. (1996). Protein and messenger RNA expression of connexin43 in astrocytomas: Implications in brain tumor gene therapy. *J. Neurosurg.*, **84**, 839–845.
- Silverthorn, D.U. (2001). *Human Physiology An Integrated Approach*. 2<sup>nd</sup> Ed. Prentice-Hall, New Jersey, 416–417.

- Siushansian, R., Bechberger, J.F., Cechetto, D.F., Hachinski, V.C., Naus, C.C. (2001). Connexin43 null mutation increases infarct size after stroke. *J. Comp. Neurol.*, **440**, 387–394.
- Smith, M., Pereda, A.E. (2003). Chemical synaptic activity modulates nearby electrical synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 4849–4854.
- Snead III, O.C. (1988) Gamma-Hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia*, **29**, 361–368.
- Snead III, O.C., Bearden, L.J. (1980) Anticonvulsants specific for petit mal antagonize epileptogenic effect of leucin enkephalin. *Science*, **210**, 1031–1033.
- Sotelo, C., Korn, H. (1978). Morphological correlates of electrical and other interactions through low-resistance pathways between neurons of the vertebrate central nervous system. *Int. Rev. Cytol.*, **55**, 67–107.
- Söhl, G., Maxeiner, S., Willecke, K. (2005). Expression and Functions of Neuronal Gap Junctions. *Nature Reviews Neuroscience*, **6**, 191–200.
- Söhl, G., Willecke, K. (2004). Gap junctions and the connexin protein family. *Cardiovasc. Res.*, **62(2)**, 228–32.
- Spray, D.C., Harris, A.L., Bennett M.V.L. (1981a). Gap junctional conductance is a simple and sensitive function of intracellular pH. *Science*, **211**, 712–715.
- Spray, D.C., Harris, A.L., Bennett, M.V.L. (1981b). Equilibrium properties of a voltage-dependent junctional conductance. *J. Gen. Physiol.*, **77**, 77–93.
- Spray, D.C., Scemes, E., Rozental, R., Dermietzel, R. (2003). Cell-Cell Communication: An Overview Emphasizing Gap Junctions. In: *From Molecules to Networks: An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience*, Eds, Byrne, J.H., Roberts, J.L. Academic Pres, California, 435–448.
- Spray, D.C., Suadicani, S., Srinivas, M., Gutstein, D.E., Fishman, G.I. (2001). The Heart: Gap junctions in the cardiovascular system. In: *Handbook of Physiology*. Oxford Univ. Press, New York, 169–212.
- Spruston, N. (2001). Axonal gap junctions send ripples through the hippocampus. *Neuron*, **31**, 669–671.
- Srinivas, M., Hopperstad, M.G., Spray, D.C. (2001). Quinine blocks specific gap junction channel subtypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **98**, 10942–10947.
- Stone, T.W. (1972). Cortical responses to pyramidal tract stimulation in the rat. *Exp. Neurol.* **35**, 492-502.

- Strata, F., Atzori, M., Molnar, M., Ugolini, G., Tempia, F., Cherubini, E. (1997). A pacemaker current in dye-coupled hilar interneurons contributes to the generation of giant GABAergic potentials in developing hippocampus. *J. Neurosci.*, **17**, 1435–1446.
- Sullivan, H.C., Osorio, I. (1991). Aggravation of penicillin-induced epilepsy in rats with locus ceruleus lesions. *Epilepsia*, **32 (5)**, 591–596.
- Suzuki, J. (1976). Paroxysmal discharges in the electroencephalogram of the E1 mouse. *Experientia*, **15**, 336-338.
- Swanson, L.V. (2003). *Brain Architecture*. 1<sup>st</sup> Ed., Oxford University press, New York.
- Swenson, K.I., Piwnica-Worms, H., McNamee, H., Paul, D.L. (1990). Tyrosine phosphorylation of the gap junction protein connexin43 is required for the pp 60 v-src-induced inhibition of communication. *Cell Regul.*, **1**, 989–1002.
- Szente, M., Gajda, Z., Ali, K.S., Hermes, E. (2002). Involvement of electrical coupling in the in vivo ictal epileptiform activity induced by 4-aminopyridine in the neocortex. *Neuroscience*, **115(4)**, 1067–78.
- Taberner, A., Giaume, C., Medina, J.M. (1996). Endothelin-1 regulates glucose utilization in cultured astrocytes by controlling intercellular communication through gap junctions. *Glia*, **16**, 187–195.
- Takahashi, K. (1965). Slow and fast groups of pyramidal tract cells and their respective membrane properties. *J. Neurophysiol.* **28**, 908-924.
- Tamas, G., Buhl, E.H., Lorincz, A., Somogyi, P. (2000). Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons. *Nature Neurosci.*, **3**, 366-371.
- Tan, Ü., Şenyuva, F., Marongoz, C. (1978) Electroencephalographic effects of topically applied scopolomine. *Epilepsia.*, **19**, 223-232.
- Timofeeva, O.A., Gordon, C.J. (2001). Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*, **893**, 165-177.
- Towe, A.L., Patton, H.D., Kennedy, T.T. (1963). Properties of pyramidal system in the cat. *Exp. Neurol.*, **8**, 220-238.
- Traub, R.D., Bibbig, A., Piechotta, A., Draguhn, A., Schmitz, D. (2001). Synaptic and non-synaptic contributions to giant IPSPs and ectopic spikes induced by 4-aminopyridine in the hippocampus in vitro. *Journal of Neurophysiology*, **85**, 1246–1256.

- Turpie, A.G., Thomson, T.J. (1965). Carbenoxolone sodium in the treatment of gastric ulcer with special reference to side effects. *Gut*, **6**, 591–594.
- Ullal, G.R., Satishchandra, P., Shankar, S.K. (1996). Hyperthermic seizures: An animal model for hot-water epilepsy. *Seizure*, **5**, 221–228.
- Usunof, G., Atsev, E., Tchavdarow, D. (1969). On the mechanisms of picrotoksin epileptic seizures (macro- and micro-electrode investigations). *Electroenceph Clin Neurophysiol.*, **27**, 144.
- Uusisaari, M., Smirnov, S., Voipio, J., Kaila, K. (2002). Spontaneous epileptiform activity mediated by GABA<sub>A</sub> receptors and gap junctions in the rat hippocampal slice following long-term exposure to GABA<sub>B</sub> antagonists. *Neuropharmacology*, **43**, 563–572.
- Vaquera, J., Oya, S., Manrique, M., Perez Lozano, A., Bravo, G. (1978). Cytological alterations in alumina cream experimental epilepsy. *Acta Neurochir.*, **42**, 235–243.
- Venance, L., Piomelli, D., Glowinski, J., Giaume, C. (1995). Inhibition by anandamide of gap junctions and intercellular calcium signalling in striatal astrocytes. *Nature*, **376**, 590–594.
- Venance, L., Rozov, A., Blatow, M., Burnashev, N., Feldmeyer, D., Monyer, H. (2000). Connexin expression in electrically coupled postnatal rat brain neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 10260–10265.
- Venance, L., Stella, N., Glowinski, J., Giaume, C. (1997). Mechanism involved in initiation and propagation of receptor-induced intercellular calcium signaling in cultured rat astrocytes. *J. Neurosci.*, **17**, 1981–1992.
- Verhaart, W.J.C. (1970). The pyramidal tract in the primates. In: *The primate brain advances in primatology*, Eds, Noback, C.R., Montagna, W. Appleton, New York, 83–108.
- 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.
- Walden, J., Straub, H., Speckmann, E.J. (1992). Epileptogenesis: Contribution of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. *Acta Neurol. Scand.*, **140**, 41–46.
- Walker, A.E, and Johnson, H.C. (1945). Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch. Surg.*, **50**, 69–73.
- Wambebe, C., Sokomba, E., Amabeoku, G. (1990). Effect of quinine on electroshock and pentylenetetrazol-induced seizures in mice. *Prog. Neuro. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, **14**, 121–127.
- Warrell, D.A. (1999). Management of severe malaria. *Parasitologia*, **41**, 287–294.

- Weinred, A.M. (2001). Synthetic lessons from quinine. *Nature*, **411**, 429–431.
- Willmore, L.J., Sybert, 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., Traub, R.D., Miles, R. (1984). Epileptogenic mechanisms as revealed by studies of the hippocampal slice. In: *Electrophysiology of Epilepsy*. Eds, Schwartzkroin, P.A., Wheal, H. London, Academic Press, 253-275.
- Woolsey, C.N., Chang, H.T. (1947). Activation of the cerebral cortex by antidromic volleys in the pyramidal tract. *Res. Publ. Res. Assoc. Nerv. Ment. Dis.*, **27**, 146–161.
- Yaari, Y., Selzer, M.E., Pincus, J.H. (1986). Phenytoin: mechanisms of its anticonvulsant action. *Ann. Neurol.*, **20**, 171–184.
- Yoshida, S., Fujimura, K., Matsuda, Y. (1986). Effects of quinidine and quinine on the excitability of pyramidal neurons in guinea-pig hippocampal slices. *Pflug. Arch.*, **406**, 544–546.

## ÖZGEÇMİŞ

10.08.1976 yılında Çorum'un İskilip ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu 1987'de, ortaokulu 1990'da, sağlık meslek lisesini ise 1994'te İskilip'te bitirdim. Aynı yıl Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne kayıt oldum. 1998 yılında Biyoloji Bölümünü üçüncülükle bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı olarak Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladım. "Beyinde Demirin Sebep Olduğu Hücre Ölümüne Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Etkisi" konulu tezle 2001 yılında yüksek lisansımı tamamladım. Aynı yıl Fizyoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimime başladım. Yüksek lisans ve doktora öğrenimim boyunca stereolojik metotlar ve elektrofizyolojik çalışmalarla ilgilendim. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun desteklediği T285, T321 ve T390 numaralı projelerde görev aldım. T285 Nolu proje kapsamında "Kalsiyum Kanal Blokeri Flunarizin Demirin Nörotoksik Etkisini Azaltmaktadır" başlıklı çalışmayla, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği'nin 30. Ulusal Fizyoloji Kongresinde (31 Ağustos-3 Eylül 2004, Konya) "Genç Araştırmacı Üçüncülük Ödülü"ne layık görüldüm.

Yabancı dilim İngilizce olup, evli ve bir çocuk babasıyım.