



T. C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL AKUT PENİSİLİN EPİLEPSİSİ MODELİNDE SİTİKOLİNİN
ETKİSİ**

Murat TEKBAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç.Dr.Recep ÖZMERDİVENLİ

DÜZCE 2014

TEZ ONAYI

**Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan
“Deneysel Akut Penisilin Epilepsisi Modelinde Sitikolinin Etkisi” adlı çalışma,
aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tarih: 24/09/2014

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

Düzce Üniversitesi

Başkanı

Doç. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Hüseyin YÜCE

Düzce Üniversitesi

Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 12.12.14 tarih / 199 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

24.09.2014

Murat TEKBAŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansa kabulümden tezimin tamamlandığı şu güne kadar desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ'ye, ders ve tez çalışmalarım sırasında bana bütün olanakları sağlamaya çalışan Doç. Dr.Şerif DEMİR ve Doç. Dr. Seyit ANKARALI'ya, tez çalışmam sırasında istatistiksel analizlerimde bana yardımcı olan Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya, deneylerimin yapılmasında büyük fedakarlıklar gösteren bana yardım eden yüksek lisans arkadaşım Arş.Gör. Ersin BEYAZÇİÇEK'e, benim bilim adamı olmam noktasında büyük teşviklerini ve yardımlarını gördüğüm eşime ve çocuklarım Rana, Azra, Yavuz ve Afra'ya teşekkür ederim.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DÜ BAYBP-2013.04.01.166 numaralı proje ile desteklenmiştir

Murat TEKBAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
Tablolar Listesi.....	ix
Şekiller Listesi	xvi
Resimler Listesi	xxi
Kısaltmalar ve Simgeler	xxii
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Nöbet ve Epilepsi.....	8
2.1.1. Nöbet	8
2.1.2. Epilepsi.....	8
2.2. Epilepsinin Tarihçesi	8
2.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi	9
2.4. Epilepsinin Etiyolojisi	10
2.4.1. Kalıtsal nedenler	11
2.4.2. Korteks malformasyonları	11
2.4.3. Akut beyin travmaları	11
2.4.4. Nörodejeneratif hastalıklar	11
2.4.5. Enfeksiyonlar.....	12
2.5. Epilepsinin Patofizyolojisi	12
2.6.Epileptik Nöbetlerin Uluslararası (ILEA) Sınıflaması	13
2.6.1. Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması	13
2.6.2. Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Sınıflaması	16
2.6.3. Semiyolojik Nöbet Sınıflaması	17
2.7. Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi.....	18
2.7.1.Klasik Antiepileptik İlaçlar ⁴⁷	19
2.7.1.1.Benzodiazepinler (Diazepam, Klonazepam, Lorazepam)	19

2.7.1.2. Fenobarbital	19
2.7.1.3. Primidon	19
2.7.1.4. Fenitoin ve Fosfenitoin.....	19
2.7.1.5. Etosüksimid ve metsüksimid	20
2.7.1.6. Karbamazepin	20
2.7.1.7. Valproik asid	20
2.7.2. Yeni Antiepileptik İlaçlar	20
2.7.2.1. Okskarbazepin	20
2.7.2.2. Gabapentin	21
2.7.2.3. Lamotrijin.....	21
2.7.2.4. Topiramet	21
2.7.2.5. Felbamat	21
2.7.2.6. Tiagabin	21
2.7.2.7. Levetirasetam	21
2.7.2.8. Zonisamid	22
2.8. Deneysel Epilepsi Modelleri	22
2.8.1. Parsiyel (Lokal, Fokal) Epilepsi Modelleri	22
2.8.1.1. Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri.....	23
2.8.1.2. Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri	24
2.8.2. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri.....	25
2.8.2.1. Kainat modeli	26
2.8.2.2. Tetanos toksini modeli	26
2.8.2.3. Prepiriform korteks modeli.....	26
2.8.2.4. Tutuşma (kindling) modeli	27
2.8.3. Petit Mal Epilepsi Modelleri	27
2.8.3.1. Talamusun uyarılması	28
2.8.3.2. Çift taraflı odak modeli	28
2.8.3.3. Sistemik penisilin modeli	28
2.8.3.4. Gama-hidroksibütirat (GHB) modeli.....	28

2.8.3.5. Opioid peptit modeli	28
2.8.3.6. THIP modeli	29
2.8.3.7. Petit mal için genetik model	29
2.8.3.8. MAM-AY modeli:	29
2.8.4. Grand mal (generalize tonik-klonik) epilepsi modelleri	29
2.8.4.1. Genetik model.....	30
2.8.4.2. Maksimal elektroşok modeli	30
2.8.4.3. Sistemik konvülsanlarla oluşturulan modeller	30
2.8.5. Status epileptikus modelleri	31
2.8.5.1. Lityum-pilokarpin modeli	32
2.8.5.2. Kobalt-homosistein modeli.....	32
2.8.5.3. Elektriksel modeller	32
2.9. Beyin Korteksi	32
2.9.1. Beyin Korteksinin Özellikleri.....	32
2.9.2. Beyin Korteksinde Bulunan Hücre Grupları	33
2.9.3. Korteksteki Duraklatıcı Sinapslar	34
2.9.4. Piramidal Hücrelerin Deşarj Özellikleri.....	35
2.9.5. Dendritlerde Bulunan Tetikleyici (trigger) Bölgeler.....	35
2.9.7. Glia Hücrelerinin Yeri ve Önemi.....	36
2.10. Sinaptik İletide Pre ve Post Sinaptik Olaylar	36
2.10.1. Postsinaptik Membranda İyon Geçirgenliğinin Artışı.....	37
2.10.2. İnhibitör Postsinaptik Potansiyeller	37
2.10.3. Eksitatör Postsinaptik Potansiyeller	38
2.10.4. GABA reseptörleri	39
2.11. Kan- beyin bariyeri işlevi ve epilepsi.....	40
2.12. EEG ve ECoG ve Beyin Dalgaları	42
2.12.1. Alfa Dalgaları	43
2.12.2. Beta Dalgaları.....	44
2.12.3. Teta Dalgaları.....	44

2.12.4. Delta dalgaları	44
2.12.5. Gama dalgaları.....	44
2.13. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri.....	45
2.13.1. CDP-Kolin.....	45
2.13.1.1. CDP-Kolin'in Yapısı ve Sentezi	45
2.13.1.2. CDP-Kolin'in Metabolizması.....	46
2.13.1.3. Dışarıdan Verilen CDP-Kolin'in Periferik Dokularda ve Beyin Dokusundaki Dağılımı	47
2.13.1.4. CDP-Kolin'in Metabolitleri.....	49
2.13.1.5. CDP-Kolin'in Farmakolojik Etkileri	51
2.13.1.6. CDP-kolin'in Kullanım Alanları	52
2.13.2. Penisilin G.....	53
2.13.3. Üretan.....	54
3. MATERYAL ve METOT.....	55
3.1. Hayvanlar	55
3.2. Maddeler ve Dozları.....	55
3.3. Cerrahi Prosedür	55
3.4. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları	55
3.5. Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması.....	58
3.6. Elektrofizyolojik Kayıtlar	59
3.7. İstatistiksel Analiz.....	59
4.BULGULAR.....	60
4.1. Sham Grubunda ve Penisilinle Uyarılmayan Hayvanlarda Sitikolin Uygulamasının Etkisi.....	60
4.2. Penisilin Kaynaklı Epileptiform Aktivitenin İncelenmesi	60
4.3. İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Latensi	62
4.4. Penisilin Öncesi Sitikolinin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkileri.....	63
4.4.1. Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için diken dalga sıklığı	64
4.4.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için diken dalga sıklığı	65

4.4.3. Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için diken dalga sıklığı	65
4.4.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için diken dalga sıklığı	66
4.4.5. Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları için diken dalga sıklığı	67
4.4.6. Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için diken dalga sıklığı	68
4.4.7. Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için diken dalga sıklığı	68
4.4.8. Epileptiform aktivitenin 71-80. dakikaları için diken dalga sıklığı	69
4.4.9. Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için diken dalga sıklığı	70
4.4.10. Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için diken dalga sıklığı	70
4.4.11. Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için diken dalga sıklığı	71
4.4.12. Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları için diken dalga sıklığı	72
4.4.13. Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için diken dalga sıklığı	72
4.4.14. Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları için diken dalga sıklığı	73
4.4.15. Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları için diken dalga sıklığı	74
4.4.16. Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları için diken dalga sıklığı	74
4.4.17. Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için diken dalga sıklığı	75
4.4.18. Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için diken dalga sıklığı	76
4.5. Penisilin Sonrası Sitikolinin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkileri.....	76
4.5.1. Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için diken dalga sıklığı	77
4.5.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için diken dalga sıklığı	78
4.5.3. Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için diken dalga sıklığı	79
4.5.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için diken dalga sıklığı	80
4.5.5. Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları için diken dalga sıklığı	80
4.5.6. Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için diken dalga sıklığı	81
4.5.7. Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için diken dalga sıklığı	82
4.5.8. Epileptiform aktivitenin 71-80. dakikaları için diken dalga sıklığı	82
4.5.9. Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için diken dalga sıklığı	83
4.5.10. Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için diken dalga sıklığı	84
4.5.11. Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için diken dalga sıklığı	84

4.5.12. Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları için diken dalga sıklığı	85
4.5.13. Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için diken dalga sıklığı	86
4.5.14. Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları için diken dalga sıklığı	86
4.5.15. Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları için diken dalga sıklığı	87
4.5.16. Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları için diken dalga sıklığı	88
4.5.17. Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için diken dalga sıklığı	88
4.5.18. Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için diken dalga sıklığı	89
4.6. Penisilin Öncesi Sitikolinin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği Üzerine Etkileri.....	90
4.6.1. Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için diken dalga genliği	91
4.6.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için diken dalga genliği	91
4.6.3. Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için diken dalga genliği	92
4.6.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için diken dalga genliği	93
4.6.5. Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları için diken dalga genliği	93
4.6.6. Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için diken dalga genliği	94
4.6.7. Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için diken dalga genliği	95
4.6.8. Epileptiform aktivitenin 71-80. dakikaları için diken dalga genliği	95
4.6.9. Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için diken dalga genliği	96
4.6.10. Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için diken dalga genliği	97
4.6.11. Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için diken dalga genliği	98
4.6.12. Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları için diken dalga genliği	98
4.6.13. Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için diken dalga genliği	99
4.6.14. Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları için diken dalga genliği	100
4.6.15. Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları için diken dalga genliği	101
4.6.16. Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları için diken dalga genliği	101
4.6.17. Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için diken dalga genliği	102
4.6.18. Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için diken dalga genliği	103
4.7. Penisilin Sonrası Sitikolinin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği Üzerine Etkileri.....	104

4.7.1. Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için diken dalga genliği	105
4.7.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için diken dalga genliği	106
4.7.3. Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için diken dalga genliği	107
4.7.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için diken dalga genliği	107
4.7.5. Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları için diken dalga genliği	108
4.7.6. Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için diken dalga genliği	109
4.7.7. Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için diken dalga genliği	109
4.7.8. Epileptiform aktivitenin 71-80. dakikaları için diken dalga genliği	110
4.7.9. Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için diken dalga genliği	111
4.7.10. Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için diken dalga genliği	111
4.7.11. Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için diken dalga genliği	112
4.7.12. Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları için diken dalga genliği	113
4.7.13. Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için diken dalga genliği	114
4.7.14. Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları için diken dalga genliği	114
4.7.15. Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları için diken dalga genliği	115
4.7.16. Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları için diken dalga genliği	116
4.7.17. Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için diken dalga genliği	116
4.7.18. Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için diken dalga genliği	117
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	119
6. KAYNAKLAR	122

Tablolar Listesi

Tablo 2.1 Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması.....	14
Tablo 2.2 Epilepsilerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması.....	16
Tablo 2.3 Semiyolojik nöbet sınıflaması	17
Tablo 2.4 Beyinden kaydedilen EEG’lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandı.	43
Tablo 4.3. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılması.	62
Tablo 4.4.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	64
Tablo 4.4.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	65
Tablo 4.4.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	66
Tablo 4.4.4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	66
Tablo 4.4.5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	67
Tablo 4.4.6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	68
Tablo 4.4.7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	68
Tablo 4.4.8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	69

Tablo 4.4.9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	70
Tablo 4.4.10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	70
Tablo 4.4.11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	71
Tablo 4.4.12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	72
Tablo 4.4.13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	72
Tablo 4.4.14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	73
Tablo 4.4.15. Tüm gruplarda penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	74
Tablo 4.4.16. Tüm gruplarda penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	74
Tablo 4.4.17. Tüm gruplarda penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	75
Tablo 4.4.18. Tüm gruplarda penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	76
Tablo 4.5.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	78

Tablo 4.5.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	78
Tablo 4.5.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	79
Tablo 4.5.4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	80
Tablo 4.5.5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	80
Tablo 4.5.6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	81
Tablo 4.5.7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	82
Tablo 4.5.8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	82
Tablo 4.5.9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	83
Tablo 4.5.10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	84
Tablo 4.5.11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	84
Tablo 4.5.12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	85

Tablo 4.5.13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	86
Tablo 4.5.14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	86
Tablo 4.5.15. Tüm gruplarda penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	87
Tablo 4.5.16 Tüm gruplarda penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	88
Tablo 4.5.17. Tüm gruplarda penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	88
Tablo 4.5.18 Tüm gruplarda penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	89
Tablo 4.6.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	91
Tablo 4.6.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	91
Tablo 4.6.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	92
Tablo 4.6.4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	93
Tablo 4.6.5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	93

Tablo 4.6.6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	94
Tablo 4.6.7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	95
Tablo 4.6.8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	96
Tablo 4.6.9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	96
Tablo 4.6.10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	97
Tablo 4.6.11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	98
Tablo 4.6.12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	99
Tablo 4.6.13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	99
Tablo 4.6.14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	100
Tablo 4.6.15. Tüm gruplarda penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	101
Tablo 4.6.16 Tüm gruplarda penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	102

Tablo 4.6.17. Tüm gruplarda penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	102
Tablo 4.6.18 Tüm gruplarda penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	103
Tablo 4.7.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	105
Tablo 4.7.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	106
Tablo 4.7.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	107
Tablo 4.7.4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	107
Tablo 4.7.5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	108
Tablo 4.7.6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	109
Tablo 4.7.7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	109
Tablo 4.7.8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	110
Tablo 4.7.9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	111

Tablo 4.7.10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	112
Tablo 4.7.11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	112
Tablo 4.7.12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	113
Tablo 4.7.13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	114
Tablo 4.7.14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	114
Tablo 4.7.15. Tüm gruplarda penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	115
Tablo 4.7.16 Tüm gruplarda penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	116
Tablo 4.7.17. Tüm gruplarda penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	117
Tablo 4.7.18 Tüm gruplarda penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.	117

Şekiller Listesi

Şekil 2.1. GABA _A , GABA _B ve GABA _C reseptörlerinin yapısı	39
Şekil 2.2: CDP-kolin'in molekül yapısı.....	45
Şekil 2.3: Kennedy yolağı aracılığı ile CDP-kolin sentezi:	46
Şekil 2.4: CDP-kolin'in metabolizması	47
Şekil 2.5: Kolin'in moleküler yapısı.....	49
Şekil 2.6: Sitidin'in moleküler yapısı	50
Şekil 4.1: Üretan anestezisi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 6 Pro, AD Instruments) görüntüsü.	60
Şekil 4.2. Penisilin G enjeksiyonundan sonra ECoG dalgalarındaki değişimler.....	61
Şekil 4.3. İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi.	62
Şekil 4.4. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığı değerleri	63
Şekil 4.4.1. Penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	64
Şekil 4.4.2. Penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler.	65
Şekil 4.4.3. Penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	66
Şekil 4.4.4. Penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	67
Şekil 4.4.5. Penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	67
Şekil 4.4.6. Penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	68
Şekil 4.4.7. Penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	69
Şekil 4.4.8. Penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	69
Şekil 4.4.9. Penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	70
Şekil 4.4.10. Penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	71

Şekil 4.4.11. Penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	71
Şekil 4.4.12. Penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	72
Şekil 4.4.13. Penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	73
Şekil 4.4.14. Penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	73
Şekil 4.4.15. Penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	74
Şekil 4.4.16. Penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	75
Şekil 4.4.17. Penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	75
Şekil 4.4.18. Penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	76
Şekil 4.5.1. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri.	77
Şekil 4.5.1. Penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	78
Şekil 4.5.2. Penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	79
Şekil 4.5.3. Penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	79
Şekil 4.5.4. Penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	80
Şekil 4.5.5. Penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	81
Şekil 4.5.6. Penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	81
Şekil 4.5.7. Penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	82

Şekil 4.5.8. Penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	83
Şekil 4.5.9. Penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	83
Şekil 4.5.10. Penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	84
Şekil 4.5.11. Penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	85
Şekil 4.5.12. Penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	85
Şekil 4.5.13. Penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	86
Şekil 4.5.14. Penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	87
Şekil 4.5.15. Penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	87
Şekil 4.5.16. Penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	88
Şekil 4.5.17 Penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	89
Şekil 4.5.18. Penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler	89
Şekil 4.6.1. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliği	90
Şekil 4.6.1. Penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	91
Şekil 4.6.2. Penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	92
Şekil 4.6.3. Penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	92
Şekil 4.6.4. Penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	93
Şekil 4.6.5. Penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	94

Şekil 4.6.6. Penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	94
Şekil 4.6.7. Penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	95
Şekil 4.6.8. Penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	96
Şekil 4.6.9. Penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	97
Şekil 4.6.10. Penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	97
Şekil 4.6.11. Penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	98
Şekil 4.6.12. Penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	99
Şekil 4.6.13. Penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	100
Şekil 4.6.14. Penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	100
Şekil 4.6.15. Penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	101
Şekil 4.6.16. Penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	102
Şekil 4.6.17. Penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	103
Şekil 4.6.18. Penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	103
Şekil 4.7. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliği (sayı/dakika) değerleri.	105
Şekil 4.7.1. Penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	106
Şekil 4.7.2. Penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	106

Şekil 4.7.3. Penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	107
Şekil 4.7.4. Penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	108
Şekil 4.7.5. Penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	108
Şekil 4.7.6. Penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	109
Şekil 4.7.7. Penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	110
Şekil 4.7.8. Penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	110
Şekil 4.7.9. Penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken- dalga genliğine (mV) ait değerler	111
Şekil 4.7.10. Penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	112
Şekil 4.7.11. Penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	113
Şekil 4.7.12. Penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	113
Şekil 4.7.13. Penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	114
Şekil 4.7.14. Penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	115
Şekil 4.7.15. Penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	115
Şekil 4.7.16. Penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	116
Şekil 4.7.17. Penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	117
Şekil 4.7.18. Penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler	118

Resimler Listesi

- Resim 3.1. Stereotaksik çerçeve ve ECoG kayıt düzeneği 57
- Resim 3.2. Kayıt düzeneğine bağlanmış ve ECoG kaydına hazır hayvanın genel görüntüsü..... 57

Kısaltmalar ve Simgeler

CDP-kolin	: Sitikolin
mg/kg	: Miligram/kilogram
g/kg	: Gram/kilogram
μl	: Mikrolitre
ECoG	: Elektrokortigogram, electrocorticographic
EEG	: Elektroensefalogram
IU	: Uluslar arası birim, international unit
i.c.	: Beyin içine, İntrakortikal, İntracortical
i.p.	: Periton içi, intraperitoneal, intraperitoneally
WHO	: Worth Health Organization
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ILAE	: International League Against Epilepsy, Epilepsiye karşı uluslararası ligi
IBE	: International Bureau for Epilepsy, Uluslararası epilepsi bürosu
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NMDA	: N-methyl-D-aspartat
GABA:	: Gama-aminobutirik asit
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
K⁺	: Potasyum
Na⁺	: Sodyum
Mg⁺⁺	: Magnezyum
cm²	: Santimetrekare
mm	: Milimetre
cm³	: Santimetreküp
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
CCK	: Kolesistokinin
μV	: Mikro volt
Hz	: Hertz
GHB	: Gama-hidroksibütirat
MES	: Maksimal elektroşok
PTZ	: Pentilentetrazol
TBHP	: Tert-bütil hidroperoksitin

EPSP	: Eksitatör postsinaptik potansiyel
IPSP	: İnhibitör Postsinaptik Potansiyeller
CMV	: Konjenital sitomegalovirüs
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
PASW	: Predictive Analytics software
AEİ	: Anti Epileptik İlaçlar
mA	: Miliamper

ÖZET

DENEYSEL AKUT PENİSİLİN EPİLEPSİSİ MODELİNDE SİTİKOLİNİN ETKİSİ

Murat TEKBAŞ

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

Ağustos 2014, 155 Sayfa

Epilepsi merkezi sinir sisteminde görülen en yaygın hastalıklarından birisidir. Merkezi sinir sisteminin bir kısmının veya tümünün denetlenemeyen aşırı aktivasyonu şeklinde ifade edilebilir. Sinir hücrelerinin birlikte deşarjlarının nedeni tam olarak bilinemediğinden epilepsi için tam bir tedavi yoktur. Bu çalışmanın amacı, beyin hasarında ve Alzheimer hastalıklarda tedavi edici etkileri bilinen sitikolinin sıçanlarda penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli üzerindeki akut etkisinin araştırılmasıydı.

Çalışmada 63 yetişkin erkek Wistar sıçan kullanıldı ve sıçanlar sham, kontrol , sadece sitikolin, penisilin öncesi sitikolin (PÖS) 100, 250, 500 mg/kg ve penisilin sonrası sitikolin (PSS) 100, 250, 500 mg/kg grupları olmak üzere 9 gruba ayrıldı. Penisilin dışındaki tüm maddeler intraperitoneal uygulandı. Sıçanlar 1.25 gr/kg ürethanla anestezi altına alınarak, sol korteks üzerindeki kemik açıldı ve somatomotor korteks üzerine elektrotlar yerleştirildi. Sitikolin epileptiform aktivite oluşturmak amacıyla PÖS gruplarına sitikolin uygulanmasının 30. dakikasında penisilin (500 IU) intrakortikal uygulanırken PSS gruplarına ise penisilin sonrası 30. dakikada sitikolin uygulandı. Elde edilen elektrokortigraf verileri yazılım programı tarafın analiz edildi. Epileptiform aktivitenin başlama latensi, diken dalga sıklığı ve genliği istatistiksel olarak analiz edildi.

Penisilin öncesinde; sham ve sadece sitikolin gruplarında herhangi bir epileptiform aktiviteye rastlanmadı. 100, 250 ve 500 mg/kg sitikolin dozlarının kontrol grubu ile karşılaştırılma sonuçlarına göre; epileptiform aktivitenin başlama latensini belirgin şekilde uzattığı gözlemlendi ($p=0,028$). Buna rağmen diken dalga sıklığı bakımından gruplar arasında herhangi bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Buna ek olarak, penisilin

sonrası gruplarda; 100, 250 ve 500 mg/kg sitikolin dozlarının kontrol grupları ile karşılaştırılma sonuçlarında diken dalga sıklığı bakımından istatistiksel anlamda herhangi bir farklılık bulunmadı. Penisilin öncesi sitikolin gruplarında, epileptiform aktivite diken dalga genliği karşılaştırılmasında, gruplar arasında 40-180. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Penisilin sonrası sitikolin gruplarından 250 mg/kg sitikolin grubu 10, 90, 100, 120, 150 ve 160 dakikaları arasında ortalama diken dalga genliği, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak, sitikolin uygulanmasının sıçanlarda penisilinle oluşturulmuş epilepsi modelinde koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sitikolin, Epileptiform Aktivite, Elektrokortikografi, Sıçan,

ABSTRACT

EFFECT OF CITICOLINE IN EXPERIMENTAL ACUTE PENICILLINE EPILEPSY MODEL

Murat TEKBAS

Master of Science, Department of Physiology

Advisor Assos. Prof. Dr. Recep MERDIVENLI

Agust 2014, 155 Pages

Epilepsy is one of the most common diseases of the central nervous system; central nervous system can be expressed as a part or all of the hyperactivation of uncontrollable. The exact cause of the discharges of the nerve cells is not known as there is no complete cure for epilepsy. Aim of this study is to investigate acute effects of citicoline, which has been shown brain injury and Alzheimer's therapeutic effects, on experimental penicillin-induced epilepsy model in rats.

In this study 63 adult male Wistar rats were used, and these rats were divided into 9 groups as sham, control (saline), citicoline (non-induced with penicillin), the doses of 100, 250 and 500 mg/kg of citicoline before injected penicillin and the doses of 100, 250 and 500 mg/kg of citicoline after injected penicillin. All of the substances were administered intraperitoneally except penicillin. After rats were anesthetized with administration of the 1.25 g/kg dose urethane intraperitoneally, the left part of the cortex was opened and the electrodes were placed on somatomotor area. At the 30th minute of citicoline application, epileptiform activity was induced by intracortical (ic) administration of penicillin (500 IU, 2.5 µl) to pre-penicillin groups. At the 30th minute of penicillin application, citicoline was injected post-penicillin groups. Obtained electrocorticographic (ECoG) data from recordings were analyzed by software. The first spike latency, spike-wave frequency, and spike-wave amplitude of epileptiform activity were analyzed statistically.

There were no epileptiform activity in sham and citicoline (non-induced with penicillin) groups. Citicoline at the doses of 100, 250 and 500 mg/kg significantly increased the latency time to onset of first spike wave versus control and group ($p=0,028$). However, comparing spike-wave frequency of epileptiform activity there were no significant difference between the groups pre or post penicillin administration ($p>0.05$). In

addition, comparing spike-wave amplitude of epileptiform activity there were significant difference between the groups at 40-180 minutes from penicillin administration in pre penicillin groups. In after penicillin application groups, there were significant difference between the groups at 10, 90, 100, 120, 150 and 160th minutes from citicoline administration ($p < 0.05$).

The results of the present study show that administration of citicoline has protective effect in penicillin induced model of epilepsy in rats.

Keywords: Citicoline, Epileptiform activity, Electrocardiography, Rat

1. GİRİŞ

İnsanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarından biri olan epilepsi, hem bireyin sosyal hayatını olumsuz etkilemesi nedeniyle, hem de henüz tam bir tedavi yönteminin geliştirilememesi nedeniyle dikkat çekici bir hastalıktır. Epilepsi hastalığı beyinde bir grup nöronun anormal bir şekilde aşırı ve hipersenkron aktivasyonunu ifade eden nöbetlerin tekrarlanması ile karakterizedir¹.

İnsan popülasyonunun 1/10 unda en az bir kere görülen epilepsi hastalığı^{2,3}, kuşkusuz ekonomik-sosyal ve kişisel kayıplara neden olabilmektedir⁴. Dünya nüfusunun büyük bir bölümünü etkileyen nörolojik bir hastalık olan epilepsi⁵, özellikle bebekler, çocuklar ve yaşlılarda daha sık görülür⁶. Beyindeki nöron yapılarını veya fonksiyonlarını değiştiren herhangi bir sebep epilepsiye neden olmakla birlikte epilepsi hastaları üzerinde yapılan araştırmalarda hastaların %68'inde herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Tarihte ilk yazılan tıbbi yazılar incelendiğinde epilepsinin insanlık tarihiyle birlikte ortaya çıktığı saptanmıştır. İlk olarak milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanan epilepsi, dünyanın en eski ve en tanınmış rahatsızlıklarından biridir⁷.

1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO), Epilepsiye Karşı Uluslararası Ligi (ILAE) ve Uluslararası Epilepsi Bürosu (IBE) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından "Epilepside Küresel Aydınlanma" kampanyası başlatılmıştır.

Kırkın üzerinde tanımlanmış nöbet tiplerinin bazıları çok rahat bir şekilde teşhis edilse de bazı nöbet tipleri başkalarının anlayamayacağı kadar hafif bir şekilde geçebilir. Bu yüzden bazı hastalarda teşhis oldukça zordur ve bu nedenle hasta uzun yıllar hastalığı ile ilgili bilgi sahibi olmadan güçlüklerle maruz kalır. Bazı nöbetler farklı hastalıkların semptomu olsa da yanlışlıkla epilepsi tanısı ile nitelenebilir. Tanı yapılırken ilk amaç mevcut durumun nöbet olup olmadığı ve eğer nöbetse nöbet çeşidinin (jeneralize veya parsiyel) tespitidir. Hastanın detaylı bir şekilde öyküsünün dinlenmesi hastalığa şahitlerin nöbet sırasındaki gözlemlerini aktarmaları oldukça önemlidir. Nihayet Elektroensefalografi (EEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) herhangi bir yapısal sorunun varlığının değerlendirilmesinde ve nöbet tipinin sınıflandırılmasında faydalıdır. Ancak nöbet tipi ve epilepsi çeşidi belirlendikten sonra hastaya antiepileptik ilaç belirlenebilir⁸.

Günümüzde her ne kadar epilepsili hastaların büyük bir kısmı antiepileptik tedaviyle nöbet geçirmezse de hastaların %30-40'ı antiepileptik ilaçları tek veya kombine kullansa da nöbet geçirebilmektedir. Nöbetlerin kontrol edilemeyişi hastaların morbidite ve mortalite riskini artırmakta aynı zamanda sosyal hayatlarının olumsuzluğa itmektir⁹. Yapılan araştırmalarda bazı çeşit epilepsili hastaların yaklaşık olarak %30'unun ya yanlış tanı ile tedavi edildiğini ya da gereksiz ilaç yüklemesi yapıldığını ortaya koymaktadır¹⁰. Günümüzde, tedaviye ihtiyaç duyan ve devamlı nöbetleri olan aktif epilepsiye sahip yaklaşık 50 milyon insan bulunmaktadır. Bu hastaların %30'u şimdiye dek keşfedilen tüm antiepileptik ilaçlara karşı dirençlidir¹¹. Bu nedenlerden dolayı araştırmacılar halen daha etkin bir antiepileptik ilaç üretme gayesi ile çalışmalarını sürdürmektedirler.

Hastalıkların fizyopatolojisinin aydınlatılmasında ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde deneysel modeller önemli bir rol oynamaktadır. Tıp biliminin gelişim basamaklarında bu modellerde yapılan çalışmaların büyük önemi bulunmaktadır. Epilepsi hastalığının mekanizmasının açıklanması, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi, tedavi modellerinde yenilikler yapılması, epilepsinin yol açtığı sorunların giderilmesi veya en aza indirilmesi amacıyla farklı deneysel modeller geliştirilmiştir¹². Hayvan beynine iritan ve konvülsan maddelerin verilmesi ile epileptik nöbetler oluşturulabilir. Beyinde inhibitör - eksitator süreç dengesinin eksitatorler lehine bozulması nöbetlerin oluşma sebebidir. Beyinde eksitasyon oluşturan en önemli nörotransmitter glutamattır. GABA ise en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Epilepsi modellerinde özellikle glutamat ve GABA etkileşimine bağlı nöbetler hazırlanmakta ve epilepsi için tedavi edici veya önleyici mekanizmalar araştırılmaktadır¹³.

Sitikolin yapısı itibari ile nükleotide benzeyen, vücutta endojen olarak üretilen ve hücre metabolizmasında önemli rol oynayan bir moleküldür. Dışardan verildiğinde çeşitli fizyolojik ve farmakolojik etkiler oluşturabilen CDP-kolin üzerine birçok deneysel çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Sitikolin, CDP- kolin'in uluslararası alanda önerilen tescil edilmemiş ismidir ve çeşitli ülkelerde 50'den fazla ticari isim altında piyasaya sunulmaktadır¹⁴. Sitikolin, kafa travmalarından hipoksi ve iskemik durumlara, hafızanın güçlendirilmesinden Alzheimer hastalığına, bir çok nörodejeneratif hastalıklarda, kardiyovasküler ve hormonal sistemde etkinliği ispatlanmış bir biyokimyasaldır. Bu çalışma; Sitikolin'in kolinerjik bir ilaç gibi etki göstermesi, fosfolipit sentezi ile nöronların korunmasını sağlaması, nöron hasarlarının tamir

edilmesi, epilepsi üzerinde henüz denenmemiş olması v.b. nedenlerle araştırılmış ve bilim dünyasına katkı sağlayacağı düşüncesi ile planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöbet ve Epilepsi

2.1.1. Nöbet

Davranış, hafıza veya bilinçte ani değişiklikler olarak gözlemlenen beyindeki anormal elektriksel deşarjlara epileptik nöbet denir. Kimi nöbetler insanın hayatı boyunca bir kere olabileceği gibi kimi nöbetler tekrarlayan şekilde olabilir. Nöbet karşılığı olarak iktus (ictus) da kullanılır. Nöbetler arası zaman dilimine interiktal periyod, nöbet sonrasında ise postiktal periyod adı verilir¹⁵.

2.1.2. Epilepsi

Yunanca “sarsmak” veya “saldırmak” anlamına gelen “epilambanein” fiiliyle aynı kökten türemiş olan epilepsinin kelime anlamı yakalamak ve birden tutmaktır. Epilepsi tıbbi bir terim olarak; motor, otonomik veya efektif aktivitenin paroksizmal değişikliğidir. Yani konvülsif nöbetler dediğimiz merkezi sinir sistemi nöronlarının ani, anormal elektriksel deşarjlarının tekrarlayıcı karakter kazanması durumudur. O halde tekrarlayan nöbetlerle karakterize, nöronların ani, aşırı, kontrol edilemeyen anormal deşarjları sonrasında ortaya çıkan klinik durum epilepsi olarak nitelendirilebilir¹⁶. Epilepsinin nedenleri arasında beyindeki çinko ve bakır gibi elementlerin +2 değerli iyonlarının fazlalığını öne süren görüşler vardır¹⁷. Beynin işlevleri sırasında uyarıcı ve duraklatıcı sistemler arasındaki denge çok önemlidir. Epilepsi nöbetlerinde beyindeki uyarıcı sistemin daha fazla aktivitesinden söz edilir¹⁸. McNamara’ya göre epileptik nöbetlerin dörtte biri kontrol altına alınamamaktadır¹⁹.

2.2. Epilepsinin Tarihçesi

Çoğu hastalık gibi epilepsi de insanlar tarafından ilk önceleri doğaüstü güçler ve kötü ruhların etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olarak tanındı. Hipokrat epilepsinin kalıtsal olduğu ve beyinde meydana geldiğini yazıları ile ortaya koymuştur. Galen epilepsiyi üç etiyolojik gruba ayırmıştır. Epilepsinin tarihi ile ilgili çalışmalar yapan Temkin 1800 lü yılların ortalarına kadarki zaman dilimine araştırmaları ile ışık tutmaktadır²⁰.

Huglings Jackson’a göre epilepsi ile korku arasında ciddi bir korelasyon vardır ve korku sırasında insan sinir sistemi istikrarsız deşarjlar yapmaktadır. 1875’li yıllarda maymun

ve tavşan kafalarına elektrot takarak çalışmalar yapan Gowers'ın epilepsi ile ilgili araştırmaları bulunmaktadır. Epilepsiyi ilk kez Caton sınıflandırmıştır²¹. İnsanlarda ilk kez elektroensefalografiyi Hans Berger uygulamıştır. Gibbses EEG bulguları ile epilepsi tanısı konusunda çalışmalar yaparken ilk sistematik epilepsi tedavisi Sir Charles Locock tarafından 1857 yılında yapılmıştır. Esquirol, epilepsi hastalarının akıl hastası olmadığını ve akıl hastanelerinde yatmamaları gerektiğini vurgulamıştır²². Ondokuzuncu yüzyılın ortalarında ayrıca epilepsi üzerine yapılan yoğun çalışmalar meyvelerini vermiş bu konuda kitaplar yazılmaya başlamıştır. Epilepsi alanında ilk eser İngiliz Edward Sieveking tarafından yazılan *Epilepsi ve Epileptik Nöbetler* adlı kitaptır²⁰. Kliniksel ve fizyolojik çalışmalar neticesinde aynı dönemlerde Sir William Gowers tarafından *Epilepsi ve Diğer Kronik Konvülsif Hastalıklar (Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases)* adlı eser yazılmıştır. Bu eser 1881 ve 1901 tarihli iki kez basılan ünlü bir eserdir²².

Dünya savaşları sürecinde epilepsi ile ilgili çalışmalar yavaşlarsa da savaş sonrası çalışmalar hız kazanmıştır. Bu dönemler nedensellikten çok tedavi için antiepileptik ilaçların üretilmeye başlandığı ve tedavi üzerine çalışmaların yapıldığı dönemler olmuştur. 1912 yılında Fenobarbitalin sentezi yapılan dek kullanılan tek antikonvülsif ilaç Bromid olmuştur. 1938'de Merritt ve Putnam tarafından Difenilhidantoin, epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 1944'te sentezlenen Trimethadione'nin petit mal epilepsi tedavisinde kullanılması önemli bir adım olmuştur¹⁶.

Cerrahi operasyon ile epilepsi tedavisi 1800'lü yıllardan önce Frans Joseph Gall ve Johann Camper adlı bilim adamları tarafından düşünülse de ilk cerrahi epilepsi tedavisi 25 Mayıs 1886 tarihinde Sir Victor Horsley tarafından yapılmıştır²².

Üzerinde uzun yıllardır yoğun çalışılmalar yapılsa da epilepsi hakkında halen daha açıklanamayan, açıklanmayı bekleyen noktalar bulunmaktadır.

2.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi

İnsan popülasyonunun 1/10 unda en az bir kere görülen epilepsi hastalığı^{23,24}, kuşkusuz ekonomik-sosyal ve kişisel kayıplara neden olabilmektedir²⁵. Dünya nüfusunun büyük bir bölümünü etkileyen nörolojik bir hastalık olan epilepsi²⁶, özellikle bebekler, çocuklar ve yaşlılarda daha sık görülür²⁷.

Epilepsinin insidansı ve prevalansı pek çok çalışmada farklılık göstermektedir. Epilepsi prevalansı ortalama her 5-10/1000 kişide iken, insidansı yaklaşık 50/100.000

civarındadır²⁸. Erken çocukluk döneminde hastalık açısından cinsiyet insidans farkı gözlenmezken, tüm çocukluk dönemi insidansı erkeklerin daha fazla epilepsi hastası olabildiğini göstermektedir²⁷.

Kuşkusuz populasyon genetiğini de ilgilendiren bu durum dışında, ailesinin bir ebeveyninde idyopatik epilepsi varsa çocukta 1/25, semptomatik epilepsi varsa çocukta 1/67, her iki ebeveynde epilepsi varsa çocukta 1/25 den daha büyük epilepsi görülme olasılığı vardır^{29, 30}.

Epilepsi görülme sıklığı az gelişmiş ülkelerde daha yüksek olarak bulunmuştur³¹. Az gelişmiş ülkelerdeki bu durumun sebebi tam olarak belirlenemese de doğum öncesi ve doğum sırasında yaşanan sorunların, kafa travmalarının, enfeksiyonların daha sık görülmesi ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak az gelişmiş ülkelerde nöroşistiserkoz, AIDS ve sıtma gibi hastalıkların da epilepsi sıklığını arttırdığı belirlenmiştir³².

Türkiye’de yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansı 1/100 olarak bulunmuştur. Dolayısı ile ülkemizdeki aktif epilepsi hastası sayısı ortalama 760.000 dolaylarındadır^{33,34}.

Epilepsi çeşitlerinin de populasyonlarda prevalansı ve insidansı farklılıklar arz edebilmektedir. En sık parsiyel nöbetli epilepsiler görülürken; absans, izole tonik ve miyoklonik nöbetli epilepsiler çok daha seyreklik gösterir³⁵.

Epilepsi epidemiyolojisinde bazı nöbetlerin anlaşılabilmesi gibi faktörler de dikkate alınmalıdır. Nitekim tonik-klonik nöbeti gibi bazı nöbetler çok iyi anlaşılabilirdiği halde bazı nöbetler çok hafif geçmekte dolayısı ile pek çok hastaya yanlış epilepsi tanısı konulabilmektedir¹⁶.

2.4. Epilepsinin Etiyolojisi

Beyindeki nöron yapılarını veya fonksiyonlarını değiştiren herhangi bir sebep epilepsiye neden olmakla birlikte epilepsi hastaları üzerinde yapılan araştırmalarda hastaların %68’inde herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Araştırmalar %31 lik hasta grubunda geçmişte yaşanmış beyin hasarlarına, %13,2 serebrovasküler hastalıklara, %5,5 gelişimsel gecikmelere, %4,1 kafa travmalarına, %3,6 beyin tümörüne, %2,6 enfeksiyonlara, %1,8 işlemlere ve %5’inde diğer sebeplere bağlı olarak epilepsi vakalarını müşahade etmişlerdir. Epileptik nöbetler provoke edilmemiş halde meydana gelen nöbetlerdir ama sağlıklı bir beyin de provoke edilerek epileptik nöbet oluşturulabilir³⁶. Epilepsi nedenlerine bakıldığında; kalıtsal nedenler, korteks

malformasyonları, akut beyin travmaları, nörodejeneratif hastalıklar, febril konvülsyonlar, metabolik hastalıklar ve enfeksiyonlar sayılabilir.

2.4.1. Kalıtsal nedenler

Epilepsi vakalarının %40-60 oranında kalıtsal faktörlerin etkisinde olduğu düşünülmektedir. Nitekim uzun süredir yapılan çalışmalar epilepsinin kompleks bir genetiğe sahip olduğu, nedeni bulunamamış epileptik nöbetler ile ligand ve voltaja bağlı iyon kanallarının alt birimlerini kodlayan genler arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir^{37, 38}.

2.4.2. Korteks malformasyonları

Korteks bozuklukları en şiddetli epilepsilerin sebepleri arasındadır. Epilepsiye neden olabilen farklı kortikal bozukluklar vardır. Bunlar;

- Anormal nöronal, glial proliferasyon ya da apoptozise bağlı epilepsi gelişimi
- Nöronal migrasyon bozukluklarına bağlı epilepsi gelişimi
- Anormal kortikal organizasyona bağlı epilepsi gelişimi
- Diğer gruplara girmeyen kortikal gelişim bozukluklarına bağlı epilepsilerdir³⁹.

2.4.3. Akut beyin travmaları

Kafatasında çökme kırıkları, intrakranial hematoma (kafatası ile beyin arasındaki ana veya kılcak kan damarlarının hasar görmesi), fokal nörolojik semptomlar ve yaygın beyin ödemleri epilepsi riskini artırır. Akut beyin travması ile oluşan epilepsilerde hastalardan yaklaşık yarısında düzelmeler görülmüştür⁴⁰.

2.4.4. Nörodejeneratif hastalıklar

Erken yaşlarda beyin dokusunda bazı maddelerin sentezlenememesi, anormal birikimi veya metabolitlerin toksik etki oluşturması nörodejeneratif hastalıklar olarak ifade edilir. Nörodejeneratif hastalıklardan olan Van der Knaap hastalığı ve Vanishing white matter hastalığı sonucu epilepsi görülebilmektedir⁴¹. Ensefalopatiye neden olan metabolik hastalık formları epilepsiye yol açmaktadır. Mesela; yeni doğan döneminde B₆ vitamini alımına bağlı folinik asit cevaplı nöbetler, GABA-T eksikliği, nonketotik hiperglisinemi, sülfittoksidad eksikliği, hiperamonyemi ve peroksizomal hastalıklar epilepsi oluşumunda rol oynar. İlerleyen dönemlerde ise amino asit metabolizma

bozuklukları, organik asidemiler, üre siklus defektleri, biotidinaz eksikliği, vitamin B₆ bağımlılığı, amin metabolizma bozuklukları, glukoz transport bozuklukları, respiratuvar zincir bozuklukları, pirüvat dehidrogenaz kompleks bozuklukları, peroksizomal hastalıklar, lizozomal hastalıklar, nöronal seroid lipofuksinoz ve Rett sendromu epilepsiye sebep olmaktadır¹⁶.

2.4.5. Enfeksiyonlar

Anne karnında iken veya doğumdan hemen sonra Konjenital sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu alan hastalar doğum sonrası epileptik nöbet geçirmeye daha eğilimlidir⁴². Menenjit, ensefalit, kızamık, kızamıkçık, difteri gibi enfeksiyonların ve anne karnında geçirilen enfeksiyonların epilepsiye neden olduğu da görülmüştür⁴³.

2.5. Epilepsinin Patofizyolojisi

Epilepsi fizyopatolojisi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır. Fakat patofizyolojisi ile ilgili üç temel mekanizma gösterilmektedir. Bunlar; Glia hücrelerinin (özellikle astrositlerin) fonksiyonunun bozulması, Glutamat gibi eksitator amino asitlerde artma ve başta GABA olmak üzere inhibitor amino asitlerde azalmadır.

İnsanlar üzerindeki araştırmalarda ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda kortikal nöronların uyarılması ve uyarı şekilleri epilepside değişikliklere neden olmuştur. Bu olay “paroksizmal depolarizasyon kayması” olarak adlandırılır. Paroksizmal depolarizasyon kayması sırasında postsinaptik potansiyel anormal şekilde uzar ve büyür. Böylece nöronlar gruplar halinde uyarılabilir ve çevre hücreler uyarılabilecek potansiyele yaklaştırılır. Paroksizmal depolarizasyona neden olarak uyarıcı nörotransmitterler (glutamat, aspartat) ile baskılayıcı nörotransmitterler (GABA) arasındaki dengesizlik gösterilmektedir. Ayrıca iyon kanallarının bozulmaları da paroksizmal depolarizasyon kaymasına neden olabilir.

Birçok nöron grubunun aynı anda boşalmasına hipersenkron denir. Hipersenkronlu beyin bölgesi klinik belirtiler oluşturur ve bu bölgeler epileptik odak olarak adlandırılır. Bu alanlarda pacemaker olarak adlandırılan hücreler yer alır. Pacemaker hücreler artmış uyarılama ve ateşleme özellikleri sayesinde çevre hücrelerde de uyarıya neden olabilirler. Pacemaker hücrelerinin uyarabildiği hücre grubu sayısı arttıkça EEG kayıtlarında rahatça gözlenebilen nöbetler gerçekleşir. İşte bu şekildeki fonksiyonel

bozuklar ve histolojik farklılıklar, glutamat gibi uyarıcı nörotransmitter sistemlerinin aktivitesi ve GABA'nın miktarında azalma epileptik nöbetlerde başı çekmektedir.

Nöbete eşlik eden anormal deşarjların fizyolojisi ile ilgili bilgimiz olmasına karşın epileptogenezden sorumlu hücrel mekanizmalar henüz bilinmemektedir.

Düzeltilemeyen epilepsili vakaların cerrahi tedavisi sonucu çıkarılan materyallerin incelenmesi bu dokuların hamartomatöz (normal olarak mevcut bulunan oluşturuu unsurlarla anormal bir karışımdan oluşun tümör görünümlü bir doku malformasyonu) ve ensefalomalzi (beyin dejenerasyonu) olduğunu göstermiştir. Epilepsi üzerine yapılan histolojik çalışmalarda epileptik odaklarda bulunan hücrelerin yeni sinapslar yapmalarına karşın dentritlerinde azalma (dendritik deafferentasyon) olduğu glial hücrelerde ise artış olduğu (gliozis) görülmüştür. Glia hücrelerinin artışı nöronların K^+ kanallarının hücre dışına daha fazla çıkmasını sağlar. Bununla birlikte $Na^+-K^+/ATPaz$ aktivitesinin azalması da hücre dışındaki K^+ miktarını artırır. Her iki olay da hücrelerin uyarılma eşliğini düşürür⁴⁴.

Çalışmalarda ayrıca iyon kanallarının işlevini düzenleyen genlerde bozulmaların epilepsiye neden olabileceğini göstermiştir. NMDA reseptörleri, kainat reseptörleri, Ca^{++} , Na^+ , K^+ voltaj kapılı iyon kanallarındaki bozulmalar epilepsinin nedeni olarak gösterilmektedir. Siklik nükleotit kapılı kanallar, spesifik olmayan katyonik iyon kapılı kanallar ve yapısal olarak K^+ kanallarına benzeyen voltaj-kapılı H-kanalları epilepsi patofizyolojisinde en çok suçlanan kanallardır.

Günümüzde yapılan çalışmalarda kortikal gelişimsel malformasyonların epilepsiye neden olduğu bildirilmektedir¹⁶.

2.6.Epileptik Nöbetlerin Uluslararası (ILEA) Sınıflaması

2.6.1. Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması

Doktorlar arasındaki iletişimi kolaylaştırmak, temel bilim ve klinik bilimlerde araştırmalarda evrensel bir söz dağarcığı oluşturmak amacıyla epileptik nöbetler değişik biçimlerde sınıflandırılmıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (İLAE)'nin 1981 yılında önerdiği *Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması* en yaygın kabul görmüş sınıflamasıdır. Bu sınıflama yapılırken nöbetlerin fenomolojisi ve

hastalara ait iktal-interiktal EEG bulguları baz alınmıştır⁴⁵. (Tablo 1)

Tablo 2.1Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması

I. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler	A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç bozulmaması)	1. Motor bulgulu	a. Jackson yürüyüşsüz fokal motor b. Jackson yürüyürlü fokal motor c. Versif d. Postüral e. Seslenme (ses çıkarma veya konuşmanın durması)
		2. Somatik duyuşal veya özel duyuşal belirtili (karıncalanma, ışık çakmaları, vızılta gibi basit varsanılar)	a. Somatik duyuşal b. Görsel c. İşitsel d. Koku e. Tat f. Başdönmesi
		3. Otonomik belirti veya bulgulu (karındaki duyum, renk solması, terleme, yüz kızarması, tüylerin dikenleşmesi ve pupillerin genişlemesi)	
		4. Psişik belirtili (yüksek beyin işlevi bozulması). Bu belirtiler nadiren bilinç bozulması olmadan görülür ve daha sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak yaşanır a. Disfazik b. Dismnezik (örneğin déjà vu) c. Bilişsel (örneğin rüya halleri, zaman duyuşu bozulmaları) d. Duygudurum (korku, öfke, vb) e. Yanılsamalar (örneğin makropsi) f. Yapılanmış varsanılar (örneğin müzik, sahneler)	
B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozulmasıyla birlikte; bazen basit belirtiyile başlayabilir)		1. Basit parsiyel başlangıcın ardından bilinç bozulması a. 1.-A.4.'teki basit parsiyel özellikli, ardından bilinç bozulması b. Otomatizmalı	
		2. Başlangıçtan itibaren bilinç bozulması a. Yalnız bilinç bozulması b. Otomatizmalı	
		3. Basit parsiyel nöbetlerin kompleks parsiyel nöbete dönüşüp sekonder jeneralize olması	
C. Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler (jeneralize tonik-klonik, tonik veya klonik olabilir)		1. A.'daki basit parsiyel nöbetlerin sekonder jeneralize olması	
		2. B.'deki kompleks parsiyel nöbetlerin sekonder jeneralize olması	
		3. Basit parsiyel nöbetlerin kompleks parsiyel nöbete dönüşüp sekonder jeneralize olması	
II. Jeneralize nöbetler.	A. (b'den f'ye kadar tek basına veya karma kullanılabilir)	1. Absans nöbetleri a. Tek başına bilinç bozulması c. Atonik bileşenli e. Otomatizmalı	b. Hafif klonik bileşenli d. Tonik bileşenli f. Otonomik bileşenli
		2. Atipik absans a. A.1.'dekinden daha belirgin derecede değişiklikler b. Ani olmayan başlangıç veya bitiş olabilir.	
	B. Miyoklonik nöbetler (tek veya birçok)		
	C. Klonik nöbetler		
	D. Tonik nöbetler		
	E. Tonik-klonik nöbetler		
F. Atonik nöbetler (Astatik) (Yukardakilerin karması, örneğin B ve F, B ve D, olabilir)			
III. Sınıflanmayan nöbetler	Uygun veya tam olmayan veriler yüzünden sınıflanamayan ve yukarda betimlenen çeşitlere uymayan bütün nöbetleri kapsar. Bazı yenidoğan nöbetlerini içerir, örneğin ritmik göz hareketleri, çiğneme ve yüzme hareketleri.		
IV. Ek	Bazı durumlarda tekrarlayan epileptik nöbetler görülür: 1. beklenmedik bir biçimde ve herhangi bir görünür ortaya çıkarıcı etmen olmadan, rastgele nöbetler; 2. az çok düzenli aralarla, döngüsel nöbetler (örneğin menstrüasyon döngüsüyle veya uyku-uyanıklık döngüsüyle ilişkili); 3. a) duyuşal olmayan etmenler (yorgunluk, alkol, heyecan, vb) tarafından veya b) duyuşal etmenler tarafından ortaya çıkarılan, bazan "refleks nöbetler" denen nöbetler.		

Beynin sınırlı alanlarından kaynaklanan nöbetlere parsiyel nöbet denir. Parsiyel nöbetlerde eğer bilinç kaybı yoksa basit parsiyel nöbet, bilinç kaybı varsa kompleks parsiyel nöbet, parsiyel nöbet akabinde epileptik aktivite tüm kortekse yayılıyorsa buna da sekonder parsiyel nöbet adı verilir.

Basit parsiyel nöbetler motor, duysal, otonomik ve psikişik belirtiler ve bulgularla anlaşılır. Motor bulgulu parsiyel nöbetlerde ekstremitelerde kısmi motor hareketler, başın bir yöne dönmesi (versif), kasların istem dışı oluşan seğirmeleri (distonik postür), konuşmanın aniden durması ve nöbetin somatomotor kortekste tek yönlü ilerlemesi ile bedende bir noktada başlayıp yayılması (başparmak—parmaklar—bilek—ön kol) şeklinde (Jackson yürüyüşü) olabilir.

Basit parsiyel nöbet çeşitlerinden duysal ve özel duysal nöbetlerde karşı beden yarısında karıncalanma, iğnelenme, ağrı, yanma, elektrik çarpması şeklinde hisler, parlak ışıklar, skotom (görme alanında görmeyen bir nokta ya da alan bulunması), amoroz (göz dokularında hiçbir hastalık olmadan görmenin bütünüyle kaybolması) hemianopi (görüş alanının yarısının kaybedildiği körlük durumu) gibi görsel halüsilasyonlar, işitsel halüsilasyonlar, tat ve koku halüsilasyonları ve baş dönmeleri gözlenir.

Otonomik belirti basit parsiyel nöbetlerde terleme, tansiyon yükselmesi, salya artışı, yutkunma, bulantı ve pupil değişimler ile yüz kızarması gözlenebilir.

Psikişik belirtili basit parsiyel nöbetlerde bilinç kaybı olmadan yüksek kortikal fonksiyonlarda geçici aksamalar, disfazik (konuşmanın bozulması), dismnezik (bellekle ilgili bozulma), kognitif (tanıma, bilme, anlama) gözlenebilir.

Kompleks parsiyel nöbetler bilincin tamamen kaybıyla seyreden, değişik klinik özellikler gösteren nöbetlerdir. Köken aldığı bölgeye göre klinik bulgular oluşturur, otomatik aktiviteler gözlenir.

Aynı anda simetrik ve tüm korteksi tutan nöbetlere ise jeneralize nöbet denir. Absans jeneralize nöbetler belirgin motor göstergeler olmadan kısa süreli bilinç kaybı ile seyreder. Daha çok çocuklarda gözlenen absans nöbetler beş saniye ile iki dakika arasında sürer ve nöbetler sırasında klonik, atonik, tonik, otonomik belirtiler de olabilir. Myoklonik nöbetler şimşek çakmasını andıran, ani ve kısa süreli kas sarsıntılarıdır.

Tonik nöbetler bir dakikadan kısa sürer. Nöbet sırasında hem bilinç bozukluğu hem de fleksör veya ekstansör postür tonusunda artış gözlenir⁴⁵.

Klonik nöbetler bilateral, genellikle asimetrik, giderek yavaşlayan klonik sarsıntılardan oluşur. Tonik-klonik nöbetler kısa bir tonik kasılmayı takiben ortaya çıkan klonik sarsıntılar ve akabinde postiktal konfüzyonla nitelenir. Atonik nöbetler ise postüral tonusun ani olarak azalması veya kaybı ile birlikte olan nöbetlerdir⁴⁵.

2.6.2. Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Sınıflaması

Tablo 2.2 Epilepsilerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması

Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar	İdyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili)	Çocukluğun sentrotemporal dikenli benin epilepsisi Çocukluğun oksipital paroksizmlili epilepsisi Primer okuma epilepsisi	
	Semptomatik	Kronik progresif epilepsia partialis continua (Kojewnikow sendromu) Özgül ortaya çıkarılma tarzı olan nöbetlerle ayırt edilen sendromlar Temporal lob epilepsileri Amigdal ve hipokampus nöbetleri (mezyobazal limbik veya rinensefalik nöbetler) Lateral temporal nöbetler Frontal lob epilepsileri Ek motor alan nöbetleri Singulat bölge nöbetleri Ön frontopolar bölge nöbetleri Orbitofrontal bölge nöbetleri Dorsolateral bölge nöbetleri Operküler bölge nöbetleri Motor korteks nöbetleri Paryetal lob epilepsileri Oksipital lob epilepsileri	
	Kriptojenik		
Jeneralize epilepsiler ve sendromlar	İdyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili)	Yenidoğanın benin familial konvülsiyonları	Yeni doğanın benin konvülsiyonları Sütçocuğunun benin miyoklonik epilepsisi
		Çocukluğun absans epilepsisi (piknolesi)	Jüvenil absans epilepsisi Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal) Uyanınca grand mal nöbetli epilepsi Yukarıda tanımlanmamış diğer idyopatik jeneralize epilepsiler Özgül ortaya çıkarılma tarzı olan nöbetlerle ayırt edilen Sendromlar
	Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)	West sendromu (infantil spazmlar)	Lennox-Gastaut sendromu Miyoklonik-astatik nöbetli epilepsi Miyoklonik absans epilepsisi
	Semptomatik	Özgül olmayan etyoloji Erken miyoklonik ensefalopati	Erken-süt çocuğunun <i>suppression burst</i> 'lü epileptik ensefalopatisi Yukarıda tanımlanmamış diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
Fokal veya jeneralize olduğu belirsiz epilepsiler	Hem jeneralize hem fokal nöbetli Yenidoğan nöbetleri	Süt çocuğunun ciddi miyoklonik epilepsisi Yavaş-dalgalı uykuda sürekli diken-ve-yavaş-dalgalı epilepsi Edinilmiş epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu) Yukarıda tanımlanmamış diğer belirsiz epilepsiler	
	Kesin jeneralize veya fokal özellikleri olmayan		
Özel sendromlar	Özel bir durumla ilişkili nöbetler Febril konvülsiyonlar Tek nöbetler veya tek status epileptikus Yalnız alkol, ilaçlar, eklampsi, nonketotik hiperglisemi gibi etmenlere bağlı akut metabolik veya toksik bir olay varken ortaya çıkan nöbetler		

Bir epilepsi hastasında birden çok nöbet tipi görülebilir. Bununla birlikte bir nöbet tipi bazı hastalarda daha kolay tedavi edilirken bazı hastalar tedaviye oldukça dirençlidir. Bu nedenle epilepsiyi sadece nöbet tipleri ile sınıflamanın eksiklikleri bilim adamları taraflarınca tartışılmış 1989'da *Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Sınıflaması* önerilmiştir. Bu sınıflandırmada sadece nöbet tipi değil aynı zamanda başlama yaşı, başlatıcı etmenler, anatomi, etyoloji ve tahmini seyir süresi (prognoz) gibi etmenler de etkili olmuştur⁴⁵.(Tablo 2)

2.6.3. Semiyolojik Nöbet Sınıflaması

Bilim adamları epilepsi vakalarına ait hastalık belirtilerinin incelenmesi ile iktal-interiktal EEG bulguları ile klinik bulguların bazen birbirine tam örtüşmediğini görmüşler ve 1989'da yalnız iktal semiyolojik özelliklere dayanan *Semiyolojik Nöbet Sınıflaması* önermişlerdir⁴⁵. (Tablo 3)

Tablo 2.3 Semiyolojik nöbet sınıflaması

Epileptik nöbet	Aura	Somatik duyuşal aura Görsel aura İşitsel aura Koku aurası Tat aurası Otonomik aura Abdominal aura Psişik aura	
	Otonomik nöbet		
	Diyaleptik nöbet	Tipik diyaleptik nöbet	
	Motor nöbet	Basit motor nöbet	Miyoklonik nöbet Tonik nöbet Epileptik spazm Klonik nöbet Tonik-klonik nöbet Versif nöbet
		Karmasık motor nöbet	Hiperomotor nöbet Otomotor nöbet Jelastik nöbet
Özel nöbet	Atonik nöbet Astatik nöbet Hipomotor nöbet Akinetik nöbet Negatif miyoklonik nöbet Afazik nöbet		
Paroksizmal olay			

2.7. Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi

Beyin hücrelerinde geçici anormal elektrik yayılması sonucu ortaya çıkan epilepsi nöbetleri farklı çeşitlerde olabilir. Kırkın üzerinde tanımlanmış nöbet tiplerinin bazıları çok rahat bir şekilde teşhis edilse de bazı nöbet tipleri başkalarının anlayamayacağı kadar hafif bir şekilde geçebilir. Bu yüzden bazı hastalarda teşhis oldukça zordur ve bu nedenle hasta uzun yıllar hastalığı ile ilgili bilgi sahibi olmadan güçlüklerle maruz kalır. Bazı nöbetler farklı hastalıkların semptomu olsa da yanlışlıkla epilepsi tanısı ile nitelebilir. Tanı yapılırken ilk amaç mevcut durumun nöbet olup olmadığı ve eğer nöbetse nöbet çeşidinin (jeneralize veya parsiyel) tespitidir. Hastanın detaylı bir şekilde öyküsünün dinlenmesi hastalığa şahitlerin nöbet sırasındaki gözlemlerini aktarmaları oldukça önemlidir. Nihayet Elektroensefalografi (EEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) herhangi bir yapısal sorunun varlığını değerlendirilmesinde ve nöbet tipinin sınıflandırılmasında faydalıdır. Ancak nöbet tipi ve epilepsi çeşidi belirlendikten sonra hastaya antiepileptik ilaç seçilebilir⁸.

Bir epilepsi teşhisi konmuş hasta muhakkak tedavi edilmelidir diye bir kural yoktur. Mesela Benign parsiyel epilepsili hastalara tedavi gerekli değildir. Tedavi gereken hastalara önerilen ise tek ilaç ve düşük dozdur. Nöbetler 1-2 yıl gözlenmiyorsa ilaç kesilmelidir. Ne yazık ki epilepsi hastalığı büyük ihtimalle 5-6 yıl veya ömür boyu sürer. Bu yüzden hastanın kullanacağı antiepileptik ilaç (AEİ) çeşidi ve dozu oldukça önemlidir. AEİ epileptik nöbetlerin olmasını engellese de vücutta birçok endikasyonlara neden olur. İlaç seçiminde risk/fayda oranı dikkate alınmalı; cinsiyet, nöbet tipi ve sendromu, başka hastalıklarının varlığı, kullanılan diğer ilaçlarla AEİ etkileşime geçip geçmediği değerlendirilerek ilaç seçilmelidir⁴⁶.

AEİ'lerin çocuklarda, erişkinlerde özellikle kadınlarda lipid, troid ve cinsiyet hormonları ile ilgili yan etkilerinin olduğu, gebeliği önleyici ilaçların etkisini azalttığı ve kemik kaybına neden olduğu bildirilmektedir⁹.

1990'lı yıllara kadar epileptik nöbetler için yaygın şekilde karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon ve valproat kullanılmıştır. Bu ilaçlar farmakolojik özellikleri iyi bilinen sınırlı spektruma sahip epilepsi tedavisinde klasik ilaçlardır. 1990'lardan sonra hazırlanan AEİ ise daha iyi nöbet kontrolü sağlayan, minimal yan etkileri olan ilaçlardır. Yeni antiepileptik ilaçlar; felbamat, gabapentin, lamotrijin, tiagabin, topiramet, vigabatrin, okskarbamazepin ve zonisamidtir.

2.7.1.Klasik Antiepileptik İlaçlar⁴⁷

2.7.1.1.Benzodiazepinler (Diazepam, Klonazepam, Lorazepam)

Benzodiazepinler, Klor kanal açıklığının süresini arttırmak amacıyla postsinaptik GABA reseptörlerine etki ederek nöral inhibisyonu güçlendirirler.

Lorazepam ve Diazepam daha çok status epileptikus tedavisi için, Klonazepam ise kronik nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır.

Benzodiazepinler absans, atonik ve myoklonik nöbetler gibi bir çok nöbet tedavisinde kullanılsa da yan etkileri nedeniyle kronik kullanımlarında etkinliklerini kaybederler⁹.

2.7.1.2. Fenobarbital

Fenobarbital, GABA aracılı klor kanallarının açık kalma süresini arttırır böylece inhibitör nörotransmisyonunu yükseltir. Ayrıca glutamat etkilerini azaltarak eksitatör nörotransmisyonunu ise düşürür.

Fenobarbital epileptik hastalarda her yaşta kullanılabilir fakat daha az yan etkilerinden dolayı yeni doğarlarda ve bebeklerde fazlaca tercih edilmektedir⁹.

2.7.1.3.Primidon

Fenobarbitalle yakın ilişkili olan Primidon yapısal olarak barbitüratlara benzer. Sinir sistemine yan etkilerinin zor tolere edilmesi nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Basit ve kompleks parsiyel nöbetler ile jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. Eğer Primidon ile tedavide düşük dozla başlanması tavsiye edilir⁹.

2.7.1.4. Fenitoin ve Fosfenitoin

Fenitoin ve fosfenitoin (fenitoinin suda çözünen fosfat esteri) voltaj duyarlı sodyum kanallarının kullanım bağımlı blokajıyla etki etmektedir.

Basit ve kompleks parsiyel nöbetler ile jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkilidirler. Damar veya kas içerisine uygulanan fenitoin, status epileptikus tedavisinde kullanılmaktadır. Atonik, absans veya myoklonik nöbetlerde ise etkisizdirler.

Özellikle ağız sağlığı ile ilgili yan etkileri bulunmaktadır⁹.

2.7.1.5. Etosüksimid ve metsüksimid

Etosüksimid ve Süksinimidlerin etki mekanizması, talamik T tipi kalsiyum kanallarının modülasyonunu sağlamaktır. Böylece nöronlarda, diken ve dalga deşarjlarıyla ilişkili senkronize ateşlenme bloke olur.

Metsüksimidinin etki spektrumu daha geniş olsa da hem etosüksimid hem de metsüksimid absans nöbetlerin tedavisinde daha etkilidir⁹.

2.7.1.6. Karbamazepin

Karbamazepin (KBZ)'in , voltaj duyarlı sodyum kanallarının kullanım bağımlı blokajı aracılığıyla etki ettiği düşünülmektedir. Nöron membran stabilizasyonu sağlayıp tekralanmış ateşlemelerin inhibisyonuna katkıda bulunur. KBZ basit parsiyel, kompleks parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde etkili bir kimyasaldır. Nöromusküler ve hematolojik yan etkileri vardır⁹.

2.7.1.7. Valproik asid

Valproat GABA düzeyini artırarak inhibisyonu güçlendirir hatta postsinaptik GABA cevabını arttırabilir. Voltaja duyarlı sodyum kanallarını bloke eder ve talamik kalsiyum devrelerini değiştirir.

Valproik asid (VA) geniş spektrumlu bir antikonvülzandır. Parsiyel başlangıçlı nöbetler ile birlikte bir çok jeneralize nöbetler (myoklonik, tonik, atonik, absans, tonik-klonik nöbetler) için etkilidir. Oral alım eğer sağlanamaz ise intravenöz uygulaması da yapılabilir. Gastrointestinal, dermatojenik, hormonal ve hematolojik yan etkileri vardır⁹.

2.7.2.Yeni Antiepileptik İlaçlar

Klasik antiepileptik ilaçların tolere edilemeyen yan etkileri ve hastaların dörtte birinde etkisiz kalması 1990'dan sonra yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesini sağlamıştır. Yeni epileptik ilaçlar hem klasiklere nazaran daha kolay tolere edilmekte hem de bazı epilepsi türlerini daha etkili tedavi etmektedir⁹.

2.7.2.1. Okskarbazepin

Okskarbazepin bir karbamazepin analogudur ve karbamazepin gibi sodyum kanal blokajı sağlar.

Genellikle 4 yaş ve üzeri bireylerdeki parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya yardımcı tedavi olarak intravenöz uygulanır⁹.

2.7.2.2. Gabapentin

Gabapentin bir GABA analogudur. GABA salınımının artışı ve sentezini sağlar. Ayrıca bazı kalsiyum kanallarında değişimler oluşturur.

Genellikle 3 yaş ve üzeri bireylerde parsiyel nöbetlerin tedavisinde uygulanır⁹.

2.7.2.3. Lamotrijin

Lamotrijin hem voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek uyarılabilirliğini azaltır hem de glutamat salınımını inhibe eder.

İyi tolere edilen lamotrijin geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Erişkinlerde parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya antiepileptik ilaçlara eklenerek kullanılabilir⁹.

2.7.2.4. Topiramet

Lamotrijin, fenitoin ve karbamazepin gibi topiramet da voltaj duyarlı sodyum kanallarının inaktivasyonunu uzatarak etkir. Ayrıca (inhibitör) GABA_A reseptörlerinde uyarımı kolaylaştırırken, (eksitatör) non-NMDA glutamat reseptörlerinde uyarımı yavaşlatır. Bu nedenle topiramet geniş etki spektrumuna sahiptir⁹.

2.7.2.5. Felbamat

Felbamat sodyum kanal blokajı, kalsiyum kanal blokajı ve NMDA ve AMPA reseptör antagonizması sağlayarak etki eder. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde parsiyel ve jeneralize nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya yardımcı tedavi şeklinde kullanılan geniş spektrumlu bir ilaçtır⁹.

2.7.2.6. Tiagabin

Tiagabin GABA geri alım inhibitörüdür. Tiagabin alımı sayesinde beyinde sinaptik GABA düzeylerinde artış görülür böylece nöbet oluşumu engellenir.

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde parsiyel epilepsilerde yardımcı tedavi şeklinde kullanılmaktadır⁹.

2.7.2.7. Levetirasetam

Hiçbir ciddi yan etkisi olmayan, pirasetam diğer AEİ'lara cevap vermeyen parsiyel nöbetli hastalara yararlı nootropik bir ajandır. Ayrıca farmakokinetik etkileşime neden olmaz⁹.

2.7.2.8. Zonisamid

Zonisamid'de tıpkı levetirasetam gibi geniş spektrumlu bir ajandır. Hem voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke eder hem voltaj bağımlı T tipi kalsiyum kanallarını azaltır hem de GABA reseptörüne bağlanarak dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmisyonu kolaylaştırır.

Parsiyel nöbetli hastalarda kullanılabildiği gibi birden fazla nöbet tipine sahip hastalarda da kullanılabilir⁹.

2.8. Deneysel Epilepsi Modelleri

Hastalıkların fizyopatolojisinin aydınlatılmasında ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde, deneysel modeller önemli bir rol oynamaktadır. Her ne kadar filogenetik bakımdan insan ile diğer memeliler arasında kaçınılmaz yapısal ve işlevsel farklılıklar olsa da ortak temel mekanizmaların varlığı tıp biliminin gelişim basamaklarında bu modellerden yararlanmamızın temel nedenidir.

Epilepsi hastalığının nedenlerinin açıklanması, yeni antiepileptiklerin test edilmesi, uygun tanısal yaklaşımların ve tedavilerin geliştirilmesi ya da epilepsinin yol açtığı sorunların giderilmesi amacıyla farklı deneysel modeller kullanılır.

Epilepsi için kullanılacak hayvan modelinin tekrarlanabilir olması, ölçülebilir özelliklerinin olması, farmakolojik profilinin insana benzer özellikler göstermesi insandaki durumu hem davranışsal olarak ve hem de EEG açısından iyi taklit etmesi, gerekir⁴⁸. Günümüze kadar epileptik mekanizmaların aydınlatılmasında pek çok hayvan modelleri oluşturulmuştur. Epileptik bir çalışmada seçilmesi gereken modelin çeşidini araştırmanın amacı belirler. Kemirgenler, kediler veya primatlar gibi çeşitli hayvan türleri üzerinde epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Hastalarda daha yaygın olarak görülen ve deney hayvanlarında meydana getirilmesi kolay olduğundan lokal epilepsi daha çok araştırılmış bunun yanında pentilentetrazol, penisilin ve GABA reseptör agonistlerinin uygulanması ile elektriksel, davranışsal ve farmakolojik olarak absans nöbet epilepsinin akut deneysel modeli oluşturulmuştur⁴⁹.

2.8.1. Parsiyel (Lokal, Fokal) Epilepsi Modelleri

Parsiyel Epilepsi Modelleri insanda travma veya hematoma sonucu görülen epileptik deşarjların benzerleridir.

2.8.1.1. Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri

Akut modeller, sistemik veya topikal olarak konvülzan maddelerin uygulanması, elektrik stimülasyon veya metabolik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan geçici epileptiform aktiviteleri içerir.

A.Fokal Penisilin Modeli

Walker ve Johnson ilk kez penisilinin konvülsif özelliği olduğunu gözlemlemiştir⁵⁰. Basit parsiyel nöbetlerle ilgili çalışmalarda penisilin sistemik olarak verildiğinde sistemik lokal epilepsi ve petit mal epilepsi modelleri oluşmaktadır.

Lokal penisilin modeli, epilepsinin nasıl yayıldığını araştırma bakımından da katkı sağlamıştır. Anestezili hayvan korteksine⁵¹, doku kültürüne⁵² ve hipokampus dilimlerine düşük dozda penisilin verildiğinde, GABA tarafından oluşturulan postsinaptik inhibisyonun seçici olarak engellendiği⁵³; yüksek dozda ise engellenmenin pek seçici olmadığı tespit edilmiştir⁵⁴. Yapılan çalışmalarda odağın çevresindeki nöronların epileptiform aktivitenin yayılmasını bloke etmesi neticesinde⁵⁵ odağın birkaç milimetre karelik bir bölgeyle sınırlı kaldığı görülmüştür⁵⁶.

Lokal penisilin modelinin yanında, basit parsiyel nöbetin akut lokal modelini oluşturmak için bikukulin, pikrotoksin, strikinin, kolinerjik maddeler ve antikolinerjikler kullanılmıştır¹⁶.

B. Akut elektriksel uyarı

Elektrik akımıyla korteksin doğrudan uyarılmasıyla basit parsiyel nöbet modelleri oluşturulabilir. Korteks üzerine değiştirilen bipolar çelik top elektrotlar vasıtasıyla tek uyarıcı belli bir şiddet, süre ve frekansta alternatif kare dalga katarları verilir. Uyarı kesildikten sonra gelen ritmik keskin deşarjlar, basit parsiyel veya jeneralize tonik-klonik nöbetlerdekine oldukça benzerdir⁵⁷.

C. GABA kesilmesi

Beyin fonksiyonlarında depresyona neden olan alkol gibi bazı kimyasal maddelerin uzun süre kullanılması veya uygulanmasından sonra aniden kesilme beyin aktivitesini arttırabilir ve epileptik nöbetlere neden olabilir. Brailowksy ve Menini, Babun türü maymunların motor korteksine 7 gün süreyle GABA enjekte etmişler, GABA infüzyonu kesilince EEG’de diken ve diken-dalga aktivitesi ve arka ekstremitelerde kasılmaların

olduğunu tespit etmişlerdir. Brailowksy ve Kunimotu benzer bir çalışmayı sıçanlarda uygulamışlardır⁵⁸.

D. Neokorteks ve hipokampus dilimleri

Bazı kemirgen ve maymunlardan alınan beyin korteksi dilim örnekleri in vitro ortamda ölümleri engellenerek konvülsan maddelere maruz tutulduğunda akut parsiyel nöbetlerin bir başka modeli oluşturulabilir¹⁶.

2.8.1.2. Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri

Yapısal lezyonlar veya tekrarlayan elektrik stimülasyonları ile kronik modeller oluşturulabilir. Kronik Epilepsi modeli oluşturmak üzere beyin özel odaklarına birçok metal ile muamele edilmektedir. Alüminyum, demir, kobalt ve çinko modelleri en çok çalışılmış olanlardır. Bu metallerin kullanılmasının nedeni; verildikleri alanda kalmaları, çevreye çok az yayılması ve yıkılıp kaybolmamalarıdır. Bu nedenle epileptojenik ajanlara üstünlük sağlamasıdır¹⁶.

A. Alüminyum modeli

Kopeloff'un bulduğu bu modelde maymunun duyu motor korteksine alüminyum hidroksit verilerek kronik epilepsi oluşturulmuştur. Kopeloff'un alüminyum modeli elektrofizyolojisi, biyokimyası, farmakolojik cevapları ve davranış bakımlarından insanlardaki lokal motor epilepsiye oldukça benzemesi nedeni ile en fazla ilgi çeken deneysel modellerden biri olmuştur. Hayvanda epileptik nöbetler alüminyum hidroksit verilmesinden 5- 8 hafta sonra görülür (bazen 8 ay sürebilir) ve hayvanın yaşamı boyunca spontan olarak nöbetler devam eder. Nöron kaybı, gliozis, dendritlerin yapısındaki değişiklikler, GABA inhibitör nöronlarının azalması gibi değişiklikler itibari ile insandaki lokal motor epilepsi ile tamamen benzerlik gösterir^{59 16}.

B. Demir modeli

Kedi ve sıçanlara pia altından uygulanan demir ile hem akut hem de kronik lokal modeli oluşturabilir. Model için kullanılacak hayvana demir uygulamasından 6-12 hafta sonra beyin histopatolojik çalışmasında, demir odağında patolojik değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiştir. Elde edilen bu bulgular insanlardaki posttravmatik epilepsi odağından elde edilen verilere oldukça benzerlik göstermektedir¹⁶.

C. Kobalt modeli

Kopeloff tarafından farelerde beyin korteksine uygulanan kobalt tozunun basit parsiyel nöbetlere yol açtığı görülmüştür. İlerleyen zamanlarda yapılan çalışmalarda birçok kemirgende ve maymunda bu model oluşturuldu. Sıçanlarda lateral ventriküllere uygulanan kobalt klorür yaklaşık 6 saatlik bir zaman diliminden sonra hayvanların %56'sında generalize konvülsiyonlara yol açtığı saptanmıştır⁶⁰. Uygun hayvana model uygulandıktan 5-7 gün sonra nöbetler başlar ve iki hafta kadar devam eder. Uzun süreli epilepsi oluşturamadığı için insanlarda uzun süreli lokal epilepsiyi araştırmak için uygun değildir¹⁶.

D. Çinko modeli

Tavşanlarda hipokampusa çinko sülfat verilerek oluşturulan deneysel kronik epileptik nöbetler uzun süre devam etmekte ve klinik veya elektrofizyolojik açıdan basit parsiyel nöbetlerin yanında hem kompleks parsiyel nöbetlere hem de sekonder generalize nöbetlere benzerlik göstermektedir. Çinko modeli epilepside hem hipokampus hemde serebellumda önemli ölçüde nöron kayıplarına neden olduğu tespit edilmiştir. Çinko modeli ile oluşturulan nöbetler sadece fenobarbital ile önlenmiştir¹⁶.

E. Temperatür modeli

Deney hayvanlarında korteksin belli bir bölgesi soğutularak lokal epilepsi modeli oluşturulabilir. Oluşturan epileptik nöbetler antikonvülsif maddeler ile aktivitenin başlamasını geciktirir veya tamamen önler¹⁶.

F. Sistemik lokal model

Deney hayvanlarında korteksin bir alanı radyasyona bırakılarak 3-6 ay içerisinde bu bölgedeki kan-beyin bariyeri ortadan kaldırılır. Ardından sistemik olarak kan- beyin bariyerini geçemeyen bikukulin uygulanır. Bikukulin haftalarca devam eden lokal epilepsiye neden olur. Oluşan bu nöbetler bir takım AEİ ile baskılanabilir¹⁶.

2.8.2. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri

Genel olarak amigdaller, hipokampus, temporal neokorteks gibi yapıları kapsayan limbik lob, kompleks parsiyel nöbetlerin oluştuğu merkezlerdir⁶¹.

2.8.2.1. Kainat modeli

Glutamat, aspartat ve kainik asit (kainat) gibi doğal aminoasitler beyine verildiklerinde konvulsiyonlara neden olurlar. Erişkin hayvanlarda glutamat kan-beyin bariyerinden geçemezken onun analogu kainat kolaylıkla kan-beyin bariyerinden geçebilir. Kainat beyine geçtiğinde konvulsiyonlara ve beyin nöronlarının ölümüne neden olur. Konvülsiyon süresince epileptik nöbetler ve hipokampusta hücre ölümleri görülür.

Anestezi altına alınmamış sıçanlarda amigdallere verilen kainik asit ile lokal status epileptikus modeli oluşturulabilir: Bazı eksitatör aminoasit antagonistleri (banzodiazepinler, barbituratlar ve aminooksiasitik asit) sıçan ve farelerde kainik asitle oluşturulan epilepsiyi önlemektedir¹⁶.

2.8.2.2. Tetanos toksini modeli

Clostridium tetani tarafından üretilen tetanos toksini, kaslarda tonik kasılmalar, sertleşme ve çene kilitlenmesi ile seyreden öldürücü tetanos hastalığına sebebiyet vermektedir. Tetanos toksini ilk defa köpeklerde beyin korteksine verilerek kronik epilepsi meydana getirilmiştir⁶²

Değişik şekillerde vücuda alınan tetanos toksini periferden omuriliğe taşınarak o bölgedeki inhibitör nörotransmitterin salgılanmasını baskılar. Tetanos toksini modelinde hipokampusa toksin uygulanır ve 24 saatlik bir süre içerisinde nöbetler başlar. Bu nöbetler haftalarca devam eder. Sıçanlarda bu model ile yaklaşık bir ay süreyle günde 100 kadar nöbet görülebilen bir epilepsi oluşturulur. Tetanos toksininin epileptik nöbetleri nasıl oluşturduğu tam olarak bilinemese de toksinin presinaptik uçlardan GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin salgılanmasına engel olarak epilepsiye yol açtığı sanılmaktadır⁶¹.

2.8.2.3. Prepiriform korteks modeli

Epileptiform aktivitenin en kolay oluşturulduğu beyin bölgesi prepiriform korteksin çevresidir. Bu kısma fırtınalar alanı da denir. Bu bölgeye tek taraflı olarak bikukullin, karbakol, kainik asit, glutamat, aspartat veya N-metil-D-aspartat verilmesi ile çift taraflı klonik motor nöbetler oluşturulur¹⁶.

2.8.2.4. Tutuşma (kindling) modeli

Merkezi Sinir Sistemi (MSS)nin limbik yapılar gibi belli bazı bölgelerine elektriksel ya da kimyasal uyarılar periyodik tekrarlı olarak verilmesi epileptogenez sürecini başlatmaktadır. Tutuşma (kindling) olarak bilinen model ilk kez Graham Goddard tarafından 1967 yılında tanımlanmıştır. Modele göre MSS'nin özellikle limbik alanlar gibi yapılarına art-deşarj oluşturacak eşik şiddetinde elektriksel ya da kimyasal bir yarıının uygulanması epileptogenezi başlatır, yayılan ve büyüyen art-deşarjlar konvulsif motor yanıtları tetikler⁶¹.

Elektriksel kindling modeli ile epileptogenez başlatılacaksa hayvana 50-500 mikroamper şiddetinde, 1-2 saniye süreli alternatif akım bazı limbik yapılarına uygulanır. Kindlingin yerleşmesi için elektrik uyarısı günlük belli sayı aralıklarında tekrarlanmalıdır. Periyodik uygulanan elektrik uyarısı elektrofizyolojik olarak art-deşarjların büyümesine, yaygınlaşmasına ve interiktal keskin deşarjların ortaya çıkmasına yol açar. Sonuçta iktal limbik davranışsal belirtiler stereotipik gelişimler izlenir¹².

Tutuşma modelini kimyasallar yardımı ile oluşturmak için karbakol, klordimeform, kokain, fluorotil, lidokain ve pentilentetrazol kullanılabilir⁶¹.

Deneysel antikonvülsan ajanların etkinliğini araştırmak için tutuşma modeli yararlı olmaktadır¹⁶.

2.8.3. Petit Mal Epilepsi Modelleri

Petit mal (generalize absans, küçük nöbetler) epilepsi çeşidinde nöbet esnasında devam eden aktivitenin kısa süreyle kesilmesi ve şuurun kaybı görülür. EEG'de saniyede 3-4 diken-dalga modeli görülür. 3 ila 30 saniyelik bu biliç kaybının ardından hasta eski bilinç durumuna geri dönmekte ve aktivitesine devam etmektedir.

Bu şekilde bir epilepsiye benzer epileptiform oluşturmak için deney hayvanında; talamusun uyarılması, kortekste çift taraflı odak oluşturulması, sistemik penisilin, gama-hidroksibütirat, intraventriküler opiatlar, THIP (4,5,6,7- tetrahidroksiizoksazolo-4,5c-piridin-3 ol) verilmesi gerekir. Bazı deney hayvanlarda petit mal epilepsisi genetiksel olabilir⁶¹.

2.8.3.1. Talamusun uyarılması

Anestezi altına alınmamış hayvanlarda talamusun intralaminar ve orta hat nukleuslarının uyarılmasının petit mal epilepsiye ve EEG’de diken-dalga modeline neden olduğu bilinmektedir. Talamusun uyarılmasıyla oluşan diken-dalga modelinde oluşan dalgalar nöronal inhibisyon olayıyla ilgilidir. Senkron hücrelerin deşarjları, hücre içinden yazdırılan depolarize kaymalar ve EEG’deki dikenler ve aynı ana rastlamaktadır¹⁶.

2.8.3.2. Çift taraflı odak modeli

Beyin korteksinin her iki tarafına konvülsan maddeler verilerek oluşturulmuş absans modelidir. Penisilin gibi bir kimyasal konvülsan enjektresinden 15 ms sonra senkronize 2,5-3 Hz frekanslı diken dalgalar belirlenmiştir. Anestezi altına alınmamış maymunlarda yapılan çift taraflı odak modeli çalışmasında gözlenen davranışların petit mal epilepsisine benzer bir tablo olduğu tespit edilmiştir¹⁶.

2.8.3.3. Sistemik penisilin modeli

Çok odaklı model deniline en yaygın olarak yüksek doz sistemik penisilin akla gelir. Kedilerde yüksek doz penisilinin intramüsküler ya da kortekse uygulanmasından 30-60 dakika sonra generalize, bilateral senkron diken-dalgalı nöbetler ve elektrografik değişiklikler başlar. Anestezi uygulanmış kedilerde bu model ile akut, elektrot yerleştirilmiş anestezisiz kedide kronik olarak epileptiform oluşturabilir. Bu durum muhtemelen penisilinin GABA’nın etkinliğini bloklamasından kaynaklanır¹⁶.

2.8.3.4. Gama-hidroksibütirat (GHB) modeli

GHB bir GABA metaboliti olduğundan beyinde doğal olarak oluşur. Sıçan, kedi ve maymunda intraperitoneal yoldan uygulanan GHB epileptiform aktiviteye neden olur. GHB’nin oluşturduğu nöbetler insandaki petit mal epilepsisine benzerlik göstermektedir^{16 12}.

2.8.3.5. Opioid peptit modeli

Morfin sülfat gibi biyoaktif peptitlerden bazıları epilepsiye neden olur. Morfin sülfatın düşük dozları antikonvülsan iken, yüksek dozları kemirgenlerde klonik konvülsiyon nedenidir. Opioid peptitler intraventriküler yoldan uygulandığında kolayca merkezi sinir

sistemine ulaşırken sistemik yoldan uygulananlar kolaylıkla merkezi sinir sistemine ulaşamazlar. Bazı araştırmacılara göre EEG ve davranış biçimi yönüyle kompleks parsiyel epilepsiye de benzetilmektedir⁶¹.

2.8.3.6. THIP modeli

Tetra- hidroksiizoksazol piridin (THIP) bir GABA parsiyel agonistidir. THIP endojen GABA'nın etkilerini bloklayarak benzodiazepinlerin GABA-benzodiazepin reseptör kompleksine bağlanmasını duraklatır. THIP'in sıçanda 5-10 mg/kg intraperitoneal yoldan uygulanmasıyla absans epilepsisinin kimyasal modelini oluşturur. EEG'de bilateral senkron diken ve yavaş dalgalar görülür¹².

2.8.3.7. Petit mal için genetik model

Spontan olarak EEG'de 7-11 Hz'lik diken dalga deşarjları gösteren Wistar ve Sprague-Dawley sıçanları genetiksel olarak petit mal epilepsili olarak kabul edilir. Bu tür sıçanların %30 kadarı absans epilepsi nöbetleri gösterirler¹⁶.

2.8.3.8. MAM-AY modeli:

Hamile sıçana gebeliğin 15. gününde antimitotik bir madde olan MAM verilir. Doğumdan sonra ise AY-9944 uygulaması ile çocukluk çağıının dirençli absans epilepsisine model oluşturulur.

MAM nöronal migrasyon bozukluğuna yol açar. Atipik absans modeli AY-9944 ise dihidrokolesterolün kolesterole dönüşümünü baskılar¹².

2.8.4. Grand mal (generalize tonik-klonik) epilepsi modelleri

Grand mal epilepsi beynin serebral korteks, serebrumun derin kısımları ve beyin sapının derin kısımları olmak üzere tüm alanlarından aşırı nöron deşarjı olarak tanımlanır. Grand mal epilepsili hastaların büyük kısmı genetiksel olarak epilepsiye yakınlık arz eder ve yaklaşık 100 kişiden bir kişide görülme olasılığı vardır. Epileptojenik uyarım güçlü duyuşal uyarımlar, hipereventilasyona bağılı alkaloz, parlayan ışıklar, şiddetli gürültüler, ilaçlar ve ateş ile gerçekleşebilir. Grand mal epilepsi tüm sinir sisteminin nöbet sonrası aşırı yorgunluğu ile kendini gösterir. EEG kayıtları yüksek frekanslı deşarjların beynin her iki yarısında olduğunu gösterir⁶³. Generalize epilepsiler primer ve sekonder olarak iki alt gruba ayrılır. 3 Hz'lik diken dalgalar görülen primer tipte

nörolojik bulgular ve biyokimyasal sonuçlar normaldir. 1-2.5 Hz'lik diken dalgalar görülen sekonder tipte zihin faaliyetlerinde gerilik, beyin hasarını ve kusurunu gösteren nörolojik ve biyokimyasal bulgular göze çarpar⁶¹.

2.8.4.1. Genetik model

Bazı hayvan türleri genetik yapılarından dolayı epileptik nöbetler kendiliğinden oluşabilmektedir. Beyinlerinde genelde patolojik değişikliklere rastlanmayan bu tip hayvanlar grand mal epilepsiye tıpatıp uygun model değildir. Aşağıda grand mal epilepsiye örnek oluşturabilecek bazı hayvan modelleri verilmiştir.

- Işığa Duyarlı Babun Modeli
- Sese Duyarlı Fare Modeli
- Paytak Fare Modeli
- El Fareleri Modeli
- Genetikman Epilepsiye Meyilli Sıçan Modeli
- Moğol Gerbili Modeli
- Titrek Drozofilla Modeli¹⁶

2.8.4.2. Maksimal elektroşok modeli

Deney hayvanlarında farklı şiddetlerde (50-400) mA ve sabit frekansda (60 Hz) akımın kornea, kafa ya da kulağa elektrodlarla uygulanması ile oluşturulan jeneralize tonik-klonik nöbet modelidir

Jeneralize tonik-klonik nöbetlere etki etme potansiyeli olan antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde sıklıkla başvurulan bir modeldir⁶¹.

2.8.4.3. Sistemik konvülsanlarla oluşturulan modeller

Periyodik olarak verildiğinde generalize nöbetlerle yol açan birçok kimyasal madde vardır. Deney hayvanlarına pentilentetrazol, penisilin, bemegrid, pikrotoksin, bikukullin, sitriknin, allilglisin, flurotil, homosistein, N- metil-D-L-aspartat gibi maddeler farklı dozlarda sistemik verildikçe grand mal epilepsi oluşumu gözlenir⁶¹.

A. Pentilentetrazol (PTZ) modeli

Antiepileptik ilaç geliştirmek için yapılan araştırmalarda en çok kullanılan kimyasal madde pentilentetrazol (metrazol) dür. PTZ fizyolojik tuzlu su solüsyonu içinde çözdürülerek subkutan ya da intraperitoneal yoldan uygulandığında fare, sıçan, tavşan,

keci ve primatlarda konvülsan etki gösterir. Önce miyoklonik kasılmaları, sonra generalize, tonik-klonik nöbetleri başlatan PTZ uygulamasında EEG diken-dalga kompleksi belirgindir⁶¹.

B. Tonik-klonik epilepsinin sistemik penisilin modeli

Kortekse verilen kristalize penisilin akut lokal epilepsiye neden olduğunu ayrıca yüksek doz sistemik penisilin petit mal epilepsiye neden olduğunu daha önce ifade etmiştik. Yüksek dozda alınan penisilin (günlük 20 milyon ünitelerden fazla) insanlarda kan-beyin bariyerini aşarak beyne ulaşan penisilin miktarını artırır ve sonuçta ensefalopatiye neden olabilir. Aynı şekilde parienteral verilen penisilin kedi ve sıçanlarda generalize epilepsiye meydana getirdiği bilinmektedir¹⁶.

C. Bemegrid (megimide) modeli

Glutarimid türevi olan bemegrid, PTZ'nin benzer etkilerine sahiptir. Klinikte analeptik olarak kullanılır. Epilepsi deneylerinde hem lokal epilepsi hem de tonik-klonik nöbetleri oluşturmak için bemegrid kullanılır¹⁶.

D. Konvülsif anestezipler

İnhalasyon yoluyla verilen birçok anestetiklerin insanda konvülsiyonlara yol açtıkları tespit edilmiştir. Flurotil, insanlarda bazı mental hastalıklarda konvülsif tedavi için kullanılır. Deney hayvanlarında flurotil klonik-tonik nöbet oluşturur ve antikonvülsanların etkilerinin araştırılmasında kullanılır¹⁶.

2.8.5. Status epileptikus modelleri

Epileptik aktivitenin 30 dakika veya daha uzun sürdüğü status epileptikusta⁶⁴, epilepsi nöbetleri art arda gelirler ve bu nöbetler sık sık tekrarlamaktadır. Status epileptikus hastaları nöbet esnasında şuurunu kaybeder. Yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan status epileptikusun⁶⁴ konvülsif ve konvülsif olmayan iki çeşidi vardır¹⁶.

Epileptik nöbetlere sebep olan NMDA, kainik asit, flurotil, bikukulin ve PTZ gibi kimyasal maddeler yüksek dozda verildiklerinde kemirgenlerde status epileptikusa neden olur. Bununla birlikte birçok uygulama ile status epileptikus süreci oluşturmak mümkündür¹⁶.

2.8.5.1. Lityum-pilokarpin modeli

Temporal lob epilepsi modeli olarak kullanılan ve status epileptikusun en çok bilinen modelidir. Bu modelde önce intraperitoneal olarak lityum klorid(100 mg/kg,) uygulanır ertesi günü deri altına pilokarpin(25 mg/kg) verilir. Bundan yaklaşık yarım saat sonra generalize klonik veya tonik –klonik epileptik nöbetler başlar ve eğer antikonvülsan verilmez ise ölüncüye kadar nöbetler devam eder. İktal dönemde EEG kaydında hipokampusta yüksek amplitütlü hızlı aktivite kaydedilir⁶¹.

2.8.5.2. Kobalt-homosistein modeli

Bu modelde hayvan kafatasına açılan delikten dura üzerine 25 mg kadar toz kobalt konur. Fokal kobalt status epileptikus oluşturmaktadır. Beş günlük bir iyileşme süresinden sonra intraperitoneal olarak homosistein tiolaktan verilir. Bu uygulama akabinde 30 dakika sonra ilk nöbet, ilk nöbetten 8 dakika sonra ikinci nöbet gözlenir. İkinci nöbetten sonra her 5-10 dakikada bir nöbet oluşur. Fenitoin, fenobarbital veya benzodiazepinler homosistein uygulaması sonrasında verilirse nöbetler sona erebilir¹⁶.

2.8.5.3. Elektriksel modeller

Kimyasal nöbetlere göre daha zaman alıcı fakat yabancı kimyasal maddelerin deney ortamına verilmemesi nedeni ile üstün özelliklere sahip elektriksel modellerle status epileptikus oluşturulabilir.

Elektriksel model oluştururken sıçanda hipokampusun fimbria bölgesine katar 20 Hz, katar süresi 10 sn, katarlar arası aralık 30 sn olan 0,3 ms süreli monofazik kara-dalga uyarılardan ibaret katarlar verilir. Hipokampusun CA3 bölgesinden en büyük sinaptik cevabı alınca kadar akım şiddeti artırılır¹⁶.

2.9. Beyin Korteksi

2.9.1. Beyin Korteksinin Özellikleri

Kabuk olarak da adlandırılan ve insan beyninin en büyük bölümünü oluşturan korteks beynin yüksek fonksiyonları ile ilişkilidir. İnsan beynini diğer omurgalıların beyninden ayıran en önemli fark korteksin aşırı ölçüde geniş olmasıdır. Aşırı girintili çıkıntılı olması yüzey alanı artırır. Korteksin yüzey alanı 2.500 cm², kalınlığı 2-4 mm ve hacmi 600 cm³ kadardır⁶⁵. Beyin korteksi; frontal lop, parietal lop, oksipital lop ve temporal

lop olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır⁶⁶ İnsanda beyin korteksinin işlevsel bölümü beyin kıvrımlarının yüzeyini örten ince bir nöron katmanıdır⁶³.

Beyin korteksinde hücreler tabakalar şeklinde dağılmışlardır. Anatomistler beyin korteksinin, kortekste bulunan tabaka sayısına ve korteksin embriyolojik orijinine göre arşikorteks, paleokorteks ve neokorteks olmak üzere üç bölgeye ayırmışlardır⁶⁵.

Bir memeli beynine dışarıdan bakıldığında görülen korteks bölgelerine neokorteks adı verilir. Neokorteks altı tabakadan meydana gelir. Bu katmanlar dıştan içe doğru sırası ile; moleküler, dış granüler, dış piramidal, iç granüler, ganglionik, ve fusiform tabakalarıdır ve bu tabakaların içerdikleri hücre grupları yer yer değişir. Tüm beyin yüzeyine bakıldığında 5 tür mimari yapı gözlenir. Bu yapılar; agranüler, frontal, parietal, granüler ve polar yapılardır⁶³.

2.9.2. Beyin Korteksinde Bulunan Hücre Grupları

Beyin korteksinde bulunan hücreler, gövde yapıları ve şekillerine, dentritlerinin uzunluk ve dağılımına, uzantılarının farklı dallanma ve sonlanmalarına göre farklı çeşitlerde bulunur. Çok farklı hücre çeşidi içermesine rağmen kortekste bulunan hücreleri yıldızlı hücreler (stellate hücreler) ve piramidal hücreler (pyramidal hücreler) olmak üzere iki sınıfa ayırmak mümkündür⁶⁷⁶⁸. Beyinde en sık görülen nöron tipi, kortikal yüzeye kadar ulaşabilen yoğun dikey dentritik dallanmaları bulunduran piramidal hücrelerdir⁶⁹.

Piramidal hücrelerin hücre gövdesi görünümü piramit şeklindedir. Bu nedenle bu hücreler piramidal hücreler olarak isimlendirilmiştir. Hücre gövdesindeki piramit şeklinin tepe kısmı korteks yüzeyine, tabanı ise alta doğru yerleşmiştir. Hücrenin aksonu taban kısmından çıkarak beynin ve omuriliğin çeşitli kısımlarına kadar uzanır. Beyin sapına ve omuriliğe kadar uzanan büyük piramidal hücrelerin aksonları motor korteksin V. tabakasında bulunur. Korteksin diğer bölgelerine giden daha küçük piramidal nöronların aksonları ise korteksin II. ve III. tabakalarında bulunur⁴⁴.

Piramidal hücrelerinde özel bir dendrit organizasyonu görülür. İki çeşit olan dendritlerin yatay olmaları tabana bağlı köşelerden çıkar ve hücreden ayrıldıktan sonra dallanırlar. Dikey dendritler ise hücrenin tepesinden çıkarak korteksin en üst tabakasına kadar uzanır ve yüzeye paralel dallar verir⁴⁴.

Piramidal hücrelerin bu özel organizasyonu nedeni ile çeşitli kaynaklardan beyin korteksine gelen impulslar, dendritlerin farklı yapılanması ile farklı bölgelere

ayrılılabilirler. Dendritlerde sinaptik akımları artıran yükseltici bölgeler bulunur. Bu sayede uzaklarda bulunan sinapslarda bile daha etkili olurlar. Piramidal nöronlar genel özellikleri bakımından ekstatatör hücrelerdir. Aminoasit nörotransmitterlerinden olan glutamik asit veya aspartik asidi serbestleterek piramidal hücrelerin etkili oldukları düşünölmektedir⁴⁴.

Gövdeleri yuvarlak veya oval olan küçük nöronlara yıldız hücreleri (stellate hücreler) adı verilir. Yıldız hücrelerinin aksonları korteksi terk etmez ve yakın çevrede bulunan nöronlarda sonlanır. Yıldız hücreleri korteksteki kolonların içinde gerekli olan bağlantıların kurulmasında görevlidir. Yıldız hücrelerinin, dendritleri dikine uzanan önemli bir çeşidi vardır. Dikenli yıldız hücrelerinin dikine uzanan dendritleri informasyonu direk olarak talamustaki nöronlardan alır ve bu enformasyon aksonu vasıtası ile diğör ara nöronlara veya piramidal hücrelere dağıtır. Görme korteksinde bulunan nöronlar da dikenli yıldız hücreleridir⁴⁴.

Yıldız hücreleri çeşitlilik gösterdiği gibi salgıladıkları transmitterler de çeşitlilik gösterirler. Aksonları dikine uzanan bir grup yıldız hücrelerinde ya vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) veya kolesistokinin (CCK) bulunur. Bu nörotransmitterler korteksteki nöronlar üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle VIP veya CCK salgılayan yıldız hücreleri uyarıcı ara nöronlardır⁴⁴.

Bazı yıldız hücrelerinde akson korteksin tabanına paralel olarak uzanır. Postsinaptik hücreyi kuşatarak içine alacak şekilde sinaps yapan bu hücreler sepet hücreleri adını alır. Sepet hücrelerinin akson uçlarında bol miktarda glutamik asit dekarboksilaz enzimi bulunur. Glutamik asit dekarboksilaz enzimi GABA'nın sentezinde görev alır. GABA aminoasit türevi inhibitör bir transmitterdir. GABA ürettikleri için sepet hücreleri duraklatıcı ara nöronlar kategorisine girer. Sepet hücrelerinin GABA salgılayıp inhibisyon meydana getirmesi sayesinde bir kolondaki hücreler diğör grubun etkilerinden korunur. Bu sayede her kolon izole bir şekilde bağımsız çalışma imkanı bulur⁴⁴.

2.9.3. Korteksteki Duraklatıcı Sinapslar

İlk kez E.G. Gray tarafından 1959 yılında beyin korteksinde bulunan sinapslar tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrıldı⁷⁰.

Genel olarak Tip I sinapsları dentritlerdeki dikenlerde bulunan ve uyarıcı olan sinapslardır. Uyarıcı olan tip I sinapslarına beyincikte Purkinje hücrelerinin dendritlerine ait dikenlerdeki sinapslar örnek verilebilir. Tip II sinapsları ise genel olarak duraklatıcı sinapslardır. Sepet hücrelerinin Purkinje hücresinin gövdesinde yaptığı sinapslar tip II sinapslara örnektir.

Genel olarak duraklatıcı sinapslar, uyarıcı sinapslara göre hücre gövdesine daha yakın bir biçimde konumlanmıştır. Bu sayede bir potansiyelin meydana gelmesi daha yakından ve etkili biçimde kontrol edilirken gerektiğinde baskılanabilmektedir.

Duraklatıcı sinapslar, beyin korteksinde karar mevkiinde yerleşmiş oldukça kuvvetli sinapslardır. Korteksteki duraklatıcı sinapsların etkisi, omurilik motor nöronları ile kıyaslandığında 10 ile 20 kat daha uzun süre baskılama gerçekleştiği görülür. Bundan da anlaşılmaktadır ki kortekste meydana gelen duraklatıcı potansiyellerin görevi genelde uyarıcı yolların etkisini nötrleştirmek ve belirli hücre gruplarını güçlü bir duraklatıcı baskısı altında tutmaktır⁴⁴.

2.9.4. Piramidal Hücrelerin Deşarj Özellikleri

Merkezi sinir sisteminde bulunan piramidal hücrelerinde -50 ile -70 mV arasında istirahat potansiyeli ve yaklaşık 100 mV kadar aksiyon potansiyeli görülür. Bu hücrelerin art potansiyelleri omurilik motor nöronlarından farklılık arzeder. Motor nöronlarda çok belirli hiperpolarize ard potansiyeller görülürken piramidal nöronların deşarj frekansı pek sınırlandırılmaz ve ancak çok küçük hiperpolarize ard potansiyeller gösterir. Piramidal nöronlar kısa ve yüksek frekanslı börtler şeklinde deşarj yaparlar. Bu farklı deşarj özellikleri sayesinde epileptik nöbetler oluşmaktadır⁴⁴.

2.9.5. Dendritlerde Bulunan Tetikleyici (trigger) Bölgeler

Hem beyin korteksindeki nöronlarda hem de omurilikte bulunan motor nöron aksonlarında tetikleyici (trigger) bölge denilen aksiyon potansiyeli oluşumuna elverişli iyon kanallarınca zengin bölgeler vardır. Omurilikte bulunan motor nöronlarda trigger bölgeleri aksonların ilk segmentinde ve tektir. Aksine beyin korteksindeki nöronlarda ise, akson ve dendritlerde yerleşmiş bir veya daha fazla tetikleyici bölge bulunur. A. Spencer ve E. Kandel 1961 yılında hipokampusun piramidal nöronlarından hücre içi kayıt almayı başardılar. Çalışmada hücre gövdesine uzak olan bölgelerden çabuk prepotansiyeller adı verilen küçük potansiyeller kaydedildi. R. Llinas ile C. Nicholson

beyincikte bulunan Purkinje hücrelerinin dendrit kısmında birçok tetikleyici bölgelerin bulunduğunu ve alınan kayıtlarda büyük potansiyellerin oluştuğunu gözlemlediler.

Büyük olan piramidal hücrelerde hücre içi kayıt almak kolay olduğundan motor korteks ve hipokampustaki piramidal hücrelerin özellikleri daha iyi bilinmekteydi. Doku dilimi hazırlama tekniklerinin gelişimine paralel olarak beyin çeşitli yerlerinden özellikle motor korteks ve hipokampustan doku dilimleri alarak in vitro ortamda çalışmalar yapıldı. Prince ve ark., hipokampusta bulunan piramidal hücrelerin dendritlerinden kayıt aldıklarında biri küçük fakat hızlı diğeri de büyük fakat yavaş potansiyeller elde ettiler⁷¹. Na⁺ kanalı inhibitörü olan tetradotoksin çabuk prepotansiyelleri, Ca⁺⁺ kanallarını bloklayan Mg⁺⁺ iyonları ise büyük ve yavaş potansiyelleri duraklatmaktadır¹⁶.

2.9.7. Glia Hücrelerinin Yeri ve Önemi

Beyin korteksinde nöron sayısının yaklaşık 10 katı kadar glia hücresi yer alır. Bu hücrelerin aksiyon potansiyeli oluşturmadığını Kuffler ve arkadaşları hücre içi kayıt metoduyla yaptıkları çalışmalar sonucu keşfetmişlerdir. Bu nedenle gliaların sinyal üretme ve haberleşmede rol oynamadıkları düşünülmektedir. Bununla birlikte nöronların aktivasyonu arttığında hücre dışına çıkan K⁺, glia hücreleri tarafından alınarak ekstraselüler ortamdaki K⁺ konsantrasyonu normal seviyede tutulur. Glia hücrelerinin ekstraselüler K⁺u tamponlamasının yanı sıra hücre dışı ortamdaki nörotransmitterleri ve toksinleri de aldığı düşünülmektedir¹⁶.

2.10. Sinaptik İletide Pre ve Post Sinaptik Olaylar

Sinapslardaki kimyasal iletiyi fizyolojik olarak presinaptik ve post sinaptik safha olarak inceleyebiliriz. Presinaptik safha nöron akson ucundan nörotransmitterlerin serbestlenmesini ifade ederken postsinaptik safha nörotransmitterden etkilenen ikinci hücrenin (sinir veya kas hücresi olabilir) membranındaki reseptörlerin etkileşmesi ve spesifik iyon kanallarının açılmasını ifade eder⁴⁴.

Presinaptik hücrenin getirdiği impuls postsinaptik hücrenin bazı iyon kanallarını ya daha geçirgen duruma getirir ya da K⁺ kanalı gibi daha az geçirgen hale dönüştürür. İyon kanallarının daha geçirgen hale gelmesi daha yaygın görülürken geçirgenliğin azalması daha azdır⁴⁴.

2.10.1. Postsinaptik Membranda İyon Geçirgenliğinin Artışı

İlk defa Eccles ve arkadaşları tarafından omurilik motor nöronları üzerinde yapılan çalışmalar ile merkezi sinir sistemindeki kimyasal sinapslarda meydana gelen iyon kanallarının daha geçirgen olması olayları araştırıldı⁴⁴.

Eccles ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar ile gerim refleksini meydana getiren sinaptik bağlantıyı çözümlədiler. Araştırmacılar quadriceps kasında bulunan kas içciklerini innerve eden Ia afferentlerini selektif olarak uyararak sinaptik eksitasyon ile sinaptik inhibisyonu araştırdılar⁴⁴.

Quadriseps kasını uyararak bu nöronlarda oluşan aksiyon potansiyeli, omuriliğin boynuzuna ulaşarak ilgili motornöronunda bir eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) doğurur. Daha sonra EPSP depolarizasyona sebep olarak motor nöronu uyarır. Şiddeti 1 mV kadar olan bu depolarizasyon tek başına motor nöronu deşarj eşliğine ulaştıramaz.

Eğer quadrisepsin antagonisti olan bisepsin gerim reseptörüne ait nöron uyarılırsa, motor nörondan bu kez EPSP değil, inhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP) adı verilen duraklatıcı ve hiperpolarize edici özellikte küçük bir potansiyel kaydedilir. Burada quadriseps yolu monosinaptik iken antagonisti olan biseps yolu iki sinapslıdır⁴⁴.

EPSP'lerin şiddeti büyük ise aksiyon potansiyelinin meydana gelmesine sebep olurlar. Tersisi durumda yani IPSP'lerin büyüklükleri fazla olursa membran potansiyelini eşik seviyeden uzaklaştırırlar ve bu hücrelerin aksiyon potansiyeli üretmelerini baskı altında tutarlar.

EPSP'ler motor nöronların membran potansiyellerini azaltarak, IPSP'ler membran potansiyelinin eşik seviyeye ulaşmasını önleyerek; eksitatör girişlerin etkisini azaltacak yönde etki ederler. IPSP'lerin nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşturmalarını baskı altında tutmaları (inhibisyonun heykeltraşlık (sculpturing) rolü) impuls aktivitesi biçimini tayin eder⁴⁴.

2.10.2. İnhibitör Postsinaptik Potansiyeller

Eccles ve arkadaşları IPSP'in aksonun başlangıç segmentinde membran potansiyelinin eşik değere ulaşmasını önleyerek (membran potansiyelini artırarak yani hiperpolarizasyona sebep olarak) inhibisyona sebep olduklarını buldular.

Hem hiperpolarizasyona sebep olmaları hem de eksitatör sinapslar tarafından meydana getirilen sinaptik etkileri azaltmaları IPSP'in etki mekanizmalarıdır.

Transmitterler postsinaptik membrana bağlandıklarında membranda Cl^- ve K^+ iyonları geçirgenliği hızla artar. Bir sinir hücresinde Cl^- iyonu denge potansiyeli (E_{Cl^-}) -70 mV; K^+ iyonu denge potansiyeli (E_{K^+}) ise -80 mV civarındadır. Sinir hücrelerinin çoğunda bu iyonların her birinin denge potansiyeli istirahat potansiyelinden (-65 mV kadar) daha negatiftir. Ayrıca sinir hücrelerinde denge potansiyeli eşik potansiyelden (-45 mV) daha negatiftir⁴⁴.

Motor nöronlarda inhibitör transmitter, presinaptik hücrenin hem K^+ hemde Cl^- a olan geçirgenliği arttırabildiği gibi, beyin korteksinin ve hipokampusun birçok hücresinde inhibitör transmitter sadece Cl^- kanallarının ya da sadece K^+ kanalları geçirgenliğini arttırmaktadır. Hücre dışında yüksek konsantrasyonda Cl^- iyonları bulunduğundan Cl^- kanallarının açılması ile Cl^- iyonları hücre içine geçer. Hücreye giren Cl^- iyonları ile çıkan K^+ iyonları eşittir. Dolayısı ile transmitterlerin iyon kapılarını açması ile hücre içindeki negatif iyon konsantrasyonu gittikçe yükselir ve hiperpolarizasyon gerçekleşir⁴⁴.

K^+ ve Cl^- iyonlarına hiperpolarizasyon ile ortaya çıkan bir IPSP ya IPSP membran iletkenliğini artırarak EPSP'nin etkisini azaltır (inhibisyonun kısa devre etkisi) ya da membran polarizasyonunu artırarak membran potansiyelini eşik değerden uzaklaştırır. Aksiyon potansiyeli tarafından yönetilen K^+ kanalları ile inhibitör sinaptik etki tarafından aktive edilen K^+ kanalları arasındaki önemli bir fark da K^+ ve Cl^- kanallarının açılması membran voltajına bağlı olmamasıdır. Bu sayede membran potansiyelindeki bir değişme transmitter tarafından açılan K^+ ve Cl^- kanallarının sayısını değiştirmez.

Aksiyon potansiyeli tarafından aktive edilen voltaj kapılı K^+ kanalları ile transmitter kapılı K^+ kanallarının farmakolojileri de farklıdır. Tetraetilamonyum transmitter kapılı kanalları etkilemezken voltaj kapılı potasyum kanallarını selektif olarak bloklar⁴⁴.

2.10.3. Eksitatör Postsinaptik Potansiyeller

Yaptıkları araştırmalar sonucu Eccles ve arkadaşları, eksitatör postsinaptik potansiyelin hem sodyuma hemde potasyuma geçirgen olan transmitter kapılı iyon kanallarının açılması sonucu meydana geldiğini keşfettiler.

EPSP'nin iyonik temeli voltaj kıskacı metodu ile araştırılmıştır. Membran potansiyelinin değerini değiştirerek EPSP'nin büyüklüğü ve polaritesini ölçmek EPSP'nin iyonik temeli hakkında önemli bilgiler verir. EPSP'nin büyüklüğü sinaptik akımın büyüklüğü ile doğru, membranın iletkenliği ile ters orantılıdır⁴⁴.

Uyarıcı taransmitterlerin etkisiyle açılan kanallar voltaja bağımlı olmadığından açılan kanalların sayısı sadece transmitterlerin konsantrasyonuna bağlıdır. Membran potansiyelinin değişmesi açılan kanal sayısını etkilemediği için EPSP amplitüdündeki değişimler esasta sinaptik akımdaki değişmelerle ilgilidir.

Voltaj kapılı iyon kanalları ile transmitter kapılı kanallar arasında önemli farklar vardır. İki potansiyelde rol alan iyon kanallarının farklı oluşundan dolayı aksiyon potansiyeli meydana gelirken kanal geçirgenlikleri sıra ile (önce Na^+ sonra K^+ geçirgenliği artar) transmitter kapılı kanallarda her iki iyonun geçişi aynı anda gerçekleşir⁴⁴.

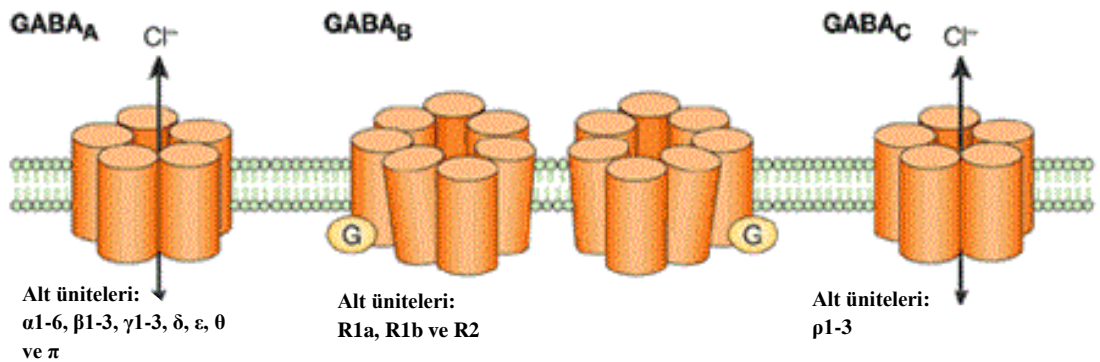
Aksiyon potansiyeli meydana gelirken membranın depolarizasyonu iki kanal (Na^+ diğeri de K^+ kanalı) sinaptik potansiyeli meydana gelirken hem sodyumu hemde potasyumu aynı ölçüde geçiren özel ve tek bir çeşit kanal kullanılır⁴⁴.

Aksiyon potansiyelinden sorumlu olan Na^+ ve K^+ kanalları voltaj bağımlı kanallardır. Dolayısı ile depolarizasyonla açılır hiperpolarizasyonla kapanırlar. Sinaptik potansiyellerden sorumlu kanallar ise transmitter kapılıdır. Dolayısı ile spesifik transmitterin konsantrasyonu artınca kanal sayısı da artar. Yani transmitter tarafından meydana getirilen depolarizasyon daha fazla kanalın açılmasına sebep olmaz.

Aksiyon potansiyelinin aktiflediği voltaj kapılı Na^+ kanalları tetrodotoksin ile bloklanabilirken transmitter kapılı kanallarda tetrodotoksin Na^+ geçişini etkilemez⁴⁴.

2.10.4. GABA reseptörleri

Glutamik asit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla glutamattan sentezlenen GABA, beyindeki esas inhibitör nörotransmitterdir. Sinaps boşluğuna bırakılan bu inhibitör presinaptik nöron ve glia hücreleri tarafından geri alınır. Nöron membranlarında iyon kanalı içeren GABA_A ve GABA_C reseptörleri ile G proteini ile bağlantılı GABA_B gibi çeşitleri bulunur⁷².



Şekil 2.1. GABA_A , GABA_B ve GABA_C reseptörlerinin yapısı

GABA_A reseptörleri 5 alt birimden oluşmuş, merkezinde bir kanal yer alan hücre membranına gömülmüş büyük proteinlerdir. GABA_A reseptöründeki her bir alt birim sadece özel moleküllerle etkileşir. GABA ve GABA benzeri transmitterler reseptöre tutunup onu aktifleştirdiğinde kanal geçici olarak açılır ve hücre dışından hücre içine Cl⁻ gibi negatif yüklü iyonların geçmesine izin verir. Cl⁻ gibi negatif yüklü iyonlar hücreyi hiperpolarize ederek hücrenin daha zor uyarılabilir hale gelmesine neden olur⁷². GABA_A reseptörlerinin hem presinaptik hem de postsinaptik yapılarında bulunan GABA_B reseptörleri postsinaptik K⁺ çıkışını düzenlerken presinaptik Ca²⁺ akışını inhibe eder.

GABA_C reseptörü ise GABA_A ya göre elektrofizyolojik olarak daha yüksek bir duyarlılığa ve klor kapılı iyon kanalına sahiptir. GABA_C farmakolojik olarak da GABA_A ve GABA_B'den farklıdır⁷².

2.11. Kan- Beyin Bariyeri İşlevi ve Epilepsi

Kan beyin bariyerinin (KBB) görevi nöronal iç dengenin sağlanmasıdır. Beyin ekstrasellüler sıvısının bileşimi son derece sabittir. İyon, pH, nörotransmitter ve protein bakımından kararlı bir ortam oluşturan KBB, nöronların çalışmasını mümkün kılar ve onları kandaki madde değişimlerinden korur. Postrema alan, pineal bez, nörohipofiz, hipotalamusun bir bölümü ve koroid pleksus gibi bazı beyin bölgelerinde KBB bulunmaz. KBB beyin kapiller endotel hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel özellikleri ile sağlanır. Beynin kapiller endotel hücreleri; birbirleri arasındaki sıkı bağlantılar, bazal membranlarının sürekliliği, astrosit ayakları ile oluşturulan ikincil savunma hattı ve enzimatik bariyer içerikleri nedeni ile bariyer görevi görmektedirler⁷³.

KBB pasif difüzyon, aktif difüzyon, aktif taşıma ve pinositoz gibi yollarla ile madde taşınması gerçekleştirir. Beyin dokusunun 1 gramında beyin dokusunun kapiller yüzeyi ortalama 240 cm² olduğundan kandan beyine su, üre ve gazların (CO₂, O₂, N₂O, Ksenon, volantil anestetikler) geçişi difüzyon yoluyla olur. Beyine difüzyonla alınan en önemli madde sudur ve suyun alımını sınırlayan beyin kan akımının hızıdır. Beyin kan akım hızı ise otonom sinir sistemi, aktif nöronlardan salgılanan nörotransmitterler ve nöronal boşalmayı izleyen H⁺ ve K⁺ iyon konsantrasyonu değişiklikleri ile düzenlenir⁷³.

Kanda bulunan endojen taşıyıcı sistemler sayesinde KBB; glukoz, aminoasit, keton cisimcikleri, küçük moleküllü vitamin ve besinlerin çift yönlü dolaşımını gerçekleştirir.

İnsulin, transferin, I-GF gibi moleküllerin kapiller endotelinde reseptörleri vardır ve reseptör aracılı taşıma sistemi sayesinde çift yönlü geçişleri gerçekleştirebilmektedir.

Aktif dış taşıyıcı sistem denilen mekanizma ile P-glikoprotein gibi maddeler beyinden küçük moleküllü maddelerin kana pompalanmasını sağlarken bazı maddelerin, kandan beyine geçişini sınırlar⁷³.

Serebral damarlardaki Na-K pompası beyin ekstrasellüler sıvıdaki iyonların sabit konsantrasyonda tutulmasını sağlar.

Serebrovasküler geçirgenlik bazı mediatörlerin etkisi ile artabilir. Kinin, bradikinin gibi maddelerin geçişleri; histamin, serotonin gibi vazoaaktif mediatörler aracılığı ile artmaktadır. Sinir sistemi hastalıklarının tedavisini doğru olarak yapabilmek için, kan-beyin bariyerinin ilaçlara geçirgenliğini bilmek gerekir. Çünkü bazı kimyasallar (penisilin) bariyerden çok az geçse de bazı kimyasalların (sulfadiazin) tamamı bariyeri geçerek beyne ulaşır. KBB koruma görevi yanında, ilaç alımını ve biyoyararlanımını etkiler⁷³.

Beyin endotel hücrelerinde yer alan transferrin reseptörleri ve P-glikoprotein gibi spesifik taşıyıcılar down-regülasyon ve up-regülasyon işlevi de görmektedirler. Dirençli temporal lob epilepsilerinde P-glikoprotein aktivitesinin arttığı görülmüştür⁷³.

Kimyasal ilaçlarla ya da elektriksel uyarılarla oluşturulan nöbetlerde KBB'nin makromoleküllere geçirgenliğinin arttığı, görülmüştür. Konvulsan maddenin çeşidine göre KBB'de özel bir örüntü gösterir. Maddelerin etki mekanizmaları birbirinden farklı olduğundan konvulsan maddelerle oluşturulan nöbetlerin hemen hepsinde K-BB yıkımı bölgesel olarak farklılıklar göstermektedir. Mesela pentilenetetrazol ile oluşturulan nöbetlerde talamus, hipotalamus ve orta beyin gibi merkezi bölgelerde ve serebellar kortekste KBB yıkımı olduğu rapor edilmiştir. Konvulsif nöbet aktivitesi sırasında kan basıncı metabolizma artışı otonöregülasyonun kaybolması gibi olaylar neticesinde KBB seçici geçirgenliği kaybolur. Epileptik nöbetlerin kesilmesinden sonra 1 saat içinde KBB seçici geçirgenliği normale döner. Yani KBB bariyer değişikliği geri dönüşümlüdür⁷³.

2.12. EEG , ECoG ve Beyin Dalgaları

Caton'un 1875 yılında tavşan beyninden spontan dalgaları kaydetmesi ile beyin spontan ve sürekli bir aktivite gösterdiği keşfedildi²¹. Hassas galvanometreler kullanarak insanda saçlı deriden beyin spontan aktivitesini yazdırmayı başaran Berger ise insan EEG'si ile ilgili ilk önemli çalışmalar yaparak bazı hastalıklarda EEG'nin değiştiğini ileri sürdü⁷⁴.

Nöron topluluklarının davranışlarını kaydedip gözlemek için, tek bir hücre için mikroelektrotlar, çoklu hücre grupları için makroelektrotlar kullanılarak kayıtlar alınır. Cerrahi operasyon esnasında beyin korteksinin yüzeyinden makroelektrotlarla alınan kayıtlara elektrokortikogram (ECoG) denir. Kafatasının üzerinden, saçlı deriden kaydedilen beyin dalgalarına da elektroensefalogram (EEG) adı verilir. Bu kayıt almanın temelini çeşitli şartlar altında sinir hücrelerinde meydana gelen ve hücre dışı alana yayılan iyon akımı değişimleri oluşturur. Binlerce hücreye ait iyon akımının toplamı bir potansiyel oluşturur ve bu potansiyeller kaydedilir. Elde edilen kayıtlar nörolojik hastalıkların teşhisinde, fizyolojik ve fizyopatolojik olaylar üzerinde araştırmalarda kullanılabilir. EEG yaygın ve etkin olarak kullanılmakta, epilepsi tanısı ve tedavinin yönlendirilmesinde önemini korumaktadır. Özellikle epilepsiyi taklit edebilen paroksizmal olaylar ile epilepsi arasındaki farkın anlaşılmasında en önemli göstergedir^{75, 16}.

EEG ile iki şekilde kayıt alınabilir. Bunlardan birincisi kortikal bir alan ile vücudun farklı bir bölgesi (genelde kulak memesi) arasındaki potansiyel farkı ölçen unipolar kayıt, diğeri ise iki kortikal alan arasındaki potansiyelin ölçülmesini sağlayan bipolar kayıttır⁶⁹.

EEG'yi kaydetmek için iki tip elektrot kullanılır. Aktif elektrot kayıt alınacak aktif alana yerleştirilir. Referans elektrot (toprak elektrot), aktif elektrottan uzak ve potansiyeli sıfır olarak kabul edilen bir alana yerleştirilir¹⁶.

Kaydedici elektrotlar genellikle belli bir şemaya göre frontal, parietal, oksipital veya temporal lobların üzerinde kafatasına yerleştirilir⁴⁹. Epileptik nöbetlerin limbik sistemle ilgili olduğu tahmin edilen durumlarda nazofaringeal veya sfenoidal elektrotlar kullanılarak medyal temporal lobdaki aktivitenin kaydı alınır. 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 gösterir¹⁶.

Yapılarına göre EEG dalgalarında diken ve dalga diye iki ayrı yapı ayırt edilir. Dikenin süresi 1/12 saniye veya daha azdır. Dalgalar ise, iki farklı şekilde olabilir. Süresi 1/8 saniyeden fazla olan yavaş dalga (teta ve delta gibi); ve süresi 1/12 saniye ile 1/5 saniye arasında olan keskin dalga. Bir dikenin bir dalga takip edebileceği gibi (diken-dalga ikilisi), yan yana birden fazla dikenden sonra bir dalga gelebilir. Üç fazlı dalgalar ile akut beyin hasarında görülen periyodik lateral deşarjlar EEG'nin diğer tipik elemanlarındanlardır.

EEG dalgalarının hem frekansı hem de yüksekliği oldukça karmaşık bir yapı gösterir ve çeşitli şartlarda değişebilir. Örneğin, istirahat esnasında baskın EEG ritminin frekansı yaşa göre değişir. Bununla birlikte dalgaların sıklıklarına (frekans) ve genliklerine (dalga yüksekliği) göre beş temel dalga grubuna ayrılmaktadır^{76,77,78}(Tablo 4).

Tablo 2.4 Beyinden kaydedilen EEG'lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandı.

Dalga Adı	Frekans (Hz)	Genlik (μ V)
Alfa	8-13	2-10
Beta	13-30	1-5
Delta	0.5-4	20-200
Teta	4-8	5-100
Gama	35-50	200-800

2.12.1. Alfa Dalgaları

Bütün memelilerde birbirlerine çok benzeyen alfa dalgaları normal bir fertte, sessiz ve sakin bir odada gözler kapalı, zihnen ve bedenen tam istirahat ederken kayıt edilen dalgalardır. Alfa ritmi EEG de 8-13 Hz sıklık ve 2-10 μ V luk bir genlikte kalıplar oluşturur⁶⁹. Parietal ve özellikle oksipital bölgede daha belirgindir, fakat uykuda kaybolur. Baskın hemisferde dalga genliği daha yüksektir. Alfa dalgaları görme korteksinin IV. ve V. tabakadaki piramidal nöronlar tarafından meydana getirilmektedir. Uyku sırasında gözlenen uyku içicikleri de yine alfa aralığına (7-13 Hz) denk düşen dalgalar olup, genlikleri daha yüksektir. Alfa bandının oluşumunda, beyin sapı, önbeyin ve talamusun çeşitli bölgeleri karmaşık bir işbirliği içindedir⁷⁸.

2.12.2. Beta Dalgaları

Frontal bölgede daha belirgin olan beta dalgaları 13-30 Hz dalga frekansına ve düşük genliğe sahiptirler. Beta dalgaları dikkat birşeye odaklandığında alfa ritminin bozulması ile oluşur⁶⁹. Beta dalgaları, uyanınların varlığında ve aşırı zihin aktivitesi olduğunda daha yoğundur.

2.12.3. Teta Dalgaları

Frekans 4-7 Hz ve genliği 20-100 µV arasında olan yavaş dalgalardır. Sağlıklı erişkin bireylerde uyanık durumda görülmez iken çocuklarda görülmesi normaldir. Fokal korteks altı lezyonların varlığında, metabolik ensefalopatide, orta düzlemin derinliklerinde lezyon olduğunda ve sıklıkla hidrosefalide görülürler. Ayrıca, uyuklama, sevinç ve keder gibi durumlarda genç erişkinlerde teta dalgaları yazdırılabilir¹⁶.

2.12.4. Delta dalgaları

EEG frekansı en az 0,5-4 Hz amplitüdü en fazla 20-200 µV olan dalgalarıdır⁷². Doğumdan bir yaşına kadar çocuklarda görülen ve uykunun 3. ve 4. safhalarında dominant olan ritimdir. Korteks altı lezyonların varlığında, yaygın lezyonlar olduğunda, metabolik ensefalide ve hidrosefalide görülür. Erişkinde frontal bölgede, çocuklarda ise oksipital bölgede daha belirgindir¹⁶.

2.12.5. Gama dalgaları

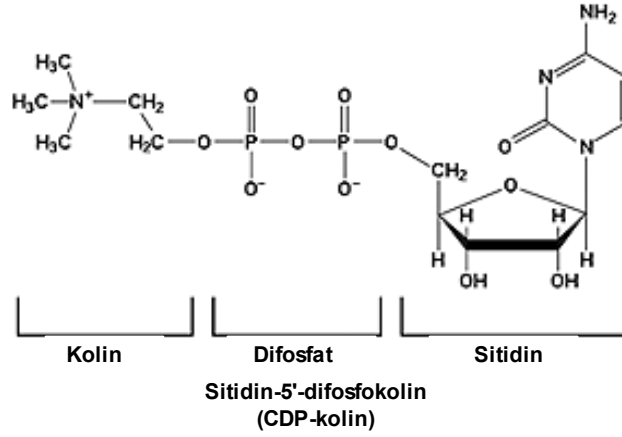
EEG kayıtlarında frekansı 30-80 Hz arasında yer alan dalgalar gama dalgaları olarak adlandırılır⁶⁹. Özellikle insanda yapılan deneyler, 40 Hz'lik aktivitenin bilişsel işlevlerde ve duysal bilginin entegrasyonunda önemli olduğunu ortaya koymuştur. Uyanmış ve dikkatini bir noktaya odaklamış erişkinlerde gama ritmi kolayca görülür. Bununla birlikte üst düzey zihinsel faaliyetlere eşlik eden gama salınımları hayvanlarda da gözlenmektedir⁷⁹.

Gama dalgaları deney hayvanlarında dikkat, dikkate bağlı hareketsizlik, odaklı uyanıklık, duysal algılama ve paradoksik uyku ile ilişkilidir⁸⁰. Deney hayvanı anesteziye alındığında gama dalgaları büyük oranda ortadan kaybolmaktadır⁸¹. Gama ritmi genel olarak beyin sapı–talamokortikal kolinerjik yollar ve bazal önbeyin kolinerjik yolları ile düzenlenir⁷⁸.

2.13. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri

2.13.1. CDP-Kolin

CDP-kolin yapısı itibari ile nükleotide benzeyen, vücutta endojen olarak üretilen ve hücre metabolizmasında önemli rol oynayan bir moleküldür (Şekil-2.2). Dışardan verildiğinde çeşitli fizyolojik ve farmakolojik etkiler oluşturabilen CDP-kolin üzerine birçok deneysel çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Sitikolin, CDP-kolin'in uluslararası alanda önerilen tescil edilmemiş ismidir ve çeşitli ülkelerde 50'den fazla ticari isim altında piyasaya sunulmaktadır¹⁴.

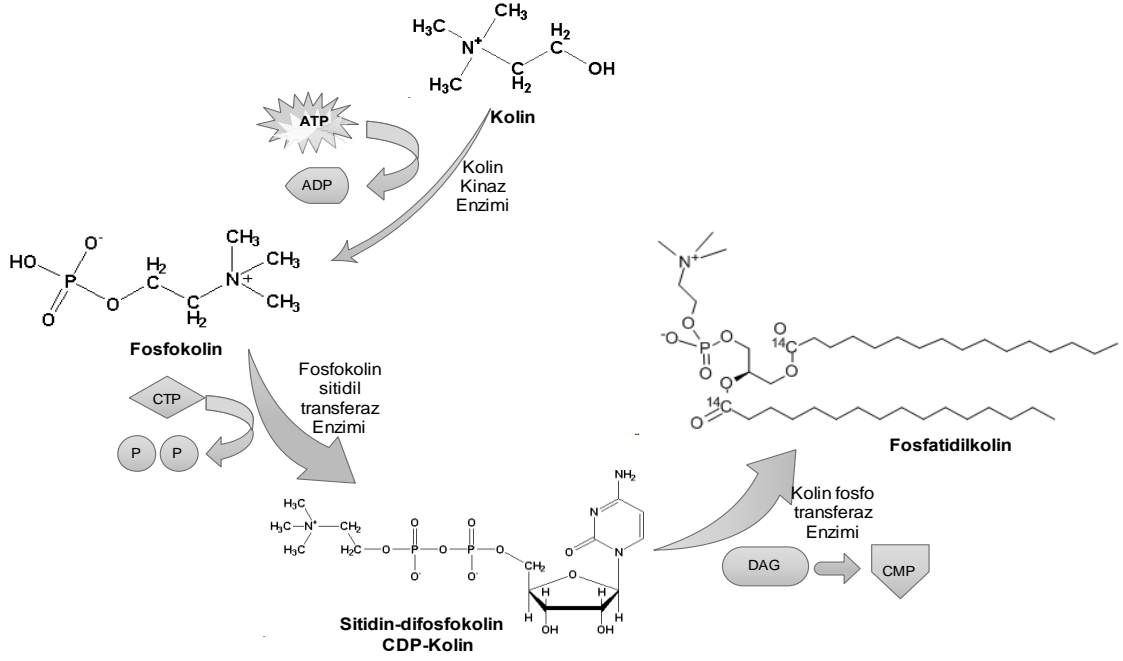


Şekil 2.2: CDP-kolin'in molekül yapısı

2.13.1.1. CDP-Kolin'in Yapısı ve Sentezi

CDP-kolin (Sitidin-5'-difosfat kolin, sitikolin) molekül ağırlığı 488,33 gram/mol olan polar bir bileşiktir. Kaba formülü $C_{14}H_{27}N_4O_{11}P_2$ olan CDP-kolin'in monosodyum tuzu, suda oldukça yüksek çözünürlüğe sahip, beyaz ve kristalize bir moleküldür⁸².

CDP-kolin 1956 yılında Kennedy ve Weiss tarafından tanımlanan "Kennedy yolağı"nın bir ara ürünüdür. Kennedy yolağı kolinden fosfatidilkolin yapımını açıklar. Kennedy yolağı, fosfatidilkolin sentezinin büyük kısmından sorumlu bir yoldur. Membran fosfolipidlerinden fosfatidilkolinin sentezi üç temel basamaktan meydana gelir (Şekil 2.3).

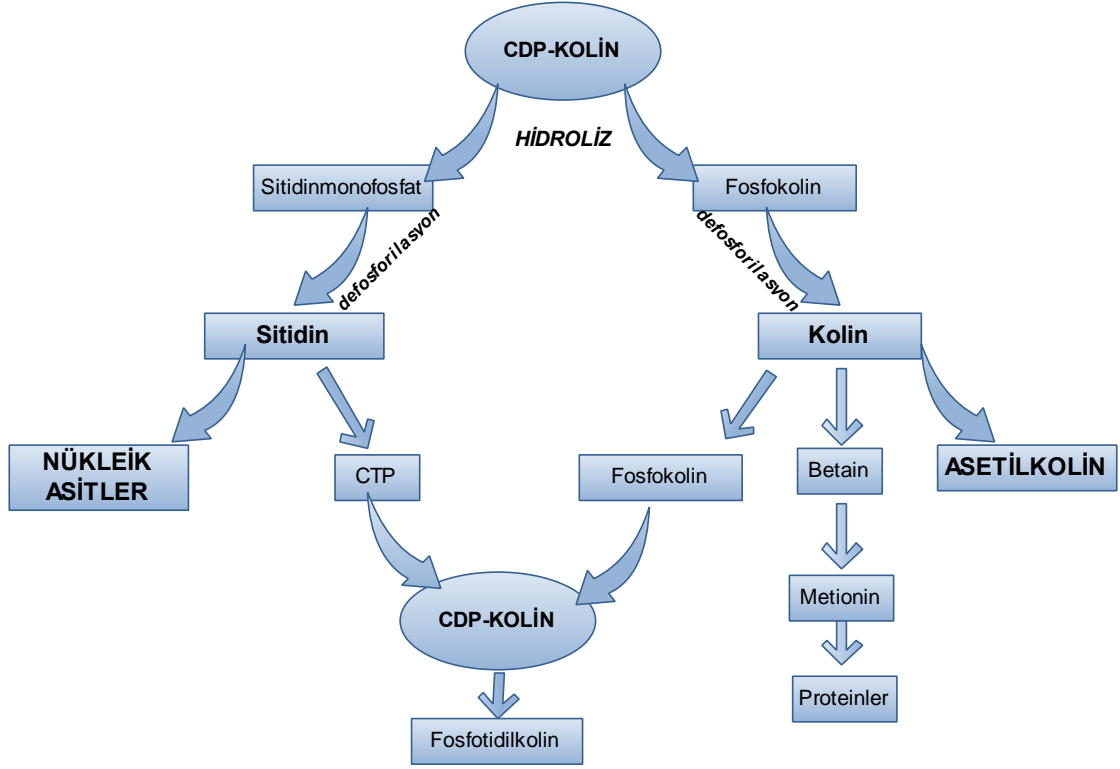


Şekil 2.3: Kennedy yoluğı aracılığı ile CDP-kolin sentezi: CTP: Sitidintrifosfat, ATP: Adenozin trifosfat, ADP: Adenozin difosfat, P: Fosfat grubu, DAG: Diaçilgliserol, CMP: Sitidinmonofosfat ⁸³

Birinci basamakta kolin kinaz enzimi, kolini fosforile ederek fosfokoline (Fk) dönüştürür. İkinci basamakta CTP-fosfokolin sitidil transferaz (CCT) enzimi Fk ile sitidin-5'-trifosfat (CTP)'ı CDP-kolin'e dönüştürür. Üçüncü ve son basamak ise 1,2-diaçilgliserol kolin fosfotransferaz enzimi vasıtası ile CDP-kolin'in fosfokolin grubu olan sitidindifosfokolin, diaçilgliserole aktarılarak fosfatidilkolin sentezi gerçekleşir. Bu nedenle çeşitli tedavilerle CDP-kolin veya kolin, sitidin, orotik asit gibi ön maddelerin verilmesi ile CDP-kolin miktarı arttırıldığında fosfatidilkolin sentezinde artış görülür ve bu artış hücre membranlarının onarılmasını veya yenilenmesinin hızlandırılabilmesini mümkün kılar ^{82 83}.

2.13.1.2. CDP-Kolin'in Metabolizması

Endojen olarak vücutta üretilen veya dışardan canlı bünyesine alınan CDP-kolin, hücre membranında yer alan fosfodiesterazlar sayesinde sitidinmonofosfat ve fosfokoline dönüştürülür. Bu moleküller de defosforilasyonla sitidin ve kolin oluşturur. Membrandan alınan sitidin ve kolin, hücre içerisinde hem kendilerine ait etkileri gösterir hem de CDP-kolin sentezinde kullanılabilir.(Şekil 2.4)



Şekil 2.4: CDP-kolin'in metabolizması¹⁴

Sitidin bir pirimidin nükleozidir. Bu nedenle hücre içerisinde nükleik asit sentezinde görev alır. Bununla birlikte proteinlerin yapısında katılım gibi doğrudan, membran fosfatidilkolin yapısına kolin katılımını arttırmak gibi dolaylı metabolik faaliyetleri vardır.

Kolin'in metabolik faaliyetleri daha da fazladır. Nitekim

- fosfatidilkolin, sfingomyelin ve plazmalojenlerin polar alt birimini oluşturmak
- betain üzerinden metiyonin sentezine katkıda bulunmak
- nörotransmitter asetilkolin sentezine katılmak gibi biyokimyasal görevleri vardır^{82 83}.

2.13.1.3. Dışarıdan Verilen CDP-Kolin'in Periferik Dokularda ve Beyin

Dokusundaki Dağılımı

Oral yolla verilen CDP-kolin'in molekül yapısı nedeniyle değişikliğe uğramadan absorbe edilmesi zordur. Bu nedenle CDP-kolin oral yolla verildikten hemen sonra hızlı bir şekilde aktif metabolitleri olan kolin ve sitidine dönüşür.

Araştırmalar oral yolla verilen CDP-kolin'in midede çok da değişikliğe uğramadığını ama hızlı bir şekilde intestinal mukozada kolin ve sitidin fraksiyonlarına ayrıldığını göstermektedir. Yapılan çalışmalar oral yoldan verilen CDP-kolin'in biyoyararlanımının çok yüksek (%95) olduğu ayrıca verilen dozun %1'inden daha azı gaitada saptandığını göstermiştir⁸²⁻⁸³. Çalışmalar, oral yolla CDP-kolin uygulanmasını takiben, sıçanlarda plazma kolin ve sitidin düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı gösterirken, insanlarda plazma kolin ve üridin düzeylerini arttırdığı göstermiştir⁸²⁻⁸³.

Araştırmalar, moleköl büyüklüğü ve polar yapı arzemesi dolayısıyla CDP-kolin'in beyine geçişinin zor olduğunu, normal şartlarda verilen total dozun yaklaşık olarak %0.25'inin beyin dokusuna geçebildiğini göstermiştir. Beyin CDP-kolin alımı düşük olsa da CDP-kolin'in metabolitleri olan kolin ve sitidini alabilmekte ve değişik metabolizmalarda kullanabilmektedir. Bu metabolizmalardan biri de beyinde endojen olarak CDP-kolin sentezlenmesidir. Yapılan tetkikler neticesinde CDP- kolin uygulaması sonrası hücre membranlarında kolinerjik nöronlarda ve Purkinje hücrelerinin subsellüler membranlarında yoğun bir şekilde CDP-kolin toplandığı görölmüştür. Neticede CDP-kolin, sinir hücrelerinde sitidin ve kolin olarak alınıp daha sonra hücre içinde tekrar CDP- kolin ve diğer moleküllerin sentezinde kullanıldığını anlaşılmaktadır⁸²⁻⁸³.

Sıçanlarda, intravenöz olarak tek doz (50 mg/kg) CDP-kolin verilmesi ile birlikte ilk 5 dakikada plazmada CDP-kolin tespit edilirken daha sonra tesbit edilemeyecek düzeye inmekte, aynı zaman içerisinde sitidin ve kolin hızla artmakta ve 1 saat boyunca yüksek düzeylerde kalmaktadır¹⁴.

Yapılan çalışmalarda değişik dozlarda (50, 100, 250 ve 500 mg/kg), intravenöz yolla verilen CDP-kolin sonrası plazma kolin düzeylerinde 20-30 kat artışlar görüldüğü 2. dakikadan itibaren 15-20 dakika boyunca anlamlı olarak yüksek seyrettiği. 20. dakikadan itibaren azalarak 60. dakikanın sonunda normal düzeylere indiği tespit edilmiştir¹⁴.

Yapılan çalışmalar sıçanlara oral yolla değişik dozlarda CDP-kolin (100, 250 ve 500 mg/kg) verilmesi sonrasında plazma kolin düzeylerinde 1-2 saat içinde anlamlı artışlar olduğunu ve bu artışların 6-8 saate kadar azalarak devam ettiğini göstermiştir. İnsanlarda da intravenöz veya oral yolla CDP-kolin verilmesi sonrasında plazma kolin düzeyleri arttığı gözlenmiştir¹⁴.

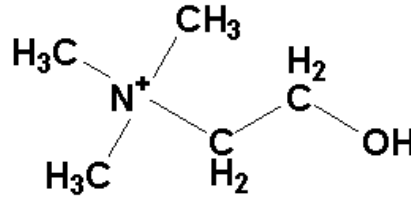
İntraserebroventriküler yolla verilen CDP-kolin yan serebral ventrikülde 8, hipotalamusda 6 kat artışa neden olurken, intravenöz yolla verildiğinde aynı doku sırasına göre 4 ve 3 kat olarak bulunmuştur. Korpus striatum üzerinde CDP-kolin uygulamaları ile görülen artışlar, merkezi yolla verilmiş sonrası yaklaşık 4 kat, periferik enjeksiyon sonrası ise 2 kat olarak saptanmıştır. Bir mikrodializ çalışmasında intraperitoneal olarak verilen CDP-kolin'in hipokampusda ekstrasellüler kolin düzeylerini anlamlı şekilde artırdığı rapor edilmiştir¹⁴.

Sonuç olarak CDP-kolin verilmesi sonrası gerek dolaşımında ve gerekse beyinde kolin düzeylerinde önemli artışlar olduğu, CDP-kolin'in kolin vericisi gibi davrandığı söylenebilir. Kolin'in fazlası beyinde ya fosfolipid ya da asetilkolin sentezinde kullanılmaktadır¹⁴.

2.13.1.4. CDP-Kolin'in Metabolitleri

A. Kolin

Vücut beslenmesinde gerekli olan renksiz bazik madde, kolin ($C_5H_{14}NO$) Andreas Strecker tarafından 1862 keşfedilmiş ve 1866'da kimyasal olarak sentezlenmiştir⁷⁹. Nörotransmitter Asetilkolinin ön maddesi olan kolin 105 g/mol molekül ağırlığa sahip hidrofilik bir moleküldür⁸³. (Şekil 2.5)



Şekil 2.5 Kolin'in moleküler yapısı

Fosfatidilkolin ve sfingomyelinin temel altyapısını oluşturan kolin, tüm hücre zarlarında bulunur. Kolin, beyin gelişimi ve fonksiyonu açısından çok önemlidir ve diyetle alınması gereken temel gıdalardandır. İnsan vücudu kolini hem dışarıdan diyetle almakta hem de hücre zarında bulunan fosfatidilkolinden birkaç yol ile sentezleyebilmektedir. Her ne kadar beyin hücrelerinin membranları kolin sentezlese de vücutta üretilen kolinin büyük ekseriyeti karaciğerde üretilen fosfatidilkolinden oluşur⁸³.

Dışardan alınan ve karaciğerde sentezlenen kolin dolaşım yolu ile kan beyin bariyerinden geçerek merkezi sinir sistemine aktarılır. Kandaki kolin miktarı beyne

aktarılan kolin için en önemli parametredir. Kanda kolin miktarı yüksek konsantrasyonda ise kandan beyne kolin geçişi olur.

Beyine kolin alınımı yüksek afiniteli ve düşük afiniteli transport sistemi olmak üzere iki yolla gerçekleşmektedir⁸³.

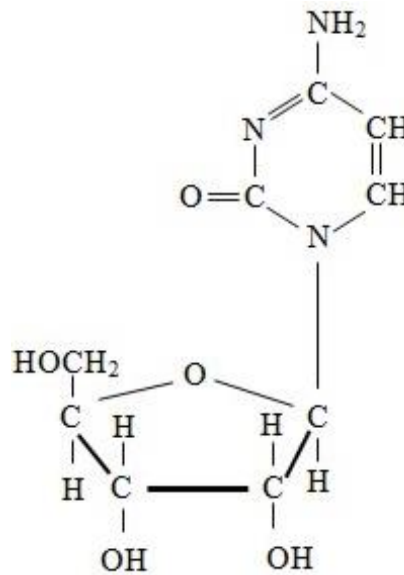
Yüksek afiniteli transport sistemi (CHT1); enerji gereksinimli, sodyum bağımlı çalışan ve hemikolinium-3 (HC-3) tarafından bloke edilen bir sistemdir. Yapılan çalışmalarda CHT1, sıçan ve insan beyinde yaygın olduğu görülmüştür. CHT1 periferde motor nöronlarda, parasempatik nöronlarda ve nöron dışı bazı hücrelerde de bulunmakla birlikte glia hücrelerinde bulunmamaktadır. Elektriksel ya da farmakolojik olarak kolinerjik nöronlar uyarılır ise, CHT1 kolin taşıma kapasitesi artar⁸⁴.

Düşük afiniteli transport sistemi (CHT2) sodyumdan bağımsız, enerji gerektirmeyen, yüksek kapasiteli ve düşük afiniteli taşıma sistemidir. Kolin'e karşı afinitesi düşüktür ve vücutta nöronal ve nöron dışı dokularda yaygın olarak bulunur⁸³.

Asetilkolin üretimi için beyinde kolin bulunması gerekir. Bununla birlikte asetilkolin yıkımı sonucu kolin miktarı artar. Kolinasetiltransferaz enzimi, asetil CoA ve kolini birleştirerek Asetilkolin üretir. Bu enzim kapasitesinin altında çalışmakta ve fizyolojik olarak doyurulmamış olduğundan beyinde kolin konsantrasyonunu arttıran tedaviler, nöronların asetilkolin sentez hızını da arttırabilirler⁸⁴.

B. Sitidin

Sitidin, nükleozid yapısında olan bir moleküldür. (Şekil 6)



Şekil 2.6: Sitidin'in moleküler yapısı

CDP-kolin'in yıkım ürünlerinden biri olan sitidin, aynı zamanda CDP-kolin'in sentezinde gerekli bir maddedir. Yapılan çalışmalarda sitidin hücre membranlarında fosfolipid sentezini artırdığı⁸⁵ hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda kan basıncında artış meydana getirdiği⁸⁶ ve sıçanlarda antidepresan etki gösterdiği⁸⁷ gözlenmiştir.

2.13.1.5. CDP-Kolin'in Farmakolojik Etkileri

A. CDP-kolin'in Asetilkolin Sentezi ve Kolinerjik Sistem Üzerine Olan Etkileri

Dışarıdan değişik yollarla verilen CDP-kolin parçalanarak sitidin ve koline dönüşmekte ve plazma kolin düzeyinde artışa yol açmaktadır⁸⁸. Daha önce ifade edildiği gibi kolin taşıyıcı sistem normalde doyurulmamış olduğundan plazmada kolin artışı beyne kolin alımına sebep olmaktadır⁸⁹.

Yapılan çalışmalarda intravenöz⁹⁰ veya, intraserebroventriküler yolla⁸⁶ verilen CDP-kolin'in plazma ve beyin kolin düzeyinde artışa neden olduğu, intraperitoneal yolla uygulamanın ise beyinde dorsal hipokampus ve neokortekste ekstrasellüler asetilkolin düzeylerinde artışa neden olduğu⁹¹ gözlenmiştir. CDP-kolin verilmesini takiben plazma ve beyindeki bu artışlar kolinerjik ileti artışına ve buna bağlı fonksiyonel değişmelere yol açar.

B. CDP-kolin'in Membran Fosfolipidleri Üzerine Olan Etkileri

Değişik yollarla verilen CDP-kolin plazma sitidin ve kolin düzeylerinde artışa neden olurken, kolin fosfatidilkolinin yapısına katılır, sitidin sitidintrifosfata dönüşür. Sitidin'in sitidintrifosfata dönüşmesi fosfatidilkolin yapısına katılan kolin miktarını artırır. Çalışmalarda verilen CDP-kolin'in, fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin seviyelerinde artışa neden olduğu, fosfolipaz A₂ enziminin aktivasyonunu inhibe ederek fosfatidilkolin yıkımını azalttığı dolayısı ile membran stabilitesini sağladığı gözlenmiştir⁸³.

C. CDP-Kolin'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri

CDP-kolin'in bir asetilkolin prekürsörü olduğu düşünülürse kardiyovasküler düzenlemedeki rolü tahmin edilebilir. Nitekim merkezi veya periferik yolla CDP-kolin uygulanmasının kan basıncını artırdığı ve bradikardiye neden olduğu araştırmalarla gösterilmiştir¹⁴. Bununla birlikte CDP-kolin'in hemorajik şok oluşturulmuş anestezi altındaki hayvanlarda, süperior mezenterik ve renal arter kan akımını artırdığı ve

intravenöz yolla uygulanan CDP-kolin miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarında kardiyoprotektif etki oluşturduğu görülmüştür⁸³.

D. CDP-Kolin'in Endokrin Sistem Üzerine Olan Etkileri

CDP-kolin'in endokrin sistem üzerine etkili olduğu hem klinik çalışmalarda hem de hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda gözlenmiştir. Bunun temel sebebi kolinerjik innervasyonun hipotalamohipofizer sistemi etkilemesidir. Yapılan bir çalışmada insanlarda intravenöz yolla CDP-kolin uygulaması, serum büyüme hormonu (GH) seviyelerini yükseltmiş, prolaktin (PRL) seviyelerini ise azaltmıştır⁹². Yapılan deneysel çalışmalarda CDP-kolin sıçanlara intraserebroventriküler yolla verildiğinde normal koşullarda ACTH düzeylerini artırmış uyarılmış koşullarda tiroid uyarıcı hormon (TSH), lüteinleştirici hormon (LH), büyüme hormonu (GH)⁹³, katekolamin ve vazopresin düzeylerinde⁸⁵ artışa neden olmuştur. Sıçanlara intraperitoneal yolla uygulanan CDP-kolin insülin, plazma glukagon ve katekolamin düzeylerinde artışa neden olduğu kaydedilmiştir⁸³.

2.13.1.6. CDP-kolin'in Kullanım Alanları

A. Serebral İskemi ve Hipoksi

Vücutta bir bölgenin lokal kanlanma eksikliğine iskemi denir. Kanlanma eksikliği olan dokularda oksijen ve besleyici maddeler azalır, böylece buradaki hücreler ölür. Zaten hipoksi de dokularda yeteri kadar oksijen olmaması durumunu ifade eder. İskemik veya hipoksik koşullarda Kennedy yolağı terse döner yani fosfatidilkolin yıkılır ve serbest yağ asitleri oluşur. Bu koşullarda eğer CDP-kolin verilirse membran fosfatidilkolin sentezini artırarak Kennedy yolağının normal yönüne dönmesi sağlanabilir. Bununla beraber CDP-kolin iskemiye bağlı membran yıkımını önleyebilmektedir. CDP- kolin'in iskemik beyin dokusunda özellikle fosfolipaz A2 aktivasyonunu engellediği böylece iskemide fosfatidilkolin düzeylerini koruyabildiği gösterilmiştir¹⁴.

B. Kafa Travmaları

Hayvanlarda kafa travması modellerinde nöronları iskemik hasardan koruma ve hücre sel büyüme ve onarım için kullanılan ilaçlardan biri de CDP-kolindir. Kafa travması oluşturulan sıçanlarda, intraperitoneal olarak verilen işaretli sitikolin kontrol grubuna göre daha fazla oranda hasarlı hücrelerde yer aldığı gözlenmiştir. Bunun nedeni hakkında tahminler CDP-kolinin asetilkolin veya noradrenalinden bağımsız olarak

beyinde ACE (anjiotensin konverting enzim) ve Na-K-ATPaz aktivitesini uyarabildiği ve membran fosfatidilkoline dönüşerek yararlı etkiler oluşturduğu yönündedir. Kafa travmalı hastalarda yapılan çalışmalar CDP-kolinin motor, bilişsel ve psikolojik gelişimi çok hızlı ve yüksek oranda artırdığı yönündedir¹⁴.

C. Öğrenme ve Hafızanın Geliştirilmesinde

CDP-kolin'in –muhtemelen kolinerjik etkisi vasıtası ile– yaşlı hayvanlarda hafıza ve öğrenmeyi güçlendirdiği deneysel çalışmalarla gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda ise CDP-kolin'in serebral vasküler patolojiye, sekonder olarak gelişen bilişsel bozukluklara karşı iyi bir ilaç olduğu kayıt altına alınmıştır¹⁴.

D. Nörodejeneratif Hastalıklar

Demans vakalarının yarısını, Alzheimer vakaları diğer önemli kısmını ise multi-infarkt demans oluşturur. Multi-infarkt demansta, kan sağlama sorunları beyin farklı bölgelerinde hasara neden olur (iskemi). Bu bölgelerin bazıları çok küçük olabilir ancak toplam etkisi kişinin düşünme, akıl yürütme, hatırlama ve iletişim kurma becerilerin açısından yıkıcı olabilir. Alzheimer hastalarında beyin hücre ölümü süreci çok hızlı ve erken olmaktadır. Bu iki hastalık ve bunlar gibi, felç, nöbet bozuklukları ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik bozukluklarda CDP-kolin'in korucu etkisinin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir^{83 94}.

E. Kardiyovasküler etkiler

CDP-kolin bir kolin vericisidir. Dolayısı ile kolin ve asetilkolinin kardiyovasküler düzenlemedeki rolüne benzer bir etkileşim CDP-kolin vasıtası ile gerçekleşeceği tahmin edilebilir. Nitekim normal koşullarda CDP-kolin intraserebroventriküler veya intravenöz yolla verildiğinde kan basıncını artırmakta ve kalp hızını azaltmaktadır

Hipotansif koşullarda dışardan kolin veya kolin vericilerinin verilmesi kolinerjik fonksiyonu restore edilebilir ve şok düzeltilebilir. Yapılan çalışmalarda CDP-kolin verilmesinin hipotansiyonu düzelttiği, kan basıncı yükselttiği gösterilmiştir¹⁴.

2.13.2. Penisilin G

İnsanlarda meydana gelen epileptik nöbetlere benzer epileptiform aktivite sıçanlarda yüksek dozda penisilin verildiğinde gözlenebilmektedir. Penisilin ile oluşturulmuş epilepsi modeli deneysel epilepsi modellerinden en sık kullanılan modellerden birisidir.

Bilhassa kedilerde oluşturulan sistemik penisilin EEG modeli, klinik modele oldukça benzer²⁰.

Sıçanlara intrakortikal olarak verilen yüksek doz penisilin (500 IU/kg, 2,5 µl) 5-10 dakika generalize, bilateral, senkronize diken-dalga modelinin belirmesine yol açar ve bu epileptiform aktivite 3-5 saat devam eder. Bu model hem anestezili sıçanlarda akut olarak hem de elektrot yerleştirilmiş uyanık sıçanlarda kronik olarak meydana getirilebilir.

Penisilin G'nin bu etkisi muhtemelen GABA'nın etkisini bloklaması ile ilgilidir. İn vitro çalışmalarında penisilin hipokampus dilimlerinde inhibitör postsinaptik potansiyelleri önlediği ve asetilkolin'in uyarıcı etkisini ve presinaptik uçlardan asetilkolin salgısını ve korteks dilimlerinden glutamat salgısını artırdığı belirtilmiştir. Bununla beraber çalışmalar, penisilin parasinaptik yollardan ve kalsiyum üzerinden de etki ederek börs aktivitesine yol açabileceği tespit edilmiştir. Hokfelt'in anestezili kedilerde yaptığı penisilin epilepsi modelinde nöbetler başlamadan hemen önce ekstrasellüler kalsiyum seviyesinin arttığı bulunmuştur⁹⁵.

2.13.3. Üretan

Hayvan deneylerinde genel anestezi olarak kullanılan üretan (etilkarbamat) molekül ağırlığı 89.1 g/mol olan ve suda çözülebilen bir bileşiktir. Hayvan anestezisinde parenteral yolla verilen üretanın uzun süreli sabit seviyede cerrahi anestezisi oluşturması iyi bir avantajdır. Bununla beraber otonomik ve kardiyovasküler sistem üzerine minimum da olsa etkiye sahiptir^{96 97 98}. Karsinojen olması nedeniyle insanlarda anestezi olarak kullanılmamaktadır¹⁶.

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Hayvanlar

Çalışmada kullanılan hayvanlar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Laboratuvarında 23 °C oda ısısında, 60± 5% nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulan, besin ve su alımları serbest olan, 230±30 gr ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçanlar (n=63) kullanıldı.

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 2013/07 numaralı ile etik onayı alındı.

3.2. Maddeler ve Dozları

Çalışmada, kimyasal olarak satın alınan CDP-kolinin (Santa Cruse, ABD) 100 mg/kg, 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlar suda (salin) çözündürülerek intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.

Anestezik olarak 1.25 gr/kg i.p. dozda üretan (Sigma, A.B.D) kullanıldı.

Epilepsi oluşturmak için kullanılan penisilin G potasyum tuzu (İ.E. Ulagay, Türkiye) 2 µl hacim içinde 500 IU intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı. Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlandı.

3.3. Cerrahi Prosedür

Tüm gruplarda, her bir hayvan 1.25 gr/kg üretan ile anesteziye alınıp baş bölgesi tıraş edildikten sonra yüzüstü yatırılarak stereotaksik çerçeveye tespit edildi (Harvard Instruments, South Natick, MA, ABD). Kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru bistüri ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla (Proxxon Minimot 40/E) inceltilerek dikkatlice kaldırıldı.

3.4. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları

Sıçanlar (n=63) rasgele bir şekilde;

1. salin verilen kontrol grubu (n=7),
2. sadece penisilin G verilen kontrol grubu (n=7),
3. sadece sitikolin (250 mg/kg) verilen kontrol grubu (n=7),

4. penisilin uygulaması öncesi intraperitoneal yolla 100 mg/kg sitikolin verilenler (n=7) 100 mg/kg sitikolin grubu
5. penisilin uygulaması sonrası intraperitoneal yolla 100 mg/kg sitikolin verilenler(n=7) 100 mg/kg sitikolin grubu
6. penisilin uygulaması öncesi intraperitoneal yolla 250 mg/kg sitikolin verilenler (n=7) 250 mg/kg sitikolin grubu
7. penisilin uygulaması sonrası intraperitoneal yolla 250 mg/kg sitikolin verilenler(n=7) 250 mg/kg sitikolin grubu
8. penisilin uygulaması öncesi intraperitoneal yolla 500 mg/kg sitikolin verilenler (n=7) 500 mg/kg sitikolin grubu
9. penisilin uygulaması sonrası intraperitoneal yolla 500 mg/kg sitikolin verilenler (n=7) 500 mg/kg sitikolin grubu olarak ayrıldı.

Elektrotlar yerleştirip beşinci dakikaya kadar sürecek olan bazal aktiviteye ait elektrokortikografi (ECoG) kayıtları alındıktan sonra i.p. olarak penisinin öncesi sitikolin uygulamasında;

- 100 mg/kg sitikolin madde grubuna 100 mg/kg sitikolin,
- 250 mg/kg sitikolin madde grubuna 250 mg/kg sitikolin,
- 500 mg/kg sitikolin madde grubuna 500 mg/kg sitikolin,

salinde çözündürülüp i.p olarak verilerek kayıtlara devam edildi.

Maddeler enjekte edildikten 30 dakika sonra Bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1.2 mm derinliğe Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/2 µl penisilin i.c. olarak uygulandı.

Penisilin sonrası sitikolin uygulanan gruba ise; önce Bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1.2 mm derinliğe Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/2 µl penisilin i.c. olarak uygulandı.

Penisilin sonrası 30. dakikada;

- 100 mg/kg sitikolin madde grubuna 100 mg/kg sitikolin,
- 250 mg/kg sitikolin madde grubuna 250 mg/kg sitikolin,
- 500 mg/kg sitikolin madde grubuna 500 mg/kg sitikolin,

i.p olarak verilerek kayıtlara devam edildi.

200 dakikalık kayıt alındı. Alınan kayıtların analizleri PowerLab Chart v.6.0 yazılım programı yardımıyla yapıldı.

Sitikolin'in etkilerini görmek amacıyla bu deney düzeneği tasarlandı. Bu uygulamaların temel amacı, madde uygulamaların epilepsi latensine, diken dalga sıklığına ve diken dalga genliğine etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla dokuz grup enjeksiyon yapıldı:

Grup 1. Sadece cerrahi işlemler uygulandı [n=7]- "Sham grubu",

Grup 2. Sadece Sitikolin (250 mg/kg i.p.) [n=7] - "sadece Sitikolin grubu"

Grup 3. Penisilin G (500 IU/1µl, i.c.) [n=7] -"Kontrol grubu"

Grup 4. Sitikolin (100 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) [n=7] enjekte edilen "100 mg/kg Penisilin öncesi grubu"

Grup 5. Sitikolin (250 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) [n=7]- enjekte edilen "250 mg/kg Penisilin öncesi grubu"

Grup 6. Sitikolin (500 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) [n=7]- enjekte edilen "500 mg/kg Penisilin öncesi grubu"

Grup 7. Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) + Sitikolin (100 mg/kg, i.p.) [n=7]- enjekte edilen "100 mg/kg Penisilin sonrası grubu"

Grup 8. Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) + Sitikolin (250 mg/kg, i.p.) [n=7]- enjekte edilen "250 mg/kg Penisilin sonrası grubu"

Grup 9. Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) + Sitikolin (500 mg/kg, i.p.) [n=7]- enjekte edilen "500 mg/kg Penisilin sonrası grubu"

3.5. Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması

Epileptiform aktivite intrakortikal penisilin (500 IU/ 2 µl) uygulanmasıyla oluşturuldu. Epileptik aktivite, bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1.2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü (701N, Hamilton Co., Reno, NV, USA) ile 500 IU/ 2 µl penisilinin i.c. olarak verilmesiyle uyarıldı. Çalışmada kullanılan tüm maddeler, en az yedi hayvanda denenerek, sürmekte olan bazal aktiviteye bir etkisi olup olmadığı araştırıldı.

3.6. Elektrofizyolojik Kayıtlar

Sol hemisfer üzerinde Bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi. Referans elektrot ise sıçanların sağ kulağına sabitlendi. Kayıt koordinatları aşağıdaki şekilde ayarlandı; birinci elektrot, bregma hattının 1 mm önüne ve sagital sütürün 2 mm lateraline, ikinci elektrot ise bregma hattının 5 mm posteriyoruna ve sagital sütürün 2 mm lateraline yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra PowerLab/8SP veri toplama kayıt sistemi ile elektrokortikografi (ECoG) kayıtları alındı (PowerLab/8SP, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya). Elektrotlardan alınan sinyaller 0,1-50 Hz band-pass ile filtrelenerek bir yükseltici aracılığıyla kayıt edildi (BioAmp, AD Instruments, Australia). Bunlar 1024 Hz örnekleme hızında sayısallaştırıldı. ECoG aktivitesi anlık olarak kişisel bilgisayarda görüntülenip kayıt edildi. Epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genliği offline olarak değerlendirildi. Alınan kayıtların analizleri PowerLab Chart v.6.0 yazılım programı yardımıyla yapıldı. Bipolar diken ve diken-dalga kompleksleri şeklinde gerçekleşen epileptiform aktivite incelendi ve her bir hayvan için ECoG kaydının 10'ar dakikalık zaman dilimlerinde diken dalga sayısı ve genlik ortalamaları ölçülerek veri olarak kullanıldı.

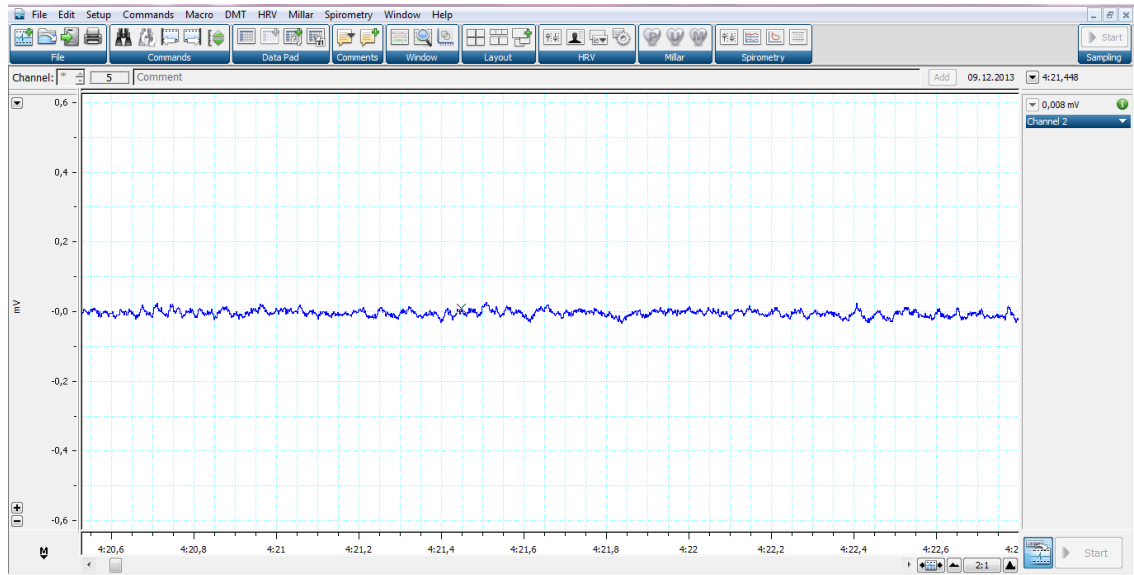
3.7. İstatistiksel Analiz

Her hayvan için elde edilen kayıtlardan epileptiform aktivite başlama latensi, diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği software yazılımı (Chart v.6.0, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. Epileptiform aktivite kayıtları onar dakikalık periyotlara ayrıldıktan sonra analiz edildi. Latens, frekans ve genlik ölçümlerine ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma ve ortanca değeri hesaplandı. Bu değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi ve ilgili değişkenlerin normal dağılmadığı sonucuna varıldı. Yapılan ölçümler bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi ve farklı olan grupların belirlenmesinde ise Bonferroni düzeltmeli p değerleri kullanıldı. İstatistik değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi. Hesaplamalarda PASW (ver. 18) programı kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. Sham Grubunda ve Penisilinle Uyarılmayan Hayvanlarda Sitikolin Uygulamasının Etkisi

Çalışmamızda; sürmekte olan bazal aktiviteye bir etkisi olup olmadığı araştırılan sitikolinin (tüm maddelerde olduğu gibi en az yedi hayvanda denendi) 100, 250 ve 500 mg/kg dozları bazal aktivite üzerinde herhangi bir etki göstermedi. Sham grubunda da herhangi bir epileptik deşarj gözlenmedi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Üretan anestezisi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 6 Pro, AD Instruments) görüntüsü.

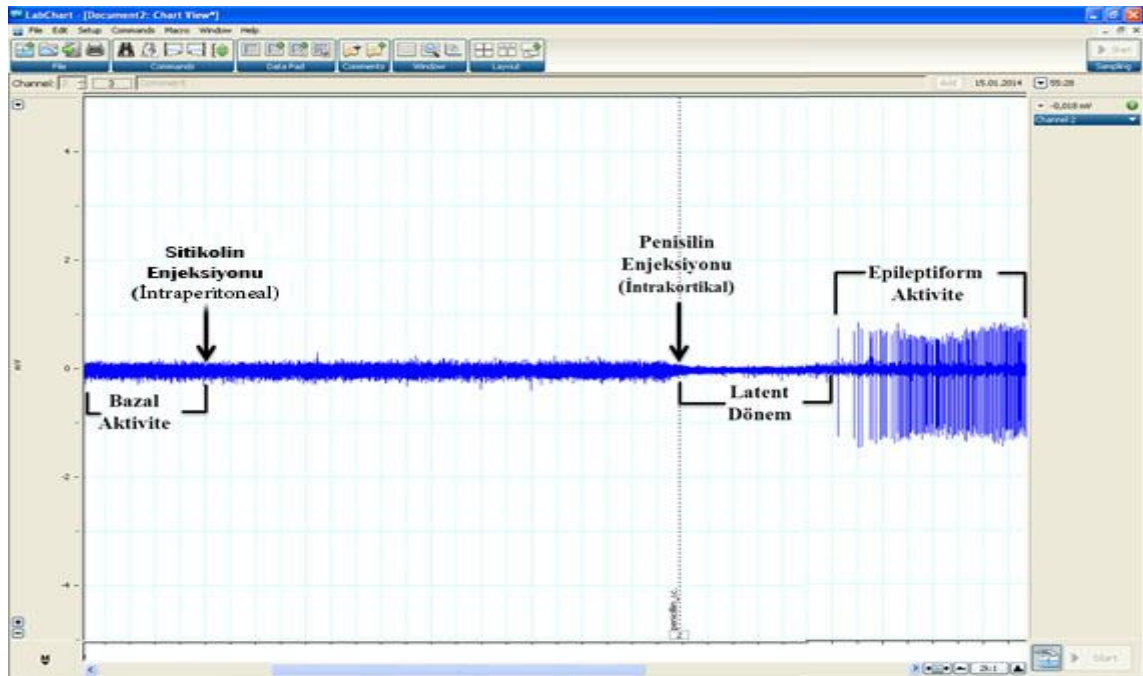
4.2. Penisilin Kaynaklı Epileptiform Aktivitenin İncelenmesi

Penisilin, kortekste epileptik boşalmalara neden olmaktadır ve bu durum elektrokortikogram (ECoG) kayıtlarında belirgin bir şekilde kayıt edilebilir. Penisilin korteks yüzeyinden 1.2 mm aşağısına enjekte edilmesinden 3-8 dakika sonra ECoG kayıtlarında diken ve diken-dalga motiflerinin ortaya çıkması ile kendini göstermektedir (Şekil 4.2). Penisilin verilmesinden yaklaşık 3-8 dakika sonra başlayan bu epileptik

boşalım, verilen doza bağlı olarak belli bir süre devam etmekte ve sonra yavaşça azalmaktadır.

Penisilin verilmesinden 30 dakika sonra diken sayısı 3.7 ± 5 /dk ve diken genliği 2.28 ± 0.5 mV düzeyine; 50 dakika sonra ise bu değerler 21.6 ± 6 /dk ve 3.11 ± 0.54 mV olarak en yüksek değerine ulaştı.

Penisilin enjeksiyonundan hemen sonra başlayan ve bazal aktiviteye göre daha düşük genlikte dalgalarla kendisini gösteren latent dönem, ortalama 3-8 dakika sürdü. Bu dönemin sonunda ise genellikle belirgin bir geçiş dönemi olmadan ani, düzensiz diken başlangıçları gözlenmekte ve epileptik süreç başlamaktaydı.



Şekil 4.2. Penisilin G enjeksiyonundan sonra ECoG dalgalarında gözlenen değişimler. Soldan ilk ok işareti periton içi sitikolin, ikinci ok korteks içine penisilin (500 IU/2,5 µl) verildiği anı göstermektedir. Penisilin verilmesinden hemen sonra gelen ve yaklaşık 3-8 dakika süren latent dönemde bazal aktiviteye göre genlik değerlerinde belirgin düşüş görülmektedir. Bundan sonra epileptik dikenlerin görülmeye başladığı dönem yüksek genlikli dalgalarla kendini belli etmektedir.

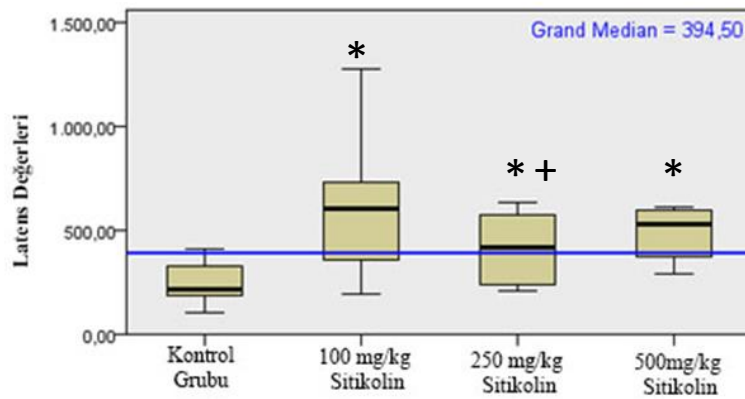
4.3. İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Latensi

Penisilin sonrası epileptiform aktiviteye ait diken dalgalar 3–8. dakikalar arasında görülmeye başlandı (Şekil 4.3).

Tablo-4.3.'da latens bakımından KONTROL_PENİSİLİN_ÖNCESİ, PENİSİLİN_ÖNCESİ_100, PENİSİLİN_ÖNCESİ_250, PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 gruplarına ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma ve medyan olarak verilmiş ve grupların latens ortancalarının (medyan) karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değeri yer almaktadır. Şekil 4.3.' de gruplar arasında latens ortancası bakımından anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,028$). Gruplar arasındaki farklılıkların detaylı incelenmesinde kontrol grubunun latens ortancasının, penisilin_öncesi_100 grubunun ortancasından anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,038$). Ek olarak 250 ve 500 mg/kg gruplarının latens ortancaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek idi ($p<0.05$). Diğer yandan 250 mg/kg sitikolin grubunun latens ortancası 500 mg/kg sitikolin grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.3. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	254,28	103,264	220 ^a	0,028
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	604,42	356,12	604 ^b	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	425,28	173,439	422 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	496,42	124,575	530 ^{ab}	



Şekil 4.3. İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi. (*kontrol grubuna göre anlamlı; + 500 mg' göre anlamlı)

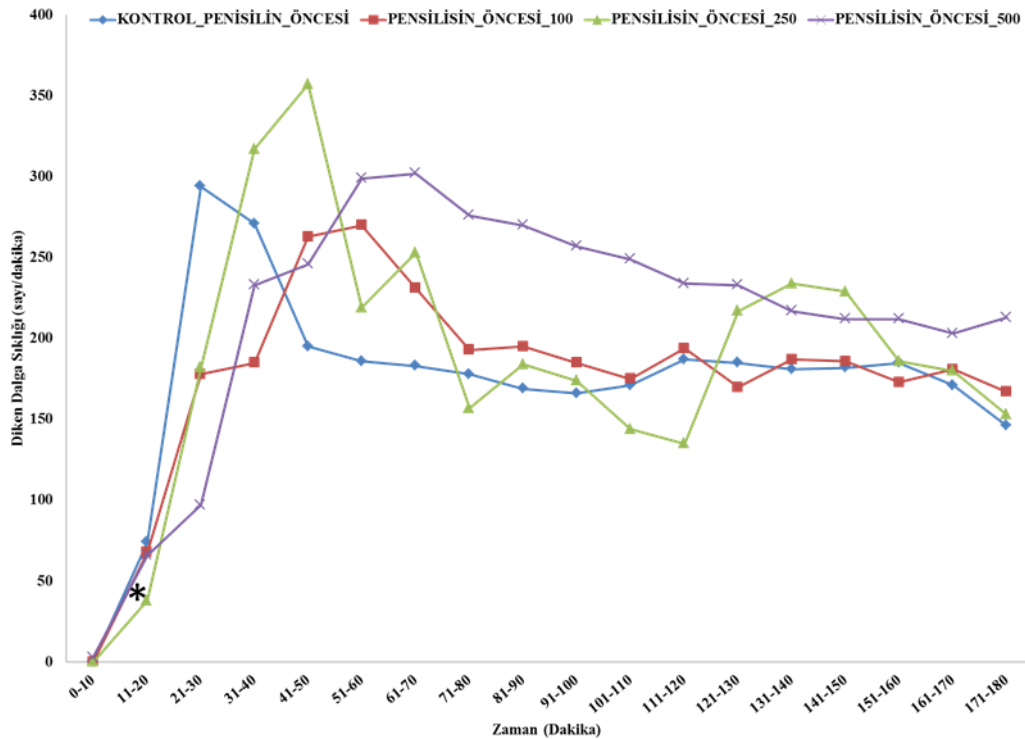
4.4. Penisilin Öncesi Sitikolinin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkileri

Maddeler verilmeden hemen önce alınan bazal aktivite kayıt ölçümlerinde hiçbir epileptiform aktivite gözlemlenmedi. Penisilin sonrası 10' ar dakikalık periyotlarda alınan 18 farklı ölçümde ise belirli sayılarda diken-dalga sayı değerleri elde edildi.

On dakikalık bazal aktivite kaydı sonrası uygulanan sitikolin'in, penisilin uygulaması hemen öncesine kadar alınan 30 dakikalık ECoG kayıt ölçümlerinde herhangi bir epileptiform aktivite kaydına rastlanmadı. Penisilin sonrası 10' ar dakikalık periyotlarda alınan 18 farklı ölçümde ise belirli sayılarda diken-dalga frekans değerleri elde edildi.

Grupların karşılaştırılmasına ait farklı zamanlarda ölçülen diken dalga frekans değerlerine ait tanımlayıcı istatistik sonuçları tablolarda gösterildi.

Sonuçlarımız, penisilin uygulaması sonrası ilk 10 dakikada penisilin sonrası sitikolin grubunda epileptik deşarjları kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p=0,032$). Yine sitikolinin her üç doz grubunda da zaman ilerledikçe frekans (diken dalga sayısı/dak.) medyanlarında bir düşme meydana geldi. Fakat bu düşüşte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri

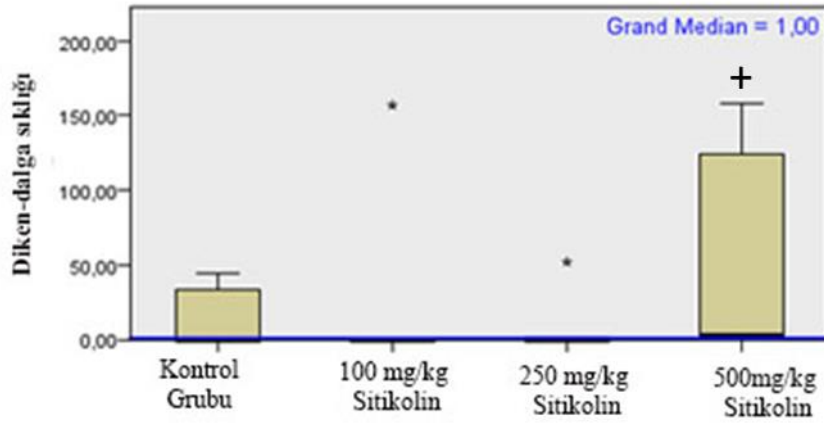
4.4.1. Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 0-10. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır(P=0,032) (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	11	19,053	0	0,032
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	22,71	59,216	0	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	7,86	19,480	0	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	44,71	66,947	3 ^b	

Sitikolinin 500 mg/kg dozu uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrole göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu (P=0,045). Aynı zamanda 100 ve 250 mg/kg sitikolin uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin 500 mg/kg sitikolin doz uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlendi (p<0.05).



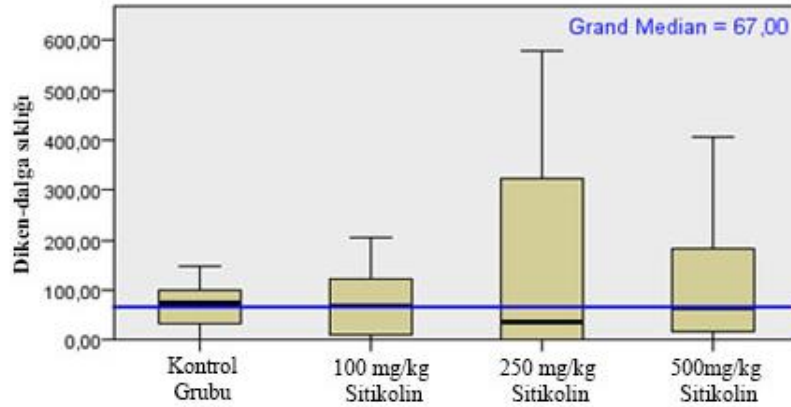
Şekil 4.4.1. Penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler (+ kontrol grubuna göre anlamlı; *500 mg' göre anlamlı)

4.4.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 11-20. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,903) (Tablo 4.4.2 ve Şekil 4.4.2).

Tablo 4.4.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	71,29	47,433	74	0,903
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	75,57	74,882	68	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	158	218,135	38	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	109,14	145,150	66	



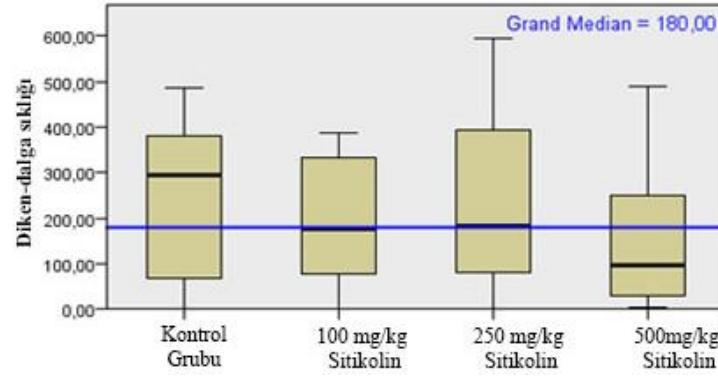
Şekil 4.4.2. Penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler.

4.4.3. Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 21-30. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,414) (Tablo 4.4.3 ve Şekil 4.4.3).

Tablo 4.4.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	248,14	171,712	294	0,414
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	191,71	141,921	178	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	242,29	202,499	182	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	152,14	170,085	97	



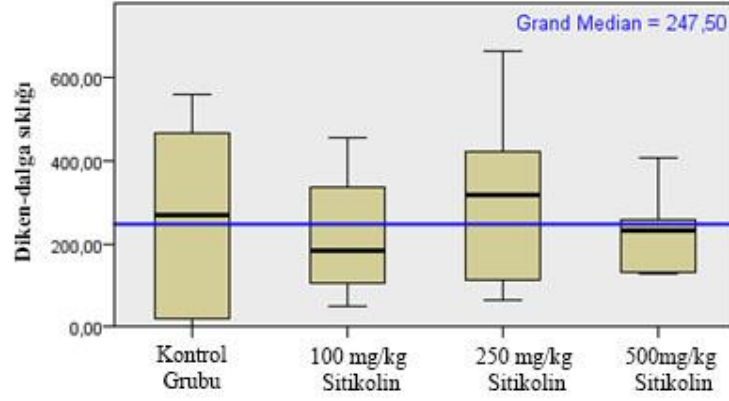
Şekil 4.4.3. Penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 31-40. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,414) (Tablo 4.4.4 ve Şekil 4.4.44).

Tablo 4.4.4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	277,43	210,904	271	0,414
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	233,57	145,361	185	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	292	208,326	317	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	232,86	93,207	233	



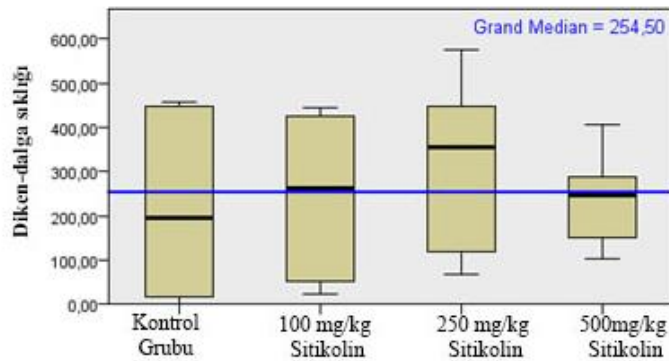
Şekil 4.4.4. Penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.5. Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 41-50. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0,903$) (Tablo 4.4.5 ve Şekil 4.4.5).

Tablo 4.4.5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	242,29	192,997	195	0,903
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	251,57	168,660	263	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	306,43	187,225	357	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	242,29	97,969	246	



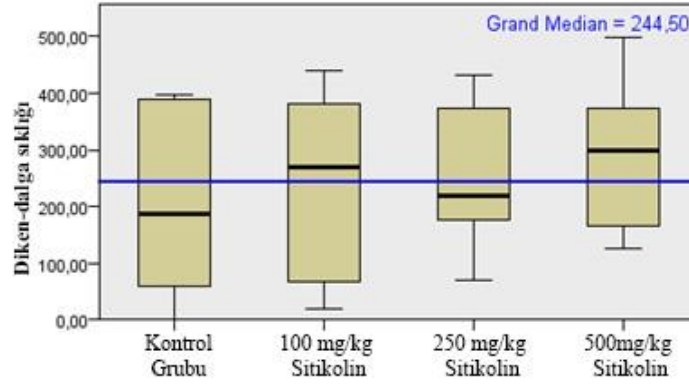
Şekil 4.4.5. Penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.6. Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 51-60. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,903) (Tablo 4.4.6 ve Şekil 4.4.6).

Tablo 4.4.6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	221,57	157,692	186	0,903
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	243,86	155,462	270	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	254	123,496	219	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	289,86	132,327	299	



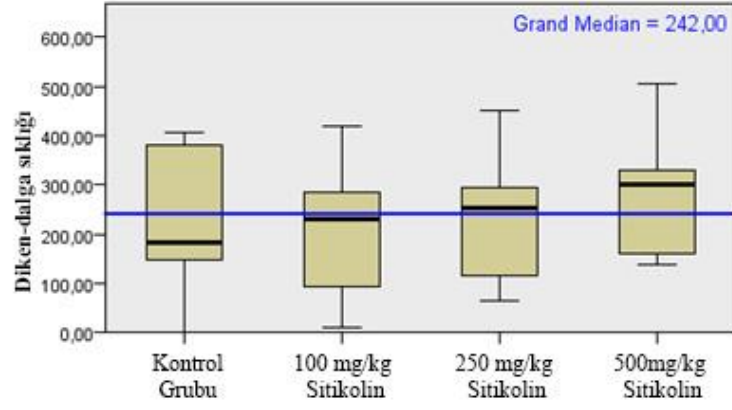
Şekil 4.4.6. Penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.7. Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 61-70. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,903) (Tablo 4.4.1 ve Şekil 4.4.1).

Tablo 4.4.7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	226,14	145,064	183	0,903
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	203,14	137,824	231	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	231,14	130,282	253	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	282,14	125,218	302	



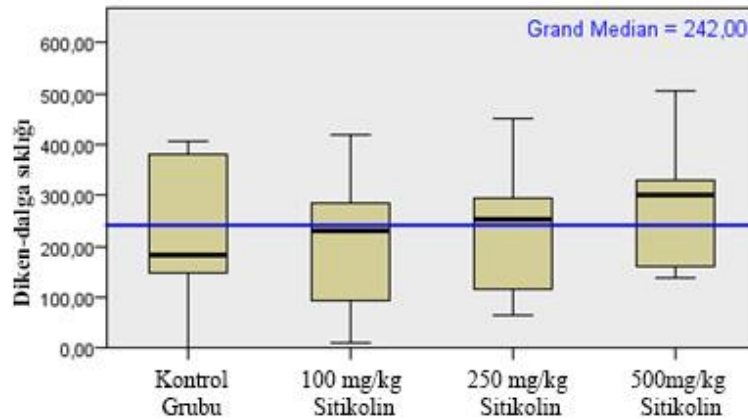
Şekil 4.4.7. Penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.8. Epileptiform aktivitenin 71-80. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 71-80. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0,634$) (Tablo 4.4.8 ve Şekil 4.4.8).

Tablo 4.4.8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	204,71	144,861	178	0,634
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	173,57	135,847	193	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	182,29	114,045	157	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	274,57	96,971	276	



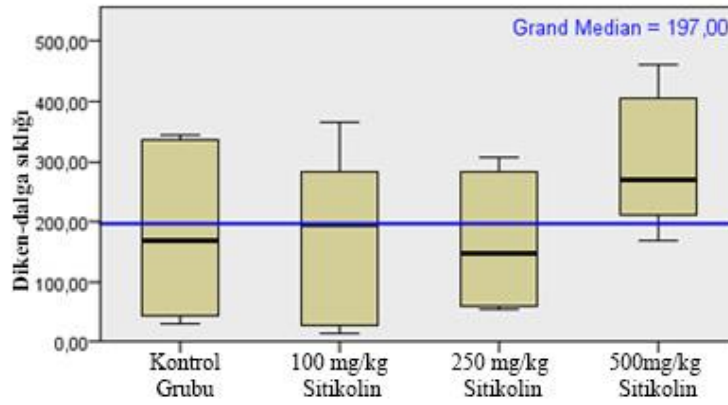
Şekil 4.4.8. Penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.9. Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 81-90. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,162) (Tablo 4.4.9 ve Şekil 4.4.9).

Tablo 4.4.9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	189,14	125,965	169	0,162
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	161,71	136,092	195	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	160,86	103,292	184	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	290	106,002	270	



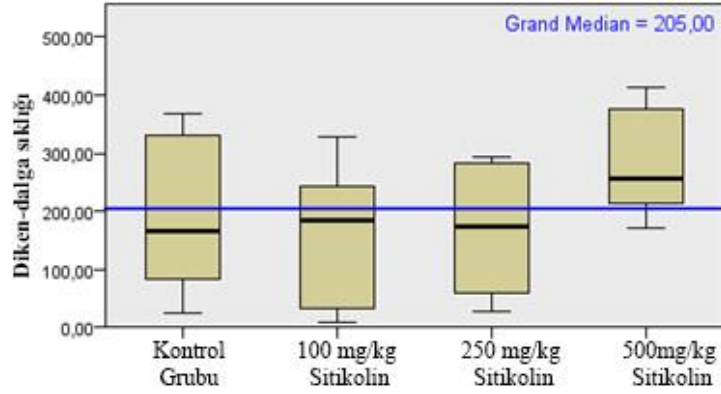
Şekil 4.4.9. Penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.10. Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 91-100. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,162) (Tablo 4.4.10 ve Şekil 4.4.10).

Tablo 4.4.10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	192,14	126,515	166	0,162
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	156,14	119,156	185	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	163	103,761	174	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	275,57	87,943	257	



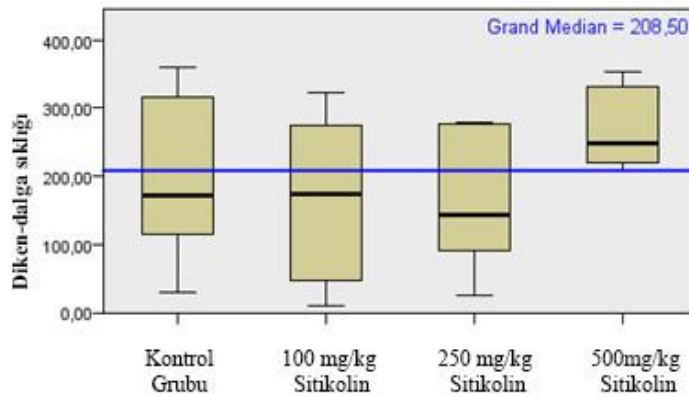
Şekil 4.4.10. Penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.11. Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 101-110. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,189) (Tablo 4.4.11 ve Şekil 4.4.11).

Tablo 4.4.11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	191,86	113,901	171	0,189
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	166	114,244	175	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	167,57	95,388	144	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	264,86	55,784	249	



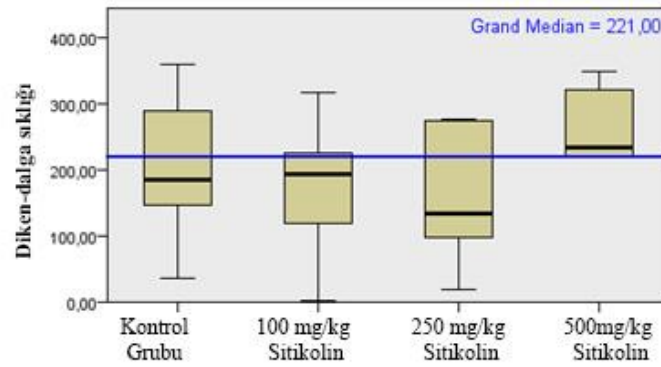
Şekil 4.4.11. Penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.12. Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 111-120. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,103) (Tablo 4.4.12 ve Şekil 4.4.12).

Tablo 4.4.12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	200,14	104,169	187	0,103
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	177,14	98,179	194	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	170,86	101,716	135	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	267,57	54,304	234	



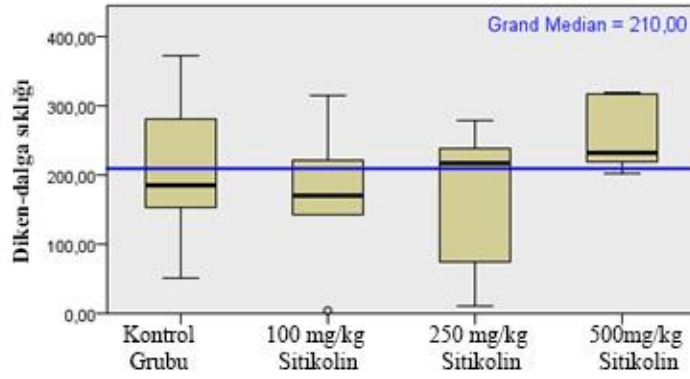
Şekil 4.4.12. Penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.13. Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 121-130. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,099) (Tablo 4.4.13 ve Şekil 4.4.13).

Tablo 4.4.13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	201,29	101,169	185	0,099
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	173,57	93,529	170	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	173,14	97,936	217	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	254,86	48,060	233	



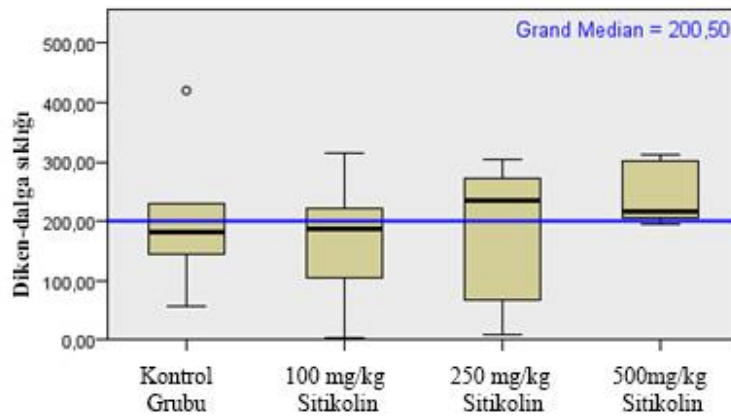
Şekil 4.4.13. Penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.14. Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 131-140. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,099) (Tablo 4.4.14 ve Şekil 4.4.14).

Tablo 4.4.14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	198,29	111,139	181	0,099
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	163,71	98,672	187	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	189,29	111,292	234	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	247	49,933	217	



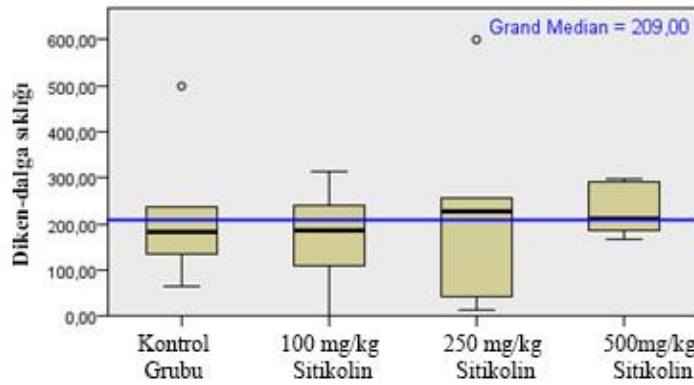
Şekil 4.4.14. Penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.15. Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 141-150. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,903) (Tablo 4.4.15 ve Şekil 4.4.15).

Tablo 4.4.15. Tüm gruplarda penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	213	139,037	182	0,903
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	174,86	100,926	186	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	221,71	192,567	229	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	233,14	52,724	212	



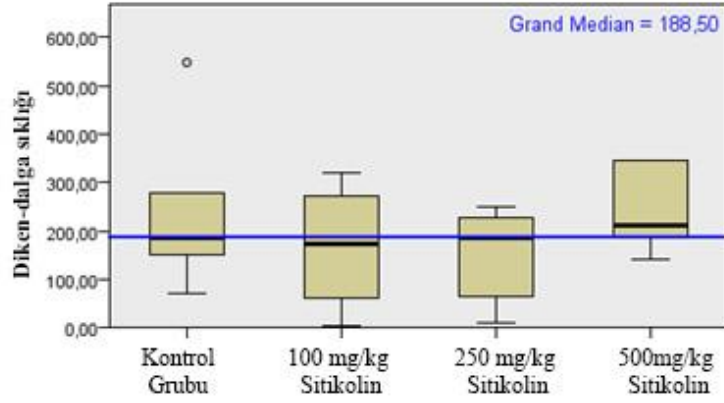
Şekil 4.4.15. Penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.16. Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 151-160. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,634) (Tablo 4.4.16 ve Şekil 4.4.16).

Tablo 4.4.16. Tüm gruplarda penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	227	154,363	185	0,634
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	164,71	115,034	173	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	156,71	87,586	186	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	246,71	79,406	212	



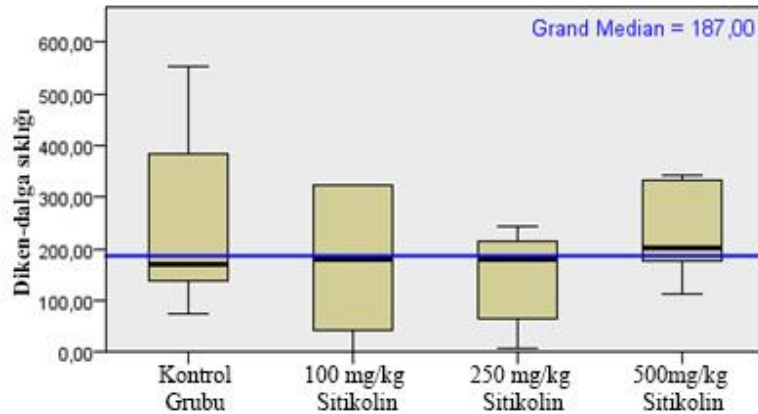
Şekil 4.4.16. Penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.17. Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 161-170. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,464) (Tablo 4.4.17 ve Şekil 4.4.17).

Tablo 4.4.17. Tüm gruplarda penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	240	168,224	171	0,464
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	165,71	127,803	181	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	151,43	84,913	180	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	234	84,265	203	



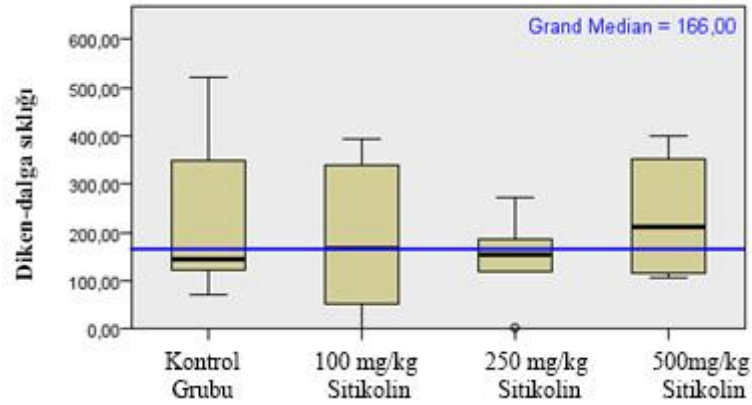
Şekil 4.4.17. Penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.4.18. Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 171-180. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,414) (Tablo 4.4.18 ve Şekil 4.4.18).

Tablo 4.4.18. Tüm gruplarda penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	221,57	158,468	146	0,414
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	180,86	145,115	167	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	150,57	81,140	153	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	232	112,557	213	



Şekil 4.4.18. Penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5. Penisilin Sonrası Sitikolinin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkileri

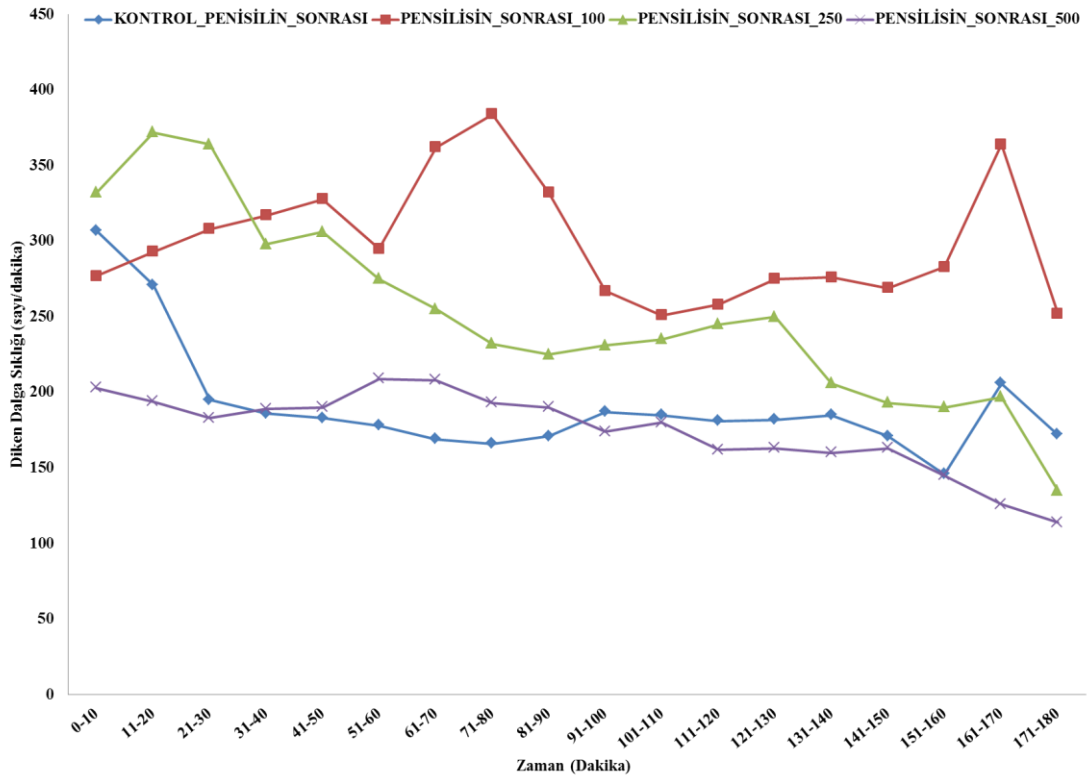
On dakikalık bazal aktivite kaydı sonrası uygulanan penisilin sitikolin uygulaması hemen öncesine kadar alınan 30 dakikalık ECoG kayıt ölçümlerinde diken dalga sıklığı kararlı hale geldi. Bu noktadan itibaren uygulanan sitikolin sonrası 10' ar dakikalık periyotlarda alınan 18 farklı ölçümde ise belirli sayılarda diken-dalga frekans değerleri elde edildi.

Aşağıdaki tablolarda farklı zamanlarda Penisilin Sonrası Frekans (PSF) değişkeni bakımından dört grubun (KONTROL_PENİSİLİN_SONRASI, PENİSİLİN_SONRASI_100, PENİSİLİN_SONRASI_250, PENİSİLİN_SONRASI_500)

karşılaştırılması sonunca elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır.

Şekil detaylı olarak incelendiğinde farklı zamanlarda ölçülen pensilin sonrası frekans ortancalarının gruplarda benzer olduğu görüldü. Başka bir ifade ile grupların farklı zamanlarda ölçülen diken dalga sıklığı ortancaları arasında anlamlı bir farklılık yoktur (her biri için $p>0,05$) (Şekil 4.5.1).

Şekil 4.5.1’de 0-180’nci dakikalar arasında gruplar arasında medyan değerleri bakımından herhangi bir farklılık görülmedi.



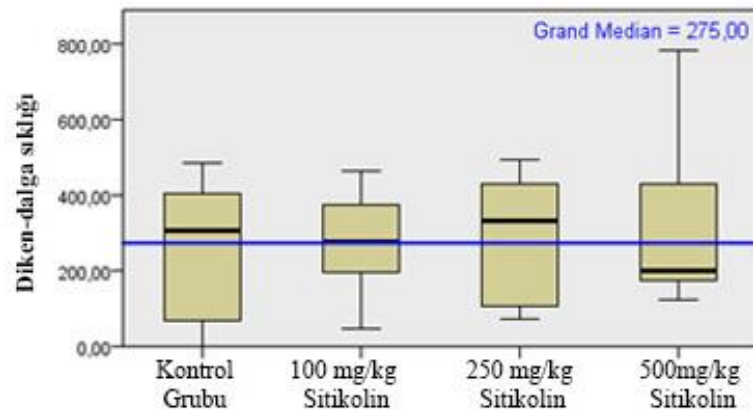
Şekil 4.5.1. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri.

4.5.1. Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 0-10. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,941$) (Tablo 4.5.1 ve Şekil 4.5.1).

Tablo 4.5.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	254	176,163	307	0,941
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	277,71	132,065	277	
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	299,43	161,312	332	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	306,14	232,980	203	



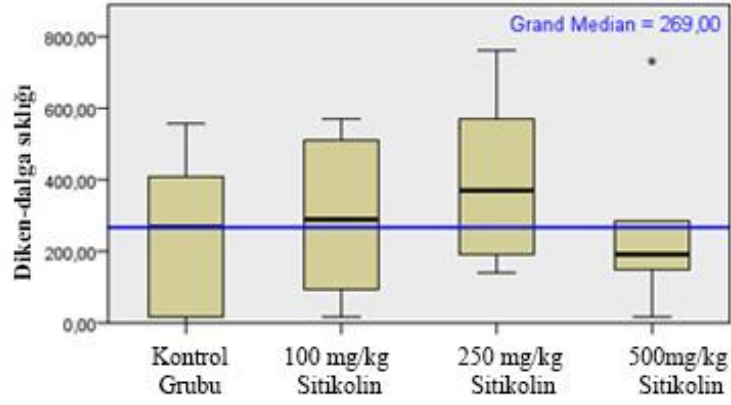
Şekil 4.5.1. Penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 11-20. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,567$) (Tablo 4.5.2 ve Şekil 4.5.2).

Tablo 4.5.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	264,86	201,226	271	0,567
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	293,29	199,997	293	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	387,43	218,277	372	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	252,86	227,112	194	



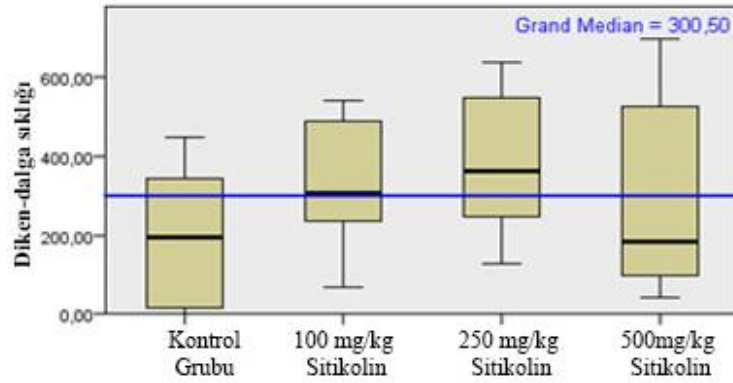
Şekil 4.5.2. Penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.3. Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 21-30. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,435$) (Tablo 4.5.3 ve Şekil 4.5.3).

Tablo 4.5.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	219,14	169,316	195	0,435
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	324,71	156,755	308	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	379,86	176,215	364	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	280,86	240,952	183	



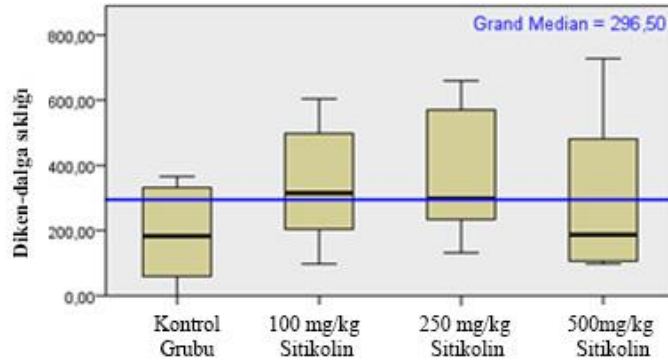
Şekil 4.5.3. Penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 31-40. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,522) (Tablo 4.5.4 ve Şekil 4.5.4).

Tablo 4.5.4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	209	142,732	186	0,522
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	338,71	169,587	317	
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	359,43	187,765	298	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	287,29	235,023	189	



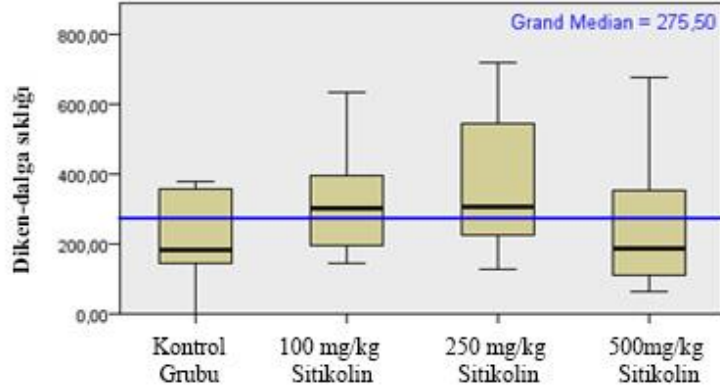
Şekil 4.5.4. Penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.5. Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 41-50. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,526) (Tablo 4.5.5 ve Şekil 4.5.5).

Tablo 4.5.5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	220,71	137,056	183	0,526
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	327,71	159,548	327,71	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	358	204,472	306	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	262,57	206,290	190	



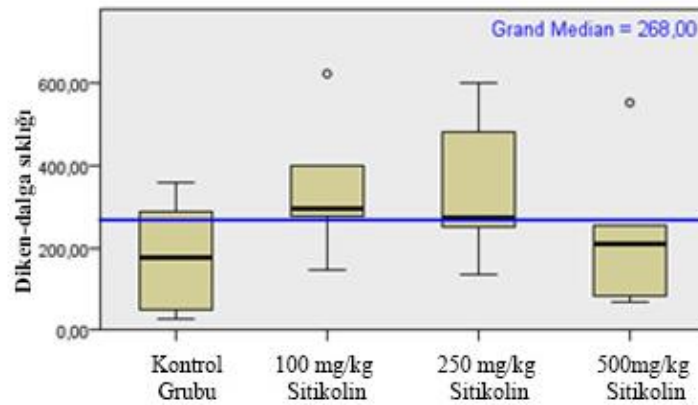
Şekil 4.5.5. Penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.6. Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 51-60. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,131) (Tablo 4.5.6 ve Şekil 4.5.6).

Tablo 4.5.6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	190,43	126,110	178	0,131
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	337,29	146,917	295	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	333,29	156,885	275	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	230,14	160,222	209	



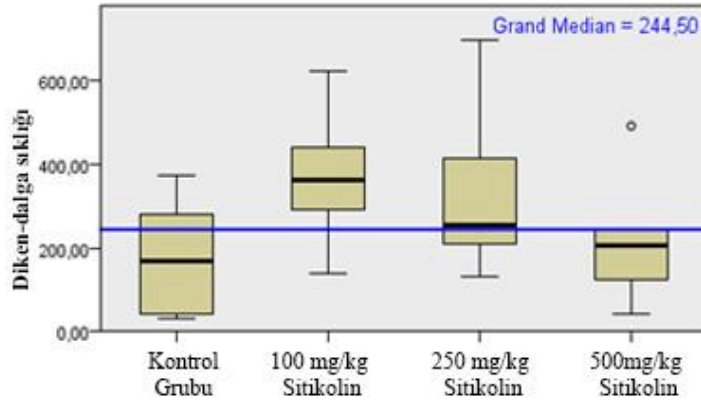
Şekil 4.5.6. Penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.7. Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 61-70. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,70$) (Tablo 4.5.7 ve Şekil 4.5.7).

Tablo 4.5.7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	185,14	123,236	169	0,070
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	362,14	149,100	362	
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	320	186,835	255	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	212	143,602	208	



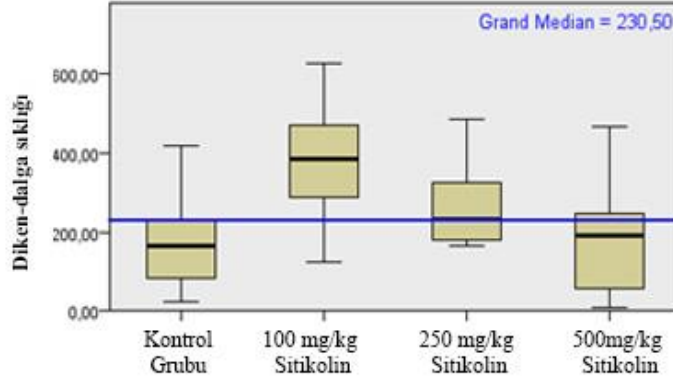
Şekil 4.5.7. Penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.8. Epileptiform aktivitenin 71-80. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 71-80. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,060$) (Tablo 4.5.8 ve Şekil 4.5.8).

Tablo 4.5.8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	184,86	128,099	166	0,060
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	384,57	155,185	384	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	266,86	111,200	232	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	185	149,894	193	



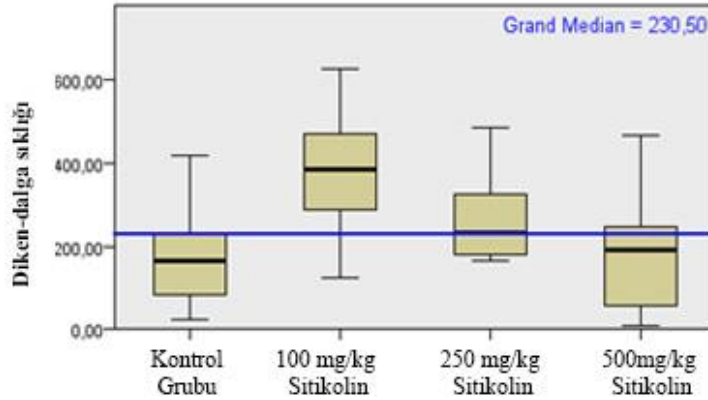
Şekil 4.5.8. Penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.9. Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 81-90. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,123$) (Tablo 4.5.9 ve Şekil 4.5.9).

Tablo 4.5.9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	200,29	147,025	171	0,123
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	332	159,989	332	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	259	95,028	225	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	170,86	134,304	190	



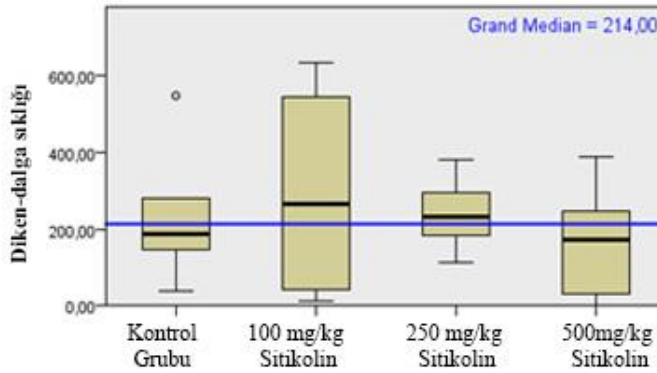
Şekil 4.5.9. Penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.10. Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 91-100. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,423) (Tablo 4.5.10 ve Şekil 4.5.10).

Tablo 4.5.10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	225,43	160,326	187	0,423
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	292,71	231,812	267	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	237,71	84,640	231	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	162	132,425	174	



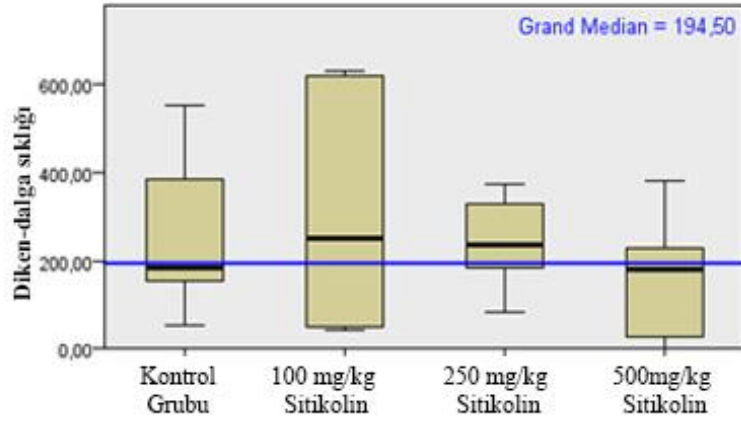
Şekil 4.5.10. Penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.11. Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 101-110. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,467) (Tablo 4.5.11 ve Şekil 4.5.11).

Tablo 4.5.11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	242	169,363	185	0,467
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	297,29	243,312	251	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	250,14	99,174	235	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	154	132,347	180	



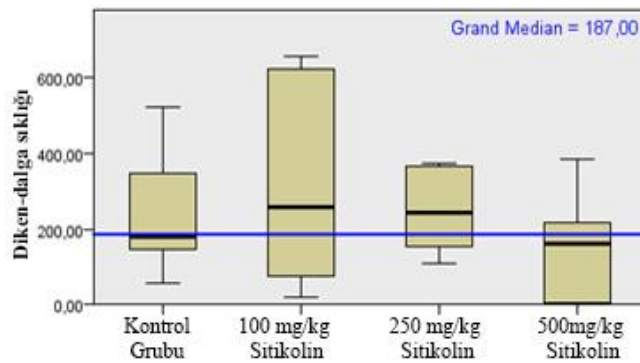
Şekil 4.5.11. Penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.12. Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 111-120. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,496) (Tablo 4.5.12 ve Şekil 4.5.12).

Tablo 4.5.12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	229,86	155,048	181	0,496
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	300,57	251,322	258	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	248,29	99,816	245	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	152	132,718	162	



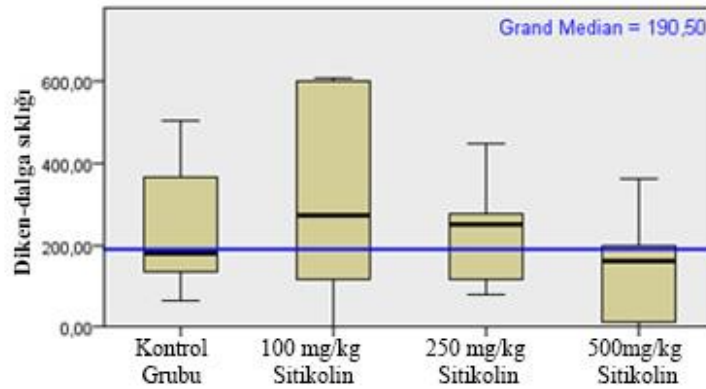
Şekil 4.5.12. Penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.13. Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 121-130. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,558) (Tablo 4.5.13 ve Şekil 4.5.13).

Tablo 4.5.13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	232,43	152,578	182	0,558
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	294,43	233,276	275	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	235,57	120,685	250	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	152	122,695	163	



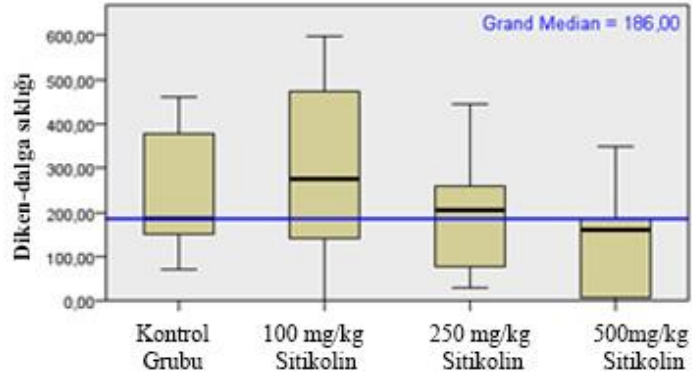
Şekil 4.5.13. Penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.14. Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 131-140. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,463) (Tablo 4.5.14 ve Şekil 4.5.14).

Tablo 4.5.14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	228,57	138,119	185	0,463
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	278,57	202,100	276	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	208,57	134,625	206	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	146,43	118,103	160	



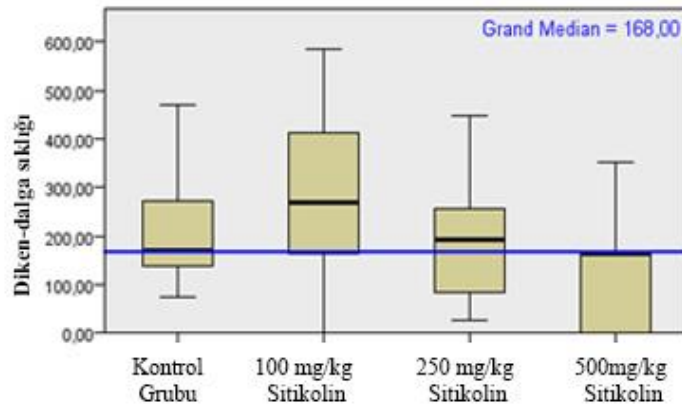
Şekil 4.5.14. Penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.15. Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 141-150. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,475) (Tablo 4.5.15 ve Şekil 4.5.15).

Tablo 4.5.15. Tüm gruplarda penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	212,43	128,880	171	0,475
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	269,14	188,661	269	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	189	141,207	193	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	143,43	119,250	163	



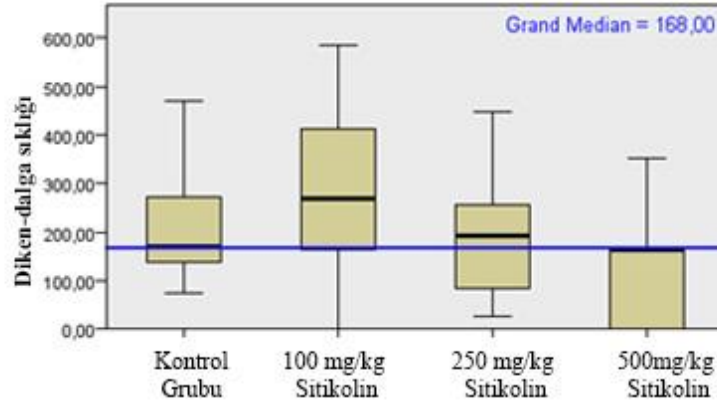
Şekil 4.5.15. Penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.16. Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 151-160. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,282) (Tablo 4.5.16 ve Şekil 4.5.16).

Tablo 4.5.16 Tüm gruplarda penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	195,57	126,272	146	0,282
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	283,43	183,085	283	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	184,14	141,781	190	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	144,71	128,153	145	



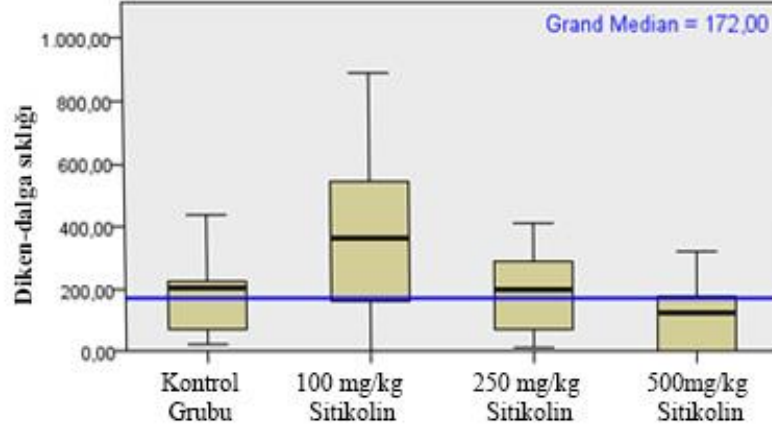
Şekil 4.5.16. Penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.5.17. Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 161-170. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,227) (Tablo 4.5.17 ve Şekil 4.5.17).

Tablo 4.5.17. Tüm gruplarda penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	187,71	133,41	206	0,227
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	364,57	294,378	364	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	188,14	135,162	197	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	126,57	110,254	126	



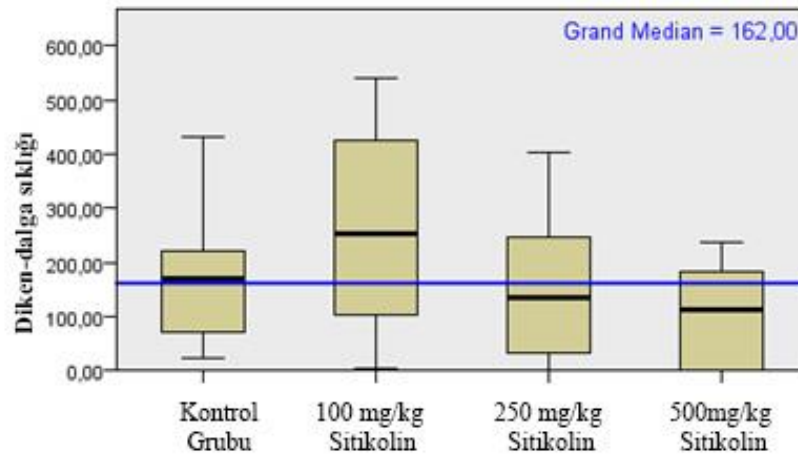
Şekil 4.5.17 Penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler.

4.5.18. Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 171-180. dakikada ölçülen diken-dalga sayısı medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,329) (Tablo 4.5.18 ve Şekil 4.5.18).

Tablo 4.5.18 Tüm gruplarda penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_SONRASI_KONTROL	7	184,14	130,166	172	0,329
PENİSİLİN_SONRASI_100 mg	7	252,29	184,723	252	
PENİSİLİN_SONRASI_250 mg	7	157,71	137,444	135	
PENİSİLİN_SONRASI_500 mg	7	111,43	87,956	114	

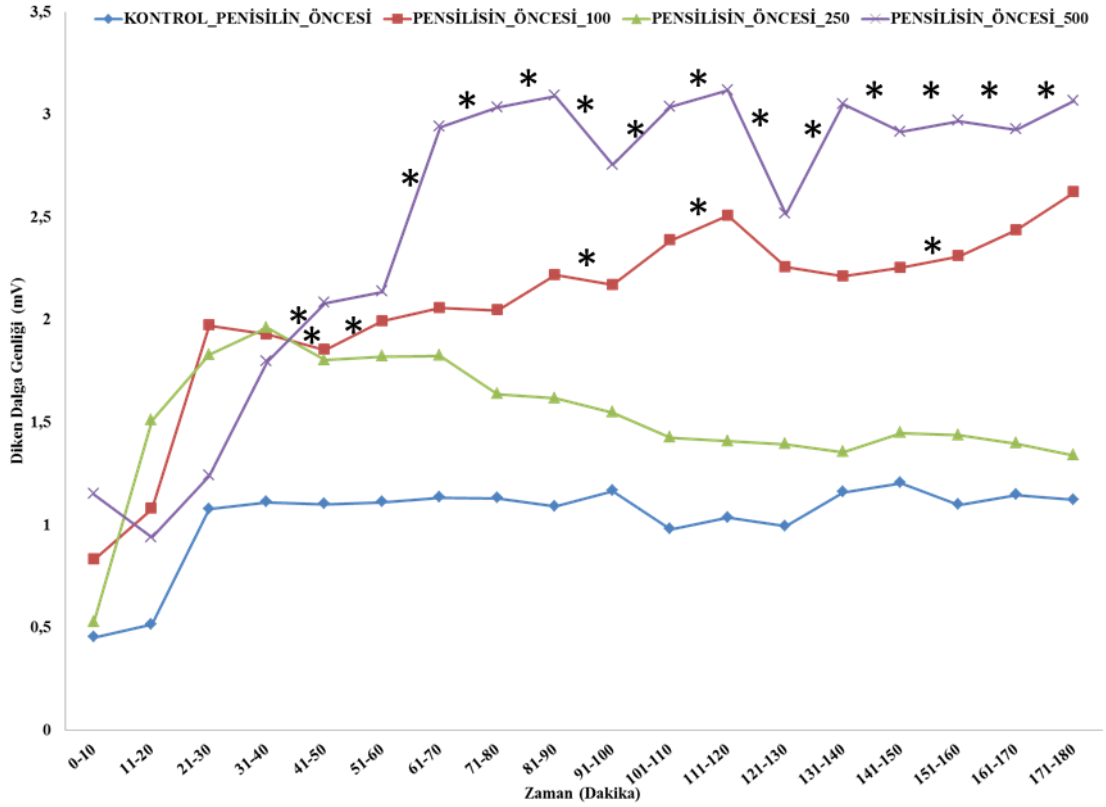


Şekil 4.5.18. Penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait değerler

4.6. Penisilin Öncesi Sitikolinin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği Üzerine Etkileri

Uygulanan maddelerin epileptiform aktivite genliği üzerine etkilerini hesaplamak için, epileptiform aktivitenin görülmeye başladığı (ilk dikenin görüldüğü) andan itibaren 10'ar dakikalık periyotlarla 180. dakikaya kadar diken dalga genliği/dk (min-maks) değerleri hesaplandı. Aşağıda, sitikolin gruplarının her ölçüm aralığında elde edilen diken dalga genlik medyan değerlerinin kontrol grubuna göre değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulguların özeti verilmiştir (Şekil 4.6).

Grupların 0-40. dakikaları için; gruplar arasındaki genlik medyan değerleri tutarlı olmasına rağmen bu dakikalar arasında gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). 40. Dakikadan sonra ise kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).



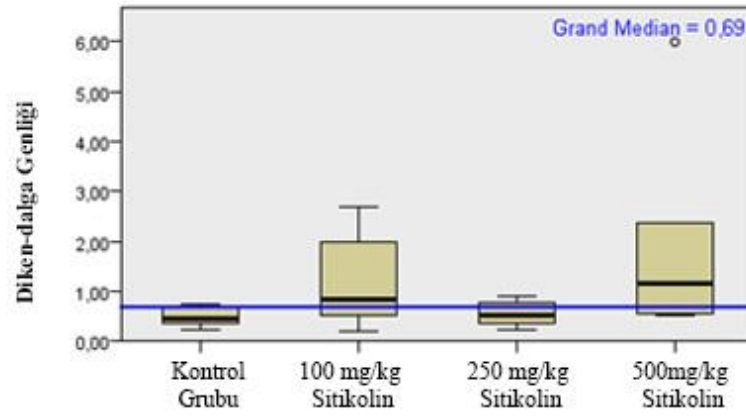
Şekil 4.6.1. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliği (mV) değerleri. (*Kontrol grubuna göre diğer gruplar anlamlı fark [$p<0,05$])

4.6.1. Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 0-10. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,072) (Tablo 4.6.1 ve Şekil 4.6.1).

Tablo 4.6.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	0,49	0,180	0,454	0,072
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	1,12	0,891	0,833	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	0,57	0,246	0,529	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,80	1,954	1,151	



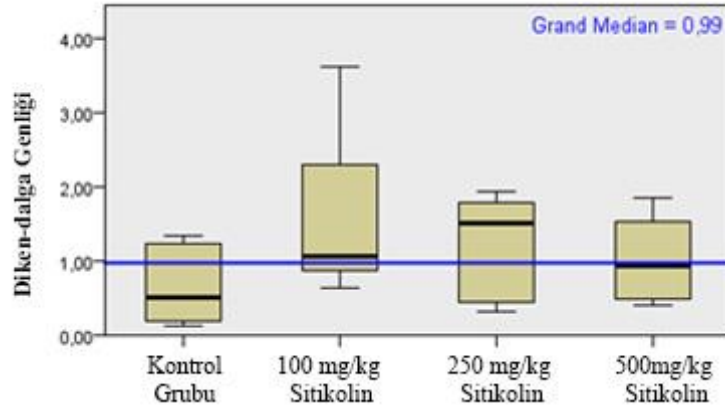
Şekil 4.6.1. Penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.6.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 11-20. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,198) (Tablo 4.6.2 ve Şekil 4.6.2).

Tablo 4.6.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	0,68	0,495	0,516	0,198
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	1,61	1,053	1,080	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,19	0,676	1,511	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,02	0,528	0,941	



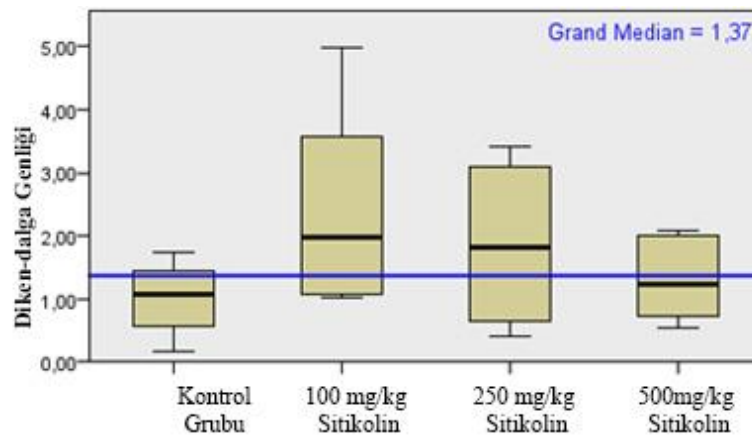
Şekil 4.6.2. Penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.6.3. Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 21-30. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,209) (Tablo 4.6.3 ve Şekil 4.6.3).

Tablo 4.6.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,02	0,538	1,078	0,209
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,47	1,487	1,973	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,87	1,214	1,830	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,33	0,588	1,240	



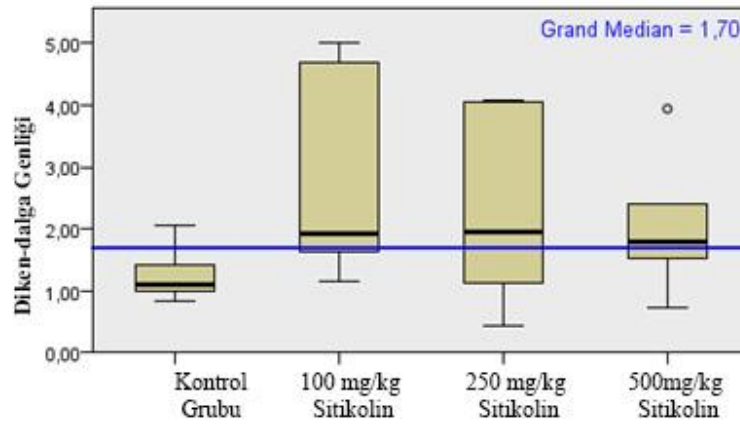
Şekil 4.6.3. Penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.6.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 31-40. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0.104) (Tablo 4.6.4 ve Şekil 4.6.4).

Tablo 4.6.4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,24	0,393	1,113	0,104
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,85	1,610	1,930	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,27	1,416	1,962	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,01	0,995	1,796	



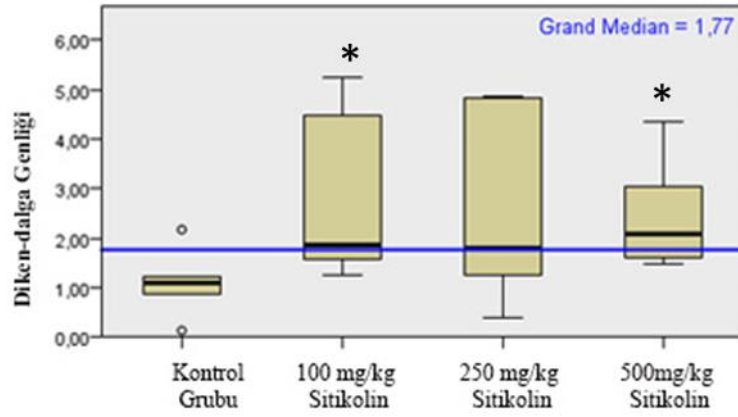
Şekil 4.6.4. Penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.6.5. Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 41-50. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,025 (Tablo 4.6.5 ve Şekil 4.6.5). 100 ve 500 mg/kg sitikolin gruplarının diken dalga ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0,05 ve p=0,05).

Tablo 4.6.5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	8	1,100	0,599	1,102 ^a	0,025
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	8	2,91	1,666	1,854 ^b	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	8	2,43	1,775	1,804 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	8	2,49	1,022	2,083 ^b	



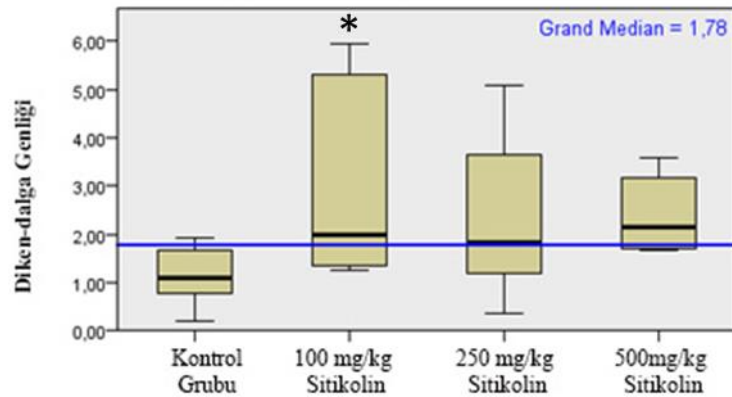
Şekil 4.6.5. Penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; $p=0,05$)

4.6.6. Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 51-60. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($P=0,033$) (Tablo 4.6.6 ve Şekil 4.6.6). 100 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla $p=0,05$).

Tablo 4.6.6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,11	0,564	1,113 ^a	0,033
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,21	2,062	1,994 ^b	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,31	1,604	1,822 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,338	0,750	2,138 ^{ab}	



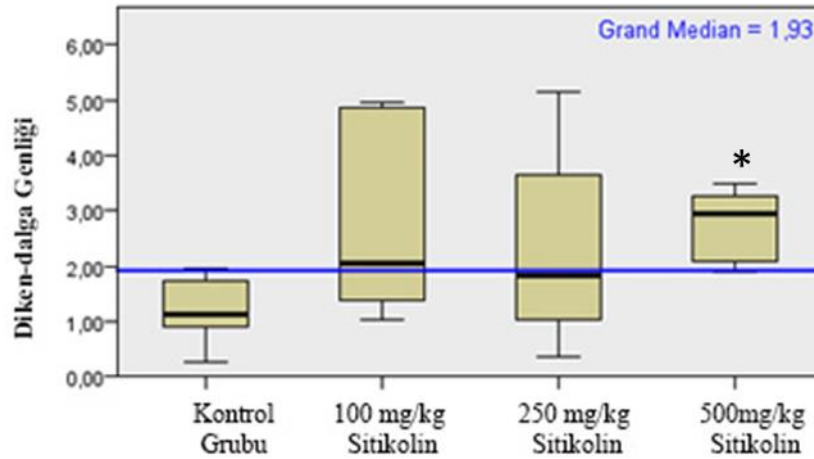
Şekil 4.6.6. Penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; $p=0,05$)

4.6.7. Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 61-70. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,029 (Tablo 4.6.7 ve Şekil 4.6.7). 500 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.31).

Tablo 4.6.7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,15	0,561	1,134 ^a	0,029
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,98	1,810	2,059 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,25	1,647	1,825 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,70	0,655	2,940 ^b	



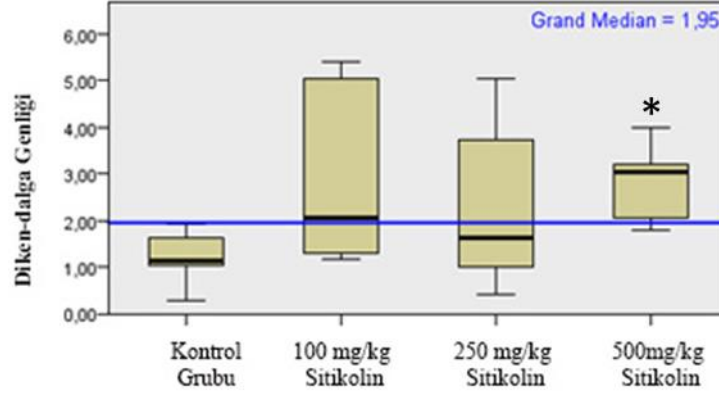
Şekil 4.6.7. Penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; p=0,031)

4.6.8. Epileptiform aktivitenin 71-80. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 71-80. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,019 (Tablo 4.6.8 ve Şekil 4.6.8). 500 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.028).

Tablo 4.6.8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,18	0,517	1,132 ^a	0,019
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,11	1,892	2,048 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,27	1,629	1,640 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,80	0,761	3,035 ^b	



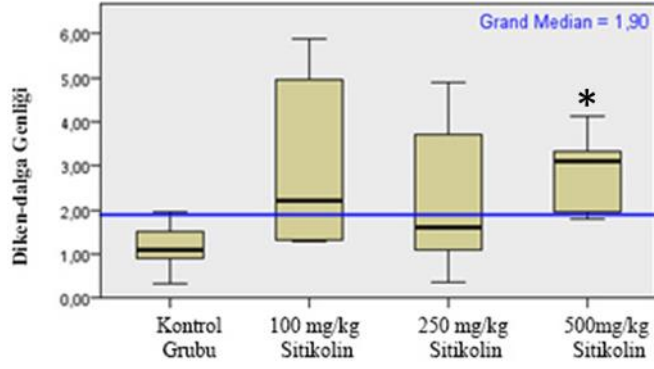
Şekil 4.6.8. Penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; p=0,028)

4.6.9. Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 81-90. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,017) (Tablo 4.6.9 ve Şekil 4.6.9). 500 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.025).

Tablo 4.6.9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,13	0,508	1,091 ^a	0,017
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,19	1,956	2,220 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,24	1,595	1,619 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,87	0,814	3,092 ^b	



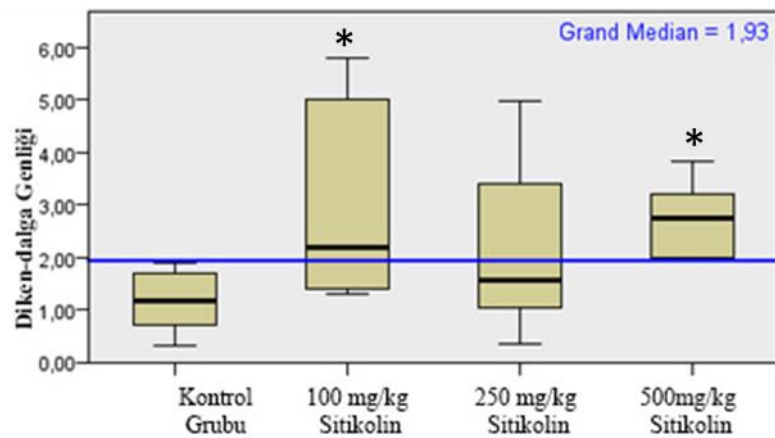
Şekil 4.6.9. Penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; p=0,025)

4.6.10. Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 91-100. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0.015) (Tablo 4.6.10 ve Şekil 4.6.10). 100 ve 500 mg/kg sitikolin gruplarının diken dalga ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.046 ve p=0.023).

Tablo 4.6.10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,12	0,544	1,167 ^a	0,015
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,20	1,927	2,171 ^b	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,23	1,602	1,550 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,77	0,673	2,756 ^b	



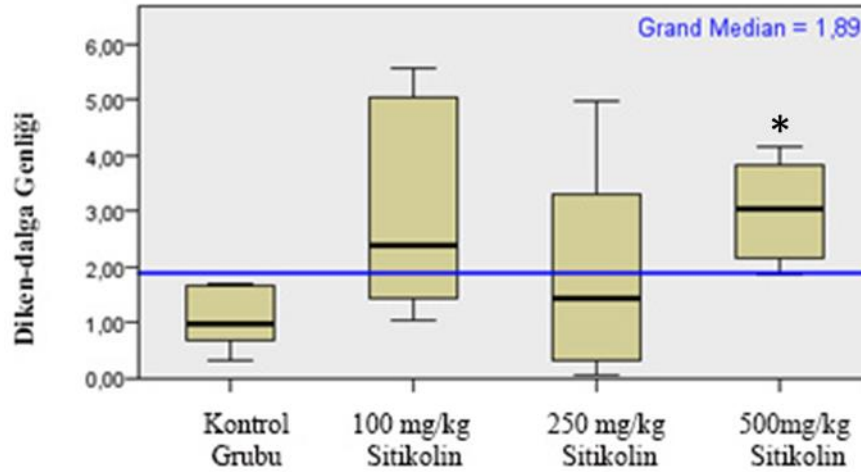
Şekil 4.6.10. Penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı sırası ile; p=0,046 ve p=0,023)

4.6.11. Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 101-110. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,020) (Tablo 4.6.11 ve Şekil 4.6.11). 500 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.035).

Tablo 4.6.11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,07	0,499	0,980 ^a	0,020
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,17	1,911	2,388 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,972	1,763	1,427 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,99	0,837	3,039 ^b	



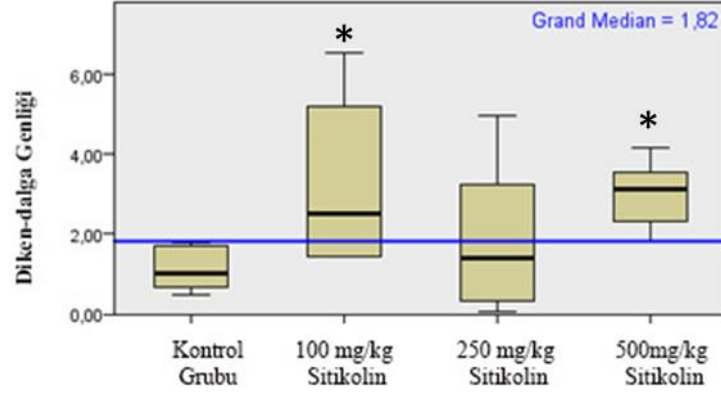
Şekil 4.6.11. Penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; p=0,035)

4.6.12. Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 111-120. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0.015) (Tablo 4.6.12 ve Şekil 4.6.12). 100 ve 500 mg/kg sitikolin gruplarının diken dalga ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.046 ve p=0.035).

Tablo 4.6.12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,12	0,497	1,037 ^a	0,015
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,35	2,055	2,508 ^b	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,00	1,758	1,409 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,96	0,790	3,119 ^b	



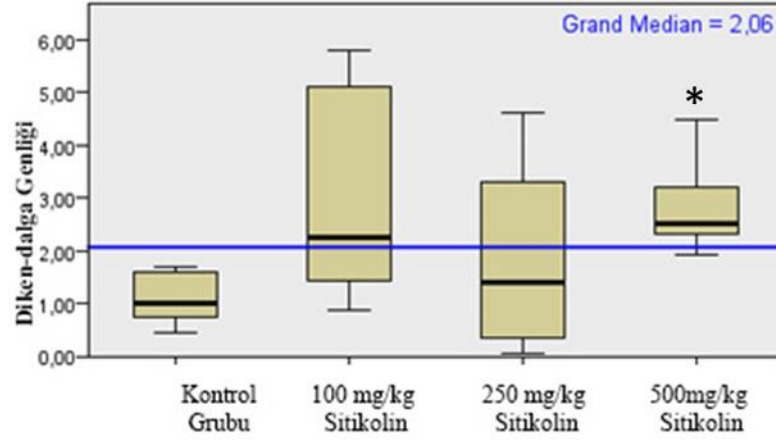
Şekil 4.6.12. Penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı sırası ile; p=0,046 ve p=0,035)

4.6.13. Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 121-130. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,032) (Tablo 4.6.13 ve Şekil 4.6.13). 500 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.046).

Tablo 4.6.13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,09	0,452	0,995 ^a	0,032
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,14	1,920	2,258 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,93	1,682	1,395 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,85	0,842	2,516 ^b	



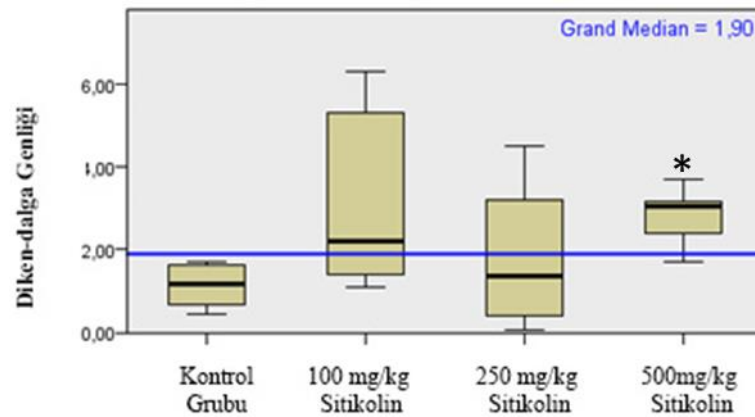
Şekil 4.6.13. Penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; p=0,046)

4.6.14. Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 131-140. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,030) (Tablo 4.6.14 ve Şekil 4.6.14). 500 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.05).

Tablo 4.6.14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,11	0,470	1,161 ^a	0,030
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,23	2,034	2,212 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,89	1,633	1,356 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,81	0,640	3,051 ^b	



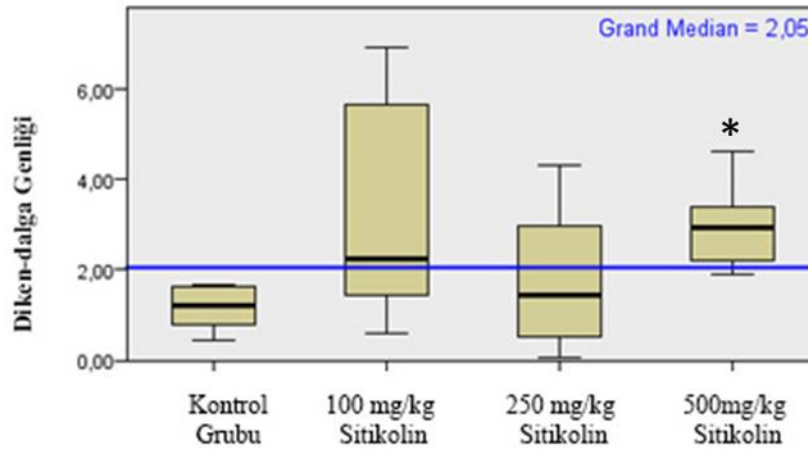
Şekil 4.6.14. Penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; p=0,05)

4.6.15. Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 141-150. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,030) (Tablo 4.6.15 ve Şekil 4.6.15). 500 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.031).

Tablo 4.6.15. Tüm gruplarda penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,13	0,445	1,206 ^a	0,022
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,29	2,305	2,255 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,89	1,498	1,449 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,98	0,875	2,917 ^b	



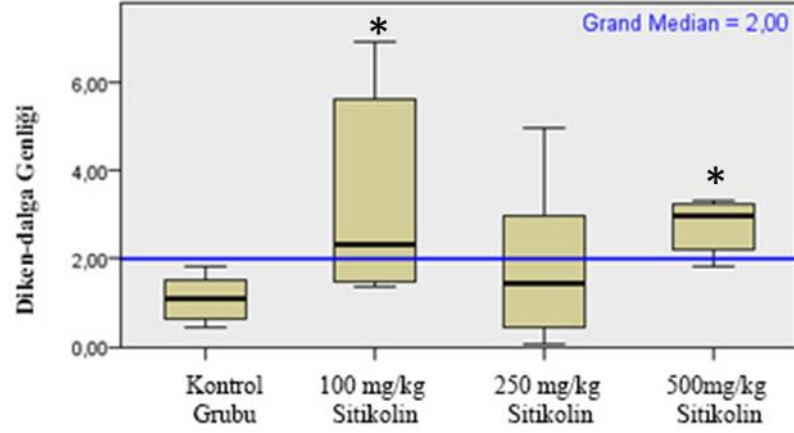
Şekil 4.6.15. Penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; p=0,031)

4.6.16. Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 151-160. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0.011) (Tablo 4.6.16 ve Şekil 4.6.16). 100 ve 500 mg/kg sitikolin gruplarının diken dalga ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.046 ve p=0.023).

Tablo 4.6.16 Tüm gruplarda penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,12	0,478	1,100 ^a	0,011
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,34	2,152	2,311 ^b	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,92	1,693	1,438 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,75	0,543	2,970 ^b	



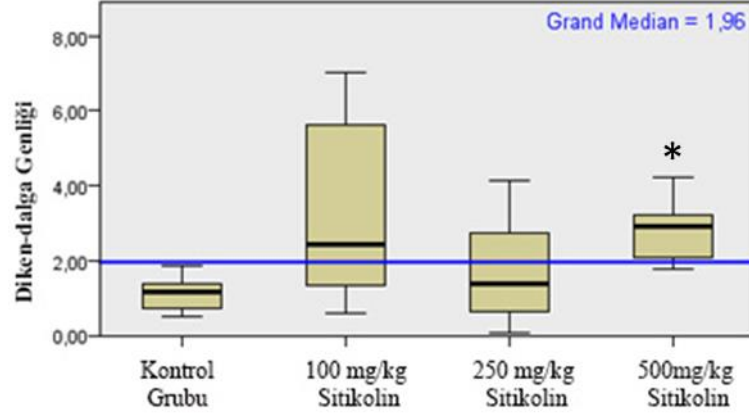
Şekil 4.6.16. Penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı sırası ile; p=0,046 ve p=0,023)

4.6.17. Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 161-170. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,022) (Tablo 4.6.17 ve Şekil 4.6.17). 500 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.028).

Tablo 4.6.17. Tüm gruplarda penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,10	0,459	1,147 ^a	0,022
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,27	2,323	2,437 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,82	1,388	1,398 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,89	0,797	2,927 ^b	



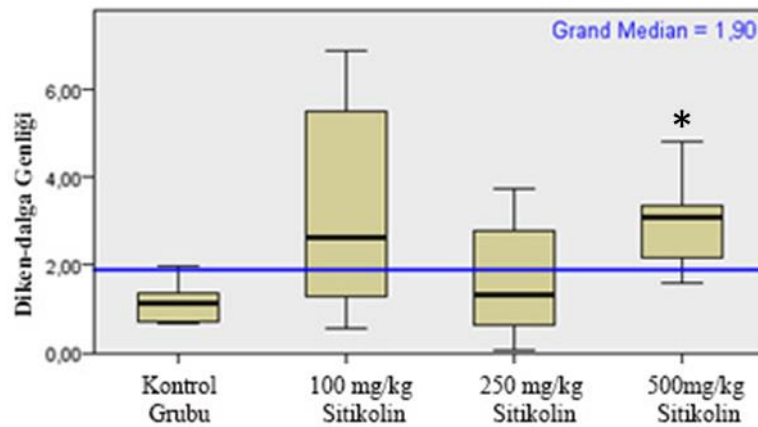
Şekil 4.6.17 Penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; p=0,028)

4.6.18. Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 171-180. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,032) (Tablo 4.6.18 ve Şekil 4.6.18). 500 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.05).

Tablo 4.6.18 Tüm gruplarda penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,15	0,456	1,123 ^a	0,032
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,20	2,263	2,622 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,65	1,249	1,340 ^{ab}	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,96	1,017	3,068 ^b	

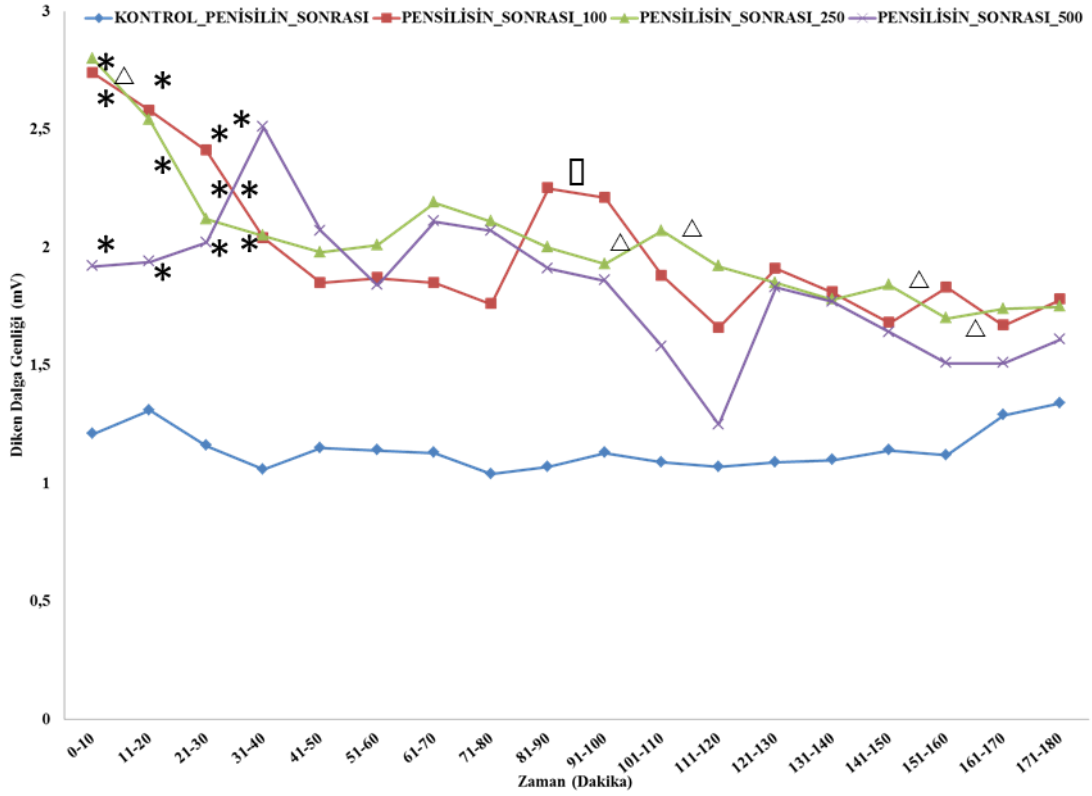


Şekil 4.6.18. Penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*kontrol grubuna göre anlamlı; p=0,05)

4.7. Penisilin Sonrası Sitikolinin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği Üzerine Etkileri

Aşağıdaki tablolarda farklı zamanlarda ölçülen PSG değışkeni bakımından KONTROL_PENİSİLİN_ÖNCESİ, PENSİLİSİN_ÖNCESİ_100, PENSİLİSİN_ÖNCESİ_250, PENSİLİSİN_ÖNCESİ_500 gruplarına ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma ve medyan olarak verilmiş ve grupların POG ortancalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değeri yer almaktadır. Şekil incelendiğinde, 10., 20. 30. ve 40. dakikalarda ölçülen POG ortanca değerlerinin gruplarda benzer olduğu görölmektedir (her biri için $p > 0,05$). Ancak gruplar arasında 10., 20., 30. ve 40 dakikalarda ölçülen PSG ortancaları bakımından anlamlı farklılıklara rastlanmıştır (p değeri aşağıdaki şekilde yer almaktadır). Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde, KONTROL_PENİSİLİN_SONRASI grubunun 10, 100, 120, 150 ve 160. dakikalarda ölçülen PSG ortanca değerlerinin PENSİLİSİN_SONRASI_250 grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu görölmüştür (sırasıyla $p=0,045$; $p=0,045$; $p=0,05$; $p=0,045$; $p=0,045$). KONTROL_PENİSİLİN_SONRASI grubun 90. dakika penisilin sonrası genlik ortanca değeri, PENSİLİSİN_SONRASI_100 grubun ortancasından anlamlı derecede daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,045$).

Uygulanan maddelerin epileptiform aktivite genliği üzerine etkilerini hesaplamak için, epileptiform aktivitenin stabil hale geldikten hemen sonra sitikolin uygulamasından itibaren 10'ar dakikalık periyotlarla 180. dakikaya kadar diken dalga genliği/dk (min-maks) değeri hesaplandı. Aşağıda, sitikolin gruplarının her ölçüm aralığında elde edilen diken dalga genlik medyan değerlerinin kontrol grubuna göre değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulguların özeti verilmiştir (Şekil 4.7.).



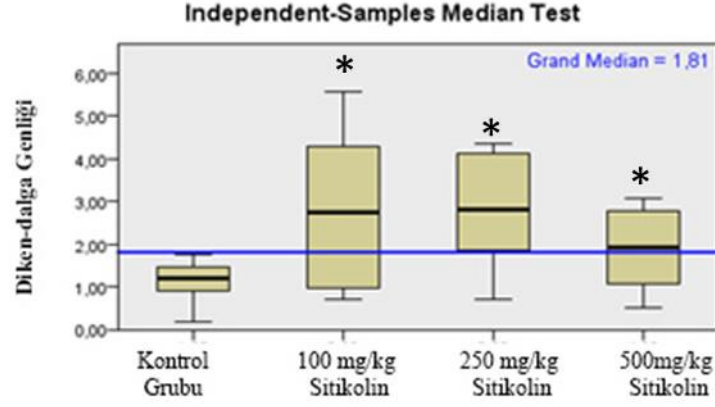
Şekil 4.7. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliği (sayı/dakika) değerleri. (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [p<0,05]; Δ Kontrol grubunun 250 mg sitikolin grubuna göre farkı sırasıyla; [p=0,045]; [p=0,045]; [p=0,05]; [p=0,045]; [p=0,045], □ Kontrol grubunun 100mg sitikolin grubuna göre anlamlı farkı; [p=0,045])

4.7.1. Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 0-10. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde kontrol grubunun diğer gruplara göre istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,045) (Tablo 4.7.1 ve Şekil 4.7.1).

Tablo 4.7.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,12	0,497	1,21	0,045
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,68	1,792	2,74	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,86	1,299	2,80	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,92	0,916	1,92	



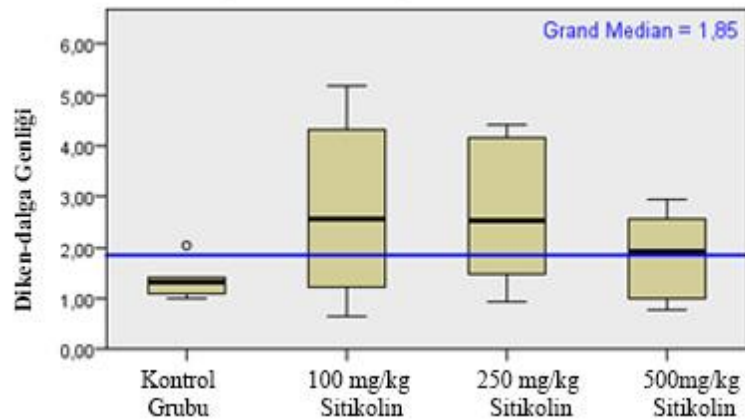
Şekil 4.7.1. Penisilin sonrası 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [$p < 0,045$])

4.7.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 11-20. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,162$) (Tablo 4.7.2 ve Şekil 4.7.2).

Tablo 4.7.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,35	0,346	1,31	0,162
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,64	1,631	2,58	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,80	1,331	2,54	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,84	0,786	1,94	



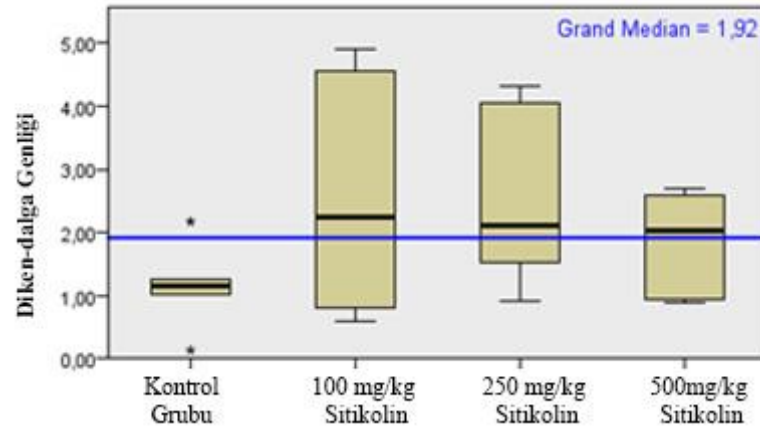
Şekil 4.7.2. Penisilin sonrası 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.3. Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 21-30. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,211) (Tablo 4.7.3 ve Şekil 4.7.3).

Tablo 4.7.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,15	0,592	1,16	0,211
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,52	1,710	2,41	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,66	1,327	2,12	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,90	0,733	2,02	



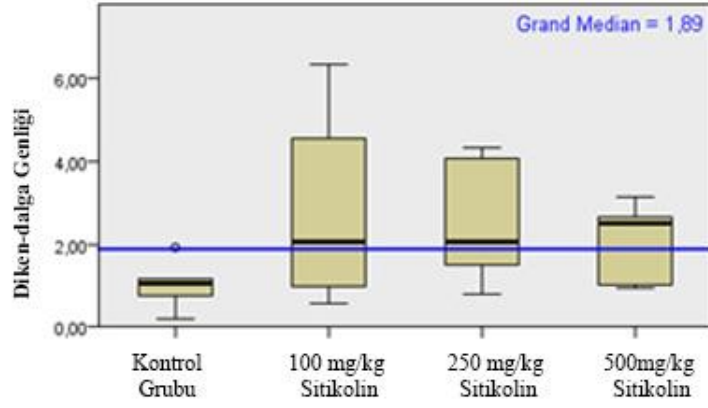
Şekil 4.7.3. Penisilin sonrası 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 31-40. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0.109) (Tablo 4.7.4 ve Şekil 4.7.4).

Tablo 4.7.4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,04	0,509	1,06	0,109
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,59	2,081	2,04	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,65	1,406	2,05	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,09	0,848	2,51	



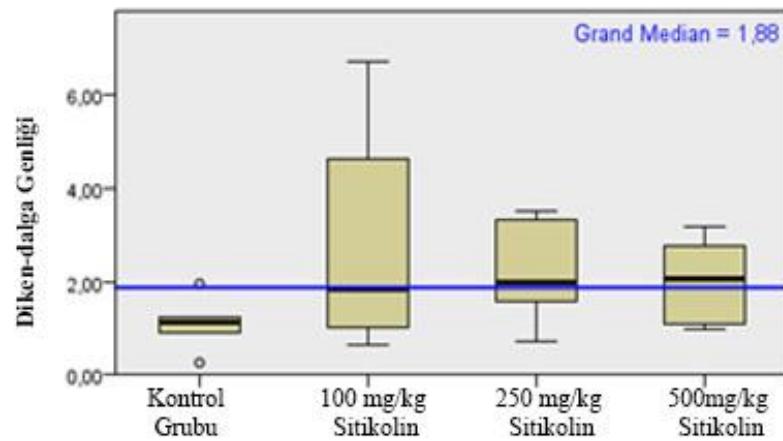
Şekil 4.7.4. Penisilin sonrası 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.5. Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 31-40. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,159) (Tablo 4.7.5 ve Şekil 4.7.5).

Tablo 4.7.5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,19	0,499	1,15	0,159
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,69	2,203	1,85	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,18	0,968	1,98	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	2,11	0,836	2,07	



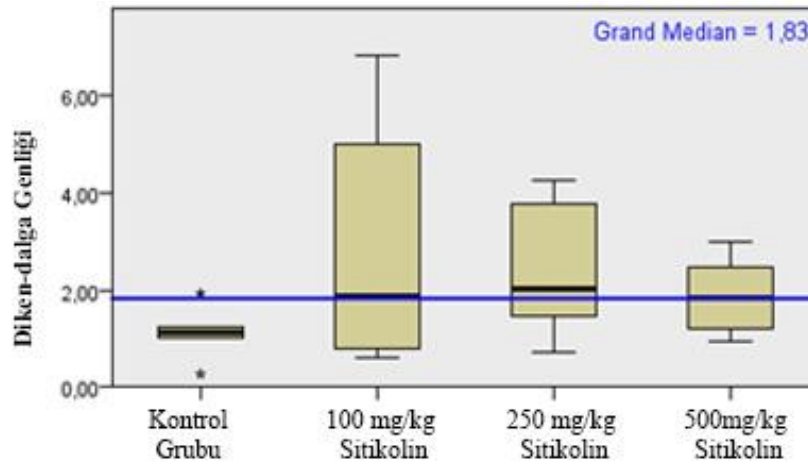
Şekil 4.7.5. Penisilin sonrası 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.6. Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 51-60. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,138) (Tablo 4.7.6 ve Şekil 4.7.6).

Tablo 4.7.6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,13	0,481	1,14	0,138
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,81	2,300	1,87	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,48	1,280	2,01	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,93	0,706	1,84	



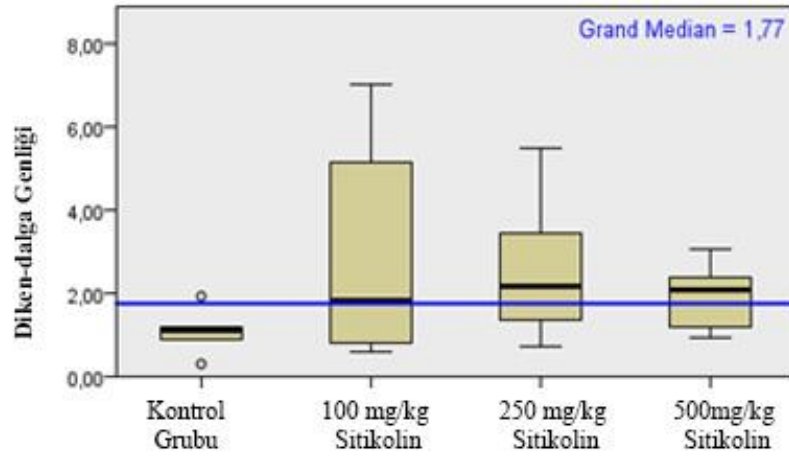
Şekil 4.7.6. Penisilin sonrası 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.7. Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 31-40. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,125) (Tablo 4.7.7 ve Şekil 4.7.7).

Tablo 4.7.7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,11	0,481	1,13	0,125
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,77	2,409	1,85	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,64	1,590	2,19	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,94	0,732	2,11	



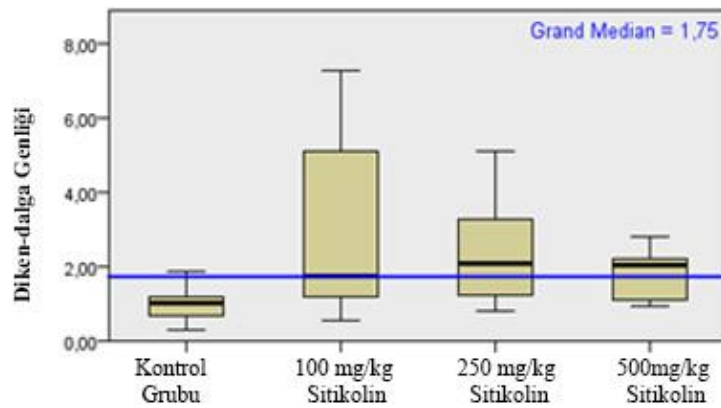
Şekil 4.7.7. Penisilin sonrası 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.8. Epileptiform aktivitenin 71-80. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 31-40. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,162) (Tablo 4.7.8 ve Şekil 4.7.8).

Tablo 4.7.8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,02	0,480	1,04	0,162
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,81	2,437	1,76	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,51	1,446	2,11	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,84	0,677	2,07	



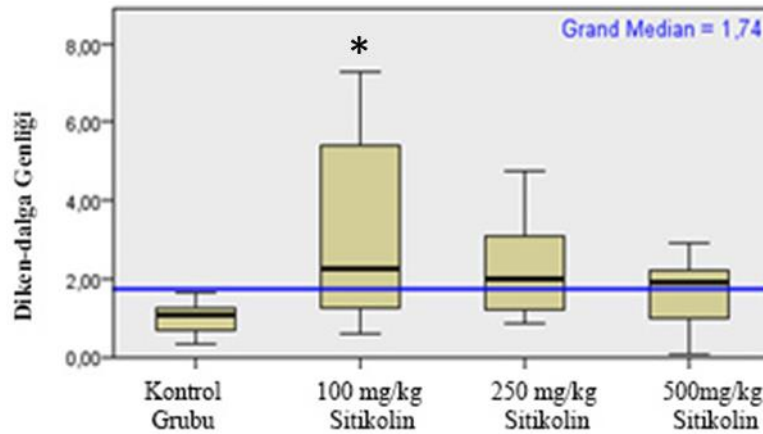
Şekil 4.7.8. Penisilin sonrası 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.9. Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 81-90. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,021) (Tablo 4.7.9 ve Şekil 4.7.9). 100 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.05).

Tablo 4.7.9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1	0,419	1,07	0,021
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,04	2,415	2,25	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,38	1,319	2	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,59	0,959	1,91	



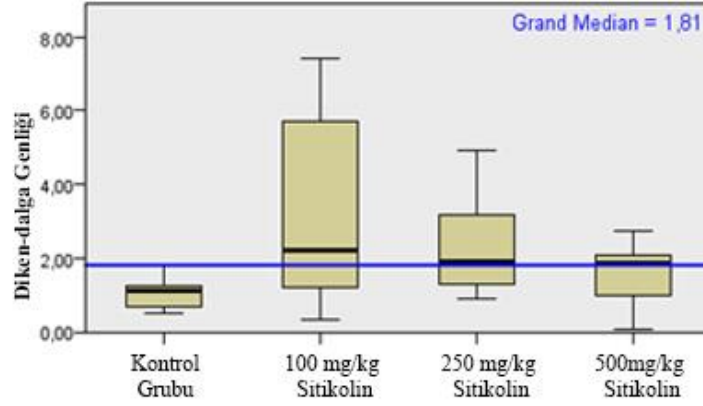
Şekil 4.7.9. Penisilin sonrası 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [p<0,05])

4.7.10. Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 91-100. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0.021) (Tablo 4.7.10 ve Şekil 4.7.10. 250 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.045).

Tablo 4.7.10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,08	0,422	1,13	0,021
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3	2,564	2,21	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,40	1,365	1,93	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,54	0,9	1,86	



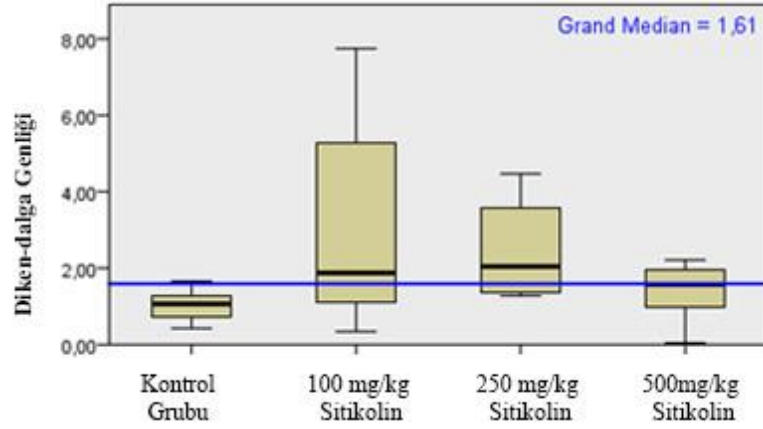
Şekil 4.7.10. Penisilin sonrası 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.11. Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 101-110. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,099) (Tablo 4.7.11 ve Şekil 4.7.11).

Tablo 4.7.11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,05	0,397	1,09	0,099
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	2,87	2,660	1,88	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,45	1,214	2,07	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,40	0,758	1,58	



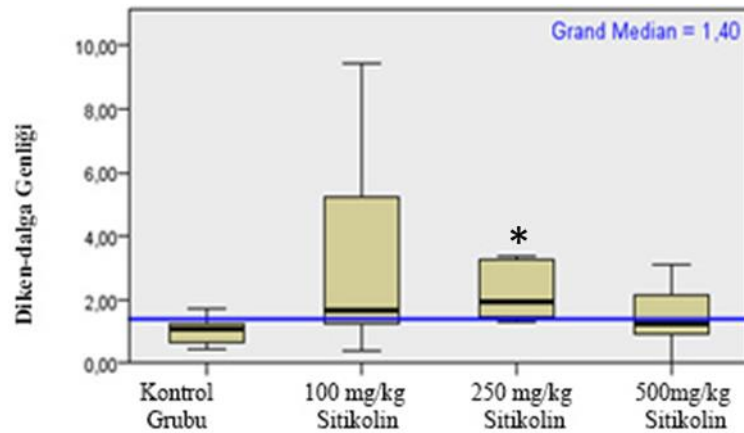
Şekil 4.7.11. Penisilin sonrası 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.12. Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 111-120. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0.048) (Tablo 4.7.12 ve Şekil 4.7.12). 250 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.045).

Tablo 4.7.12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,02	0,407	1,07	0,048
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,09	3,187	1,66	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,227	0,849	1,92	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,47	0,988	1,25	



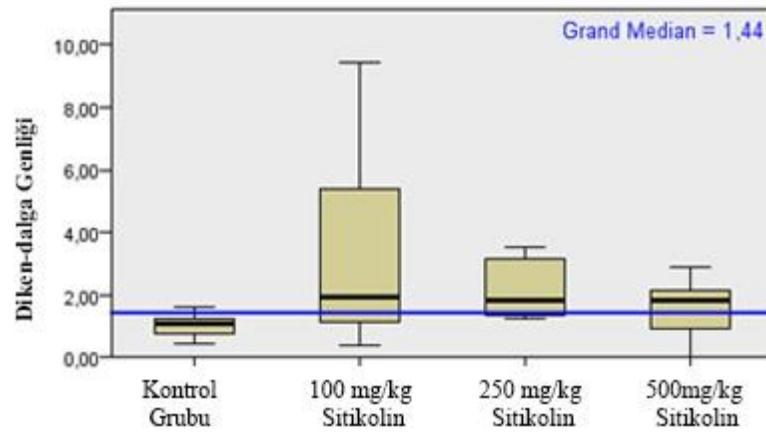
Şekil 4.7.12. Penisilin sonrası 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [p<0,048])

4.7.13. Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 121-130. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,080) (Tablo 4.7.13 ve Şekil 4.7.13).

Tablo 4.7.13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,03	0,370	1,09	0,080
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,09	3,210	1,91	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,16	0,905	1,85	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,55	0,943	1,83	



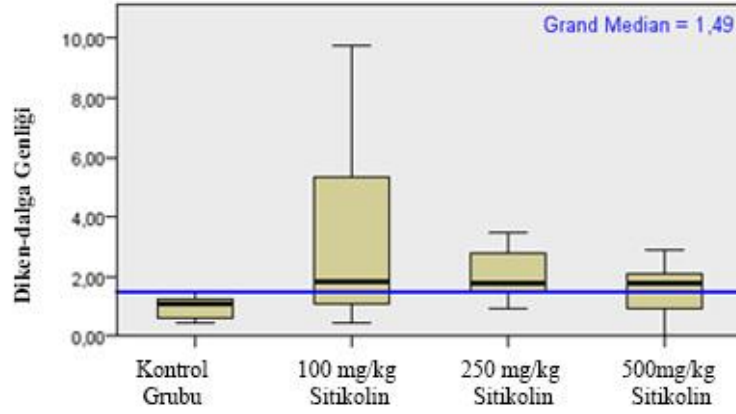
Şekil 4.7.13. Penisilin sonrası 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.14. Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 131-140. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,152) (Tablo 4.7.14 ve Şekil 4.7.14).

Tablo 4.7.14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,02	0,366	1,10	0,152
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,11	3,330	1,81	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	2,03	0,869	1,78	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,54	0,937	1,77	



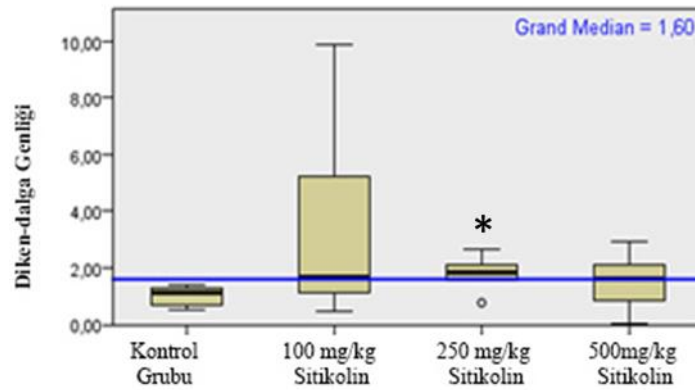
Şekil 4.7.14. Penisilin sonrası 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.15. Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 141-150. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0,021) (Tablo 4.7.15 ve Şekil 4.7.15). 250 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.045).

Tablo 4.7.15. Tüm gruplarda penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,05	0,323	1,14	0,021
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,25	3,297	1,68	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,81	0,568	1,84	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,53	0,945	1,64	



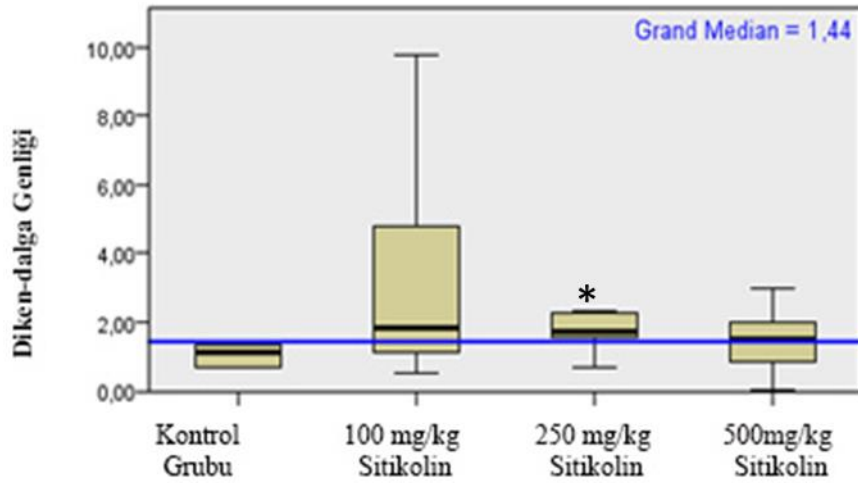
Şekil 4.7.15. Penisilin sonrası 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [p<0,021])

4.7.16. Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 151-160. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (P=0.013) (Tablo 4.7.16 ve Şekil 4.7.16). 250 mg/kg sitikolin grubunun diken dalga genlik ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.045).

Tablo 4.7.16 Tüm gruplarda penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,07	0,285	1,12	0,013
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,21	3,218	1,83	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,71	0,536	1,70	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,47	0,956	1,51	



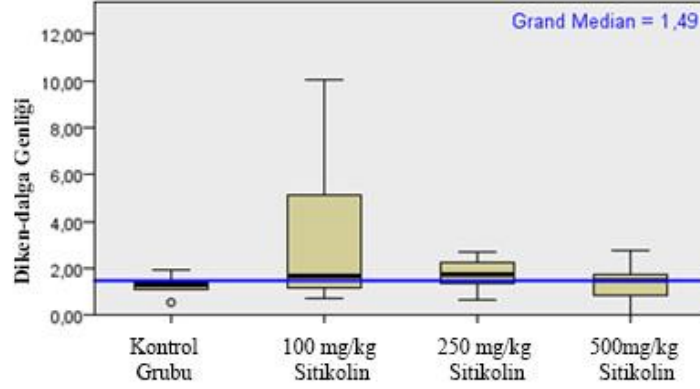
Şekil 4.7.16. Penisilin sonrası 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [p<0,045])

4.7.17. Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 161-170. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,0346) (Tablo 4.7.17 ve Şekil 4.7.17).

Tablo 4.7.17. Tüm gruplarda penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,28	0,405	1,29	0,346
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,32	3,320	1,67	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,72	0,662	1,74	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,37	0,861	1,51	



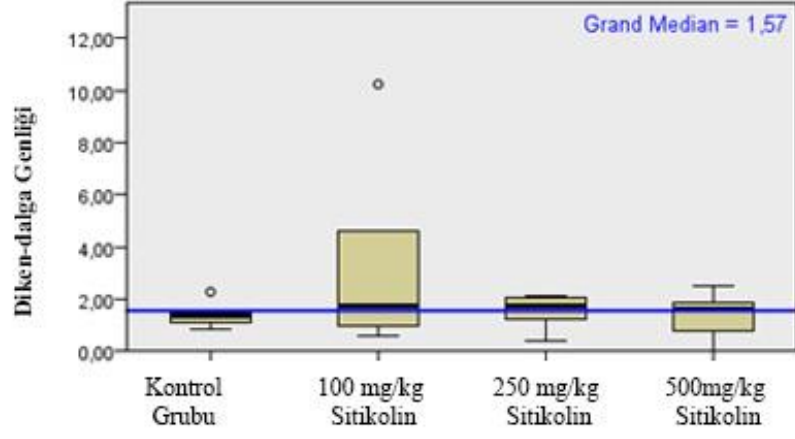
Şekil 4.7.17 Penisilin sonrası 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

4.7.18. Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 171-180. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,665) (Tablo 4.7.18 ve Şekil 4.7.18).

Tablo 4.7.18 Tüm gruplarda penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılması.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	P
PENİSİLİN_ÖNCESİ_KONTROL	7	1,41	0,449	1,34	0,665
PENİSİLİN_ÖNCESİ_100 mg	7	3,18	3,418	1,78	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_250 mg	7	1,60	1,601	1,75	
PENİSİLİN_ÖNCESİ_500 mg	7	1,35	0,814	1,61	



Şekil 4.7.18. Penisilin sonrası 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerler

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Epilepsi, insanların yaklaşık %1'inde görülen, insan sağlığını tehdit eden ve iş gücü kaybına yol açan önemli nörolojik problemlerden birisidir. Bazı hastalarda nöbetlerin mevcut antiepileptik ilaçlar ile kontrol altına alınmaması, problemin ciddiyetini artırmaktadır. Halen uygulanan antiepileptiklere dirençli vakaların oranı % 20-30 kadardır. Bu nedenle, deneysel hayvan modelleri kullanılarak hem daha rasyonel bir tedavi yolu aranmakta hem de epilepsinin ve epileptogenezin fizyopatolojik temelleri hakkında daha ileri bilgiler elde edilmektedir. Deney hayvanlarında kronik veya akut epilepsi modellerini oluşturmak için çok çeşitli konvulsan kimyasal maddeler, elektrik, ses ve ışık uyarıları kullanılır. Ayrıca epilepsi için çok sayıda genetik modeller de bulunmaktadır¹⁰¹.

Sunulan çalışmada, sıçanlarda deneysel olarak oluşturulmuş penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine i.p. olarak uygulanan sitikolin'in 100, 250 ve 500 mg/kg dozlarının nasıl bir etki gösterdiği araştırıldı. Alınan ECoG kayıtlarında gözlemlenen epileptiform aktivite kayıtları, bu konuda daha önce yapılan çalışmalara rastlanmadığından literatürdeki bilgilerle karşılaştırılmadı.

Anestezi altındaki sıçanlara intrakortikal 500 IU penisilin G uygulanması, 3-8 dakika içinde korteks yüzeyinden diken-dalga bileşenleri şeklinde bir epileptiform aktivite kaydedilmesine neden oldu. Bu aktivitenin yaklaşık 30 dakika içinde maksimum sıklığa ve genliğe ulaştığı gözlemlendi. Penisilin epilepsisi oluşturmaksızın verilen sitikolin hiçbir hayvanda epileptiform aktiviteye neden olmadı. Bu veriler; epilepsi olmayan sıçanlarda sitikolin verilmesinin epileptik bir etki oluşturmayacağını düşündürmektedir.

Penisilin ile epileptiform aktivitenin oluşturulduğu hayvanlardan elde edilen ECoG kayıtlarında, gruplar ilk epileptik aktivite başlama latensi bakımından karşılaştırıldı. Kontrol gruplarına göre sitikolin uygulanan 100, 250 ve 500 mg/kg doz gruplarında latensinin uzadığı bulundu. Bu sonuçlara göre penisilinden 30 dakika önce uygulanan sitikolin epileptiform aktivitesinin başlama latensini neredeyse 2.5 kat uzatmıştır. Bu veriler daha önce epileptik nöbet geçirmemiş, sitikolin kullanan insanların epileptik nöbetlere karşı sitikolin kullanmayanlara nazaran daha dirençli olduğunu düşündürmektedir. Sonuçları doğrulayan ikinci bir bilgi de sitikolinin kafa travmaları, iskemi ve hipoksi durumlarında nöroprotektif özelliğidir. Epilepsi nöbetlerinin bir

kısının kafa travmaları, beyinde iskemi ve hipoksi ile meydana geldiği⁴⁰ düşünülürse, hipoksi ve iskemiye karşı güçlü stabilizatör olan aynı zamanda kafa travmalarında tedavi edici olarak kullanılan sitikolinin¹⁴ epilepsi nöbetlerini geciktirici olabileceğini söylenebilir.

Penisilin öncesi uygulanan sitikolinin farklı dozlarına ait kayıtlarda epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortanca değerleri incelendiğinde 100, 250 ve 500 mg/kg sitikolin grupları (ilk 10 dakika hariç) ile kontrol grubu arasında herhangi bir fark bulunmadı. Penisilin sonrası gruplar incelendiğinde; 100, 250 ve 500 mg/kg sitikolin dozlarının kontrol grubuyla karşılaştırılması sonucunda, diken dalga sıklığı bakımından istatistiksel anlamda herhangi bir farklılık tespit edilmedi. Literatürde benzer çalışmalara rastlanmaması nedeniyle elde edilen sonuçlar karşılaştırılmadı. Fakat, bir epilepsi hastasının sitikolin kullanması, epileptik nöbetlerinin sıklığına olumlu/olumsuz etki oluşturmayacağı yönünde kanaat oluşturmaktadır.

Penisilin öncesi uygulanan sitikolinin kontrol gruplarına göre anlamı derecede genliği artırdığı tespit edildi. Bunun yanı sıra 250 mg/kg sitikolin grubu 10, 100, 120, 150 ve 160 dakikaları arasında ortalama diken dalga genliği kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Penisilin sonrası uygulanan sitikolinin genliği etkisi yer yer anlamlı gözükse de genel olarak anlamlandırılmayacak niteliktedir. Sitikolinin deneysel epilepsi uygulamasında genliği daha fazla etkilemesinin, sitikolinin kolinerjik etkisinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Nitekim bu sonuçlar, Marangoz tarafından yapılan ve sıçanlara intrakortikal uygulanan asetilkolinin diken dalga genliğine etkisi ile benzerlik göstermektedir¹⁰¹.

Deneysel epilepsi modelleri, epilepsinin temelinde yatan mekanizmaları aydınlatmak ve antiepileptik etkiye sahip olduğu düşünülen birçok farklı maddenin epilepsi üzerine olan etkilerini araştırmak için kullanılmaktadır¹². Bir iyon kanalı olan GABA_A reseptörleri üzerinden etki gösteren duraklatıcı yolaklar beyindeki en önemli baskılayıcı (duraklatıcı) kontrol sistemi olarak kabul edilmektedir. Konvülsan aktivitelerin temelinde yatan nedenlerin bu duraklatıcı aktivitenin zayıflaması veya ortadan kalkması olduğu düşünülmektedir⁹⁹. Azalan duraklatıcı aktivite, inhibitör-eksttatör dengesini eksttatör yönünde bozarak, epileptiform aktivitenin başlaması ve yayılması için uygun sinirsel ortamın oluşmasına yol açmaktadır¹⁰⁰. MSS'de asetilkolinin eksitatör etkiye sahip olduğu bilinmektedir¹⁰¹. Belirtilen bilgilerden yola çıkarak, sitikolinin

metabolitlerinden biri olan kolinin asetilkolin üretimini artıracığı, asetilkolinin ise ekstatatör-inhibitör dengesini eksitatör yönünde bozarak GABA'nın inhibisyon etkisini zayıflatmasına neden olacağı; bu şekilde epileptik nöbetlerde ölçülen genliği artırabileceği tahmin edilmektedir.

Sonuç olarak, sitikolinin epileptiform aktivite başlama latensini uzatması koruyucu etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Kuşkusuz sitikolinin epilepsi üzerine etkisinin incelendiği bu çalışmaya ek olarak yapılacak yeni çalışmalar, bu konuda ileriye dönük başka gelişmelerin yaşanmasına ve konunun aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Özkara Ç, Epilepsi Nöbeti, Epilepsiler ve Epilepsi Sendromları: Temel Kavramlar ve Sınıflamalar. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2008, 1(2):1-8
2. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy. *Mayo Clin. Proc.*, 71: 578-86.
3. Shneker BF, Fountain NB. *Epilepsy*. 2003; *Dis Mon*, 49: 426-78.
4. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, Dubinsky S. 2000. The cost of epilepsy in the United States: An estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia*. 2003; 41: 342–351.
5. Murray CJL and Lopez AD (Eds.). *Global comparative assessment in the health sector; disease burden, expenditures, and intervention packages*. Geneva. 1994; World Health Organization.
6. Eşkazan E, Tarihte epilepsi ve Epileptolojinin kısa tarihçesi, *Epilepsi*, ed. Yeni, S.N., Bora İ., Gürses, C., Nobel Tıp kitapevleri, 2008; 3-10
7. Adams F. *The genuine works of Hippocrates*. London: Printed for the Sydenham Society, 1849.
8. La Roche SM, Helmers SL. Scientific review and clinical applications: The new antiepileptic drugs. *JAMA* February 4, 2004; 291, 5:615-20.
9. Bilen Ş. ve Ark., *Antiepileptik İlaç Tedavisi 2004*, *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Epilepsi Özel Sayısı 2004,2*. p.143-148
10. Bora İ. H. Yeni Tanı Konulmuş Epilepsili Hastalarda Tedavi, *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2008, 1. p:65-80.
11. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011; 77: 1005-1012.
12. Yılmaz Onat F, Aker R, *Epilepside Deneysel Modeller*. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2008, 1(2):17-24
13. Öztekin S.N. *Epilepsi Fizyopatolojisi 2004*, *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Epilepsi Özel Sayısı 2004,2*. p.97
14. Savcı V, CDP-Kolinî Nükleotid mi, Yoksa Bir Kolinerjik İlaç mı? *Türk Farmakoloji Derneği Bülteni* 2001 Mayıs; (67): 8-13

15. Çakıl D., Memantin ve Kanabinoidlerin Etkileşiminin Penisilin İle Oluşturulan Deneysel Epilepsideki Rolü 2009, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Uzmanlık tezi,116 sayfa, Samsun, (Prof. Dr. Mustafa Ayyıldız)
16. Beyazçiçek E., Sıçanlarda Timokinonun Penisilin İle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi 2014, Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 153 sayfa, Düzce, (Doç. Dr. Seyit Ankaralı)
17. Chung SO, Johnson MS. Divalent transition metal ions in brains of epileptogenic and normal mice. *Brain Research*. 1983;280: 323-34.
18. Martin JH. 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. 1991; 777-791.
19. McNamara JO. Emerging insights into genesis of epilepsy. *Nature*. 1999; 399: 15-22.
20. Temkin O. *The Falling Sickness*. Baltimore. 1945; MD: Johns Hopkins University Press. Sieveking E. *Epilepsy and epileptiform seizures: their causes, pathology and treatment*. London. 1861; Churchill.
21. R. Caton, *The Electric Currents of the Brain*, *Br. Med. J.* 1875; 278.
22. Ökten A. İ. 1000 tane İsmi olan kutsal hastalık: Epilepsi. *Türk Nöroflirürji Derneği Bülteni*. 2007; 16: s.36-38.
23. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy. *Mayo Clin*. 1996; *Proc.*, 71: 578-86.
24. Shneker BF, Fountain NB. *Epilepsy*. 2003; *Dis Mon*, 49: 426-78.
25. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, Dubinsky S. 2000. The cost of epilepsy in the United States: An estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia*. 2003; 41: 342–351.
26. Murray CJL and Lopez AD (Eds.). *Global comparative assessment in the health sector; disease burden, expenditures, and intervention packages*. Geneva. 1994; World Health Organization.
27. Eşkazan E, *Tarihte epilepsi ve Epileptolojinin kısa tarihçesi*, *Epilepsi*, ed. Yeni, S.N., Bora, İ., Gürses, C., Nobel Tıp kitapçıları, 2008; 3-10
28. Sander WE. *Epilepsy-Library of articles-The incidence and prevalence of epilepsy*. The National Society for Epilepsy. 2003.

29. Trescher, William H, Ronald P Lescher. The Epilepsies. In: Neurology in clinical practice. Ed. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden. Butterworth-Heinemann ,Boston, 2000; 1745-1780.
30. Mumenthaler M, Mattle H, Taub E. Epilepsy. In: Other Episodic Disorders of Neurologic Function and Sleep Disorders. 4th edition, Editor: Mark Mumenthaler, Thieme Medical Publisher,Germany, 2004; p:495.
31. Oğul E. Epilepsi. Temel ve Klinik Nöroloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi,1996; 171-192.
32. Alem MA. Epilepsy in malaria. *Epilepsia* 2005; 46: 601.
33. Yeni N, Karaağaç N. Epilepsiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji. Sempozyum Dizisi No: 42, Ocak 2005; s. 159-175.
34. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population based studies using identical protocols. *Epilepsia* 1997; 38: 716-22.
35. Bradley WG, Daroff RB, Finechel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice. Butterworth Heinemann. 4 th Ed. 2004; 1954.
36. Shneker BF and Fountain NB. Epilepsy. *Dis Mon.* 2003; 49: 426-478.
37. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2000; 16: 521–555.
38. Tan NC, Mulley JC, Berkovic SF. Genetic association studies in epilepsy:“the truth is out there”. *Epilepsia.* 2004; 45: 1429–1442.
39. Henriksen O and Wallace SJ. Definitions and classification of epileptic seizures and epilepsies. In: Wallace SJ and Farrell K (Eds.). *Epilepsy In Children* 2th ed. London: Arnold; 2004. p. 1-470.
40. Beghi E. Injuries in patients with epilepsy. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 71-2.
41. Nörometabolik hastalıklar <http://www.tmr.org.tr/2013mr/CONTENT/alpay-alkan-norometabolik-hastaliklar.pdf> Erişim tarihi: 20. Haziran 2014
42. Suzukia Y, Toribea Y, Mogamia Y, Yanagiharaa K, Nishikawab M, Epilepsy in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Brain and Development* 2008; 30 (6): 420–424.
43. Çolak A, Kutlay M, Başekim Ç, Demircan N, Altunay H, Bahar A, Doğumsal Sitomegalovirüs Ensefaliti. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 2000; 10: 65 – 68.

44. Orallar H., Sıçanlarda Nöropeptid Y'nin Penisilin Modeli Deneysel Epilepsi Üzerine Etkileri 2006, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 131 sayfa, Düzce, (Yrd. Doç. Dr. M. Fatih Gökçe)
45. Bolluk B. ve Ark., Epileptolojide Sınıflamalar 2004, Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Epilepsi Özel Sayısı 2004,2. p.102-105
46. Patsalos P.N, Froscher W, Pisani F, Van Rijn C. M. The importance of drug in teractions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365-85.
47. Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics*, 2001 May; 19:2.
48. Lado FA, Sankar R, Lowenstein D, Moshe SL. Age-dependent consequences of seizures: relationship to seizure frequency, brain damage, and circuitry reorganization. *Mental Retardation and Deveiopmental Disabilities Research Reviews* 2000;6:242-52.
49. Bağırıcı, F. Penisilin modeli deneysel epilepside kalsiyum kanal blokerlerinin elektrokortikograma (ECoG) etkileri. Doktora Tezi; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 1996.
50. Walker AE, and Johnson HC. Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch Surg.* 1945; 50: 69-73.
51. Hill RG, Simmonds MA, and Straughn DW. A comparative study of some convulsant substances as gamma-aminobutyric acicl antagonists in the feline cerebral cortex. *Br J Pharmacol.* 1973; 49: 37-51.
52. Mac Donald RL, and Barker JL. Pentilenetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurons. *Nature.* 1977; 267-721.
53. Dingledine R and Gjerstad L. Reduced inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slice. *J Physiol (Lond).* 1980; 305: 297-313.
54. Ayala GF, and Vasconsetto C. Penicillin as an epileptogenic agent: its effect on an isolated neuron. *Science* 1970; 167: 1257-1260.
55. Prince DA, Farrel D. "Centrencephalic" spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. *Neurology* 1969; 19: 309-310.
56. Noebels JL, and Pedley TA. Anatomic localization of topically applied; penicillin during experimental focal epilepsy in cat neocortex. *Brain Res* 1977; 125: 293-303.
57. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev.* 1989; 14: 245-278.

58. Brailowsky S, Kunimoto M, Menini C. The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Res.* 1988; 442: 175-179.
59. Kopeloff LM, Barrera SE, and Kopeloff N. Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. *Am J Psychiat.* 1942; 98: 881-902.
60. Avanzini G, *Epileptogenic and Excitotoxic Mechanisms.* John Libbey Eurotext 1993;p.8-9.
61. Marangoz C, Deneysel Epilepsi Modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 1997;14(3): 147-186.
62. Carrea R, and Lanari A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science.* 1962; 137: 342-343.
63. Guyton and Hall, *Tıbbi Fizyoloji.* 2007; Nobel Tıp Kitapevi 11. Basım 1113:p.743-744
64. Koçer B, Yiğit A, Mutluer N, Tonik-Klonik Status Epileptikus ve Tedavisi. *Türkiye Klinisyenleri Nöroloji Dergisi Epilepsi Özel Sayısı* 2004,2: p.149-151
65. Sherwood L. *Human physiology from cell to systems.* Brooks/Cole. 2001; p. 127.
66. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Eds). *Principles of neuroscience, 4/E,* Elsevier, New York, 2000.
67. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. (Eds). *Fundamental neuroscience.* Academic Press, San Diego. 2002.
68. Purves D, Augustin, GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamora JO (Eds). *Neuroscience.* Sinauer Assoc. Massachusetts. 2001.
69. Barrett KE, Barman SS, Boitano S, Brooks HL. *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi.* Nobel Tıp Kitapevi.23.Baskı. 2011; s.228-232.
70. Gray E.G. Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex; An electron microscope study. *J Anat.* 1959 October; 93(Pt 4): 420-433.
71. Prince DA, Farrel D. "Centrencephalic" spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. *Neurology* 1969; 19: 309-310.
72. Nacar T, Penisilin Modeli Deneysel Epilepside Farklı Antikonvulsan Ajanların Etkileri: Elektrofizyolojik Bir Çalışma 2008, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 155 sayfa,Samsun, (Doç. Dr. Mustafa Ayyıldız)
73. Öztürk Şahin D, Adenozinerjik Nöromodülatör Sistemin Absans Epilepsi ve Serebrovasküler Geçirgenlik Üzerine Etkilerinin Araştırılması 2004, Kocaeli

- Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 107 sayfa, Kocaeli, (Prof. Dr. Nurbay Ateş)
74. P. Gloor, Hans Berger. On the electroencephalogram of man (Amsterdam, Elsevier,1969); S. Finger, Origins of Neuroscience (Oxford, Oxford University Press, 1994), pp 41-45, 92, 131.
75. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 1–7.
76. Schmidt, R.F. Integrative functions of the central nervous system. In: *Human physiology*. Ed.(s), Schmidt, R.F., Thews, G., 2nd Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 1989; 124-165.
77. Miller J.W., Snyder A.Z., Coben L.A., Prenskey A.L. Clinical electroencephalography and related techniques. In: *Clinical Neurology*, Ed., Joynt R.J., Lippincott, Philadelphia,1992; Vol. 1, Bölüm 5.
78. Timofeeva OA, Gordon CJ. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*. 2001; 893: 165-177.
79. Başar E, Schürman M, Demiralp T, Başar-Eroğlu C, Ademoğlu, A. Event-related oscillations are “real brain responses”-Wavelet analysis and new strategies. *Int J Psychophysiol*. 2001; 39: 91-127.
80. Ferri R, Cosentino, FII, Elia M, Musumeci SA, Marinig R, Bergonzi P. Relationship between delta, sigma, beta and gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology*. 2001; 112, 2046-2052.
81. Nayak A, Roy RJ, Sharma A. Time-frequency spectral representation of the EEG as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Annals of Biomedical Engineering*. 1994; 22: 501-513.
82. Uslu G, Şizofreni Hastalığının Biyolojik Belirteçlerinden Biri Olan Bozulmuş Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon (ÖUAI) Testi Üzerine Cdp-Kolin’in Etkisi 2013, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 61 sayfa Bursa (Doç. Dr. Gökhan GÖKTALAY)
83. Hamurtekin E, Cdp-Kolin’in Analjezik Etkisi ve Etkiye Aracılık Eden Mekanizmalar 2007,Uludağ Üniversitesi Farmakoloji Ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 89 sayfa Bursa (Prof. Dr. M. Sibel GÜRÜN)

84. Ulus İ H, Cansev M, Kolin'in Merkezi ve Periferik Kolinerjik Nöronlarda ve Kolinerjik İletimdeki İşlevi 2010.Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt: 1 • Sayı: 2 Sayfa:68-80 •
85. Savci V, Wurtman RJ (1995) Effect of cytidine on membrane phospholipid synthesis in rat striatal slices. *J Neurochem.*, 64(1):378-84
86. Savci V, Cavun S, Goktalay G, Ulus IH (2002) Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected CDP-choline in normotensive and hypotensive animals: the involvement of cholinergic system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 365(5):388-98
87. Carlezon WA, Pliakas AM, Parow AM, Detke MJ, Cohen BM, Renshaw PF (2002) Antidepressant-like effects of cytidine in the forced swim test in rats. *Biol Psychiatry*, 51(11):882-9
88. Lopez-Coviella I, Agut J, Savci V, Ortiz JA, Wurtman RJ (1995) Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J. Neurochem.*, 65:889-894
89. Cohen EL, Wurtman RJ (1975) Brain acetylcholine: increase after systemic choline administration. *Life Sci.*, 16(7):1095-102
90. Savci V, Goktalay G, Cansev M, Cavun S, Yilmaz MS, Ulus IH (2003) Intravenously injected CDP-choline increases blood pressure and reverses hypotension in haemorrhagic shock: effect is mediated by central cholinergic activation. *Eur J Pharmacol.*, 468(2):129-139
91. Dixon CE, Ma X, Marion DW (1997) Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release. *J Neurotrauma*, 14(3):161 -9.
92. Matsuoka T, Kawanaka M, Nagai K (1978) Effect of cytidine diphosphate choline on growth hormone and prolactin secretion in man. *Endocrinol. Japon.* 1978, 25 (1), 55-57
93. Cavun S, Savci V (2004) CDP-choline increases plasma ACTH and potentiates the stimulated release of GH, TSH and LH: the cholinergic involvement. *Fundam Clin Pharmacol.*, 18(5):513-523
94. Caamano J, Gomez MJ, Franco A, Cacabelos R (1994) Effects of CDP-choline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, 16(3):211 -8

95. Hokfelt T. Neuropeptides in perspective: the last ten years. *Neuron* 1991; 7: 867-879.
125. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 1035–41.
96. Maggi CA, Meli A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems. Part 1. General considerations. *Experientia* 1986;42: 109–14.
97. Soma LR. Anesthetic and analgesic considerations in the experimental animal. *Ann NY Acad Sci* 1983;406: 32–47.
98. Clarke, K.W. *Veterinary Anaesthesia*. Printed at The Both Press, Avon, 1991.
99. Raza M, Alghasham AA, Alorainy M S, and El-Hadiyah TM. Potentiation of Valproate-induced Anticonvulsant response by *Nigella sativa* seed constituents: The Role of GABA Receptors. *International Journal of Health Sciences(Qassim)*. 2008 January; 2(1): 15-2100.
100. Lee WL, Hablitz JJ. Inhibition of epileptiform activity by excitatory amino acid receptors in the disinhibited rat neocortex. *J Neurophysiol*. 1991; 65: 87-95.
101. Marangoz A, Penisilinle oluşturulan epilepside kolinerjik ve nitreerjik maddelerin diken amplitüdüne etkisi, *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi - Journal of Experimental and Clinical Medicine* 29 (2012) 304-310