



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA PENİSİLİN G İLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİ  
MODELİNDE ATP BAĞIMLI K (K<sub>ATP</sub>) KANAL AGONİST  
(PİNACİDİL) VE ANTOGONİSTLERİNİN (GLİBENCLAMİDE)  
ETKİLERİ**

Yıldız ACAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ


DÜZCE- 2013

## KABUL VE ONAY

Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan  
“Sıçanlarda penisilin g ile oluşturulan epilepsi modelinde ATP bağımlı K ( $K_{ATP}$ ) kanal  
agonist (pinacidil) ve antagonistlerinin (glibenclamide) etkileri”  
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 12 / 10 / 2013

## TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr.  Özmedeni  
Üniversitesi  
Başkanı

Doç. Dr.  Hüseyin YÜCE  
Üniversitesi  
Üye

Doç. Dr.  Serif DEMİR  
Üniversitesi  
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 31 / 10 / 2013 tarih ve 2013/72 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

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.

Tarih

12.09.2013

(İmza)

*Y. Acar*

"Ad Soyadı"

Yıldız ACAR

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen destekleriyle her zaman yanımda olan Danışman Hocam Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ' ye, bilgi ve deneyimlerinden her zaman istifade ettiğim değerli hocalarım, Doç. Dr. Seyit ANKARALI, Doç. Dr. Şerif DEMİR'e, Yüksek Lisans tezimin istatistiksel çalışmalarında emeği geçen Bioistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden değerli hocam Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen ve laboratuvar çalışmalarımda bana yol gösteren Arş. Gör. Ersin BEYAZÇİÇİK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarken, haklarını ödeyemeyeceğim aileme en derin sevgi ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından 2012.04.HD.070 numaralı proje ile desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

BEYAN .....	I
TEŞEKKÜR .....	II
İÇİNDEKİLER .....	III
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	V
TABLolar LİSTESİ .....	VI
GRAFİKLER LİSTESİ.....	VII
RESİMLERİN LİSTESİ .....	VIII
ÖZET .....	IX
SUMMARY .....	X
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1. Tanımı .....	3
2.1.2. Tarihçe .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etyolojisi .....	4
2.1.5. Nöbetlerin Sınıflandırması.....	5
2.1.6.Epileptogenez ve Prognoz.....	8
2. 2. Deneysel Epilepsi Modelleri .....	10
2.2.1. Penisilin _ G.....	12
2.3. Anti Epileptik İlaçlar .....	12
2.4. K <sub>ATP</sub> .....	13
2.5. EEG ve ECoG.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	15
3.1. Gereçler.....	15
3.1.1. Deney Hayvanları .....	15
3.2. Yöntem.....	17
3.2.1. Deneysel Model .....	17

3.2.2. Anestezi ve Sıçanların Hazırlanması .....	17
3.2.3. ECoG Kayıtlarının Alınması .....	18
3.2.4. Deneyin Yapılışı .....	19
3.2.5. İstatistiksel Analiz.....	20
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>21</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>31</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>36</b>

## **KISALTMALAR**

<b>ADP:</b>	Adenozin difosfat
<b>AEİ:</b>	Antiepileptik ilaç
<b>Ag:</b>	Gümüş
<b>AgCl:</b>	Gümüş klorür
<b>ATP:</b>	Adenozin trifosfat
<b>Ca<sup>++</sup>:</b>	Kalsiyum
<b>DMSO:</b>	Dimetil sülfoksit
<b>ECoG:</b>	Ektrokortikogram
<b>EEG:</b>	Elektroensefalogram
<b>GABA:</b>	Gamma-aminobütirik asit
<b>ILAE:</b>	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
<b>IPSP:</b>	İnhibitör Postsinaptik Potansiyeli
<b>K<sup>+</sup> :</b>	Potasyum
<b>K<sub>ATP</sub> :</b>	ATP bağımlı potasyum kanallarının
<b>Na:</b>	Sodyum
<b>NMDA:</b>	N-metil- D-aspartat
<b>PTZ :</b>	Pentilentetrazol
<b>SD:</b>	Standart sapma
<b>SNr:</b>	Substana nigra pars retikula
<b>SSS:</b>	Santral sinir sistemi
<b>SUR1:</b>	Sülfonilüre reseptörü

## **TABLULARIN LİSTESİ**

**Tablo 1. 1:** Grup 1 ve Grup 2 arasındaki (Saline, dmsö, pinacidil, glibenclamidenin) farklı dakikalarda ölçülen max min değerleri tanımlayıcı istatistikleri

**Tablo 1. 2.** Grup 3 ve Grup 4 arasındaki (Saline, dmsö, pinacidil, glibenclamidenin) farklı dakikalarda ölçülen max min değerleri tanımlayıcı istatistikleri

**Tablo 1. 3.** Grup 1 ve Grup 2 arasındaki (Saline, dmsö, pinacidil, glibenclamide) farklı dakikalarda ölçülen event değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri

**Tablo 1. 4.** Grup 3 ve Grup 4 arasındaki (Saline, dmsö, pinacidil, glibenclamide) farklı dakikalarda ölçülen event değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri



## **GRAFİKLERİN LİSTESİ**

**Grafik 1. 1:** Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasındaki Max-Min değerleri ortalamaları

**Grafik 1. 2:** Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasındaki Event değerleri ortalamaları

## **RESİMLERİN LİSTESİ**

**Resim 1:** Deneyde Kullanılan Wistar-Albino Cinsi Sıçan

**Resim 2:** Deneyde Kullanılan Wistar-Albino Cinsi Sıçan' a Anestezi Uygulanması

**Resim 3:** Deneyde kullanılan ECoG Kayıtların Alınması düzeneği

**Resim 4:** Deneyde kullanılan ECoG Kayıtları İçin Elektrot Yerleştirilmesi

## ÖZET

### SIÇANLARDA PENİSİLİN G İLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİ MODELİNDE ATP BAĞIMLI K ( $K_{ATP}$ ) KANAL AGONİST (PINACİDİL) VE ANTOGONİSTLERİNİN (GLİBENCLAMİDE) ETKİLERİ

Yıldız ACAR

Yüksek Lisans Tezi, Fiziyojji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

Eylül 2013, sayfa

Genel olarak epileptik nöbetler, beyindeki uyarıcı ve duraklatıcı sistemler arasındaki dengenin, uyarıcı sistemlerin aktivitelerinin artışı yönünde bozulması sonucunda meydana gelir. Deneysel epilepsi modellerinin geliştirilmesi fiziopatoloji ve tedaviye katkı sağlaması açısından önemli kabul edilmektedir. Epilepsi oluşturan bu maddeler arasında penisilin de vardır.

Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr aralığında 32 adet Wistar-Albino cinsi sıçan kullanıldı. Deneysel hayvanları, rastgele olarak seçilen dört gruba ayrıldı. Gruplar sırası ile 500 I.U. penisilin-G + distile su, 500 I.U. penisilin-G + DMSO, penisilin-G + 0.01 mg/kg pinacidil, penisilin-G + 1.0 mg/kg glibenclamide uygulanarak oluşturuldu. Tüm sıçanlar 1.2 gr/kg üretan i.p yoldan verilerek anesteziye alındı. Kafatası kemiği tamamen uzaklaştırıldıktan sonra dura mater dikkatlice çıkarıldı. Klemp elektrot kullanılarak ECoG kaydı alındı. İstatistiksel değerlendirme, her grub kendi içinde paired t-testi ile, dört grup arasındaki farklılıklar da tek yönlü varyans analizi kullanılarak yapıldı. Anlamlı farklar Tukey post hoc testi ile değerlendirildi.

Çalışmamız sonuçları; penisilin\_G ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde 0,01µl pinacidilin intrakortikal yolla verilmesinin nöronal  $K_{ATP}$  kanalları üzerinde agonist etkileri oluşturduğu ( $p < 0,05$ ), penisilin\_G ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde  $K_{ATP}$  bloker glibenclamidenin 1.0 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanması sonucu epileptik deşarjlar üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak;  $K_{ATP}$  açıcı pinacidilin, epileptojenik odakdaki hücrelerin, bozulmuş hücre dışı  $K^+$  iyonlarını tamponlama kabiliyetini geri kazandırdığı ve hücre dışında  $K^+$  iyon artışına engel olduğu, epileptik nöbetlerin oluşmasına yol açan düşük nöronal uyarılabilme eşiğini normal seviyeye getirdiği, ancak  $K_{ATP}$  kanalları üzerinde seçici ve güçlü bir blokör olan glibenclamidenin pek çok antogonize etkisinin olmasına rağmen epileptik nöbetlerin baskılanmasında herhangi bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi, Glibenclamide,  $K_{ATP}$  Kanalları, Penisilin\_G, Pinacidil,

## **ABSTRACT**

### **EFFECTS OF ATP-DEPENDENT POTASSIUM CHANNEL (K<sub>ATP</sub>) AGONIST (PINACIDIL) AND ANTOGONISTS (GLIBENCLAMIDE) OF PENICILIN G-INDUCED EPILEPSY MODEL IN RATS**

In general epileptic seizures occurs as a result of the impair of balance between the excitatory and inhibitory systems, and it turns over to the increased activity of excitatory systems in brain. The developments of experimental epilepsy models are considered important in terms of contribute to the physiopathology and epilepsy treatment. Penicilin is the one of the substances which causes the epilepsy.

32 pieceof the range of 200-250 g weightiness Wistar albino rats were used in the study. Experimental animals were randomly separated to four groups. The groups were formed 500 I.U PenicilinG+salin, 500 I.U Penicilin G+DMSO, 500 I.U Penicilin G+0.01 mg/kg pinacidil, 500 I.U Penicilin G +1.0 mg/kg glibenclamide were applied, respectively. All of the rats were applied 1.2 g/kg intraperitoneally urethane to anesthesia. After bone of skull was removed, the dura mater was removed carefully. ECoG recordings were taken using clamp electrode. Statistical analysis, each group in itself with paired t-test, the differences between the four groups was performed using one-way analysis of variance. Significant differences were evaluated by Tukey's post hoc test.

Results of studies, in Penicilin-G induced experimental model of epilepsy, giving intracortical 0.01 µl (microliters) pinacidil formed agonist effect on neuronal K<sub>ATP</sub> channels (p<0.05), in Penicilin-G induced experimental model of epilepsy, the result of applying intraperitoneal 1.0 mg/kg glibenclamide was not significant effect on epileptic discharges.

Consequently, a K<sub>ATP</sub> channel opener pinacidilbrings back the ability to impaired buffering of extracellular K<sup>+</sup> ions in focal of epileptogenik cells, and obstacles to the increase in extracellular K<sup>+</sup> ions, brings to normal levelsof lower treshold of neuronal excitability thatleads to the epilepsy seizures. Although, glibenclamide is a selective and strong bloker on K<sub>ATP</sub> channels and has a lot of antogonisteffects, thereis no effect on inhibition of the epilepsy seizures.

**Key Words:** Epilepsy, Glibenclamide, K<sub>ATP</sub> Channel, Penicilin G, Pinacidil

## GİRİŞ

Dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsili hasta olduğunu bilinmektedir. Bu nedenle, epilepsinin önlenmesi ve tedavisi için önemli çalışmalar yapılmaktadır. Epilepsinin görülme sıklığı çocuklar ve yaşlılarda en yüksek düzeydeyken, erken erişkin dönemde olan kişilerde daha düşüktür.<sup>1</sup>

Epilepsinin görülme sıklığı yaklaşık % 1 olan nörolojik hastalıklardan biri olmasına rağmen yapılan pek çok çalışmada olguların yarısına yakınının tam olarak nedeni açıklanamamıştır.<sup>2</sup>

Epileptik nöbet, beyinde bir nöron grubunun aşırı deşarjı ile oluşan bir klinik tablodur. Bu klinik tablo bilinç düzeyinde, motor, duysal, otonomik veya psişik; ani ve geçici anormal değışikler kapsar. Epilepsi, primer olarak beynin bilinen hiçbir hasarı veya risk faktörü olmadan ortaya çıkabildiği gibi, altta yatan başka nörolojik, metabolik, toksik veya travmatik nedenlere bağılı olarak sekonder olarak da meydana gelebilir.<sup>3</sup> Epileptik nöbetler bilinç kaybının bulunduğu tonik (sürekli) klonik (ani, kesintili) kas kasılmaları ya da duyu ve düşünce bozuklukları gibi birçok şekilde ortaya çıkabilir.<sup>4</sup>

Epilepsinin fizyopatolojisini anlamak için birçok deneysel epilepsi modeli geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanları pentilenetrazol, bikukulin, pikrotoksin, kainik asit, demir, çinko ve penisilindir. Deneysel epilepsi modellerinde kullanılan maddelerden bazıları topikal, bazıları ise parenteral verilince nöbet oluşturur. Epilepsi oluşturan bu maddeler arasında penisilin de vardır.<sup>5</sup> Lokal ya da sistemik penisilin verilerek deneysel epilepsi oluşturulan birçok çalışma vardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda epilepsinin oluşum sürecinde adenozin trifosfat bağımlı potasyum kanallarının ( $K_{ATP}$ ) da etkili olduğu görüşü hakim olmuştur.

$K_{ATP}$  kanalları terapötik bir hedefirler ve hem aktivatör hem de inhibitörleri klinikte kullanılmaktadır.  $K_{ATP}$  kanallarının pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde insülin salgılanmasındaki klasik rolü iyi anlaşılmış olmasına rağmen, nöronal fonksiyonu belirsizdir. Son zamanlarda, ölü fareler kullanılarak yapılan önemli çalışmalarda nöronal  $K_{ATP}$  kanallarının nöbet indüksiyon ve yayılma ile mücadelede çok önemli oyuncular olduğunu açıkça göstermektedir.  $K_{ATP}$  kanalları, glikoz algılama gibi spesifik nöroendokrin işlevleri dahil olmayan beynin birçok bölgesinde ifade edilmiştir. Bu nedenle, bu kanallar için bir ikinci, daha genel bir rol, özellikle de kas ve nöronlar gibi uyarılabilir dokular için önerilmiştir: ATP (Adenozin trifosfat) deki bir azalma yanıt

olarak  $K_{ATP}$  kanalları açılır: ADP (Adenozin difosfat) oranı nöronu hiperpolarize eder, böylece elektriksel aktivite azalır veya hatta tamamen ortadan kaldırılır.<sup>6</sup>

1990 yılında, Amoroso ve meslektaşları substana nigra pars retikula (SNr) bölgesine azalmış gamma-aminobütirik asit (GABA) salınımının  $K_{ATP}$  kanallarını açtığını göstermiştir ve SNr içinde  $K_{ATP}$  kanallarının nöbet yayılma kontrolüne dahil olabileceği ilk kez tahmin ettiler. Yamada ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar  $K_{ATP}$  -kanal- aracılı nöbet kontrolü kavramı için doğrudan deneysel kanıt sağlar. Nöbet eşliğinin dinamik kontrolünde nöronal  $K_{ATP}$  kanallarının rolü için ilave destek Hernandez-Sanchez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadan gelmektedir. Bu araştırmacılar, aktif nöronal  $K_{ATP}$  kanal sayısının nöbet eşliğinin kontrolünde etkili olduğunu saptamıştır.<sup>6</sup>

$K_{ATP}$  kanal aktivatörü olan pinacidil damar düz kas ve kalp kası hücrelerindeki sarkolemma ve mitokondrideki  $K_{ATP}$  kanalları üzerinde etkilidir.<sup>7</sup> Genetik, moleküler, fizyolojik ve farmakolojik bulgular, epileptojenez ve nöronal eksitabilitenin kontrolünde  $K^+$  (potasyum) kanallarının bazılarının rolü olduğunu desteklemektedir. Bu yüzden  $K^+$  kanal açıcıları üzerine araştırmalar yapılmıştır.<sup>8</sup> İn vitro ve invivo modellerde, kromakalin ve diazoksit gibi  $K^+$  kanal açıcılarının antiepileptik etki gösterdikleri görülmüştür. Bu bilgiler de  $K_{ATP}$  kanallarının yeni antiepileptik ilaçların potansiyel hedefi olacağını düşündürmektedir.<sup>9</sup>

Biz de araştırmamızda henüz klinik kullanımda yeri olmayan, çeşitli deneysel epilepsi modellerinde etkisi araştırılan  $K_{ATP}$  kanal agonist (pinacidil) ve antogonistlerinin (glibenclamide) penisilin\_G ile oluşturulan epilepsi modelinde nöbet sonrası etkilerini görmeyi hedefledik.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epilepsi**

#### **2.1.1. Tanımı**

Epilepsi, epileptik nöbet oluşturmak için kalıcı bir yatkınlıkla karakterize, psikolojik nörobiyolojik, bilişsel bir beyin hastalığıdır. Epilepsi diyebilmek için en az bir epileptik nöbet geçirilmesi gerekmektedir. Epileptik nöbet ise beynin anormal, aşırı ve senkronize nöronal aktivitesi sonucu belirti ve semptomları ile geçici; duyuşsal, motor ve otonomik fonksiyonunu etkileyen bir olaydır. Bu bağlamda, duyuşsal bulgular, görsel, işitsel, kokusal tat ve karmaşık algısal bozulmalar mevcuttur.<sup>10</sup> Nöbetler ya spontane oluşur yada herhangi bir etken sonucu tetiklenir. Tetiklenmemiş nöbetler kronik beyin hastalığında yani epilepside meydana gelir. Provoke edilen nöbetler ise sağlıklı beyinde belirli faktörler sonucu (akut metabolik işlemler, akut nörolojik hasar, ilaçlar ve aşırı fizyolojik şartlar) tetiklenir.<sup>11</sup>

Epileptik nöbetler, beyindeki uyarıcı ve duraklatıcı sistemler arasındaki dengenin, uyarıcı sistemlerin aktivitelerinin artışı yönünde bozulması sonucunda meydana gelir.<sup>12</sup>

#### **2.1.2. Tarihçe**

Epilepsi, bir beyin hastalığı olarak ilk kez Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Epilepsinin “On the sacred disease” (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiyi “mal caduque” olarak tanımlamıştır.<sup>13</sup>

Hipokrat'a göre; epilepsi diğer hastalıklar bakımında ne daha ilahi ne de daha kutsaldır. Hipokrat, ‘Pituita’ adı verilen vücutta bulunan salgının hastalığa neden olduğunu saptamıştır. Epilepsili bir çocuğa ait kafatası gözleminde, beyin nemli olduğunu, kötü koktuğunu ve ödem olduğunu açıkladı.<sup>14</sup> Epilepsinin sözcük anlamı Yunancada ‘kavramak, yakalamak’ anlamına gelen ‘epi’ ve ‘tutmak, tutup sarsmak’ anlamına gelen ‘lipsis’ sözcüklerinden gelmektedir.<sup>15</sup> Jackson, yaptığı çalışmalar ile epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapmış ve epilepsiyi “beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları” olarak ifade etmiştir.<sup>16</sup> Yüzyıllar boyu süren yavaş ilerleme 20. yüzyılın son çeyreğinden itibaren hız kazanmıştır.<sup>17</sup>

### **2.1.3.Epidemiyoloji**

Epilepsi, baş ağrısından sonra ikinci sıklıkta görülen kronik bir nörolojik durumdur. Yapılan çalışmalarda, epilepsi görülme sıklığı gelişmiş ülkelere göre, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olarak bulunmuştur.<sup>18</sup> Beynin sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsinin insidansı ve prevalansı pek çok çalışmada farklılık gösterir. Epilepsi prevalansı ortalama her 1000 kişide 5-10 iken, insidansı yaklaşık 50/100.000 civarındadır.<sup>19</sup>

Toplumun %1'inde 20 yaşına kadar epilepsi gelişme riski varken, hayat boyu risk 80 yaşına doğru %3.4'e yükselir. Nüfusun %1'i herhangi bir sebebe bağlı olarak hayatının herhangi bir döneminde epileptik nöbet geçirebilir. Yeni doğan döneminde metabolik bozukluklar, çocukluk çağında santral sinir sistemi (SSS)'i enfeksiyonları, genç erişkinlerde travma, yaşlılarda beynin damarsal hastalığı gibi SSS hastalıklarına bağlı nöbet gelişebilir. Çocukların %2'sinin 5 yaşına kadar febril konvülsiyon geçirme riski vardır. Kümülatif insidans, her yaşta epilepsi gelişebileceği için yaş arttıkça artmaktadır.<sup>20</sup>

Epilepsi prevalansı Silivri'de yapılan bir çalışma da 10/100 olarak bulunmuş ve buna bağlı ülkemizde aktif epilepsi hastası olan ortalama 700.000 dolayında kişi olduğu kabul edilmektedir.<sup>21</sup> En sık görülen nöbet tipi parsiyel nöbetlerdir ve bunu jeneralize tonik-klonik nöbetler izlemektedirken diğer nöbet tiplerinden absans, izole tonik, atonik veya miyoklonik nöbetler nispeten daha seyreklerdir.<sup>22</sup>

### **2.1.4. Etyoloji**

Yapıları (makroskobik veya mikroskobik) veya serebral nöron fonksiyonlarını değiştiren herhangi bir sebep epilepsi için yatkınlığa neden olabilir. Popülasyon temelli çalışmalarda epilepsinin nedenlerinden % 68'i bilinmeyen "uzak semptomatik nedenler" iken, % 31'inde daha önceki beyin hasarıdır. Epilepsiye hazırladığı farz edilen uzak semptomatik nedenler arasında hastaların % 13.2'sinde serebrovasküler hastalıklar, % 5.5'inde gelişimsel gecikmeler, % 4.1'inde kafa travması, % 3.6'sında beyin tümörü, % 2.6'sında enfeksiyon, % 1.8'inde işlem ve % 5'inde diğer sebepler sayılmıştır.<sup>23</sup> Tüm yaş gruplarında en yaygın görülen nöbet tipi kompleks parsiyel nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler çocuklarda, parsiyel nöbetler ise yetişkinlerde daha çok görülür. Nöbetler ya spontane oluşur yada provoke edilerek meydana gelir. Provoke edilmemiş nöbetler



epilepsi hastalığında meydana gelir. Provoke edilen nöbetler ise sağlıklı beyinde belirli faktörlerle meydana gelebilir.<sup>4</sup>

### **Provake edilebilen nöbetlerin genel sebepleri;**

-Metabolik anormallikler :

Hipoglisemi

Hiperglisemi

Hiponatremi

Hipokalsemi

-Alkol geri çekilmesi

-Akut nörolojik hasar

-Enfeksiyon (menenjit, ensefalit)

-İnme (iskemik, hemorajik)

-Kafa travması

-Yasadışı madde zehirlenmesi ve geri çekilmesi

-Nöbet eşiğini düşüren ilaçlar : Teofilin,

-Çocuklarda yüksek ateş

### **2.1.5. Nöbetlerin Sınıflandırılması**

Nöbet ve epilepsi tipinin bilinmesi, epilepsi hastalarının tanı, tedavi ve prognozlarının belirlenebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Nöbet ve epilepsi sınıflandırması Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)'nin önerdiği yöntemlerle büyük oranda yapılabilmektedir. Nöbet tiplerinden parsiyel nöbetler %70.6, jeneralize nöbetler ise %20.8 oranında görülmektedir.<sup>24</sup> Sınıflandırma çalışmaları ilk kez 1964 yılında başlamıştır.<sup>25</sup> ILAE'nin uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda, 1989 yılında epilepsi ve epileptik sendromlar; nöbet tipi, etiyolojisi, nöbeti uyaran faktörler, başlangıç yaşı, tedavi seçimi gibi faktörleri de kapsayacak şekilde yeniden sınıflandırılmıştır.<sup>26</sup> 1981 yılında yayınladığı sınıflandırma sistemine göre epileptik nöbetler parsiyel (fokal), jeneralize ve sınıflandırılmayan olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

**1) Parsiyel (fokal) nöbetler:** 'Nöbet odacı' adı verilen beynin belli bir bölgesinden kaynaklanırlar.

A) Basit parsiyel nöbetler: Bilinç durumu bozulmaz.

a. Motor semptomlu

b. Somatosensoriyal veya özel duyuşsal semptomlu

c. Otonomik semptomlu

d. Psisik semptomlu

B) Kompleks parsiyel nöbetler: Bilinç bozukluęu ile ortaya çıkar.

a. Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

b. Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması

C) Sekonder jeneralize nöbete dönüşen parsiyel nöbetler

2) Jeneralize nöbetler: Nöbetin başlangıcından itibaren her iki beyin hemisferini etkiler

A) Absans nöbetler

a. Tipik

b. Atipik

B) Myoklonik nöbetler

C) Klonik nöbetler

D) Tonik nöbetler

E) Tonik-klonik nöbetler

F) Atonik nöbetler

3) Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)

1) Lokalizasyona bağlı ( fokal,lokal,parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

A) İdyopatik (yaşba bağlı başlangıç)

- Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi

- Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi

- Primer okuma epilepsisi

#### B) Semptomatik

-Temporal lob epilepsisi

-Frontal lob epilepsisi

-Parietal lob epilepsisi

-Oksipital lob epilepsisi

-Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası

-Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

#### C) Kriptojenik

##### 2) Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

##### A) İdiyopatik (yasa bağılı başlangıç-yas sırasına göre sıralanmıştır)

-Selim ailesel yeni doğan konvülsyonları

- Selim yeni doğan konvülsyonları

- Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi

- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)

- Jüvenil absans epilepsisi

- Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)

- Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi

- Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler

- Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

##### B) Kriptojenik veya semptomatik (yas sırasına göre)

-West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)

-Lennox-Gastaut sendromu

-Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi

-Miyoklonik absanslı epilepsi

C)Semptomatik

a) Nonspesifik etyoloji

-Erken miyoklonik ensefalopati

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

-Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

b) Spesifik sendromlar

3)Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

A) Jeneralize ve fokal konvüzyonlu epilepsiler

-Yeni doğan konvüzyonları

-Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi

-Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi

-Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

-Diğer belirlenemeyen epilepsiler

B) Net jeneralize veya fokal konvüzyon özelliği olmayanlar

4) Özel sendromlar

A) Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)

-Febril konvüzyonlar

-İzole nöbet veya izole status epileptikus

-Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

### **2.1.6. Epileptogenez ve Prognoz**

Epileptogenez bir beyin hasarı sonrası beyindeki hücrel ve moleküler değişikliklere bağlı olarak eksitabilitenin artması ve tekrarlayıcı spontan nöbetlerin görülmesi olarak tariflenebilir. Halen epileptogenezin moleküler mekanizmalarının etyoloji ile ilişkisi, epileptogenez sırasında nöronal ağdaki değişiklik spektrumunun farklı klinik etyolojiler

sonucu aynı olup olmadığı, epileptogenezin benzer olup olmadığı gibi önemli sorulara yanıt aranmaktadır.<sup>27</sup>

Kortikal nöronların hücresel elektrofizyolojik özelliklerine ilişkin 5 noktanın epilepsiye eğilim yarattığı düşünülmektedir.

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

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

Nöbete eslik eden anormal desarjların fizyolojisi konusunda bilgimiz olmasına karşın epileptogenezden sorumlu hücresel mekanizmalar bilinmemektedir. İstirahat membran potansiyelinin instabilitesine (kararsızlık) neden olan primer bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Buna neden olduğu düşünülen mekanizmalar; potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında defekt veya ATPaz'a bağlı iyon transportunda bozukluk olarak özetlenmektedir. GABA'erjik inhibitör sistemlerin primer defekti olasılığı veya eksitator nörotransmisyonunda rol alan reseptörlerin duyarlılığı ve düzenlenmesindeki olası defektler üzerinde de durulmaktadır. Eksitator nörotransmisyonla yakından ilişkili olan (mossy fibre) sistemindeki morfolojik değişiklikler gösterilmiştir. Epileptik nöbetlerde paroksizmal desarjlarla ilgili olarak bölgesel beyin kan akımının arttığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Nöbet sırasında

ATP azalırken, ADP, laktik asit gibi maddeler çoğalmaktadır. Yine hücre içi kalsiyumun artmasıyla aktive olan fosfolipazlar serbest yağ asitlerinin artmasına yol açmakta ve prostaglandinler de artış göstermektedir. ADP ve prostaglandinlerin vazodilatasyondaki rolleri göz önüne alınırsa, iktal dönemdeki bölgesel beyin kan akımının artmasını açıklamak kolaylaşmaktadır.

Yapılan çalışmalarda epileptik odakta yer alan nöronların dendritik çıkıntılarında azalma olduğu (dendritik deafferentasyon), epileptojenik fokusta yeni sinapslar oluştuğu, astrositlerin artmasıyla gliozis oluştuğu gösterilmiştir.<sup>28,29</sup> Epileptojenik odaktaki gliozisli hücreler, hücre dışı K<sup>+</sup> iyonlarını tamponlama kabiliyetleri bozulduğundan, hücre dışında K<sup>+</sup> iyon artmasına yol açarak, nöronların uyarılabilme eşiğinin düşmesine ve epilepsi nöbetlerinin oluşmasına yol açar. Ayrıca epileptojenik bölgelerde Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> /ATP'az aktivitesinin azalması nedeniyle hücre dışı K<sup>+</sup> iyon konsantrasyonu artar.<sup>30</sup> Bu mekanizmalar sonucunda nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, bu nöronlar normalden daha kolay depolarize olmakta, bir baksa deyişle nöronun uyarılma eşiği düşmektedir.

## **2.2. Deneysel Epilepsi Modelleri**

Deneysel epilepsi modelleri epileptik bozuklukların mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için epilepsi araştırmalarında büyük yer tutmaktadır. Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulabilen farklı modellerde, epilepsinin mekanizmasını anlama ve nöbetlere müdahale etme konusunda önemli veriler elde edilmekle beraber yeni etkili anti-epileptik ilaçların aranması ve insan epilepsilerinin altında yatan temel nöronal fonksiyonların araştırmacılar tarafından bulunmasını sağlayabilir.<sup>31</sup>

Epilepsinin kortikal ve subkortikal nöronların paroksizmal boşalımına bağlı olduğu bilinmesine rağmen, bu boşalımın neyin başlattığı tam olarak açıklanamamıştır. Deneysel hayvan çalışmaları, subkortikal yapıların özellikle de talamusun jeneralize epilepsilerin patogeneğinde yer alabileceğine işaret etmiştir.<sup>32</sup>

Yapılan çalışmalarda deney hayvanlarında makro elektrotlarla kaydedilen epileptik aktivitelerin yapı itibarıyla insan beynindeki epilepsi odağından kaydedilenlerle oldukça benzer olduğu saptanmıştır. Çeşitli dozlarda pek çok kemokonvulsif ajanlarla (pentilenetrazol, bikukulin, pikrotoksin, penisilin vb.), elektro şoklarla, ses ve ışık gibi

uyaranlarla epileptik modeller meydana getirilmektedir. Epileptik hastalarda daha yaygın görülmesi ve deney hayvanlarında oluşturulması kolay olduğundan fokal epilepsi daha çok araştırılmıştır. Deney hayvanlarında konvulsan bir maddeyi korteksin yüzeyine uygulayarak epileptik nöbet oluşturulabilmektedir. Bu amaçla en çok kullanılan maddelerden biri kristalize penisilindir.

Epilepsiyle ilgili çalışmalarda seçilmesi gereken modelin çeşidini, araştırmanın amacı belirler. Bu tip çalışmaların üç önemli amacı olabilir.

1-İlaç geliştirme,

2- Mekanizmayı aydınlatma,

3-Temel olaylar arasındaki ilişkileri ve olayların gelişimini belirleme.<sup>33</sup>

DeneySEL bir epilepsi modelinde aranması gereken özellikler şunlardır.

1- Spontan olarak tekrarlamalı.

2- Nöbetler insan epilepsisindekine benzer olmalı.

3- Modeldeki elektroensefalogram (EEG)' nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindekine benzemeli.

4- Nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test edebilecek ölçüde olmalı.

5- Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalı.

6- Antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri, insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır.<sup>34</sup>

Elliden fazla nöbet modeli bulunmakla beraber bunlardan başlıca kullanılan nöbet modelleri;

Basit parsiyel nöbetler,

Kompleks parsiyel nöbetler,

Jeneralize tonik klonik nöbetler,

Jeneralize absans nöbetler ve

Status epileptikus modelleridir.<sup>35</sup>

### **2.2.1. Penisilin \_G**

Penisilin'in epileptik özelliği ilk kez Walker ve Johnson tarafından tespit edilmiştir.<sup>36</sup> Penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modeli, insanda gözlenen nöbetlere kısmen benzemektedir. Penisilin'in dendritleri etkileyip GABA üzerinden epilepsiye neden olduğu sanılmaktadır.<sup>37</sup> Beyin korteksine penisilin'in doğrudan verilmesi, GABA sistemini etkileyerek nöron gruplarının davranışını değiştirmekte ve sinir hücrelerinde yapısal değişikliklere sebep olmaksızın epilepsi oluşturmaktadır.<sup>38</sup> Çalışmalarımızda, deneysel epilepsi oluşturmak için kullandığımız penisilin, epileptojenik bir odak oluşturmakta ve fokal başlayıp yayılarak jeneralize tipe dönüşen epileptik nöbetler ortaya çıkarmaktadır.<sup>39</sup> Tavşan, kedi, köpek ve sıçanlar üzerinde yapılan deneysel epilepsilerde penisilin'in korteks yüzeyine lokal uygulanması nöronal aktiviteyi etkileyerek elektrokortikogram (ECoG)'da epileptiform deşarjlar görülmesine sebep olur. Penisilin uygulanmasından ortalama beş dakika sonra dalga genliğinde yükselme oluşur. Bunu repolarizasyon ve hiperpolarizasyon takip eder.

### **2.3. Anti Epileptik İlaçlar**

İlk antiepileptik ilaç (AEİ) potasyum bromür, 1957 yılında kullanılmaya başlanmıştır.<sup>40</sup> Epilepside ilaç tedavisine bakış açısı, karakteristik bir etyolojik yaklaşımın olmaması ve fizyopatolojik mekanizmaların tam olarak açıklanamaması nedeniyle, epilepsiye yol açan nedenin ortadan kaldırılmasından ziyade, semptomların kontrol altına alınması ve nöbetlerin baskılanması şeklinde olmaktadır. Antiepileptik ilaçlar, epileptojenezis boyunca beyin dokusunda gelişmiş olan kronik hipereksitabilite üzerine etkili olup aynı zamanda patolojik hücreler üzerinde inhibisyonu artırarak, epileptik nöbetin ortaya çıkmasını önler. Tedavi süreci sadece semptomlara yönelik seçilmekte, hastalığın kendisini iyileştirmemektedir.<sup>41</sup>

Epilepsi tedavisi nöbet kontrolü, epilepsi kontrolü ve epileptogenez sürecinin tersine çevrilmesi veya epilepsi kürü olmak üzere üç aşamada belirlenmiştir.<sup>42</sup> Son on yılda yeni antiepileptiklerin bulunması ve eski ilaçların revize edilmesi ile birlikte epilepsi tedavisinde ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte pek çok hastada yan etki gelişmiş ve tolere edilebilen antiepileptik dozlarında da zayıf nöbet kontrolü sağlanmıştır.<sup>43</sup> Günümüzde, "AEİ'lerin etki mekanizmaları göz önüne alınarak, tedavinin başarılı olma olasılığının önceden bilinip bilinemeyeceği" sorusuna cevap



aranmaktadır.<sup>44</sup> Yeni AEİ'lerin eskilerine göre daha iyi tolere edilebildiği anlaşılmış olmasına rağmen nöbet kontrolü ve tedavi açısından hastaların sayısında önemli bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.<sup>45</sup> AEİ'lerin uzun süre ve bazen kombine şekilde kullanılmaları, metabolizma indüksiyon ve inhibisyona kolaylıkla maruz kaldıkları için sıklıkla ilaç etkileşimine girmelerine sebep olur.<sup>46</sup> Yeni ilaçlar azalmış etkileşim potansiyeli ile avantaj sunmaktadır.<sup>47</sup> Başarılı bir epilepsi tedavisi için epilepsinin ve epileptik nöbetin doğru olarak teşhis edilerek uygun antiepileptiklerin bu yönde seçilmesi, büyük önem taşımaktadır.<sup>48</sup> Epilepsi tedavisinde başarıyı etkileyen olumlu faktörler; jeneralize konvulziyon olması, nöbetlerin başlama yaşının 10-12 yaştan önce olması, nörolojik muayenenin normal olması ve EEG'deki diken deşarjların düzelmesidir.<sup>49</sup> AEİ'ler, temelde merkezi sinir sistemine zarar vermeden ve solunumu deprese etmeden epileptik nöbetlerin baskılanması için kullanılır.<sup>50</sup>

#### **2.4. K<sub>ATP</sub> Kanalları**

K<sub>ATP</sub> kanalları ilk olarak Noma tarafından 1983'te kalpte, kardiyak miyositlerde bulunmuştur. Yapılan deneylerde, siyanür tarafından oluşturulan metabolik inhibisyon, membranın iç yüzündeki normalde ATP tarafından inhibe edilen K<sup>+</sup> kanallarını açmıştır.<sup>51</sup> Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda benzer K kanallarının pankreatikβ - hücreler, iskelet kası hücreleri, damar ve diğer düz kas hücreleri, nöronal hücreler, endotelial hücreler ve renal epitel hücreler gibi farklı birçok dokuda da buldukları gösterilmiştir. Potasyum kanalları iyon kanalları ailesinin en büyüğünü temsil etmektedir. Farklı tipte K kanalları olmasına rağmen K<sub>ATP</sub> kanalları çok sayıda fizyolojik fonksiyonda yer almaktadır. K<sub>ATP</sub> kanalları pre ve post sinaptik pek çok beyin bölgesinde belirtilmektedir. Postsinaptik K<sub>ATP</sub> kanalları intrasellüler ATP'nin azaldığı durumlarda uyarılabilirliği kontrol edebilir, presinaptik K<sub>ATP</sub> kanalları ise, K<sub>ATP</sub>'ye duyarlı potasyum kanal aktivatörle extranigral kökenli liflerden GABA salınımını değiştirebilir. Metabolik stres sırasında GABAergic striatal nöronlardan GABA salınımını azaltan böylece nöbet eğilimli duruma yol açan, akson kökenli terminalde presinaptik K<sub>ATP</sub> kanallarının aktivasyonu nedeniyle hiperpolarizasyon olduğu ileri sürülmüştür. Benzer diğer çalışmalarda cromacalim gibi K<sub>ATP</sub> kanal açıcıların GABA salınımını inhibe ettiği, glibenclamide gibi K<sub>ATP</sub> kanal kapatıcıların ise GABA salınımını aktivasyonu için yol gösterici olduğunu göstermektedir.<sup>52</sup>

$K_{ATP}$  kanallarının fonksiyonu, nöronların metabolik durumları tarafından kontrol edilir. Moleküler çalışmalar, fonksiyonel  $K_{ATP}$  kanallarının dört içe doğrultucu K kanal alt ünitesi ve dört sülfonilüre reseptör alt ünitesinden oluşan octomerik kompleksler olduğunu göstermektedir. Genetiğiyle oynanmış ratlar üzerinde yapılan son çalışmalar nöbetlerin yayılmasının ve nöronal uyarılabilirliğin kontrolünde  $K_{ATP}$  kanallarının rolü olduğunu destekleyen kanıtlar sağlanmıştır. Cromacalim ve diazoxide gibi ATP duyarlı K kanal açıcılarla yapılan in vivo ve in vitro model deneylerde çeşitli antiepileptik etki uygulayabilen K kanal açıcılar olduğu kanıtlanmıştır.<sup>53</sup>

$K_{ATP}$  kanallarının fonksiyonel rolü en iyi şekilde, insülin salgısının kan şeker konsantrasyonuna bağlandığı pankreatik beta hücrelerinde anlaşılmıştır.  $K_{ATP}$  kanallarının hipotalamik glikoz duyarlı nöronlarında merkezi glikoz düzeylerini algılama ve pankreatik glukagon salgılanmasını tetikleyen benzer bir rolü son zamanlarda ortaya konulmuştur. Bu kanallar için daha genel bir rol, özellikle de kas ve nöronlar gibi uyarılabilir dokular için tespit edilmiştir, ATP deki azalmaya yanıt olarak  $K_{ATP}$  kanalları açılır: ADP oranına nöron hiperpolarize olur, böylece elektriksel aktivite azalır veya hatta tamamen ortadan kaldırılır. Bu anlamda,  $K_{ATP}$  kanalları, hücrelerin iç enerji seviyeleri için nöronlar ve sinapsların elektriksel aktivitesini uyarlayarak kendi enerji dengesini kurtarmak için imkan sağlayan, elektriksel aktivitenin metabolik bekçisi gibi hareket edebilir.  $K_{ATP}$  kanallarının beyindeki dağılımını gösteren ilk çalışma sülfonilüreler ile yapılmıştır.  $K_{ATP}$  kanalları piramidal ve diğer kortikal nöronlarda tespit edilmişti ancak bağlanma yerlerinin en yüksek yoğunluğu GABA içeren çıkış çekirdeklerinde özellikle de bazal ganglionlarda bulundu: globus pallidus ve SNr. Eksitator veya inhibitör nöronlar üzerinde  $K_{ATP}$  kanallarının stratejik yerleşimi, bozulmuş nöronal enerji metabolizmasına bağlı olarak nöbet üretimi ve çevreye yayılımını yönlendiren ağ etkinliğinin kontrolünde sonuçlanabilir. SNr de GABA içeren nöronlar nöbetlerin yayılımı kontrolünde anahtar bir yapı oluşturur çünkü bu nöronlar bazal ganglion çekirdeklerinden talamik hedefleri için büyük bir GABAerjik striatonigral nöronların gelen projeksiyon birçok giriş alır. Bu SNr nöronların farmakolojik inhibisyonu veya seçici lezyonu beyinde epileptik aktivitenin yayılmasını azaltır. Postsinaptik  $K_{ATP}$  kanalları somatodendritik aksiyon potansiyeli oluşturmanıza engel olur ve presinaptik  $K_{ATP}$  kanalları bu ağ kontrolüne katkıda bulunan nörotransmitter salınımını sınırlandırır.<sup>10</sup>

## 2.5. EEG ve ECoG

1875 yılında Caton tarafından beynin spontan dalgaları ve sürekli bir aktivite gösterdiği tavşan üzerinde yaptığı çalışmalarla keşfedildi.<sup>54</sup> İnsan beyninde ise ilk kayıtlar 1924 yılında Hans Berger tarafından kaydedilmiş olup bu kaydı EEG olarak adlandırdı ve bazı durumlarda EEG'nin değiştiğini savundu.<sup>55</sup> Kalabalık hücre gruplarının aktivitesinin, bir cerrahi operasyon sonrasında beyin korteksinin yüzeyinden makroelektrotlarla alınmasına ECoG denir. Kafatasının üzerinden, saçlı deriden kaydedilen beyin dalgalarına da EEG adı verilir.<sup>56</sup> Bugün, anormalliklerin yokluğunda, epileptojenik bölgenin durumunu ve boyutlarını saptayabilmek için klinik anlamda yapılacak yapısal görüntüleme çalışmalarında ilk kullanılacak analiz ECoG'dir.<sup>57</sup>

Farmakolojik alandaki gelişmeler epileptik olayların tedavisi ve nöbet kontrolü şeklinde olup, hastaların büyük bir kısmında medikal tedaviye rağmen kontrol edilemeyen nöbetler devam etmektedir. ECoG kayıtları epileptojenik bölgenin lokalizasyonunda yardımcı olmak için kullanılır.<sup>58</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada deney hayvanlarının bilimsel amaçla kullanılabilmesi için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışma etik kurul kurallarına uygun bir şekilde yapılmıştır.

#### 3.1. Gereçler

##### 3.1.1. Deney Hayvanları

Çalışmada Düzce Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma merkezinden ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış toplam 32 adet Wistar-Albino cinsi erkek (16) ve dişi (16) sıçan temin edildi.



**Resim 1:** Deneyde Kullanılan Wistar-Albino Cinsi Sıçan

Hayvanlar deneysel çalışmalardan yaklaşık bir hafta önce araştırma merkezinden alınarak Fizyoloji Anabilim Dalındaki hayvan laboratuvarında aynı şartlar (12 saat gün ışığı/12 saat karanlık ve oda ısısı 20-22°C) sağlanarak kontrol altında tutuldu. Her bir grup ayrı kafeslere konuldu. Ratlara yeterli miktarda içme suyu ve standart yem verildi.

## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. Deneysel Model

Deney hayvanları, rastgele olarak seçilen dört gruba ayrılmıştır.

**Grup 1:** 500 I.U. penisilin-G + distile su uygulandığı kontrol grubu (n: 8),

**Grup 2:** 500 I.U. penisilin-G + dimetil sülfoksit (DMSO) uygulandığı kontrol grubu (n: 8),

**Grup 3:** 500 I.U. penisilin-G +0.01 mg/kg pinacidil grubu (n: 8),

**Grup 4:** 500 I.U. penisilin-G + 1.0 mg/kg glibenclamide grubu (n: 8),

### 3.2.2. Anestezi ve Sıçanların Hazırlanması

Cerrahi operasyon öncesi, tüm sıçanlar tartıldıktan sonra, 1.2 gr/kg üretan i.p yoldan verilerek anesteziye alındı.



**Resim 2:** Deneyde Kullanılan Wistar-Albino Cinsi Sıçan' a Anestezi Uygulanması

Anestezi derinliği pençe reflexleri işle kontrol edildikten sonra, sıçanlar operasyon masasına sabitlendi. Sıçanın başının üst kısmındaki tüyler tıraş edildikten sonra hayvanın kafa derisi bistüri yardımıyla rostro-kaudal doğrultuda, ortalama 2-4 cm

uzunluğundaki bir kesi ile açıldı. Kafatası kemikleri, lambda ve bregma noktaları ortaya çıkarıldıktan sonra bregma hattının solunda kalan kısım bir tur motoruyla inceltilerek, bu bölgedeki kafatası kemiği dikkatlice kaldırıldı. Kafatası kemiği tamamen uzaklaştırıldıktan sonra dura mater dikkatlice çıkarıldı.

### 3.2.3. ECoG Kayıtların Alınması

Dura materin çıkarılmasının ardından iki adet gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) top elektrot ve topraklama amacıyla bir adet Ag/AgCl klemp elektrot kullanılarak ECoG kaydı alındı. Bu elektrofizyolojik kayıt işleminde, top elektrotlardan pozitif olanı bregmanın önüne, negatif olanı ise bregmanın birkaç mm arkasına, toprak elektrot ise kayıt jeli sürülerek sol kulağa yerleştirildi.



**Resim 3:** Deneyde kullanılan ECoG Kayıtların Alınması düzeneği

Elektrotlar ile alınan aktivite BioAmp (ADInstruments, Australia) arabiriminde yükseltilerek PowerLab 8/SP (ADInstruments, Australia) veri kayıt sistemine aktarıldı. PowerLab beyin aktivitesi Chart 5.1.1 (ADInstruments, Australia) yazılımı ile görüntülendi, deney sonrası analiz için bilgisayarda saklandı.

### 3.2.4. Deneyin Yapılışı

İlk beş dakikalık bazal aktivitenin gözlenmesinden sonra, sol kortekse Bregma noktasından 3 mm lateral, 2 mm posterior ve 2 mm ventral bir hamilton mikroenjektörü aracılığıyla epileptiform aktivite oluşturmak üzere 500 I.U doz ve 2.5 µl hacimde i.c yoldan penisilin-G uygulanarak epileptiform aktivite oluşması sağlandı.

Grup 1'e (n:8) penisilin-G injeksiyonundan sonra epileptik diken dalga ve genliklerinin yaklaşık 30 dk sonra kararlı seviyeye ulaşmasının ardından 0.01 mg/kg distile su intracortical (i.c.) olarak verildi ve 120 dakika daha ECoG aktivite kaydı alındı.

Grup 2'ye (n:8), 500 I.U doz ve 2.5 µl i.c penisilin-G enjeksiyonundan sonra epileptik diken dalga ve genliklerinin yaklaşık 30 dk sonra kararlı seviyeye ulaşmasının ardından 1.0 mg/kg DMSO i.p olarak verildi ve yaklaşık 120 dakika daha ECoG kaydı alındı

Üçüncü gruptaki deneklere (n:8) 500 I.U doz ve 2.5 µl i.c penisilin-G enjeksiyonundan sonra epileptik diken dalga ve genliklerinin yaklaşık 30 dk sonra kararlı seviyeye ulaşmasının ardından 0.01 mg/kg pinacidil i.c olarak verildi ve yaklaşık 120 dakika daha ECoG kaydı alındı.



**Resim 4:** Deneyde kullanılan ECoG Kayıtları İçin Elektrot Yerleştirilmesi

Dörüncü gruptaki deneklere (n:8) ise, 500 I.U doz ve 2.5 µl i.c penisilin-G enjeksiyonundan sonra epileptik diken dalga ve genliklerinin yaklaşık 30 dk sonra kararlı seviyeye ulaşmasının ardından 1.0 mg/kg glibenclamide i.p olarak verildi ve yaklaşık 120 dakika daha ECoG kaydı alındı.

### **3.2.5. İstatistiksel Analiz**

Alınan elektrofizyolojik kayıtlar, Chart 5.1.1 (ADInstruments, Australia) yazılımında bulunan makro ile beşer dakikalık dilimlere ayrıldı, beşer dakika başına düşen diken sayısı ve ortalama genlik değerleri makro sayesinde otomatik olarak hesaplanmıştır. Tüm elektrofizyolojik kayıtlar rakamsal verilere dönüştürüldükten sonra, distile su, DMSO, pinacidil ve glibenclamide enjeksiyonlarından önceki 10 dakika ile sonraki 1-120. dakikalar arasındaki değerlerin beşer dakikalık periyotlardaki diken dalga sayısı ve genlik değerlerinin ortalamaları hesaplanarak analizleri yapıldı.

Alınan ECoG aktivitesi verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde, her bir grubun kendi içinde başlangıca göre çeşitli periyotlardaki değişimleri paired t-testi ile incelendi. Periyodik değişimler bakımından dört grup arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Anlamlı farklar Tukey post hoc testi ile değerlendirildi. Test sonuçlarından elde edilen p değeri 0.05'in altında ise bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir. İstatistiksel hesaplamalarda PASW 18.0 yazılımı kullanıldı. Elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler ± standart sapma (SD) olarak tablo ve grafikler halinde sunuldu.



#### 4. BULGULAR

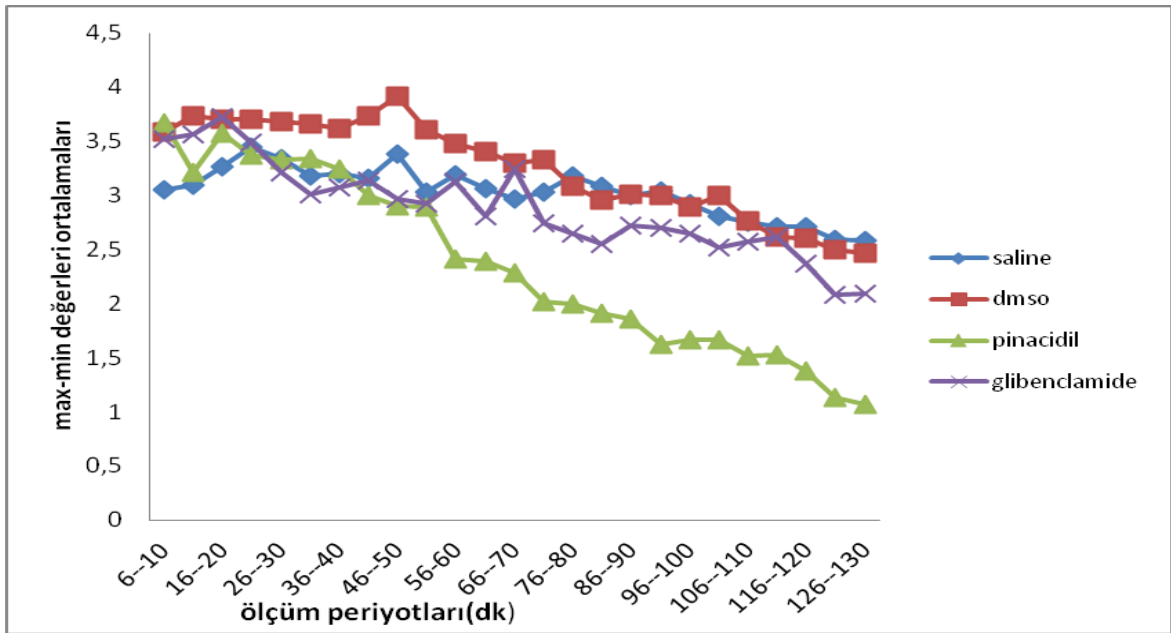
**Tablo 1. 1:** Grup 1 ve Grup 2 arasındaki (Saline, dmsö, pinacidil, glibenclamidenin) farklı dakikalarda ölçülen max min değerleri tanımlayıcı istatistikleri SD<sup>1</sup>: standart

	N	Grup1					Grup2					P
		ortalama	medyan	SD <sup>1</sup>	min	max	ortalama	medyan	SD <sup>1</sup>	min	max	
6--10	8	3,050	3,294	1,197	1,28	4,44	3,587	3,674	1,200	1,56	4,97	0,421
11--15	8	3,090	3,306	1,176	1,34	4,55	3,731	3,798	1,246	1,42	5,23	0,948
16--20	8	3,268	3,350	1,330	1,44	5,08	3,703	3,841	1,271	1,09	5,11	0,474
21--25	8	3,444	3,355	1,426	1,40	5,54	3,702	3,945	1,247	1,06	5,10	0,995
26--30	8	3,340	3,400	1,192	1,34	4,79	3,682	3,725	1,218	1,23	5,00	0,416
31--35	8	3,179	3,388	1,010	1,41	4,34	3,657	3,744	1,128	1,38	4,95	0,970
36--40	8	3,200	3,345	,975	1,35	4,17	3,617	3,668	1,111	1,48	4,98	0,958
41--45	8	3,157	3,398	1,019	1,29	4,36	3,729	3,680	1,089	1,69	5,38	0,502
46--50	8	3,384	3,376	,625	2,57	4,22	3,915	3,719	,655	3,22	5,22	0,361
51--55	8	3,028	3,308	,800	1,79	4,01	3,602	3,562	,891	2,04	5,13	0,870
56--60	8	3,192	3,566	,980	1,61	4,39	3,477	3,408	1,00	1,63	5,09	0,672
61--65	8	3,057	3,308	,745	1,76	3,98	3,403	3,290	,862	1,79	4,70	0,504
66--70	8	2,970	3,139	,778	1,58	4,15	3,300	3,132	1,056	1,43	5,01	0,222
71--75	8	3,032	3,447	,933	1,70	4,05	3,323	3,161	1,126	1,24	4,88	0,695
76--80	8	3,183	3,558	,914	1,74	4,07	3,080	3,098	1,038	1,20	4,87	0,505
81--85	8	3,080	3,423	,871	1,68	3,90	2,956	2,960	1,015	1,14	4,80	0,658
86--90	8	3,000	3,256	,718	1,66	3,68	3,013	2,916	1,016	1,17	4,85	0,158
91--95	8	3,045	3,281	,832	1,75	4,10	2,993	2,860	1,048	1,17	4,83	0,579
96--100	8	2,926	3,049	,796	1,74	3,86	2,892	2,668	1,081	1,17	4,96	0,625
101--105	8	2,806	2,775	,763	1,66	3,88	2,995	2,904	1,095	1,15	5,04	0,742
106--110	8	2,756	2,754	,739	1,64	3,69	2,766	2,637	,984	1,30	4,54	0,362
111--115	8	2,706	2,701	,870	1,66	3,96	2,609	2,537	,891	1,26	4,37	0,899
116--120	8	2,709	2,699	,855	1,54	3,90	2,600	2,494	1,040	1,25	4,69	0,918
121--125	8	2,597	2,686	,844	1,56	3,80	2,501	2,411	,924	1,25	4,25	0,775
126--130	8	2,585	2,671	,907	1,52	3,76	2,462	2,350	1,004	1,13	4,42	0,258

**Tablo 1. 2:** Grup 3 ve Grup 4 arasındaki (Saline, dmsö, pinacidil, glibenclamidenin) farklı dakikalarda ölçülen max min değerleri tanımlayıcı istatistikleri SD<sup>1</sup>: standart sapma

	N	Grup3					Grup4					P
		ortalama	medyan	SD <sup>1</sup>	min	max	ortalama	medyan	SD <sup>1</sup>	min	max	
6--10	8	3,666	4,030	1,486	1,95	5,15	3,518	3,778	1,08	1,24	4,44	0,421
11--15	8	3,207	3,127	2,057	,16	5,43	3,566	4,004	1,057	1,14	4,25	0,948
16--20	8	3,568	3,108	1,667	1,55	5,47	3,723	3,977	1,304	1,05	5,30	0,474
21--25	8	3,369	2,677	1,639	1,75	5,35	3,486	3,915	1,158	,99	4,44	0,995
26--30	8	3,323	2,806	1,649	1,60	5,41	3,208	3,328	1,315	,98	4,76	0,416
31--35	8	3,341	3,406	1,588	1,45	5,08	3,004	3,071	1,116	1,19	4,55	0,970
36--40	8	3,244	3,379	1,628	1,35	4,98	3,069	2,728	1,478	1,53	6,09	0,958
41--45	8	3,001	3,110	1,843	,79	5,05	3,137	2,350	1,588	1,36	5,81	0,502
46--50	8	2,905	3,106	1,714	,71	4,80	2,970	2,332	1,532	1,27	5,25	0,361
51--55	8	2,894	2,853	1,488	,81	4,53	2,922	2,328	1,494	1,26	5,51	0,870
56--60	8	2,411	2,489	1,521	,56	4,03	3,129	3,017	1,749	1,16	6,14	0,672
61--65	8	2,389	2,367	1,417	,62	4,02	2,802	2,258	1,593	1,07	5,38	0,504
66--70	8	2,280	2,379	1,541	,49	4,17	3,247	3,171	1,842	1,09	5,93	0,222
71--75	8	2,019	2,105	1,417	,363	3,76	2,740	2,253	1,446	1,10	5,02	0,695
76--80	8	1,995	2,162	1,300	,47	3,50	2,642	2,283	1,429	1,04	4,86	0,505
81--85	8	1,914	1,932	1,352	,41	3,67	2,548	2,155	1,434	1,03	4,76	0,658
86--90	8	1,853	1,832	1,221	,44	3,45	2,725	2,968	1,513	,84	4,85	0,158
91--95	8	1,619	1,448	,958	,39	2,91	2,696	2,751	1,46	,86	4,92	0,579
96--100	8	1,661	1,744	1,034	,50	3,04	2,647	2,683	1,55	,86	5,02	0,625
101--105	8	1,661	1,754	1,027	,40	2,87	2,520	2,663	1,409	,75	4,79	0,742
106--110	8	1,520	1,409	,953	,48	2,56	2,574	2,530	1,549	,673	4,65	0,362
111--115	8	1,529	1,602	,890	,45	2,48	2,616	2,320	1,821	,61	6,27	0,899
116--120	8	1,382	1,586	,678	,47	2,05	2,370	2,230	1,502	,72	4,65	0,918
121--125	8	1,136	1,182	,472	,51	1,78	2,083	1,939	1,39	,66	4,71	0,775
126--130	8	1,069	,989	,460	,40	1,62	2,089	1,947	1,61	,54	5,42	0,258

Yukarıdaki tablolarda (Tablo: 1.1, Tablo: 1.2) 4 farklı grup için (saline, dmso, pinacidil, glibenclamide) farklı dakikalarda ölçülen max min değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri ve bu gruplar arasındaki farklılıkların inceleme sonuçları yer almaktadır. Tablolar incelendiğinde, tüm p değerlerinin  $p>0,05$  olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara göre farklı dakikalarda yapılan max min ölçümleri bakımından tüm gruplar arasında (Grup 1,2,3,4) (saline, dmso, pinacidil, glibenclamide) anlamlı bir farklılığın olmadığı söylenebilir.



**Grafik 1.1:** Grupların (Grup 1,2,3,4) Max-Min değerleri ortalamaları

**Tablo1. 3:** Grup 1- Grup 2 arasındaki (Saline, dmsö, pinacidil, glibenclamide) farklı dakikalarda ölçülen event değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri- SD<sup>1</sup>: standart sapma

	N	Grup1					Grup2					P
		ortalama	medyan	SD <sup>1</sup>	min	max	ortalama	medyan	SD <sup>1</sup>	min	max	
6--10	8	136,38	121,50	54,047	85	249	134,38	133,00	30,085	88	191	0,473
11--15	8	124,63	119,50 <sup>ab</sup>	35,290	85	204	131,38	130,00 <sup>a</sup>	25,427	89	177	0,048
16--20	8	115,88	111,00	41,495	47	183	128,50	128,50	32,628	85	187	0,272
21--25	8	119,50	119,50	25,518	83	158	125,50	121,00	36,095	88	207	0,224
26--30	8	115,63	107,50	24,477	82	158	124,50	119,00	40,118	84	209	0,478
31--35	8	111,13	106,00	22,643	80	154	120,00	110,00	37,401	82	200	0,568
36--40	8	100,13	100,50	29,464	53	150	115,75	99,50	40,461	79	194	0,507
41--45	8	99,63	93,00	26,295	64	132	114,00	102,50	36,426	74	178	0,497
46--50	8	105,88	98,50	30,694	77	166	113,00	95,50	43,612	80	197	0,267
51--55	8	89,75	85,50	24,064	51	125	115,75	95,50	49,352	74	199	0,116
56-60	8	101,25	87,00	38,340	66	174	110,13	85,00	47,221	73	200	0,090
61--65	8	91,75	90,00 <sup>a</sup>	30,775	40	138	105,13	83,00 <sup>a</sup>	38,765	80	181	0,004
66--70	8	94,88	85,50	33,336	42	155	88,13	86,00	13,442	72	108	0,200
71--75	8	94,25	79,50 <sup>a</sup>	40,372	36	144	83,63	78,50 <sup>a</sup>	35,018	23	145	0,009
76--80	8	100,75	80,00 <sup>a</sup>	44,506	61	171	78,88	78,00 <sup>a</sup>	27,772	31	125	0,010
81--85	8	91,63	74,00	50,560	40	165	73,50	80,00	25,840	26	106	0,161
86--90	8	88,75	79,00	38,291	50	140	79,38	80,00	14,937	59	103	0,067
91--95	8	80,75 <sup>a</sup>	72,00	38,243	38	143	75,88 <sup>a</sup>	77,50	12,552	56	94	0,035
96--100	8	85,25	82,00 <sup>a</sup>	32,208	48	146	64,38	70,00 <sup>ab</sup>	23,250	13	87	0,032
101--105	8	87,13	77,50 <sup>a</sup>	36,385	56	164	70,88	78,00 <sup>ab</sup>	26,205	22	106	0,031
106--110	8	84,38	72,00 <sup>a</sup>	40,659	46	162	68,88	75,50 <sup>ab</sup>	22,731	22	94	0,036
111--115	8	86,75	86,00 <sup>a</sup>	36,507	53	168	65,13	65,50 <sup>ab</sup>	14,377	38	81	0,009
116--120	8	84,00	83,00 <sup>a</sup>	48,146	21	183	72,25	70,50 <sup>a</sup>	16,140	52	98	0,012
121--125	8	84,50	81,00 <sup>a</sup>	35,984	52	162	76,13	73,50 <sup>a</sup>	19,172	47	112	0,004
126--130	8	82,00	88,50 <sup>a</sup>	40,178	40	164	78,75	76,00 <sup>a</sup>	20,408	60	126	0,003

**Tablo1.4:** Grup 3- Grup 4 arasındaki (Saline, dmsso, pinacidil, glibenclamide) farklı dakikalarda ölçülen event değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri- SD<sup>1</sup>: standart sapma

	N	Grup3					Grup4					P
		ortalama	medyan	SD <sup>1</sup>	min	max	ortalama	medyan	SD <sup>1</sup>	min	max	
6—10	8	106,50	98,00	34,013	60	156	127,88	110,50	38,27	89	183	<b>0,473</b>
11--15	8	86,75	90,50 <sup>b</sup>	27,732	48	118	115,00	105,50 <sup>ab</sup>	48,59	53	190	0,048
16--20	8	94,88	100,00	17,291	62	112	113,75	107,00	62,47	9	194	0,272
21--25	8	94,75	97,50	19,631	64	115	112,25	135,00	59,17	6	179	0,224
26--30	8	95,38	105,00	30,194	52	127	92,38	98,50	57,56	10	175	0,478
31--35	8	85,50	95,50	32,036	42	116	97,13	110,50	65,53	14	175	0,568
36--40	8	72,13	68,50	43,943	7	121	98,00	101,50	53,65	0	179	0,507
41--45	8	66,75	68,00	57,708	0	136	98,75	97,50	57,87	0	185	0,497
46--50	8	60,50	61,50	55,379	0	135	85,50	81,50	50,87	0	170	0,267
51--55	8	46,50	38,50	46,347	0	111	88,63	90,50	54,59	0	171	0,116
56-60	8	46,00	50,50	41,463	0	98	81,38	78,50	52,89	0	166	0,090
61--65	8	32,50	25,50 <sup>b</sup>	33,037	0	70	77,88	77,50 <sup>ab</sup>	55,31	0	165	0,004
66--70	8	45,38	29,50	52,877	0	119	71,63	76,00	55,47	0	161	0,200
71--75	8	22,88	4,00 <sup>b</sup>	29,897	0	69	86,38	70,00 <sup>ab</sup>	90,79	0	273	0,009
76--80	8	25,13	7,50 <sup>b</sup>	31,133	0	69	86,13	72,00 <sup>ab</sup>	92,96	0	274	0,010
81--85	8	30,25	1,50	41,018	0	83	79,25	65,00	90,45	0	262	0,161
86--90	8	27,13	1,50	37,104	0	81	75,50	69,00	82,45	0	229	0,067
91--95	8	20,75 <sup>b</sup>	1,50	30,886	0	82	81,88 <sup>a</sup>	73,00	86,37	0	241	0,035
96--100	8	23,38	,50 <sup>b</sup>	34,924	0	90	65,38	58,50 <sup>ab</sup>	70,51	0	184	0,032
101--105	8	23,50	2,00 <sup>b</sup>	35,881	0	99	67,38	63,00 <sup>ab</sup>	70,41	0	185	0,031
106--110	8	18,25	,00 <sup>b</sup>	34,204	0	98	71,25	70,50 <sup>ab</sup>	69,42	0	180	0,036
111--115	8	18,00	2,50 <sup>b</sup>	27,198	0	75	61,63	54,00 <sup>ab</sup>	66,09	0	172	0,009
116--120	8	12,25	1,00 <sup>b</sup>	22,657	0	65	62,38	56,50 <sup>ab</sup>	65,95	0	168	0,012
121--125	8	7,13	,00 <sup>b</sup>	18,954	0	54	62,25	49,50 <sup>ab</sup>	62,96	0	149	0,004
126--130	8	4,38	,50 <sup>b</sup>	11,173	0	32	56,00	38,50 <sup>ab</sup>	59,14	0	138	0,003

Yukarıdaki tablolarda (Tablo: 1.3, Tablo: 1.4) 4 farklı grup için (saline, dmsö, pinacidil, glibenclamide) farklı dakikalarda ölçülen event değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri ve bu gruplar arasındaki farklılıkların inceleme sonuçları yer almaktadır.

Tablolar (Tablo: 1.3, Tablo: 1.4) incelendiğinde, **6—10, 16—20, 21—25, 26—30, 31—35, 36—40, 41—45, 46—50, 51—55, 56-60, 66—70, 81—85, 86—90** dakikalarında alınan event değeri ortalaması 4 grup içinde farklılık göstermemiştir. (her biri için  $p>0,05$  çıkmıştır.)

**11—15 dakika için;** 2. Grubun (dmsö) event değeri ortalaması , 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalamasından anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ( $p=0.009$ )

**61—65 dakika için;** 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalaması, 1 (saline) ( $p=0.005$ ) ve 2. (dmsö) ( $p=0.001$ ) Grubun event değerleri ortalamalarından anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

**71—75 dakika için;** 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalaması, 1 (saline) ( $p=0.005$ ) ve 2. (dmsö) ( $p=0.006$ ) Grubun event değerleri ortalamalarından anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

**76—80 dakika için;** 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalaması, 1 (saline) ( $p=0.003$ ) ve 2. (dmsö) ( $p=0.011$ ) Grubun event değerleri ortalamalarından anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

**91—95 dakika için;** 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalaması diğer gruplardan anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır (her birisi için  $p=0.04$ ).

**96—100 dakika için;** 1. Grubun (saline) event değeri ortalaması, 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalamasından anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ( $p=0.007$ ).

**101—105 dakika için:** 1. Grubun (saline) event değeri ortalaması, 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalamasından anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ( $p=0.008$ ) .

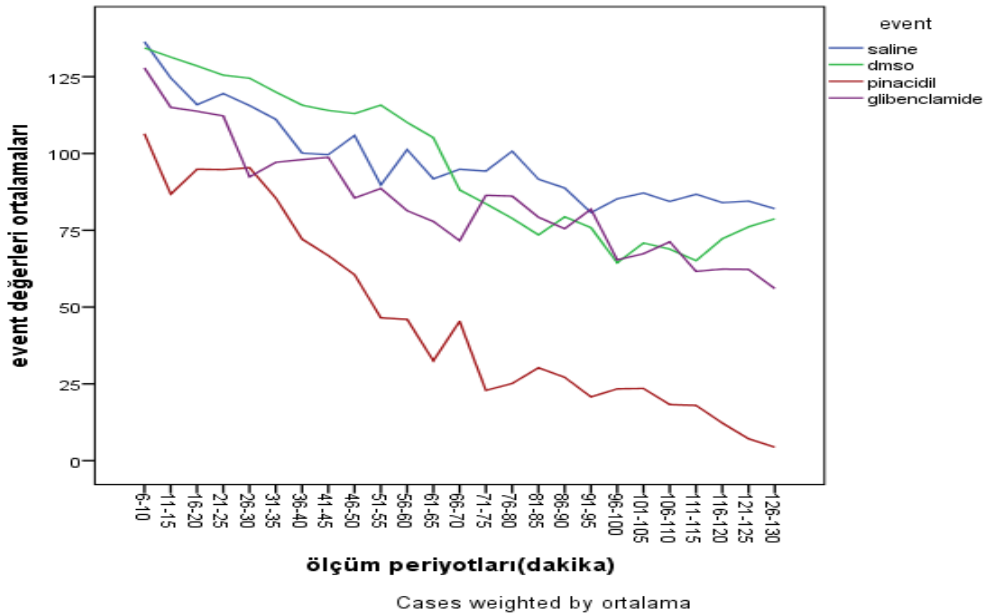
**106—110 dakika için:** 1. Grubun (saline) event değeri ortalaması, 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalamasından anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ( $p=0.011$ ).

**111--115 dakika için:** 1. Grubun (saline) event değeri ortalaması, 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalamasından anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ( $p=0.002$ ).

**116—120 dakika için;** 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalaması, 1 (saline) (p=0.005) ve 2. (dms0) (p=0.009) Grubun event değerleri ortalamalarından anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

**121—125 dakika için;** 3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalaması, 1 (saline) (p=0.002) ve 2. (dms0) (p=0.004) Grubun event değerleri ortalamalarından anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

**126—130 dakika için;**3. Grubun (pinacidil) event değeri ortalaması, 1 (saline) (p=0.001) ve 2. (dms0) (p=0.003) Grubun event değerleri ortalamalarından anlamlı derecede düşük çıkmıştır.



**Grafik 1. 2:** Grupların (Grup 1,2,3,4) event değerleri ortalamaları

## 5. TARTIŞMA

Epileptik nöbetler, beyindeki uyarıcı ve duraklatıcı sistemler arasındaki dengenin, uyarıcı sistemlerin aktivitelerinin artışı yönünde bozulması sonucunda meydana gelir.<sup>12</sup> Günümüzde hem epilepsinin sebepleri hem de tedavisine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Epilepsi hastalığının altında yatan mekanizmaların açıklanması, yeni antiepileptiklerin test edilmesi, uygun diagnostik yaklaşımların ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ya da epilepsinin yol açtığı sorunların giderilmesi amacıyla yeni yaklaşımların ortaya konmasında çeşitli deneysel modeller kullanılmaktadır. Tüm epilepsi tipleri için olmasa da, çok sayıda ve çeşitli deneysel epilepsi modeli bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda epilepsinin oluşum sürecinde ATP bağımlı potasyum kanallarının da etkili olduğu görüşü hakim olmuştur. Deneysel epilepsi modellerinde pek çok prokonvülsan ve antikonvülsan madde çalışılmıştır. Biz de çalışmamızda ATP bağımlı potasyum kanal agonisti pinasidil ve antogonisti glibenklamide kullandık.

Postsinaptik  $K_{ATP}$  kanalları intrasellüler ATP'nin azaldığı durumlarda uyarılabilirliği kontrol edebilir. Presinaptik  $K_{ATP}$  kanallarının açılması GABA salınımını azaltırken ilgili nöronun baskıladığı diğer nöronda baskının kalkmasına sebep olur. Postsinaptik  $K_{ATP}$  kanallarının kapanması ise sinaps yaptığı postsinaptik nöronun inhibisyonuna neden olur. Benzer diğer çalışmalar kromacalim gibi  $K_{ATP}$  kanal açıcıların GABA salınımını inhibisyonu, glibenklamide gibi  $K_{ATP}$  kanal kapaticıların GABA salınımını aktivasyonu için yol gösterici olduğunu göstermektedir.<sup>52</sup> Bu sonuçlar epilepsinin oluşumunda önemli yer tutan gabarjik nöronlardan GABA salınımının  $K_{ATP}$  kanallarının kontrolünde olduğunu göstermektedir.

Klinik amaca uygun konsantrasyonlarda hipertansiyon tedavisinde kullanılan diazoksit gibi  $K_{ATP}$  kanal açıcıların veya Tip II diabetes mellitus tedavisinde kullanılan sülfonilüreler gibi  $K_{ATP}$  kanal blokerlerinin iskemik tolerans ve nöbet eşiğinin kontrolünde etkili olacağı düşünülmektedir. Yamada ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda  $K_{ATP}$  kanallarının subüniti olan SNr nin epilepsinin oluşumunda özel bir rolü olduğunu göstermiştir.<sup>6</sup>

Transgenik ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda nöbetlerin yayılmasında  $K_{ATP}$  kanallarının rolü olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Cromacalim ve diazoxide gibi ATP duyarlı K kanal açıcılarla yapılan in vivo ve in vitro deneylerde bu



maddelerin antiepileptik etkileri gösterilmiştir.<sup>46</sup> Sarantopoulos C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>59</sup>

Potasyum kanal açıcıları membran hiperpolarizasyonu sonucu nöronal uyarılabilirliği azaltmaktadır. Potasyum kanal açıcıları ayrıca, endorfinler ve serbest enkefalinler ve opioid reseptörlerinin aktivasyonunun aracılık ettiği bir antinosiseptif etkiye sahiptir. Pinacidil ve kromakalimin her ikisi de opioid analjezik etkiyi arttırdığı gösterilmiştir.<sup>60</sup>

Nöbetler ve etkilerini birkaç döneme ayırarak incelemek mümkündür. Aura veya ilk hissedilen semptom nöbetin başladığı anatomik bölgeyi işaret eder. Bundan sonra nöbetin kendisi gelir ve bunu postiktal dönem takip eder. Nöbetler epilepsinin kardinal bulgusu olmasına rağmen her nöbet epilepsiyi düşündürmez.

Nobuya Inagaki ve Susumu Seino araştırma ekipleri,  $K_{ATP}$  nakavt farelerin hipoksi kaynaklı nöbet üretimi için önemli ölçüde düşük eşiğe sahip olduğunu göstermişlerdir.<sup>6</sup> Hernandez-Sanchez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda bir  $Ca^{2+}$  kalmodule kinaz promoterinin kontrolü altında, ön beyin yapılarında  $K_{ATP}$  kanal  $\beta$ -alt-birimi sülfonilüre reseptörü (SUR1) selektif aşırı eksprese transgenik fare oluşturdular ve orada sadece kainate-bağlı nöbet eşliğinde önemli bir artış olduğunu buldular, fakat aynı zamanda bu SUR1-aşırı eksprese eden hayvanlarda eksitotoksik nöronal hasar için bir direnç oluşturur.

Hamed shafaroodi ve ekibi ise Spesifik  $K_{ATP}$  kanal blokeri glibenklamidin akut uygulamasında morfin ile pentilentetrazol (PTZ) nöbet eşliğinin modülasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini bulmuştur.  $K_{ATP}$  kanal blokajı nöronu depolarize eder.  $K_{ATP}$  kanalları PTZ ile oluşturulan epileptik nöbetlerin olumunda düzenleyici etkiye sahiptir. Glibenklamidin kromakalim ile birlikte uygulanması sonucu etkili olmayan dozu morfinin prokonvulsan etkilerini antagonize etmeyi başarmıştır.<sup>52</sup>

Farmakolojik çalışmalar nöbet eşliğinin kontrolünde  $K_{ATP}$  kanallarının önemli bir rol oynadığı görüşüne daha fazla destek sağlamaktadır.<sup>53</sup>

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinden kaynaklanan, kısa süreli, nörolojik bir bozukluk yaşanmasıdır. Beyinde elektrik sinyallerinin normalden farklı olarak yayılması sonucu, beklenmedik nöbetler meydana gelir. Epilepsi nöbetlerinin farklı türleri vardır. Bayılma ya da titreme gibi nöbetlerin yanı sıra bazı hastalarda, hastanın kendisi bile nöbetleri hissetmez ve bu da teşhisi güçleştirir. Epilepsi nöbetleri, nöbetin türüne göre birkaç saniye ya da birkaç dakika sürebilir. Beyindeki sinir hücrelerinin normal işleyişini

kesintiye uğratan hemen her şey epilepsiye yol açabilir. Kafa travmaları, genetik faktörler, enfeksiyon, doğuştan kaynaklanan bozukluklar bu nedenler arasındadır. Epilepsinin tedavisi daha çok ilaçla nöbetleri kontrol altına almak üzerine kuruludur. Tamamen iyileşmesi ancak bazı epilepsi türlerinde (primer tip) mümkündür. Epileptik nöbet sırasında spontan-anormal elektriksel deşarjlar intrasellüler alanda  $K^+$  iyonlarının artışına sebep olmaktadır. Beyin korteksine direk olarak uygulanan penisilinin epileptik nöbet oluşturması; inhibitör postsinaptik potansiyeli (IPSP) bloke ederek meydana gelmektedir. Bir kortikal bölgede, inhibisyon miktarının azalması, nöron gruplarının davranışı üzerinde çok önemli etkiye sahiptir. Bu nedenle konvülsan bir ilacın uygulanması, hücrede morfolojik değişikliklere sebep olmaksızın akut fokal epilepsi oluşturabilir.<sup>61</sup>

Sullivan ve Osorio intraperitoneal yolla penisilin G vererek ratlarda epileptik aktivite oluşturmuşlardır.<sup>62</sup> Walden ve ark. korteks yüzeyine lokal penisilin uygulamışlar ve 4-5 dakika sonra ECoG'da epileptiform potansiyeller görüldüğünü bildirmişlerdir.<sup>63</sup>

Yapmış olduğumuz çalışmada penicilin\_G ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde 0,01µl mikrolitre pinacidilin intrakortikal yolla verilmesi sonucu nöronal Antiepileptik etkili olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ).  $K_{ATP}$  kanalları üzerinde seçici ve güçlü bir blokör olan glibenclamidenin ise  $K_{ATP}$  kanalları antogonize etkisinin olmasına rağmen yapmış olduğumuz deneyler sonucunda penicilin\_G ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde  $K_{ATP}$  bloker glibenclamidenin 1.0 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanması sonucu epileptik deşarjlar üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak; penicilin\_G ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde 0,01µl mikrolitre pinacidilin intrakortikal yolla verilmesi sonucu nöronal Antiepileptik etkili olduğunu ancak,  $K_{ATP}$  kanalları üzerinde seçici ve güçlü bir blokör olan glibenclamidenin ise  $K_{ATP}$  kanalları antogonize etkisinin olmasına rağmen penicilin\_G ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde  $K_{ATP}$  bloker glibenclamidenin 1.0 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanması sonucu epileptik deşarjlar üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz

## 6. KAYNAKLAR

1. Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr. Clin. Pract.* 2009;23(6):589-96.
2. Alan Guberman, J. Bruni. *Essentials of Clinical Epilepsy. Epidemiology. Second edition-USA-1999.Syf:3*
3. Altay E.E., Bilir E. Demans ve Epilepsi ,Demans Dizisi.1999;4:116-128 ANKARA
4. Shneker, B.F., and Fountain, N.B. (2003). Epilepsy. *Dis Mon.* 49, 426-478.
5. Kalkan E., Akhan G, Koyuncuoğlu H.R., Dağtekin A., Karaca H., Kara N.N.,Tavşanlarda kristalize penisilin ile oluşturulmuş bir Deneysel Epilepsi Modeli.,S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 1996; 3(1): 5-8.
6. Liss B. and Roeper J.(2001). A role for neuronal KATP channels in metabolic control of the seizure gate.TRENDS in Pharmacological Sciences 599-600
7. Sıçanlarda kalp transplantasyon modelinde ATP duyarlı K kanallarının miyokard korunmasına etkisi,2007,Cerrahpaşa)
8. Betül B,Candan G. Epilepsi. *Noroloji İ.U İstanbul Tıp Fak.Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları. Ed:A. Emre Oge.Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul,2004,sayfa 279-309*
9. Arzimanoglu A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's Epilepsy in Children (3<sup>rd</sup> Ed).* Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia 2004, pp 1-6.
10. Epileptik Nöbetler ve Epilepsi: Epilepsi (ILAE) International League Against ve Epilepsi için Uluslararası Bürosu (IBE) Tarafından Önerilen Tanımlar:Robert G. Fisher ,Walter van Emde Boas ,Warren Blume ,Christian Elger ,Pierre Genton ,Phillip Lee ,Jerome Engel Jr Cilt 46 , Sayı 4 , sayfa 470-472, Nisan 2005
11. Shneker, B.F., and Fountain, N.B. (2003). Epilepsy. *Dis Mon.* 49, 426-478.
12. Martin JH. The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. *Principles of Neural Science* 1991; 3, 777-791.
13. Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. *Nöropsikiatri Arsivi*, 1969; 6: 57-65.)
14. Hipokrattan günümüze epilepsy. Elçioğlu, Ö.Ş.
15. Chadwick D.:Epilepsy. *Neurology,Neurosurgery,Psychiatry*, 57:264-384,1994.
16. Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. *J. Hist. Neurosci.* 2000; 9(3) 286-293).

17. Eşkazan E, Tarihte epilepsi ve Epileptolojinin kısa tarihçesi, *Epilepsi*, ed. Yeni, S.N., Bora, İ., Gürses, C., Nobel Tıp kitapçıları, 2008; 3-10
18. Oğul E. Epilepsi. Temel ve Klinik Nöroloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi,1996; 171-192
19. .W. Sander .E-epilepsy-Library of articles-The incidence and prevalence of epilepsy.The National Society for Epilepsy. 2003
20. Annegers JF. Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurologic clinics*. İçinde: Akhan G, 1994;12:15-29. 65.
21. 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.
22. Bradley, W.G., Daroff, R.B., Finechel, G.M., Jankovic, J., *Neurology in Clinical Practice*. Butterworth Heinemann. 4 th Ed. 2004; 1954
23. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. *Mayo Clin Proc*. 1996 Jun;71(6):570-5
24. The Classification of Outpatients of the Epilepsy Clinic according to the ILAE Systems for Seizure and Epilepsy Types Köksal A, Öztürk M, Sözmen V, Altunkaynak Y, Baybaş S., Sütpideler N.H.,*Epilepsi* 2004;10(3):149-153
25. Aktekin, B., Kayrak, N., Epilepsilerde sınıflandırma çalışmaları, *Epilepsi*, ed. Yeni,S.N., Bora, İ., Gürses, C., Nobel Tıp kitapçıları. 2008; 89-102
26. Bambal G,Çakıcı D,Ekici F, Epilepsi Oluşum Mekanizmaları, *DERLEME Konuralp Tıp Dergisi*,(2011;3(3) ):42-45
27. Pitkanen A, Kharatishvili I, Karhunen H, et al. Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia* 2007; 48: 13-20.
28. Jiang M, Lee CL, Smith KL, Swann JW. Spine Loss and Other Persistent Alterations of Hippocampal Pyramidal Cell Dendrites in a Model of Early-Onset Epilepsy. *The Journal of Neuroscience*, 1998; 18(20): 8356-8368.
29. Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, Leite JP. Reactive synaptogenesis and neuron densities for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentata. *Journal of Neuroscience*,1995; 15, 3990-4004)
30. Heinemann U, Konnerth A, Pumain R, Wadman WJ. Extracellular calcium and potassium concentration changes in chronic epileptic brain tissue. *Adv Neurol*. 1986; 44:641-61).

31. Bizière K, Chambon JP [Animal models of epilepsy and experimental seizures]. (1987;143(5):329-40
32. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Epilepsy and other seizure disorder. Adams RD (Ed). Principles of Neurology. Seventh ed, New York: McGraw-Hill 2001;331-365
33. Dr.Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri O.M.Ü. Tıp Dergisi 1997 14(3) :147-186
34. Löscher, W., Schmidt, D. (1994) Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res.*, 17: 95-134
35. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev* 1989;14:245-278
36. Walker, A.E., Johnson, H.C. (1945) Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch. Surg.*, 50: 69-73.
37. Harris GL, Harris AB, Wick C. Penicillin effects on cortex synaptic vesicle uptake of horseradish peroxidase. *Brain Res* 1979;161:361-6
38. Martin, J.H., Jessell, T.M. (1991). Anatomy of the somatic sensory system. In: *Principle of neural science* Eds, Kandel, E.R., Schwarz, J.H., Jessel, T.M. Elsevier, New York, 353-366
39. Sagratella S, Niglio T, Scotti de Carolis A. An investigation on the mechanism of anticonvulsant action of ketamine and phencyclidine on convulsions due to cortical application of penicillin in rabbits. *Pharmacol Res Commun* 1985;17:773-86
40. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Antiepileptik İlaçlar. Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.: 2002; 1008-1025
41. Löscher Wolfgang .New vision in the pharmacology of anticonvulsion .*Eur J Pharmacol* 1998; 342: 1-13
42. Bek S, Kaşıkçı T, Koç G, Genç G, Gökçil Z, Odabaşı Z, Epilepsi Tedavisinde Klasik ve Yeni Antiepileptik İlaç Seçimi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye *Türk Norol Derg* 2009;15:71-77
43. Yamatogi Y. Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatric Clin Neurosci* 2004; 58: 3-6.
44. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003;53:1-17.

45. Glauser T, Ben- Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines; evidence-based analysis of antiepileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006; 47: 1094-1120
46. Perucca E. Established antiepileptic drugs. In: Brodie MJ, Treiman DM (eds). *Modern Management of Epilepsy*, Baillière's Clinical Neurology. Vol. 5. London: Baillière-Tindall, 1996:693- 722.
47. Perucca E. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999;40:7-13.
48. Yamatogi Y. Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatric Clin Neurosci* 2004; 58: 3-6.
49. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol.* 2005;20:1-56.
50. Söderpalm B: Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain*, 6, 3-9, 2002.
51. Noma, A., "ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle", *Nature*, 305,(1983), 147-148
52. Role of ATP-sensitive potassium channels in the biphasic effects of morphine on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice. Hamed shafaroodi et al. *Epilepsi Research*(2007) 75, 63-69.
53. Potassium channels as anti-epileptic drug targets. Alan D. Wickenden, *Neuropharmacology* 43 (2002) 1055-1060.
54. Caton, R. (1875). The electrical currents of the brain. *Brit. Med. J.*, 2, 278.
55. Berger, H. (1929). Über das Elektroencephalogram des Menschen. *Arch. f. Psychiat.* 87:527-70
56. Creutzfeldt, O., Watanabe, S., Lux, H.D. (1966). Relations between EEG-phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. II. Spontaneous and convulsoid activity. *Electroencephalic Neurophysiol*; 20, 1-37
57. Ebersole JS, Pedley TA. *clinical elektroensefalografi Mevcut uygulama*. 3rd ed. Lippincott Williams ve Wilkins, 2003.
58. Identification of epileptogenic foci from causal analysis of ECoG interictal spike activity C. Wilke, W. van Drongelen, M. Kohrman, ve B He. *Clin Neurophysiol.* 2009 August; 120(8): 1449–1456.

59. Atp-sensitivite potassium channels in rat primary afferent neurons: the effect of neuropathic injury and gabapentin. Sarantopoulos C, McCallum B, Sapunar D, Kwok W, Hogan Q, Neuroscience Letters 343 (2003) 185-189
60.  $K_{ATP}$  channel therapeutics at bedside A.Jahangir,Andre Terzic journal of Molecular and Cellular Cardiology 39 (2005) 99-112
61. Martin HJ. The collective electrical behaviour of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanism of epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, and Jessell TM. Eds. Principles of Neural Science. 3rd Ed., New York, Amsterdam, Elvesier Science Publishing 1991:77-791.
62. Sullivan HC, Osorio I. Aggravation of penicillin-induced epilepsy in rats with locus ceruleus lesions. Epilepsia 1991;32:591-6.
63. Walden J, Straub H, Speckmann EJ. Epileptogenesis: Contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. Acta Neurologica Scandinavica (Suppl.) 1992;150:41-6.

## **ÖZGEÇMİŞ**

20.08.1982'de Aksaray'ın Yeşiltepe Kasabasında doğdum. İlk ve orta eğitimimi Cumhuriyet ilköğretim okulunda, lise eğitimimi Yabancı Dil Ağırlıklı Osman Gazi lisesinde tamamladım. 2011'de Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Ebelik bölümünü bitirdim.2011 bahar döneminde Düzce Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım. Düzce İl Sağlık Müdürlüğü Toplum Sağlığı Merkezinde 15 Eylül 2011'den bu yana ebe olarak görev yapmaktayım.

Evli ve bir çocuk annesiyim.