

T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE KARDİYOSELEKTİF BETA BLOKER METOPROLOL'ÜN ETKİSİ

ARŞ. GÖR. DR. ALİ KORAY KAYA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. FATİH MEHMET GÖKÇE

UZMANLIK TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

RİZE-2022

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE KARDİYOSELEKTİF BETA BLOKER METOPROLOL'ÜN ETKİSİ

ARŞ. GÖR. DR. ALİ KORAY KAYA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FATİH MEHMET GÖKÇE

UZMANLIK TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
RİZE-2022

ONAY SAYFASI

BEYAN

Bu tez çalışmasının Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih
Adı ve Soyadı
(İmza)

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, hazırlanması ve sonuçlandırılmasına kadar her aşamasında bana yol gösteren ve her konuda bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan tez danışmanım, saygıdeğer hocam Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih Mehmet GÖKÇE'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda benden yardımını esirgemeyen, bilimsel araştırmalar üzerine tüm bilgi ve deneyimlerini bana sunan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sinan SARAL'a

Bilimsel araştırmalarda beraber çalışma fırsatı bulduğum ve her konuda benden desteklerini esirgemeyen sayın Dr. Öğr. Üyesi Atilla TOPÇU ve sayın Uzm. Dr. Aykut ÖZTÜRK'e

Tüm bu süreç boyunca yanımda olan ve bu süreci birlikte paylaştığım değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Rıza AKTEPE, Dr. Ali Yavuz UZUN ve Dr. Mehmet Yasin ERDEM'e

Tezin istatistiksel değerlendirmesinde bana yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Tahsin Gökhan TELATAR'a,

Hayatımın her anında bana destek olan hayat arkadaşım, değerli eşim Kübra KAYA'ya

Beni yetiştirip bugünlere gelmeme vesile olan, fedakarlıklarını asla ödeyemeyeceğim değerli anne ve babama ve çocukluğumdan bu yana beni eğitime ve bilime yönlendiren değerli abim ve meslektaşım Öğr. Gör. Dr. Ömer KAYA'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Dr. Ali Koray KAYA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	**vi**
TABLOLAR DİZİNİ	**ix**
ŞEKİLLER DİZİNİ	**x**
RESİMLER DİZİNİ	**xii**
SİMGELER, KISALTMALAR ve FORMÜLLER DİZİNİ	**xiii**
ÖZET	**xv**
ABSTRACT	**xvi**
1. GİRİŞ ve AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**3**
2.1. Serebral Korteks	3
2.1.1. Serebral Korteks Hücreleri	3
2.1.2. Serebral Korteks Tabakaları	4
2.1.3. Serebral Korteksin Fonksiyonel Alanları	6
2.1.3.1. Frontal Lob	6
2.1.3.2. Parietal Lob	8
2.1.3.3. Temporal Lob	9
2.1.3.4. Oksipital Lob	9
2.1.3.5. İnsular Lob	9
2.2. Sinir Hücreleri	10
2.2.1. Nöronlar	10
2.2.2. Glial Hücreler	13
2.3. Sinir Liflerinde Elektriksel Aktivite	14
2.4. Sinaptik İleti	18
2.4.1. Elektriksel Sinaps	18
2.4.2. Kimyasal Sinaps	19
2.4.3. Postsinaptik Nöronlardaki Elektriksel Olaylar	21

2.4.3.1. Eksitatör Postsinaptik Potansiyel 21
2.4.3.2. İnhibitör Postsinaptik Potansiyel 21
2.4.3.3. Postsinaptik Potansiyelin Zamansal ve Uzaysal Birikmesi 22
2.4.4. Sinapslarda İnhibisyon 22
2.4.4.1. Presinaptik İnhibisyon 22
2.4.4.2. Postsinaptik İnhibisyon 23
2.5. Nörotransmitterler 24
2.5.1. Küçük Moleküllü Nörotransmitterler 25
2.5.1.1. Asetilkolin 25
2.5.1.2. Serotonin 26
2.5.1.3. Histamin 27
2.5.1.4. Katekolamin 28
2.5.1.5. Glutamat 29
2.5.1.6. Glisin ve GABA 29
2.5.2. Nöropeptitler 29
2.6. Hipokampus 31
2.7. Epilepsi 33
2.7.1. Epilepsinin Etiyopatogenezi 33
2.7.2. Epilepside Tanı ve Sınıflandırma 35
2.7.3. Epilepsi Tedavisi 37
2.7.4. Deneysel Epilepsi Modelleri 40
2.7.4.1. Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri 42
2.7.4.2. Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri 44
2.7.4.3. Kompleks Parsiyel Epilepsi Modelleri 46
2.7.4.4. Jeneralize Absans Epilepsi Modelleri 48
2.7.4.5. Jeneralize Tonik-Klonik Epilepsi Modelleri 48
2.8. Elektrokortikografi (ECoG) ve Elektroensefalografi (EEG) 50
2.9. Metoprolol 51
3. GEREÇ ve YÖNTEM **54**
3.1. Deney Hayvanları 54
3.2. Kullanılan Malzemeler 54
3.3. Kimyasal Maddeler ve Uygulama Şekilleri 57
3.4. Deney Grupları 58

3.5. Anestezi ve Cerrahi İşlemler 59
3.6. Elektrofizyolojik Kayıtlar ve Değerlendirilmesi 60
3.7. İstatistiksel Analiz 62
4. BULGULAR **63**
5. TARTIŞMA **67**
6. SONUÇ VE ÖNERİLER **72**
7. KAYNAKLAR **73**
EKLER **85**
1. Etik Kurul Onayı 85
ÖZGEÇMİŞ **86**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa**

Tablo 1. SHAM ve tedavi gruplarından elde edilen ECoG verilerinin 10'ar dakikalık periyodlarda ortalama amplitüd değerleri (μV) ve istatistiksel olarak karşılaştırılması (Spike amplitüdü ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.) **64**

Tablo 2. SHAM ve tedavi gruplarından elde edilen ECoG verilerinin 10'ar dakikalık periyodlarda ortalama frekans değerleri (spike/dk) ve istatistiksel olarak karşılaştırılması (Spike frekansı ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.) **65**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa**

Şekil 1. Serebral korteks hücreleri **3**

Şekil 2. Beyin korteksinin yapısı. (I) Moleküler tabaka. (II) Dış granüler tabaka. (III) Piramidal hücre tabakası. (IV) İç granüler tabaka. (V) Büyük piramidal hücre tabakası. (VI) Fusiform hücre tabakası **5**

Şekil 3. Sol serebral korteksteki önemli noktalar **6**

Şekil 4. (A) Belirli kas gruplarının motor korteksteki temsil noktaları. (B) Motor homunculus; temsil edilen bölgelerdeki şekillerin büyüklükleri sinirsel innervasyonla doğru orantılıdır **7**

Şekil 5. Sol hemisferin primer ve assosiyasyon duyusal alanları **8**

Şekil 6. İnsulanın anatomik lokalizasyonu **10**

Şekil 7. Bir nöron hücresinin yapısı **12**

Şekil 8. Yapısal sınıflandırmaya göre nöron türleri **13**

Şekil 9. Bir nöronda meydana gelen aksiyon potansiyeli. (a) Membran potansiyelinin değişimi. (b) Hücre membranının sodyum ile potasyum iyonlarına geçirgenliği **17**

Şekil 10. Gap junction yapısı. Bağlantı noktasına doğru hücreler arası boşlukta daralma meydana gelmektedir. Her iki hücre arasında kurulan gap junction yapının 12 adet konneksin ve 2 adet konnekson ile oluştuğu görülmektedir **19**

Şekil 11. Bir kimyasal sinaps örneği. Presinaptik hücreden salınan nörotransmitterin türüne göre postsinaptik hücrede yaptığı değişiklikler ve etkisinin sonlandırılma şeklinde farklılıklar gözlenmektedir **20**

Şekil 12. Presinaptik ve postsinaptik inhibisyon **23**

Şekil 13. Nöromusküler kavşak. **(1)** Motor nöron sinir aksonunda aksiyon potansiyeli terminal uca ilerler. **(2)** Presinaptik terminal ucun depolarizasyonu gerçekleşir ve kalsiyum kanallarının açılmasıyla kalsiyum iyonları hücre içine girer. **(3)** Vezikül içindeki asetilkolinler sinaptik aralığa boşaltılır. **(4)** Asetilkolin postsinaptik hücre reseptörüne bağlanır. **(5)** Postsinaptik hücrede birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) oluşur. **(6)** Sinaptik aralıktaki asetilkolinler asetilkolinesteraz enzimi tarafından kolin ve asetata ayrılır ve bunlardan kolin presinaptik hücreye geri alınır **26**

Şekil 14. Serotonerjik hücrelerde serotonin döngüsü **27**

Şekil 15. Katekolaminlerin sentez yolu. Kırmızı yıldız ile gösterilen basamak, tirozin hidroksilaz enziminin bulunduğu hız kısıtlayıcı basamaktır **28**

Şekil 16. Bazı nöropeptitler **30**
Şekil 17. Hipokampusun koronal kesitten görünümü **31**
Şekil 18. ILAE'nin 1981 ve 2010 yılındaki epilepsi sınıflandırması **36**
Şekil 19. EEG'de diken-dalga aktiviteleri **37**
Şekil 20. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları, kullanım doz aralıkları ve etkili oldukları nöbet tipleri **39**
Şekil 21. Deneysel epilepsi modelleri **42**
Şekil 22. Kortekse intrakortikal olarak uygulanan 500 IU penisilin ile sıçanda meydana gelen epileptik spike'ların ECoG'daki görünümü **43**
Şekil 23. Metoprolol'ün moleküler yapısı **51**
Şekil 24. Sıçandan alınan ECoG kaydındaki bazal aktivite **61**
Şekil 25. Penisilin enjeksiyonu (500 IU i.c.) sonrası kısa bir latens dönemi ve ardından diken-dalga aktivitesinin başlaması **61**
Şekil 26. ECoG kaydının bilgisayar monitöründen görünümü **62**
Şekil 27. SHAM ve tedavi gruplarından elde edilen ECoG verilerinin 10'ar dakikalık periyodlarda ortalama amplitüd değerlerinin yüzdelik değişimi **65**
Şekil 28. SHAM ve tedavi gruplarından elde edilen ECoG verilerinin 10'ar dakikalık periyodlarda ortalama frekans değerlerinin yüzdelik değişimi **66**
Şekil 29. SHAM grubu bir deney hayvanından alınan ECoG kayıtları. (A) Bazal aktivite kaydı. (B) Penisilin enjeksiyonu (500 IU i.c.) sonrası deney hayvanında kısa bir süre için hafif inhibisyon görülmesi ve ardından diken-dalga aktivitelerinin başlaması. (C) Penisilin uygulamasından 30 dk sonra diken-dalga aktivitelerinin olgunlaşması. **66**

RESİMLER DİZİNİ

Resim No	**Sayfa**
Resim 1. Stereotaksik Tespit Ünitesi	**55**
Resim 2. Powerlab Veri Kayıt ve Analiz Sistemi	**55**
Resim 3. Mikrotur Cihazı	**56**
Resim 4. Elektrokoter Cihazı	**56**
Resim 5. Mikroenjektör	**57**
Resim 6. Elektrikli Isıtıcı Battaniye	**57**
Resim 7. Sıçanın kafa derisinin bistüri ile açılması	**59**
Resim 8. Sıçanın stereotaksik tespit ünitesine sabitlenmesi ve kayıt elektrotlarının yerleştirilmesi	**60**

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

5-HT : serotonin

ACh : asetilkolin

ACh E : asetilkolinesteraz enzimi

AEİ : antiepileptik ilaç

AMPA : a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit

β1 : beta 1 reseptörü

β2 : beta 2 reseptörü

BKAP : birleşik kas aksiyon potansiyeli

BOS : beyin omurilik sıvısı

CAT : kolin asetil transferaz

cc : santimetre küp

cm^3 : santimetre küp

dk : dakika

ECoG : elektrokortikografi

EEG : elektroensefalografi

EMF : elektromotor kuvvet

EPSP : eksitatör postsinaptik potansiyeller

GABA : gama aminobütirik asit

$GABA_A$: GABA A reseptörü

$GABA_B$: GABA B reseptörü

$GABA_C$: GABA C reseptörü

GEMS : genetik bakımdan epilepsiye yatkın sıçanlar

GFAP : glial fibril asidik protein

g/kg : kilogram başına gram

g/mol : mol başına gram

H_1 : histamin 1 reseptörü

H_2 : histamin 2 reseptörü

H_3 : histamin 3 reseptörü

ILAE : International League Against Epilepsy

i.p. : intraperitonal

İPSP : inhibitör postsinaptik membran potansiyeli

i.c. : intrakortikal

kg : kilogram

KOAH : kronik obstrüktif akciğer hastalığı

log : logaritma

MES : maksimal elektroşok

mg/kg : kilogram başına miligram

mL : mililitre

mm : milimetre

MRG : manyetik rezonans görüntüleme

ms : milisaniye

mV : milivolt

NMDA : N-metil-D-aspartik asit

Ph : power of hydrogen

PTZ : penlilen tetrazol

µL : mikrolitre

µm : mikrometre

µV : mikrovolt

ÖZET

SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE KARDİYOSELEKTİF BETA BLOKER METOPROLOL'ÜN ETKİSİ

Epilepsi hastalarında kardiyak ve hipertansif problemler için kullanılan metoprolol tedavisinin klinik anlamda gözden geçirilmesine ışık tutabilmek amacıyla bu çalışmada metoprolol'ün epileptik aktivite üzerine olan etkilerinin prokonvülsan mı yoksa antikonvülsan mı olduğunun ortaya konulması amaçlanmaktadır. On dört adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan her bir grupta 7 adet olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. İlk grup SHAM grubuna tek doz penisilin (500 IU 2.5 µL i.c.) ve % 0.9'luk salin (0.5 mL, i.p.) uygulandı. İkinci grup Tedavi grubuna tek doz penisilin (500 IU 2.5 µL i.c.) ve metoprolol (0.5 mL, 50 mg/kg i.p.) uygulandı. Her sıçan stereotaksik cihaz ile sabitlendi ve beyin dokusu üzerine yerleştirilen elektrotlarla 240 dakika boyunca ECoG kaydı alındı. Kayıt verilerinin değerlendirilmesi epileptik spike'ların frekans ve amplitüdleri üzerinden yapıldı. 10 dakikalık periyotlarda ortalama frekans spike/dk ile, ortalama amplitüd ise µV ile hesaplandı ve istatistiğe dahil edildi. İki bağımsız grup olan SHAM ve Tedavi grubu, 10'ar dakikalık periyodlardaki ortalama spike frekansı ve amplitüd değerlerine göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi. Sonuç olarak penisilinle indüklenmiş epilepsi modelinde metoprolol, epileptik aktivitede değişiklik meydana getirmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Penisilin, epilepsi, metoprolol, rat.

ABSTRACT

THE EFFECT OF CARDIOSELECTIVE BETA BLOCKER METOPROLOL ON EPILEPTIFORM ACTIVITY INDUCED BY PENICILLIN IN RATS

In order to shed light on the clinical review of metoprolol treatment used for cardiac and hypertensive problems in epilepsy patients, this study aims to reveal whether the effects of metoprolol on epileptic activity are proconvulsant or anticonvulsant. Fourteen Sprague-Dawley male rats were divided into 2 groups, 7 in each group. A single dose of penicillin (500 IU 2.5 μL i.c.) and 0.9% saline (0.5 mL, i.p.) was administered to the first group SHAM group. A single dose of penicillin (500 IU 2.5 μL i.c.) and metoprolol (0.5 mL, 50 mg/kg i.p.) were administered to the second group of treatment group. Each rat was fixed with a stereotaxic device and ECoG recording was taken for 240 minutes with electrodes placed on brain tissue. Evaluation of the recording data was made on the frequency and amplitudes of the epileptic spikes. In 10-minute periods, the mean frequency was calculated as spike/min and the mean amplitude was calculated as μV and included in the statistics. Two independent groups, SHAM and treatment group, were statistically compared according to the average spike frequency and amplitude values in 10-minute periods and no statistically significant result was obtained. In conclusion, metoprolol did not cause any change in epileptic activit y in the penicillin-induced epilepsy model.

Keywords: Penicillin, epilepsy, metoprolol, rat.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi; korteks nöronlarının normal dışı ve aşırı düzeyde elektriksel deşarj üretmesi ile karakterize, klinik şiddeti değişken bir durumdur (Bora vd., 2008). Epilepsi insidansının yılda her 100.000 kişide 20 ila 50 kişi olduğu düşünülmektedir. Epilepsi prevalansının her 1000 kişide 4 ila 10 olduğu, bir insanın yaşadığı süre boyunca birikmiş insidansının ise her yüz kişide 3 kişi olduğu düşünülmektedir. Epilepsinin yaygın olarak görüldüğü yaş aralıkları genellikle süt çocukluğu dönemi ve 60 yaş üstü dönemdir. Çocukluk döneminin en sık görülen nörolojik hastalığı epilepsi iken, erişkinlerde ise beyin damar rahatsızlıklarından sonra en sık görülen ikinci nörolojik hastalık epilepsidir (Öge ve Baykan, 2011).

Epilepsinin kronik bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulursa hastalığın seyri boyunca yaşam kalitesinin olabildiğince yüksek tutulması ve uygulanan tedavinin hem etkinliğinin yüksek olması hem de yan etkilerinin daha hafif olması hasta açısından önemli bir durumdur. Bazı çalışmalarda epilepsinin yaşam kalitesini düşürdüğü gözlemlenmiştir (Alanis-Guevara vd., 2005; Djibuti ve Shakarishvili, 2003). Özellikle düşük eğitim düzeyi, yüksek nöbet sıklığı ve uzun epilepsi atakları epilepsi hastalarında genel yaşam kalitesini olumsuz bir şekilde etkilemektedir (Djibuti ve Shakarishvili, 2003). Yüksek nöbet sıklığı ve uzun epilepsi ataklarını azaltmak için doğru tedavileri daha az yan etki oluşturacak şekilde kullanmak önemlidir ve ek hastalığı olan epilepsi hastaları için bu durum daha çok önem arz etmektedir.

Epilepsi üzerine yıllardır bilimsel çalışmalar yapılmıştır. Her geçen süre zarfında birçok bilimsel gelişmeler elde edilmiştir. Her gelişme ise başka bir soru işareti oluşmasına neden olmuştur. Bu soru işaretlerine yeni cevaplar bulmak için gerek insan çalışmaları gerekse hayvan çalışmaları yapılmaya devam etmektedir. Hayvan çalışmaları insan çalışmalarına göre daha kolay çalışılabilir olmasından dolayı hayvan çalışmalarına yönelmek birçok araştırmacı için bir tercih sebebi haline gelmiştir. Bu tercihin bir sonucu olarak epilepsi çalışmalarında birçok deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller arasında penisilinle oluşturulan epilepsi modeli sık kullanılan bir modeldir. Penisilinin konvülsif özelliği ilk kez 1945 yılında Walker ve Johnson tarafından gözlendi (Walker vd., 1945). Epilepsi oluşturma mekanizmasını gama aminobütirik asit (GABA) sistemi üzerinden GABA'nın inhibitör etkisini bloklayarak kortikal nöronlarda deşarjlar meydana getirerek gösterdiği bilinmektedir (Andersen, 1983).

Bu çalışmada penisilinle oluşturulmuş epilepsi modelinde kardiyoselektif beta bloker olan metoprolol kullanılmıştır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda metoprolol, çeşitli epilepsi modellerinde antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanılmıştır (Luchowska vd., 2002; Luchowska vd., 2001; De Sarro vd., 2002). Fakat tek başına metoprolol penisilinle oluşturulmuş epilepsi modellerinde kullanılmamıştır. Metoprolol ilk kez 1969'da sentezlendi (Rönn vd., 1979). Metoprolol oral olarak alındıktan sonra tamamına yakını emilir fakat sistemik eliminasyona uğradığı için oral biyoyararlanımı % 50'dir. Bununla birlikte orta derecede lipofilisiteye ve zayıf hidrofilisiteye sahiptir (Benfield vd., 1986). Bu lipofilisitesiye sahip olmasından ötürü beyne kolaylıkla nüfuz edebilir (Cruickshank ve Neil-Dwyer, 1985). Bazı kaynaklarda metoprolol'ün membran stabilize edici etkisinin olmadığı belirtilmektedir (Kendall, 1997; Takeo vd., 1990). Buna karşın bazı veriler metoprolol'ün yüksek dozlarda membran stabilize edici etkisinin olduğunu göstermektedir (Boucher vd., 1992). Metoprolol etkisini β1 reseptörünü bloklayarak gösterir. B2 reseptör blokajını ise çok az miktarda yapar. Klinik olarak kullanım alanları; anjina pektoris, kalp yetmezliği, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, taşiaritmiler ve migren profilaksisidir (Kayaalp, 2019).

Bu çalışmada; metoprolol'ün kardiyolojik hastalıklarda yaygın kullanım alanları ve beyne kolaylıkla nüfuz edip yüksek dozlarda nöronlarda sodyum kanallarına etki edebileceği düşünüldüğünde hem epilepsiye hem de kardiyolojik hastalıklara sahip olan hastalarda klinik kullanımının bir sonucu olarak antikonvülsan bir etki mi yoksa konvülsan bir etki mi göstereceğinin araştırılması ve literatüre bu konuda katkı sağlanması amaçlanmıştır.

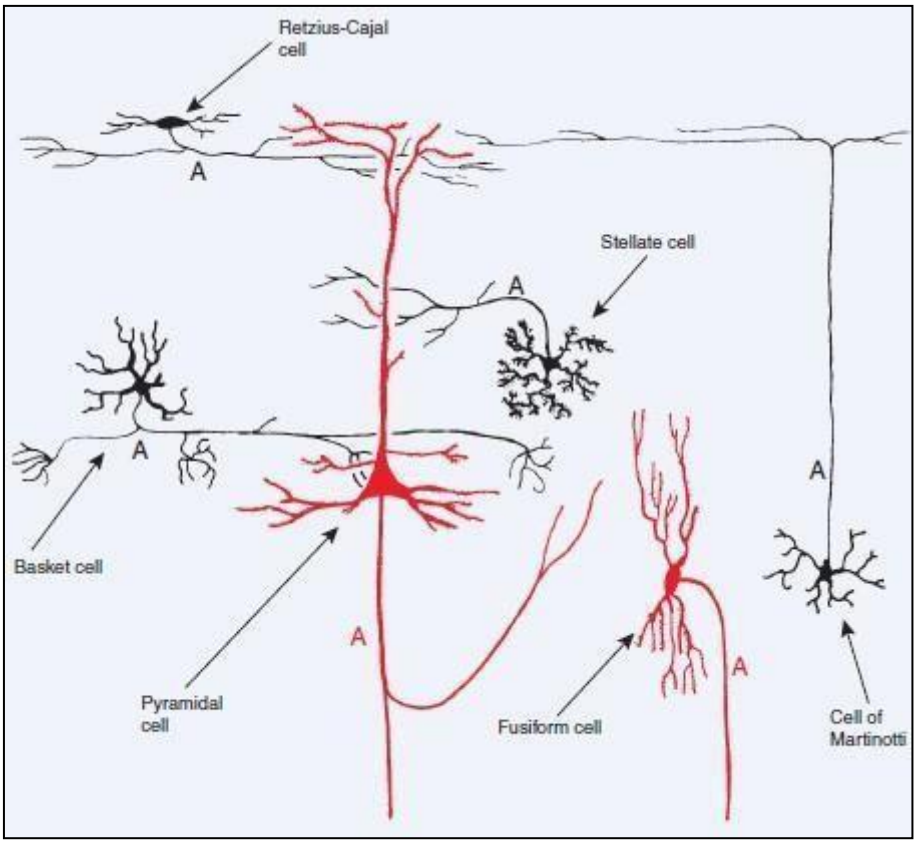
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebral Korteks

Serebral korteks, insanlarda dil, algı, karar verme ve motor planlama dahil olmak üzere birçok üst düzey bilişsel işlevden sorumludur. Beyin korteksinin fonksiyonel bölümü, asıl olarak beynin dış yüzeyini örten nöronların oluşturduğu bir katmanıdır. Bu katman sadece 2 ile 5 milimetre kalınlığında ve yaklaşık çeyrek metrekarelik bir alandan oluşur. Beyin korteksinin içerdiği toplam nöron sayısı 100 milyar kadardır (Guyton ve Hall, 2013).

2.1.1. Serebral Korteks Hücreleri

Serebral korteks hücreleri yapı ve fonksiyonları açısından çeşitli farklılıklara sahiptirler. Bu farklılıklar bu hücrelere çeşitli görevler sağlamakla birlikte farklı şekillerde sınıflandırılması gerekliliğini de meydana getirmektedir. Bu bağlamda serebral kortekste ana hücreler olarak sayılabilecek hücreler; granüler hücreler, fusiform hücreler, piramidal hücreler, Martinotti hücreleri ve Cajal'in horizontal hücreleridir (Şekil 1).



Şekil 1. Serebral korteks hücreleri (Kiernan'dan, 2013).

Granüler hücrelerin aksonları genel it ibariyle kısadır ve bu yüzden serebral korteks içerisinde bilgiyi aktarma görevini kısa mesafelerde yaparlar. Bu hücrelerin bir kısmı glutamat sentez ederek serebral korteks içerisinde uyarıcı özellik gösterirken bir kısmı da GABA sentez ederek serebral korteks içerisinde baskılayıcı özellik gösterir. Serebral kortekste bulunan duyusal alanlarda ve duysal alanlar ile motor alanlar arasındaki assosiyasyon alanlarında çok miktarda granüler hücre bulunmaktadır. Bu da granüler hücrelerin bu alanlarda bilgi işleme sürecinde önemli bir rol üstlendiklerini düşündürmektedir (Kiernan ve Rajakumar, 2013).

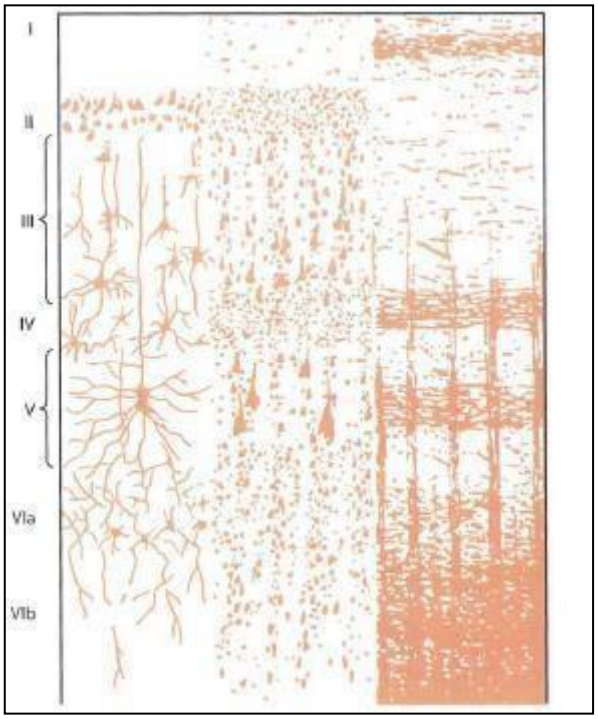
Serebral korteksin daha derin tabakasında bulunan fusiform hücrelerin nöron gövdeleri iğ şeklindedir ve bu gövdenin her iki tarafından dendritler çıkmaktadır. Bu hücrelerden çıkan lifler serebral korteksin dışına kadar uzanan liflerin çoğunu oluşturmaktadır (Kiernan ve Rajakumar, 2013).

Hücre gövdeleri 10 ila 50 μm arasında değişen uzun aksonlu hücreler olan piramidal hücreler (Betz'in dev hücreleri) diken şeklinde dendrite sahiptir. Aksonu korteks altındaki beyaz maddeye ulaşmadan önce kortikal düzeyde diğer hücreler ile etkileşecek birçok yan dal vermektedir. Kortekste bulunan nöronların neredeyse üçte ikisini oluşturan piramidal hücreler frontal lobun motor alanlarında sayıca daha fazla iken duysal alanlarda daha azdır. Piramidal hücrelerin sinaptik aralıktaki etkisini genellikle glutamat üzerinden gösterdiği düşünülmektedir (Kiernan ve Rajakumar, 2013).

Martinotti hücreleri kısa dendritli olup aksonları serebral korteksin yüzeyel kısmında konumlanmaktadır. Cajal'in horizontal hücreleri serebral korteksin yüzeyel kısmında konumlanmış olup bipolar bir nörondur (Kiernan ve Rajakumar, 2013).

2.1.2. Serebral Korteks Tabakaları

Neokorteks kalınlığı oksipital bölgenin bazı alanlarında 1.5 mm iken frontal lobda 4.5 mm'ye kadar ulaşabilmektedir. Gyrus'un üst kısmındaki korteks, sulkusun alt kısımlarına göre daha kalındır. Neokorteks işlev ve yapı bakımından farklılıkları gözetilerek 6 tabakaya ayrılmıştır (Şekil 2). Mevcut olan bu 6 katmanın tamamen tanınabilir hale gelmesi intrauterin 7. aya karşılık gelmektedir (Kiernan ve Rajakumar, 2013).

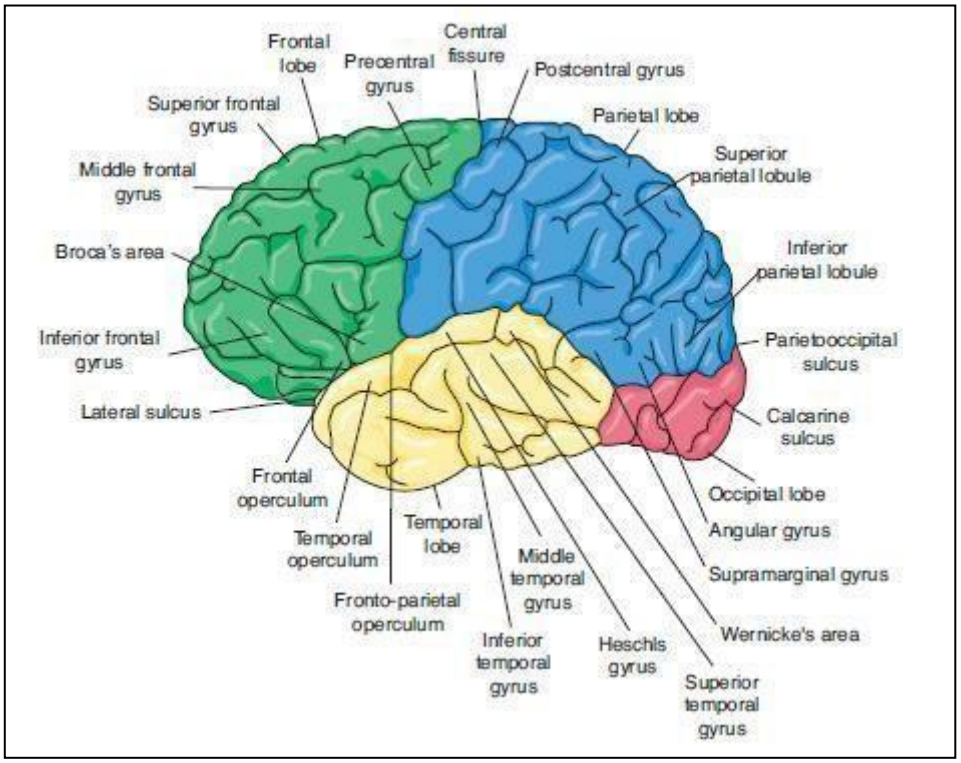


Şekil 2. Beyin korteksinin yapısı. **(I)** Moleküler tabaka. **(II)** Dış granüler tabaka. **(III)** Piramidal hücre tabakası. **(IV)** İç granüler tabaka. **(V)** Büyük piramidal hücre tabakası. **(VI)** Fusiform hücre tabakası (Guyton'dan, 2013).

Yüzeye en yakın tabaka olan moleküler tabaka genel itibariyle sinir hücrelerinin dendrit ve aksonlarının uç dallarından meydana gelmektedir. Piramidal hücreler dendrit uçlarının çoğunu oluşturmaktadır. Martinotti hücrelerinin aksonları da bu tabakaya kadar uzanmaktadır. Seyrek olarak Cajal'in horizontal hücreleri de bu katmanda görülebilir. Moleküler tabaka aslında serebral korteksin sinaptik bir bölgesidir. Dış piramidal hücre tabakasında piramidal hücreler bulunur ve aksonları diğer kortikal bölgelere komissural lifler olarak uzanmaktadır. İç granüler tabakada daha çok granüler hücreler bulunmaktadır. İç piramidal tabaka 3. tabakadan daha büyük piramidal hücreler içermektedir. Frontal korteksin motor alanında bulunan dev piramidal hücreler bu tabakada yer almaktadır. Bu tabakadaki nöronlar subkortikal bölgelere uzanmaktadır. Fusiform hücre tabakasında yaygın olarak fusiform hücreler bulunmaktadır. Bu tabakadan talamusa uzanan lifler çıkmaktadır (Kiernan ve Rajakumar, 2013).

2.1.3. Serebral Korteksin Fonksiyonel Alanları

Serebral korteks gyri adı verilen kıvrımlı yapılara, bu kıvrımlı yapıları ayıran sulkuslara ve sulkusun daha derin hali olan fissürlere sahiptir. Tüm bu yapılar serebral kortekste yer belirleyici noktalar konumundadırlar. Fonksiyonel olarak düşünüldüğünde serebral korteks beş loba ayrılmaktadır. Bunlar frontal, parietal, temporal, oksipital ve insular lob olarak isimlendirilmektedir. Lobların sınırlarını ayırmada bazı yapılar rol oynamaktadır. Lateral sulkus temporal lobu hem frontal lobdan hem de parietal lobdan ayırmaktadır. Santral fissür ise frontal ve parietal lobları birbirinden ayırmaktadır (Şekil 3) (Seikel vd., 2021).



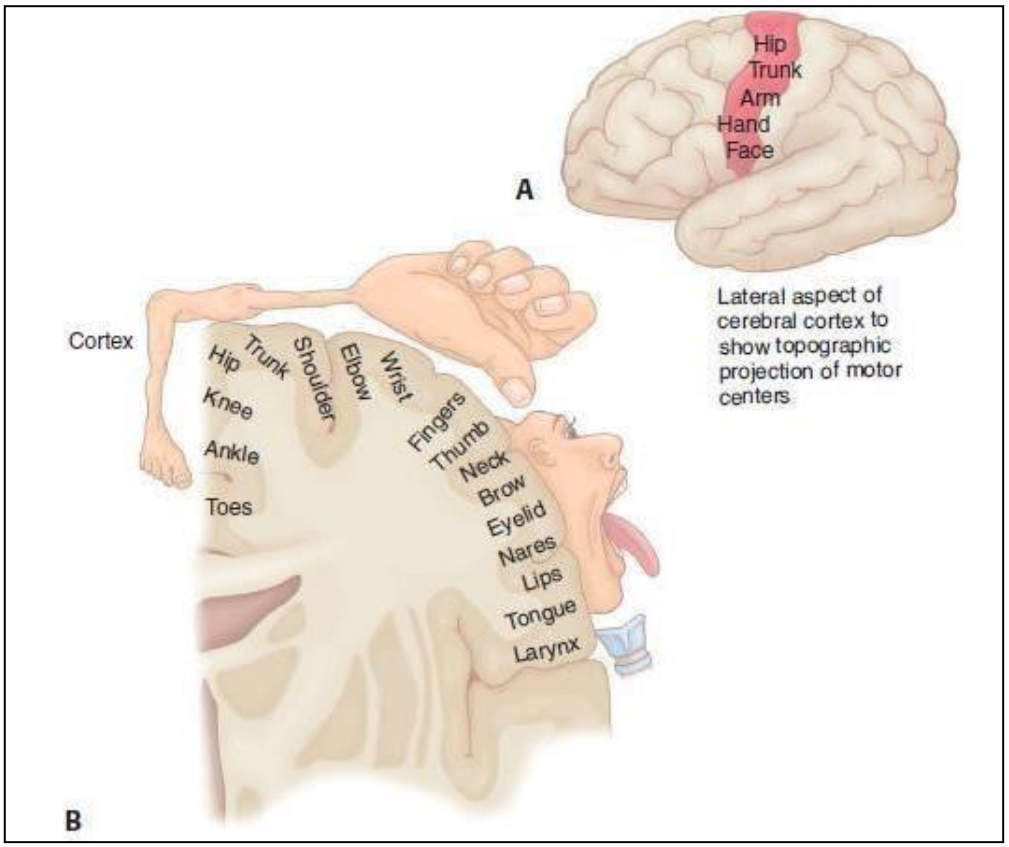
Şekil 3. Sol serebral korteksteki önemli noktalar (Seikel'den, 2021).

2.1.3.1. Frontal Lob

Frontal lob serebral korteksin en geniş alanına sahip lobudur. Serebral korteksin en ön kısmında bulunmakla beraber arkada santral sulkusla, alt lateralde lateral sulkusla, medialde ise longitudinal fissür ile sınırlıdır. Frontal lobda longitudinal fissüre paralel olarak uzanan süperior, orta ve inferior frontal giruslar olmak üzere üç girus bulunmaktadır. İnferior

frontal girusta pars opercularis adı verilen bir alan bulunur. Bu alan dominant hemisferde bulunan konuşma işlevinin motor aşamasında önemli bir role sahip Broca alanı olarak isimlendirilir. Ek olarak frontal korteks bilişsel işlevlerin entegrasyonunda önemli role sahiptir (Seikel vd., 2021).

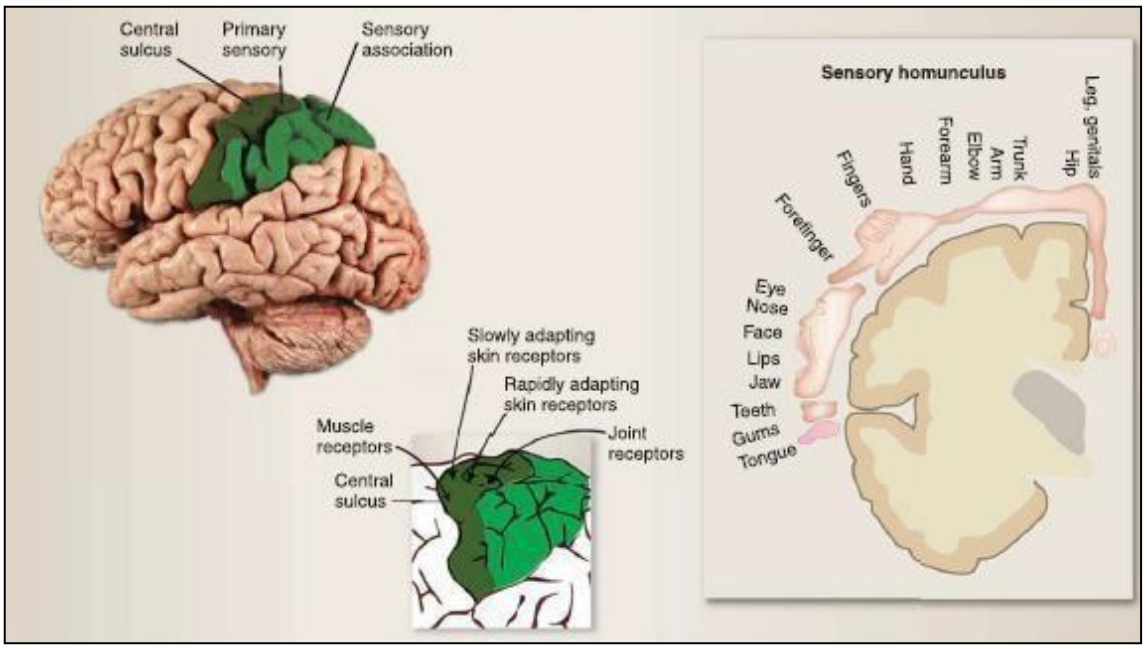
Frontal lobun en önemli özelliklerinden biri motor alanların merkezi konumunda olmasıdır. Bu alanlar motor hareketlerin planlanmasında ve yönetilmesinde önemli rol oynamaktadır (Koeppen ve Stanton, 2018). Santral sulkusun önünde bulunan presantral girus istemli motor hareketlerin başlatılmasında görevlidir. Presentral girusun önünde ise motor hareketlerin planlanmasında görevli premotor alan bulunmaktadır. Bu alan aynı zamanda Broadmann haritasında alan 6'ya karşılık gelmektedir. Premotor alanın alt ve orta kısımlarında bulunan alana suplementer motor alan adı verilmektedir. Presentral girusta bulunan çeşitli bölgeler vücudun çeşitli bölümlerini temsil eder (Şekil 4). Buna göre eller ve yüz bölgesini temsil eden alanların daha çok yer kapladığı görülmektedir (Seikel vd., 2021).



Şekil 4. **(A)** Belirli kas gruplarının motor korteksteki temsil noktaları. **(B)** Motor homunculus; temsil edilen bölgelerdeki şekillerin büyüklükleri sinirsel innervasyonla doğru orantılıdır (Seikel vd., 2021).

2.1.3.2. Parietal Lob

Parietal lob anatomik olarak frontal lobdan santral fissür ile, oksipital lobdan parietooksipital sulkus ile, temporal lobdan lateral sulkus ile ayrılmaktadır. Esas olarak içerisinde somatosensoriyel korteks ve somatosensoriyel assosiyasyon alanlarını barındırmaktadır (Koeppen ve Stanton, 2018). Primer somatosensoriyel alan postsentral girusta bulunmaktadır. Periferik reseptörlerden kontralateral olarak gelen duyusal afferent lifler posterior kolon-medial lemniskus sistem, spinotalamik yol ve trigeminal lemniskus/trigeminotalamik traktus yoluyla talamusun duyusal çekirdeklerine girer ve oradan iç kapsülün arka kolundan postsentral girusa girer. Postsentral girusa gelen lifler bu alanda duyusal bir harita oluşturmaktadır (Şekil 5) (Krebs vd., 2018).



Şekil 5. Sol hemisferin primer ve assosiyasyon duyusal alanları (Krebs'den, 2018).

Parietal lobun alt kısmı anatomik olarak angular girus ve supramarjinal girus olarak ikiye ayrılır. Bu bölge oksipital lobdan, temporal lobdan ve somatik duyu bölgelerinden bilgi alır ve bu bilgilerin işlenmesinde çok önemli bir rol üstlenir. Angular girus işitilen, görülen ve dokunulan bilginin yazıya dökülmesinde önemli bir role sahiptir. Okuma yazma işleminde Wernicke ve Broca alanıyla birlikte koordineli bir şekilde çalışır. Angular girus hasarında agrafi (yazı yazmada bozukluk), aleksi (okumada bozukluk) meydana gelebilir (Seikel vd., 2021).

2.1.3.3. Temporal Lob

Frontal ve parietal loblardan lateral fissür ile oksipital lobdan parietooksipital sulkusun bir uzantısı olarak çizilebilecek bir çizgi ile ayrılır. İşitsel ve denge ile ilgili bilgilerin işlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Ayrıca infratemporal bölge yüz tanıma bölgesidir ve görme yollarında rol alan bağlantılardan biri olan Meyer halkası da temporal lob üzerindedir. Bu bağlamda temporal lob hasarında görme yolları etkilenebilir. Dilin yorumlanmasında görevi olan Wernicke alanının belirli bir kısmı temporal lob içerisinde yer alır. Davranışların duygusal olarak işlenmesinde, öğrenme ve hafıza oluşumunda önemli bir yere sahip olan limbik sistem de temporal lobun medial kısmında baskındır. Limbik sistem Papez halkası aracılığıyla davranışların duygusal yönünü belirlemeye çalışır. Bu halka singulat girus üzerinden entorinal korteks ve hipokampusa ve bu noktalardan da forniks üzerinden hipotalamustaki mamiller cisimlere ulaşır. Mamiller cisimden çıkan bu yol anterior talamik çekirdeklerle birleşir (Koeppen ve Stanton, 2018).

İki taraflı temporal lob hasarında, bir cismin görsel olarak algılanmasında bozukluk meydana gelebilir. Yine amigdala hasarında anormal beslenme davranışları, seksüel davranışlarda artış gibi semptomların görüldüğü Kluver-Bucy sendromu görülmektedir. Amigdala beynin korku merkezi olarak da kabul edilir ve korkuyla tetiklenen öğrenme modelinde görev aldığı bilinmektedir. Bununla beraber amigdala, beynin ödül merkezi olan nukleus akkumbens ile çeşitli projeksiyonlar yapar (Koeppen ve Stanton, 2018).

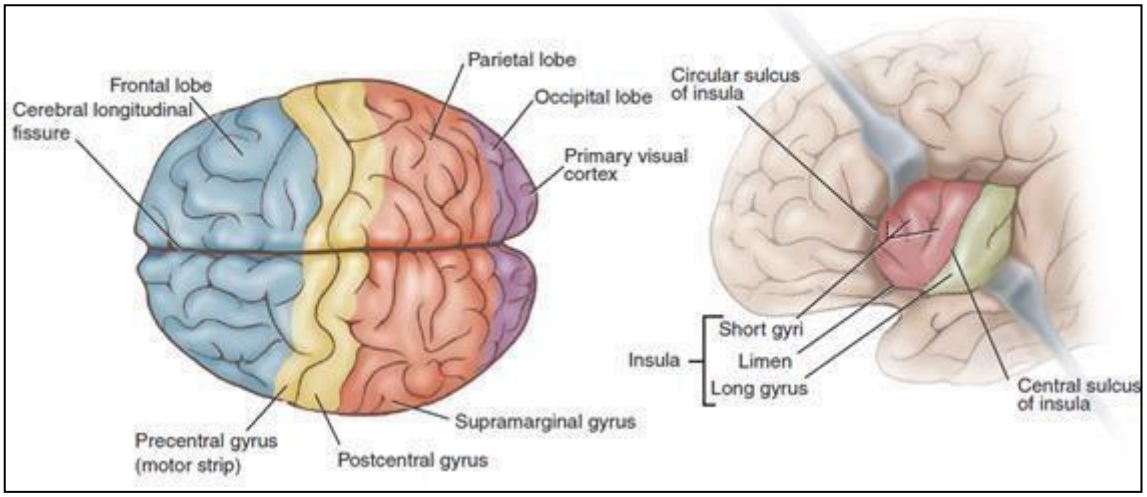
2.1.3.4. Oksipital Lob

Oksipital lob beynin görme merkezi konumundadır. Primer görme alanı (Broadmann alanı 17), görsel bilginin aktarıldığı yerdir. İkincil görme alanı (Broadmann alanı 18) ve üçüncül görme alanı (Broadmann alanı 19), görme duyusunun yorumlandığı merkezlerdir. Oksipital lob hasarında görme ile ilgili duyuların algılanması ve yorumlanması ortadan kalkabilmektedir (Koeppen ve Stanton, 2018).

2.1.3.5. İnsular Lob

İnsular lob, lateral sulkus boyunca temporal lob, frontal lob ve parietal lob bölgelerinden oluşur. İnsular lob bu üç lobun içerisine gömülmüş durumda olup görmek için Şekil 6'daki gibi temporal lobu yan tarafa doğru çekmek, frontal ve parietal lobu yukarı doğru kaldırmak gerekir (Seikel vd., 2021).

İnsula duygusal, bilişsel fonksiyonlardaki otonomik ve visseral entegrasyona yardımcı olmaktadır. Ayrıca insulanın motor ve bilişsel fonksiyonlarda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. İnsulanın olfaktor alan, corpus amigdaloideum ve hipokampus ile olan ilişkisi limbik sistemle olan bağlantısını göstermektedir (Fahrioğlu ve İlgi, 2019).



Şekil 6. İnsulanın anatomik lokalizasyonu (Seikel'den, 2021).

2.2. Sinir Hücreleri

İnsan sinir sisteminde sinirsel organizasyonun devam edebilmesi için farklı hücre tipleri farklı görevlere sahip olup bir arada bulunmaktadır. Ana hücreler olarak nöronlar ve glial hücreler bulunmaktadır.

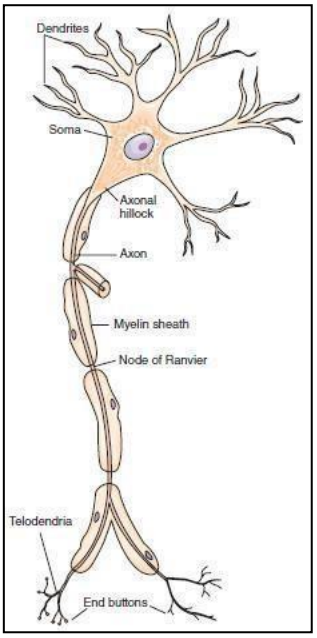
2.2.1. Nöronlar

Nöronlar insan sinir sisteminde fonksiyonel birim olma özelliği göstermektedir. Nöronlar kendi içerisinde uyarıları aktarmak, gelen uyarılara cevap oluşturmak, nörotransmitter madde üretmek ve salgılamak gibi işlevler için özelleşme göstermektedir. Nöronlar arasındaki bilgi aktarımı çok kısa sürelerde gerçekleşir. Bu bilgi aktarımı hadisesi aksiyon potansiyeli olarak isimlendirilen uyarılar ile meydana gelmektedir. Bu sebepten ötürü nöronlar öğrenme ve bellek oluşumunda, çizgili kasların kontrolünde, duyusal uyarıların hissedilmesinde önemli roller üstlenmektedir. Hasarlanan bazı nöronlarda hasar bölgesi ve derecesine göre yenilenme özelliği gösterebilirken bir nöronun mitoz bölünmesi mümkün değildir. Bir nöronu yapısal olarak ayırdığımızda karşımıza üç ana bölge

çıkmaktadır. Bunlar, soma (hücre gövdesi), akson ve dendrit olarak isimlendirilen hücre bölgeleridir (Köylü, 2019).

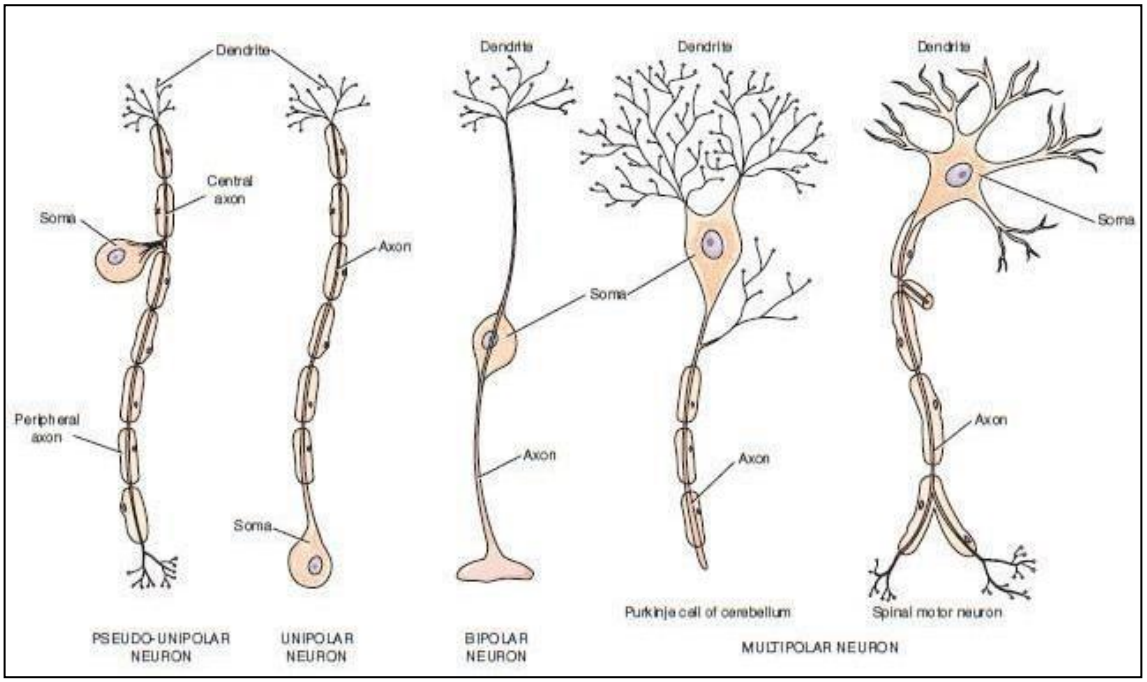
Hücre gövdesi genel olarak nörondaki dendritik alanlarla bitişik halde bulunur. Ancak daha nadir olarak aksona bitişik olarak da bulunabilir. Bu konumlanma akson ve dendrit yapılarının işlevlerinde herhangi bir fark oluşturmaz. Hücre gövdesinde genetik materyaller ve hücrenin metabolizmasını yönlendiren işlemlerin gerçekleştiği organeller bulunmaktadır. Bazı reseptörler, enzimler ve nörotransmitterler hücre gövdesinde sentezlenir. Ayrıca hücre gövdesinde, yoğun boyanma özelliği gösteren, granüler yapıda bulunan Nissl cisimleri olarak isimlendirilen yapılar bulunur. Bu yapılar hücrenin akson ve dendrit bölgelerinde bulunmamaktadır. Nissl cisimleri granüler endoplazmik retikulumdan oluşur. Hücre gövdesinin büyüklüğü nöronun işlevine göre değişmektedir. Serebral korteks hücrelerinde 2 mikron kadar iken omuriliğin ön boynuz hücrelerinde 125 mikron büyüklüğe ulaşabilmektedir. Eğer hücre gövdesi grupları toplu olarak bulunuyorsa buna merkezi sinir sisteminde nükleus (çekirdek), periferik sinir sisteminde gangliyon adı verilmektedir (Köylü, 2019).

Dendritler genellikle hücre gövdesine bağlı ağ şeklinde uzantılardır. Nöronun uyarılmasında gelen uyarıyı almaktadır. Akson ise uyarıyı başka bir hücreye taşımaktadır. Akson uzunluğu işlevine göre bir milimetre veya bir metre kadar uzunlukta olabilir. Aksonu hücre gövdesine bağlayan yapıya akson tepeceği adı verilmektedir. Bir nöronda meydana gelen aksiyon potansiyeli akson tepeciğinde oluşmakta ve akson boyunca akson son ucuna taşınmaktadır. Aksonu dıştan defalarca çevreleyen yapıya miyelin kılıf adı verilmektedir ve birçok nöronun aksonunda bulunmaktadır. Miyelin kılıfa sahip olan nöronlar olmayanlara göre aksiyon potansiyelini daha hızlı iletirler. Akson ucuna gelindiğinde sinaptik bölge denilen bir bölgeye ulaşılmış olur. Akson ucu sinaptik bölgede başka bir nöronun dendrit veya hücre gövdesiyle, duyu reseptörleriyle, kas veya salgı bezi hücreleriyle sinaps yapabilir (Köylü, 2019).



Şekil 7. Bir nöron hücresinin yapısı (Seikel'den, 2021).

Nöronlar sınıflandırılırken iki parametre göz önünde bulundurulur. İlki fonksiyonel sınıflandırma, diğeri yapısal sınıflandırma şeklindedir. Fonksiyonel sınıflandırma mevcut uyarının hangi yöne iletildiğine göre belirlenir. Motor nöronlar uyarıyı merkezi sinir sisteminden kas, salgı bezi gibi son organlara iletir. Duysal nöronlar uyarıyı duysal reseptörlerden merkezi sinir sistemine iletir. Ara nöronlar ise merkezi sinir sisteminde bulunan, başlangıcı ve sonu yine merkezi sinir sistemi olan ve bu bölgedeki bilginin entegrasyonunu sağlayan nöronlardır. Yapısal sınıflandırma ise nöronların hücre gövdesinden çıkan yapıların miktarına göre yapılır. Bipolar nöronların hücre gövdesinden iki yapı ayrılır. Bu nöron tipine retinada bulunan bipolar nöronlar örnek olarak gösterilebilir. Multipolar nöronların hücre gövdesinden bir akson ve çok sayıda dendrit ayrılır. Bu nöron tipine motor nöronlar örnek olarak gösterilebilir. Psödounipolar nöronlardan tek bir yapı daha sonra ikiye ayrılmak üzere hücre gövdesinden ayrılır. Bu nöron tipine duysal nöronlar örnek olarak gösterilebilir (Köylü, 2019).



Şekil 8. Yapısal sınıflandırmaya göre nöron türleri (Seikel'den, 2021).

2.2.2. Glial Hücreler

Glial hücreler hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde nöronal hadiselerde düzenleyici rol üstlenen nöron dışı hücrelerdir. Glial hücrelere astrositler, oligodendrositler, ependim hücreleri, mikroglia, schwann hücreleri örnek olarak verilebilir (Kiernan ve Rajakumar, 2013).

Astrositler farklı morfolojik varyasyonlara sahip hücrelerdir. Sitoplazmalarında glial fibril asidik proteinden (GFAP) oluşan ara filamanlar bulunmaktadır. Astrositler merkezi sinir sisteminde sayıca en fazla bulunan hücre türüdür. Hücre boyutu bakımından büyük hücrelerdir ve çok sayıda sitoplazmik uzantılara sahiptirler. Esas olarak iki farklı astrosit türü mevcuttur. Fibröz astrositler daha çok beyaz cevherde bulunurken protoplazmik astrositler daha çok gri cevherde bulunur. Astrositler beyinde bulunan kılcal damarlarla sahip olduğu uzantılarla bağlantılar kurar. Kurmuş olduğu bu bağlantılarla kan beyin bariyeri oluşumuna neden olur. Kan beyin bariyeri seçici türde bir bariyerdir. Normal şartlarda beyin dokusuna zarar verebilecek maddelerin dokuya geçişini önleyerek beyin için bir koruma ortamı sağlar. Aynı zamanda bu bariyerin en önemli görevlerinden biri de ekstraselüler sıvıda potasyum düzeyinin düzenlenmesidir. Sinirsel uyarılar meydana geldiği zaman nöronlardan ekstraselüler sıvıya potasyum geçişi olmaktadır. Astrositler ise biriken

potasyum miktarını azaltarak sinirsel uyarıların kontrolsüzce yayılmasını önlemektedir. Ek olarak astrositler sinirsel uyarı sonucu açığa çıkan fazla miktardaki glutamatı yıkar ve bu hadise de sinirsel uyarıların kontrolünde önemli bir role sahiptir (Kiernan ve Rajakumar, 2013).

Oligodendrositler küçük çekirdeklere sahiptirler. Astrositlere göre daha küçük hücrelerdir ve hücresel uzantıları daha az ve daha kısadır. Sitoplazmasında yoğun ribozom içermesine bağlı olarak granüler görünüm hakimdir. Oligodendrositler merkezi sinir sisteminde sinir hücreleri aksonları için miyelin kılıf üretiminde görev almaktadır. Bu göreviyle periferik sinir sistemindeki Schwann hücrelerinin analoğudur fakat Schwann hücrelerinden farklı olarak birden fazla sinir aksonuna miyelin kılıf üretebilirler. Oligodendrositler hem beyaz cevherde hem de gri cevherde yaygın olarak bulunmaktadır. Gri cevherde bulunanlar nöron gövdesine yakın olarak konumlanmışlardır (Kiernan ve Rajakumar, 2013).

Ependim hücreleri beyindeki ventriküllerin ve omurilik kanalının döşemesinde yer alan prizmatik şekilli epitel hücreleridir. Bazı alanlarda beyin omurilik sıvısının (BOS) geçişini sağlayan titrek tüysü yapılara sahiptirler. Bazı bölgelerde ise beyin omurilik sıvısı sentezlemek üzere değişime uğramışlardır. Bu değişime uğramış ependim hücreleri koroid pleksuslar adı verilen yapıları oluşturur (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Mikroglialar kısa hücresel uzantıları olan uzun ve küçük hücrelerdir. Asıl olarak kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alan ve mononükleer fagositik sisteme ait fagositik hücrelerdir. Merkezi sinir sisteminde inflamasyon ve onarımda görev alırlar ve bu şekilde bu bölgelerde biriken hücresel artıkları temizlemiş olurlar (Junqueira ve Carneiro 2003).

Schwann hücreleri işlev olarak oligodendrositlerin analoğu konumundadırlar. Oligodendrositlerden farklı olarak periferik sinir sisteminde miyelin üretiminden sorumludurlar. Ayrıca Schwann hücreleri tek bir sinir aksonuna miyelin kılıf üretebilirken, oligodendrositler birden çok sinir aksonuna miyelin kılıf üretebilmektedir (Junqueira ve Crneiro, 2003).

2.3. Sinir Liflerinde Elektriksel Aktivite

İnsan vücudunda tüm hücre membranlarının sahip olduğu bir potansiyel fark vardır. Hücre membranı seçici geçirgen özelliğinden dolayı her maddeyi hücre içine geçirmez. Bazı

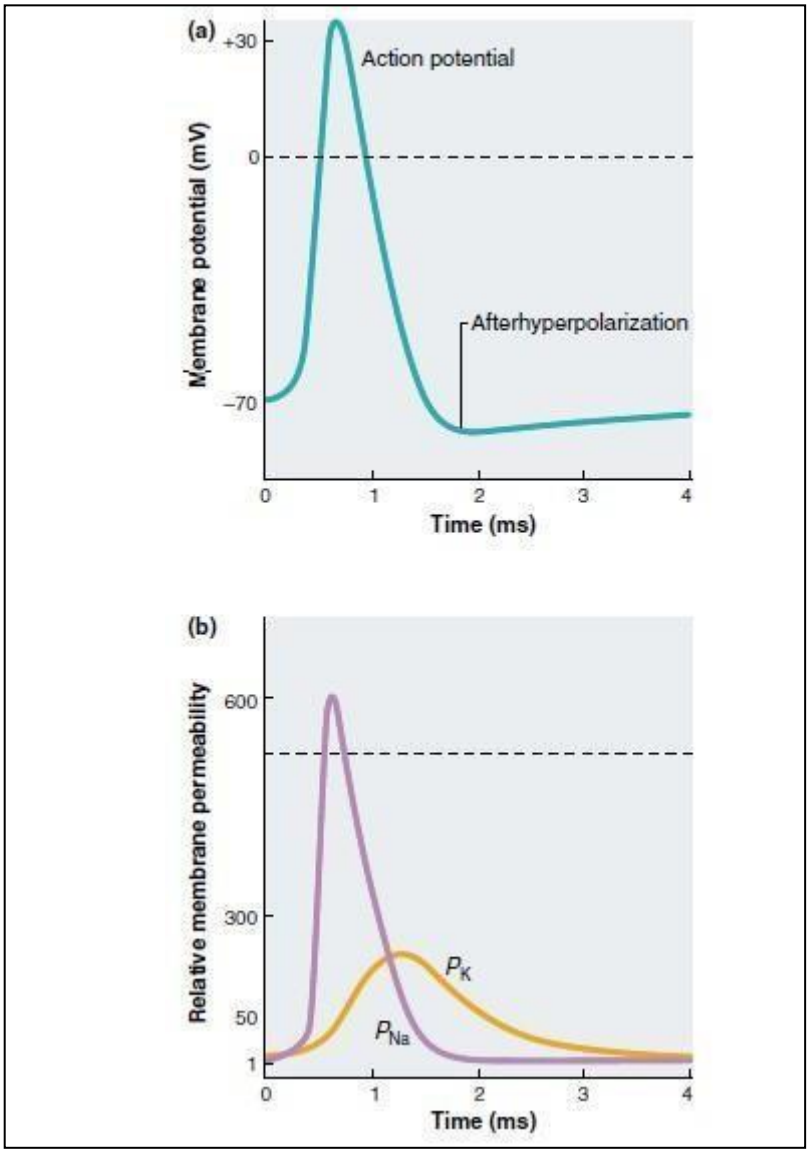
iyonlar hücre membranından geçebilecek durumdadır. Özellikle potasyum, klor ve sodyum hücre membranından geçebilmektedir. Hücre dinlenim durumundayken hücre içi hücre dışına göre daha negatiftir. Bu durum membran potansiyeli olarak isimlendirilir. Hücre membranının iç ve dış kısımlarındaki bu elektriksel potansiyel fark hücre uyarılmasında ve nöronların bilgi taşımasında son derece önemli bir role sahiptir. Membran potansiyeli oluşumunda temelde iki sebep rol oynar. Birinci sebep iyonların membranın her iki tarafında oluşturduğu konsantrasyon farkıdır. Hücre membranı negatif yüklü maddelerin geçişine izin vermezken pozitif yüklü maddelerin belirli bir seviyede geçişine izin vermektedir. Bu sınırlamalar hücre membranının her iki tarafında farklı elektriksel yük oluşumuna neden olur. İkinci sebep sodyum-potasyum pompasının varlığıdır. Hücre burada enerji harcayarak hücre içine iki adet potasyum iyonu alırken hücre dışına üç adet sodyum iyonu göndermektedir. Bu şekilde hücre içinin negatif yükü pompa çalıştığı sürece göreceli olarak artmaktadır (Köylü, 2019).

Potasyumun hücre içindeki konsantrasyonu hücre dışındaki konsantrasyonuna göre çok daha fazladır. Sodyum ise aksine hücre dışında daha yüksek konsantrasyondadır. Eğer hücre membranı sadece potasyum iyonuna geçirgen olsaydı hücre içi potasyum konsantrasyonu yüksekliği sebebiyle potasyum iyonları hücre dışına çıkma eğiliminde olurlardı. Diğer yandan hücre dışına taşınan pozitif yükler ve hücre dışına çıkamayıp hücre içinin negatif yükünü artıran anyonlar sayesinde oluşan potansiyel fark potasyum iyonlarının hücre içine girme eğiliminde olmasına neden olur. Bu potansiyel fark potasyum iyonlarının hücre dışına çıkışını durduracak seviyeye ulaştığında potasyum iyonları için Nerst potansiyeli olarak isimlendirilir. Bu potansiyel Nerst denklemi ile hesaplanır. Bu denklem; elektromotor kuvvet (EMF) = ±61 x log (iyonun içteki konsantrasyonu/iyonun dıştaki konsantrasyonu) ile hesaplanır. Bu durumda hücre membranı sadece potasyum iyonuna geçirgen olduğunda potasyum için Nerst potansiyeli -94 mV olur. Hücre membranı sadece sodyum iyonuna geçirgen olduğunda sodyum için Nerst potansiyeli +61 mV olur. Bu bilgiler ışığında potasyum iyonu için Nerst potansiyeli istirahat membran potansiyeline çok yakın bir değerdedir ve bu anda hücre potasyum iyonlarına sodyum iyonlarından daha geçirgendir. Aksine uyarılmış bir hücrede membran potansiyeli sodyumun Nerst potansiyeline daha yakın bir değerde olacağından bu anda hücre sodyum iyonlarına potasyum iyonlarından daha geçirgendir (Köylü, 2019).

Hücre membranı birçok iyona geçirgendir. Bunun sonucu olarak her iyon hücrede difüzyon potansiyeli oluşturmaktadır. Oluşan bu potansiyel iyonların elektriksel yüküne, membranın iyonlara geçirgenliğine, iyonların hücre içi ve dışı konsantrasyonlarına bağlıdır. Sonuç olarak membran potansiyeli tüm bu parametreleri içeren Goldman-Hodgkin-Katz denklemi ile hesaplanır. Bu hesaplamalara göre membran potansiyeli -86 mV olmaktadır. Ek olarak sodyum-potasyum pompası da membran potansiyeline -4 mV kadar katkıda bulunarak istirahat membran potansiyelini -90 mV seviyesine getirir (Köylü, 2019).

Aksiyon potansiyeli: Aksiyon potansiyeli membran potansiyelinde meydana gelen çok hızlı değişikliklerdir. Çok kısa bir sürede membran potansiyeli pozitif değerlere ulaşırken daha sonra istirahat membran potansiyeline dönmektedir. Aksiyon potansiyeli oluşturabilen hücreler arasında sinir, kas, endokrin, bağışıklık, üreme hücreleri bulunmaktadır. Bu hücrelerin membranları kolay bir şekilde uyarılabildiklerinden aksiyon potansiyeli oluşturabilirler. Özellikle sinir hücreleri için aksiyon potansiyeli oluşumu son derece önemli bir mekanizmadır (Widmaier vd., 2008).

Aksiyon potansiyeli oluşumunda iyonik bazlı mekanizmalar mevcuttur. Dinlenim durumunda olan hücre membranı daha çok potasyum kanallarına geçirgen durumdadır. Bu anda sodyum kanalları daha çok inaktif durumdadır. Aksiyon potansiyeli geliştiği esnada hücre membranın bu iyonlara karşı geçirgenliğinde büyük değişiklikler olmaktadır. Aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazında voltaj kapılı sodyum kanalları açılır ve bu kanal açıldıktan sonra hücre içine sodyum girişi kademeli olarak daha da artar. Hücre içi bu şekilde pozitif yükle dolmaya başlayacaktır ve bu faza membran potansiyelinin yükseldiği depolarizasyon fazı adı verilmektedir. Membran potansiyeli depolarizasyon fazından sonra hızlı bir şekilde istirahat potansiyeline ulaşır. Bunun sebebi ilk olarak sodyum kanallarının depolarizasyon fazında aniden kapanmasıdır. İkincil olarak yavaş açılan voltaj bağımlı potasyum kanallarının açılmasıdır. Bu şekilde hücre membranı tekrardan dinlenim potansiyeline geri dönmektedir ve bu faza repolarizasyon fazı adı verilmektedir. Potasyum kanalları yavaş açılıp yavaş kapanan kanallardır. Bu yüzden hücre dinlenim potansiyeline ulaştıktan sonra çok kısa bir süre daha potasyum kanalları açık kalır. Bu yüzden istirahat membran potansiyelinden daha negatif bir potansiyel fark meydana gelmiş olur. Bu faza ise hiperpolarizasyon fazı adı verilmektedir (Widmaier vd., 2008).



Şekil 9. Bir nöronda meydana gelen aksiyon potansiyeli. **(a)** Membran potansiyelinin değişimi. **(b)** Hücre membranının sodyum ile potasyum iyonlarına geçirgenliği (Widmaier'den, 2008).

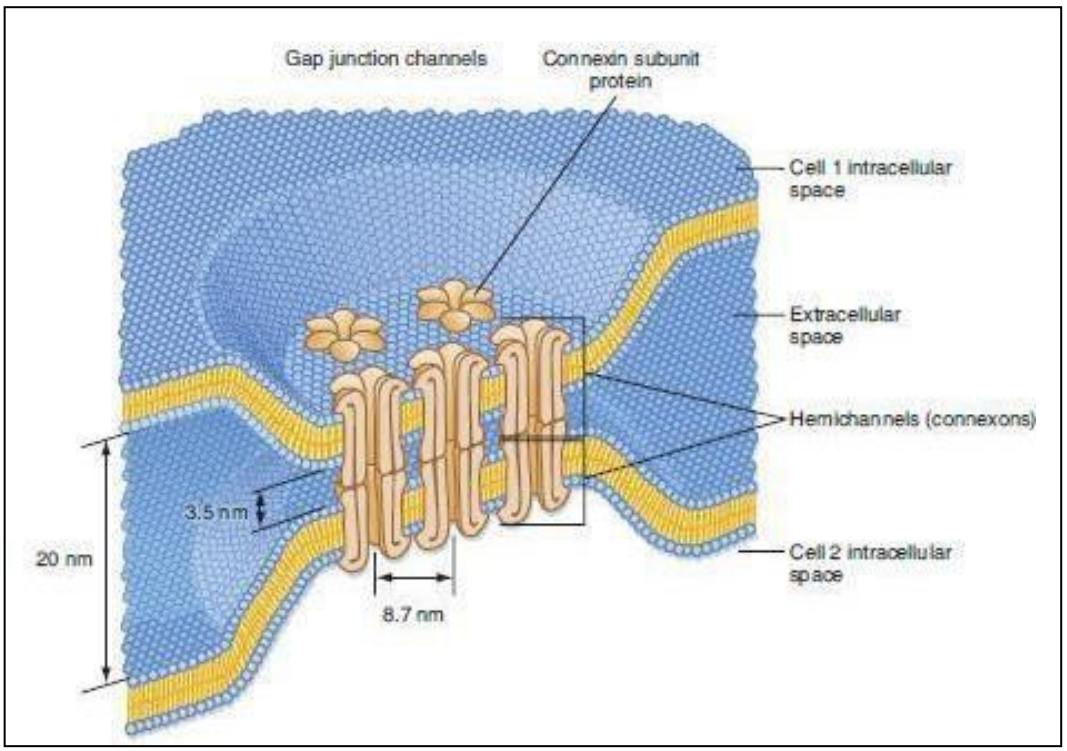
Sonuç olarak bir nöronda aksiyon potansiyeli üç fazda oluşumunu tamamlamış olur. Depolarizasyon fazında sodyum kanallarının açılması sonucu hücre içine sodyum girer. Repolarizasyon fazında sodyum kanalları kapanır, potasyum kanalları açıldığında ise hücre dışına potasyum çıkışı olur. Hiperpolarizasyon fazında ise potasyum kanallarının geç kapanması sonucu hücre içi negativitesinin hafif derinleşmesi meydana gelmektedir (Widmaier vd., 2008).

2.4. Sinaptik İleti

Sinaps bir sinir hücresinin bir başka sinir hücresi, kas hücresi, bez hücresi ya da bir duyu reseptör hücresi ile kurduğu fonksiyonel bağlantıya verilen isimdir. Sinir hücreleri bu sinaptik yolaklarla doğrudan veya dolaylı yollarla ilgili hücreyi uyarır. Merkezi sinir sisteminde uyarılan hücre de sinir hücresidir fakat periferik sinir sisteminde uyarılan hücre sinir hücresi, kas hücresi, bez hücresi ya da bir duyu reseptör hücresi de olabilir. Eğer bir sinir hücresi çizgili kas hücresi ile sinaps oluşturursa buradaki sinaptik bağlantıya özel isim olarak "sinir-kas kavşağı" adı verilmektedir. Düz kas veya bez hücresi ile olan sinaptik bağlantılar özel olarak isimlendirilmemektedir. İki hücre arasında sinaptik bağlantı kurulduğunda sinaptik aralıktan önceki hücreye presinaptik hücre, sinaptik aralıktan sonraki hücreye postsinaptik hücre adı verilmektedir. İki nöron arasındaki sinapslar nöronların farklı bölgeleri arasında kurulabilir. Bu sinapslar; aksodendritik, aksosomatik, aksoaksonik şeklinde olabilir. İnsan sinir sisteminde yaklaşık olarak 10^{12} nöron mevcutken, sinanps sayısı yaklaşık olarak 10^{15} kadardır. Sinaps sayısının bu kadar fazla sayıda ve karmaşık yapıda olması insan sinir sisteminin gelişmişliği hakkında bilgiler sunmaktadır. Sinapslar genel olarak sınıflandırıldığında elektriksel ve kimyasal sinapslar olarak ikiye ayrılır (Köylü, 2019).

2.4.1. Elektriksel Sinaps

Elektriksel sinapslar, sinaptik bağlantı kurulan iki hücre arasında elektriksel akımın iletilmesiyle karakterize sinapslardır. İki hücre arasındaki bu elektriksel iletim gap junction adı verilen kanallar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Gap junction yapısı, konneksin adı verilen özel tüp şeklinde protein yapılardan oluşmaktadır. Altı adet konneksin birleşip konnekson olarak isimlendirilen bir kanal yapıyı oluşturmaktadır. İki adet konnekson ise uç uca bağlanarak gap junction denilen yapıyı oluşturmaktadır. Gap junctionlar her iki hücre arasında iki yönlü olarak iyon ve küçük moleküllerin geçişini sağlar. Elektriksel sinaps özelliği merkezi sinir sisteminde çok az bulunur. Yaygın olarak bulunduğu yerler; glia hücreleri, epitelyal hücreler, düz kas ve kalp kası hücreleri, karaciğer ve böbrek hücreleri, bazı salgı hücreleridir (Kandel vd., 1991; Köylü, 2019).



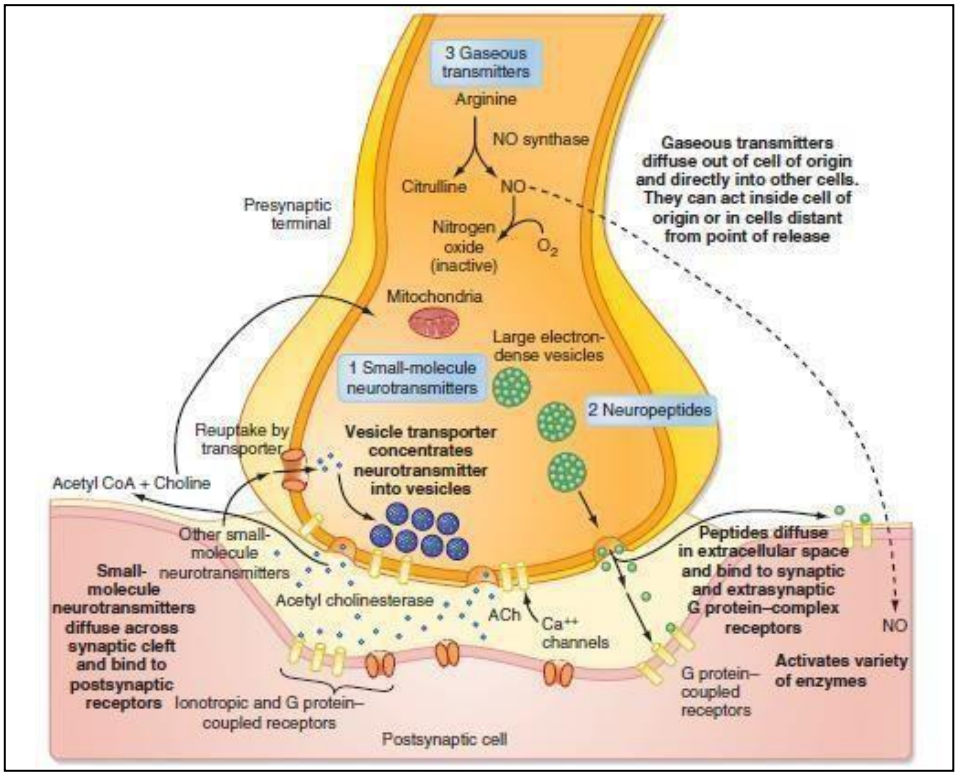
Şekil 10. Gap junction yapısı. Bağlantı noktasına doğru hücreler arası boşlukta daralma meydana gelmektedir. Her iki hücre arasında kurulan gap junction yapının 12 adet konneksin ve 2 adet konnekson ile oluştuğu görülmektedir (Koeppen'den, 2018).

Elektriksel sinapslarda sinaptik ileti gecikmeye uğramaz ve ileti çok hızlıdır. Birçok hücre grubu aynı anda uyarılabilir ve bu özellik sayesinde düz kas ve kalp kası hücrelerinde aynı kas grubunun aynı anda uyarımı sağlanır. Sinaps aralığı dar olmakla birlikte her iki hücre arasında sitoplazmik devamlılık söz konusudur. Elektriksel sinapslar merkezi sinir sisteminde çok az olmasına rağmen nöroglial hücreler arsında tespit edilmiştir. Ayrıca birçok embriyonik dokuda gap junction bağlantılar bulunurken doku geliştikçe bu bağlantıların kaybolması düşündürücüdür (Köylü, 2019).

2.4.2. Kimyasal Sinaps

Kimyasal sinapslarda presinaptik hücre ile postsinaptik hücre arasında sinaptik aralık denen bir boşluk mevcuttur. Elektriksel sinapsların aksine kimyasal sinapslarda presinaptik hücreden sinaptik aralığa salınan ve postsinaptik hücre reseptörüne bağlanarak bilgi iletimini sağlayan nörotransmitterler bulunur. Bir bilgi bir hücreden başka bir hücreye kimyasal sinaps aracılığıyla iletilirken ilk önce presinaptik hücreye gelen aksiyon potansiyeli sonucunda voltaj duyarlı kalsiyum kanalları (N tipi) açılır. Presinaptik hücre terminaline

dolan kalsiyum iyonları vezikül içinde depolanan nörotransmitter maddelerin ekzositoz yolla presinaptik aralığa salınmasına neden olmaktadır. Presinaptik aralığa salınan nörotransmitter madde postsinaptik hücre membranında bulunan ilgili reseptöre bağlanır ve postsinaptik hücrenin membran potansiyelinde birtakım değişiklikler meydana getirir. Bu değişiklik postsinaptik hücre reseptörüne bağlanan nörotransmitterin çeşidine göre eksitatör veya inhibitör özellikte olabilir. Nörotransmitter eksitatör özellikte ise postsinaptik hücrede depolarizasyona yol açar. Aksine inhibitör özellikte ise hiperpolarizasyona yol açar (Costanzo, 2018).



Şekil 11. Bir kimyasal sinaps örneği. Presinaptik hücreden salınan nörotransmitterin türüne göre postsinaptik hücrede yaptığı değişiklikler ve etkisinin sonlandırılma şeklinde farklılıklar gözlenmektedir (Koeppen'den, 2018).

Kimyasal sinapslarda sinaptik aralık elektriksel sinapslara göre çok daha geniştir. Bu özellik sayesinde sayıları on binleri bulan nörotransmitterler sinaptik aralıkta bulunabilmektedir. Presinaptik ve postsinaptik hücreler arasında sitoplazmik devamlılık yoktur. Bilgi iletimi sırasında nörotransmitterler aracılığıyla bilginin şekli kimyasal bilgi iletimi şeklinde değiştiği için bu durum sinaptik gecikmeye neden olmaktadır. Sinaptik

gecikmeye bağlı olarak ileti elektriksel sinapslara göre daha yavaştır. Elektriksel sinapslardaki gibi bilgi iletimi iki yönlü değil tek yönlü olarak ilerlemektedir (Köylü, 2019).

2.4.3. Postsinaptik Nöronlardaki Elektriksel Olaylar

Bir postsinaptik nöron sahip olduğu membran reseptörlerinin türüne göre uyarıldığında farklı elektriksel potansiyeller oluşturabilir. Eğer postsinaptik hücreye gelen uyarı eksite edici özellikteyse eksitatör postsinaptik potansiyeller (EPSP) oluşabilir. Aksine uyarı inhibe edici özellikteyse inhibitör postsinaptik membran potansiyeller (İPSP) oluşabilir. Uyarının türü ne olursa olsun gelen her uyarı postsinaptik hücrede elektriksel bir sonuç oluşturacak diye bir kural yoktur. Postsinaptik hücreye gelen tüm uyarılar elektriksel olarak bir eşik değere ulaşmazsa postsinaptik hücrede bir cevap oluşturmaz (Guyton ve Hall, 2013; Costanzo, 2018).

2.4.3.1. Eksitatör Postsinaptik Potansiyel

Bir postsinaptik hücre yeteri kadar eksite edici özellikte uyarı alırsa postsinaptik hücrede birtakım iyonik değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin sonucu olarak postsinaptik hücrede pozitif elektriksel yük miktarı artar. En sık sodyum iyon kanallarının açılmasına bağlı hücre içine sodyum iyonu girişiyle eksitasyon meydana gelmektedir. Bunun dışında potasyum iyon kanallarının kapanmasına bağlı olarak hücre dışına potasyum iyonu çıkışının azalması ve klor iyon kanallarının kapanmasına bağlı olarak hücre içine klor iyonu girişinin azalmasıyla da eksitasyon meydana gelmektedir. Ayrıca eksitatör reseptör sayısının artması veya inhibitör reseptör sayısının azalması da postsinaptik hücrede eksitasyon oluşturabilir (Guyton ve Hall, 2013; Costanzo, 2018).

2.4.3.2. İnhibitör Postsinaptik Potansiyel

Bir postsinaptik hücreye gelen tüm uyarıların cebirsel toplamı postsinaptik hücrede inhibitör özellikte bir potansiyel oluşturabilir. Bu durumda hücre içi negatiflik daha da artar ve hücre eşik potansiyel değerinden daha da negatife kayar. Klor iyon kanallarının açılmasına bağlı olarak hücre içine klor iyonu girişinin artmasıyla postsinaptik hücrede İPSP oluşabilir. Bunun dışında potasyum iyon kanallarının açılmasına bağlı olarak hücre dışına potasyum iyonu çıkışının artmasıyla da inhibisyon meydana gelmektedir. Ayrıca inhibitör reseptör sayısının artması veya eksitatör reseptör sayısının azalması da postsinaptik hücrede inhibisyon oluşturabilir (Guyton ve Hall, 2013; Costanzo, 2018).

2.4.3.3. Postsinaptik Potansiyelin Zamansal ve Uzaysal Birikmesi

Bir nöronda oluşacak aksiyon potansiyeli o nörondaki pasif membranlar arasında biriken postsinaptik potansiyelden etkilenir. Sinaptik potansiyelin zaman sürecini belirleyen ise zaman sabitidir. Uzunluk sabiti, depolarizan akımın pasif olarak yayılırken azalma derecesini belirler. Zaman sabiti ne kadar uzun olursa tekrarlayan uyarılar sonucu aksiyon potansiyeli oluşma olasılığı daha da artar. Bir presinaptik nöronun tek bir sinapstan tekrarlayan uyarılarla postsinaptik nöronda biriktirdiği potansiyelerin aksiyon potansiyel oluşturması zamansal (temporal) sumasyona örnektir. Aynı anda birden çok presinaptik nöronun postsinaptik nöronu uyarmasıyla biriken potansiyellerin aksiyon potansiyeli oluşturması ise uzaysal (spasyal) sumasyona örnektir. Eğer bir nöronun uzunluk sabit i yüksekse o nörona gelen iki uyarının oluşturduğu potansiyeller çok az kayıpla aksiyo n potansiyeli oluşturacak tetikleyici bölgeye ulaşır (Barrett vd., 2015).

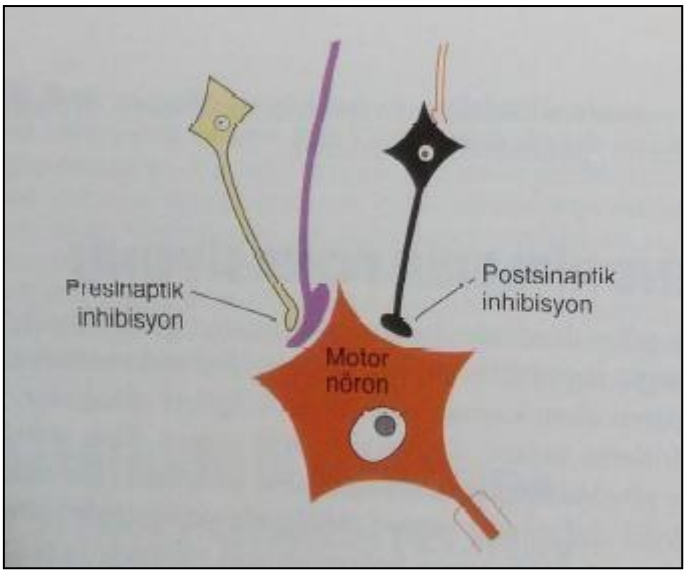
2.4.4. Sinapslarda İnhibisyon

İnsan sinir sisteminde nöronlar arasında eksitasyona bağlı nöron uyarımı olabildiği gibi inhibisyona bağlı nöronal hadiseler de mevcuttur. Bu inhibisyonlar uyarıların dağılmasını önlemek, uyarılarda devamlılık ve düzenlilik oluşturmak, gereğinden fazla ya da istenmeyen uyarı frekansını azaltmak ve düşük frekanstaki uyarıları ortadan kaldırmak için gereklidir. Merkezi sinir sisteminde nöronlar arasında inhibisyon hem presinaptik hem de postsinaptik düzeyde gerçekleşebilir (Barrett vd., 2015; Köylü, 2019).

2.4.4.1. Presinaptik İnhibisyon

Bu inhibisyon türü uyarının henüz postsinaptik nörona ulaşmadan başka bir nöronun presinaptik nörona aksoaksonal yolla bağlanarak oluşturduğu inhibisyon türüdür. Bu çeşit inhibisyonlar uyarı henüz postsinaptik nörona ulaşmadan sonlandırıldığı için dolaylı inhibisyon olarak isimlendirilirç Presinaptik inhibisyon ile ilgili temel olarak üç çeşit mekanizmadan bahsedilmektedir. Bunlardan birincisi; presinaptik nöron reseptörlerinin uyarılmasıyla hücre içine klor iyonu geçişinin artması ve terminal uca ulaşan aksiyo n potansiyelinin bu yolla gücünün zayıflamasıdır. Bunun sonucunda hücre içine kalsiyum iyonlarının girişi ve buna bağlı olarak nörotransmitter salınımı azalacaktır. İkincil olarak; potasyum iyon kanallarının açılması sonucu potasyum iyonlarının hücre dışına hareketi kalsiyum iyonunun hücre içine girişini azaltmakta ve yine nörotransmitter salınımı baskılanmaktadır. Son olarak kalsiyumdan bağımsız bir şekilde nörotransmitter salınmasını

azaltan kanıtlar da mevcuttur. Presinaptik inhibisyonda aracı olarak kullanılan nörotransmitter GABA'dır. GABA potasyum iyonlarının hücre dışına çıkmasını, klor iyonlarının hücre içine girmesini tetikleyerek etkisini göstermektedir (Barrett vd., 2015).



Şekil 12. Presinaptik ve postsinaptik inhibisyon (Barrett'den, 2015).

2.4.4.2. Postsinaptik İnhibisyon

Postsinaptik inhibisyonun meydana geldiği yer postsinaptik membrandır. Bu inhibisyon türüne verilebilecek en iyi örnek medulla spinalisteki motor nöronlardır. Bu bölgedeki motor nöronların aktivitesinin düzenlenmesinde üç ana yol vardır (Köylü, 2019).

Birinci yol iki antagonist kas arasında meydana gelen antagonistik inhibisyon yoludur. Burada bir kasın kas iğciğine ait Ia liflerinin uyarılması sonucu hem kasın kendi motor nöronları aktive olurken hem de inhibitör ara nöronların uyarılıp antagonist kasın inhibe olması sağlanır. Bu şekilde kas iğciğinden Ia lifleri ile gelen uyarılarla kasın kendisi kasılırken, antagonist kas gevşemiş olur. Ia lifleri kas iğciğinden başlayıp medulla spinalisin arka köklerine girdikten sonra buradan aynı kasın motor nöronuyla sinaptik bağlantı kurar. Ia liflerinden çıkan başka bir kollateral dal ise antagonist kasın motor nöronuyla sinaptik bağlantı kuran inhibitör ara nöronda son bulur. İnhibitör ara nöronun uyarılmasıyla antagonist kasın motor nöronu inhibe edilir ve bunun sonucunda antagonist kas aktivitesi baskılanmış olur. Bu inhibisyon ekstansör ve fleksör kasların aynı anda kasılmalarını

önlerken sıralı kasılmalarına olanak vererek mekanik olarak kas kasılmasında kolaylık sağlar (Köylü, 2019).

Diğer bir postsinaptik inhibisyona örnek rekürrent inhibisyondur. Bu inhibisyon modelinde motor nöronlar akson kollateralleri aracılığıyla ara nöronları aktive eder. Bu ara nöronlar ise akson kollaterallerinin çıktığı motor nöronların membranını hiperpolarize ederek inhibisyona neden olmaktadır. Renshaw, tetanoz toksininin inhibitör ara nöronlarda etkisini araştırırken toksinden etkilenerek ölmüştür. Bu yüzden bu ara nöronlara Renshaw hücreleri denmiştir (Köylü, 2019).

Otojenik inhibisyon bir başka postsinaptik inhibisyon şeklidir. Tıpkı kas iğcikleri gibi kasta golgi tendon organı adı verilen yapılar mevcuttur. Golgi tendon organının kas iğciklerine göre kas lifinin uzamasına karşı verdiği cevabın eşiği daha yüksektir. Bunun sonucunda kasın daha kuvvetli kasılmalarında aktive olabilirler. Kasın kuvvetli kasılmalarında golgi tendon organından alınan gerilme bilgisi Ib lifleri ile medulla spinalise gelir. Ib lifleri inhibitör ara nöron aracılığıyla aynı kası uyaran α motor nöronu inhibe eder. Ara nörondaki transmitter medulla spinaliste inhibitör özellikte bir transmitter olan glisindir. Bununla birlikte Ib lifleri antagonist kası innerve eden α motor nöronu da uyarır. Bu şekilde agonist kasın şiddetli kasılması önlenirken antagonist kasın ise kasılması sağlanır (Köylü, 2019).

2.5. Nörotransmitterler

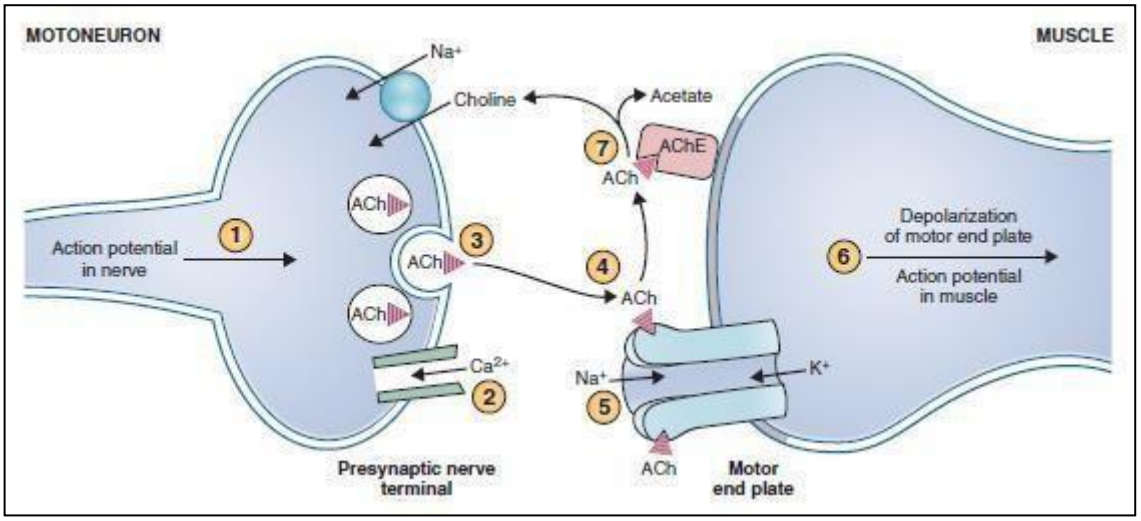
İnsan sinir sisteminde onlarca nörotransmitter yüzlerce farklı reseptör tiplerini uyarır ve bu uyarı sonucunda hücrelerde çeşitli sinyal iletimleri ile hücreler arası bilgi iletişimi sağlanır. Yani nörotransmitterler kimyasal özellikteki bilginin biyolojik olarak yorumlanmasına aracılık eden dönüştürücülerdir. Nörotransmitterler kimyasal sinaps bölgelerinde etkilerini gösterirken birkaç basamakta sentezlenmeleri ve etkilerinin sonlanmaları gereklidir. İlk olarak nörotransmitterler presinaptik hücrenin terminal ucuna yakın bölgelerde veziküller içerisinde depolanmaktadır. Eğer presinaptik hücrede terminal uca doğru bir impuls ilet imi olursa veziküller içindeki nörotransmitterler ilgili postsinaptik membran reseptörlerine bağlanmak üzere sinaptik aralığa boşaltılırlar. Son olarak, etkisini gösteren nörotransmitterlerin sinaptik aralıktan daha uzak bir yere difüze olarak, enzimatik yıkım yoluyla ya da salındığı terminal uca geri alınarak etkisi sonlanmış olur. Tüm bu süreç dışarıdan uygulanan kimyasal madde müdahalesiyle değişebilir. Bu yol baz alınarak sinir sisteminin bazı hastalıklarında veya dengesizliklerinde nörotransmitterlerin etkisini

herhangi basamakta değiştiren ilaçlar tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Sinir sisteminde görev alan nörotransmitterler; küçük moleküllü nörotransmitterler ve nöropeptitler olarak kategorize edilebilirler (Barrett vd., 2015).

2.5.1. Küçük Moleküllü Nörotransmitterler

2.5.1.1. Asetilkolin

Asetilkolin (ACh) periferik sinir sisteminde çok aktif rollere sahip bir nörotransmitterdir. Kas sinir kavşağında, sempatik ve parasempatik gangliyonlarda ve bütün parasempatik ve birkaç sempatik postgangliyonik sinirsel bilgi iletiminde görev alır. Kranial sinir sisteminde ise birtakım beyin sapı çekirdeklerindeki nöronlarda, bazal gangliyonlarda, bazal ön beyinde ve omuriliğin bazı bölgelerinde önemli rollere sahiptir. Bazal ön beyinden gelen kolinerjik nöronlar, neokortekse, hipokampusa ve amigdalaya birçok dal verir ki bu bağlantıların özellikle hafızanın işleyişinde önemi büyüktür. Eğer bu bağlantılarda bir aksaklık olursa hafıza fonksiyonlarında işlevsizliğin ön planda olduğu Alzheimer hastalığı meydana gelebilir. Asetilkolin, presinaptik hücrenin terminal ucunda sentezlenir. Kolin asetil transferaz (CAT) enziminin aracılık ettiği asetil koenzim A ve kolinin girdiği bir reaksiyon sonucu oluşur. Sentezlendikten sonra veziküller içinde uyarı gelinceye kadar depo edilir. Sinaptik aralığa salınıp postsinaptik hücre reseptör uyarımı yaptıktan sonra asetilkolinesteraz enzimi (ACh E) ile etkisi sonlandırılır. Bu reaksiyon sonucu asetat ve kolin açığa çıkar. Kolin bu aşama sonunda presinaptik hücre tarafından geri alınır ve yeniden asetilkolin sentezi üretimine katılır. Aslında asetilkolinin enzimatik bir reaksiyonla hücre dışında yıkılıp presinaptik hücreye geri alınması nörotransmitter mekanizmaları arasında olağan dışıdır. Diğer nörotransmitterler genel olarak özel taşıyıcı bir protein ile presinaptik hücreye geri alınır ve etkisi sonlandırılır (Koeppen ve Stannon, 2018).

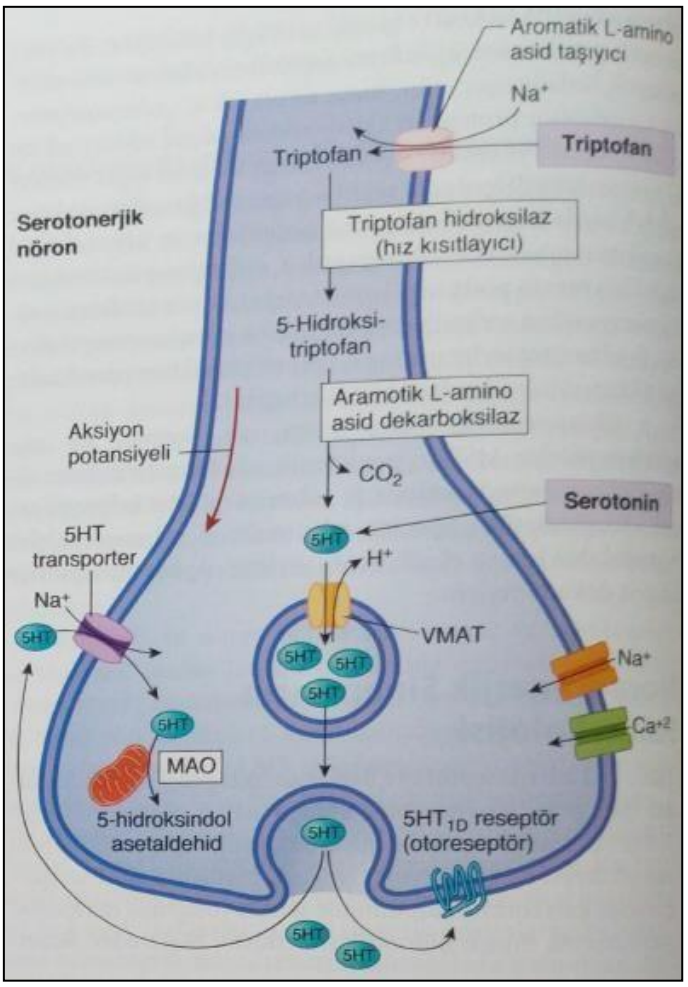


Şekil 13. Nöromusküler kavşak. **(1)** Motor nöron sinir aksonunda aksiyon potansiyeli terminal uca ilerler. **(2)** Presinaptik terminal ucun depolarizasyonu gerçekleşir ve kalsiyum kanallarının açılmasıyla kalsiyum iyonları hücre içine girer. **(3)** Vezikül içindeki asetilkolinler sinaptik aralığa boşaltılır. **(4)** Asetilkolin postsinaptik hücre reseptörüne bağlanır. **(5)** Postsinaptik hücrede birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) oluşur. **(6)** Sinaptik aralıktaki asetilkolinler asetilkolinesteraz enzimi tarafından kolin ve asetata ayrılır ve bunlardan kolin presinaptik hücreye geri alınır (Costanzo'dan, 2018).

2.5.1.2. Serotonin

Serotonin (5-HT) yoğun olarak bulunduğu yerler arasında trombositler, enterokromafin hücreler ve miyenterik pleksus bulunmaktadır. Aynı zamanda merkezi sinir sisteminin birçok bölgesine lifler gönderen Rafe çekirdeğinde de yoğun olarak bulunmaktadır. Serotonin; kimyasal ismiyle 5-hidroksitriptamin, triptofan'ın bir dizi hidroksilasyon ve dekarboksilasyon reaksiyonuna uğramasıyla oluşur. Sentez aşamasında hız kısıtlayıcı basamak triptofanın 5-hidroksitriptofan'a dönüştüğü basamaktır. Daha sonra 5-hidroksitriptofan L-amino asit dekarboksilaz ile serotonin sentezlenir. Sentezlenen serotonin, veziküler monoamin transporter tarafından veziküllere taşınır. Sinaptik aralıkta görevi tamamlanan serotonin, özel bir taşıyıcı tarafından tekrardan hücre içine alınarak etkisi sonlandırılır. Hücre içine tekrar alınan serotonin ya vezikül içerisine alınır ya da monoamin oksidaz tarafından yıkılır. Bu yıkım sonucunda 5-hidroksi indol asetik asit ortaya çıkar. Bu

ürün serotonin yıkımında idrarda tespit edilen bir metabolittir ve idrardaki miktarı serotonin metabolizması hakkında fikir verebilir (Barrett vd., 2015).



Şekil 14. Serotonerjik hücrelerde serotonin döngüsü (Barrett'den, 2015).

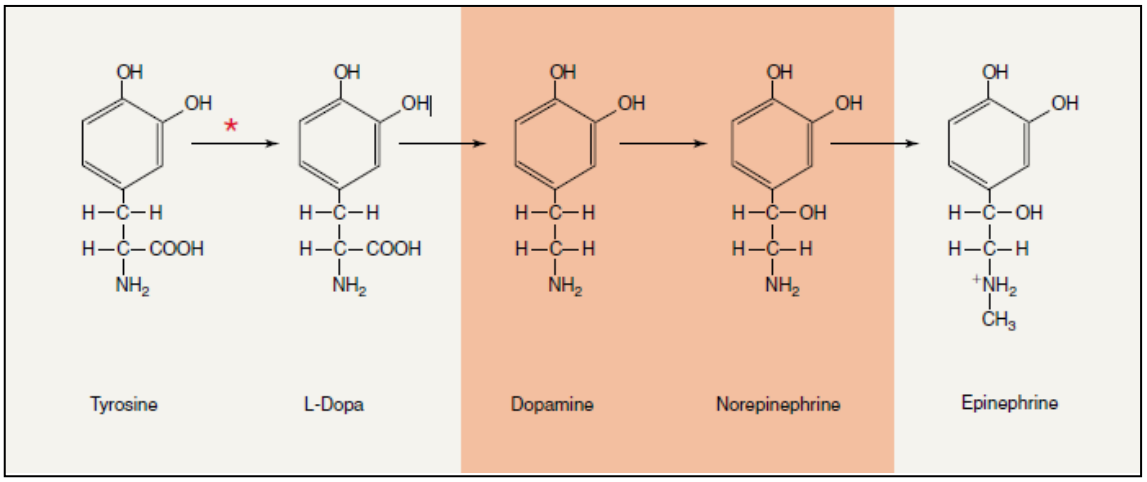
2.5.1.3. Histamin

Histamin, histidin amino asidinin dekarboksilasyon reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. İnsan vücudunda sıklıkla bulunduğu yerler mide mukoza hücreleri, hipofiz ve mast hücreleridir. Ayrıca hipotalamusta bulunan tüberomamiller çekirdekte histamin salgılayan nöronlar mevcuttur. Histamin salgısı yapan bu nöronların aksonları beyinde birçok bölgeye projekte olur. H_1, H_2, H_3 olarak isimlendirilen 3 adet histamin reseptörü vardır. Bu reseptörler hem santral sinir sisteminde hem de vücuttaki diğer dokularda bulunur. Histamin uyku-uyanıklık döngüsünde, cinsel davranışta, kan basıncının kontrolünde, vücut sıvı dengesinde,

ağrı duyusunun regülasyonunda ve ön hipofiz hormonlarının salınımında önemli bir role sahiptir (Köylü, 2019).

2.5.1.4. Katekolaminler

Başlıca katekolaminler norepinefrin, epinefrin ve dopamindir. Katekolaminler iki adet hidroksil grubuna sahip altı karbonlu bir halka olan katekol halkası ve bir adet amin grubu içermektedir. Bundan dolayı katekolamin olarak isimlendirilirler. Katekolaminler nöronun terminal ucunda tirozin amino asidinin bir dizi reaksiyona girmesiyle meydana gelmektedir (Şekil 15). Terminal ucun yapısı ve sahip olduğu enzimlere göre katekolaminlerden herhangi biri son transmitter olarak sinaptik aralığa salınır. Salınacak olan transmitterin sentezi otoreseptörler aracılığıyla düzenlenir (Widmaier vd., 2008).



Şekil 15. Katekolaminlerin sentez yolu. Kırmızı yıldız ile gösterilen basamak, tirozin hidroksilaz enziminin bulunduğu hız kısıtlayıcı basamaktır (Widmaier'den, 2008).

Sinaptik aralığa salınan herhangi bir katekolaminin postsinaptik reseptörü uyardıktan sonra etkisinin sonlanması presinaptik hücrenin terminal ucuna geri alımıyla olmaktadır. Ayrıca katekolaminler ekstraselüler alanda ve terminal uçta monoamin oksidaz adı verilen enzimle yıkılabilirler. Merkezi sinir sisteminde, katekolamin salınımı yapan nöronlar daha çok beyin sapı ve hipotalamusta bulunmaktadır. Bu nöronların projeksiyonları beynin birçok bölgesine yayılmaktadır. Katekolaminler insan vücudunda uyku-uyanıklık döngüsünde, ruh halinin belirlenmesinde, dikkat, hareket ve motivasyonun düzenlenmesinde, kan basıncının kontrolünde, endokrin sistemin regülasyonunda önemli bir role sahiptirler (Widmaier vd., 2008).

2.5.1.5. Glutamat

Glutamat, merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan eksitatör bir nörotransmitterdir. Presinaptik nörondan sentezlendikten sonra ilgili reseptörleri olan N-metil-D-aspartik asit (NMDA), α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) ve kâinat reseptörlerine bağlanabilir. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla postsinaptik hücrede depolarizasyon gerçekleşir. NMDA reseptörü diğer reseptörlerden farklı olarak postsinaptik nöron depolarize olmadığı sürece magnezyum iyonu ile blokaj altında tutulur. Bu blokaj kalktığında hücre içine sadece sodyum iyonu değil, kalsiyum iyonu da girebilir ve uzun süreli postsinaptik hücre uyarımında hücre içine çok fazla miktarda kalsiyum iyonunun girişine bağlı hücre ölümü meydana gelebilir. Buna örnek olarak uzun süreli epileptik deşarjlarda nöron ölümünün gerçekleşmesi verilebilir. Glutamat, metabolik glutamat reseptörü olarak isimlendirilen, postsinaptik hücrede hücre içi sinyal iletiminde önemli bir role sahip bu reseptöre de bağlanabilir. Bu durumda postsinaptik nöronun uyarılabilirliği artar. Glutamatın etkisinin sonlandırılması astrositlere ve nöronlara geri alınarak gerçekleştirilir. Astrositlere alınan glutamat, glutamine çevrilir ve nöronlarda yeniden glutamata dönüştürülerek salınımı gerçekleştirilir (Krebs vd., 2018).

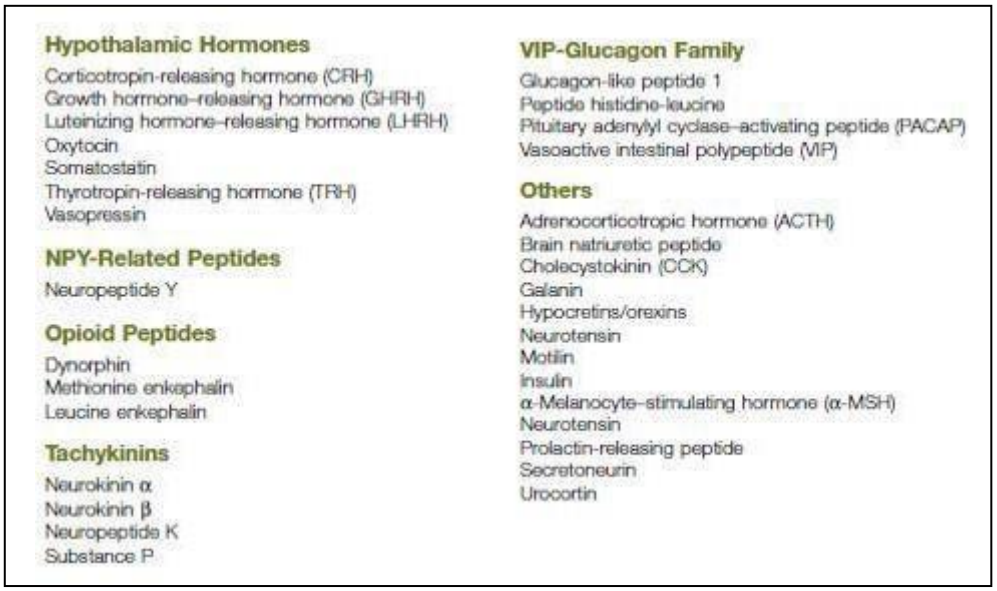
2.5.1.6. GABA ve Glisin

GABA ve glisin merkezi sinir sisteminde esas inhibitör nörotransmitterler olarak görev alır. Omurilikte bulunan bütün inhibitör özellikteki sinapsların neredeyse yarısında glisin kullanılmaktadır. Glisin, postsinaptik hücrede bulunan iyonotropik reseptör olarak adlandırılan reseptöre bağlanır ve bu bağlantı sonucunda postsinaptik hücreye klor iyonları giriş yapmaya başlar. Merkezi sinir sisteminde kullanılan asıl inhibitör nörotransmitter GABA'dır. GABA postsinaptik hücrede hücre içine klor girişini sağlayan, iyonotropik tipte reseptörler olan $GABA_A$ ve $GABA_C$ reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma sonucunda postsinaptik hücre içine klor iyonları giriş yaparak membran potansiyelini daha da negatif hale getirir. Başka bir GABA reseptörü ise metabotropik GABA reseptörü olan $GABA_B$ reseptörüdür. Bu reseptör uyarıldığında ise postsinaptik hücrede potasyum kanalları aktive olur, kalsiyum kanalları bloke olur ve hücre dışına çıkan potasyum iyonları membran potansiyelini daha da negatif hale getirir (Krebs vd., 2018).

2.5.2. Nöropeptitler

Peptit yapısındaki nörotransmitterler yaklaşık olarak 3 ila 40 amino asitten meydana gelmektedir. Merkezi sinir sisteminde geniş bir salınım ağına sahiptirler ve diğer

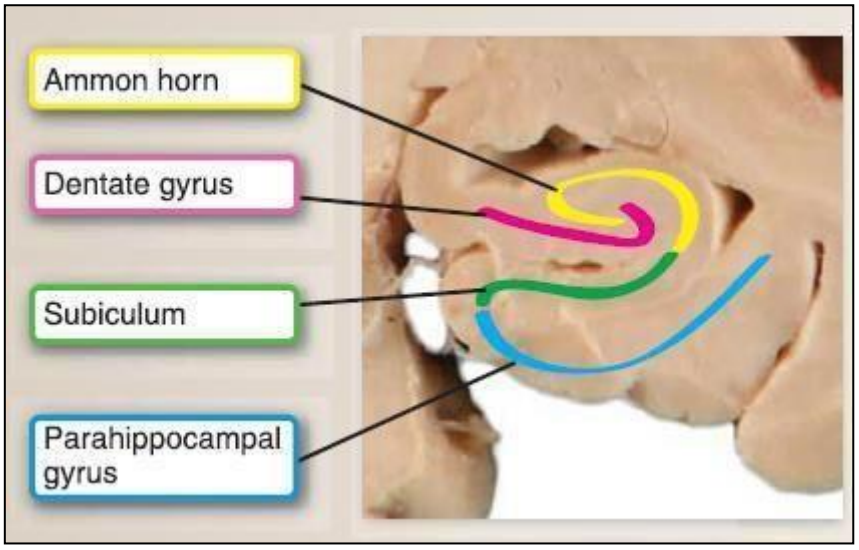
nörotransmitterler gibi nöronlarca salınımları gerçekleştirilir ve ortamdan uzaklaştırılırlar. Şimdiye kadar yüzden fazla nöropeptit tanımlanmıştır. Nöropeptitler nöronlardan ana nörotransmitter olarak salınabildiği gibi aynı zamanda diğer nörotransmitterle de etkileşim halinde salınabilmektedir. Nöropeptitler de diğer küçük moleküllü nörotransmitterler gibi çoğunlukla presinaptik veziküller içinde depolanır, kalsiyum iyonu aracılığıyla salınımı gerçekleşir ve postsinaptik hücre reseptör uyarımı yapar. Nöropeptitler presinaptik hücrenin terminal ucunda sentezlenen küçük moleküllü nörotransmitterlerin aksine sentezi daha çok hücre gövdesinde gerçekleşir ve bu bölgeden terminal uca taşınımı sağlanır. Aynı zamanda depo edildiği veziküller daha büyük ve yoğun görünümlü veziküllerdir ve bu veziküller içinde farklı nöropeptitler bulunabilir, salınımları birlikte gerçekleştirilebilir. Nöropeptitlerin uyardığı reseptörler sadece sinaptik bölge ile ve etkilerinin sonlandırılması geri alım mekanizmaları ile sınırlı değildir. Küçük moleküllü nörotransmitterlerin presinaptik uca yakınlığından dolayı tek bir aksiyon potansiyeli bile sinaptik aralığa salınımını gerçekleştirebilir. Bundan dolayı nöropeptit salınımı yapmak için presinaptik uca gelen daha yüksek frekanslı uyarılar nöropeptitlerle birlikte küçük moleküllü nörotransmitter salınımı da yapabilir. Böylece nöropeptitler diğer nörotransmitterlerle agonistik ve antagonistik bir şekilde etki gösterebilir. Örnek vermek gerekirse, omurilikte bulunan taşikininler, glutamat ve P maddesi ile agonistik hareket ederek serotoninin etkisini artırır. Aksine taşikininler norepinefrinin başka sinapslardaki etkisini antagonize eder (Koeppen ve Stannon, 2018).



Şekil 16. Bazı nöropeptitler (Koeppen'den, 2018).

2.6. Hipokampus

Hipokampus anatomik olarak temporal lobun medial kısmında konumlanmıştır (Amaral ve İnsausti, 1990; Barr ve Klernam, 1988). Esas olarak hafızanın oluşumunda ve limbik sistemde önemli bir role sahiptir (İsaacson, 2002). Hipokampus gri cevhere ait bir tabakadır ve uzanımı esnasında lateral ventriküle eşlik eder (Songur vd., 2001). Uzunluğu yaklaşık olarak 5 ila 8 cm arasındadır ve hacmi ise 3 ila 3,5 cm^3 arasında değişmektedir. İnsan hipokampusu bu hacmiyle maymun hipokampusundan on kat, rat hipokampusundan yüz daha büyüktür (Suzuki vd., 2005). Hipokampusun başka bir ismi de arşikortekstir ve beynin filogenetik olarak en eski bölümlerinden birisidir (Songur vd., 2001). Hipokampusun beyne koronal kesitten bakıldığında "C" harfine benzer bir görünümde olduğu görülmektedir. Yine görünüm olarak denizatına benzediğinden ötürü Yunancada denizatı anlamına gelen hipokampus adı verilmiştir (Amaral ve İnsausti, 1990).



Şekil 17. Hipokampusun koronal kesitten görünümü (Krebs'den, 2018).

Hipokampusun sinir sistemi organizasyonu içerisinde akla ilk gelen fonksiyonu hafıza ve öğrenme fonksiyonudur. Hafızanın oluşumu aşamasında hipokampus primer sorumluluk almaktadır. Epizodik hafıza gün içerisinde süregelen olayların sistematik olarak kaydedildiği bir hafıza türüdür. Özellikle epizodik hafıza oluşumunda hipokampal yolakların aktif bir şekilde çalıştığı bilinmektedir. Hafıza olarak depo edilen bu bilgiler gerektiği zaman hatırlanabilecek durumdadır (Rowland ve Moser, 2013; Wixted vd., 2014).

Eğer hipokampusta ciddi düzeyde hasar meydana gelecek olursa yeni hafıza oluşumunda bozukluklar oluşmaya başlar. Hasar meydana gelmeden önce kazanılmış anılar da etkilenebilir. Etkilenen anılar genellikle birkaç yıl öncesine ait anılar olmaktadır. Çok eski anıların ise hatırlanabilmesi, anıların beynin başka bölgelerinde de yer edinebileceğini düşündürmektedir (İsaacson, 2002).

Birçok hayvan çalışmasında hipokampusun konum hafızasında aktif olarak görev aldığı gösterilmiştir (Moser ve Moser, 2014; Moser vd., 2015). Bu da gösteriyor ki hipokampusun hasarlı olması durumunda insanın bulunduğu yer hakkındaki ve gideceği güzergahın çıkarımını yapabilecek bilgisi olmamaktadır (O'Keefe ve Dostrowsky, 1971). Yönünü saptamaya çalışan insanların beyin görüntülenmesinde hipokampus aktivitesinin çok fazla arttığı gözlenmiştir (Moser ve Moser, 2014). Bununla birlikte hipokampus, daha önceden deneyimlenmiş mekanlarda kısa yolların bilinmesi hususunda da rol oynamaktadır. Londra'da taksi şoförlüğü yapacak olan kişilerin kestirme yolları iyi bir şekilde bilmesi beklenir. Yine Londra'da yapılan bir çalışmaya göre taksi şoförlerinin hipokampus hacimlerinin daha büyük olduğu ve iş deneyimi arttıkça bu hacmin daha da arttığı gözlemlenmiştir (Woollett ve Maguire, 2012).

İnsanın uzay algısının nasıl şekillendiği hala tam olarak netlik kazanmış bir durum değildir. Yaklaşık elli yıl önce hipokampus çalışmalarında, hipokampusa ait konum hücreleri keşfedildi (O'Keefe ve Dostrowsky, 1971). Keşfedilen bu hücrelerin özellikle konum keşfetme anında aktif oldukları gözlendiğinden konum hücreleri olarak isimlendirilmişlerdir. Bu hücreler piramidal nöron hücreleridir (Moser ve Moser, 2014; Moser vd., 2015). Konum hücreleri, insanın uzaysal konum algısının oluşumuna öncülük ettikleri için beynin yakalayabildiği tüm konum bilgileri bu hücrelere gelmektedir. Konum hücresinin ilgili konumda iken aktivitesi artmaktadır ve bu konuma tekrar gelindiğinde bu aktivite artışı devam etmektedir. Eğer kişi başka bir konumda bulunursa bu sefer hipokampustaki başka konum hücreleri aktif hale gelmektedir. Bu da gösteriyor ki kişi farklı konumlarda bulunduğunda hipokampusun farklı bölgelerindeki konum hücreleri aktif hale gelmektedir (Moser ve Moser, 2014).

Hipokampus, hafıza ve bellek oluşumunda önemli olduğu kadar limbik sistem için de önemli bir role sahiptir. İlk olarak 1937 yılında James Papez isimli bir bilim insanı kendi adını taşıyan Papez halkasını tanımladı. Papez, girus singuliden gelen duyusal liflerin hipokampusa uğradıktan sonra hipotalamusa geri döndüğünü ileri sürmüştür (Papez, 1995).

Bu şekilde korteksin subkortikal yapılarla bağlantı kurduğu halkaya Papez halkası ismi verildi. Papez halkasının birincil görevi duygusal tepkilerin kontrolünün sağlanmasıdır. Eğer bu halkada bir bozukluk meydana gelirse duygusal tepkilerin kontrolünde aksaklıklar yaşanabilir (Papez, 1995).

Günümüze kadar hipokampusun bilateral veya unilateral hasarlanmasıyla nasıl klinik sonuçların gözleneceğine yönelik birçok araştırma yapılmıştır. Bununla birlikte hipokampusa dışarıdan verilen uyarılarla sinirlilik, sakinlik veya seksüel dürtülerde artma gibi durumların oluştuğu gözlemlenmiştir. Bunun dışında epileptik deşarjlar da bu hipokampal uyarı sonucunda gözlemlenebilir. Uyarı şiddeti düşük olsa dahi uyarı sonlandıktan sonra da epileptik deşarjlar bir süre daha devam edebilir. Nöbetler esnasında başta koku olmak üzere duyusal hallüsinasyonlar gözlenebilir. Heinrich Klüver ve Paul Bucy isimli iki bilim insanı 1939 yılında temporal lobu çift taraflı olarak çıkarılmış maymunlarda çalışmalar yapmışlardır (Klüver ve Bücy, 1997). Aynı şekilde daha sonraları insanda da temporal lobun yokluğunda ne gibi semptomların olduğu gözlemlenmiştir (Scoville ve Milner, 1957). Özellikle amigdala ve hipokampus hasarına denk gelen bu duruma Kluver-Bucy Sendromu ismi verilmiştir. Bu hasar sonucu hayvanlarda sakinlik, beslenme alışkanlıklarında değişme, seksüel davranışlarda artış, amnezi gibi durumlar görülmüştür (Pilleri, 1966; Park vd., 2012). Hipokampus hasarında gözlemlenen amnezide daha çok yakın zamanlı hafıza etkilenir. Bu durumda uzak zamanlı hafıza ve dil bilgisi, kişisel bilgiler gibi bilgiler genellikle etkilenmez (İsaacson, 2002).

2.7. Epilepsi

Epilepsi; korteks nöronlarının normal dışı ve aşırı düzeyde elektriksel deşarj üretmesi ile karakterize, klinik şiddeti değişken bir durumdur (Bora vd., 2008). Epilepsi insidansının yılda her 100.000 kişide 20 ila 50 kişi olduğu düşünülmektedir. Epilepsi prevalansının her 1000 kişide 4 ila 10 olduğu, bir insanın yaşadığı süre boyunca birikmiş insidansının ise her yüz kişide 3 kişi olduğu düşünülmektedir. Epilepsinin yaygın olarak görüldüğü yaş aralıkları genellikle süt çocukluğu dönemi ve 60 yaş üstü dönemdir. Çocukluk döneminin en sık görülen nörolojik hastalığı epilepsi iken, erişkinlerde ise beyin damar rahatsızlıklarından sonra en sık görülen ikinci nörolojik hastalık epilepsidir (Öge ve Baykan, 2011).

2.7.1. Epilepsinin Etiyopatogenezi

Epilepsinin etiyopatogenezinde, kortikal nöronların aşırı bir şekilde uyarımına bağlı oluşan elektriksel deşarjların inhibitör mekanizmalar ile durdurulamaması yatmaktadır.

Nöronlarda, GABA'nın inhibitör etkisinin yerine NMDA reseptör etkinliğinin daha fazla artması epilepsi etiyolojisi için önemli durumlardan biridir. Bazı çalışmalarda epilepsi aktivitesinin süreklilik göstermesi ile GABA reseptör aktivitesinin ters orantılı etki gösterdiği gözlemlenmiştir (Marik ve Varon, 2004; Bleck, 2002). Nöronların olması gerektiğinden daha fazla glutamat reseptörleri üzerinden uyarılması da epilepsi aktivitesinin uzamasına sebep olan nedenlerden biridir (Najm vd., 2000). Bununla birlikte hipokampusun sürekli elektriksel aktivitesi, GABA'nın sebep olduğu inhibitör mekanizmaları engellemekle beraber glutamatın sebep olduğu eksitatör mekanizmaların devamlılığına neden olmaktadır. Bazı deneysel çalışmalarda hipokampus ve parahipokampal alanların birbirleri üzerinde nöbet baskılayıcı bir düzeneğinin olduğu ve epilepside bu düzeneğin sekteye uğradığı düşünülmektedir (Brophy vd., 2012; Lothman vd., 1991). Epilepsinin uzun süre devam etmesi durumunda nöronların hücre içi kalsiyum iyonu artışına bağlı nekroz meydana gelebilmektedir. Hipokampus ve korteks, gelişebilecek bir hasarda etkilenmesi daha muhtemel olan bölgelerdir (Marik ve Varon, 2004). Bazı çalışmalarda epilepsi ataklarının ilk zamanlarında nöronların metabolik ihtiyaçlarının artmasına bağlı olarak serebral kan akımının arttığı gözlemlenmiştir. Fakat epileptik atakların ilerleyen zamanlarında bu durum bozulacak; kafa içi basınç artışına bağlı olarak nöronal metabolik beslenme bozulacak ve nöronlarda ilerleyici hasarlar meydana gelmeye başlayacaktır (Simon ve Hirsch, 2005). Eğer organizmaya pikrotoksin gibi GABA reseptör antagonistleri verilirse epilepsi oluşabilir veya oluşmuş olan epilepsi daha da alevlenebilir (Jones-Davis ve Macdonald, 2003). Yine nöronda GABA reseptör eksikliği meydana gelirse etkisini bu yol üzerinden gösteren bazı antiepileptik ilaçlara karşı direnç gelişebilir (Wasterlain vd., 2013).

Epilepsi ataklarının ilk zamanlarında kalp hızında artma, kan glikozunda artma, asidoz, ateş yüksekliği, meydana gelebilmektedir. Nöronlarda artan metabolik ihtiyaca karşılık sistemik kan basıncı artışı buna bağlı olarak da kafa içi basınçta artma meydana gelmektedir. Bu da beyinde kan akımı kontrolünde bozulmaya yol açar ve sistemik kan basıncında azalma meydana gelir. En son beyinde kan akımının bozulmasına bağlı olarak nöronlarda hasar meydana gelir. Epilepsi ataklarının ilk zamanlarında meydana gelen kan glikozunda artma ve sistemik tansiyon yüksekliği, epilepsinin ilerleyen zamanlarında kan glikozunda azalma ve sistemik tansiyon düşüklüğü olarak şekil değiştirebilir (Nair vd., 2011). Bir çalışmada farelerde gelişen epilepsinin uzun bir süre devam etmesi sonucunda görüntüleme tekniklerinde korteks ve hipokampusta yapısal değişmelerin meydana geldiği gözlemlenmektedir (Fabene vd., 2003).

Çocuklarda epilepsinin en sık nedeni ateş yüksekliği (febril) ve mevcut enfeksiyon varlığıdır. Yetişkinlerde ise epileptik atakların neredeyse yarısının sebebi mevcut kullanılan antiepileptik ilacın birden kesilmesidir (Walker, 2003; Wyllie vd., 2015). Epilepsi akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut epilepsiye sebep olan bazı faktörler; ilaçlar, bazı metabolik değişiklikler, sepsis, merkezi sinir sisteminde gelişen enfeksiyonlar, bir takım kafa travmaları, beyinde hipoksik durumlar olarak sıralanabilir. Kronik epilepsiye sebep olan bazı faktörler ise uzun süreli alkol tüketimi, sahip olunan epilepsi durumu ve merkezi sinir sisteminde yer alan bazı kitleler olarak sıralanabilir (Chen ve Wasterlain, 2006; Lowenstein vd., 1999). Yine de her beş vakadan birinin sebebi net olarak bilinmemektedir (Sagduyu vd., 1998). İlerleyen yaşlarda epileptik nöbetin ilk defa geçirilme olasılığı yüzde otuzdur. Genellikle epilepsiyi tetikleyen nedenler serebrovasküler hadiseler ve nörodejeneratif hastalıklardır (Bora, 2008).

2.7.2. Epilepside Tanı ve Sınıflandırma

Epilepsinin zaman içerisinde klinik olarak daha anlaşılır bir duruma gelmesinden sonra 1960 senesinde dünyada epilepsi konusunda uzman olarak nitelendirilen bilim insanlarının bir araya gelmesiyle epilepsinin sınıflandırılmasında ilk adım atılmış oldu. International League Against Epilepsy (ILAE) epilepsi ile ilgili tanımlamalar ve sınıflandırmalar için komisyon oluşturmuştur. 1989 senesinde komisyon, epileptik atakların klinik ve elektroensefalografi EEG tetkiki ile detaylı olarak değerlendirilip yeni bir sınıflandırma yapmasıyla artık dünyada kabul alan bir epilepsi sınıflandırması ortaya çıkmış oldu. Daha sonra ilerleyen bilimsel süreç ile yeni tetkiklerin de epilepsi tanı ve sınıflandırmasını etkilemesiyle en son 2010 yılı olmak üzere epilepsi sınıflandırmasında bazı güncellemeler yapılmıştır. 2010 senesinde yapılan sınıflama eski sınıflamalara göre birçok değişiklikler içermektedir (Berg vd., 2010; Emre, 2013). Lüders ve arkadaşları da 2008 senesinde başka bir epileptik sınıflama yapmıştır (Loddenkemper vd., 2005; Lüders vd., 1998). Fakat yapılan bütün sınıflamalar dünyada geçerliliği olsun ya da olmasın hala birçok tartışmaya ve öneriye açık konumdadır.

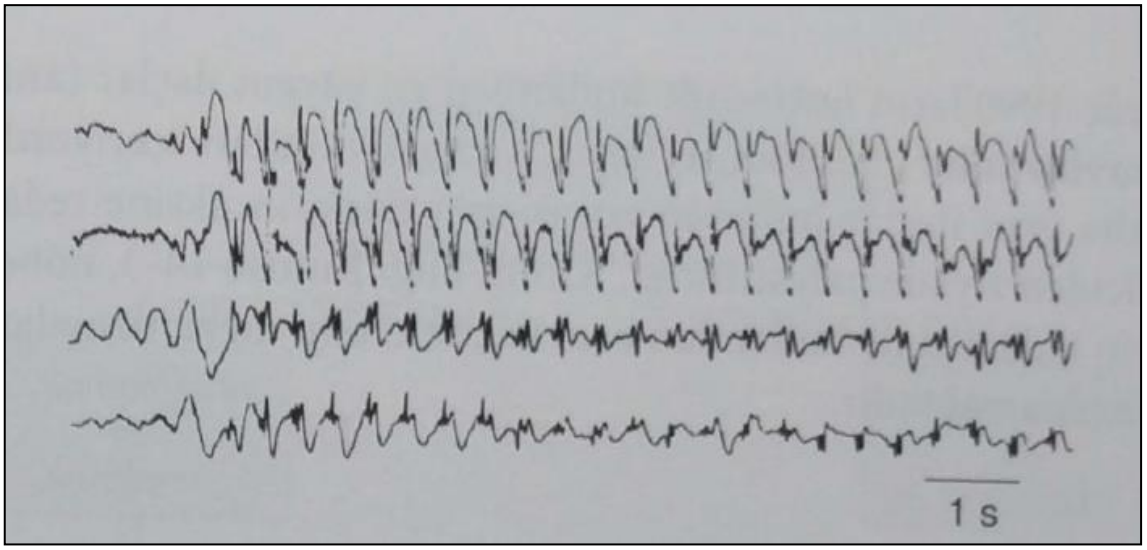
Epilepsi tipleri ve terminoloji (ILAE 1981 ve 2010 önerisi).

Başlangıç Şekli	Nöbet Tipleri (ILAE 1981)	Nöbet Tanımlaması (ILAE 2010)
Fokal nöbetler	Basit parsiyel: • Motor • Duysal • Otonomik • Psişik (bilinç etkilenmez)	Bilinç veya uyanıklıkta bozulma olmaksızın
	Kompleks parsiyel: • Bilinç başlangıçta etkilenmiş • Basit parsiyel başlayıp bilinç etkilenimi eklenmiş	Bilinç veya uyanıklıkta bozulma ile birlikte. Diskognitif terimi bu kavram için önerilmiştir
	Sekonder jeneralize • Basit parsiyel → jeneralize tonik-klonik • Kompleks parsiyel → jeneralize tonik-klonik	Bilateral konvülzif nöbete dönüşen (tonik, klonik, tonik+klonik)
Jeneralize nöbetler	Tonik-klonik	Tonik-klonik
	Absans	Absans • Tipik • Atipik • Özel belirtili absans Miyoklonik Absans Gözkapağı Miyoklonisi
	Miyoklonik	Miyoklonik • Miyoklonik • Miyoklonik atonik • Miyoklonik tonik
	Klonik	Klonik
	Tonik	Tonik
	Atonik (astatik)	Atonik
Bilinmeyen	Yukarıdakilere uymayanlar	Epileptik spazm

Şekil 18. ILAE'nin 1981 ve 2010 yılındaki epilepsi sınıflandırması

Bir hasta muayene edilirken ilk adımda semptomlarının epilepsi ile uyumlu olması gerekmektedir (Bora vd., 2008). Epilepsi tanısı konulduktan sonra uygulanacak olan antiepileptik tedavi uzun süreli bir tedavi olduğu için doğru tanının konulmuş olması önem arz etmektedir. Epileptik ataklar hemen her zaman hekimin gözlemleyebileceği bir durum olmayabilir ve hastanın atak sırasında yanında olan hasta yakınlarından detaylı bilgiler edinilmelidir. Özellikle atak anında, atağın şiddeti, atağın şekli hatta varsa video kaydı sorgulanmalıdır. Hastaya yapılacak olan detaylı bir nörolojik muayeneyle birlikte laboratuvar tetkikleri, beyin görüntüleme teknikleri ve EEG ile epilepsi tanısı pekiştirilir. Konulacak olan epilepsi tanısının hastanın hayatında önemli değişiklikler yapabileceği unutulmamalıdır. Eğer tanının konulmasında emin olunamıyorsa hastanın bir süre takip edilmesi veya başka hekimlerin de fikirlerinin alınması hastaya yanlış tanının konulmasına engel olabilir. Epilepsi tanısı ile karışabilecek senkop, migren, panik atak, metabolik bozukluklar, psikojenik hadiseler gibi klinik bozuklukları da ayırıcı tanıda düşünmek gerekir. Epilepsi ön tanısıyla takip edilen hastada EEG çekimi en önemli aşamalardan biridir. Özellikle aktif nöbet geçiren hastalarda EEG'de keskin ve diken-dalga aktiviteleri gibi bazı

epileptik deşarjlar görülebilir. Fakat EEG'nin normal olması epilepsiyi ekarte etmek için yeterli değildir ya da EEG'deki her anormal dalga epilepsi ile özdeşleşmeyebilir. Epileptik deşarjlar EEG'de % 50 ihtimalle gözlemlenirken çekilen uzamış EEG'lerde bu ihtimal daha da yükselir. EEG'de bazal aktivitede yavaşlama epilepsinin semptomatik olduğunu düşündürür (Öge ve Baykan, 2011). Beynin görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) avantajları; radyasyon içermemesi ve beyin parankimini iyi bir şekilde görüntülemesidir (Öge ve Baykan, 2011).



Şekil 19. EEG'de diken-dalga aktiviteleri (Barrett'den, 2015).

2.7.3. Epilepsi Tedavisi

Epilepsi teşhisi konulan bir hastaya ilaç tedavisi başlanırken hastanın hangi epilepsi türüne sahip olduğunu, nöbetlerinin şiddeti, süresi ve sıklığını bilmek ve ona göre ilaç tedavisinin belirlenmesi gerekir (Emre, 2013). Epilepsi tedavisi genellikle uzun yıllar boyu sürdürülebileceği için kullanılan antiepileptik ilaçların nöbet sayısını azaltması veya tamamen epileptik atakları ortadan kaldırması, kişide oluşturabileceği yan etkilerin minimal düzeyde olması, kişinin günlük hayatını olabildiğince etkilememesi hatta düzene sokması beklenmektedir (Loddenkemper vd., 2005). Epilepsi tanısının konulması ve sonraki süreç kişi açısından zorlu bir süreçtir. Bu yüzden kişinin geçirdiği ilk nöbetin ardından hemen antiepileptik ilaç tedavisi başlamak çok doğru bir adım değildir. Geçirilen nöbetin gerçekten epileptik bir nöbet olduğunu doğrulamak gerekir (Erdinç, 2013). Fakat geçirilen ilk nöbet

sonrası kişide anormal EEG değişiklikleri, nörolojik hasar, MRG'de belirgin bir lezyon varsa ve kişi ile yakınlarının da onayı alınmışsa, kişiye antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi verilebilir (Kayrak vd., 2007). Epilepsi tanısı almış olan kişide uygulanan AEİ tedavisi kişinin ataklarını her zaman geriletemeyebilir ve bu durum ilaca dirençli epilepsi ile karışabilir. Epilepsi tanısı konulan kişilerde uygulanan AEİ tedavisi ile nöbetlerin yaklaşık üçte ikisi kontrol altına alınabilmektedir. AEİ tedavisi ile kontrol altına alınamayan ve cerrahi tedaviye yönlendirilen hastalarda detaylı incelemeler sonucu yalancı nöbet olma oranı % 15 civarındadır (Öge ve Baykan, 2011). Hastaya uygulanacak olan AEİ'ın yan etkilerinin olabildiğince az olması, oral biyoyararlanımının yüksek olması, başka ilaçlarla etkileşime girmemesi, taşıyıcı proteinlere bağlanma özelliğinin olmaması veya az olması, metabolize olduğu organda hasar bırakmaması, düşük maliyette olması dikkat edilmesi gereken bir durumdur (Öge ve Baykan, 2011). Hastanın epilepsi tanısı ve türü netleştirilmiş olsa da uygulanacak olan AEİ tedavisinden her zaman iyi bir yanıt alınamayabilir. Bu durumda her hastanın yaşam tarzında, genetik özelliğinde, ilacın metabolize olduğu organın fonksiyonel özelliğinde, cinsiyet ve yaşında, komorbid hastalıklarında farklılıklar olabileceğini göz önünde bulundurmak gerekiyor. AEİ'ın başlangıç, hedef ve tolere edebileceği en yüksek doz; ilacın farmakolojik özelliği ve hastanın kişisel özelliği ile değişebilmektedir (Emre, 2013). Tanısı konulmuş epilepsi hastalarında uygun AEİ tedavisi başlanmalıdır ve hastanın sosyal yaşamında hastalığı olumsuz etkileyebilecek durumlardan kaçınması gerekir. Çoklu ilaç ile tedaviye başlamak yerine tek bir ilaçla tedavinin planlanması önemlidir. İlacın düşük dozda verilip, gün geçtikçe tedaviye yanıt durumuna göre dozunun artırılması gerekir. Tedaviye yanıtta en önemli kriterler, hastanın klinik durumunda ve laboratuvar tetkiklerinde düzelmenin olmasıdır (Emre, 2013). Eğer tedavi olarak verilen AEİ epileptik atakları kontrol edemezse ilk ilacın tedaviden kesilip başka bir AEİ ilaç ile tedaviye devam edilmesi gerekir (Yeni ve Gürses, 2015). Her iki AEİ da epilepsi ataklarını kontrol edemezse o zaman çoklu ilaç tedavisine başlanmalıdır (Emre, 2013). İlaca dirençli epilepsi; tanısı konulan epilepsi türüne göre tercih edilen, tolere edilebilecek maksimum dozda, tekli veya çoklu olarak uygulanmış en az iki farklı AEİ tedavisine karşı hastanın klinik durumunun düzelmemesi olarak tanımlanabilir. Bu tanımlamada bahsedilen klinik durumdaki düzelme, hastanın son bir yıl içerisinde epileptik atak veya nöbet geçirmemesini ifade etmektedir. Eğer uygulanabilecek tedavi protokollerine rağmen hastanın kliniğinde düzelme olmazsa buna tedavi başarısızlığı denir (Kwan vd., 2010). Tedavinin yeterli veya doğru olmadığı durumlarda hastanın kliniğinde düzelme olmazsa bu durum psödo direnç olarak

değerlendirilebilir (Perucca, 1998). Epilepsi hastalarında ilaca direnç gösterme oranı ise yaklaşık dörtte bir kadardır (Öge ve Baykan, 2011). Hastada dirençli epilepsi mevcutsa hastanın epilepsi türü, şiddeti, tetkik sonuçlarına göre bir sonraki süreç olarak cerrahi tedavi göz önünde bulundurulabilir (Emre, 2013). Medikal tedavide eski ve yeni jenerasyon AEİ kullanılabilir. Yeni AEİ olarak tabir edilen ilaçlar; topiramat, pregabalin, gabapentin, okskarbazepin, lamotrijin, levetirasetamdır. Özellikle geniş bir etki alanının olması nedeniyle levatirasetam epilepsinin başlangıç tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Eski veya geleneksel AEİ olarak tabir edilen ilaçlar; fenitoin, fenobarbital, valproat ve karbamazepin'dir. Fakat barbitürat'ların özellikle bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır. Geleneksel AEİ'lerin maliyetinin düşük olması, kullanım sürelerinden dolayı dünya üzerindeki yan etki bilinirliğinin görece fazla olması gibi avantajları vardır. Yeni AEİ'lerin ise tolere edilebilmelerinin kolay olması, başka ilaçlarla etkileşimlerinin ve yan etkilerinin görece daha az olması gibi avantajları vardır (Emre, 2013). AEİ'lerin hangi mekanizmalar üzerinden etki gösterdiği, uygulanan doz aralıkları ve etkili oldukları nöbet tipleri Şekil 20'de gösterilmiştir (Emre, 2013; Öge ve Baykan, 2011).

Antiepileptik ilaçlar.

AEİ	Na kanalları blokajı	Ca kanalları blokajı	GABA artışı	Glutamat inhibisyonu	Doz (mg/gün)	Etkili oldukları nöbet tipi
Etosüksimid		+ (T-tipi)			500-1500	A
Fenitoin	+				200-400	FBN+PJN
Fenobarbital	+	?	+	+	60-180	FBN+PJN
Karbamazepin	+				400-1600	FBN+PJN
Klonazepam	+		+		2-6	FBN+PJN+M
Valproat	+		+		500-2500	FBN+PJN+A+M
Felbamat	+	?	+	+	1200-2400	FBN+PJN+(A)
Gabapentin	+	+ (L-tipi)	+		600-2400	FBN+PJN
Lamotrijin	+	+ (L-tipi)			100-400	FBN+PJN+A
Levetirasetam		?	?	?	1000-3000	FBN+PJN+(A)+(M)
Okskarbazepin	+	+ (L-tipi)			600-2400	FBN+PJN
Pregabalin		+			150-600	FBN+PJN
Tiagabin			+		16-48	FBN+PJN
Topiramat	+	+ (L-tipi)	+	+	100-400	FBN+PJN+(A)+(M)
Vigabatrin			+		1000-3000	FBN+PJN
Zonisamid	+	+		+	200-400	FBN+PJN+(A)+(M)
Lakozamid	+ yavaş inaktivasyon				200-400	FBN ilave tedavi

*FBN: Fokal başlangıçlı nöbet, PJN: Primer jeneralize nöbet, A: Absans, M: Miyokloni, parentez içindekiler: etkinliğin daha az olduğu nöbet tipini göstermektedir.

Şekil 20. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları, kullanım doz aralıkları ve etkili oldukları nöbet tipleri

Hastanın yaş, cinsiyet ve gebelik durumunun olup olmaması tedavide verilecek olan AEİ'nin belirlenmesinde önem arz etmektedir. Özellikle menstrüel siklusu düzenli, sağlıklı kadınlarda kullanılan oral kontraseptifler AEİ ile etkileşime girebilmektedir (Lathers vd., 1993). Lamotrijin, valproat, zonisimad, gabapentin, levetirasetam ve pregabalin gibi AEİ'lar enzim indüksiyonu yapmadıkları için oral kontraseptiflerle birlikte kullanılabilirler. Fakat karbamazepin, etosüksimid, fenitoin, okskarbazepin, primidon, fenobarbital gibi AEİ'lar ise enzim indüksiyonu yaptıkları için oral kontraseptiflerle birlikte kullanılmaları önerilmemektedir (Öge ve Baykan, 2011). Gebelikte ise hem gebenin fizyolojik durumunun, AEİ'ın hasta üzerindeki farmakolojik özelliklerini değiştirebileceğini hem de fetüsün AEİ'ye maruz kalabileceğini düşünerek hareket etmek gerekir (Johannessen ve Tomson, 2006). Bu süreçte AEİ tedavisinin en düşük ve en uygun dozda verilmesi gebenin ve fetüsün sağlığı için önemlidir (Lathers vd., 1993). Gebelikte fizyolojik olarak ortaya çıkan folat eksikliği, enzim indüksiyonu yapan AEİ'ların kullanımıyla folat düzeyinin azalması ile daha da alevlenebilir. Bu durumda standart folat tedavisinin dışında ek folat tedavisi de uygulanabilir (Yeni ve Gürses, 2015). Yaş ilerledikçe insan metabolizmasının da değişebileceği ve verilecek olan AEİ tedavisinin bu metabolik değişikliğe göre düzenlenmesi gerektiği de unutulmamalıdır (Kayrak vd., 2007). Yaşı ilerlemiş epilepsi hastalarının tedavisi de tıpkı gebelik tedavisi gibi uygun ve düşük dozda AEİ tercihi ile düzenlenmelidir (Emre, 2013; Kayrak vd., 2007; Öge ve Baykan, 2011). İlaca dirençli hastalarda cerrahi tedavinin yanı sıra vagal sinir stimülasyonu da bir tedavi seçeneğidir (Patwardhan vd., 2000).

2.7.4. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsi dünya genelinde çok sık görülen beyindeki nöron hücrelerinin ani, normal olmayan elektriksel deşarjlar üretmesiyle meydana gelen nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Epilepsiye neden olan faktörler incelendiğinde enfeksiyon, vasküler hadiseler, travma, metabolik olaylar gibi faktörler göze çarpsa da hastaların yarısına yakınında geçerli bir sebep bulunamamaktadır (Fisher, 1989). Birçok hastalık için yeni tanı ve tedavi protokolleri üzerinde çalışmak için deney modellerine ihtiyaç duyulmaktadır. Deneysel epilepsi modelleri de epilepsinin hala tam olarak aydınlatılamamış yanlarını ortaya çıkarmak için bilimsel bir ihtiyaç konumundadır. Her ne kadar insan çalışmaları bilimsel açıdan çok kıymetli olsa da etik değerler göz önünde bulundurulduğunda deneysel hayvan modelleri bilimsel merakın çözümlenmesi hususunda bilimsel araştırmacıya daha fazla olanak

sağlamaktadır. Bilimsel araştırmacının yapacağı deney modeli çalışmanın amacına uygun olmalıdır. Yapılacak olan çalışmada bu amacı belirleyen faktörler; yeni tedavi seçenekleri geliştirme veya mevcut tedavi seçeneklerinin yeniden değerlendirilmesi ve mekanizmanın detaylı olarak incelenmesidir.

Deneysel epilepsi modelleri çok çeşitlidir. Bu çeşitlilik bilimsel araştırmacıya çalışmanın amacına uygun modeli seçme konusunda kolaylıklar sağlamaktadır. Bir epilepsi modelinin ideal özellikleri; kendiliğinden tekrar eden nöbetlere sahip olması, nöbetlerin hem elektrofizyolojik hem de klinik olarak insan nöbetlerine benzemesi, oluşturulması planlanan epilepsi türünün EEG'deki özelliklerinin modeldeki EEG özelliklerine benzemesi ve test edilecek olan ilacın yeterli seviyede verilmesidir (Lösher ve Schmidt, 1994).

Epileptik nöbetler genel olarak jeneralize ve parsiyel nöbetler olarak ikiye ayrılabilir. Parsiyel nöbetler beyinde lokal bir alandan başlayıp belirli bir bölgesi ile sınırlı kalan ve bazen de beynin başka alanlarına yayılan elektriksel deşarjlarla karakterize iken jeneralize nöbetler beyinde ise her iki hemisferi de içine alan yaygın elektriksel deşarjlar olarak başlamaktadır (Porter, 1989).

Parsiyel Nöbetler: Parsiyel nöbetler; basit, kompleks ve sekonder jeneralize parsiyel nöbetler olarak üçe ayrılır. Basit parsiyel nöbetlerde elektriksel deşarjlar lokal olarak başlar ve devam eder. Hastada bilinç kaybı olmaz. Kompleks parsiyel nöbetlerde ise her iki hemisferde elektriksel deşarjlar mevcuttur ve genellikle şuur bulanıklığı meydana gelir. Sekonder jeneralize parsiyel nöbetler parsiyel nöbet halinde başlayıp jeneralize nöbet haline gelmesiyle oluşur.

Jeneralize Nöbetler: Jeneralize nöbetlerin gelişiminde bir çıkış noktası saptanamamıştır. Beynin birçok bölgesinde eş zamanlı gelişen elektriksel deşarjlar mevcuttur. Jeneralize nöbetlerin sınıflandırılması gerekirse sırasıyla; petit-mal (absans), grand-mal (tonik-klonik), miyoklonik, tonik, klonik ve atonik nöbetler olarak sıralanır. Petit mal nöbetlerde kısa süreli bir şuur kaybı görülür. Göz kırpma hareketleri gibi tekrarlayıcı hareketler görülebilir. EEG incelemesinde diken-dalga aktiviteleri sıklıkla saptanır. Grand-mal nöbetlerde ani bir bilinç kaybıyla birlikte tonik-klonik hareketler görülür. Hastada genel olarak şiddetli bir kas kasılması mevcuttur.

Deneysel epilepsi modelleri, daha çok oluşturulan epileptik nöbetlerin türüne göre sınıflandırılmaktadır. Aynı zamanda EEG veya ECoG'de oluşan elektriksel dalgaların şekli ve isimlendirilmesi de oldukça önemlidir. Spike, süresi 50 ila 80 ms arasında değişen yüksek

amplitüdlü keskin şekilli bir dalgadır. Diken-dalga aktivitesi, bir epileptik spike sonrası 2 ila 5 saniye arasında değişen bir dalga aktivitesinin olmasıdır. Keskin dalga, 70 ila 200 ms arasındaki dalga yapısıdır. Yavaş dalga, 125 ms'den uzun dalga yapısıdır (Klemm, 1969). Deneysel epilepsi modelleri şematik olarak Şekil 21'de gösterilmiştir.



Şekil 21. Deneysel epilepsi modelleri

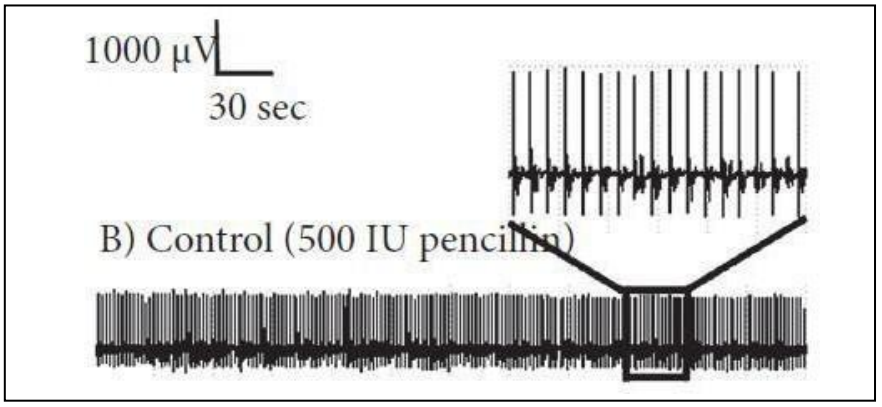
2.7.4.1. Basit Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri

Topikal Konvülsanlar

Basit parsiyel nöbet oluşturmak amacıyla en sık kullanılan topikal ajan penisilindir. Penisilinin konvülsan etkisini ilk kez gözleyen bilim insanları Walker ve Johnson'dur (Walker vd., 1945). Penisilinin intrakortikal olarak uygulanmasından yaklaşık 5 dakika içerisinde epileptik spike'lar oluşmaya başlar (De Deyn, 1992). Epilepsinin beyinde ilerleme şeklini keşfetmek açısından penisilinin topikal olarak uygulanması uygun bir

yöntemdir. Penisilininin beynin dar bir noktasında etkisi çok sınırlı olmaktadır (Noebels ve Pedley, 1977). Bunun sebebi bu sınırlı alandaki nöronların epileptik deşarjın genişlemesini önlemesidir (Prince ve Wilder, 1967). Deney hayvanlarının hipokampus ve korteksine düşük dozda penisilin uygulandığında GABA'nın inhibitör özelliğinin seçici bir şekilde engellendiği, uygulanan dozun yüksek miktarda olduğu durumda ise seçici bir şekilde blokajın olmadığı gözlemlenmiştir (Ayala ve Vasconsetto, 1970).

Basit parsiyel epilepsinin akut modelini meydana getirmek için striknin, bikukullin, kolinerjik ilaçlar ve pikrotoksin de kullanılan kimyasallar arasındadır (Fisher, 1989). Bikukullin'in deneysel epilepsi modelinde kullanımın dışında başka alanlarda kullanımı sınırlıdır. Bikukullin moleküler olarak penisiline benzemektedir (Marangoz ve Karatoy, 1982). Pikrotoksin, Anamirta cocculus ismi verilen bir bitkiden elde edilen bir kimyasaldır. Striknin ise, Strychnos ismi verilen bitkiden elde edilmektedir. Striknin özellikle medulla spinalis seviyesinde glisinin inhibe edici etkisini ortadan kaldırır (De Deyn vd., 1992). Bikukullin, pikrotoksin ve strikninin beyinde oluşturduğu epileptik deşarjlar, GABA reseptörlerinin bloke edilmesi prensibine dayanmaktadır (De Deyn vd., 1992; Fisher, 1989). Deneysel epilepsi modellemesi amacıyla kullanılan strikninin epileptik etkisi antiepileptik ilaçlarla geriye döndürülemez. Diazepam'ın, pikrotoksin ve bikukullin'in epileptik etkilerine karşı antiepileptik etkisi güçlüdür. Fenitoin ve karbamazepin ise bikukullin'in epileptik etkisine karşı antiepileptik etki göstermez. Karbamazepin, pikrotoksin'in neden olduğu epileptik deşarjları güçlü bir şekilde baskılarken aksine fenitoin bu etkileri gösteremez. Valproat ve etosüksimid'in ise pirotoksin ve bikukullin'in oluşturduğu epilepsiye karşı antiepileptik etkileri azdır (De Deyn vd., 1992).



Şekil 22. Kortekse intrakortikal olarak uygulanan 500 IU penisilin ile sıçanda meydana gelen epileptik spike'ların ECoG'daki görünümü (Gündüz'den, 2012).

Akut Elektriksel Uyarı

Bu deney modelinde direkt olarak korteksin elektriksel akımla uyarılmasıyla basit parsiyel nöbet oluşumu meydana gelmektedir. Bu elektrostimülasyon yöntemi belirli periyodlarla uygulandıktan sonra epileptik deşarjlar meydana gelmekte ve başta basit parsiyel nöbet olmak üzere aynı zamanda jeneralize tonik-klonik nöbetlerle de benzerlik göstermektedir (Fisher, 1989).

GABA Kesilmesi

GABA bilindiği üzere beyinde ana inhibitör mekanizmaların başrolü konumundadır. Uzun süreli GABA reseptör aktivasyonuna neden olan alkol, barbitürat gibi kimyasalların kullanımın birden kesilmesi beyinde epileptik deşarjlar oluşmasına sebep olabilir. Maymunlarda yapılan bir çalışmada bir hafta boyunca intrakortikal GABA uygulaması kesildikten sonra maymunlarda epileptik spike'lar ve ekstremite kasılmaları gözlemlenmiştir (Brailowski vd., 1987). Başka bir çalışmada ise sıçanlara intrakortikal olarak, her birine farklı sürelerde GABA çözeltisi uygulanmış ve uygulama aniden kesildikten sonra sıçanlarda epileptik hadiseler uygulama süresi ile doğru orantılı olarak gözlemlenmiştir (Brailowski vd., 1988).

Şimdiye kadar sayılan bu akut modellerin bazı avantajları olduğu kadar dezavantajları da mevcuttur. Örneğin herhangi bir akut modelle oluşturulmuş epilepsiye karşı etkili olan bir kimyasal madde başka bir akut modele karşı etki göstermeyebilir. Akut modelde etkilenen tüm nöronlar toplu bir şekilde elektriksel deşarj gösterirler fakat klinikte bu durum bu şekilde olmamaktadır. Akut modeldeki elektriksel deşarjların keskin bir sınırı olabilir. Deney aşamasında uygulanan anestezik ilaç da beyindeki elektriksel aktiviteye etki edebilmektedir. Akut modelde epileptik aktivite kliniktekine göre daha kısa ve daha şiddetli olmaktadır. Bunlar akut modellerin en büyük dezavantajlarıdır (Fisher, 1989).

2.7.4.2. Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri

Metaller

Kronik modellemede metaller sıklıkla kullanılmaktadır. En sık kullanılan metaller; alüminyum, nikel, kobalt, antimon, kadmiyum, kalay, demir, zirkonyum, çinko, berilyum, tungsten, bizmut, krom, titanyum, molibden ve kurşundur (Kopeloff, 1960; Ribak, 1991). Metallerle oluşturulan epileptik aktivitenin diğer kimyasallara göre üstünlükleri herhangi bir

metabolik aktiviteye katılmamaları, etki sınırlarının dışına çıkmamaları ve yıkıma uğramamalarıdır.

Alüminyum metaller arasında en sık kullanılan modellerden biridir. Özellikle bu modellemede maymunların kullanılması oldukça sık görülmektedir. Bu model insanda gelişen fokal motor epilepsiye benzemektedir (Craig ve Colasanti, 1987; Fisher, 1989; Ribak, 1991). Maymunda kullanılan modelde alüminyum uygulamasından birkaç ay sonra nöbet oluşumu meydana gelmiştir. Nöbet oluşumu ilerleyen süreçlerde ara ara devam etmiştir. İnsanda meydana gelen fokal motor nöbetler, GABA yoluyla inhibisyon yapan nöronların azalması, gliozis gibi birtakım değişikliklerin olması ile maymundaki alüminyum aracılı epilepsiye çok benzemektedir (Craig ve Colasanti, 1987; De Deyn vd., 1992; Fisher, 1989; Ribak, 1991). Alüminyum modeli sıçanlarda denendiğinde sağlıklı sonuçlar elde edilememiştir (Craig ve Colasanti, 1987).

Kobalt modelinin basit parsiyel nöbet oluşturduğu ilk kez fareler üzerinde Kopeloff ile gözlemlenmiştir (Kopeloff, 1960). İlerleyen zamanlarda başka deney hayvanlarında da bu modeller uygulandı (Craig, 1987; De Deyn vd., 1992). Kobalt modelinde de alüminyum modelinde olduğu gibi GABA salgılayan nöronlarda kayıp meydana gelmiştir. İçlerinde kobaltın da bulunduğu bazı metaller, GABA üretiminde enzimatik reaksiyonlara etki ederek GABA üretimini baskılamaktadırlar (De Deyn vd., 1992; Ribak, 1991). Yine de kobalt modeli hem epilepsi oluşturma gücünün düşük olması hem de uzun süreli etkilerinin izlenememesi açısından çok kullanışlı bir model değildir (Ribak, 1991).

Demir modeli ile fokal motor nöbetlerin hem akut hem de kronik süreci tetiklenebilmiştir (Schwartzkroin ve Franck, 1986). Demir modelinde gözlemlenen patolojik değişiklikler özellikle insandaki posttravmatik epilepsi ile benzerlik göstermektedir. Demirin epilepsi oluşturması ile ilgili mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa da hücrelerde oksijen radikalleri oluşturduğu ve bunların da hücre zarına hasar verdiği bilinmektedir (Schwartzkroin ve Franck, 1986; Willmore ve Rubin, 1981). Demir modeli ile epilepsi oluşturulan sıçanlara antioksidan tedavi verildiğinde oluşan epileptik deşarjların azalması oksijen radikallerinin epilepsi oluşumu ile olan ilişkisini desteklemektedir (Willmore ve Rubin, 1981).

Çinko deney hayvanına intraventriküler olarak verildiğinde epileptik nöbetlere neden olmuştur ve altta yatan sebebin hücre zarındaki Na^+-K^+-ATPaz'ın etkilenmesi olduğu ileri sürülmüştür. Tavşan hipokampuna enjekte edilen 10 µL çinko sülfat ile kronik epilepsi

modeli oluşturulmuştur (Pei, 1983). Çinko modeli meydana gelen nöbetler aylarca devam edebilmektedir. Basit parsiyel nöbetler oluşturabildiği gibi kompleks parsiyel nöbet oluşumunu da meydana getirebilmektedir. Çinko modeli ile oluşturulan epilepside serebellum ve hipokampusta yaygın bir nöronal hasar meydana geldiği gözlemlenmiştir (Marangoz ve Genç, 1990). Çinkonun konvülsan etkilerinin mekanizmaları net değildir. Bu konuda birçok teori mevcuttur. Bunlardan bazıları; Na^+-K^+-ATPaz'ın inhibe edilmesi, GABA salgılayan nöronların hasarı, çinkonun nöronların yapısını direkt olarak etkilemesi, hücre zarındaki iyonik dengenin bozulmasına bağlı nöron hücresine su klor iyonu girişi ve hücrenin şişip ölmesi, çinkonun mitokondriyal elektron transport sistemini bozması ve çinkonun eksitatör mekanizmaları tetiklemesidir (Craig ve Colasanti, 1987).

2.7.4.3. Kompleks Parsiyel Epilepsi Modelleri

Kompleks parsiyel nöbetler daha çok limbik yapılardan köken alır. Bu modelleme son zamanlarda önem verilen bir model haline gelmiştir.

Kainik Asit Modeli

Kainik asit modeli oluşturmak için kainik asidin yanı sıra glutamat, aspartat, quisqualat gibi maddeler de kullanılabilir. Kainik asit, kan beyin bariyerini oldukça kolay geçerek epileptik nöbetlere neden olur (Jobe ve Laird, 1987). Meydana gelen epileptik nöbetler günlerce devam edebilir. Kainik asitin neden olduğu epilepside özellikle hipokampusta yaygın nöronal hasar meydana gelmektedir. Bu hasar daha çok hipokampusun CA3 ve CA4 bölgelerinde gözlemlenirken insanda meydana gelen temporal lob epilepsisinde daha çok CA1 bölgesinde hasar oluşmaktadır (Ribak, 1991). Anestezik madde verilmeden amigdalaya kainik asit enjekte edilen sıçanlarda fokal status epileptikusa benzeyen nöbetler gözlenmiştir. Enjekte edilen kainik asidin miktarı arttığında ise nöbetlerin şiddetinde artış, diazepam verildiğinde ise yüksek dozlardaki kainik asidin sebep olduğu hayvan ölümünde azalma olduğu gözlemlenmiştir (Ben-Ari vd., 1979). Barbitürat ve benzodiazepin'ler kainik asit kaynaklı epilepsinin etkinliğini azaltmaktadır (Jobe ve Laird, 1987). Bu antiepileptikler GABA üzerinden inhibitör mekanizmaları tetiklemektedirler. Buradan yola çıkarak kainik asit modelinin GABA sistemiyle bağlantılı olduğunu savunanlar kadar bu teoriyi reddedenler de mevcuttur (Jobe ve Laird, 1987).

Tetanoz Toksini Modeli

Tetanoz toksini ilk defa köpek üzerinde denenerek kronik parsiyel epilepsi gözlemlenmiştir (Carrea ve Lenari, 1962). Tetanoz toksini anaerob bir bakteri olan Clostridium tetani tarafından salgılanan, insanda aşırı kas kasılması ile karakterize ölümcül bir toksindir. Modelin en sık kullanıldığı deney hayvanı sıçandır. Tetanoz uygulamasından sonra saatler içerisinde epileptik nöbetler meydana gelir ve bu nöbetler haftalar boyunca devam eder (Mellanby vd., 1984). Sıçanda nöbetin başladığı ilk zamanlarda kas hareketleri durur, daha sonra hayvanda miyoklonik kasılmalar meydana gelir. Jeneralize tonik klonik nöbetler de meydana gelen hayvanlar mevcuttur. Tetanoz toksininin epilepsi oluşturma mekanizması net olarak bilinmese de glisin ve GABA salgısını inhibe ederek etkisini gösterdiği düşünülmektedir.

Tutuşma Modeli

Bu model kompleks parsiyel nöbet oluşturmada sıkça kullanılan bir modeldir. Başta limbik lob olmak üzere beynin birçok alanlarına uygulanan kimyasal veya elektriksel tetikleyiciler elektrofizyolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bu tetikleyicilerin uygulanma süresi birkaç dakika ile birkaç gün arasında değişebilir. Tetikleyicilerin uygulandıkça uygulama şiddeti düşse bile nöbeti tetikleme gücü artmaktadır. Tetikleme modelinin keşfedilmesi 1958'de gerçekleşmiştir (Alanso-DeFlorida ve Delgado, 1958).

Elektrik uyarısıyla tetiklenen tutuşma modelinde deney hayvanının beyindeki ilgili uyarılacak bölgesine elektrotların implantasyonu yapılır. Uyarılar gün içinde belli aralıklarla uygulanır. Uyarının şiddetini belirlemek için uyarının düşük düzeylerde başlanması önerilmektedir. Deşarj oluşturan en düşük uyarı bundan sonra uygulanacak olan uyarılar için eşik değerdir. Daha sonra uygulanan bazı tekniklerle beynin bulbus olfaktoryus, hipokampus ve amigdala gibi bölgelerinde tutuşma modeli oluşturulmaktadır (Sato vd., 1990). Tutuşma modeli tamamlanmış olan bir deney hayvanının beyninde bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Nöronlarda çekirdek düzeyinde değişimler olmaktadır. Sinaps yapısında eksitatör yönde gelişim gözlemlenir. Tutuşma meydana geldiğinde hücrenin klor iyonu geçirgenliği azalmaktadır (Sato vd., 1990).

Beyin Dilimleri Modeli

Beyin dilimleri modelinde en sık kullanılan yöntem in vitro hipokampus dilimlemesidir. Kompleks parsiyel epilepsi oluşumunda hipokampus önemli bir yere

sahiptir. Bu yöntemin avantajları; anestezik maddeye ihtiyaç duyulmaması, hipokampusun stabil pozisyonundan dolayı kayıtların daha rahat alınabilmesi ve özellikle nöronal bağlantıların ve sinaptik değişikliklerin çok rahat incelenebilmesidir. Bu yöntemin dezavantajları ise; alınmış olan dilimlerde doku hasarı oluşabilmesi ve hipokampusun beynin başka bölgeleriyle kurduğu nöronal devrelerin incelenememesidir (Fisher, 1989).

2.7.4.4. Jeneralize Absans Epilepsi Modelleri

Jeneralize absans nöbetlerinde şuur çok kısa süreliğine kesintiye uğramaktadır ve EEG'de diken-dalga aktiviteleri gözlenmektedir. Bu modeli tam olarak oluşturmak zor olsa da bazı yöntemler geliştirilmiştir (Fisher, 1989). Bunlardan ilki talamusun uyarılmasıdır. Anestezi uygulanmadan talamusun doğrudan uyarılması ile absans nöbetleri oluşturulmaktadır (Hunter ve Jasper, 1949).

Sistemik Penisilin Modeli

Penisilinin yüksek dozda sistemik olarak deney hayvanına verilmesiyle epileptik nöbetler oluşturulmaktadır (Prince ve Farrel, 1969). Kediye sistemik olarak uygulanan penisilin yaklaşık bir saat içerisinde EEG'de diken-dalga aktiviteleri oluşturmuş ve bu epileptik spike'ların oluşumunu saatlerce devam ettirmiştir (Schwartzkroin ve Wheal, 1984). Penisilinin bu etkisini GABA aktivitesini bozarak gösterdiği düşünülmektedir. Bundan başka penisilinin sinaptik aralığa glutamat ve asetilkolin salgılayarak ve ekstraselüler alanda kalsiyum iyonlarını artırarak da epilepsiyi tetiklediği düşünülmektedir (Jobe ve Laird, 1987). Sistemik epilepsi modelinde epileptik deşarjları önleyen antiepileptik ilaçlar, insanda jeneralize absans nöbetlerde kullanılan antiepileptik ilaçlarla benzerlik göstermektedir. Buna örnek olarak etosüksimid ve valproat verilebilir. Ayrıca bu model ve jeneralize absans nöbetlerinin EEG bulguları da birbirine oldukça benzemektedir (Gloor ve Fariello, 1988).

2.7.4.5. Jeneralize Tonik-Klonik Epilepsi Modelleri

Diğer ismi grand mal epilepsi olan bu nöbetlerin EEG bulgusunda ritmik deşarjlar gözlenmektedir. Kimi zaman bu ritmik deşarjların öncesinde diken-dalga aktivitesi ve miyoklonik kasılmalar görülebilir (Gloor ve Fariello, 1988).

Genetik Modeller

Bazı deney hayvanlarında genetik olarak epilepsiye yatkınlık gözlenebilir. Nöbetler spontan olarak gerçekleştiği için dışarıdan başka müdahaleye gerek yoktur. Genetik modellemede birçok yöntem şu anda kullanılmaktadır.

Işığa duyarlı babun modeli, insanda vizüel yolla tetiklenen epilepsi ile özdeşleştirilmektedir. Bazı insanlarda bu tetiklenme ile epilepsiye yatkınlık vardır. EEG'de düşük frekanslı diken-dalga ve ritmik deşarjlar gözlenir. Papio papio olarak isimlendirilen bir babun türünde gözlemlenen ışığa duyarlı epilepsi insanda gözlenen ışığa duyarlı epilepsiye elektrofizyolojik olarak çok benzemektedir (Meldrum ve Wilkins, 1984).

Farelerde yüksek ses kullanarak oluşturulan epilepsi modelinde genetik olarak yatkın farelerden faydalanılır. Özellikle DBA/2J türü mutant farelerde henüz bir aylıkken sese yanıt olarak epileptik aktiviteler gözlemlenir ve fareler büyüdükçe bu yanıt azalır (Seyfried ve Glaser, 1985). Bu modellemenin insanda karşılığı yoktur. Ancak bu model ile epilepsinin genetik olarak altta yatan sebepleri detaylı olarak incelenebilir.

Epileptik fare modelinde kullanılan farelerin vestibüler sisteminin uyarılması epileptik nöbetlere zemin hazırlar. Bu fareler iki aylıkken nöbetler gelişmeye başlar. İlerleyen zamanlarda nöbet oluşumu daha kolay bir hale gelir. Bu nöbetler hipokampustan kaynaklandığı için temporal lob epilepsisine benzemektedir (Suzuki, 1976).

Genetik bakımdan epilepsiye yatkın sıçanlar (GEMS) modellemesi iyi çalışılmış bir modellemedir. İlk başlarda bu sıçanların yalnız sese bağlı olarak epilepsiye yatkın oldukları düşünülüyordu. Daha sonraları pentilentetrazol, hipertermi, elektroşok gibi uyaranlarla da bu hayvanlarda epilepsinin rahatlıkla tetiklendiği gözlemlenmiştir. GEMS'lerde beynin bazı alanlarında serotonin ve noradrenalin seviyesinde düşüş, talamusta asetilkolin seviyesinde yükseliş görülmektedir. Diğer yandan beynin bazı alanlarında GABA etkinliği de azalmaktadır (Fisher, 1989; Ribak, 1991).

Maksimal Elektroşok Modeli

Bu model, epilepsi çalışmalarında en çok kullanılan ve en eski modellerden biridir ve birçok deney hayvanında kullanılabilir. Akım ve voltajın sabit olduğu bir elektrik akımı deney hayvanının kornea ve kulak bölgesinden uygulanır. Bu elektrik akımı ilk başta eşik değeri belirlemek adına düşük tutulmalıdır. Zamanla nöbet belirene kadar akımın şiddeti artırılır. Nöbetin en önemli göstergesi tipik EEG bulguları ve yüz bölgesinde klonusun gözlenmesidir. Gözlemlenen nöbetten sonra akım şiddetinin giderek artırılması ile submaksimal nöbetler gözlenir. Akım şiddeti daha da artırıldığında gözlenen nöbetin şiddeti ve görünümü değişmediği takdirde maksimal nöbetten bahsedilebilir ve bu noktadan sonra verilecek olan daha yüksek akımlara supramaksimal akımlar denir (Domer, 1971).

Kimyasal Konvülsanlar

Direkt olarak sisteme verilip deney hayvanında epileptik nöbetler oluşturan birçok kimyasal ajan mevcuttur. Pentilentetrazol (PTZ) bu ajanlardan en bilinenlerden biridir. PTZ verilen hayvanda ilk olarak miyoklonik kasılmalar gözlenir. Ardından jeneralize tonik-klonik nöbetlere dönmektedir. EEG'de izlenen diken-dalga aktivitesi çok yoğundur (Straw ve Mitchell, 1967). PTZ'nin sistemik olarak uygulanmasının ardından retiküler formasyon ve korteks nöronlarını etki atına aldığı gözlenmiştir (Mirski ve Ferrendelli, 1987).

2.8. Elektrokortikografi (ECoG) ve Elektroensefalografi (EEG)

ECoG deneysel epilepsi modellerinin elektrofizyolojik kısmında sıklıkla başvurulan bir yöntemdir. Aneztezi altında olan hayvanlarda direkt olarak serebral korteks üzerinden kayıt alınır. Kayıt alınan elektrot genellikle gümüş bir elektrottur. ECoG kaydı alınırken beyindeki dalgaların senkronizasyonu baz alınmaktadır. Kayıt alınan nöronların oluşturduğu EPSP'ler ECoG'da elde edilen dalgaların negatif tarafını, İPSP'ler ise pozitif tarafını meydana getirmektedir. ECoG'da meydana gelen deşarjlar nöronların senkronize potansiyeller ürettiklerini düşündürür (Creutzfeldt vd., 1966).

EEG kafadaki saçlı deri üzerine bağlanan elektrotlar vasıtasıyla beyindeki elektriksel potansiyellerin kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. ECoG'da olduğu gibi kaydedici elektrotların direkt olarak serebral korteks ile teması yoktur. Bu noktada ECoG EEG'ye göre daha güvenilir ve temiz bir kayıt almak adına daha avantajlı bir konumdadır.

Gözlemlenen epileptik nöbetlerin türüne göre EEG'de izlenen dalgalar farklılık gösterebilmektedir. Absans nöbetlerde bir saniye içerisinde üç ila dört adet diken-dalga aktivitesi gözlenebilir. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ise diken-dalga aktivitesi gözlenmemektedir. Epileptik nöbetin başlangıcında EEG'de henüz amplitüdü düşük olan deşarjlara rastlanır (Lüders ve Lesser, 1987). Nöbet geçirildiği sürece amplitüd olarak büyüyen spike yapısındaki aktiviteler nöbet sona erdikten sonra yerini nöbet öncesi görülen bazal aktiviteden daha düşük dalgalara bırakır.

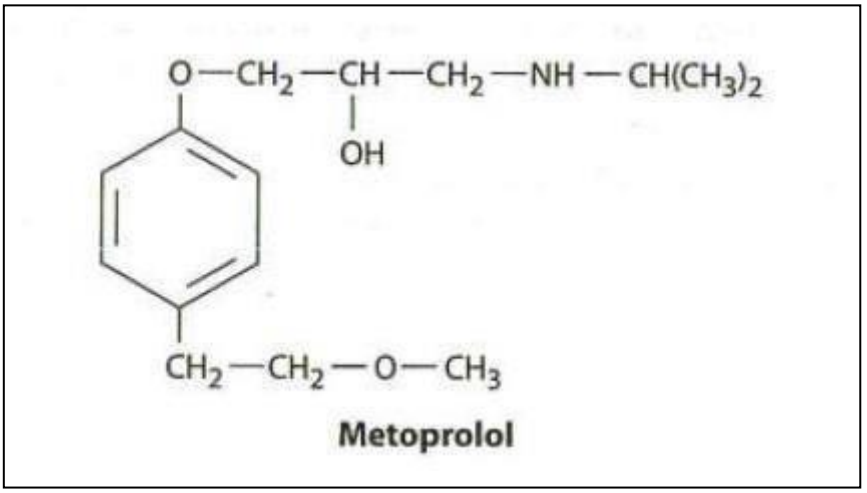
Nöbet kelimesinin başka bir anlamı da iktustur. Bundan dolayı nöbet geçirildikten sonraki döneme postiktal dönem denir. İnteriktal kelimesi ise nöbetler arası zamanı ifade eder. İnteriktal dönemde EEG hem normal olabilir hem de kişinin hareketlerine yansımayacak kadar düşük seviyede deşarjlar izlenebilir. Bu dönemdeki deşarjlar epilepsinin beyinde nereden kaynaklandığı hakkında fikir verebilir (Fisher, 1989). Deneysel

modellerde elde edilen EEG kayıtları genellikle interiktal dönemdekiyle benzeşmektedir. Yine de epilepsi tanısının sadece EEG kayıtlarından ibaret olmadığını, kişinin kliniği ile desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca EEG kayıtlarının normal olması her zaman epilepsiyi ekarte ettirmez (Fisher, 1989; Lüders ve Lesser, 1987).

2.9. Metoprolol

Metoprolol klinik olarak ilk kez 1974 yılında hipertansiyon tedavisi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraki süreçlerde aritmi de dahil olmak üzere birçok tedavi sürecinde metoprolol kullanılmaya başlanmıştır (Koch-Weser, 1979).

Metoprolol tartarat moleküler olarak 1-izopropilamino-3- {p-(2-metoksietil)-fenoksi-2-propanol} dekstro tartarattır. Kristal toz şeklinde, beyaz renkli, kokusuzdur. Çözünürlüğü su içerisinde çok yüksektir fakat alkol, aseton ve eterde az veya hiç yoktur. Su ile % 10 oranında çözüldüğünde ph'ı 6 ila 7 arasında seyreder. PKa'sı 9.6, zayıf bazik özellikte ve yağ içerisinde çözünebilir. Saklandığı ortamın hava ile temas etmemesi, ışığın ulaşmaması ve soğuk olması korunumu açısından önemlidir (Dale, 1982).



Şekil 23. Metoprolol'ün moleküler yapısı

Metoprolol oral olarak kullanılabilir ve oral olarak alındıktan sonra tamamı emilir. Sindirim sisteminin neredeyse her bölgesinden 1. derece kinetiği ile emilime uğrayabilir. Oral olarak alınan metoprolol'ün yarısından çoğu duodenum üzerinden emilimi gerçekleştirilirken mide üzerinden emilimi çok azdır (Jobin, 1985). Oral olarak alınmasından yaklaşık 90 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmış olur (Weiner, 1985).

Metoprolol'ün kanda plazma proteinlerine bağlanarak taşınması çok az orandadır. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 5-6 litre/kg arasındadır. Kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer. Buna ek olarak gebelerde plasentaya da geçebilmektedir.

Metoprolol'ün oral kullanımında, emiliminden sonra karaciğerde metabolize olur. Bu sebepten ötürü oral biyoyararlanımı % 50'den azdır. Metoprolol'ün farmakolojik yarı ömrü eliminasyon yarı ömründen daha uzundur (Regardh, 1980). Hastadan hastaya biyoyararlanım ve eliminasyon yarı ömrü farklılık gösterebileceği için hastaya verilecek olan dozun iyi ayarlanması gerekir. Metoprolol'ün o-dimetil metoprolol ve α-hidroksimetil metoprolol iki metaboliti vardır ve bunlar $beta_1$ reseptörlerini bloke edebilirler. Buna rağmen ana bileşiklerine kıyasla plazma konsantrasyonundaki düşüklük ve etkilerinin zayıf olmasından kaynaklı beta reseptör blokajları çok zayıftır (Johnsson vd., 1980).

Metoprolol'ün vücuttan uzaklaştırılması karaciğerde metabolize olup inaktif metabolitlerin atılması şeklinde olmaktadır. Bu atılımın çok büyük bir kısmı idrar atılımı ile olmaktadır (Craig ve Stirzel, 1986). Yaş faktörü metoprolol'ün vücuttaki metabolizmasını çok fazla etkilememektedir. Genetik farklılıklara bağlı olarak metoprolol metabolizması çok fazla değişikliğe uğrayabilmektedir (Lennard vd., 1982).

Metoprolol'ün $beta_1$ reseptörlere bağlanma özelliği $beta_2$ reseptörlere bağlanma özelliğinden 20 kat daha fazladır. Bu sebepten ötürü metoprolol'ün $beta_2$ reseptörlere bağlanma özelliği görmezden gelinebilir ve metoprolol'a selektif beta bloker ismi verilebilir. Ya da kardiyoselektif beta bloker ismini alabilir. $Beta_2$ reseptör blokajı akciğerin obstrüktif bozukluklarında mevcut klinik durumu kötüleştirdiği için sadece $beta_1$ reseptör blokajı yapan metoprolol gibi kardiyoselektif beta blokerler hem kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hem de kardiyak hastalıklarda tedavi olarak verilebilir. Gün içerisinde 100 mg'dan az kullanılan dozlarda metoprolol $beta_2$ reseptör blokajı yapmaz (Brogden vd., 1977; Johnsson vd., 1975). Bunun diğer bir avantajı da metoprolol'ün arteriyoller üzerinde bulunan $beta_2$ reseptörlere etki etmeyeceği için periferik dirençte değişikliklere yol açmamasıdır.

Metoprolol hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. İlk olarak sistolik kan basıncında azalmalar meydana getirir. Diyastolik kan basıncında düşüş meydana gelmesi için yaklaşık bir aylık zamana ihtiyaç vardır. Metoprolol tüm bu antihipertansif etkilerini, kalpte negatif inotrop özellik göstererek, renin salgılanmasını azaltarak ve santral sinir sistemi aracılığıyla sempatik deşarjı azaltarak göstermektedir (Fouad, 1982; Wikstrand, 1983). Bununla birlikte metoprolol iskemik kalp hastalıkları tedavisinde sistolik kan basıncı

çok düşük olmadığı sürece kullanılabilir. İskemik kalp hastalıklarında kalbin herhangi bir bölgesinde oksijen ile beslenme bozukluğu meydana gelmektedir. Kalp daha güçlü ve daha hızlı kasıldığında hasarlı kalp dokusunun bu oksijen ile beslenme ihtiyacı daha da artmaktadır. Metoprolol ise bu döngüyü kırarak hasarlı dokunun oksijen ihtiyacını azaltmaktadır (Hendry, 1981). Bunun dışında miyokardiyal infarktüste kardiyoprotektif (kalp koruyucu) özelliği olduğu da bildirilmektedir (Aminoff vd., 2021). Sağlıklı insanlarda metoprolol'ün bronş düz kası üzerine etkisi yoktur. Yine de astım ve KOAH gibi hastalıkları olan kişilerde yüksek doz metoprolol kullanımı bronşiyal spazma neden olabilir. Bu nedenle bu tür ek hastalıkları olan kişilerin metoprolol kullanımında dikkat etmesi gerekir (Greefhorst ve Herwaarden, 1982). Metoprolol diğer selektif olmayan beta blokerlere göre glikoz metabolizmasını çok fazla etkilemez (Ferlito vd., 1983). Metoprolol bazı çalışmalarda hipertansif hastalarda plazma renin konsantrasyonunu azalmıştır. Her ne kadar renin üzerinde böyle bir etkiye sahip olsa da bu etkinin sınırlı olduğu konusunda bir düşünce hakimdir (Hansson vd., 1983; Sonkodi vd., 1982).

Esansiyel tremora sahip hastalarda bu hastalığın en büyük tetikleyicilerinden biri olan stres ile hastalarda tremorda artışlar gözlenir. Bazı çalışmalarda metoprolol'ün hem bu grup hastalarda tremoru hem de stres ile tetiklenen tremoru azalttığı bildirilmiştir. Hatta stres ile tetiklenen tremoru daha fazla azalttığı tespit edilmiştir. Bu etkiler çok uzun süre gözlenebilecek etkiler değildir. Metoprolol'ün zaman içerisinde plazma konsantrasyonunun azalmasına bağlı etki de azalacaktır (Gengo vd., 1986).

Metoprolol yan etki profili açısından çok ciddi yan etkilere sahip olmadığı için klinik olarak çok sık tercih edilmektedir. En sık görülen yan etkiler; uykusuzluk, kusma bulantı, yorgunluk, bradikardi, baş dönmesi, cilt döküntüleri ve ishaldir. Bu yan etkiler metoprolol tedavi sürecinin başlangıcında daha çok görülmektedir (Webster, 1985). Diyabet ve obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde metoprolol diğer selektif olmayan beta blokerlere göre daha güvenli olmasına rağmen yüksek dozlarda bu hasta grubunu etkileyebileceği için dikkatli kullanılmalıdır (Gengo vd., 1987). Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda metoprolol kullanılmasına rağmen hastanın hipotansif ve bradikardik olmamasına, hastada atriyo-ventriküler blok ve ileri seviye dekompanse kalp yetmezliği görülmemesine dikkat edilmelidir (Baird vd., 1984).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2021/01 no'lu kararıyla başlanmıştır. Deneyde, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından temin edilen 300-430 gram ağırlığında, 12-16 haftalık, 14 adet erkek Sprague-Dawley cinsi sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları, temin edinilen merkezde, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde, 22 °C sıcaklıkta, besin ve su alım kısıtlaması olmadan yetiştirilmiştir. Deneyde kullanılacak olan hayvanlar deneyden 1 hafta önce Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarına nakledildi. Deneysel çalışma tümüyle nakledilen laboratuvar ortamında gerçekleşmiştir.

3.2. Kullanılan Malzemeler

Stereotaksik Tespit Ünitesi: Stereotaxic Frame (World Precision Instruments Ltd., Stevenage, United Kingdom)

Powerlab Veri Kayıt ve Analiz Sistemi: PowerLab 26T (ADInstruments Pty Ltd., Australia)

Mikrotur Cihazı: Micro Motor Handpiece Set Strong 210 (Saeshin Precision Co. Ltd., Korea)

Elektrokoter Cihazı: EK 601 Mono-Bipolar Elektrokoter (LCS Laboratuvar Cihazları Sanayi ve Tic. Ltd. Şti., Türkiye)

Mikroenjektör: 10 µL Microliter Syringe Model 701 RN (Hamilton Company, USA)

Elektrikli Isıtıcı Battaniye: Homeothermic Blanket Monitoring System 50-7223 F Blanket (Harvard Apparatus, USA)



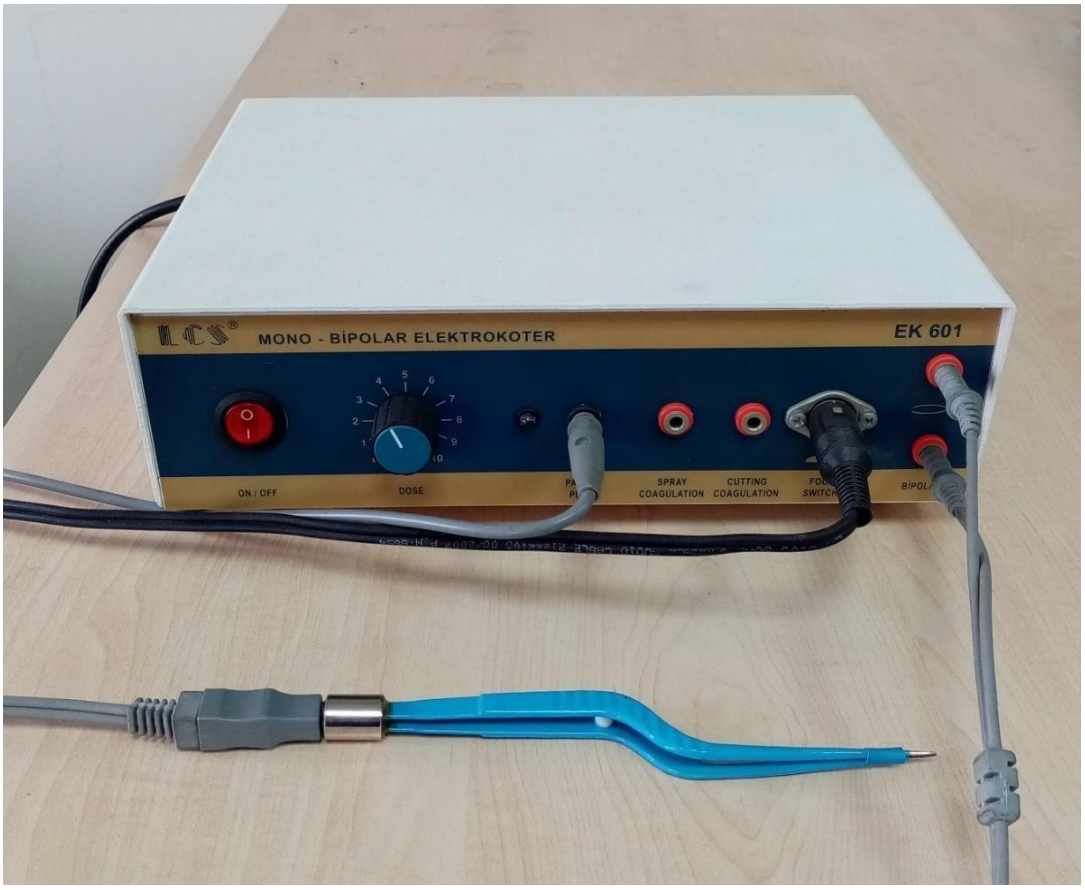
Resim 1. Stereotaksik Tespit Ünitesi



Resim 2. Powerlab Veri Kayıt ve Analiz Sistemi



Resim 3. Mikrotur Cihazı



Resim 4. Elektrokoter Cihazı



Resim 5. Mikroenjektör



Resim 6. Elektrikli Isıtıcı Battaniye

3.3. Kimyasal Maddeler ve Uygulama Şekilleri

Üretan: Deney hayvanlarında uzun süreli elektrofizyolojik kayıt almak için uzun süreli anestezi oluşturmak gerekir. Üretan bu noktada uygulanabilecek anestezik madde konumundadır. Moleküler formülü $NH_2CO_2C_2H_5$ ve moleküler ağırlığı 89.09 g/moldur.

Üretanın 1 gramı 4 cc distile su içerisinde çözüldü. Elde edilen çözelti 1.25 g/kg dozda deney hayvanına cerrahi işlem öncesinde intraperitonal (i.p.) yol ile uygulandı (Aygun, 2019).

Penisilin G Potasyum: Deney hayvanlarında epileptiform aktivite oluşturmak için kullanılan penisilinin moleküler formülü $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ ve moleküler ağırlığı 372.48 g/moldur.

Toz halindeki penisilinden 67 mg tartılıp 0.5 cc distile su içerisinde çözüldü. Elde edilen çözeltiden 2.5 µL hacminde 500 IU penisilin deney hayvanına intrakortikal (i.c.) yol ile uygulandı (Kurt ve Aygun, 2021).

Metoprolol Tartarat: Moleküler formülü $C_{30}H_{50}N_2O_6C_4H_6O_6$ olan ve moleküler ağırlığı 684.81 g/moldur.

Toz halindeki metoprolol tartarattan her bir deney hayvanı için 50 mg/kg doz tartılıp 0.5 cc distile su içerisinde çözüldü. Elde edilen çözeltinin tamamı deney hayvanına intraperitonal (i.p.) yol ile uygulandı (Hassan vd., 2020).

Çalışmada kullanılan metoprolol tartarat Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir. Deney anına kadar -18 °C sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

3.4. Deney Grupları

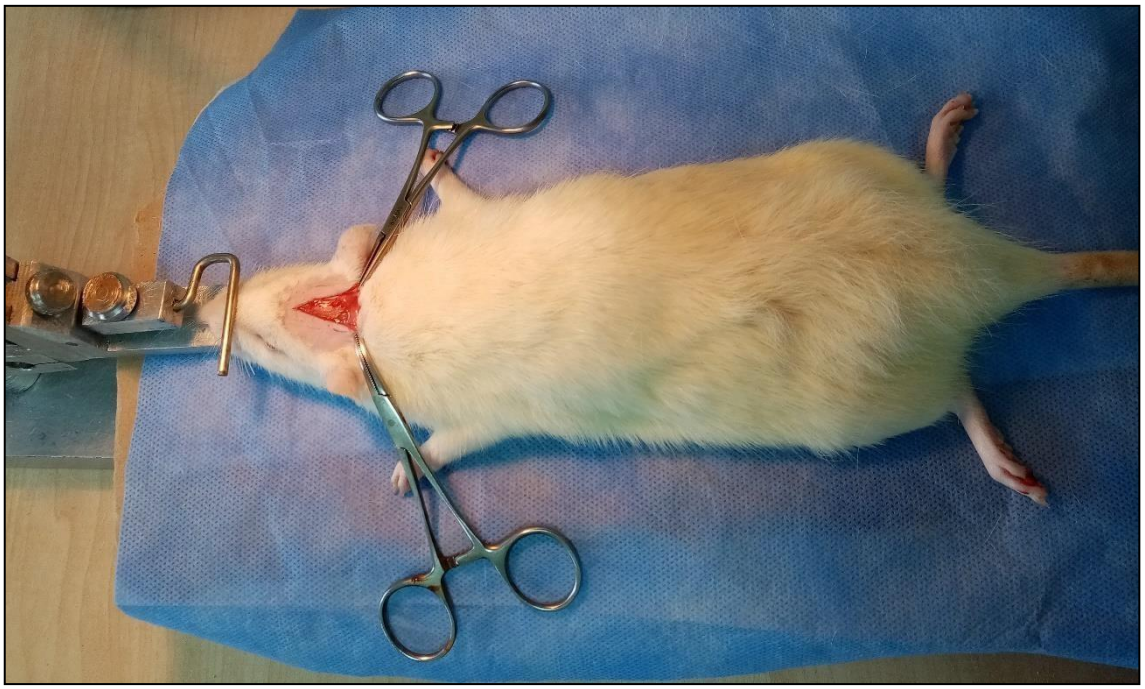
Deneyde biri SHAM grubu diğeri Tedavi grubu olmak üzere iki deney grubu oluşturuldu. Her grupta 7 deney hayvanı olacak şekilde toplamda 14 deney hayvanı kullanıldı.

SHAM Grubu: Grupta bulunan her bir deney hayvanına cerrahi işlem öncesinde 1.25 g/kg dozda üretan verilerek birkaç dakika içerisinde anestezi oluşturuldu. Cerrahi işlem sonrasında deney hayvanına ECoG kaydı alındığı esnada 2.5 µL hacminde 500 IU penisilin intrakortikal (i.c.) yol ile uygulandı. Son olarak yine ECoG kaydı devam ederken deney hayvanına 0.5 mL hacimde salin solüsyonu (% 0.9'luk SF) intraperitonal olarak uygulandı ve 240 dakika boyunca ECoG kaydı alındı.

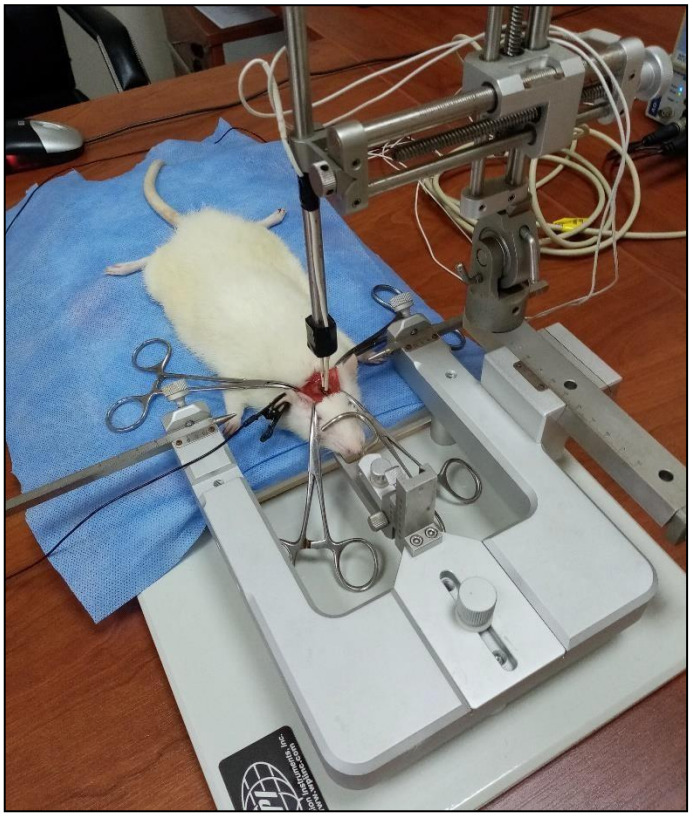
Tedavi Grubu: Grupta bulunan her bir deney hayvanına cerrahi işlem öncesinde 1.25 g/kg dozda üretan verilerek birkaç dakika içerisinde anestezi oluşturuldu. Cerrahi işlem sonrasında deney hayvanına ECoG kaydı alındığı esnada 2.5 µL hacminde 500 IU penisilin intrakortikal (i.c.) yol ile uygulandı. Son olarak yine ECoG kaydı devam ederken deney hayvanına 0.5 mL hacimde 50 mg/kg dozda metoprolol tartarat intraperitonal olarak uygulandı ve 240 dakika boyunca ECoG kaydı alındı.

3.5. Anestezi ve Cerrahi İşlemler

Deneyde kullanılacak olan hayvanlar deneyden 1 hafta önce Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına nakledildi. Deneyden 24 saat öncesine kadar aç bırakılan hayvanlara deney öncesi hazırlanmış olan üretan çözeltisi uygun dozlarda i.p. olarak uygulandı. Birkaç dakika içerisinde anestezi etkisi altına giren deney hayvanlarının kafa kısmının en üst bölgelerindeki tüyler tıraş edildi. Tıraş edilen her bir sıçan operasyon masasına sabitlenmiş bir şekilde alındı. Sıçanın baş bölgesi bir bistüri yardımı ile rostro-kaudal olarak yaklaşık 3 cm kadar açıldı. İz düşüm olarak sol kortekse denk gelen bölgedeki yumuşak doku temizlendi ve ardından mikrotur cihazı ile hassas bir şekilde o bölgedeki kafatası kemiği ortadan kaldırıldı. Bu işlem sırasında kafatasında sürtünmeye bağlı olarak meydana gelen ısınmanın sıçanın beyin dokusuna zarar vermemesi adına işlem yapılan bölgeye ıslak tampon ile ara ara müdahalede bulunuldu. Kemik doku tamamen temizlendikten sonra görünürdeki dura mater zarı çok hassas bir şekilde kortikal dokuya zarar vermeden kaldırıldı. Tüm bu cerrahi süreçte kanama meydana gelmesi durumunda tampon ve elektrokoter kullanıldı.



Resim 7. Sıçanın kafa derisinin bistüri ile açılması

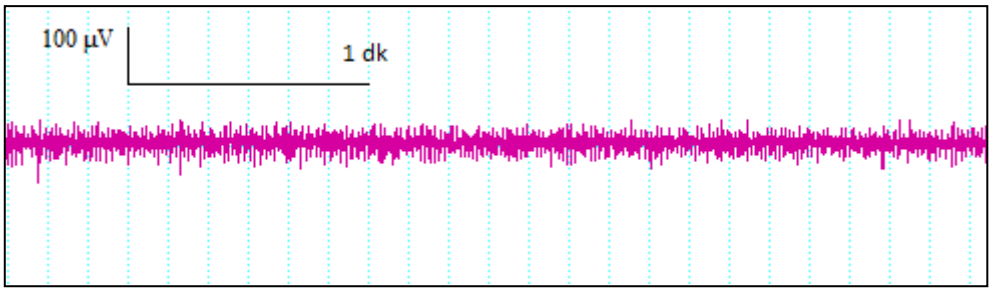


Resim 8. Sıçanın stereotaksik tespit ünitesine sabitlenmesi ve kayıt elektrotlarının yerleştirilmesi

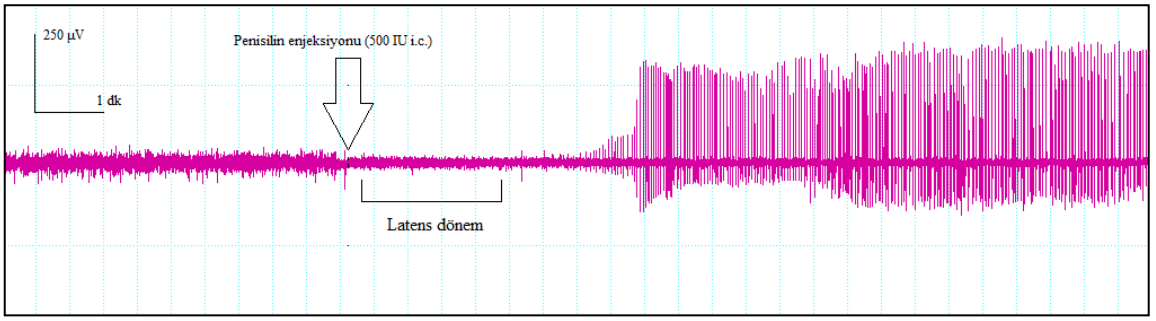
3.6. Elektrofizyolojik Kayıtlar ve Değerlendirilmesi

Her bir sıçan, cerrahi sürecin sonunda korteksi ortaya çıkarıldıktan sonra stereotaksik cihaza sabitlendi. Homeotermik Blanked System (Isıtıcılı battaniye) hayvanın alt kısmına yerleştirilerek vücut ısısı operasyon ve kayıtlar boyunca sabit tutuldu. Sıçanın beyin dokusu üzerine + ve – iki adet elektrot ve sağ kulağına ise bir adet toprak elektrot bağlandı. Beyin dokusu üzerine bağlanan elektrotlardan pozitif olanı bregmanın 1 mm anterior, sagital süturun 2 mm lateral; negatif olanı ise bregmanın 5 mm posterior, sagital süturun 2 mm lateral kısmına yerleştirilmiştir. Cerrahi aletler (portegü ve ekartörler) yardımıyla sıçanın kafa bölgesinde sıvı vazelin ile bir havuz oluşturularak hem beyin dokusunun sıcaklık ve sıvı dengesinin korunumu hem de kayıtların mümkün olduğunca daha az artefakt ile alınması amaçlanmıştır. Sıçandan alınan kayıtlar izole biyoamplifikatör ile yükseltilerek PowerLab veri kayıt ve analiz sistemine aktarıldı. PowerLab ile elde edilen elektriksel aktiviteler sayısal verilere dönüştürülerek bilgisayara aktarıldı. Tüm kayıtlar deney sonrası değerlendirilmek üzere LabChart 7 programı ile görüntülenerek kaydedildi. Sıçandan alınan

ilk ECoG kayıtlarının artefaktsız bazal aktivite kaydı olduğu teyit edildikten sonra kayıt başlatılmıştır. 5 dakika süre ile bazal aktivite kaydı izlendikten sonra sıçanın bregma noktasından 3 mm lateral, 2 mm posterior ve 1 mm ventraline, mikroenjektör vasıtasıyla 2.5 µL i.c. penisilin uygulanmıştır. Penisilin enjeksiyonunu takiben 1-2 dakika içerisinde beyin dalgalarında önce bir inhibisyon gözlenmiş ve bunu takip eden 5-10 dakika içerisinde diken-dalga aktivitesi belirmeye başlamıştır. Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra epileptik spike'ların kararlı hale geldiği gözlenmiş ve bu esnada SHAM grubuna intraperitonal yolla 0.5 mL hacimde salin (% 0.9'luk SF) ve Tedavi grubuna intraperitonal yolla 0.5 mL hacimde 50 mg/kg dozda metoprolol enjeksiyonu yapılmıştır. Her bir sıçandan toplamda 240 dakika boyunca kayıt alınmıştır.



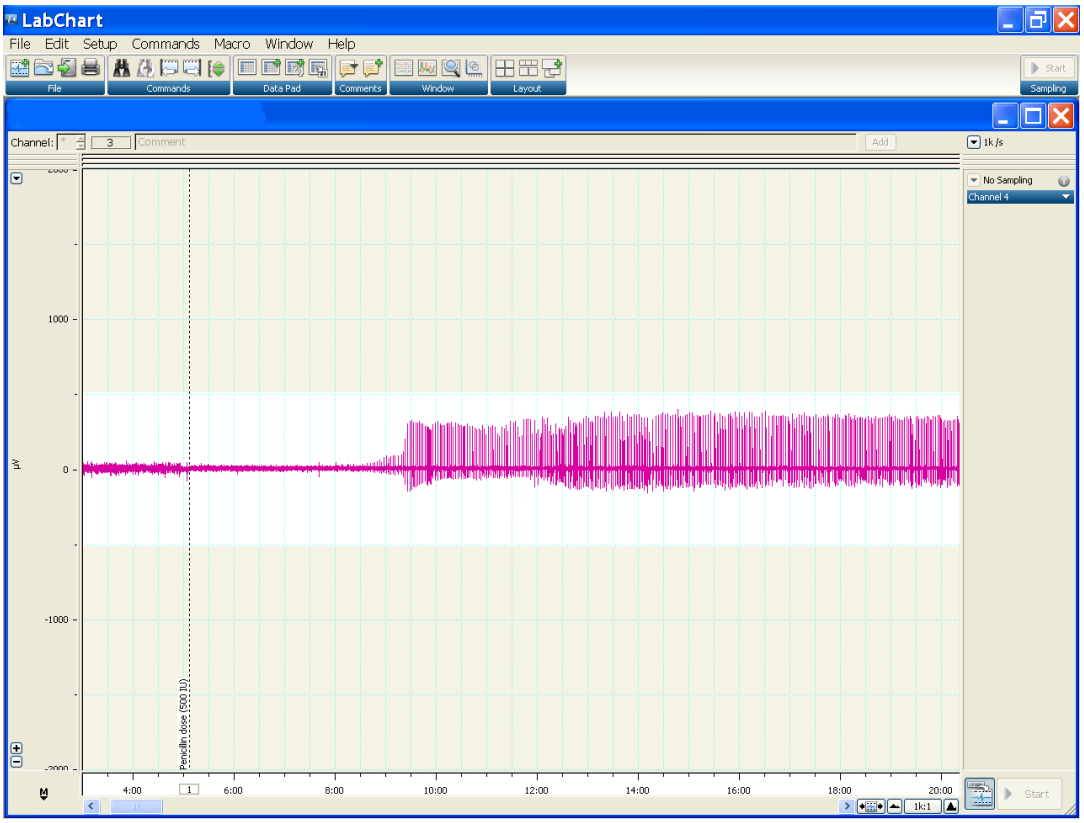
Şekil 24. Sıçandan alınan ECoG kaydındaki bazal aktivite



Şekil 25. Penisilin enjeksiyonu (500 IU i.c.) sonrası kısa bir latens dönemi ve ardından diken-dalga aktivitesinin başlaması

Verilerin değerlendirilmesi epileptik spike'ların frekans ve amplitüdleri üzerinden yapılmıştır. Penisilin enjeksiyonundan 20 dakika sonra, intraperitonal salin ve ilaç uygulamasından 10 dakika önce diken-dalga aktivitesinin belirginleşmesi üzerine her iki grup için de bu dakikadan itibaren alınan kayıtlar 10'ar dakika aralıklarla değerlendirilmiştir.

Her 10 dakikalık periyodlarda ortalama frekans spike/dk ile, ortalama amplitüd ise µV ile hesaplanmış ve istatistiksel analize dahil edilmiştir.



Şekil 26. ECoG kaydının bilgisayar monitöründen görünümü

3.7. İstatistiksel Analiz

Kaydedilen veriler 10'ar dakikalık periyodlarda ortalama frekans ve amplitüd değerleri olarak hesaplandıktan sonra SPSS 18 yazılımı ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Bağımsız iki grubun ortalama değerleri arasındaki fark araştırılırken, gruplar Shapiro-Wilk Testine göre normal dağılım gösteriyorsa Independent-Samples t-test, normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Değerlendirilen tüm veriler ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

İlk olarak iki bağımsız grup olan SHAM ve Tedavi grubu, 10'ar dakikalık periyodlardaki ortalama spike frekansı ve amplitüd değerlerine göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Karşılaştırma yapılırken normal dağılım göstermeyen bazı ortalama amplitüd değerleri için Mann-Whitney U Testi, normal dağılım gösteren bazı ortalama amplitüd değerleri ve tüm ortalama frekans değerleri için Independent-Samples t-testi kullanılmıştır. Değerlendirilen tüm veriler ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.

10'ar dakikalık periyodlarla ölçülen amplitüd değerlerine ait parametreler ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. SHAM grubunda zaman ilerledikçe ortalama amplitüd değerlerinde düşme meydana gelmiştir. Tedavi grubunda ise zaman ilerledikçe ortalama amplitüd değerlerinde çok az miktarda düşüşler ve artışlar gözlenmiştir. SHAM grubunun tüm kayıt boyunca ortalama amplitüd değeri 179.9±7.7 μV, Tedavi grubunun ise 128.8±10.0 μV olarak hesaplanmıştır. SHAM ve Tedavi grubu ortalama amplitüd değerleri bakımından 10'ar dakikalık periyodlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($p>0.05$).

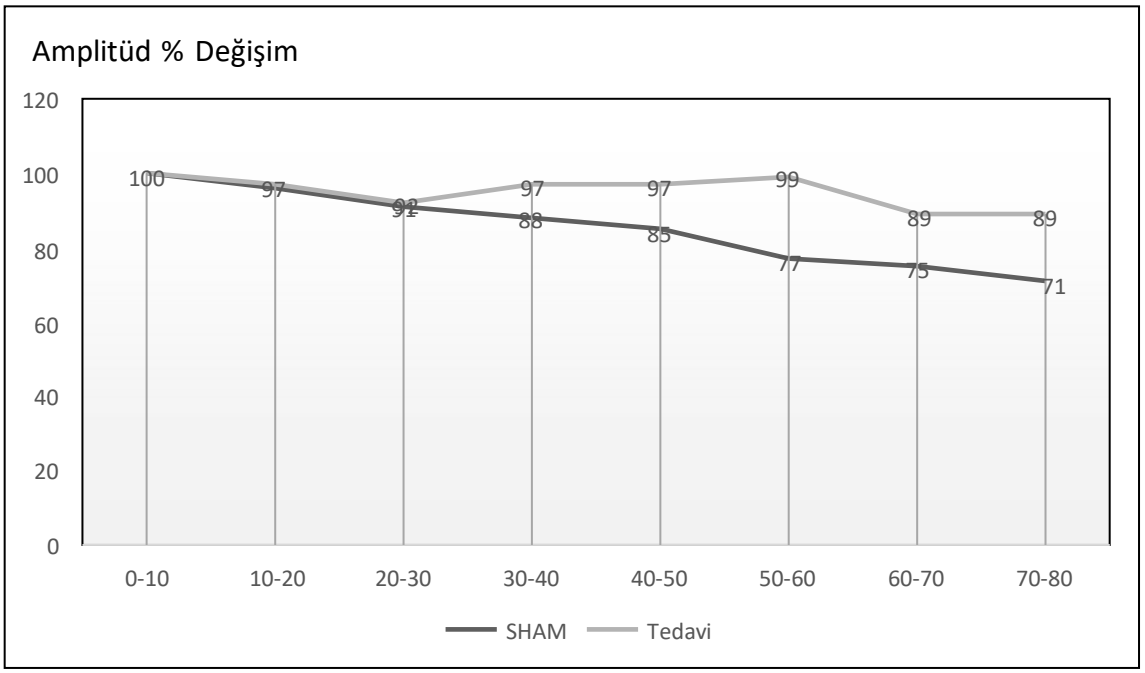
10'ar dakikalık periyodlarla ölçülen frekans değerlerine ait parametreler ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. SHAM grubunda zaman ilerledikçe ortalama frekans değerlerinde düşme meydana gelmiştir. Tedavi grubunda ise zaman ilerledikçe ortalama frekans değerlerinde çok az miktarda düşüşler ve artışlar gözlenmiştir. SHAM grubunun tüm kayıt boyunca ortalama frekans değeri 27.9±1.0 spike/dk, Tedavi grubunun ise 36.0±1.0 spike/dk olarak hesaplanmıştır. SHAM ve Tedavi grubu ortalama frekans değerleri bakımından 10'ar dakikalık periyodlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 1. SHAM ve Tedavi gruplarından elde edilen ECoG verilerinin 10'ar dakikalık periyodlarda ortalama amplitüd değerleri (μV) ve istatistiksel olarak karşılaştırılması (Spike amplitüdü ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.)

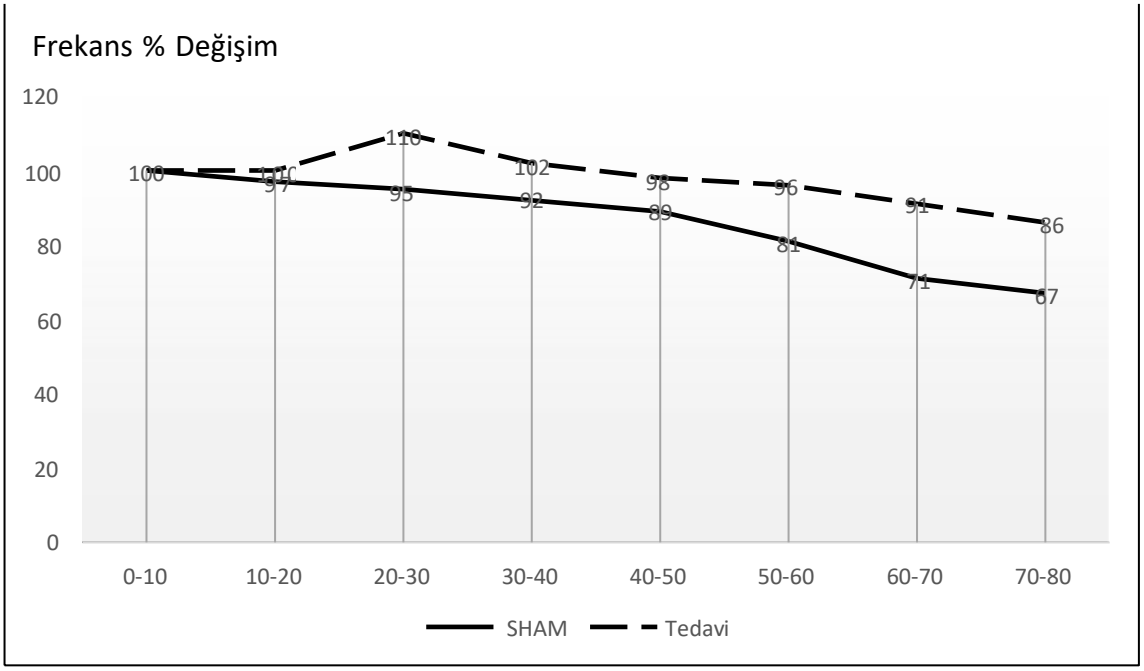
Zaman	Grup	Mean±SEM	Grup	Mean±SEM	P
0-10	SHAM	210.2±31.6	Tedavi	135.5±17.1	0.091
10-20	SHAM	202.7±24.0	Tedavi	132.0±16.4	0.231
20-30	SHAM	192.2±20.6	Tedavi	125.1±18.2	0.085
30-40	SHAM	184.1±20.2	Tedavi	131.6±28.8	0.085
40-50	SHAM	179.0±18.7	Tedavi	131.9±34.5	0.489
50-60	SHAM	162.8±18.5	Tedavi	134.1±40.3	0.064
60-70	SHAM	158.4±18.8	Tedavi	120.0±37.5	0.347
70-80	SHAM	150.2±18.7	Tedavi	120.0±37.6	0.363

Tablo 2. SHAM ve Tedavi gruplarından elde edilen ECoG verilerinin 10'ar dakikalık periyodlarda ortalama frekans değerleri (spike/dk) ve istatistiksel olarak karşılaştırılması (Spike frekansı ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.)

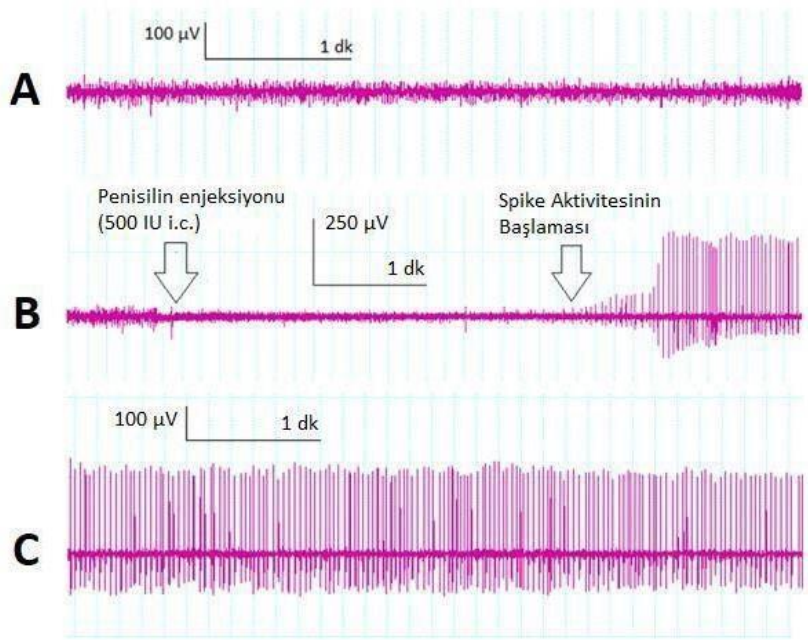
Zaman	Grup	Mean±SEM	Grup	Mean±SEM	P
0-10	SHAM	32.3±3.1	Tedavi	36.8±1.9	0.471
10-20	SHAM	31.3±3.4	Tedavi	36.7±1.9	0.461
20-30	SHAM	30.6±3.3	Tedavi	40.4±4.2	0.509
30-40	SHAM	29.7±2.7	Tedavi	37.6±2.7	0.620
40-50	SHAM	28.8±2.4	Tedavi	36.0±2.6	0.479
50-60	SHAM	26.3±1.7	Tedavi	35.4±3.1	0.088
60-70	SHAM	22.9±1.6	Tedavi	33.5±2.8	0.187
70-80	SHAM	21.7±1.7	Tedavi	31.6±3.2	0.075



Şekil 27. SHAM ve Tedavi gruplarından elde edilen ECoG verilerinin 10'ar dakikalık periyodlarda ortalama amplitüd değerlerinin yüzdelik değişimi



Şekil 28. SHAM ve Tedavi gruplarından elde edilen ECoG verilerinin 10'ar dakikalık periyodlarda ortalama frekans değerlerinin yüzdelik değişimi



Şekil 29. SHAM grubu bir deney hayvanından alınan ECoG kayıtları. **(A)** Bazal aktivite kaydı. **(B)** Penisilin enjeksiyonu (500 IU i.c.) sonrası deney hayvanında kısa bir süre için hafif inhibisyon görülmesi ve ardından diken-dalga aktivitelerinin başlaması. **(C)** Penisilin uygulamasından 30 dk sonra diken-dalga aktivitelerinin olgunlaşması.

5. TARTIŞMA

Dünyada her 1000 kişide 4 ila 10 kişinin epilepsi hastalığına sahip olduğu düşünülmektedir. Her yıl her 100000 kişiden 20 ila 50 kadar kişi epilepsi tanısı almaktadır. Bir insanın yaşamı boyunca epilepsi tanısı alma ihtimali % 3 olarak tahmin edilmektedir. Epilepsinin yaygın olarak görüldüğü yaş aralıkları genellikle süt çocukluğu dönemi ve 60 yaş üstü dönemdir. Çocukluk döneminin en sık görülen nörolojik hastalığı epilepsi iken, erişkinlerde ise beyin damar rahatsızlıklarından sonra en sık görülen ikinci nörolojik hastalık epilepsidir (Öge ve Baykan, 2011).

Epilepsi tanısı alan bir hasta yaşamı boyunca tedavi almak ve tedavinin etkinliğini takip etmek durumunda kalabilmektedir. Alınan her tedavi hastada yan etkiler oluşturabilmektedir ve bu durum hastanın yaşam standartlarını etkileyebilmektedir. Hastanın yaşam standartlarını etkileyen durumlar arasında sadece tedavi sürecinin etkileri olmamakla beraber epilepsi semptomları da bu durumlar arasında kendini göstermektedir. Özellikle epilepsi ataklarının şiddeti ve sıklığı, tedavi sürecinin hasta tarafından doğru uygulanamaması gibi faktörler bu durumu daha da zora sokmaktadır. Bazı çalışmalarda epilepsi hastalarının yaşam standartlarında hastalığa bağlı olarak azalma olduğu tespit edilmiştir (Alanis-Guevara vd., 2005; Djibuti ve Shakarishvili, 2003). Yaşam standartlarını yüksek seviyelere çıkarmak için doğru tedaviyi daha az yan etki oluşturacak şekilde verebilmek önemlidir. Ek hastalığı olan epilepsi hastalarında, ek hastalıkları için kullandıkları ilaç tedavilerinin epilepsi semptomlarını artıracak etki göstermemesine ve epilepsi tedavisi için kullanılan antiepileptik ilaçların etkinliğini azalt mamasına dikkat edilmelidir.

Epilepsi uzun yıllardır bilinen ve bilinmeyen noktalarıyla üzerine araştırma yapılan bir hastalıktır. Araştırma alanları, tedavi çalışmalarını, mekanizma aşamalarını, semptomların gözlemlenmesi gibi birçok çalışma şekillerini içermektedir. Bu noktada hem insan çalışmaları hem de hayvan çalışmaları yeni soru işaretlerinin giderilebilmesi için önem arz etmektedir. Hayvan çalışmaları konusunda günümüzde birçok deneysel epilepsi modeli mevcuttur. Bu modeller arasında penisilinle oluşturulan epilepsi modeli sık kullanılan bir modeldir. Walter ve Johnson 1945 senesinde ilk kez penisilinin konvülsif özelliğini gözledi (Walker vd., 1945). Beyinde epileptik deşarjlar oluşturma mekanizmaları arasında en sık bilineni GABA salgılayan nöronları bloklayarak epileptik deşarjlar oluşturmasıdır (Andersen, 1983).

Bu çalışmada penisilinle oluşturulmuş epilepsi modelinde kardiyoselektif beta bloker olan metoprolol kullanılmıştır. Metoprolol orta derecede lipofilisiteye ve zayıf hidrofilisiteye sahiptir (Benfield vd., 1986). Bu lipofilisitesiye sahip olmasından ötürü beyne kolaylıkla nüfuz edebilir (Cruickshank ve Neil-Dwyer, 1985). Bazı kaynaklarda metoprolol'ün membran stabilize edici etkisinin olmadığı belirtilmektedir (Kendall, 1997; Takeo vd., 1990). Buna karşın bazı veriler metoprolol'ün yüksek dozlarda membran stabilize edici etkisinin olduğunu göstermektedir (Boucher vd., 1992).

Metoprolol'ün bu özelliği beyindeki nöronların zar potansiyeli üzerindeki etkisini değiştirerek epileptik hadiselere yatkınlığı ne yönde değiştirebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada; metoprolol'ün kardiyolojik hastalıklarda yaygın kullanım alanları ve beyne kolaylıkla nüfuz edip yüksek dozlarda nöronlarda sodyum kanallarına etki edebileceği düşünüldüğünde hem epilepsiye hem de kardiyolojik hastalıklara sahip olan hastalarda klinik kullanımının bir sonucu olarak antikonvülsan bir etki mi yoksa konvülsan bir etki mi göstereceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada SHAM ve Tedavi grubu ortalama frekans ve amplitüd değerleri bakımından 10'ar dakikalık periyodlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Metoprolol'ün 50 mg/kg dozda i.p. olarak ratlara uygulanması ratlarda epileptik aktivitede anlamlı bir değişiklik meydana getirmemiştir.

Buna karşın bir çalışmada tonik-klonik nöbetlere karşı metoprolol (30-40-50 mg/kg i.p.), beraber uygulandığı bazı antiepileptiklerin antikonvülsif etkinliğini ne yönlü değiştirdiği değerlendirilmiştir (Luchowska vd., 2002). Metoprolol, valproat ve diazepamın plazma seviyesini değiştirmeden bu ilaçların antiepileptik etkisini artırmıştır. Fakat karbamazepin ve fenitoinin antiepileptik etkinliğinde ve tüm hayvanlardaki epileptik motor aktivitede değişiklik meydana getirmemiştir.

Başka bir çalışmada DBA/2 farelerde odyojenik (işitme uyaranı ile tetiklenen) nöbetlere karşı metoprolol'ün (50 mg/kg i.p.) antiepileptik ilaçların antikonvülsan etkinliğini ne ölçüde değiştirdiği araştırılmıştır (De Sarro vd., 2002). Metoprolol, valproat, diazepam, fenobarbital ve lamotrijin'in plazma seviyesini değiştirmeden antiepileptik etkisini artırmasına rağmen karbamazepin ve fenitoin'in antiepileptik etkinliğinde değişiklik

meydana getirmemiştir. Ayrıca daha düşük dozlarda (5 mg/kg i.p.) antiepileptik aktivitede herhangi bir değişiklik meydana getirmemiştir.

Bir çalışmada Albino Swiss türü farelerde metoprolol'ün elektroşok kaynaklı nöbetlere karşı dizosilpin ve benzodiazepin'in koruyucu etkinliğini değiştirip değiştirmediği araştırılmış (Luchowska vd., 2001). Metoprolol (100 mg/kg i.p.), elektrokonvülsif eşiği yükseltmiş bununla birlikte metoprolol (50 mg/kg, 75 mg/kg i.p.) dizosilpin'in koruyucu etkinliğini artırmıştır. Metoprolol (75 mg/kg) benzodiazepin'in koruyucu etkinliğini artırmıştır.

Metoprolol'ün haricinde deneysel epilepsi modellerinde epileptik aktiviteyi değiştirip değiştirmediğini test etmek amacıyla birçok beta bloker kullanılmıştır. Bu doğrultuda kan-beyin bariyerini geçebilen ve yüksek oranda lipofilite özellik gösteren selektif olmayan bir beta bloker olan propranolol'ün epileptik aktiviteye etkisi merak edilmiştir. Propranolol ve iki enantiyomerinin antikonvülsan özelliklerini, antikonvülsan profilllerini ve olası moleküler etki mekanizmalarını incelemeyi amaçlayan bir çalışmada, genelleştirilmiş tonik-klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerin oluşturulduğu modellerde antikonvülsan etkilere sahip olduğu gözlenmiştir (Fischer, 2002). Başka bir çalışmada, ayrı ayrı ve kombinasyon halinde kademeli doz seviyelerinde uygulanan propranolol ve nifedipin'in, farelerde maksimal elektroşok (MES) kaynaklı nöbete karşı hem 30 mg/kg dozda uygulanan fenitoin'in hem de fenitoin'den bağımsız antiepileptik etkiyi değiştirip değiştirmediği araştırılmıştır. 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında uygulanan propranolol ve 8 mg/kg ve 16 mg/kg dozlarında uygulanan nifedipin MES aktivitesini önemli ölçüde değiştirmiştir. Propranolol (40 mg/kg) ve propranolol (20 mg/kg) ile nifedipin'in (8 mg/kg) kombinasyonu, fenitoin (30 mg/kg) ile karşılaştırılabilir antiepileptik aktivite üretmiştir. Propranolol ve nifedipin kombinasyonu ile tedavi edilen farelerde, tonik fleksör ve tonik ekstansör faz oranları, bu ilaçların teker teker uygulandığı farelere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Bulgular, propranolol ve nifedipin kombinasyonunun, farelerde MES ile indüklenen nöbetleri kontrol etmede sinerjistik veya ilave bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Raju ve ark., 1998)

Başka bir non-selektif beta bloker olan sotalol'ün, farelerde indüklenen maksimal elektroşok (MES) kaynaklı nöbete karşı etkinliği incelenmiştir. 80-100 mg/kg doz aralığında uygulanan sotalol, elektrokonvülsif eşiği önemli ölçüde etkilememiştir. Daha sonraki deneylerde, her ikisi de elektrokonvülsif eşik testinde etkisiz olan iki dozda (80 ve 100

mg/kg) uygulanan sotalol, antiepileptik ilaçlarla birleştirilmiştir. Sotalol, lamotrijinin'in, okskarbazepin'in, pregabalin'in ve topiramat'ın antiepileptik etkisini değiştirmemiştir (Borowicz-Reutt ve ark., 2021). Yine sotalol'ün farelerde indüklenen maksimal elektroşok (MES) kaynaklı nöbete karşı etkinliğinin incelendiği bir çalışmada sotalol hem tek başına hem de antiepileptiklerle birlikte deneklere verilmiştir. 100 mg/kg'a kadar olan dozlarda sotalol, elektrokonvülsif eşiği etkilememiştir. 60-100 mg/kg dozlarında uygulanan sotalol, valproat'ın, 80-100 mg/kg dozlarında uygulanan sotalol fenitoin'in antiepileptik etkisini güçlendirmiştir. Sotalol (100 mg/kg'a kadar olan tüm dozlar), karbamazepin veya fenobarbital'in antiepileptik etkisini değiştirmemiştir. Sotalol tek başına ve antiepileptiklerle kombinasyon halinde farelerde hem motor performansı hem de uzun süreli belleği bozmamıştır. Son olarak, sotalol, valproat ve fenitoin'in beyin konsantrasyonunu değiştirmemiştir (Banach ve ark., 2017).

Nebivolol'ün albino swiss türü farelerde elektroşok (artan akımla) ve pentilentetrazol ile oluşturulan nöbetlerde 0.25-0.50 mg/kg dozlarının hem ayrı ayrı hem de 50-100 mg/kg dozda uygulanan gabapentin'le birlikte etkileri değerlendirilmiştir. Değerlendirmede nöbet eşiği ve nöbet latensi göz önünde bulundurulmuştur. Nebivolol'ün 0.25 mg/kg ve 0.50 mg/kg dozlarının ayrı ayrı uygulandığı farelerde nöbet eşiği ve nöbet latensi anlamlı olarak artırmıştır. Bununla birlikte nebivolol'ün her iki dozunun da gabapentin'in 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarıyla kombine olarak uygulanması da nöbet eşiğini ve nöbet latensini anlamlı olarak artırmıştır (Goel ve Goel, 2013). Başka bir çalışmada nebivolol'ün farelerde maksimal elektroşok (MES) kaynaklı nöbetlere karşı karbamazepin ve fenobarbital'e antikonvülsan etkisini değiştirip değiştirmediği araştırılmıştır. 0.50 mg/kg ile 15 mg/kg arasında değişen dozlarda uygulanan nebivolol farelerde elektrokonvülsif eşiği değiştirmemiştir. Yine de eşiği düşürmeye yönelik önemsiz bir eğilim gözlenmiştir. 5 ve 10 mg/kg dozlarında uygulanan Nebivolol, klasik antiepileptik ilaçların anti-elektroşok aktivitesini etkilememiştir. 15 mg/kg dozunda uygulanan nebivolol, valproat, fenitoin ve fenobarbital'in anti-elektroşok aktivitesini etkilememiştir. Ancak aynı dozda uygulanan nebivolol karbamazepin'in antikonvülsan özelliklerini azaltmıştır (Borowicz-Reutt ve ark., 2020).

Birçok çalışmada metoprolol'ün antiepileptik ajanların etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Yine metoprolol dışında bazı beta bloker ajanların da epileptik aktiviteyi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Metoprolol'ün ve diğer beta blokerlerin bu

antiepileptik etkinliğinin kaynağının membran stabilize edici etkisine mi yoksa beta adrenerjik blokajı etkisine mi bağlı olduğu hala merak edilmektedir.

Sonuç olarak penisilinle indüklenmiş deneysel epilepsi modelinde kullanılan metoprolol'ün tek başına verilmesi deney hayvanlarında konvülsan veya antikonvülsan aktivitede herhangi bir anlamlı değişiklik ortaya koymamıştır. Her ne kadar metoprolol'ün antiepileptik ajanların etkinliğini artırdığı (antikonvülsan etki) gözlemlense de tek başına kullanılması epileptik aktiviteyi değiştirmemiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sıçanlar üzerinde deneysel epilepsi modeli oluşturulan bu çalışmada sıçanlara konvülsan veya antikonvülsan özelliğinin test edilmesi açısından metoprolol uygulanmıştır. Daha önce yapılmış olan bazı çalışmalarda metoprolol epilepsiye karşı kullanılan ilaçların antikonvülsan özelliğini artırmış olsa da bu çalışmada metoprolol'ün tek başına uygulanması epileptik aktivitede bir değişiklik meydana getirmemiştir. Metoprolol'ün beyine nüfuz edebilmesi ve yüksek dozlarda membran stabilize edici etkisinin görülmesinden ötürü ileride yapılacak genişletilmiş çalışmalarda epileptik aktiviteye etkisinin test edilmesi açısından farklı doz aralıklarında denenebilir. Buna ek olarak bazı antiepileptik ilaçları potansiyelize etmesi nedeniyle metoprolol'ün beyinde hücresel mekanizmalarda meydana getirdiği değişikliklerin (GABA ve glutamat aktivitesindeki vb. gibi) daha fazla aydınlatılması ve bu alanda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

Alanis-Guevara I, Peña E, Corona T, López-Ayala T, López-Meza E, López-Gómez M. (2005). Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. Epilepsy Behav. Nov;7(3):481-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.06.010. Epub 2005 Aug 10. PMID: 16098815.

Alanso-DeFlorida F, Delgado JMR (1958). Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of the amygdala. Am J Physiol 193: 223-229.

Amaral DG, Insausti R (1990). The Human Nervous System. 2th ed. California Academic Press Inc., California.

Andersen P (1983). Basic mechanism of penicillin-induced epileptiform discharges. Progress in clinical and biological research 124: 3-13.

Ayala GF, Vasconsetto C (1970). Penicillin as an epileptogenic agent: its effect on an isolated neuron. Science 167: 1257-1260.

Aygun H. (2019). The effect of fluoxetine on penicillin-induced epileptiform activity. Epilepsy Behav. 95:79-86. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.050. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31026788.

Baird MG, Bentley-Taylor MM, Carruthers SG, Dawson KG, Laplante LE (1984). A study of efficacy, tolerance and compliance of one-daily versus twice-daily metoprolol (Betaloc) in hypertension. Clin. Invest. Med. 7: 95-102.

Banach M, Popławska M, Borowicz-Reutt KK. Sotalol enhances the anticonvulsant action of valproate and diphenylhydantoin in the mouse maximal electroshock model. Pharmacol Rep. 2017 Dec;69(6):1173-1177. doi: 10.1016/j.pharep.2017.05.005. Epub 2017 May 11. PMID: 29128797.

Barr ML, Klernam JA (1988). The human nervous system. 5th ed. Lippincott Comp, Philadelphia; page: 266-269

Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL (2015). Ganong's Review of Medical Physiology. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 24th ed. Çeviren: Gökbel H, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; sayfa: 155-297.

Ben-Ari Y, Lagowska J, Tremblay E et al. (1979). A new model of focal status epilepticus intraamygdaloid application of kainic acid elicits repetitive secondarily generalized convulsive seizures. Brain Res 163: 176-179.

Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. (1986). Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. Drugs. 1986 May;31(5):376-429. doi: 10.2165/00003495-198631050-00002. PMID: 2940080.

Berg AT, Berkovic SF et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005- 2009. Epilepsia 51(4): 676-685.

Bleck TP. (2002). Refractory status epilepticus in 2001. Arch Neurol 59(2): 188-189.

Bora İH (2008). Treatment of newly diagnosed epilepsy. Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 1(2): 65-80.

Bora S, Yeni SN, Gürses C (2008). Epilepsi. Birinci basım. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; sayfa: 707-734.

Borowicz-Reutt KK, Banach M, Rudkowska M, Stachniuk A. (2021). Sotalol does not interfere with the antielectroshock action of selected second-generation antiepileptic drugs in mice. Pharmacol Rep. 2021 Apr;73(2):516-524. doi: 10.1007/s43440-020-00210-2. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492655; PMCID: PMC7994213.

Borowicz-Reutt KK, Banach M, Rudkowska M. (2019). Nebivolol attenuates the anticonvulsant action of carbamazepine and phenobarbital against the maximal electroshock-induced seizures in mice. Pharmacol Rep. 2019 Feb;72(1):80-86. doi: 10.1007/s43440-019-00029-6. Epub 2019 Dec 20. Erratum in: Pharmacol Rep. 2019 Oct;73(5):1480. PMID: 32016836; PMCID: PMC8163711.

Boucher M, Chapuy E, Marullaz PD (1992). Membrane stabilizing activity and β-adrenoceptor antagonists-induced bradycardia in conscious dogs. Eur J Pharmacol 211(3): 343-349.

Brailowski S, Kunimoto M, Menini C, et all. (1988). The GABA-withdrawal syndrome; a new model of focal epileptogenesis . Brain Res 442: 175-179.

Brailowski S, Menini C, Silva-Barrat C et all. (1987). Epileptogenic gaba aminobutyric acid withdraval syndrome after chronic intracortical infusion in baboons. Neurosci Lett 442: 175-179.

Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery CS (1977). Metoprolol a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. Drugs 14: 321-348.

Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. (2012). Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care 17(1): 3-23.

Carrea R, Lanari A (1962). Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. Science 137: 342-343.

Chen JW, Wasterlain CG (2006). Status epilepticus pathophysiology and management in adults. Lancet Neurol 5(3): 246-256.

Costanzo LS (2018). Physiology. 6th ed. Elsevier, Philadelphia; page: 69-85.

Craig CR, Colasanti BK (1987). Experimental epilepsy induced by direct topical placement of chemical agents on the cerebral cortex. Neurotransmitters and Epilepsy p: 191-214.

Craig CR, Stitzel RE (1986). Modern Pharmacology. Little Brown and Company p :185-197.

Creutzfeldt O, Watanabe S, Lux HD (1966). Relations between EEG-phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. II. Spontaneous and convulsoid activity. Electroenceph Clin Neurophysiol 20: 1-37.

Cruickshank JM, Neil-Dwyer G. (1985). Beta-blocker brain concentrations in man. Eur J Clin Pharmacol. 1985;28 Suppl:21-3. doi: 10.1007/BF00543705. PMID: 2865144.

Dale M (1982). The Extra Pharmacopeia. 28th. ed. Edit. James EF, The Pharmaceutical Press.

De Deyn PP, D'Hooge R, Marescau B et al. (1992). Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. Epilepsy Res 12: 87-110.

De Sarro G, Di Paola ED, Ferreri G, De Sarro A, Fischer W. (2002). Influence of some beta-adrenoceptor antagonists on the anticonvulsant potency of antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. Eur J Pharmacol. 2002 May 10;442(3):205-13. doi: 10.1016/s0014-2999(02)01536-4. PMID: 12065073.

Djibuti M, Shakarishvili R. (2003). Influence of clinical, demographic, and socioeconomic variables on quality of life in patients with epilepsy: findings from Georgian study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 May;74(5):570-3. doi: 10.1136/jnnp.74.5.570. PMID: 12700294; PMCID: PMC1738431.

Domer FR (1971). Animal Experiments in Pharmacological Analysis. Charles C Thomas Publisher p: 319-331.

Emre, M. (2013). Nöroloji Temel Kitabı. Birinci baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.

Erdinç O (2013). Epilepside Tedavi Prensipleri. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Fabene PF, Marzola P, Sbarbati A, Bentivoglio M (2003). Magnetic resonance imaging of changes elicited by status epilepticus in the rat brain diffusion-weighted and T2-weighted images, regional blood volume maps, and direct correlation with tissue and cell damage. Neuroimage 18(2): 375-89.

Fahrioğlu Lafcı, S., İlgi, S., (2019). Saklı Ada: Insula. Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi, 1 (1): 56-62 doi:10.35365/ctjpp.19.1.07

Faingold CL (1987). Seizures induced by convulsant drugs. Jobe JP, Laird II HE (Eds). Neurotransmitters and Epilepsy. The Humana Press, Clifton p: 215-276.

Ferlito S, Damante G, Del Campo F, Di Vincenzo S (1983). The effect of metoprolol on the glucose, insulin and glucagon response to glucose oral load in normal and diabetic subjects. Panminerva Medica. 25: 93-97.

Fisch BJ, Pedley TA (1987). Generalized tonic-clonic epilepsies. Lüders H, Lesser RP (Eds). Epilepsy Electroclinical Syndromes. Springer, New York p: 151-185.

Fischer W. (2002). Anticonvulsant profile and mechanism of action of propranolol and its two enantiomers. Seizure. 2002 Jul;11(5):285-302. doi: 10.1053/seiz.2001.0644. PMID: 12076101.

Fisher RS (1989). Animal models of the epilepsies. Brain Res Rev 14: 245-278.

Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL (1982). Relation of cardiovascular response to the hypotensive effect of metoprolol. Am. Heart. Journ. 104: 803-811.

Gengo FM, Huntoon L, McHugh W (1987). Lipid-Soluble and water-Soluble Beta-blockers Comparison of the Central Nervous system Depressant Effect. Arch. Intern. Med. 147: 39-43.

Gengo FM, Kalonaros CG, McHugh WB (1986). Attenuation of Response to Mental Stress in Patients with Essential Tremor Treated with Metoprolol. Arch. Neurol. 43: 687-689.

Gloor P (1984). Electrophysiology of generalized epilepsy. Schwartzlcroin PA, Wheal H (Eds). Electrophysiology of Epilepsy. Academic Press, London p 107-136.

Gloor P, Fariello RG (1988). Generalized epilepsy some of its cellular mechanisms differ from those of local epilepsy. Trends neurosci 11: 63-68.

Greefhorst AP, van Herwaarden CL (1982). Ventilatory and haemodynamic effects of terbutaline infusion during betu selective blockade with metoprolol and ecebutolol in asthmatic patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. 23: 203-208.

Guyton AC, Hall JE (2013). Textbook of Medical Physiology. Tıbbi Fizyoloji. 11th ed. Çeviren: Yeğen BÇ, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., İstanbul, Sayfa: 543-749.

Gündüz A, Aydın M, Akça M, Türkmen S, Türedi S, Eryiğit U, Cansu A, Yıldırım M. (2012). Is grayanotoxin directly responsible for mad honey poisoning-associated seizures. Turkish Journal of Medical Sciences, 42(6), 1086-1092.

Hansson BG, Dymling JF, Manhem P (1983). Effects of pentutolol and metoprolol on blood pressure, plasma catecholamines and renin activity in hypertensive patients. Europ. Heart. Jour. 4: 57-60.

Hassan H, Greco LV, Meshoyrer DI, Li Y, Zhang Y, Cohen TJ. Novel beta-blocker pretreatment prevents alcohol-induced atrial fibrillation in a rat model. Heart Rhythm O2. 2020 Jun 15;1(2):120-125. doi: 10.1016/j.hroo.2020.02.006. PMID: 34113866; PMCID: PMC8183851.

Hendry WG, Silke B, Taylor SH (1981). Haemodynamic dose response effects of i.v. metoprolol in coronary heart disease. Europ. J. Clin. Pharmacol. 19: 323-327.

Hunter J, Jasper HH (1949). Effects of thalamic stimulation in unanesthetized animals. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1: 305-324.

Isaacson RL (2002). Unsolved mysteries: the hippocampus. Behav Cogn Neurosci Rev 1(2): 87-107.

Jobin G, Cortot A, Godbillon J, Rongier M, Duval M (1985). İnvestigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man. II. Metoprolol in the jejenum ana ileum. British Journal of Clinical Pharmacology 19: 107-112.

Johannessen SI, Tomson T (2006). Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs. Clinical pharmacokinetics 45(11): 1061-1075.

Johnsson G, Jordi L, Lundborg P, Regardh CG, Rönn O (1980). Plasma levels and pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release and ordinary tablets in healthy volunteers. International journal of clinical pharmacology therapy and toxicology 18: 292-297.

Johnsson G, Regardh CG, Sölvell L (1975). Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in man of the adrenergie Beta-receptor antagonist metoprolol. Acta Pharmacologica et Toxicologica 36(5): 31-44.

Jones-Davis DM, Macdonald RL (2003). GABA(A) receptor function and pharmacology in epilepsy and status epilepticus. Curr Opin Pharmacol 3(1): 12-8.

Junqueira LC, Carneiro J (2003). Basic Histology. Temel Histoloji. Çeviren: Aytekin Y, Solakoğlu S, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul; sayfa: 162-187.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (1991). Principles of Neural Science. 3 th. ed., Elseiver Science Publishing Co. İnc., New York, page: 123-134.

Kayaalp O (2019). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Pelikan Yayınları, Ankara; sayfa 475-489

Kayrak N, Özkara Ç, Saygı S, Velioğlu S (2007). Epilepsi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği, Ankara.

Kendall MJ. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. Am J Cardiol. 1997 Nov 13;80(9B):15J-19J. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00833-3. PMID: 9375944.

Kiernan JA, Rajakumar N (2013). The human nervous system. 10th Ed. Lippincott Company, Philadelphia; page: 63-269.

Klemm WR (1969). Animal Electroencephalography. Academic Press, New York.

Klüver H, Bucy PC (1997). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. Fall 9(4): 606-620.

Koch-Weser J (1979). Metoprolol. New England Journal of Medicine 301: 698-703.

Koeppen BM, Stanton BA (2018). Berne & Lewy Physiology. 7th ed. Elseiver; page: 51-241.

Kopeloff LM (1960). Experimental epilepsy in the mouse. Proc Soc Exp Biol Med 104: 500-504.

Köylü H (2019). Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji. Üçüncü Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul; sayfa: 29-120.

Krebs C, Weinberg J, Akesson E, Dilli E (2018). Lippincott Illustrated Reviews: Neuroscience. 2th ed. Wolters Kluwer, Philadelphia; page: 79-293.

Kurt S, Aygun H. Anticonvulsive effects of edaravone on penicillin-induced focal onset seizure model in the conscious rats. Fundam Clin Pharmacol. 2021 Oct;35(5):861-869. doi: 10.1111/fcp.12651. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33484001.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, French J (2010). Definition of drug resistant epilepsy consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 51(6): 1069-1077.

Lathers CM, Schraeder PL, Bungo MW, Jan E (1993). Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. Epilepsia 34(4): 588–589.

Lennard MS, Silas JH, Freestone S, Trevethick J (1982). Defective metabolism of metoprolol in poor hydroxylators of debrisoquine. British Journal of Clinical Pharmacology 14: 301-303.

Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, Lüders HO (2005). A proposal for a fivedimensional patient-oriented epilepsy classification. Epileptic disorders 7(4): 308-316.

Lothman EW, Bertram EH 3rd, Stringer JL. (1991). Functional anatomy of hippocampal seizures. Prog Neurobiol 37(1): 1-82.

Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL (1999). It's time to revise the definition of status epilepticus. Epilepsia 40(1): 120-122.

Lösher W. Schmidt D. (1994). Strategies in antiepileptic drug development is rational drug design superior to random screening and structural variation. Epilepsy Res 17: 95-134.

Luchowska E, Luchowski P, Wielosz M, Kleinrok Z, Urbanska EM. (2001). Beta-Adrenoceptor blockade enhances the anticonvulsant effect of glutamate receptor antagonists against maximal electroshock. Eur J Pharmacol. 2001 Nov 16;431(2):209-14. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01452-2. PMID: 11728427.

Luchowska E, Luchowski P, Wielosz M, Kleinrok Z, Czuczwar SJ, Urbańska EM. (2002). Propranolol and metoprolol enhance the anticonvulsant action of valproate and diazepam against maximal electroshock. Pharmacol Biochem Behav. 2002 Jan-Feb;71(1-2):223-31. doi: 10.1016/s0091-3057(01)00654-2. PMID: 11812526.

Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R et al. (1998). Semiological seizure classification. Epilepsia 39(9): 1006-1013.

Marangoz C, Genç H (1990). Tavşanda intrakortikal çinko sülfattan sonra Purkinje hücreleri sayısında azalma. T. Kl. Tp Bil. Araş. Dergisi 8: 67-74.

Marangoz C, Karatoy M (1982). Penisilin epilepsisi odaginda inhibitor sistemler üzerine deneysel bir çalışma. Atatürk Üniv. Fen Fak Der. Özel sayı 1(1): 112-122.

Marik PE, Varon J. (2004). The management of status epilepticus. Chest 126(2): 582-591.

Meldrum BS, Wilkins AJ (1984). Photosensitive epilepsy in man and the baboon Integration of pharmacological and psycophysical evidence. Schwartzkroin PA, Wheal H (Eds). Electrophysiology of Epilepsy 1: 51-77.

Mellanby J, Hawkins C, Mellanby H et al. (1984). Tetanus as a tool for studying epilepsy. J Physiol 79: 207-215.

Mirski MA, Ferrendelli JA (1987). Interruption of the connections of the mamillary bodies protects aganist generalized pentylentetrazol seizures in guinea pigs. J Neurosci p: 662-670

Moser E, Moser MB (2014). Mapping your every move. Cerebrum 2014: 4.

Moser MB, Rowland DC, Moser EI (2015). Place cells, grid cells, and memory. Cold Spring Harb Perspect Biol. 7(2)a021808.

Nair PP, Kalita J, Misra UK (2011). Status epilepticus why, what, and how. J Postgrad Med 57(3): 242-252.

Najm IM, Ying Z, Babb T, Mohamed A, Hadam J, LaPresto E, et al. (2000). Epileptogenicit y correlated with increased N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2AB in human focal cortical dysplasia. Epilepsia 41(8): 971-976.

Noebels JL, Pedley TA (1977). Anatomic localization of topically applied [14C]penicillin during experimental focal epilepsy in cat neocortex. Brain Res 125: 293-303.

O'Keefe J, Dostrovsky J (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res 34(1): 171-175.

Öge E, Baykan B (2011). Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Papez JW (1995). A proposed mechanism for emotion. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. Winter 7(1): 103-112.

Park HK, Kim KJ, Moon HJ, Kim SJ, Yun CH, Park SH (2012). Klüverbucy syndrome with isolated bilateral hippocampal atrophy following status epilepticus. J Epilepsy Res 2(1): 10-12.

Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM, Mathisen J, Grabb PA. (2000). Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. Neurosurgery. 2000 Dec;47(6):1353-7; discussion 1357-8. PMID: 11126906.

Pei Y, Zhao D, Haung J, Cao L (1983). Zinc-induced seizures a new experimental model of epilepsy. Epilepsia 24: 169-176.

Perucca E (1998). Pharmacoresistance in Epilepsy. CNS drugs 10(3): 171-179.

Pilleri G (1966). The Klüver-Bucy Syndrome in man. A clinicoanatomical contribution to the function of the medial temporal lobe structures. Psychiatr Neurol (Basel) 152(2): 65-103.

Porter RJ (1989). Epilepsy One Hundred Elementary Principles. 2nd ed. WB Saunders Co., London.

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

Prince DA, Wilder BJ (1967). Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. Arch Neurol 16: 194-202.

Raju SS, Gopalakrishna HN, Venkatadri N. (1998). Effect of propranolol and nifedipine on maximal electroshock-induced seizures in mice: individually and in combination. Pharmacol Res. 1998 Dec;38(6):449-52. doi: 10.1006/phrs.1998.0390. PMID: 9990653.

Regardh CG, Johnsson G (1980). Clinical pharmacokinetics of metoprolol. Clinical Pharmacokinetics 5: 557-569.

Ribak CE (1991). Epilepsy and the cortex anatomy. Peters A (Ed). Cerebral Cortex, New York; 9: 427-483.

Rowland DC, Moser MB (2013). Time finds its place in the hippocampus. Neuron 78(6): 953-954.

Rowland LP (2008). Merrit's Neurology. 11th ed. Çeviren: Baslo B, Gürses C, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Rönn O, Christina GG, Johnsson L, Jordö P, Wikstrand J (1979). Haemodynamic effects and pharmacokinetics of a new selective beta 1-adrenoceptor agonist, prenalterol, and its interaction with Metoprolol in man. Eur J Clin Pharmacol 15(1): 9-13.

Sagduyu A, Tarlaci S, Sirin H (1998). Generalized tonic-clonic status epilepticus causes, treatment, complications and predictors of case fatality. J Neurol 245(10): 640-646.

Sato M, Racine RJ, McIntyre DC (1990). Kindling basic mechanisms and clinical validity. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 76: 459-472.

Schwartzkroin P.A., Franck J.E. (1986) Electrophysiology of Epileptic Tissue What Pathologies are Epileptogenic. In Schwarcz R., Ben-Ari Y. (eds) Excitatory Amino Acids and Epilepsy. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 203. Springer, Boston, MA. https:doi.org10.1007978-1-4684-7971-3_12

Scoville WB, Milner B (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 20(1): 11-21.

Seikel JA, Drumright DG, Hudock DJ (2021). Anatomy & Physiology. 6th ed. Plural Publishing, Canada; page: 601-804.

Seyfried TN, Glaser GH (1985). A rewiev of Mouse mutants as genetic models of epilepsy. Epilepsia 26: 143-150.

Simon FJ, Hirsch PN (2005). Status epilepticus. Current Anaesthesia & Critical Care 16(3): 123-31.

Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M (2001). Hipokampus. Türkiye Klinikleri J Med Sci 21(5): 427-431.

Sonkodi S, Agabiti E, Fraser R, Leckie BJ (1982). Response of the renin-angiotensin-aldosterone system to upright tilting and to intravenous frusemide effect of prior metoprolol and propranolol. Br.J. Clin. Pharm. 13: 341-350.

Straw RN, Mitchell CL (1967). The effect of pentylenetetrazol on bioelectrical activit y recorded from the cat brain. Arch Int Pharmacodyn 168: 456-466.

Suzuki J (1976). Paroxysmal discharges in the electroencephalogram of the El mouse. Experientia 15: 336-338.

Suzuki M, Hagino H, Nohara S, Zhou SY, Kawasaki Y, Takahashi T, Matsui M, Seto H, Ono T, Kurachi (2005). Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. Cereb Cortex 15(2): 187–193.

Takeo S, Yamada H, Tanonaka K, Hayashi M, Sunagawa N (1990). Possible involvement of membrane-stabilizing action in beneficial effect of beta adrenoceptor blocking agents on hypoxic and posthypoxic myocardium. J Pharmacol Exp Ther 254(3): 847-56.

Walker AE, and Johnson HC (1945). Convulsive factor in commercial penicillin. Arch Surg 50: 69-73.

Walker MC (2003). Status epilepticus on the intensive care unit. J Neurol 250(4): 401-406.

Wasterlain CG, Nylor DE, Liu H, Niquet J, Baldwin R (2013). Trafficking of NMDA receptors during status epilepticus: Therapeutic implications. Epilepsia 54(6): 78-80.

Webster J (1985). Interaction of NSAIDs with diuretics and beta-blockers. Mechanisms and clinical implications. Drugs 30: 32-41.

Weiner N (1985). Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. Edit: Goodman, SL, Gilman AG, Mac Millan Publishing Com., New York.

Widmaier EP, Raff H, Strong KT (2008). Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function. 11th ed. McGraw-Hill Hardcover, New York; page: 150-327.

Wikstrand J, Trimarco B, Buzzeti G, Ricciardelli B, Luca N (1983). Increased cardiac output and lowered peripheral resistance during metoprolol treatment. Acta. Med. Scandinavica 672: 105-110.

Willmore LJ, Rubin JJ (1981). Antiperoxidant pretreatment and iron induced epileptiform discharges in the rat EEG and histopathologic studies. Neurology 31: 63-69.

Wixted JT, Squire LR, Jang Y, Papesh MH, Goldinger SD, Kuhn JR, Smith KA, Treiman DM, Steinmetz PN (2014). Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. Proc Natl Acad Sci 111(26): 9621- 9626.

Woollett K, Maguire EA (2012). Exploring anterograde associative memory in London taxi drivers. Neuroreport 23(15): 885-888.

Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, Loddenkemper T, Sirven JT (2015). Wyllie's treatment of epilepsy : principles and practice. 6rd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; page: 681-697.

Yeni N, Gürses C (2015). Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. Galenos Yayınevi, İstanbul.

EKLER

Ek 1. Etik **Kurul** Onay•

T. C.
RECEP TAYYiP ERDO AN UNiVERSiTESi
HAYVAN DENEYLERi YEREL ETiK KURULU BA KANLIARA TIRMA BA VURUSU ONAYI
(Republic of Turkey Recep Tayyip Erdogan University Local Ethics Committee for Animal Experiments)

BASVURU BILGILERI {Application Information)	ETiK KURUL DOSYA NO(REFERENCE): 02	
	c;ALISMANIN ADI	S1anlarda Pensilin ile Oluturulan Epileptiform Aktivite Ozerine Kardiyoselektif Beta Bbker Metoprob l'Un Etkisi
	Title	The Effect of Cardioselective Beta Blocker Metoprolol on Epileptiform Activity Induced by Penicillin in Rats
	SORUM LU ARA$TIRMACI {Director of Project)	Prof. Dr.Fatih Mehmet GOK<;E
	DIGER GOREVLiLER (Researchers)	Ali KORAY KAVA,SiNAN SARAL
	BA$VURULAN ETiK KURUL	Recep Tayyip Erdogan OniversitesiHayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
	ARA$TIRMAYA KATILAN MERKEZLER	12]Tek Merkez Ulusal / Tic;:ok Merkezli Ulusal / Oc;:ok Merkezli Uluslararas1
KARAR BiLGiLERi	Karar No(Decision No): 2021/01 Tarih (Date):29.01.2021	
	R.T.E. Oniversitesi T1p Fakiiltesi nden, Prof. Dr.Fatih Mehmet GOK<;E 'nin sorumlulugunda yurOtOien ve yukanda bavuru bilgileri verilen Hayvan Deneyleri Arat1rma bavuru dosyas1 ve ilgili belgeler, arat1rmanm gereke. ama. yakla•m ve yontemleri dikkate allnarak incelenmi, ger ekletirilmesinde etik sakmca bulunmadigma katllan Oyelerin oy birligiyle karar verilmi tir.	
Decision Information	The study above has been approved by the LocalEthics Committee of R.T.E.University. c><:lAccepted [ ] Rejected	

UYELER (Members)

Onvam/ Ad1/ Soyad1 Ek Oyeligi	Uzmanhk Dah	Kurumu	Cinsiyeti	iliki (*)	Kanhm (**)	imza
Prof.Dr.Fikri BALTA (Ba kan, Miidiir)	Su OrOnleri {V eteriner Hekim)	R.T.E. Oniversitesi Su OrOnleri Fak.	E	□E ☒H	☒E □H	
Prof.Dr.Levent TUMKAYA (Ba kan Vekili)	Histoloji Embriyoloji	R.T.E. Oniversitesi T1p Fak.	E	DE 12]H	☒E □H	
Prof.Dr.Aye ERTURK (Oye)	Enfeksiyon Hast. Ve Klinik Mikr.	R.T.E. Oniversitesi Tip Fak.	K	□E ☒H	☒E □H	
Do.Dr.Serkan GOL (Oye)	Biyoloji	R.T.E. Oniversitesi Fen-Edebiyat Fak.	E	DE [g!H	i2]E DH	
Do .Dr. Kaz1m AHiN (Oye)	T1bbi Mikrobiyoloji	R.TE. Oniversitesi Tip Fak.	E	□E ☒H	☒E □H	
Do .Dr.Hiilya KILI<; YILMAZ (Uye)	T1bbi Biyokimya	R.T.E. Oniversitesi Tip Fak.	K	□E ☒H	[g!E DH	
Do. Dr. Murat ALKURT (Oye)	Protetik Di Tedavisi	R.T.E. Oniversitesi DiHekimligi Fak.	E	DE i2]H	☒E □H	
Dr.Ogr. Oyesi Hatice SEViM NALKIRAN {U ye)	T1bbi Biyoloji	R.T.E. Oniversitesi Tip Fak.	K	DE i2]H	[g!E DH	
enay <;AKIRO LU {Uye)	Veteriner Hekim	R.T.E. Oniversitesi Deney Ha y.Uy .ve Ar.	K	□E ☒H	☒E □H	
evket I;AKMAK<;I{U ye)	Sağlık Çalışanı	Sendika Oyesi	E	□E ☒H	☒E □H	
Rukiye ULGER (Uye)	Serbest c;:allan	Si vil Oye	K	□E ☒H	[g!E DH	

*Arat1rma ile iliki(Relationtotheproject, E: Yes, H: No)
**Toplant1da Bulunma(Attendance, E:Yes,H: No)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER		
Adı, Soyadı	**:** Ali Koray Kaya	
Uyruğu	**:** T.C.	
Doğum Tarihi **Doğum Yeri**	**:** 05.02.1992 **:** Erciş/VAN	
E-Posta	**:** alikoray.kaya@erdogan.edu.tr	
Yazışma Adresi	**:** Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 53020 RİZE	
EĞİTİM BİLGİLERİ		
Derece	**Eğitim**	**Mezuniyet Yılı**
Üniversite	Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi	2019
Lise	Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesi	2010
AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ		
Görevi	**Kurum**	**Yıl**
. Pratisyen Hekim	Akdağmadeni Devlet Hastanesi, Akdağmadeni/Yozgat	2019
YABANCI DİL		
İngilizce		
YAYINLAR		
. Agomelatine Reverses Scopolamine-Induced Learning and Memory Impairment in Adult Rats (2021)		
Geraniolun Sıçanlarda Anksiyete/Depresyon Benzeri Davranış ve Hipokampal Kolinerjik Sistem Üzerine Etkileri (2021)		