

CEREN KARANFİL

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2018

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**STRASBOURG KÖKENLİ GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ
SIÇANLARDA (GAERS) SODYUM KANAL BLOKERİ LAKOZAMİDİN
SPONTAN ABSANS NÖBETLERİN GELİŞİMİ ÜZERİNE OLAN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

CEREN KARANFİL

**DANIŞMAN
DR. ÖGR. Ü. NİHAN ÇARÇAK YILMAZ**

**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

İTHAF

Babacığma ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ve yüksek lisans eğitimim süresince büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olan ve yol gösteren; bilgi ve tecrübelerini paylaşan, anlayış ve hoşgörüsüyle her konuda desteğini hissettiğim çok değerli danışman hocam *Dr. Öğr. Üyesi Nihan ÇARÇAK YILMAZ'a*,

Tez çalışmalarım sırasında bilimsel desteği ve yönlendiriciliği ile daima yanımda olan desteklerini esirgemeyen ikinci danışman hocam çok değerli *Prof. Dr. Filiz ONAT'a*,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilimsel ve mesleki tecrübelerinden yararlandığım, manevi desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN'a*,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel tecrübelerinden yararlandığım ve yanırlarında eğitim almaktan gurur duyduğum Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri *Prof. Dr. Alper OKYAR'a*, *Doç. Dr. Gökçe TOPAL TANYILMAZ*, *Doç. Dr. F. İlkay ALP YILDIRIM*, *Dr. Öğr. Üyesi Deniz KALELİ DURMAN*, *Dr. Öğr. Üyesi Zeliha PALA KARA*, ve *Dr. Öğr. Üyesi Gülsev ÖZEN'e*,

Her türlü yardımları ve destekleri ile her zaman yanımda olan dostlarım ve değerli çalışma arkadaşlarım *Arş. Gör. Dr. Narin ÖZTÜRK*, *Arş. Gör. Dilek ÖZTÜRK*, *Arş. Gör. Erkan Civelek*, *Arş. Gör. Emine KARATAŞ KOÇBERBER*, *Uzm. Ecz. Aylin VİDİN ŞEN*, *Ecz. Ferdi ÖZTÜRK*, *Ecz. Yasemin Kübra AKYEL*, *Ecz. Zeynep ÇELİK*, *Ecz. Şura AKAT* ve *Erdal DOĞAN'a*,

Tüm hayatım boyunca destek ve ilgileri ile hep yanımda olan, yüksek lisans eğitimim boyunca sabır ve anlayış gösteren, sıkıntılarımla paylaşan, sevgilerini daima yüreğimde hissettiğim *Değerli Annem* ve *Kardeşime*,

Yanımda olamasa da sevgisiyle beni ısıttığına ve ışığıyla beni hep aydınlattığına inandığım *Canım Babacığım*,

Teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Nöbet Tiplerinin Sınıflandırması	4
2.1.5. Epilepsi Patofizyolojisi	7
2.1.6. Epileptogenez.....	9
2.1.7. Absans Epilepsisi	14
2.1.7.1. Absans Epilepsi Patofizyolojisi.....	15
2.2. Epilepsi’de Kullanılan Deneysel Modeller	17
2.2.1. Absans Epilepsi Modelleri	19
2.2.2. Absans Epilepsinin Genetik Sıçan Modelleri	20
2.2.2.1. Strasbourg Kökenli Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar – GAERS.....	20
2.2.2.2. Wistar Albino Glaxo Rijswijk Sıçanlar – WAG/Rij	21
2.2.3. Absans Epilepside Epileptogenez Çalışmaları.....	22
2.3. Antiepileptik İlaçlar	24
2.3.1. Etosüksimid.....	25
2.3.2. Lakozamid.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Kullanılan Deney Hayvanları	28
3.2. Deney Grupları ve Deney Planı	28
3.2.1. Kronik Uygulama.....	28
3.2.2. Akut Uygulama	30
3.3. Stereotaksik Cerrahi.....	30
3.3.1. Stereotaksik Cerrahi Prosedürleri	31
3.3.1.1. Vida elektrotların hazırlanması	31
3.3.1.2. Pre-operatif Bakım	31
3.3.1.3. Stereotaksik Cerrahi	31
3.4. ESM ve LCM uygulanması	33
3.5. EEG Analizi	33
3.6. Sinyal Analizi.....	34
3.7. İstatiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. LCM ve ESM'nin GAERS'lerin vücut ağırlığı üzerine etkisi.....	36
4.2. PN60-62 günler arası grupların kümülatif nöbet süresi, nöbet sayısı ve ortalama nöbet süresi bakımından karşılaştırılması.....	38
4.2.1. PN60-62. Günde ESM ve LCM'nin kümülatif nöbet süresine etkisi	38
4.2.2. PN60-62. Günde ESM ve LCM'nin nöbet sayısına etkisi	38
4.2.3. PN60. Günde ESM ve LCM'nin ortalama nöbet süresine etkisi	39
4.3. PN90-92 günler arası grupların kümülatif nöbet süresi, nöbet sayısı ve ortalama nöbet süresi bakımından karşılaştırılması.....	42
4.3.1. PN90-92 günler arası ESM ve LCM'nin kümülatif nöbet süresine etkisi	42
4.3.2. PN90-92 günler arası ESM ve LCM'nin nöbet sayısına etkisi	42
4.3.3. PN90-92 günler arası ESM ve LCM'nin ortalama nöbet süresine etkisi.....	42
4.4. PN120-122 günler arası grupların kümülatif nöbet süresi, nöbet sayısı ve ortalama nöbet süresi bakımından karşılaştırılması.....	45
4.4.1. PN120-122 günler arası ESM ve LCM'nin kümülatif nöbet süresine etkisi	45
4.4.2. PN120-122 günler arası ESM ve LCM'nin nöbet sayısına etkisi	45
4.4.3. PN120-122 günler arası ESM ve LCM'nin ortalama nöbet süresine etkisi.....	46
4.5. LCM ve ESM'nin epileptogeneze etkisi	48
4.6. Akut Deney Sonuçları.....	50

4.7. Kronik LCM ve ESM uygulamasının DDD'lerin Spektral karakteristikleri üzerine etkisi.....	52
5. TARTIŞMA	54
KAYNAKLAR	58
HAM VERİLER	69
FORMLAR	70
ETİK KURUL KARARI	71
PATENT HAKKI İZNİ	72
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	73
ÖZGEÇMİŞ	74

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Etiyolojilerine göre epilepsi sınıflandırması	5
Tablo 2-2: 2017 ILAE nöbet tiplerinin sınıflandırılması.....	7
Tablo 2-3: Epilepsiyle ilişkili iyon kanalları ve genlerin özeti.....	9
Tablo 2-4: En sık kullanılan deneysel epilepsy modelleri.....	17
Tablo 2-5: Absans epilepsisinin deneysel modelleri	19
Tablo 2-6: Genetik absans epilepsi modellerinde yapılan epileptogenez çalışmaları	23
Tablo 2-7:Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları.....	26
Tablo 3-1: Deney Grupları.....	28
Tablo 4-1: Deney gruplarının doğumdan sonra 21,40,60 ve 120. günlerdeki ağırlık ortalamaları.	37
Tablo 4-2: PN60. Günde LCM ve ESM temel frekansı ve normalize amplitüdüleri	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: A; Epileptogenez süreci. B; Epileptogenez sürecinde ikincil hasar döneminde zamana bağlı olarak görülen moleküler değişiklikler	13
Şekil 2-2: Belirli epilepsi türleri veya nöbetler için kullanılan modeller	17
Şekil 3-1: Kronik deney planı.	29
Şekil 3-2: Akut deney planı	30
Şekil 3-3: Stereotaksik cerrahinin aşamaları.	32
Şekil 3-4: Diken ve dalga deşarj analiz örneği	34
Şekil 4-1: LCM ve ETX kronik uygulamasının hayvanların vücut ağırlıklarına etkisi..	37
Şekil 4-2: PN60. günde EEG trase örneği	40
Şekil 4-3: LCM ve ETX'in PN60-62 günlerde DDD'ler üzerindeki etkisi	41
Şekil 4-4: PN90. günde EEG trase örneği	43
Şekil 4-5: LCM ve ETX'in PN90-92. günlerde DDD'ler üzerindeki etkisi	44
Şekil 4-6: PN120. günde EEG trase örneği.	46
Şekil 4-7: LCM ve ETX'in PN120-122 günlerde DDD'ler üzerindeki etkisi	47
Şekil 4-8: LCM ve ESM'in antiepileptojenik etkisi.	49
Şekil 4-9: Akut deney sonuçları	51
Şekil 4-10: PN60. Günde LCM ve ESM'nin DDD'lerin temel frekansı üzerine etkisi .	53

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

4-APD: 4-Aminopiridin

AEİ: Antiepileptik ilaç

ATPaz: Adenozin trifosfataz

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

CRMP-2: Kollapsin cevap mediator protein-2

DDD: Diken ve yavaş dalga deşarj

EDEHAB: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi

EEG: Elektroensefalografi

EPSP: Ekshibitör postsinaptik potansiyel

ESM: Etosüksümid

GABA: Gama amino bütirik asid

GABA-T: GABA transaminaz

GAD: Glutamik asit dekarboksilaz

GAERS: “Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg” (Strasbourg Kökenli Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar)

GHB: Gama hidroksi bütirat

ILAE: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsiyle Savaş Ligi)

IPSP: İnhibitör post sinaptik potansiyel

JTK: Jeneralize tonik-klonik

LCM: Lakozamid

MES: Maksimal elektroşok

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

PN: Postnatal (doğum sonrası)

PN21.: Postnatal 21. gün

PN53.: Postnatal 53. gün

PN60.: Postnatal 60. gün

PN62.: Postnatal 62. gün

PN90.: Postnatal 90. gün

PN92.: Postnatal 92. Gün

PTE: Posttravmatik epilepsi

PTZ: Pentilentetrazol

SE: Status epileptikus

SF: Serum fizyolojik

SPH: Sıvı perküsyon ile hasarlama

SSS: Santral sinir sistemi

TBH: Travmatik beyin hasarı

THIP: Tetrahidroisoksazolopiridin

TLE: Temporal lob epilepsisi

VBKK: Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları

VBSK: Voltaj bağımlı sodyum kanalları

WAG-Rij: Wistar Albino Glaxo from Rijswijk

ÖZET

KARANFİL, C. (2018). Strasbourg kökenli genetik absans epilepsili sıçanlarda (GAERS) sodyum kanal blokeri Lakozamidin spontan absans nöbetlerin gelişimi üzerine olan etkisinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Lakozamid (LCM), voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu etkileyen yeni nesil antiepileptik ilaçlardandır. Biz çalışmamızda genetik absans epilepsi sıçanlarda (GAERS) diğer sodyum kanal blokerlerinden farklı bir etki mekanizması olan LCM'in absans nöbetlerin gelişimi üzerine olan etkisini incelemeyi ve daha önce absans nöbetlerin gelişimi üzerine etkisi gösterilmiş olan etosüksimid (ESM) ile karşılaştırmayı amaçladık. Hayvanlara postnatal (PN) 21. günden itibaren 40 gün (PN60) boyunca 10mg/kg/gün, 30mg/kg/gün dozunda LCM, 25mg/kg/gün dozunda ESM ya da serum fizyolojik (SF) uygulanmıştır. PN53. günde EEG kaydı için ketamin/ksilazin anestezisi altında stereotaksik cerrahi ile kortikal vida elektrotlar yerleştirilmiştir. 1 haftalık dinlenme periyodundan sonra PN60-62, PN90-92 ve PN120-122 günlerinde EEG kaydı alınmış ve nöbet süreleri analiz edilmiştir. ESM ve LCM'in hayvanların vücut ağırlığına olan etkisini incelemek amacıyla PN21-40-60-120. günlerde hayvanların vücut ağırlıkları kaydedilmiştir. PN40-60 günlerinde vücut ağırlığı bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmezken, PN120 günde ESM, LCM (10 mg/kg) ve LCM30 (30 mg/kg) gruplarının vücut ağırlıkları SF grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır (**p<0,001). Kümülatif nöbet süreleri karşılaştırıldığında PN60-62. günlerde LCM ve ESM uygulanan gruplarda SF grubuna göre anlamlı bir değişiklik görülmezken, PN90-92 ve PN120-122. günlerde antiepileptik ilaç uygulanan gruplarda nöbet süresi, sayısı ve ortalama süresinin anlamlı derecede azalmış olduğu görülmüştür. PN60. günde DDD'lerin frekans özelliklerine bakıldığında özellikle LCM30 grubunda DDD temel frekasının anlamlı derecede yavaşladığı tespit edilmiştir (*p<0.05).

Çalışmamızın sonuçları GAERS sıçanlarda erken dönemde uygulanan LCM'in absans nöbet gelişimini süre, sayı ve ortalama süreyi azaltarak ve nöbet temel frekansını yavaşlatarak modifiye ettiğini ortaya koymakta ve LCM'in ESM gibi absans nöbetler üzerinde antiepileptojenik bir potansiyeli olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Absans epilepsi, lakozamid, GAERS, Diken-ve-yavaş-dalga deşarj, sodyum kanalı

ABSTRACT

KARANFİL, C. (2018). Investigation of the effect of sodium channel blocker lacosamide on the development of spontaneous absent seizures in Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg (GAERS). İstanbul University, Institute of Health Science, Pharmacology. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Lacosamide (LCM) is a new generation antiepileptic drug that affects the slow inactivation of voltage-gated sodium channels. In our study, we aimed to investigate the effect of LCM on absence seizures developmental process in *Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS)* and to compare with the ethosuximide (ETX). GAERS rats were administered LCM (10mg/kg/day or 30mg/kg/day), ETX (25mg/kg/day) or saline (SF) until postnatal day 60th (PN60) for 40 days starting from PN21. Animals were implanted with cortical screw electrodes by stereotaxic surgery under ketamine/xylazine anesthesia at PN53. EEG was recorded on the days of PN60-62, PN90-92 and PN120-122 and cumulative seizure durations were analyzed. The body weights of the animals were recorded on the days of PN21-40-60-120. There was no significant difference between the groups at PN40 and PN60. At PN120, the body weights of the ETX, LCM (10mg/kg) and LCM30 (30mg/kg) groups were significantly lower than the SF group (**p<0.001). Seizure durations were compared at PN60 and no significant difference was found between the groups, but the duration, number and mean duration of seizures in the groups treated with antiepileptic drugs were significantly decreased on the days of PN90-92 and PN120-122 (*p<0,05). When the frequency characteristics of spike-and-wave discharges (SWDs) were examined at PN60, it was determined that the basic frequency of SWDs was significantly slowed down especially in LCM30 group (*p <0.05).

The results of our study suggest that LCM administration in GAERS modifies the development of absence seizures by decreasing the time, number and mean time, and also by slowing the basic frequency of seizure. These findings suggest that LCM may have an antiepileptogenic potential on absence seizures.

Keywords: Absence epilepsy, lacosamide, GAERS, spike-and-wave discharges, sodium channel

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi beyinde ani, anormal ve senkronize deşarjlar sonucu ortaya çıkan nöbetlerle karakterize nörolojik bir rahatsızlıktır ve dünyada 50 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir (WHO 2018). Günümüzdeki tedaviler nöbetleri baskılamaya yönelik olup hastalığın altında yatan epileptogenez sürecini hedef almamaktadır.

Normal bir beynin epileptik hale gelmesi anlamına gelen epileptogenez, nöbetlerle karakterize epilepsi hastalığının ortaya çıkışından önce başlayan ve genetik, nörobiyolojik ya da dış etkenlere bağlı olarak tetiklenen kronik bir süreçtir. Son dönemdeki araştırmalar sonucu epileptogenezin, ilk uyarandan sonra beyinde epileptik aktivitenin görülmesi için geçen süreci ve nöbetler görülmeye başladıktan sonra hastalığın ilerleme dönemini de kapsadığı görülmektedir (Pitkanen ve ark. 2015). Bu kritik gelişim döneminde ortaya çıkan epileptojenik mekanizmaların anlaşılması, epilepsi alanındaki araştırmalarda hastalığı önleyici tedaviler için stratejiler geliştirmek açısından aşılması gereken başlıca zorluklardan biridir (Baulac ve Pitkanen 2009; Kelley ve ark. 2009) ki, bu nöbetlerin ortaya çıkmasına yol açan hücrel ve dögüsel bozukluklar da henüz yeterince anlaşılamamıştır (Pitkanen ve Engel 2014).

Absans epilepsisi tipik olarak idiyopatik, jeneralize ve non-konvulsif olarak tanımlanan bir epilepsi türüdür (Scheffer ve ark. 2017). Absans nöbetler elektroensefalografide (EEG) 3-4 Hz aralığında bilateral olarak senkronize diken-veyavaş dalga deşarjlarının (DDD) görüldüğü ve ani değışken bilinç bozukluğu ile karakterizedir (Panayiotopoulos, 1997). Genetik hayvan modelleri, genetik epilepsilerde nöbetlerin ortaya çıkışından önce başlayan ve genetik, nörobiyolojik ya da dış etkenlere bağlı olarak tetiklenen kronik süreçleri kapsayan epileptogenezin (Pitkanen ve ark. 2015) altında yatan mekanizmaların incelenmesi açısından ilk tercih edilen deneysel modellerdendir (Consroe ve ark. 1979; Loscher 2011). Özellikle, Strazburg kökenli Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar (GAERS) ve Wistar Albino Glaxo / Rijswijk sıçanlar (WAG/Rij) gibi kemirgen modelleri absans epilepsisinin altında yatan patofizyolojinin aydınlatılması yönünde oldukça anlamlı veriler sunarak geçerliliğini kanıtlanmıştır (Danover ve ark. 1998). GAERS sıçanlarda ilk DDD'ler post natal (PN) 30-40 günlerinde görülür ve 4. aydan sonra GAERS sıçanların %100' ünde hayvanın ömrü boyunca devam eden DDD'ler görülür (Danover ve ark. 1998).

GAERS ve WAG/Rij sıçanlarda yapılan ontogenez çalışmaları, somatosensoriyel kortekste bulunan çeşitli voltaj kapılı iyon kanallarının yoğunluğundaki değişimler ile paralel olarak (Klein ve ark. 2004; Kole ve ark. 2006), absans nöbetlerin sayısı ve süresinde yaşa bağlı değişimler olduğunu göstermiştir. (Vergnes ve ark. 1986; Coenen ve van Luijtelaar 2003). GAERS sıçanlarda doğumdan sonra 30. günden itibaren EEG’de kaydedilebilen elektrofizyolojik olarak henüz olgunlaşmamış spontan nöbetlerin doğumdan sonraki 120. günde olgunlaşarak erişkin forma ulaştığı bilinmektedir (Vergnes ve ark. 1986). Ayrıca son çalışmalar, olgun DDD’lerin EEG’de henüz görülmediği dönemden önce ve sonrasında antiepileptik ilaçlarla uygulanan birkaç aylık kronik tedavinin, nöbet sayısını azaltabildiğini ve iyon kanalları ekspresyonundaki değişikliklerin önlenebileceğini göstermiştir (Blumenfeld ve ark. 2008; Dezsi ve ark. 2013; Russo ve ark. 2010; 2011a; 2011b; 2013; Sarkisova ve ark. 2010; van Luijtelaar ve ark. 2013). Ancak yine de, DDD’lerin ortaya çıkışından önceki dönemde uygulanan antiepileptik tedavinin epileptojenik süreçleri değiştirmek için yeterli olup olmadığı, farmakolojik açıdan hangi antiepileptik etki mekanizmalarının bu dönemde daha etkili olduğu gibi konular halen belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada GAERS sıçanlarda seçici olarak voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttırarak etki gösteren, jeneralize nöbetler üzerine etkili bir antiepileptik ilaç olan Lakozamidin (LCM) absans nöbetlerin gelişimsel süreci üzerine etkisinin incelenmesi ve bu etkinin absans nöbetlerin gelişimi üzerinde etkisi bilinen (Blumenfeld ve ark. 2008; Dezsi ve ark. 2013; Russo ve ark. 2010; 2011) T-tipi kalsiyum kanal blokleri bir antiepileptik ilaç olan etosüksimid (ESM) ile kıyaslanması amaçlanmıştır. Buna ek olarak LCM’in yetişkin GAERS sıçanlarda DDD’ler üzerine akut etkisi değerlendirilmiştir. Böylelikle genetik epilepsilerde tekrarlayıcı nöbetlere neden olan epileptogenez sürecine farmakolojik olarak müdahale ederek, sadece nöbetleri baskılayan değil, gelişimleri üzerine etki ederek hastalığı modifiye eden tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

Tarihsel veriler epileptik nöbetlerin eski dönemlerden beri çeşitli toplumlarca fark edildiğini göstermektedir. Günümüzde kullanılan epilepsi sözcüğü Yunanca’da yakalamak, kavramak anlamına gelen “*epilambanein*” eyleminden türetilmiştir. Epilepsi ile ilgili bilinen en eski kayıtlar Mezapotamya uygarlığında Babil kralı Hammurabi’nin yasalarında (M.Ö. 1750 dolayları) görülmektedir. Ortaçağda genel olarak kilise baskısı ve hurafeler tıbbı egemen olmuştur ve bunun sonucunda da epilepsi hastalarının şeytan, cin gibi doğa dışı varlıklar sebebiyle veya ay gibi gök cisimlerinin etkileriyle nöbet geçirildiğine inanılmaktaydı. Tedavisinde ise cin çıkarma, şeytan çıkarma gibi mistik bakış açısının dışında ise ortaçağ İslam tıbbının önemli hekimlerinden Razi ve İbn-i Sina’nın önerilerinin dikkate alınıp uygulandığı görülmektedir. Rönesans ve sonrasında tıbbın kilise baskısı ve mistik yorumlardan arınmasıyla tüm alanlarda olduğu gibi sinirbilim ve epilepsi alanında da akılcı ve mantıklı tedavi yöntemleri araştırılmaya başlanmıştır. 1912 yılında Hauptmann fenobarbitalin nöbetler üzerine etkisini göstererek tedavide etkili olan ilk ilacı bildirmiştir (Eşkazan 2008).

2.1.1. Tanım

“Nöbet” beyindeki nöronlarda ani, aşırı ve hipersenkronize deşarjlarla ortaya çıkan beyin fonksiyonlarının proksimal olarak değiştiği bir olaydır. “Epileptik nöbet”, psikojenik kaynaklı non-epileptik nöbetlerle, anormal nöronal ateşlenmenin neden olduğu nöbetleri ayırt etmek için kullanılan bir terimdir. “Epilepsi” ise provoke edilmemiş ve tekrarlayan nöbetlerin durumudur (Stafstrom ve Carmant 2015). Epileptik nöbet; çoğunlukla pozitif (fokal ve/veya jeneralize kasılmalar ve halüsinasyonlar gibi) bazen de negatif (çevreyle olan ilişkinin kesilmesi) belirtilerle ortaya çıkan ve motor, duysal, duygusal, bilişsel, otonom nöronlarda görülebilen bir semptomdur. Anormal epileptik deşarjın kaynaklandığı nöronlar, yayıldığı anatomik yollar veya bölgeler nöbetin klinik görünümünü belirler (Engel 1989).

2.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsi en sık görülen nörolojik rahatsızlıklardan biridir. Araştırmalar dünya çapında yaklaşık olarak 70 milyon kadar insanı etkilediğini göstermektedir (Ngugi ve ark. 2010). İnsidansı yani bir yılda epilepsi tanısı alan insan sayısı ise gittikçe artmakla beraber her yıl tahmini 2.4 milyon insandır (WHO 2018). Epilepsi görülme sıklığı düşük ve orta gelirli ülkelerde 100.000 kişide 139 iken yüksek gelirli ülkelerde bu oran 100.000 kişide 49'a düşmektedir (Fiest ve ark. 2017). Türkiye'de yapılan kısıtlı çalışmalara göre ise epilepsi prevalansı %0,8 ile %1,7 arasındadır (Topbas ve ark. 2012). Epilepsi hastalarının %70'i antiepileptik ilaçlar (AEİ) ile tedaviye iyi yanıt verir ve atak kontrolü sağlanabilir. Hastalığın iyi prognozuna rağmen düşük ve orta gelirli ülkelerde özellikle kırsal kesimlerdeki hastaların %73,3 kadarı ya hiç tedavi edilememekte ya da tedaviyi düzgün koşullarda alamamaktadır (Mbuba ve ark. 2008). Son 20 yılda bir çok yeni AEİ kullanıma girmesine rağmen bazı hastalarda ise atak kontrolü sağlanamamaktadır. Bu durum epilepsi hastalarında görülen "ani beklenmedik ölüm (SUDEP)" riskini arttırmaktadır (Galanopoulou ve ark. 2012).

2.1.3. Etiyoloji

Etiyoloji; bir hastalığın altında yatan nedenleri inceleyen alandır. Hastalık nedenleri hastanın kendisinden kaynaklı (intrinsik) veya çevresel etmenlere (ekstrensik) bağlı olabilir. Epilepsi etiyolojisi, hastalığın klinik seyrinin ve prognozunun belirlenmesinde oldukça önemlidir (Shorvon 2011). Uluslararası Epilepsi Savaş Liginin (ILAE) yayınladığı klavuzda hasta ilk nöbetle başvurduğu anda hastalık etiyolojisini araştırması gerektiği ve bunun için öncelik olarak nörogörüntüleme yöntemleri (MRI vb.) kullanmaları gerektiği söylenmektedir. Toplamda 6 etiyolojik grup tanımlanmıştır (Tablo 2-1). Hastalığın etiyolojisinde birden fazla grup etkili olabilmektedir (Scheffer ve ark. 2017).

2.1.4. Nöbet Tiplerinin Sınıflandırması

Nöbet sınıflandırılması ilk olarak 1981 yılında ILAE tarafından yapılmış ve uluslararası kabul görmüştür. 1989'da da bu sınıflandırmayı tamamlayıcı bir sınıflandırma daha yayınlanmıştır. Yeni yapılan araştırmalar ve klinik deneyimler

sonucunda bu sınıflandırmalar güncellenmektedir. Son olarak 2017 yılında yayınlanan sınıflandırma Tablo 2-2’de özetlenmektedir (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 2017). Buna göre nöbetler fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve başlangıç nedeni belli olmayan nöbetler olarak 3’e ayrılmıştır.

Tablo 2-1: Etiyolojilerine göre epilepsi sınıflandırması (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy- ILAE 2017)

Etiyoloji	Açıklama
Yapısal	İnme, kafa travması veya enfeksiyon gibi yapısal bir anormallik nöbet gelişimine neden olabilir Yapısal değişiklik (lezyon, kanama vb.) MRI ile görüntülenebilir.
Genetik	Nöbetlerin mutasyona uğradığı bilinen veya tahmin edilen bir gen yüzünden ortaya çıktığı durumdur Bir genetik etiyolojinin dahil edildiği epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda, altta yatan genler henüz bilinmemektedir.
Enfeksiyon	Nöbetlerin, bilinen bir enfeksiyondan doğrudan kaynaklanmasıdır. Meningit, ensefalit gibi akut enfeksiyonlar yerine tüberküloz, HIV, serebral sıtma, konjenital enfeksiyonlar (Zika virüsü, sitomegalovirüs vb) neden olurlar.
Metabolik	Nöbetlerin, üremi, aminoasidopeni, porfiri gibi metabolik hastalıklar sonucu ortaya çıkmasıdır.
İmmün	Nöbetlerin nedeni hastanın taşıdığı immün hastalıktır. Otoimmün aracılı MSS iltihabının kanıtı olarak düşünülebilir. Özellikle antikor testleriyle teşhis edilebilmektedirler.
Bilinmeyen	Temel elektronik semiyoloji dışında spesifik bir tanı koymanın mümkün olmadığı nedeni bilinmeyen epilepsi türüdür.

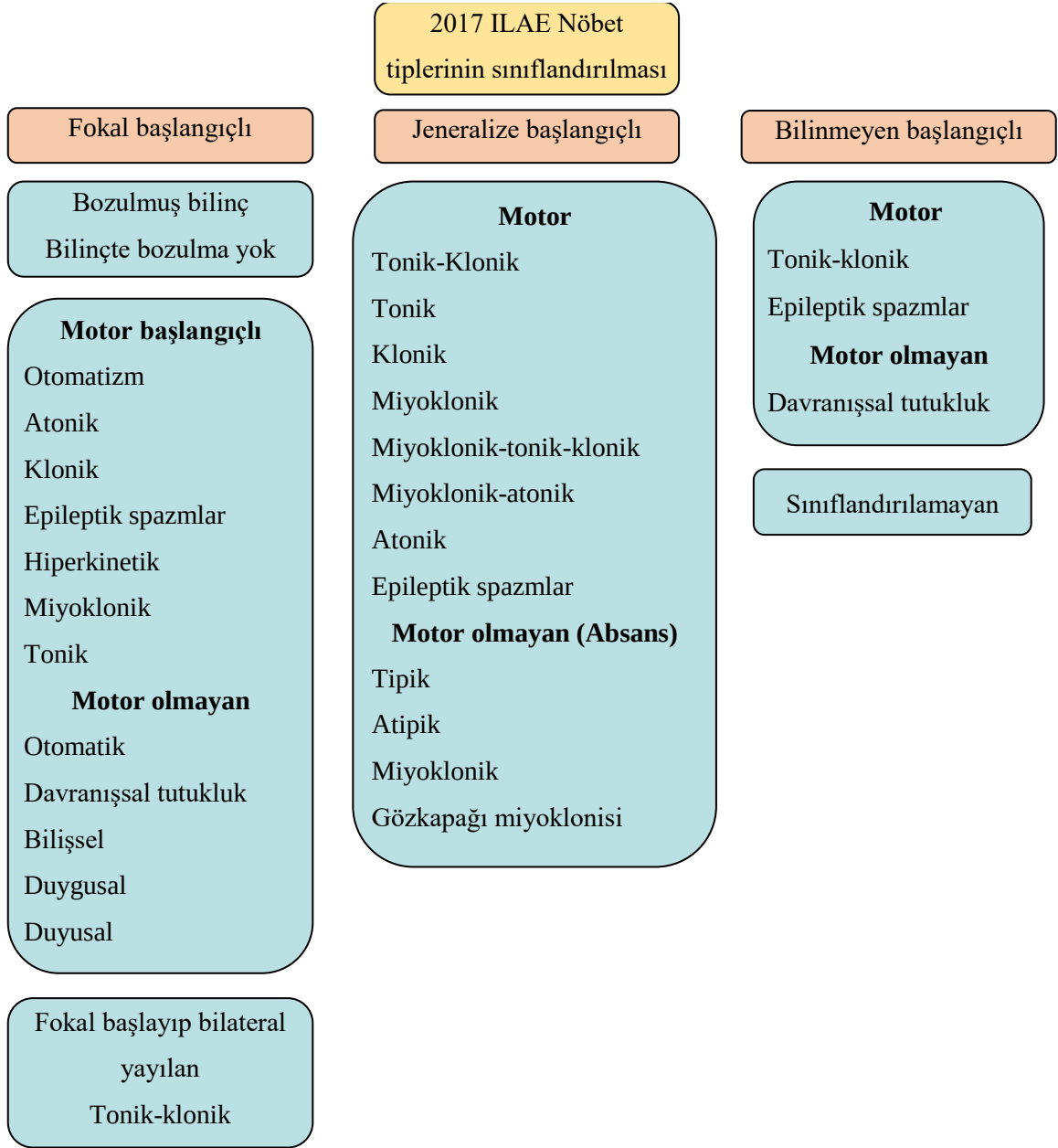
Fokal nöbetler; beynin belli bir bölümünde başlar ve kişinin nöbet sırasında yaşadıkları elektriksel aktivitenin görüldüğü beyin bölgesine göre değişir. Bu nöbetin tanısı için öncelikle nöbet sırasında hastanın bilincinin yerinde olup olmadığına bakılmalıdır. Hastanın farkındalık düzeyi belirlendikten sonra nöbet sırasında hastanın yaşadıkları incelenerek “motor başlangıçlı” veya “motor başlangıçlı olmayan” şeklinde tanımlanabilir. Motor başlangıçlı nöbetler otomatizm, atonik, klonik, epileptik spazmlar, hiperkinetik, miyoklonik, tonik olarak sınıflandırılmıştır. Motor başlangıçlı olmayan nöbetler ise otomatik, davranışsal tutukluk, bilişsel, duygusal ve duyuşsal olarak

ayrılmıştır. Fokal başlangıçlı nöbetler zamanla tüm beyne yayılan elektriksel aktiviteye neden olabilirler (Fisher ve ark. 2017).

Jeneralize nöbetler; beyinde iki hemisferde de aynı anda görülen deşajlar sonucu ortaya çıkan nöbet tipleridir. Jeneralize nöbetler “motor” ve “motor olmayan (absans)” olarak ayrılmıştır. Motor nöbetler tonik-klonik, tonik, klonik, miyoklonik, miyoklonik-tonik-klonik, miyoklonik-atonik, atonik ve epileptik spazmlar olarak ayrılmıştır. Tonik nöbetlerde tüm vücut bir anda sertleşir ve gevşerken klonik nöbetlerde tüm vücut ve yüz ritmik olarak sallanır, kasılıp gevşer. Tonik-klonik nöbetlerde önce tonik faz hemen ardından klonik faz görülür ve hasta bilinç kaybına uğrar. Miyoklonik nöbetler ise özellikle üst ekstremitelerde ani, çok kısa süreli, fleksiyon veya ekstansiyon şeklinde kasılmalarla karakterizedir. Atonik nöbetler ise kaslarda ani gerginlik kaybıyla yere yığılma şeklinde ortaya çıkar. Epileptik spazmlar ise genelde çocuklarda görülen ve kafayı aniden öne atma, ellerin ve bacakların ani hareketi şeklinde gözlenebilen nöbetlerdir (Fisher ve ark. 2017).

Nöbet başlangıcı belirlenememiş ve diğer belirtileri anlamlandırılmayan epilepsi türleri ise bilinmeyen başlangıçlı epilepsiler olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 2-2: 2017 ILAE nöbet tiplerinin sınıflandırılması (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy- ILAE 2017)



2.1.5. Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsi, epileptik nöbetler olarak adlandırılan ve normal beyin fonksiyonlarının tekrarlayan ve öngörülemeyen kesintileri ile karakterize edilen bir beyin bozukluğunun adıdır. Epileptik nöbetler beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteye bağlı olarak geçici bir bulgu ve/veya semptomların görülmesidir. Epilepsi ise epileptik nöbetlerin ortaya çıkması için genetik bir yatkınlıkla görülen ve bu nöbetlerle

nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları olan beyin bozukluğudur. Epilepsi tanımı için en az bir epileptik nöbet görülmelidir (Fisher ve ark. 2005).

Epileptik nöbetlere neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış ve farklı mekanizmaların farklı nöbet türleri oluşturulduğu düşünülsede genel olarak nöronlarda artmış uyarılabilirlik ve senkronite gibi ortak özellikler bulunmaktadır. Beyinde bulunan epileptojenik odaklar denilen hücreler nedeni tam açıklanamayan nedenlerle artmış uyarılabilirlikle birlikte anormal ateşlenme özelliği taşırlar ve çevrelerindeki hücreleride bu duruma dahil ederler (Baykan 2008).

Normal beyin fonksiyonlarının devamı için eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerin dengede olması gerekmektedir. Beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterler glutamat ve aspartat iken inhibitör nörotransmitter gama-amino-bütirik asit (GABA)'dır. Nörotransmitter dengesinin glutamat ve aspartat yönünde bozulması nöronların uyarılabilirliklerini arttırarak epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Moldrich ve ark. 2003). Benzer şekilde GABAerjik sistemde görülen değişiklikler nöronlarda GABA reseptör nitelik ve niceliğini değiştirerek inhibitör GABA akımını etkiler ve epileptik nöbetlere yatkınlığı arttırabilir.

Bazı epileptik sendromlarda genetik faktörlerinde rol aldığı gösterilmiştir. Özellikle gen mutasyonlarının ve bu mutasyonlar sonucu bazı iyon kanallarının ekspresyonlarında artma ve azalma durumu nöronlarda iyon dengesinin değişmesine nöronal ateşlenmeyi ve uyarılabilirliği etkilemektedir. Örneğin; SCN1A geninde görülen tek gen mutasyonunun voltaj kapılı sodyum (Na^+) iyon kanalını etkileyerek 3 farklı epileptik sendromda rolü olduğu gösterilmiştir. Bu sendromlar; febril nöbet artı jeneralize epilepsi (FNJE), febril nöbet artı temporal lob epilepsisi (FNTLE) ve juvenil miyoklonik epilepsidir (JME) (Claes ve ark. 2001; Escayg ve ark. 2000; Sugawara ve ark. 2001). Tablo 2-3'te epilepsiyle ilişkili iyon kanalları ve bu iyon kanallarının ekspresyonunda rol oynayan genlerin özeti verilmiştir (Wei ve ark. 2017).

Tablo 2-3: Epilepsiyle ilişkili iyon kanalları ve genlerin özeti. (Wei ve ark. 2017'den değiştirilerek alınmıştır.

Kanal kategorileri	Fonksiyonları	Genler
Sodyum kanalları	Aksiyon potansiyellerinin oluşumu ve yayılmasından sorumlu	SCN1A (Na _v 1.1), SCN1B (Na _v 1.1b), SCN2A (Na _v 1.2), SCN3A (Na _v 1.3), SCN8A (Na _v 1.6), SCN9A* (Na _v 1.7)
Voltaj kapılı potasyum kanalları	Dışa doğru K akımının düzenlenmesi ve aksiyon potansiyelleri, nörotransmitter salınımının modülasyonu	KCNA2 (K _v 1.2), KCNB1 (K _v 2.1), KCNC1 (K _v 3.1), KCND2 (K _v 4.2), KCND3 (K _v 4.3), KCNH2 (K _v 11.1), KCNH5 (K _v 10.2), KCNQ2 (K _v 7.2), KCNQ3 (K _v 7.3), KCNV2 (K _v 8.2)
Ca ²⁺ ile aktive edilen	Nöronal ateşleme özelliklerinin düzenlenmesi ve uyarılabilirlik	KCNMA1 (K _{Ca} 1.1)
Na ⁺ ile aktive edilen	Gecikmeli, dışa doğru I _{KNa} akımlarının düzenlenmesi ve ateşleme hızının uyarılmasına katkı sağlar	KCNT1 (K _{Ca} 4.1)
Kalsiyum kanalları	Membran potansiyel depolarizasyonu ile açılarak birçok işlemi yönlendirmek için Ca ²⁺ iyonlarının içeriye alınmasını sağlamak	CACNA1A (Ca _v 2.1), CACNA1H (Ca _v 3.2), CACNA2D2#(Ca _v 2.2d-2), CACNB4 (Ca _v β4)
Klor kanalları	İstirahat membran potansiyelinin korunması ve hücre hacminin düzenlenmesi	CLCN2 (CLC-2), CLCN4 (CLC-4)
γ-Aminobutirik asit tip A reseptör	SSS'de majör inhibe edici fonksiyonlara aracılık etmesi	GABRA1 (GABAAα1), GABRA6 (GABAAα6), GABRB1 (GABAAβ1), GABRB2 (GABAAβ2), GABRB3 (GABAAβ3), GABRD (GABAAδ), GABRG2 (GABAAγ2)
İyonotropik glutamat reseptörleri	SSS'de uyarıcı sinaptik iletimi ve plastisite	GRIN1 (GluN1), GRIN2A (GluN2A), GRIN2B (GluN2B), GRIN2D (GluN2D)
Nikotinik asetilkolin reseptörleri	Na ⁺ ve K ⁺ geçirgenliği ve nörotransmitter salınımının modülasyonu	CHRNA2 (nAChRα2), CHRNA4 (nAChRα4), CHRNA7 (nAChRα7), CHRNB2 (nAChRβ2)
Hiperpolarizasyonla aktive olan sıklık nükleotid kapılı kanallar	Na ⁺ ve K ⁺ geçirgenliği	HCN1 (HCN1), HCN2 (HCN2)

Altı çizililer: Fonksiyonel değişiklikleri incelenen epilepsiyle ilişkili genler

* SCN9A, SCN1A ile Dravet Sendromunun digenik nedenlerinden biri olabilir.

CACNA2D2, CELSR3 ile epilepsinin digenik nedenlerinden biri olabilir.

2.1.6. Epileptogenez

Epileptogenez, mekanistik bağlamda daha önceden normal olan bir beyin ağının işlevsel olarak artan nöbet duyarlılığı ve bunun sonucunda spontan ve tekrarlayan nöbetlerin ortaya çıkma olasılığını arttıran bir süreçtir (Pitkanen ve ark. 2015). Bununla birlikte yapılan bir çok çalışma kendi kendine ortaya çıkan bu nöbetlerin sıklığı ve şiddetinin zamanla arttığını göstermekte, bu da epileptogenezin devam ve uzun süreli bir süreç olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır (Pitkanen ve ark. 2015). Bu çalışmalar sonucunda ILAE terminolojide değişikliklere gitmiş ve epileptogenez ile dokuda spontan tekrarlayıcı nöbetler ortaya çıkarma özelliğinin gelişmesi ve arttırılmasına atıfta bulunarak bunun sonucunda da (1) bir epileptik durumun gelişmesi, (2) ve/veya epilepsi oluşuktan sonra hastalığın progresyonun görülebileceği belirtilmiştir. Yeni terminolojide ki major farklılık, epileptogenezin artık sadece epileptik uyarım ile ilk nöbet arasındaki latent periyodu değil, bu latent periyot ile birlikte hastalık teşhisinden

sonrada devam eden progresyon mekanizmalarını da içermesidir (Lukawski ve ark. 2018).

Epileptogenezi temel olarak 3 aşamada ele alabiliriz; (1) ilk hasar evresi, (2) latent periyot, (3) kronik epilepsi fazı. Önerilen bir çok epileptogenez mekanizması arasında en önemli olanlar; oksidatif stres, GABA-A reseptörleri aracılığıyla GABAerjik nörotransmisyonu duyarlılıkta kısa ve uzun süreli adaptif değişiklikler, dopamin reseptör aktivitesinde meydana gelen değişiklikler (DA), hücre dışı nöronal matris bütünlüğünün bozulması, nöronal hücre ölümü, inflamasyon ve inflamatuvar süreçler, hormonların etkisi ve hatta sirkadiyen ritmikliğin mekanizmasını etkileyen reseptör aktivitesi sayılabilir (Lukawski ve ark. 2018). Epileptogenez süreci Şekil 2-1(A)'da anlatılmaktadır.

Di Maio ve arkadaşları (2013) yaptıkları çalışmayla nöronal hipereksitabilitenin, N-Metil D-Aspartat reseptörü (NMDAR) tarafından regüle edilen bir süperoksit kaynağı olan NMDA oksidaz (NOX2) da dahil olmak üzere hücre içi oksidan sistemlerinin kalsiyum bağımlı aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Epileptik başlangıçta ortaya çıkan bu olay, kronik epileptik bozukluğa yol açan uzun süreli nöronal fonksiyon bozukluğundan sorumlu olabilir (Di Maio ve ark. 2013)

Epileptik nöronlar, GABA_A reseptörü aracılığıyla GABAerjik nörotransmisyonu duyarlılıkta kısa ve uzun süreli adaptif değişiklikler geliştirebilirler ve bu durum eksitator/inhibitör dengesizliğini kötüleştirerek antiepileptik ilaçlar ile başarılı bir terapötik yaklaşımı zorlaştırır. Bu alanda yapılan son çalışmalarla, GABA_A reseptörlerindeki epileptogenetik değişikliklere, reseptörlerin açılıp kapanmasında rol oynayan iskelet proteinlerinin değişmesinin neden olduğunu ve bu durumun GABAerjik sinapsların stabilitesini doğrudan etkileyerek inhibitör GABAerjik akımın bozulmasına yol açabileceği görüşü ağırlık kazanmıştır. Limbik sistemdeki dopaminerjik aktivite nöronlarda D₁ ve D₂ reseptör alt tipleri aracılığıyla nöronal uyarılabilirliğin modülasyonunda rol oynar. DA reseptör aktivitesinde meydana gelen değişiklikler nöbetlerin limbik sistemde yayılımına katkıda bulunabilir. DA reseptör aracılı ile aktive olan hücre içi sinyal yollarının aydınlatılması epilepsi tedavisinde yeni yaklaşımlar için umut vericidir (Di Maio 2014).

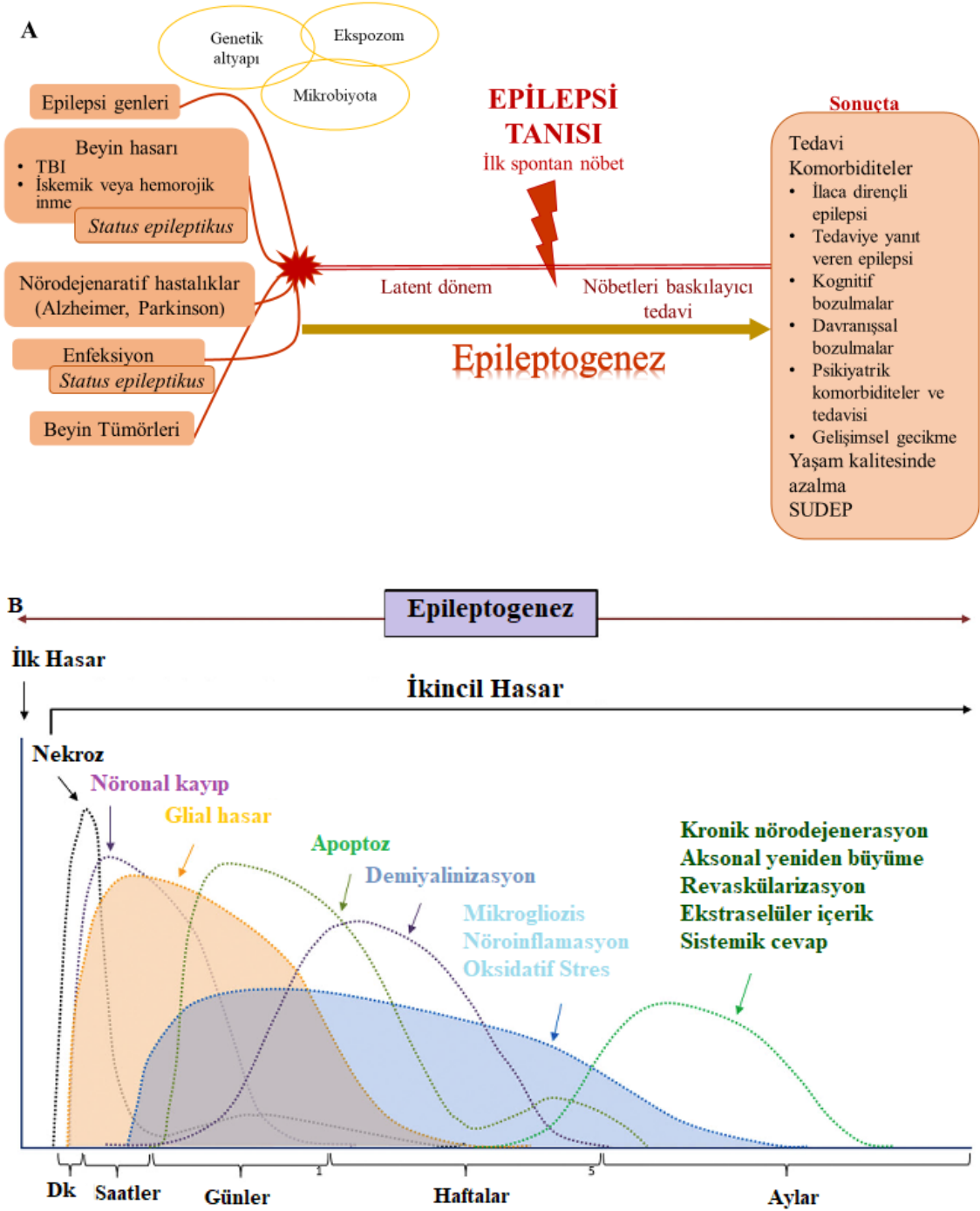
Yapılan çalışmalar epileptogenezde inflamasyonun önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Nöbet aktivitesi, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına neden olur ve immün yanıtları aktive eder. Bu durum, nöbete karşı beyin duyarlılığında artma, sinaptik yeniden yapılanma ve nöron ölümü ile büyük ölçüde ilişkilidir (Xu ve ark. 2013). Beyindeki inflamasyon, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit (AMPA) reseptörü mobilitesi, L tipi gerilime bağlı Ca^{2+} kanal aktivitesi ve uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) işlemlerinin modülasyonunda rol oynayan ekstraselüler nöronal matriks (ENM) bütünlüğünü etkileyebilir. Ayrıca ENM'in temel bileşeni olan hyaluronik asit ekspresyonunda ki değişimler nöronal hipereksitabilite ve Ca^{2+} disregülasyonuna neden olabilir (Vedunova ve ark. 2013). Tekrarlayan nöbetlerin pro-/anti-apoptotik BCL-2 (B-cell lymphoma gene-2) ailesi faktörlerini aktive ederek nöronal hücre nekroz ve apoptoza aracılık ettiği fikri yapılan araştırmalarla desteklenmektedir. Bu nedenle BCL-2 ailesi epileptogenez sürecine müdahale edebilmek adına önemli bir hedeftir (Henshall ve Engel 2013).

Kortikosteroidler, progestron, östrojenler ve nörosteroidlerin yapılan hayvan deneylerinde ve insan çalışmalarında nöbet aktivitesini etkilediği gösterilmiştir. Fakat tam olarak nasıl etkiledikleri konusu açıklığa kavuşmamıştır ve bu alanda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir (Reddy 2013).

Sirkadiyen nöbet paterni epileptik bozukluklarda tanımlanan ilk fenomenlerden biridir. Son bulgular, saat genlerinin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerini modüle etmede, sirkadiyen ritmin ortaya çıkmasında ve epilepsi ile alakalı sinyal yollarından biri olan Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefinin (mTOR) sinyal yolağının önemini ortaya koymaktadır (Cho 2012). mTOR'un nöronların ve glianın büyümesinde, metabolizmasında, yapısında ve hücre-hücre etkileşimlerinde ve böylece öğrenmede, sinaptik plastisitede ve nöroenezde süreçleri düzenlediği bilinmektedir. Birçok mTOR hiperaktivasyon hayvan modelinden elde edilen sonuçlar, rapamisin ve analogları gibi mTOR inhibitörlerinin, mTOR kompleksi 1'i (mTORC1) inhibe ettiğini ve nöbet aktivitesini azalttığını, nöbet gelişimini geciktirdiğini veya epileptogenez önlediğini göstermiştir. Sonuçta mTOR yolağının epilepsi için kesinlikle olası bir terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir (Lukawski ve ark. 2018).

Epileptogenez üzerine bir çok araştırma yapılmasına rağmen epilepsi progresyonunun tam mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Nöbet gelişimi sırasında

en sık dentat girus hücrelerinde ve hiler ektopik dentat granül hücrelerinde artmış nöroenez, hiler hücrelerinin kaybı (internöron ve mossy hücrelerde) ve mossy liflerinin oluşumu görülür. Bu değişiklikler bir beyin hasarı ile tetiklenmiş ve hipokampal ağda reorganizasyon ile epileptik durumun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir (Lukawski ve ark. 2018).



Şekil 2-1: A; Epileptogenez süreci. "Epilepsi genleri", akut beyin hasarı veya kronik beyin hastalıkları ile başlatılır. Tüm epileptojenik süreç kişinin genetik alt yapısı, mikrobiyota ve ekspozom (non-genetik etmenler) tarafından modüle edilir. Epileptogenez, epilepsi tanısı (ilk spontan nöbet) konduktan sonrada devam eder. Epilepsi bir çok komorbiditesi olan ve ani beklenmedik ölüm (SUDEP) riski taşıyan bir hastalık olarak ortaya çıkar. **B; Epileptogenez sürecinde ikincil hasar döneminde zamana bağlı olarak görülen moleküler değişiklikler** (Pitkanen ve ark. 2018'den değiştirilerek alınmıştır.)

Epileptogenezin zamana bağılılığı ve farklı birçok mekanizmayı içerdiği göz önüne alınırsa epileptogeneze neden olan ve stimüle eden, akut ve kronik değişiklikler olarak ayırabiliriz. Akut değişiklikler transkripsiyonel olaylar, nöron kaybı ve inflamatuvar kaskadlarının aktivasyonunu içeren, saatleri veya haftaları bulan değişikliklerdir. Kronik değişiklikler ise haftalardan ayları bulan bir süreçte gerçekleşir ve nörojenez, aksonal ve/veya dendritik plastisite, anjiyogenezis, ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesi, mossy liflerinin oluşuu, nöronal ağın yeniden düzenlenmesi, gliosis gibi anatomik değişiklikleri içerir (Lukawski ve ark. 2018). Zamana bağlı bu değişiklikler Şekil 2-1(B)'de anlatılmaktadır (Pitkanen ve ark. 2018).

2.1.7. Absans Epilepsisi

1981 yılında ILAE, absans nöbetleri bilinç bozukluğu ile birlikte hafif klonik, atonik, tonik veya otonomik bileşenlerin eşlik ettiği nöbet türü olarak tanımlamıştır. Absans nöbetlerin klinik olarak ayırt edici özelliği “boş bakış” tır (Brigo ve ark. 2018). 2017’de yayınlanan yeni sınıflandırmada absans nöbetler “jeneralize motor olmayan nöbetler” olarak tanımlanmaktadır. (Comission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 2017).

Tipik absans nöbetler sırasında, elektroensefalogramda (EEG) jeneralize DDD’ler görülür. Çocuklukta genellikle 4 ile 10 yaş arasında gelişir. Fakat özellikle idiopatik jeneralize epileptik sendromlu hastalarda daha ileriki yaşlarda da absans nöbetlere rastlandığı belirtilmektedir. Bu nöbetler genellikle 9 ila 10 s sürer ve sıklıkla günde onlarca veya yüzlerce kez meydana gelir. Sıklıkla hiperventilasyon ve daha az sıklıkla fotik stimülasyon ile provoke edilirler ve göz açılması, göz kapağı hareketleri ve oral otomatizm nöbetler sırasında görülebilir (Brigo ve ark. 2018).

ILAE 2017’de nöbet tiplerine göre yaptığı sınıflandırmada absans nöbetleri tipik, atipik, miyoklonik ve gözkapağı miyoklonisi olarak ayırmıştır. Tipik absans nöbetler ani başlangıçlıdır ve EEG’de simetrik, senkronize, ani başlayıp ani biten, 2-4 Hz aralığında DDD’ler görülmektedir (Guilhoto 2017). Jeneralize konvülsif veya kısmi nöbetlerin aksine kısmi absansları takip eden postiktal depresyon ve yavaşlama yoktur. Başlıca uykusuzluk, yorgunluk durumlarında dinlenim halinde ve uyku ile uyanıklık arasında meydana gelir. Genellikle 10 ila 20 saniye arasında devam eder (Panayiotopoulos 1999; Hirsch ve ark. 1994). Atipik absans nöbetlerde ise başlangıç ve

bitiş daha yavaştır. EEG’de saniyede iki adet yavaş ve 3 Hz’den daha düşük DDD’ler görülür. Lannux- Gastaut sendromlu hastaların %60’nda atipik absans nöbetler görülür. Miyoklonik absans nöbetlerde sefalik bölgede ve üst ekstremitelerde tonik kas kasılması görülür ve EEG’de bileteral 3Hz frekasında DDD’ler görülür. Tedavide direnç ve kognitif bozukluklar daha çok görülmektedir. Göz kapağı miyoklonusunda ise nöbetler genellikle çocuklukta başlar ve nöbet hasta gözünü kapatır kapatmaz göz yukarı doğru sapması şeklinde tanımlanmıştır. Nöbetler sırasında EEG’de göz kapanır kapanmaz veya aralıklı fotik stimülasyondan sonra 3-6 Hz aralığında 1-3 saniyelik DDD’ler görülmektedir (Guilhoto 2017).

Tipik absans epilepsisinin ILAE tarafından kabul edilmiş 4 epileptik sendromu bulunmaktadır: Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE), Juvenil absans epilepsi (JAE), Juvenil miyoklonik absans epilepsi (JMAE), Miyoklonik absans epilepsi (MAE) (Comission on Classification and Terminology of the International League Againts Epilepsy, 2017). Absans nöbetler farklı epilepsi sendromlarının tanısı için kullanılır. ÇAE’de ve JAE’de absans nöbetler sendrom tanımının bir parçasıdır. JME’de ise absans nöbetler sıklıkla fakat sürekli olarak gözlenmez. JME’de istatikselsel olarak daha kısa gözlenen absans nöbetler haricinde ayırıcı tanı koydurucak sendroma özgü bir belirti belirlenememiştir (Unterberger ve ark. 2018).

2.1.7.1. Absans Epilepsi Patofizyolojisi

Absans nöbetlerin gelişiminde rol alan bazı yollar aydınlatılmasına rağmen, bu yolların patofizyolojik mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Fakat yapılan çalışmalar absans nöbetlerin patofizyolojisinde talamokortikal döngünün ve bu döngüden üretilen anormal deşarjların önemli rol aldığı gösterilmiştir. İnhibitör GABAerjik nöronlar korteks ve talamus boyunca bulunurlar, fakat talamik retiküler çekirdekte (TRN) neredeyse tamamen GABAerjik nöronlardan oluşan bir tabaka bulunur. Talamokortikal ve TRN nöronları arasında ve muhtemelen bu devredeki diğer eksitator ve inhibitör nöronlar arasındaki karşılıklı uyarıcı ve inhibe edici bağlantılar, talamokortikal salınımlar sırasında eksitator (diken) ve inhibitör (dalga) aktivitesinin dönüşümlü döngülerine neden olur (Blumenfeld 2005). DDD’ler eksitator ve inhibitör nöronlar arasındaki etkileşimlere bağlı olduğu için bu dengeye katkıda bulunan bir çok iyon kanalı ve reseptördeki anormal değişiklikler DDD gelişiminde rol oynar.

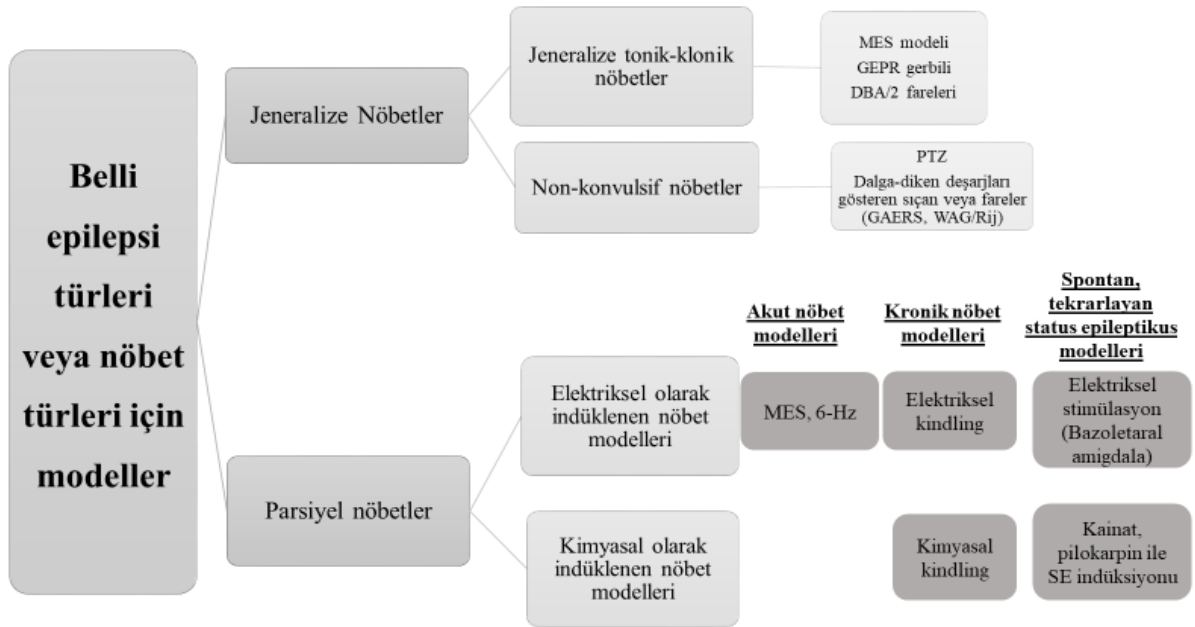
Meeren ve arkadaşları 2002 yılında kortikal fokus teorisini öne sürmüşlerdir. Bu teoriye göre DDD oluşumu ve ritmik olarak devam edebilmesi için korteks ve talamus karşılıklı olarak birbirlerini etkilemektedirler. Bunun için absans epilepsinin deneysel modellerinden biri olan WAG/Rij sıçanlarla yaptıkları çalışmada, nöbetlerin somatosensoriyel korteksin perioral bölgesindeki bir odaktan kortekse yayıldığını ve talamusu harekete geçirdiğini göstermişlerdir (Meeren ve ark. 2002).

TRN'den çıkan nöronlardaki uyarım, osilasyon paternini (örneğin, uyku iğlerinin oluşumunda rol alan ritmik salınımlar) veya sürekli olarak diken uçlu osilasyonunu (uyanıklık sırasında tonik ateşleme) ateşleyebilir. Bu ateşleme T-tipi olarak adlandırılan düşük eşikli kalsiyum (Ca^{+2}) kanalları aracılığıyla gerçekleşir. Depolarizasyon sonrası T-tipi Ca^{+2} kanalları içeri Ca^{+2} girişine izin verir. Reaktivasyon için GABA_B reseptörleri tarafından kolaylaştırılan kısmen daha uzun hiperpolarizasyon gerekir. Dolayısıyla anormal ritimler T-tipi Ca^{+2} kanallarındaki değişikliklerden veya artmış GABA_B reseptör aktivitesinden kaynaklanabilmektedir. Tedavide kullanılan Etosüksimid (ESM) ve valproat gibi T-tipi Ca^{+2} kanallarını bloke eden ilaçlar absans nöbetleri baskılamada ilk seçenek ilaçlardır. Diğer taraftan GABA_B aktivitesini arttıran ilaçlar (Örneğin ;vigabatrin) absans nöbetleri şiddetlendirir (Albuja ve Murphy 2018).

Deneysel absans epilepsi modellerinden olan WAG/Rij sıçanlarında, DDD'lerin moleküler temelini anlamak adına bir çok araştırma yapılmış ve kortikal uyarılabilirliğin artmasında katkısı bulunabilecek en az iki molekül ortaya çıkartılmıştır. Klein ve arkadaşları (2004), epileptik olmayan kontrol grubu sıçanlarla WAG/Rij sıçanları karşılaştırarak kortikal voltaj kapılı sodyum kanalları Nav1.1 ve Nav1.6 için mRNA ve protein ekspresyonunun WAG/Rij sıçanlarda arttığını göstermişlerdir. Artışlar, özellikle bu modeldeki DDD'lerin yoğun olarak yer aldığı bilinen kortikal bölgelerde görülmüştür, diğer bölgeler ise nispeten korunmuştur. Voltaj kapılı sodyum kanallarının bu upregülasyonu, kalıcı membran depolarizasyonuna ve nöbetlere neden olabilir (Klein ve ark. 2004). Bu hipotez, etosüksimidin iktojenik nöronlardaki ortalama membran potansiyelini ve ateşleme oranının fizyolojik değerlerine geri dönmesini sağladığı ve sodyum akımlarını azaltıcı etkisinin gösterilmesiyle desteklenmektedir (Crunelli ve Leresche 2002; Polack ve Charpier 2009).

2.2. Epilepsi’de Kullanılan Deneysel Modeller

Epilepsi araştırmasında kullanılan hayvan modellerinin çoğu epilepsi modellerinden çok epileptik nöbet modelleridir çünkü epilepsi spontan tekrarlayan nöbetler ile karakterizedir, epileptik bir hayvanda akut bir nöbetin elektriksel olarak indüklendiği maksimal elektroşok (MES) testi gibi bir test, epilepsi modelini temsil edemez. Öte yandan, örneğin kendiliğinden tekrarlayan nöbet geçiren transgenik hayvanlar, açık bir şekilde insan epilepsisi ile nöbet modellerinden daha yakından ilişkilidir (Loscher 2011). Şekil 2-2 ve Tablo 2-4’te genel hatlarıyla ve örnekleriyle epilepsi deney modelleri verilmektedir.



Şekil 2-2: Belirli epilepsi türleri veya nöbetler için kullanılan modeller. Bu şekilde gösterilmeyen çok sayıda model daha bulunmaktadır. (Loscher 2011’den alınmıştır.)

Tablo 2-4: En sık kullanılan deneysel epilepsi modelleri. (Kandratavicius ve ark. 2014'ten değiştirilerek alınmıştır.)

Model	İndüksiyon	Ortaya çıkan nöbet	İnsan epilepsisindeki karşılığı
Kemokonvulsanlar			
Kainik asit-SE	Sistemik veya intrahipokampal enjeksiyon	Limbik SE veya kronik nöbetler	Hipokampal sklerozlu TLE
Pilocarpin-SE	Sistemik veya intrahipokampal enjeksiyon	Limbik SE veya kronik nöbetler	Hipokampal sklerozlu TLE
Akut kimyasal model	Sistemik veya intrahipokampal enjeksiyon	Non-kolülsif absans veya jeneralize tonik-klonik nöbetler, kimyasal madde ve dozuma bağlı	Akut ve tekrarlayan nöbetler
Mature olmamış rodentlerde SE	Sistemik kainik asit veya pilokarpin enjeksiyonu	Tonik-klonik nöbetler	Gelişim sürecinde görülen uzun süreli nöbetler
Mature olmamış rodentlerde tekrarlayan nöbetler	Sistemik PTZ enjeksiyonu veya fluoroetyl inhalasyonu	Miyoklonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetler	Gelişim sürecinde görülen tekrarlayan kısa süreli nöbetler
Elektriksel stimülasyon			
Elektroşok ile indüklenen nöbetler	Kornea veya auriküler stimülasyon	Jeneralize tonik-klonik nöbetler	Tonik-klonik nöbetler
Afterdischarges	Fokal elektriksel stimülasyon	Kompleks parsiyel veya miyoklonik nöbetler	Fokal başlangıçlı sıklıkla diğer bölgelere yayılan nöbet benzeri aktiviteler
Kindling	Tekrarlayan deşarjlar ile indüksiyon	Parsiyel olarak başlayıp sekonder jeneralize nöbetlere dönen ve spontan hale gelen nöbetler	Dinamik epileptojenik süreci olan ve kontrol edilemeyen nöbetler
Beyinde patoloji yaratarak			
Hipertermik nöbetler	Sıcak hava akımı ile mature olmamış rodentlerin vücut ısısının yükseltilmesi	Hareketsiz kalma, yüzde otomatizma, miyoklonik kasılmalar	Febril nöbetler
Hipoksi modeli	Mature olmamış rodentlerin düşük O ₂ konsantrasyonu havaya maruziyeti	Kısa ve tekrarlayan tonik-klonik nöbetler	Neonatal hipoksik ensefalopati
Posttravmatik Epilepsi	Sıvı perküsyon ile hasarlanma	Düşük sıklıkla, uzun süreli jeneralize tonik-klonik nöbetler	Posttravmatik epilepsi
Genetik modeller			
Odvojenik modeller	Genetik olarak yatkınlığı olan sıçanlara akustik stimülasyon	Agresif gelişen, tonik-klonik nöbetler	Refleks epilepsi ve TLE
GAERS, WAG/Rij, ve absans epilepsisinin fare modelleri	Spontan nöbetler	DDD gelişimi ve davranışsal hareketler	Jeneralize idiyopatik epilepsiler

2.2.1. Absans Epilepsi Modelleri

Jeneralize epilepsiler tüm epilepsilerin %20'lik bir kısmını oluştururlar ve idiyopatiklerdir. Nöbetler belirgin bir neden olmaksızın spontan olarak başlar. Absans nöbetler özellikle çocukluk çağında ortaya çıkar ve idiyopatik nöbetlerin bir prototipidir. Absans nöbetler sırasında EEG'de DDD'ler görülür (Onat ve ark. 2013). Absans epilepsisinin deneysel modelleri Tablo 2-4'te özetlenmiştir.

Tablo 2-4: Absans epilepsisinin deneysel modelleri

Absans epilepsisinin deneysel modelleri	
Kimyasal Modeller	Penisilin modeli
	Pentilentetrazol modeli (düşük doz PTZ)
	GABA analoglarının uygulandığı modeller
	Opioid modeli
Genetik Modeller	WAG/Rij sıçanlar
	GAERS sıçanlar
	Papio Papio türü maymun modeli
	Fare modelleri
	Tottering fare modeli (DDD frekansı; 6-7 Hz, DDD süresi; 0.3-10 s)
	Letarjik fare modeli (DDD frekansı; 5-6 Hz, DDD süresi; 0.6-5 s)
	Stargazer fare modeli (DDD frekansı; 6 Hz, DDD süresi; Tottering ve Letarjik fare modellerinden daha uzun)
	Mocha 2j fare modeli (DDD frekansı; 6 Hz)
	Yavaş-dalga epilepsi fare modeli (DDD frekansı; 3-4.5 Hz, DDD süresi; Genetik değişikliğin türüne göre değişmektedir.)
	Ducky fare modeli (DDD frekansı; 6 Hz)
Elektrikle Uyarılma Modeli	Orta hat talamik yapıların elektrikle uyarılması Kindling Modeli

2.2.2. Absans Epilepsinin Genetik Sıçan Modelleri

2.2.2.1. Strasbourg Kökenli Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar – GAERS

GAERS sıçanlar bir Wistar sıçanlardan inbred olarak üretilmiş bir suştur (Marescaux ve ark. 1992). 1980’lerde, epilepsi üzerinde çalışan araştırmacılar Vergnes ve Marescaux yetiştirdikleri kolonideki Wistar sıçanlarının % 30 kadarında, bilateral ve tüm kortekste görülen senkronize diken-ve-yavaş dalga deşarjları (DDD) olduğunu ve bu sırada sıçanların hareketsiz kaldıklarını kaydetmişlerdir (Vergnes ve ark. 1982). Bu durum insanlardaki jeneralize, konvülsif olmayan absans veya “petit-mal” epilepsisi nöbetlerine benzemektedir. Bu hayvanların hepsinde DDD’ler izlenmediğinden, DDD görülen sıçanları ayırıp onları çiftleştirerek sayılarını arttırmayı amaçlamışlardır. Birkaç nesil sonra, tümü DDD gösteren bir suş elde edilmiş oldu. Bu suşa “*Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg: Strasbourg Kökenli Genetik Absans Epilepsisi Sıçanları*” (GAERS) adı verilmiştir. Günümüzde, GAERS sıçanlar inbred olarak üretilmektedir (Marescaux ve ark. 1992).

GAERS’ler insan absans epilepsisi için uygun bir hayvan modeli olarak kabul edilirler. GAERS’ler ile insan absans epilepsi türü ile klinik açıdan ortak özellikler taşımaktadır. Nöbetlerin ortaya çıkışı yaşa bağlıdır ve en sık uyku-uyanıklık arasındaki dönemde görülür. DDD’ler insan absans epilepsisine karşı etkili olan ilaçlarla baskılanmaktadır. Nöbetler arasındaki dönemde (interiktal dönem) EEG aktivitesi normaldir ve herhangi bir davranış bozukluğu veya nörolojik bozukluk görülmez (Eşkazan ve Onat 2002).

Absans epilepsinin tüm genetik modellerinde EEG’de birden başlayan bileteral, senkronize DDD’ler görülmektedir. İnsan absans epilepsisine benzer şekilde postiktal depresyon görülmez. Absans epilepsinin tüm genetik modellerinde, türler ne olursa olsun, DDD’ler 5 ila 9 Hz arasında bir frekansa ve 1 saniyeden 60 saniyeye kadar bir süreye sahiptir. Nöbetlerin nüks etmesi hayvanların yaşına ve test koşullarına bağlı olarak 1 ila 260 DDD/saat arasında çok değişken olabilir. DDD’ler sırasında insan epilepsisinde en belirgin davranışsal özellik çevreyle ilişkisinin kopması ve donakalma durumudur. GAERS sıçanlarda da nöbet sırasında hayvanlarda dona kalma ve / veya burun kıllarında ve çene kaslarında ritmik seyirmeler görülmektedir (Depaulis ve Charpier 2018).

GAERS’lerde nöbetler yaşla birlikte gelişir. 30 günlükten küçük hayvanlarda DDD görülmezken, 40. günde yavruların % 30’unda görülmektedir (Vergnes ve ark. 1986). Bu oran santral sinir sisteminin matürasyonu ile birlikte giderek artarak, 4 aylık hayvanların % 100’nde DDD gözlemlenir. İlk oluşan DDD’ler seyrek (saatte 1 ya da 2 tane), kısa süreli (1-3 saniye) ve düşük frekanslı (4-5 Hz) olarak ortaya çıkmaktadır (Carcak ve ark. 2008). Daha sonra yaşla birlikte sayı, süre ve frekansı giderek artar ve korteksin mature olmasıyla erişkin hayvandaki formuna dönüşür. DDD sayısı 4 ila 6. aylarda maksimuma ulaşır ve hayvanlar ömürleri boyunca nöbet geçirirler (Vergnes ve ark. 1986).

GAERS sıçanlar ile insan absans epilepsisi farmakolojik profil olarak birbirine benzer. İnsan absans epilepsine karşı etkili olan ilaçlar (Etosüksimid, valproat ve benzodiazepinler), GAERS sıçanlarda da DDD’leri baskılamakta, insan absans epilepsisinde etkisiz veya nöbetleri ağırlaştıran ilaçlar (GABA transaminaz inhibitörleri, GABA_A ve GABA_B reseptör agonistleri) GAERS’lerde de benzer etkileri gösterir (Danover ve ark. 1998).

2.2.2.2. Wistar Albino Glaxo Rijswijk Sıçanlar -WAG/Rij

WAG/Rij sıçanlar, hem patofizyolojik hem de farmakolojik / terapötik açıdan, absans epilepsisini araştırmada yaygın olarak kullanılan diğer bir genetik hayvan modelidir (Coenen ve van Luijtelaar 2003; Russo ve Citraro 2018). Bu suşun tüm sıçanlarında, GAERS’lerden farklı olarak, yaklaşık 2 aylık iken, EEG’de senkronize, bilateral, 7-10 Hz aralığında DDD’ler görülmektedir. Aynı zamanda nöbet sırasında davranışsal olarak hayvanın burun kıllarında seğirme, hızlı nefes alma, başın eğilmesi ve insan absans nöbetine benzer şekilde sık sık gözlerin seğirmesi görülür. Yaklaşık altı aylık olduklarında tüm WAG / Rij sıçanlarında ortalama 16-20 DDD / saat görülür (van Luijtelaar ve Zobeiri 2014).

6 aydan sonra, saat başına DDD sayısında ve ortalama DDD süresinde yaşa bağlı olarak bir artış gözlenir. DDD’ler spontan olarak diğer nöbet türlerine dönüşmezler veya yok olmazlar. Sıçanlarda, absans nöbetler yaşam boyunca devam eder (Coenen ve van Luijtelaar 2003).

Daha yakın zamanlarda, WAG/Rij sıçanlar ayrıca, absans epilepsisinin bir komorbiditesi olarak kabul edilen kronik düşük-dereceli depresyonun (distimi) bir

hayvan modeli olarak da onaylanmıştır (Russo ve Citraro 2018). Öncesinde bu depresyonun ortaya çıkması için absans nöbetlerinin gerekli olduğuna dair çalışmalar sunulmuştur. Bununla birlikte bazı zıt sonuçların gelmesi depresyonun ortaya çıkması için nöbet varlığının sorgulanmasına sebep olmaktadır. WAG/Rij sıçanlarında depresyon benzeri davranışlar 2 aylıkken belirgin değildir, 3-4 aylıkken ortaya çıkar ve yaşla birlikte DDD'lerin artmasına paralel olarak şiddetlenme eğilimi vardır (Russo ve Citraro 2018).

Son olarak, WAG/Rij sıçanlar, absans epileptogenezinin bir hayvan modeli olarak tanımlanmıştır. Epileptogenez mekanizmalarını anlamak ve tedavi seçeneklerini değerlendirmek adına WAG/Rij sıçanlarda bir çok çalışma yapılmıştır (Giblin ve Blumenfeld 2010; White ve Loscher 2014). Bu çalışmaların detayları Tablo2-4'te verilmiştir.

2.2.3. Absans Epilepside Epileptogenez Çalışmaları

Çocukluk çağında görülen epilepsi olgularının %10-17 kadarını absans epilepsisi oluşturmaktadır ve yapılan çalışmalarda prevalansı 0,4-0,6/1000 olarak hesaplanmıştır (Berg ve ark. 1999). Görülme sıklığının giderek artması, görüldüğü yaş grubu ve dirençli olgular araştırmacıları absans epilepside epileptogenez çalışmalarına itmiştir.

Absans epilepsisi için yapılan epileptogenez çalışmalarında, spontan olarak absans nöbetleri olan genetik sıçan modelleri oldukça sık kullanılmaktadır. Özellikle GAERS ve WAG/Rij sıçanlar absans epilepsi çalışmalarında en çok kullanılan modellerdir (Tablo 2-5)

GAERS sıçanlarla yapılan çalışmada Dedeurwaerdere ve arkadaşları (2005), PN23. günden PN60 güne kadar levetirasetam (LEV) uygulamış ve PN60-64, PN120-124 günlerinde EEG kaydı alınarak kronik LEV uygulamasının epileptogeneze etkisini incelenmişlerdir. Çalışma sonunda kronik olarak LEV uygulanan grupta DDD'lerde sayı ve süre olarak azalma görülmüş ve bu etkinin uzun dönemde de devam ettiği sonucuna ulaşılmıştır. (Dedeurwaerdere ve ark. 2005).

Dezsi ve arkadaşları (2013), absans epilepsisinin tedavisinde kullanılan ESM'in epileptogeneze etkisini incelemek için GAERS sıçanlara doğumdan sonra 3-22 hafta arası ESM uygulamış ve 20-22 ve 34 haftalıkken EEG kaydı almışlardır. Çalışma

sonunda ESM'nin DDD'leri sayı ve süre bakımından etkili biçimde azalttığı ve hastalığı modifiye edici etkide olduğu gösterilmiştir (Dezsi ve ark. 2013).

2017'de ise Jarre ve arkadaşları ESM ve valproik asit (VPA)'in nöbet gelişimi üzerine etkisini incelemişlerdir. GAERS sıçanlara PN5-25 arası uygulama yapmış ve sonrasında kortikal deşarjların gelişimini takip etmişlerdir. Fakat bu çalışmada ESM ve valproik asit epileptogenetik süreçleri etkilemediği ve DDD sayı ve süresinde anlamlı bir değişime neden olmadığı görülmüştür (Jarre ve ark. 2017).

WAG/Rij sıçanlarla yapılan epileptogenez çalışmaları Tablo 2-5'de özetlenmiştir (Russo ve Citraro 2018). Tüm bu çalışmalar absans epilepsisinde epileptogenez sürecini anlamaya ve bu sürece en kısa sürede müdahale ederek nöbet oluşumu ve gelişimini engellemek adına yol gösterici niteliktedir.

Tablo 2-5: Genetik absans epilepsi modellerinde yapılan epileptogenez çalışmaları (Russo ve ark. 2018'den değiştirilerek alınmıştır.)

İlaçlar	Uygulama süresi	DDD gelişimine etkisi	Referans
Etosüksimid	PN21-5 aylık	DDD gelişimini azalttı	(Blumenfeld ve ark. 2008)
	PN30-PN150	DDD gelişimini azalttı	(Sarkisova ve ark. 2010)
	PN42-5 aylık	DDD gelişimini azalttı (%56)	(van Luijtelaa ve ark. 2013)
	PN30-5 aylık	DDD gelişimini azalttı (%31)	(Russo ve ark. 2010)
			(Russo ve ark. 2011)
Levetirasetam		DDD gelişimini azalttı (%43)	
Zonisamid	PN42-5 aylık	DDD gelişimini azalttı (%38)	(Russo ve ark. 2011)
Karbamazepin		Etki görülmedi	
Klomipramin	PN8-PN21	DDD gelişimini azalttı (%60)	(Kovacs ve ark. 2012)
Vigabatrin	PN30-5 aylık	DDD gelişimini azalttı (%52)	(Russo ve ark. 2011)
Perampanel	PN30-5 aylık	DDD gelişimini azalttı (%52)	(Citraro ve ark. 2017)
Rapamisin	PN45-5 aylık	DDD gelişimini azalttı (%52)	(Russo ve ark. 2013)
Etorikoksib	PN45-5 aylık	DDD gelişimini azalttı (%45)	(Citraro ve ark. 2015a)
Atorvastatin		DDD gelişimini azalttı (%57)	
Simvastatin	PN45-5 aylık	DDD gelişimini azalttı (%59)	(Citraro ve ark. 2014)
Pravastatin		DDD gelişimini azalttı (%45)	
Fingolimod	PN30-5 aylık	DDD gelişimini azalttı (%30)	(Leo ve ark. 2017)
Fluoksetin		10 mg/kg dozunda etki görülmedi. 30 mg/kg dozunda DDD gelişimini azalttı (%46)	
Duloksetin	PN45-5 aylık	10 mg/kg dozunda %20, 30 mg/kg dozunda %37 DDD gelişimini azalttı	(Citraro ve ark. 2015b)
Haloperidol		Etki görülmedi.	
Risperidon		Etki görülmedi.	
Ketiapin		Etki görülmedi.	
α-lactalbumin	PN30-5 aylık	DDD gelişimini azalttı (%28)	(Russo ve ark. 2012)

2.3. Antiepileptik İlaçlar

Günümüzde kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ), hastalığın kökeninde olan nedeni modifiye ederek değil epilepsi semptomlarını ve nöbetleri baskılayarak etki gösterirler. AEİ tedavisine, hastanın sebepsiz iki nöbet geçirmesinden sonra veya tekrarlama riski olan durumlarda (tümör, anormal EEG aktivitesi, anormal nörolojik muayene) ilk nöbetten sonra başlanması önerilir (Brodie ve ark. 2012). AEİ'ler epilepsi tedavisinin dışında beyin tümörleri, travma, enfeksiyon ve felç sonucu oluşan konvülsüyonlarda kullanılırlar ayrıca migren profilaksisinde (valproik asit, gabapentin, topiramet), nöropatik ağrıda (gabapentin, karbamazepin, lamotrijin), bipolar bozuklukta (valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) ve anksiyete tedavisinde (gabapentin) yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (Carcak ve Ozkara 2017).

AEİ'lerin etki mekanizması 4 ana grupta toparlanabilir;

- I. Voltaj bağımlı sodyum, kalsiyum, potasyum kanallarının veya HCN kanallarının elektriksel uyarılabilirliğinin azaltılması
- II. GABA_A reseptörleri, nöronal ve glial GABA transporter-1 (GAT-1), GABA transaminaz (GABA-T) veya Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi üzerinden GABA inhibisyonunun arttırılması
- III. İyonotropik glutamat reseptörleri (NMDA ve AMPA/Kainat reseptörleri) üzerindeki etkilerle sinaptik uyarımın inhibisyonu
- IV. Özellikle glutamaterjik nöronlar üzerinde bulunan voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alt birimi olan sinaptik vezikül protein 2A (SV2A) ve $\alpha 2\delta$ -1 proteinine bağlanarak nörotransmitter salınımının modülasyonu

Bu etki mekanizmalarının yanı sıra bazı AEİ'lerin (Valproik asit, felbamat, topiramet, zonisamid, rufinamid) birden fazla etki mekanizmasıyla nöbetleri engellerken, bazılarının etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (Carcak ve Ozkara 2017). Tablo 2-6'da etki mekanizmalarına göre AEİ'ler gösterilmiştir.

2.3.1. Etosüksimid

Etosüksimid (ESM), 2-etil-2-metil süksinimid, süksinimid yapısında ve absans nöbetlerin tedavisinde ve absans epilepsi araştırmalarında kullanılır. İlk olarak 1958 yılında Zimmerman ve Burgemeister yayınladıkları raporla ESM'nin petit mal epilepsisi, karışık petit mal (muhtemelen Lennox-Gastaut sendromunda atipik absans epilepsisi olarak adlandırılan) ve diğer nöbetlerle birlikte seyreden petit-mal nöbetlerin görüldüğü 109 vakada etkili olduğunu açıklamışlardır (Shorvon 2009). ESM hastaların yaklaşık %50'sinde absans nöbetleri yok ederken, %40-45 kadarında absans nöbet sıklığını azaltmaktadır. Fakat jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde etkisiz kalmıştır (Goren ve Onat 2007). ESM bulunduğu 1950'li yıllardan beri absans epilepsi tedavisinde ilk seçenek ilaçtır.

Klinikte oral tablet ya da şurup formunda kullanılır. Yetişkinlerde veya çocuklarda oral yoldan verildiğinde hızla ve neredeyse tamamen emilir. Biyoyararlanımı %95-100 oranındadır ve dağılım hacmi yetişkinlerde ve çocuklarda 0.7 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%22) ve yarılanma ömrü 40-60 saattir (Patsalos ve ark. 2018). Yapılan araştırmalarda ESM'nin sıçanlarda serebral korteks, orta beyin, beyincik, pons ve medullada eşit olarak dağıldığı gösterilmiştir (Patel ve ark. 1977).

ESM etki mekanizması talamik nöronlarda ve kortikotalamik bölgede bulunan düşük eşikli (T-tip) voltaja bağlı kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarını, hücre içine Ca^{2+} akımını azaltarak inhibe ederler. Talamik nöronlarda ki T-tipi kalsiyum kanalları nöronlarda ateşleme ritminde rol oynamaktadır (Waller 2017).

Yapılan araştırmalar ESM'nin epileptogenez sürecine de etkili olabildiğini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda daha çok genetik absans epilepsi modeli olan WAG/Rij sıçanlar ve GAERS sıçanlar kullanılmıştır. İlaç uygulaması daha santral sinir sisteminin tam olarak gelişmediği postnatal 50-60 (PN50-60) günlerde başlamış ve tedavi belli bir süre uygulandıktan sonra absans nöbet gelişimine etkileri incelenmiştir. Sonuçta ESM'nin DDD sayısını (Blumenfeld ve ark. 2008; Dezsi ve ark. 2013; Sarkisova ve ark. 2010) ve süresini (Russo ve ark. 2010) azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2-6:Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları.

<i>Mekanizma</i>	Voltaj bağımlı iyon kanallarının modülasyonu				GABA inhibisyonunun arttırılması				Sinaptik uyarımın inhibisyonu	Nörotransmitter salınımının modülasyonu	Diğer			
<i>İlaçlar</i>	Na ⁺	Ca ⁺²	K ⁺	HCN	GABA _A	GAT-1	GABA-T	GAD	NMDA	AMPA/Kainat	SV2A proteini	α2δ proteini	mTOR proteini	LDH inhibisyonu
<i>Fenitoin</i>	*													
<i>Karbamazepin</i>	*													
<i>Okskarbazepin</i>	*													
<i>Eslikarbazepin</i>	*													
<i>Lakozamid</i>	*													
<i>Lamotrijin</i>	*	*		*										
<i>Zonisamid</i>	*	*												
<i>Etosüksimid</i>		*												
<i>Benzodiazepin</i>					*									
<i>Vigabatrin</i>							*							
<i>Tiagabin</i>						*								
<i>Perampanel</i>										*				
<i>Gabapentin</i>		*		*								*		
<i>Pregabalin</i>		*						*				*		
<i>Levetirasetam</i>											*			
<i>Brivarasetam</i>											*			
<i>Valproik asit</i>	*	*	*					*	*					
<i>Felbamat</i>	*	*			*				*					
<i>Topiramat</i>	*	*	*		*					*				
<i>Fenobarbital</i>		*			*					*				
<i>Everolimus</i>													*	
<i>Rufinamid</i>	*													
<i>Stiripentol</i>					*									*

Na⁺:Voltaj kapılı sodyum kanalları, Ca⁺²:Voltaj kapılı kalsiyum kanalları (T,P,Q,N ve L tipleri), K⁺:Voltaj kapılı potasyum kanalları, HCN:Hiperpolarizasyonla active olan siklik nükleotid kapılı kanal, GABA_A:A tipi GABA reseptörü, GAT-1:GABA taşıyıcı-1, GABA-T:GABA transaminaz, GAD:Glutamik asit dekarboksilaz, NMDA: N-metil-D-aspartat glutamat reseptörü, AMPA/Kainat reseptörü:α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propiyonik asit/kainat glutamat reseptörü, SV2A:sinaptik vezikül 2A proteini, α2δ-1:voltaj kapılı kalsiyum kanallarında alt birim proteini, mTOR:Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi, LDH:Laktat dehidrojenaz (*Carcak ve Ozkara 2017'den alınmıştır*).

2.3.2. Lakozamid

Lakozamid (LCM), (R)-2-asetamido-*N*-benzil-3-metoksipropiyonamid, üçüncü jenerasyon antiepileptik ilaçlardandır. Kısmi başlangıçlı sekonder jeneralize olan veya olmayan nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya ek tedavi olarak kullanımı onaylanmıştır (Carcak ve Ozkara 2017). İlk olarak 2008 yılında ek tedavi olarak onaylanmış, 2014 yılında ise monoterapi olarak FDA tarafından 16 yaş ve üstü hastalarda, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından ise 4 yaş ve üstü hastalarda onaylanmıştır (Arzimanoglou ve ark. 2018). Nonkonvulsif ve konvulsif status epileptikus, nöropatik ağrı ve huzursuz bacak sendromunda ruhsat dışı olarak kullanılmaktadır (Patsalos ve ark. 2018).

LCM, klinikte oral tablet veya IV yoldan uygulanır. LCM oral alındıktan sonra hemen absorbe olur ve biyoyararlanımı %100'e yakındır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (%14), yarılanma ömrü 12-14 saattir ve dağılım hacmi 0.6–0.7 L/kg 'dır (Patsalos ve ark. 2018).

LCM etkisini voltaj kapılı sodyum (Na^+) kanallarının yavaş inaktivasyonuna etki ederek gösterir. Na^+ kanalları uyarı geldiğinde aktif hale geçerek nöron içine Na^+ girişini sağlarlar ardından nöron repolarize olarak deaktive olan ilk pozisyonlarına geri dönerler. Eğer uyarı epilepsi hastalığında olduğu gibi devamlıysa Na^+ kanalları inaktive duruma geçerler bu durumda da yavaş ve hızlı olmak üzere iki fazda olur. LCM bu voltaj bağımlı Na^+ kanallarının yavaş inaktivasyonunu selektif olarak artırarak hipereksitabl nöronal membranların stabilizasyonunu sağlamakta ve fizyolojik nöronal eksitabilitiyi etkilemeden yenilenen nöronal ateşlenmeyi inhibe etmektedir (Curia ve ark. 2009). Ayrıca LCM, collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2) aracılığıyla nörotrofinlerin etkisini düzenler. LCM'nin nöroprotektif etkileri daha önce *in vivo* status epileptikus (Licko ve ark. 2013), travmatik beyin hasarı (Wang ve ark. 2013) ve neonatal sıçanlarda hipoksi-iskemi hayvan modellerinde gösterilmiştir (Kim ve ark. 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Deney Hayvanları

Çalışmada PN21 günlük, 25-30 g ağırlığında, erkek GAERS suçu sıçanlar kullanılmıştır. GAERS sıçanlar Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalından temin edilmiştir.

Hayvanlar 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık siklusu bulunan ve ısı kontrolü ($21^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) sağlanan İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Deney Hayvanları Bakım ve Araştırma Biriminde (EDEHAB) barındırılmış ve deneye alınmıştır. Hayvanların deneyler süresince *ad libitum* beslenmesi sağlanmış ve herhangi bir yem ve su kısıtlaması uygulanmamıştır.

Deney protokolü için Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Etik Kurul Onay Tarihi ve No: 06.11.2017 - 75.2017.mar)

3.2. Deney Grupları ve Deney Planı

3.2.1. Kronik Uygulama

Çalışmada GAERS sıçanlar doğumdan sonra 21.güne kadar anneleri ile aynı kafeste tutulmuştur. PN21. günde annelerinden randomize olarak seçilen hayvanlar deney ve kontrol grubu olarak kafeslere ayrılmıştır. Deney grupları Tablo 3-1’de gösterilmiştir.

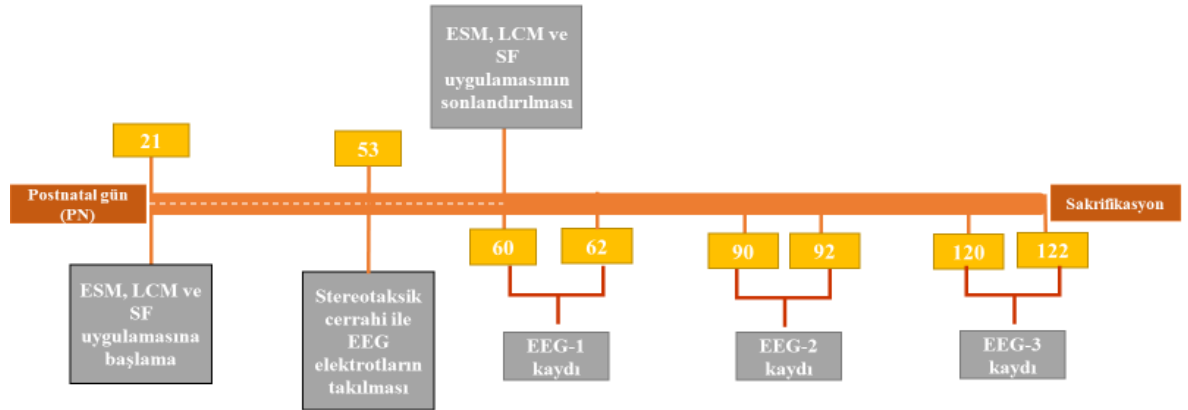
Tablo 3-1: Deney Grupları

Deney grubu	Yapılacak Uygulama
Kontrol (SF)	0.1 ml/kg/gün dozunda 40 gün %0.09 serum fizyolojik uygulaması
LCM	10 mg/kg/gün dozunda 40 gün kronik lakozamid uygulaması
LCM30	30 mg/kg/gün dozunda 40 gün kronik lakozamid uygulaması
ESM	25 mg/kg/gün dozunda 40 gün kronik etosüksimid uygulaması

Deney planı çerçevesinde PN21. günden PN60. güne kadar kontrol grubuna 0.1 ml/kg/gün dozunda i.p. serum fizyolojik-SF (%0.09), LCM grubuna 10 mg/kg/gün

dozunda i.p. lakozamid, LCM30 grubuna 30 mg/kg/gün dozunda i.p. lakozamid ve ESM grubuna 25 mg/kg/gün dozunda i.p. etosüksimid uygulaması yapılmıştır. PN53. günde hayvanlara ketamin / ksilazin anestezisi altında stereotaksik cerrahi uygulanarak kortikal vida elektrotlar takılmıştır. 7 gün dinlenme sürecinden sonra PN60. günde deney hayvanlarından EEG kaydı alınmaya başlanmıştır. EEG kaydı için hayvanlar serbestçe hareket edebilecek şekilde pleksiglas kafeslere konulmuş ve 20 dakika boyunca ortama alışmaları (habitasyon) sağlanmıştır. Habitasyon periodunun ardından 60. günde son enjeksiyonu takiben 1 saat 20 dakika EEG kaydı alınmıştır. PN61. ve 62. Günlerde ise hayvanlara enjeksiyon yapılmaksızın aynı şekilde 1 saat 40 dakika EEG kaydı alınmıştır. Kayıtlar her bir hayvan için günün aynı saatlerinde (09.00-10.40 saatleri arasında) alınmıştır. Bu hayvanlarda da ilk 20 dakika habitasyon periodu olarak kabul edilmiş ve sonrasındaki 1 saat 20 dakikalık EEG kaydı analiz edilmiştir. PN90-91-92 ve PN120-121-122. günlerde ise PN61. Ve 62. günlerde alınan kayıtlara benzer şekilde tekrar her hayvandan 20 dakikasını habitasyon periodu olmak üzere 1 saat 40 dakika EEG kaydı alınmıştır. Deney protokolü Şekil 3-1’de özetlenmiştir.

Alınan kayıtlar toplam nöbet süresi, toplam nöbet sayısı ve ortalama nöbet süresi bakımından analiz edilmiş ve ilaç uygulanan gruplar kendi arasında ve SF uygulanan kontrol grubuna göre değerlendirilmiştir.



Şekil 3-1: Kronik deney planı. Şekilde görülen rakamlar doğum sonrası günleri (postnatal) ifade etmektedir. Deney protokolüne göre enjeksiyonlar postnatal 21. günde başlar, 40 gün boyunca devam eder ve PN60. günde son bulur (Kesikli çizgi ile gösterilmiştir). PN53. günde hayvanlara Stereotaksik cerrahi ile vida elektrotlar takılır. PN60, PN90 ve PN120. günlerde EEG kaydı alınır.

3.2.2. Akut Uygulama

GAERS sıçanlara daha absans nöbetler başlamadan kronik olarak uyguladığımız ve epileptogenez sürecine etkisini incelediğimiz LCM'nin, nöbet gelişimini tamamlamış epileptik hayvanlarda akut olarak uygulandığında nöbetlere olan etkisini görmek amacıyla bu çalışmayı planladık. Çalışmada 24 haftalık erkek GAERS sıçanlar kullanılmıştır. GAERS sıçanlara 23 haftalık iken ketamin / ksilazin anestezisi altında stereotaksik cerrahi uygulanarak kortikal vida elektrotlar takılmıştır. Hayvanlara 1 haftalık dinlenme periyodu tanınmıştır. Daha sonra sabah 08:30'da EEG kaydına başlanmış, 30 dakikalık habitasyon periodunun ardından, saat 09:00'da LCM'in akut olarak nöbetleri baskılayıp baskılamadığını görmek için i.p. olarak 10 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarında LCM ya da SF uygulaması yapılmıştır. Enjeksiyon sonrasında saat 09.00-12.00 arasında hayvanlardan 3 saat boyunca EEG kaydı alınmıştır. Deney planı Şekil 3-2'de anlatılmaktadır.

Alınan kayıtlar toplam nöbet süresi, nöbet sayısı ve ortalama nöbet süresi olarak analiz edilmiştir.



Şekil 3-2: Akut deney planı. Deney planına göre EEG kaydı saat 08:30'da başlar ve 09:00'a kadar habitasyon sürecidir (Kesikli çizgi ile gösterilmiştir). Saat 09:00'da enjeksiyon yapılır ve 3 saat boyunca (saat 12:00'a kadar) EEG kaydı alınır.

3.3. Stereotaksik Cerrahi

Stereotaksik cerrahi, beyin spesifik bölgelerine kanül yerleştirilerek o bölgelerdeki nörotransmitterlerin ve sinyal yollarının lokal olarak manüplasyonuna ve uyanık hayvandaki davranışsal değişikliklerinde incelenmesine olanak sağlar. Bunun yanında elektrofizyolojik uyarım ve kayıt içinde kullanılan bir deney yöntemidir. Çalışmamızda stereotaksik cerrahi ile deney hayvanlarına kortikal vida elektrotlar bilateral olarak frontal ve parietal bölgelere implante edilmiştir.

3.3.1. Stereotaksik Cerrahi Prosedürleri

Stereotaksik cerrahiye başlanılmadan önce EEG kaydı için hayvanlara yerleştirilecek kortikal vida elektrotlar hazırlanmıştır.

3.3.1.1. Vida elektrotların hazırlanması

- EEG kaydı için kullanılacak olan kablolar 1-2 cm uzunluğunda kesilmiştir.
- Kabloların 2 ucu bistüri yardımıyla sıyrılarak teller ortaya çıkarılmıştır.
- Çelik vidalar (Plastic's One, In-vivo, A.B.D.) klemp yardımıyla sabitlenir ve orta kısmına gelmeyecek şekilde lehim kolaylaştıracak olan o-fosforik asit – talk karışımı damlatılmıştır.
- Lehim aleti ile kablonun bir ucu vidaya lehimlenmiştir.
- Cerrahi öncesi vidalar hayvana implante edilmeden önce %70 alkolde bekletilmiştir.

3.3.1.2. Pre-operatif Bakım

Cerrahi öncesi hayvan tartılmıştır. Kilosuna göre 100mg/kg ketamin ve 10mg/kg ksilazin hesaplanmış ve esap edilen miktardaki anesteziik madde insülin enjektörüne çekilerek, hayvana i.p. olarak uygulanmıştır.

Hayvanın anesteziye girip girmediği göz ve pençe refleksine bakılarak kontrol edilmiştir.

3.3.1.3. Stereotaksik Cerrahi

Anesteziye alınan hayvan kulak barları takılarak stereotaksi aletine (Stoelting, model 51600, A.B.D.) yerleştirilmiştir. Hayvanın ağzı bir pens yardımıyla aralanarak yerleştirilmiştir ve burun barı ayarlanarak sabitlenmiştir. Hayvanın kafası kontrol edilerek hiç bir şekilde oynamadığından emin olunmuştur. Kafa derisi %70 alkolle silindikten sonra traş edilmiştir (Şekil 3-2-A). Daha sonra traşlanan bölge antiseptik solüsyonla silinmiş orta hattın bir insizyonla açılarak kafatası ile bregma ve lambda

noktaları ortaya çıkarılmıştır. Kafa derisi klempler yardımıyla açılarak periost steril bir kulak çubuğu yardımıyla kazınmıştır.



A



B



C



D

Şekil 3-3:Stereotaksik cerrahinin aşamaları. (A) Hayvan Stereotaksi aletine yerleştirilmiş ve kafası traş edilmiştir. (B) Vida elektrotların yerlerinin belirlenmesi. (C) El drili ile kafatasının açılması. (D) Vida elektrotların yerleştirilmesi.

Bregmaya göre sağ frontal ile sağ parietal ve sol frontal ile sol parietal alanlara el drili yardımıyla 1 mm çapında delikler açılmıştır (Şekil 3-2-B,C,D). Daha sonra bu deliklere çelik vida elektrotlar bilateral olarak yerleştirilerek dental soğuk akrilik yardımıyla sabitlenmiştir. Vida elektrotların açıkta kalan kablolarının uçlarında EEG planına göre mikrokonnektöre lehimlenmiştir. Sonrasında dental akrilikle kablolar ve konnektörün uçları açık kalmayacak şekilde ameliyat bölgesi kapatılmıştır.

Ameliyat sonrası hayvanlar ayrı ayrı kafeslere konulmuş ve 1 haftalık dinlenme periyodu boyunca izlenmiştir. Ağırlığının %10'undan fazlasını kaybeden hayvanlar deney dışı bırakılmıştır.

3.4. ESM ve LCM uygulanması

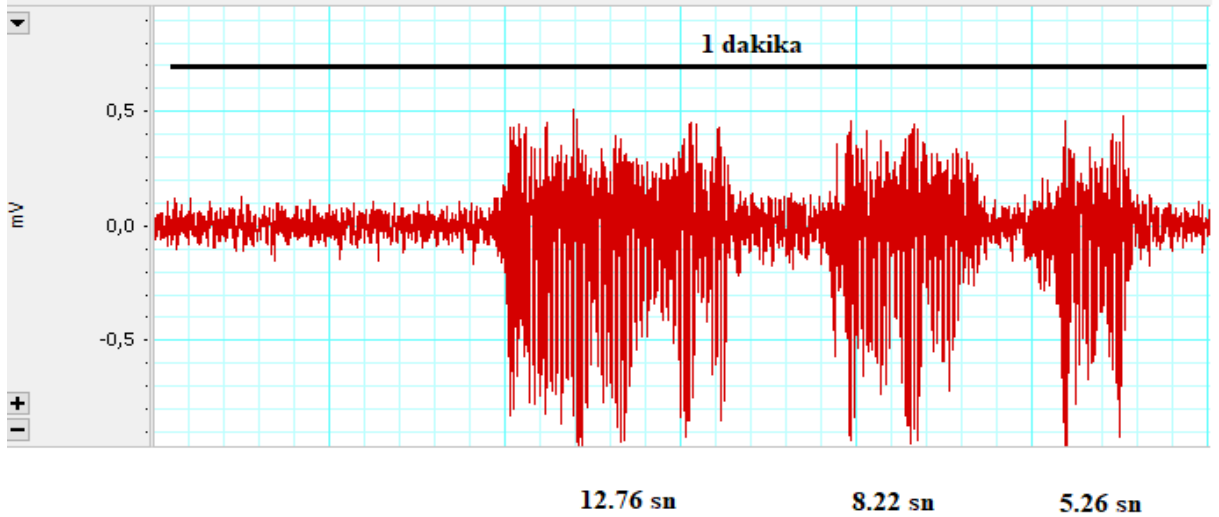
ESM uygulaması için öncelikle 25 mg/1ml olacak şekilde stok çözelti hazırlanmıştır. Stok çözelti için 25 mg etosüksimid (Sigma Aldrich, ABD) tartılır ve eppendorftaki 1 ml steril distile suda çözündürülmüştür. Uygulama günü PN21 günlük sıçanlara verilecek olan stok çözelti, 1/10 oranında steril distile su ile seyreltilir ve 25 mg/kg dozunda hayvana uygulanmıştır (PN21.-PN40.günler arasında).

LCM, 10 mg/ml olarak hazır flakondan (Benvida, 10 mg/ml IV infüzyon çözeltisi, Adeka İlaç) 10 mg/kg ve ya 30 mg/kg dozunda hayvana uygulanmıştır.

3.5. EEG Analizi

Stereotaksik cerrahi sonrası GAERS'lere 7 gün daha enjeksiyon yapılmıştır. Deney planına uygun olarak PN60-61-62, PN90-91-92 ve PN120-121-122. günlerde her hayvandan 20 dakikası habitasyon süresi olmak üzere 1 saat 40 dakikalık EEG kayıtları alınmıştır.

EEG kaydı için elektrotlardan gelen sinyaller EEG kayıt kablosu ile ML 136 bioamplifikatöre (ADInstruments) aktarılmıştır. Amplifikatörden gelen sinyaller PowerLab 8S (ADInstruments) aracılığı ile bilgisayara aktarılmıştır. Bilgisayarda kayıtlar, "Chart for Windows" programı ile analiz edilmiştir. EEG'de, normal ritmik aktivite sürerken birden başlayan ve biten, DDD şeklindeki epileptik aktivite ile kendini gösteren absans nöbetler izlendiği toplam süre DDD süresi olarak değerlendirilmiştir.



Absans nöbetler toplam nöbet süresi, sayısı ve ortalama nöbet süresi bakımından değerlendirilmiştir.

1 dakika içersindeki;

Kümülatif diken ve dalga deşarj süresi; $12,76+8,22+5,26= 26,24$ sn

Diken ve dalga deşarj sayısı; 3

Ortalama diken ve dalga deşarj süresi; $26,24/3= 8,747$ sn

Şekil 3-4: Diken ve dalga deşarj analiz örneği

3.6. Sinyal Analizi

PN60. günde SF, ESM, LCM, LCM30 gruplarındaki hayvanlara ait DDD'lerin spektral karakteristikleri, Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform-FFF) (The MathWorks MATLAB 6.5, Natick, ABD) ile güç spektrumları hesaplanarak analiz edilmiştir. Her hayvan için 15 DDD kompleksinin ortalama güç spektrumları hesaplanmıştır. DDD'lerin başlangıcı ve sonu bazal EEG'nin en az 2 katı olan diken tespit edilerek belirlenmiştir. Spektral analizde kullanılan DDD kriteri olarak, en az 2 saniye süren diken ve dalgadan oluşan yüksek amplitüdlü asimetrik, senkronize, ritmik aktivite kabul edilmiştir (Akman ve ark. 2010). Hayvanların EEG'leri arasındaki büyük ölçekli genlik değişikliklerinin etkilerinden kaçınmak için spektrumlar, her bir frekanstaki gücün bazal EEG'deki 0 ila 40 Hz arasındaki gücün toplamına bölünmesiyle normalize edilmiştir. Böylece her bir spektrum mutlak güç yerine rölatif güç değerleri ile ifade edilmiştir.

3.7. İstatiksel Analiz

Sonuçlar, ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edilmiştir. Veriler istatiksel olarak tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu GAERS'ler ile ESM, LCM ve LCM30 grupları PN60-90-120 günlerinde alınan EEG kayıtlarına göre nöbet süresi, nöbet sayısı ve ortalama nöbet süreleri bakımından iki yönlü ANOVA ve *post-hoc Bonferroni* testi ile karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda epileptogeneze etkinin gösterilmesi amacıyla tüm data kümülatif nöbet süreleri, nöbet sayıları ve ortalama nöbet süreleri bakımından kontrol grubu ve deney grupları *Wilcoxon signed rank test* ile karşılaştırılmıştır. PN60 günde gruplar arasındaki frekans özellikleri tek yönlü ANOVA, Tukey çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılmıştır. İstatiksel anlamlılık derecesi $*p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Tüm istatiksel analiz ve grafiklerin çiziminde “Prism 5-Graph Pad” programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada GAERS sıçanlara nöbet aktivitesinin daha başlamadığı PN21 günden itibaren 40 gün boyunca PN60. güne kadar 25 mg/kg/gün dozunda ESM, 10 mg/kg/gün veya 30 mg/kg/gün dozunda LCM ya da SF uygulaması yapılarak, LCM'in absans nöbet gelişimini nasıl etkilediği araştırılmış ve daha önce yapılan çalışmalarda nöbet gelişimini baskıladığı gösterilen ESM ile kümülatif nöbet süresi, nöbet sayısı ve ortalama nöbet süresi bakımından karşılaştırılması yapılmıştır.

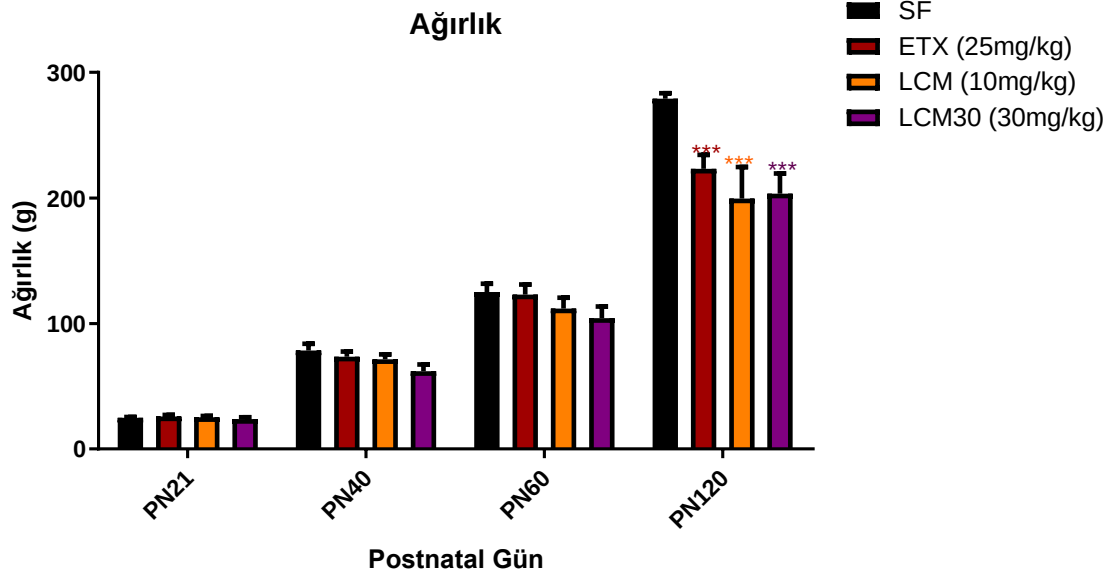
4.1. LCM ve ESM'nin GAERS'lerin vücut ağırlığı üzerine etkisi

ESM ve LCM'in GAERS sıçanların gelişimsel olarak vücut ağırlığı üzerine etkisini incelemek üzere tedavinin başladığı PN21. günde, tedavinin ortasında (PN40) ve tedavinin sona erdiği PN60. günde ağırlıkları kaydedilmiştir. Uzun dönemde etkilerine bakmak amacıyla son kayıtlar alınırken PN120. günde ağırlıkları ölçülmüştür. PN90. günde ise ağırlık ölçümü yapılmamıştır. Deney gruplarının PN21, PN40, PN60 ve PN120. günlerde ki ağırlık ortalamaları Tablo 4-1'de verilmiştir.

Sonuçta tedavinin devam ettiği PN40 ve PN60 günlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tedavi sonlandıktan 2 ay sonra yapılan ağırlık ölçümlerinde ise SF grubu ile deney gruplarının ağırlıkları arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür. ESM, LCM (10 mg/kg) ve LCM30 (30 mg/kg) gruplarının vücut ağırlıkları SF grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır (**p<0,001) (Şekil 4-1). ESM, LCM (10 mg/kg) ve LCM30 (30 mg/kg) grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında ise gruplar arasında vücut ağırlıkları bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05)

Tablo 4-1: Deney gruplarının doğumdan sonra 21,40,60 ve 120. günlerdeki ağırlık ortalamaları. Veriler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile SF grubu ile deney grupları arası farklılık hesaplanmıştır. *** p<0,001.

	SF	ESM (25 mg/kg)	LCM (10 mg/kg)	LCM30 (30 mg/kg)
PN 21	24.7 $\pm$ 6,724 g	25,888 $\pm$ 5,152 g	25,756 $\pm$ 5,309 g	23,833 $\pm$ 3,121 g
PN 40	76,267 $\pm$ 2,289 g	73,6 $\pm$ 2,742 g	71,567 $\pm$ 2,792 g	61,917 $\pm$ 1,652 g
PN 60	121,587 $\pm$ 2,867 g	122,975 $\pm$ 1,952 g	110,878 $\pm$ 1,88 g	104,283 $\pm$ 1,263 g
PN 120	279 $\pm$ 1,59 g	223,22 $\pm$ 1,273 g***	199,46 $\pm$ 0,667 g***	203,5 $\pm$ 0,835 g***



Şekil 4-1: LCM ve ETX kronik uygulamasının hayvanların vücut ağırlıklarına etkisi. PN21, PN40 ve PN60. günlerde gruplardaki hayvan sayısı n=8, PN120. günde ise gruplardaki hayvan sayısı n=5 olarak verilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile SF grubu ile deney grupları arası farklılık hesaplanmıştır. *** p<0,001.

4.2. PN60-62 günler arası grupların kümülatif nöbet süresi, nöbet sayısı ve ortalama nöbet süresi bakımından karşılaştırılması

PN60. Günde hayvanlara son enjeksiyon yapılmıştır ve ardından 20 dakikası habitasyon ve 20 dakikası bazal kayıt olmak üzere 1 saat 40 dakika EEG kaydı alınmıştır. Alınan EEG kaydı 20 dakikalık zaman aralıklarına bölünerek analiz edilmiştir. Alınan EEG kaydına ait örnek Şekil 4-2’de verilmiştir.

4.2.1. PN60-62. Günde ESM ve LCM’nin kümülatif nöbet süresine etkisi

PN60. Günde alınan SF grubuna ($343,474 \pm 47,491$ sn) ait kümülatif nöbet süresi ile ESM ($215,432 \pm 100,308$ sn), LCM (10 mg/kg) ($201,975 \pm 32,812$ sn) ve LCM30 (30 mg/kg) ($165,188 \pm 57,232$ sn) grupları karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4-3A).

PN 61. günde EEG kaydı alınarak kümülatif nöbet süreleri karşılaştırılmış ve SF grubu ($389,092 \pm 62,357$ sn) ile ESM ($237,7513 \pm 97,45$ sn), LCM (10 mg/kg) ($204,683 \pm 50,348$ sn) ve LCM30 (30 mg/kg) ($236,801 \pm 67,402$ sn) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4-3A).

PN 62. günde EEG kaydı alınarak kümülatif nöbet süreleri karşılaştırılmış ve SF grubu ($450,16 \pm 60,481$ sn) ile ESM ($291,257 \pm 84,225$ sn), LCM (10 mg/kg) ($238,413 \pm 43,87$ sn) ve LCM30 (30 mg/kg) ($289,451 \pm 86,527$ sn) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4-3A).

4.2.2. PN60-62. Günde ESM ve LCM’nin nöbet sayısına etkisi

PN60. Günde alınan SF grubuna ait nöbet sayısı ile ESM, LCM (10 mg/kg) ve LCM30 (30 mg/kg) grupları karşılaştırılmıştır. SF grubunun ($78 \pm 6,319$) nöbet sayısına göre ESM grubunun ($41,5 \pm 3,186$) nöbet sayısı anlamlı derecede az bulunmuştur ($p<0,05$). SF grubu ile LCM ($64,625 \pm 14,017$) ve LCM30 ($44,800 \pm 8,351$) grubu arasında ise nöbet sayısı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4-3B).

PN 61. günlerde alınan EEG kayıtları analiz edilmiştir ve nöbet sayıları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). SF ($83,875 \pm 14,378$), ESM ($46,667 \pm 6,451$), LCM ($65,714 \pm 16,581$), LCM30 ($57,2 \pm 5,342$) (Şekil 4-3B).

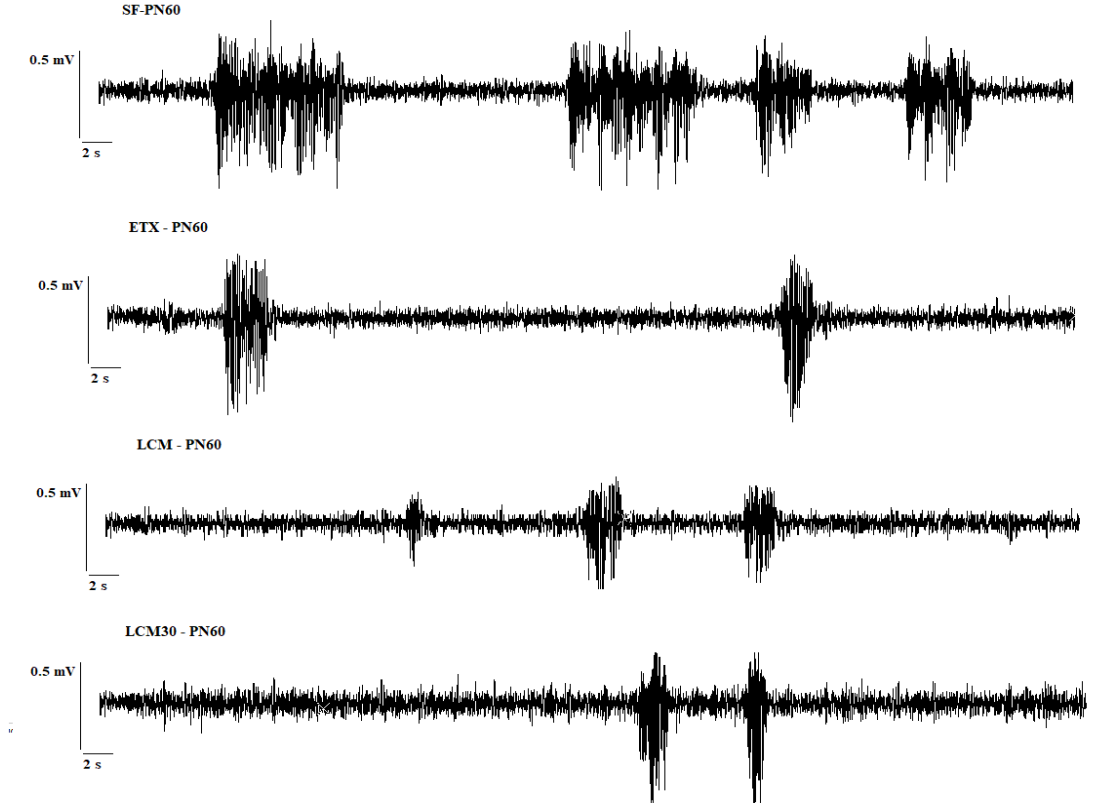
PN 62. günlerde alınan EEG kayıtları analiz edilmiştir ve nöbet sayıları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). SF ($116,714 \pm 34,191$), ESM ($59 \pm 3,672$), LCM ($85,667 \pm 21,858$), LCM30 ($71,2 \pm 11,973$) (Şekil 4-3B).

4.2.3. PN60-62. Günde ESM ve LCM'nin ortalama nöbet süresine etkisi

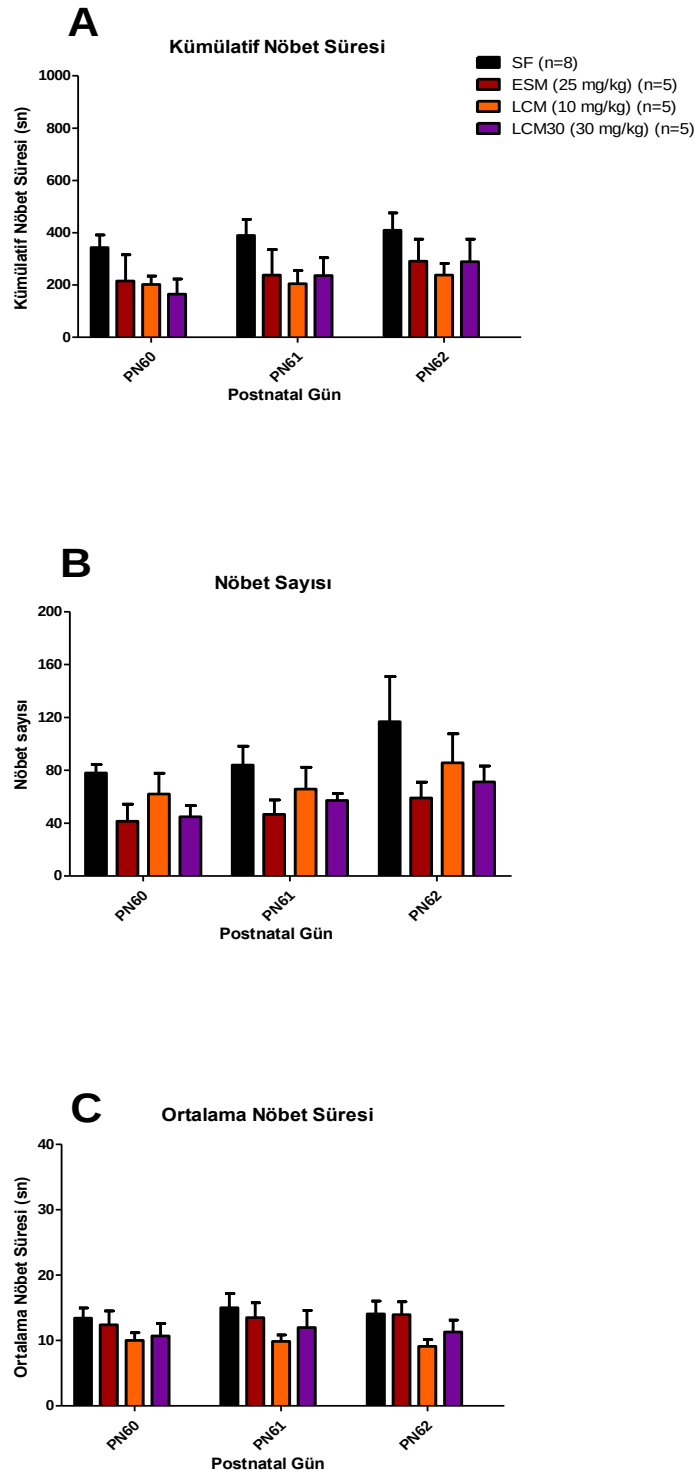
PN60. günde alınan SF grubuna ($13,42 \pm 1,554$ sn) ait ortalama nöbet süresi ile ESM ($12,409 \pm 2,118$ sn), LCM (10 mg/kg) ($10,003 \pm 1,16$ sn) ve LCM30 (30 mg/kg) ($10,7 \pm 1,894$ sn) grupları karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4-3C).

PN 61. günlerde alınan EEG kayıtları analiz edilmiştir ve ortalama nöbet süreleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). SF ($15,033 \pm 2,158$ sn), ESM ($13,511 \pm 2,242$ sn), LCM ($9,868 \pm 0,996$ sn), LCM30 ($11,994 \pm 2,626$ sn) (Şekil 4-3C).

PN 62. günlerde alınan EEG kayıtları analiz edilmiştir ve ortalama nöbet süreleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). SF ($14,071 \pm 1,959$ sn), ESM ($13,966 \pm 1,974$ sn), LCM ($9,12 \pm 1,029$ sn), LCM30 ($11,324 \pm 1,801$ sn) (Şekil 4-3C).



Şekil 4-2: PN60. günde EEG trase örneği Tüm gruplara ait EEG trase örnekleri PN60. günde kaydın başlamasından sonra 20-40. dakikalar arasından seçilmiştir.



Şekil 4-3: LCM ve ETX'in PN60-62 günlerde DDD'ler üzerindeki etkisi.. (A) Kümülatif nöbet süreleri (B) Nöbet süreleri (C) Ortalama nöbet süreleri. Veriler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile gruplar karşılaştırılmıştır. ($p>0,05$).

4.3. PN90-92 günler arası grupların kümülatif nöbet süresi, nöbet sayısı ve ortalama nöbet süresi bakımından karşılaştırılması

PN90-92 günlere ait EEG görüntüsü Şekil 4-4’de verilmiştir.

4.3.1. PN90-92 günler arası ESM ve LCM’nin kümülatif nöbet süresine etkisi

PN 90. günde SF grubunda kümülatif nöbet süresi $731,899 \pm 85,235$ sn iken ESM grubunda $350,835 \pm 66,247$ s olarak hesaplanmıştır. ESM grubunun kümülatif nöbet süresi SF grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır (* $p<0,05$). LCM grubunda ise $372,129 \pm 109,082$ sn olarak görülen kümülatif nöbet süresi SF grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır (* $p<0,05$). LCM30 grubunda ise anlamlı bir azalma görülmemiştir.

PN 91. günde SF grubunda kümülatif nöbet süresi $795,359 \pm 104,495$ sn iken LCM grubunda $373,79 \pm 114,744$ sn olarak hesaplanmış ve LCM grubunda nöbet süresi anlamlı olarak azalmıştır (* $p<0,05$). LCM30 grubunda kümülatif nöbet süresi $404,988 \pm 38,7$ sn olarak hesaplanmış ve SF grubuna göre anlamlı derecede nöbet süresini azaltmıştır (** $p<0,01$). ESM grubunda anlamlı bir azalma görülmemiştir.

PN 92. günde SF grubunda kümülatif nöbet süresi $866,328 \pm 112,317$ sn olarak hesaplanmıştır. ESM grubunun kümülatif nöbet süresi $471,976 \pm 100,361$ sn, LCM grubunun $473,836 \pm 122,575$ sn, LCM30 grubunun da $405,234 \pm 36,927$ sn olarak hesaplanmış ve üç grupta da anlamlı bir azalma görülmüştür (* $p<0,05$) (Şekil 4-5A).

4.3.2. PN90-92 günler arası ESM ve LCM’nin nöbet sayısına etkisi

PN90. günde alınan EEG kayıtları analiz edilmiştir ve sadece ESM grubunun ($54 \pm 8,375$) nöbet sayılarını SF grubuna ($99,75 \pm 9,182$) göre anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (* $p<0,05$) (Şekil 4-5B).

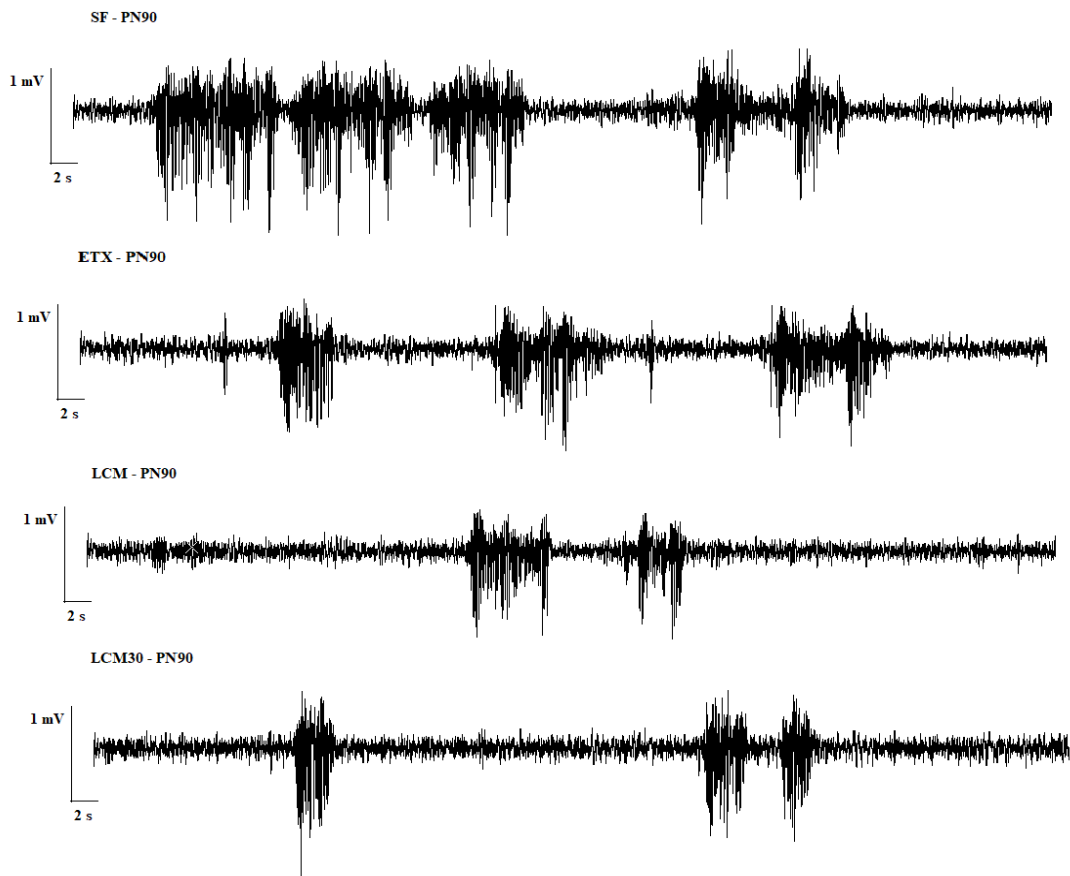
PN91 ve 92. günlerde ise gruplar arasında nöbet sayıları bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Şekil 4-5B).

4.3.3. PN90-92 günler arası ESM ve LCM’nin ortalama nöbet süresine etkisi

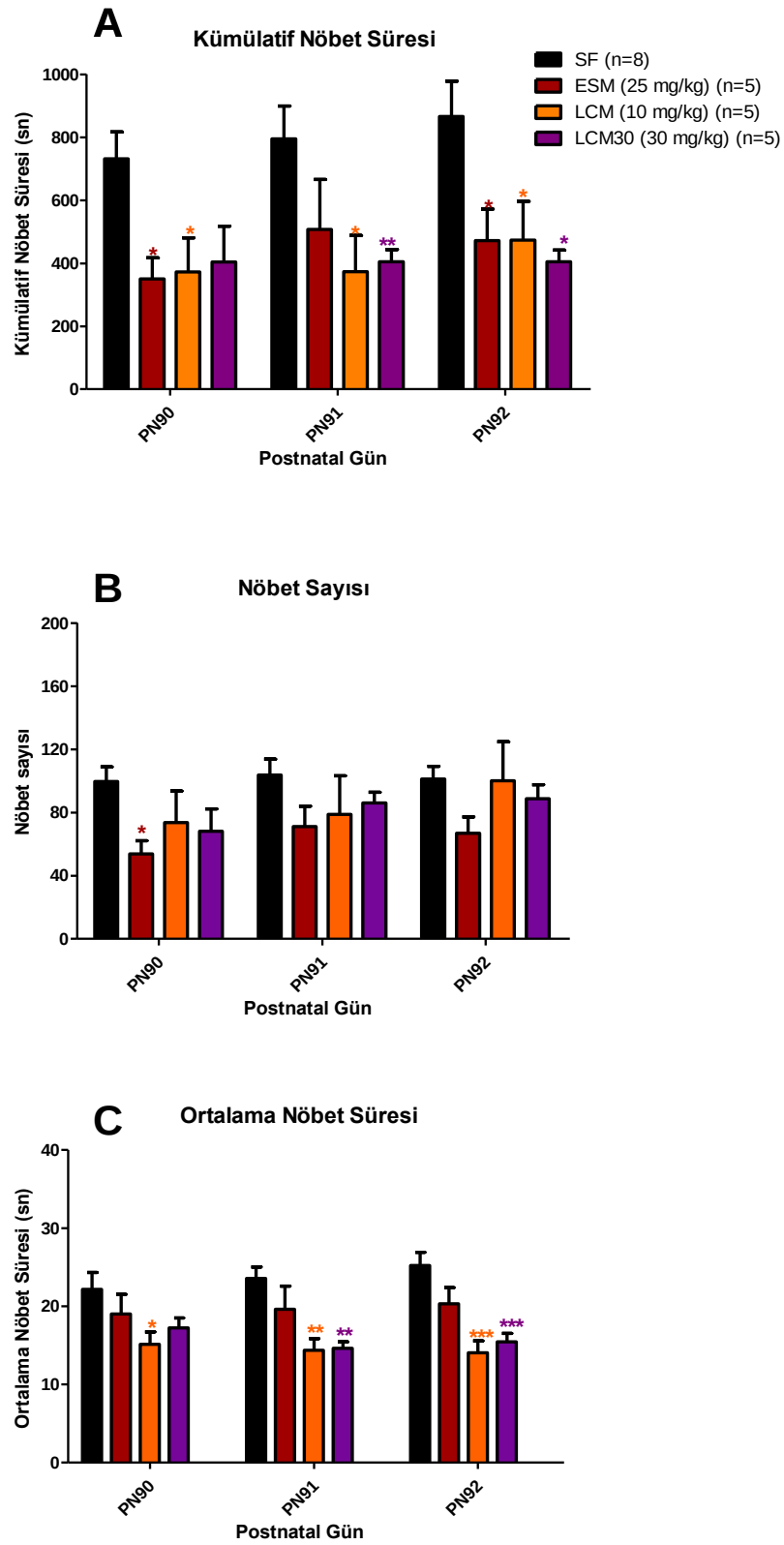
PN90. günde alınan EEG kaydı sonucu yapılan analizlerde LCM ($15,125 \pm 1,622$ sn) grubunun ortalama nöbet süresini SF ($22,16 \pm 2,19$ sn) grubuna göre anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (* $p<0,05$) (Şekil 4-5C).

PN91. günde LCM ($14,362 \pm 1,507$ s) ve LCM30 ($14,607 \pm 0,856$ s) gruplarının ortalama nöbet süresini SF ($23,569 \pm 1,461$ s) grubuna göre anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (** $p < 0,01$) (Şekil 4-5C).

PN92. günde LCM ($14,044 \pm 1,54$ s) ve LCM30 ($15,464 \pm 1,091$ s) gruplarının ortalama nöbet süresini SF ($25,245 \pm 1,657$ s) grubuna göre anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (** $p < 0,001$) (Şekil 4-5C).



Şekil 4-4: PN90. günde EEG trase örneği Tüm gruplara ait EEG trase örnekleri PN90. günde kaydın başlamasından sonra 20-40. dakikalar arasından seçilmiştir.



Şekil 4-5: LCM ve ETX'in PN90-92. günlerde DDD'ler üzerindeki etkisi. (A) Kümülatif nöbet süreleri (B) Nöbet süreleri (C) Ortalama nöbet süreleri. Veriler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile SF grubu ile deney grupları arası farklılık, *p < 0,05 **p < 0,01 *** p < 0,001.

4.4. PN120-122 günler arası grupların kümülatif nöbet süresi, nöbet sayısı ve ortalama nöbet süresi bakımından karşılaştırılması

PN120-122 günlere ait EEG görüntüsü Şekil4-6'da verilmiştir.

4.4.1. PN120-122 günler arası ESM ve LCM'nin kümülatif nöbet süresine etkisi

PN 120. günde SF grubunun kümülatif nöbet süresi $901,915 \pm 69,259$ sn olarak bulunmuştur. Kümülatif nöbet süreleri ESM grubunda $388,692 \pm 78,974$ sn ($***p<0,001$), LCM grubunda $494,166 \pm 101,142$ sn ($**p<0,01$), LCM30 grubunda ise $615,15 \pm 52,456$ sn ($*p<0,05$) olarak hesaplanmış ve SF grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.

PN 121. günde SF grubunun kümülatif nöbet süresi $767,059 \pm 75,571$ sn olarak hesaplanmıştır. Kümülatif nöbet süreleri ESM grubunda $592,921 \pm 93,898$ sn ($*p<0,05$), LCM grubunda $489,865 \pm 101,678$ sn ($*p<0,05$), LCM30 grubunda ise $395,298 \pm 55,412$ sn ($**p<0,01$) olarak hesaplanmış ve SF grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (Şekil 4-7A).

PN 122. günde SF grubunun kümülatif nöbet süresi $884,993 \pm 97,259$ sn olarak hesaplanmıştır. Kümülatif nöbet süreleri ESM grubunda $682,194 \pm 160,766$ sn ($*p<0,05$) ve LCM grubunda $512,23 \pm 47,397$ sn ($**p<0,01$) olarak hesaplanmış ve SF grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. LCM30 grubunda ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Şekil 4-7A).

4.4.2. PN120-122 günler arası ESM ve LCM'nin nöbet sayısına etkisi

PN120. günde alınan EEG kayıtları analiz edilmiştir ve sadece ESM grubunun ($24,58 \pm 1,878$) nöbet sayılarını, SF grubuna ($29,677 \pm 3,504$) göre anlamlı derecede azalttığı görülmüştür ($**p<0,01$) (Şekil 4-7B).

PN120. günde ESM grubu ve LCM30 grubu arasında nöbet sayısı bakımından anlamlı bir farklılık görülmüştür ($#p<0,05$) (Şekil 4-7B).

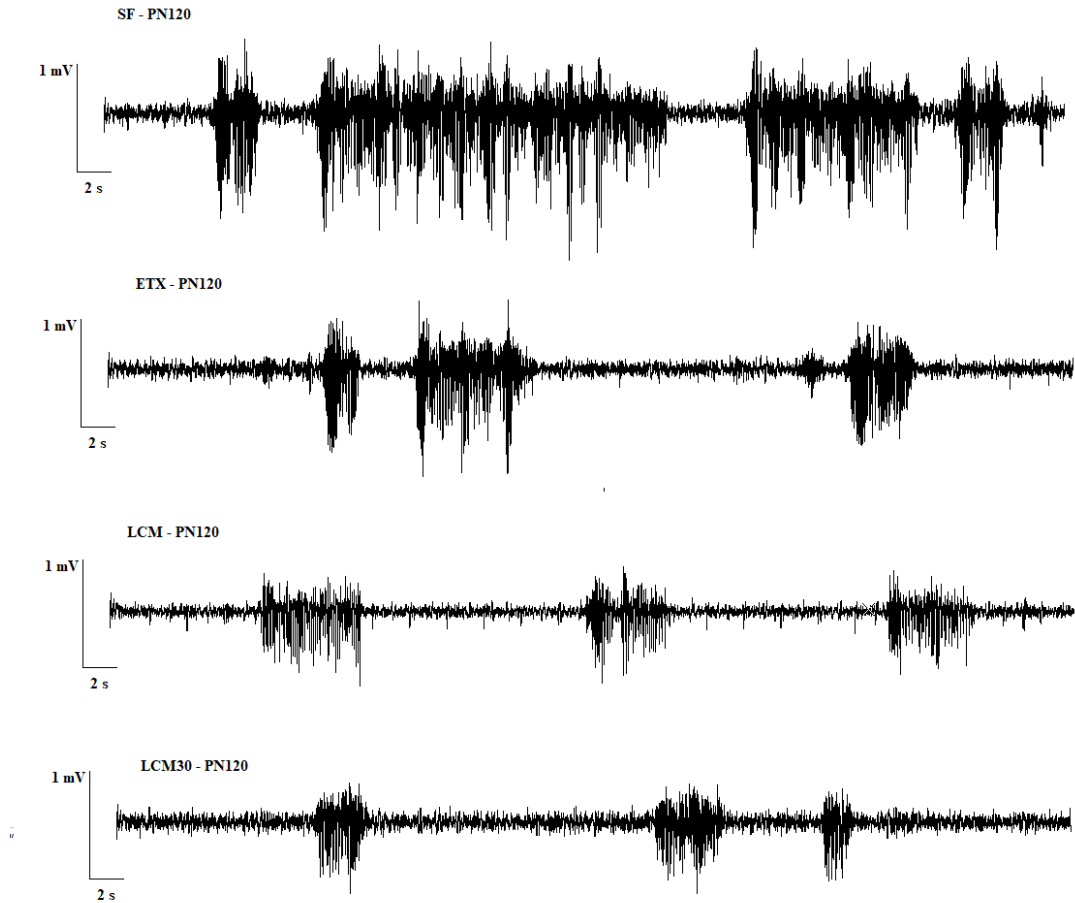
PN121 ve 122. günlerde ise gruplar arasında nöbet sayıları bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Şekil 4-7B).

4.4.3. PN120-122 günler arası ESM ve LCM'nin ortalama nöbet süresine etkisi

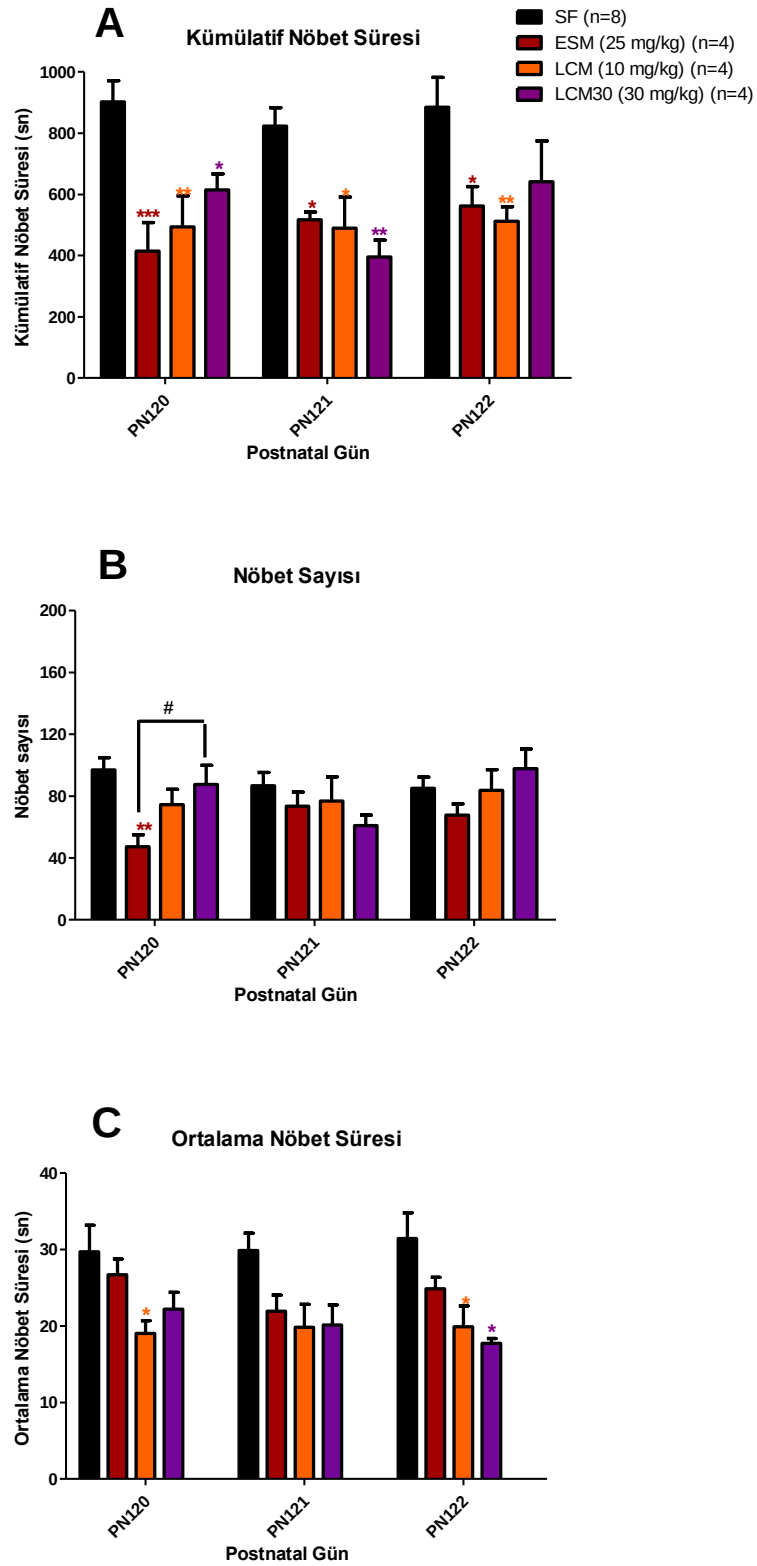
PN120. günde EEG kayıtları analiz edilmiş ve LCM ($19,042 \pm 1,651$ sn) grubunun ortalama nöbet süresini SF ($29,678 \pm 3,504$ sn) grubuna göre anlamlı derecede azaltışı g r lm ştir (* $p<0,05$) (şekil 4-7C).

PN121. günde gruplar arasında ortalama nöbet süresi bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (şekil 4-7C).

PN122. günde ise LCM ($19,894 \pm 2,726$ sn) ve LCM30 ($18,948 \pm 1,309$ sn) grupları ortalama nöbet süresini SF ($31,416 \pm 3,375$ sn) grubuna göre anlamlı derecede azaltmıştır (* $p<0,05$) (şekil 4-7C).



şekil 4-6: PN120. günde EEG trase  rneęi Tüm gruplara ait EEG trase  rnekleri PN120. günde kaydın başlamasından sonra 20-40. dakikalar arasından seçilmiştir.



Şekil 4-7: LCM ve ETX'in PN120-122 günlerde DDD'ler üzerindeki etkisi. (A) Kümülatif nöbet süreleri (B) Nöbet süreleri (C) Ortalama nöbet süreleri. Veriler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile SF grubu ile deney grupları arası farklılık, * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$. ESM grubu ile LCM30 grubu arası farklılık # $p < 0,05$.

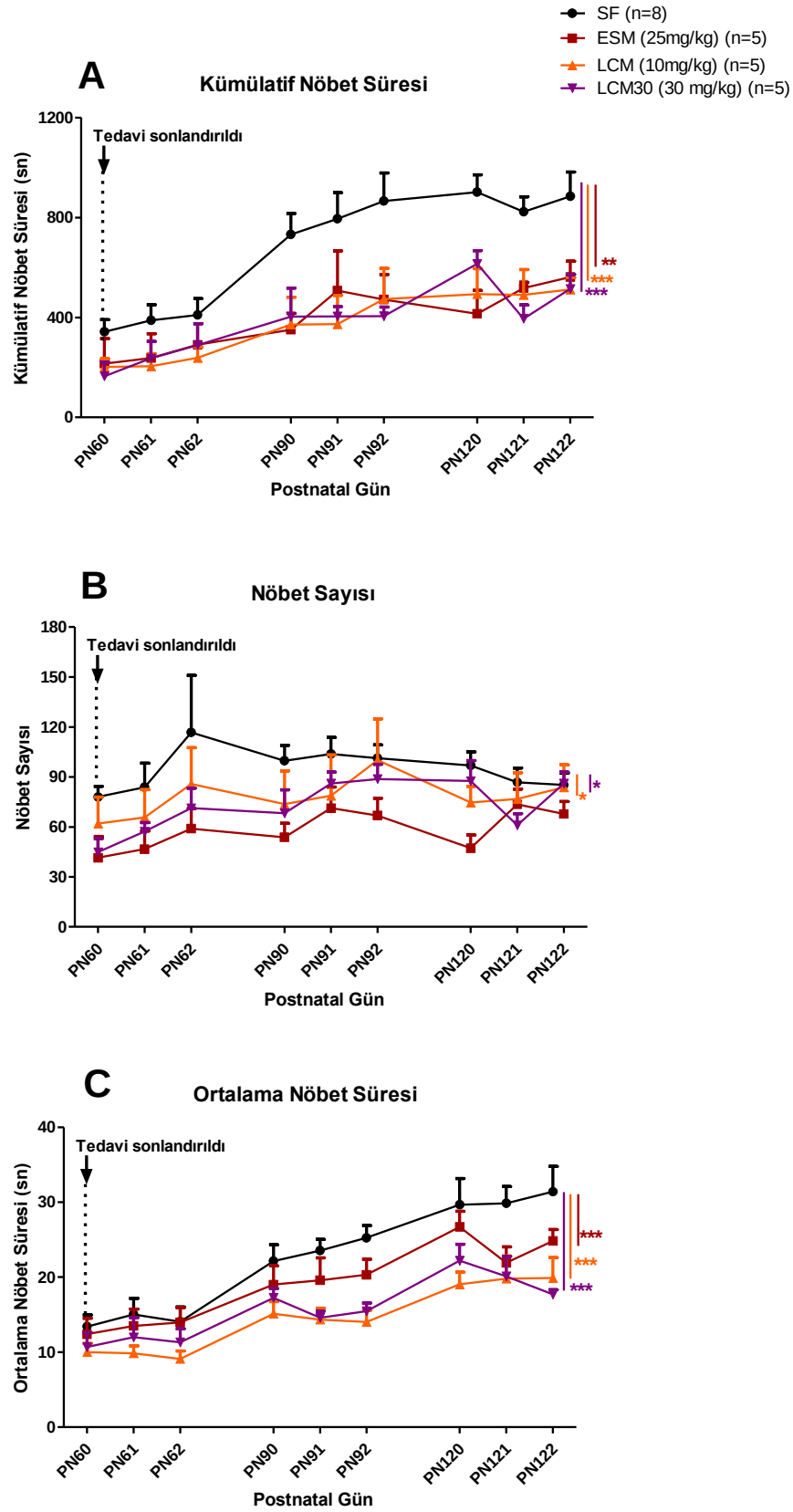
4.5. LCM ve ESM'nin epileptogeneze etkisi

LCM ve ESM'in absans epileptogeneze etkisini görmek için 3 farklı zamanda alınan EEG kayıtlarının toplu olarak analizi yapılmıştır.

Kümülatif nöbet süresi açısından değerlendirilmiş ve LCM uygulanan 2 dozda da SF grubuna göre kümülatif nöbet sürelerini anlamlı derecede azaltmıştır ($***p<0,001$). ESM'in de SF grubuna göre kümülatif nöbet süresini anlamlı ölçüde azaltmıştır ($**p<0,01$) (Şekil 4-8A).

Nöbet sayısı olarak değerlendirilmiş ve LCM uygulanan 2 dozda da SF grubuna göre nöbet sayılarını anlamlı derecede azaltmıştır ($*p<0,05$). ESM ise nöbet sayısını SF grubuna göre anlamlı derecede azaltamamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4-8B).

Ortalama nöbet sürelerine bakılmıştır, ESM ve LCM'nin uygulanan 2 dozunda, SF grubuna göre ortalama nöbet süresini anlamlı derecede azalttıkları görülmüştür. ($***p<0,001$) (Şekil 4-8C).



Şekil 4-8: LCM ve ESM'in antiepileptojenik etkisi. (A) Kümülatif nöbet süreleri (B) Nöbet süreleri (C) Ortalama nöbet süreleri. Veriler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. Student t testi ve Wilcoxon signed rank test ile SF grubu ile deney grupları arası farklılık, * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

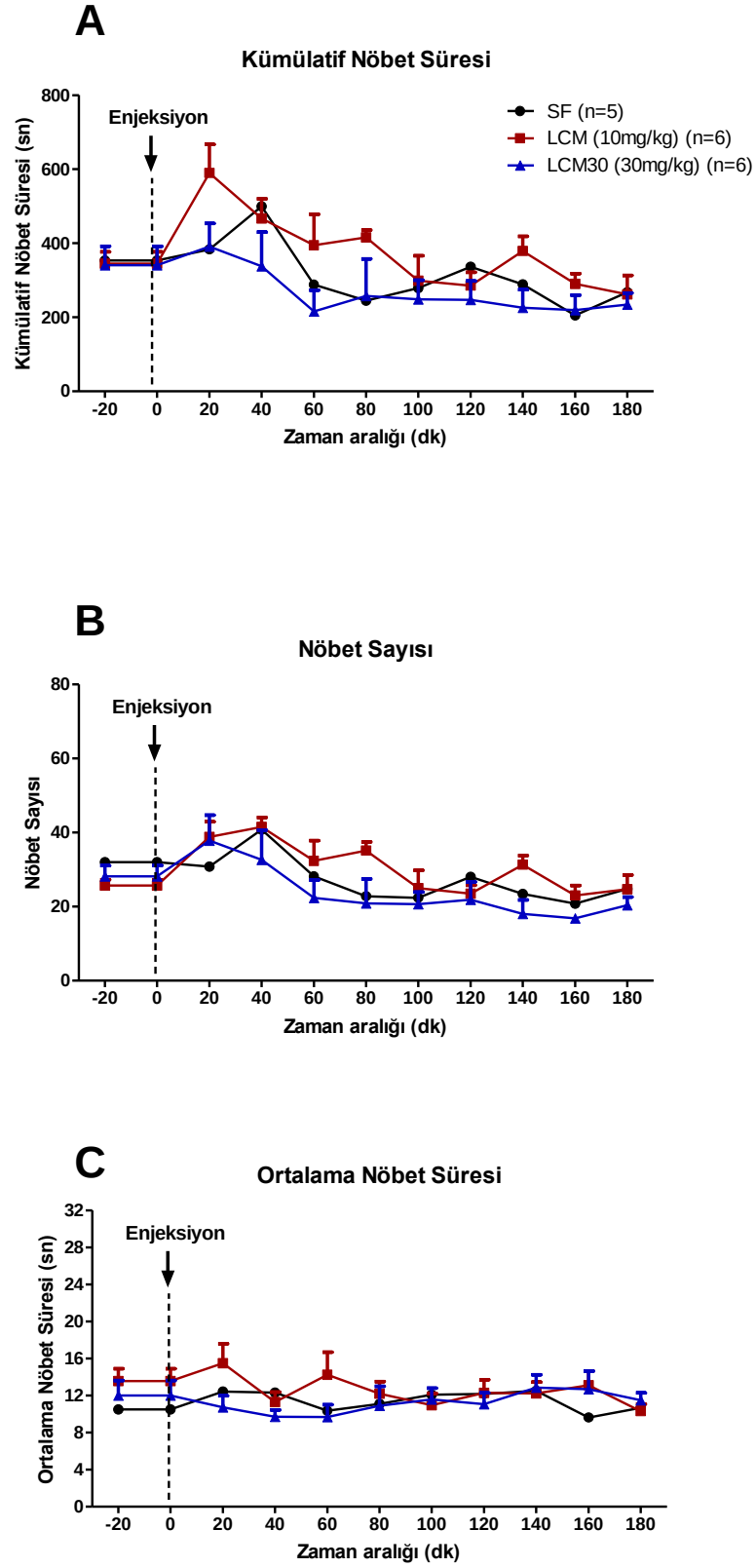
4.6. Akut Deney Sonuçları

Akut deney planına göre her bir hayvan için saat 08:30'da EEG kaydına başlanmış ve saat 09:00'da SF, 10 mg/kg veya 30 mg/kg dozunda LCM uygulanmış ve 3 saat boyunca kayda devam edilmiştir. EEG kaydı 20 dakikalık bölümler şeklinde analiz edilmiştir.

Akut deney sonuçları kümülatif nöbet süresi bakımından değerlendirilmiş ve SF grubu ile 10 mg/kg dozunda ve 30 mg/kg dozunda LCM uygulanan gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4-9A).

Nöbet sayısı olarak değerlendirilmiş ve SF grubu ile 10 mg/kg dozunda ve 30 mg/kg dozunda LCM alan karşılaştırıldığında, SF grubu ile LCM uygulanan gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4-9B).

Ortalama nöbet süresi bakımından değerlendirilmiştir. SF grubu ile LCM ve LCM30 grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4-9C).



Şekil 4-9: Akut deney sonuçları. (A) Küümülatif nöbet süreleri (B) Nöbet süreleri (C) Ortalama nöbet süreleri. Veriler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. İki yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile gruplar karşılaştırılmıştır ($p>0.05$).

4.7. Kronik LCM ve ESM uygulamasının DDD'lerin Spektral karakteristikleri üzerine etkisi

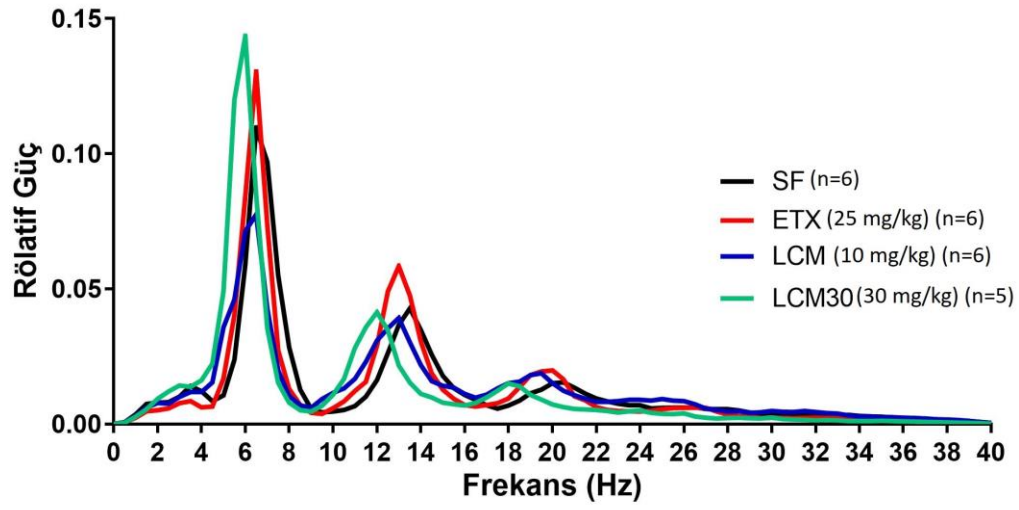
Kronik uygulamanın DDD frekansı üzerindeki etkilerini ortaya koyabilmek amacıyla PN 21. günden itibaren 40 gün boyunca 10mg/kg/gün, 30mg/kg/gün dozunda LCM, 25mg/kg/gün dozunda ESM ya da serum fizyolojik (SF) uygulanan hayvanlardan PN60. günde kaydedilen DDD'lerin spektral karakteristikleri, Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform-FFF) ile güç spektrumları hesaplanarak analiz edilmiştir.

Buna göre SF grubunda DDD'lerin temel frekansı $6,667 \pm 0,1054$ Hz, bu temel frekansın 1. ve 2. harmoniğinin frekansı sırasıyla $14 \pm 0,6191$ Hz ve $20,25 \pm 0,3096$ Hz olarak bulunmuştur. 30 mg/kg/gün LCM uygulanan grupta DDD'lerin temel frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir yavaşlama tespit edilmiştir ($F(3, 19) = 4,574$, $p=0,0142$) (Tablo 4-2).

DDD'lerin normalize amplitüdlere karşılaştırıldığında, LCM ve LCM30 grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu ve LCM30 grubunun DDD'lerinin normalize amplitüdlerinin LCM grubundaki DDD'lere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir ($F(3, 19) = 3,619$, $p=0,0321$) (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: PN60. Günde LCM ve ESM temel frekansı ve normalize amplitüdlere. Gruplar arasındaki frekans özellikleri tek yönlü ANOVA, Tukey çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık derecesi SF ile LCM arasında * $p<0,05$, LCM ve LCM30 arasında # $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

	SF	ESM	LCM	LCM30
Temel frekans	$6,67 \pm 0,1$ Hz	$6,33 \pm 0,10$ Hz	$6,08 \pm 0,23$ Hz	$5,9 \pm 0,1$ Hz*
Normalize amplitüd (temel frekans için)	$0,12 \pm 0,008$	$0,14 \pm 0,014$	$0,10 \pm 0,0116$	$0,17 \pm 0,024^{\#}$



Şekil 4-10: PN60. Günde LCM ve ESM'nin DDD'lerin temel frekansı üzerine etkisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, lakozamidin absans nöbet gelişimi üzerine etkisinin araştırılması ve daha önce nöbet gelişimini baskıladığı gösterilen etosüksimid ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bunun için insan absans epilepsisini iyi taklit eden bir hayvan modeli olan genetik absans epilepsili GAERS suşu sıçanlara nöbetlerin henüz ortaya çıkmadığı PN21. günden itibaren 40 gün boyunca PN60. güne kadar LCM ve ESM uygulaması yapılmış ve farklı zaman aralıklarında (PN60-90-120) EEG kaydı alınarak kronik antiepileptik ilaç uygulamasının absans nöbet gelişimine etkisi incelenmiştir.

Çalışmamızın sonucunda bir sodyum kanal blokeri olan LCM'nin nöbetlerin henüz ortaya çıkmadığı dönemde uygulamaya başlandığında (10 mg/kg ve 30 mg/kg) absans nöbet gelişimini etkili olarak baskıladığı ve hastalığı modifiye edici etkisi olduğunu gösterdik. Bu etkiyi klinikte absans epilepsi tedavisinde kullanılan ve daha önce nöbet gelişimini baskıladığı gösterilen ESM ile karşılaştırdık ve literatürde ilk defa LCM'nin absans nöbet epileptogenez üzerinde, en az ESM kadar etkili olduğunu gösterdik. Bununla birlikte kronik uygulamanın hemen sonrasında özellikle yüksek doz (30 mg/kg) LCM uygulanan grupta DDD'lerin temel frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir yavaşlama tespit ettik.

ESM, absans nöbetlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ESM etkisini talamokortikal nöronlarda düşük eşikli Ca^{+2} akımlarının (T-tipi) azaltarak gösterir. Çalışmamız daha önce diğer absans epilepsi modeli olan WAG/Rij sıçanlarda ve GAERS Melbourne kolonisinde ESM'nin anti-epileptojenik etkisinin gösterildiği çalışmaları desteklemektedir (Blumenfeld ve ark. 2008; Dezsi ve ark. 2013; Russo ve ark. 2010). Kullandığımız doz (25 mg/kg/gün, i.p.) diğer çalışmalara göre daha düşük bir doz olmasına rağmen absans nöbet gelişimini etkili biçimde baskılamış ve antiepileptojenik etki göstermiştir.

Sinir sisteminin uyarılabilirliği voltaj bağımlı sodyum kanallarının aktivitelerine bağlıdır (Porter ve Rogawski 1992). Yapılan çalışmalarla WAG/Rij sıçanlarda somatosensoriyel kortekste (SoCx) sodyum kanal ekspresyonlarında artış (Klein ve ark. 2004), GAERS sıçanlarda yapılan araştırmada ise somatosensoriyel nöronların DDD'leri başlattıkları ve SoCx'in DDD'leri tetikleme bölgesi olduğu gösterilmiştir (Depaulis ve ark. 2016; Polack ve Charpier 2009).

WAG/Rij sıçanlarda lidokainin lokal uygulanmasıyla SoCx'te sodyum kanallarını bloke ederek deaktivasyonu sağlanmış ve bu durum sıçanlarda DDD'lerin azalmasını sağlamıştır (Sitnikova ve van Luijtelaar 2004). Yine WAG/Rij ve GAERS sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada ise SoCx'e lokal olarak uygulanan voltaj bağımlı sodyum kanal blokeri fenitoin DDD'leri azaltmıştır (Gurbanova ve ark. 2006).

LCM, 16 yaş ve üzerinde fokal nöbetlerin tedavisinde tedaviye ek olarak ruhsat almış bir sodyum kanal blokeridir. Etkisini diğer sodyum kanal blokerlerinden farklı olarak yavaş inaktivasyonunu arttırarak gösterir (Rogawski ve ark. 2015). Fokal epilepsili hastalarda kullanımı güvenli ve etkili bulunmuştur. Fakat yavaş sodyum kanallarının inaktivasyonunu arttıran ilaçların birincil jeneralize (genetik) epilepsili (PGE) hastalarda kullanımı ve güvenilirlikleri hakkında yeterince bilgi edinilememiştir. Bununla birlikte yapılan prelinik çalışmalarda LCM'nin yetişkin WAG/Rij ve GAERS sıçanlarda DDD'leri arttırdığı gösterilmiştir (Wechler ve ark. 2017). Ancak biz çalışmamızda yetişkin sıçanlara akut olarak uyguladığımız LCM'in DDD'lerin toplam sayısı, süre ve ortalama süresinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığını gözlemledik (Şekil 4-9). Dirençli veya kompleks PGE'li hastalara ait olgu sunumlarında, hasta sayısı az, randomize ve kontrol edilmemiş çalışmalarda ise LCM'nin 800 mg/gün doza kadar iyi tolere edilebildiğine, pilot çalışmada absans nöbet sıklığını azalttığına ve absans nöbetleri kötüleştirmediğine dair veriler mevcuttur (Wechler ve ark. 2017).

LCM'in özellikle gelişmekte olan sinir sisteminde ekspresyonu artan, aksonal ve dentrik büyümede rolü olan kollapsin cevap mediatör protein-2 (CRMP-2) proteinini etkileyerek epileptogenez üzeri ne etkili olabileceği düşünülmüştür (Khanna ve ark. 2012). CRMP-2 nöronal büyümeyi, glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) gibi çeşitli kinazların düzenlediği fosforilasyon safhasında etkiler. GSK-3 β 'nın temporal lob epilepsisinde yeri olduğu gösterilmiştir (Wilson ve ark. 2014). Ayrıca CRMP-2 proteininin epileptogenezin latent periyodunda görülen nöronal kayıp ve mossy lif filizlenmesi (MFS) mekanizmalarına dahil olduğu düşünülmektedir (Wang ve ark. 2018).

2006'da Brandt ve ark. yaptığı çalışmada LCM kindling ile indüklenen epileptogenez geciktirdiğini göstermişlerdir (Brandt ve ark. 2006). Yine 2006'da yapılan çalışmada LCM'nin, 4-aminopiridin (4-AP) modelinde hem nöbet benzeri aktiviteleri baskıladığı hem de nöbetlerin yayılımını engellediği görülmüştür (Lees ve

ark. 2006). 2018’de yapılan çalışmada ise LCM’nin CRMP-2 ekspresyonunu modifiye ettiği, nöron kaybını azaltarak MFS oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Patsalos ve ark. 2018).

Bizim çalışmamızda da erken dönemde LCM, GAERS sıçanlara verilerek nöbet gelişimi üzerine etkisi incelenmiş ve uzun dönemde, tedavi kesildikten sonra bile nöbetleri baskıladığı görülmüştür. Bu durum yukarıda belirttiğimiz çalışmaları destekler nitelikte, LCM’in epileptogenezi geciktirdiğini göstermektedir.

Genetik absans epilepsi modellerinde antiepileptojenik müdahaleler DDD’lerin ortaya çıkmasından önceki dönem ile sınırlandırılmıştır ve bu zamanlamanın epileptojenik süreçleri değiştirmek için yeterli olup olmadığının anlaşılması önem taşımaktadır (Russo ve ark., 2018). Bugüne kadar genetik absans epilepsili sıçanlarda yapılan çalışmalarda antiepileptojenik tedavi PN30. günden sonra başlamış ve kronik olarak uzun süreli (yaklaşık 4 ay) devam etmiştir. Biz çalışmamızda GAERS sıçanlarda nöbetlerin görülmeye başlandığı PN21.günde tedaviye başladık ve kronik olarak bu tedaviyi yaklaşık 1.5 ay (40 gün) devam ettirdik. Nitekim GAERS sıçanlarda daha erken dönemde (PN’den PN25’e) uygulanan ESM ve Valproik asitin epileptojenik süreci etkilemediği görülmüştür (Jarre ve ark., 2017). Kronik tedavi süresini 4 aydan daha uzun tutmak ise nöbetler üzerinde görülmesi muhtemel etkinin antiepileptojenik mi yoksa antiepileptik mi olacağı konusunda bir karışıklığa neden olmakta, tersine kısa tutmak (14 gün) ise epileptojenik etki için yeterli olmamaktadır (Kovács et al., 2012). Bu açıdan bakıldığında uyguladığımız tedavi protokolü, absans epilepsisinin genetik modellerdeki epileptogenezi çalışmaları için uygun bir protokol olarak değerlendirilebilir.

Genetik absans epilepsisinin sıçan modellerinde (GAERS ve WAG/Rij sıçanlar) yapılan çalışmalar erken dönem ilaç uygulamalarının absans nöbet gelişimi baskıladığını ortaya koymaktadır (Russo ve ark. 2018). Özellikle çocukluk çağı absans epilepsisi için ESM üzerinde son yayınlanan sonuçlar hayvan modellerinden elde edilen sonuçları klinik açıdan da destekleyecek şekilde bu antiepileptik ilacın hastalık üzerindeki potansiyel modifiye edici etkisini ortaya koymaktadır (Berg ve ark. 2014).

Epilepsi alanındaki geniş çaplı araştırmalara karşılık henüz antiepileptojenik bir tedaviden bahsetmek mümkün değildir (Pitkanen ve Engel 2014). Bu amaçla

kullanılacak genetik hayvan modelleri epilepsiyi önleyici ya da ilerlemesini geciktirici tedavi hedeflerinin aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

Akman, O., Karson, A., Aker, R. G., Ates, N., Onat, F. Y. (2010). Perirhinal cortical kindling in rats with genetic absence epilepsy. *Neuroscience letters*, ISSN: 1872-7972, Vol: 479, Issue: 1, Page: 74-8. doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.034.

Albuja, A. C., & Murphy, P. B. (2018). Seizure, Absence StatPearls. Treasure Island (FL).

Arzimanoglou, A., D'Cruz, O., Nordli, D., Shinnar, S., Holmes, G. L., & Pediatric Epilepsy Academic Consortium for, E. (2018). A Review of the New Antiepileptic Drugs for Focal-Onset Seizures in Pediatrics: Role of Extrapolation. *Paediatr Drugs*, 20(3), 249-264. doi:10.1007/s40272-018-0286-0.

Baulac M, Pitkänen A. (2009). Research priorities in epilepsy for the next decade-a representative view of the European scientific community. *Epilepsia* ,50 (3):571–578.

Baykan, B.G.C., Gökyiğit A. (2008). *Epilepsi* (Vol. 2). Istanbul: Nobel Tıp Kitapevi.

Berg, A. T., Shinnar, S., Levy, S. R., & Testa, F. M. (1999). Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*, 40(4), 445-452.

Berg, A.T., Levy, S.R., Testa, F.M., Blumenfeld, H., 2014. Long-term seizure remission in childhood absence epilepsy: might initial treatment matter? *Epilepsia*, 55, 551–557. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12551>

Blumenfeld H, K. J., Schridde U, Vestal M, Rice T, Khera DS, Bashyal C, Giblin K, Paul-Laughinghouse C, Wang F, Phadke A, Mission J, Agarwal RK, Englot DJ, Motelow J, Nersesyan H, Waxman SG, Levin AR. (2008). Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. *Epilepsia*, 49, 400–409.

Blumenfeld, H. (2005). Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia*, 46 Suppl 9, 21-33. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00311.x

Brandt, C., Heile, A., Potschka, H., Stoehr, T., & Loscher, W. (2006). Effects of the novel antiepileptic drug lacosamide on the development of amygdala kindling in rats. *Epilepsia*, 47(11), 1803-1809. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00818.x.

Brigo, F., Trinka, E., Lattanzi, S., Bragazzi, N. L., Nardone, R., & Martini, M. (2018). A brief history of typical absence seizures - Petit mal revisited. *Epilepsy Behav*, 80, 346-353. doi:10.1016/j.yebeh.2018.01.007

Brodie, M. J., Barry, S. J., Bamagous, G. A., Norrie, J. D., & Kwan, P. (2012). Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 78(20), 1548-1554. doi:10.1212/WNL.0b013e3182563b19

Carcak, N., & Ozkara, C. (2017). Seizures and Antiepileptic Drugs: From Pathophysiology to Clinical Practice. *Curr Pharm Des*, 23(42), 6376-6388. doi:10.2174/1381612823666171115101557.

Carcak, N., Aker, R. G., Ozdemir, O., Demiralp, T., & Onat, F. Y. (2008). The relationship between age-related development of spike-and-wave discharges and the resistance to amygdaloid kindling in rats with genetic absence epilepsy. *Neurobiol Dis*, 32(3), 355-363. doi:10.1016/j.nbd.2008.07.018

Cho C. H. (2012). Molecular mechanism of circadian rhythmicity of seizures in temporal lobe epilepsy. *Frontiers in cellular neuroscience*, 6, 55. doi:10.3389/fncel.2012.00055.

Citraro, R., Chimirri, S., Aiello, R., Gallelli, L., Trimboli, F., Britti, D., Russo, E. (2014). Protective effects of some statins on epileptogenesis and depressive-like behavior in WAG/Rij rats, a genetic animal model of absence epilepsy. *Epilepsia*, 55(8), 1284-1291. doi:10.1111/epi.12686.

Citraro, R., Leo, A., De Fazio, P., De Sarro, G., & Russo, E. (2015b). Antidepressants but not antipsychotics have antiepileptogenic effects with limited effects on comorbid depressive-like behaviour in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Br J Pharmacol*, 172(12), 3177-3188. doi:10.1111/bph.13121

Citraro, R., Leo, A., Franco, V., Marchiselli, R., Perucca, E., De Sarro, G., & Russo, E. (2017). Perampanel effects in the WAG/Rij rat model of epileptogenesis, absence epilepsy, and comorbid depressive-like behavior. *Epilepsia*, 58(2), 231-238. doi:10.1111/epi.13629

Citraro, R., Leo, A., Marra, R., De Sarro, G., & Russo, E. (2015a). Antiepileptogenic effects of the selective COX-2 inhibitor etoricoxib, on the development of spontaneous absence seizures in WAG/Rij rats. *Brain Res Bull*, 113, 1-7. doi:10.1016/j.brainresbull.2015.02.004.

Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C., & De Jonghe, P. (2001). De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*, 68(6), 1327-1332. doi:10.1086/320609.

Coenen AML, Van Luijtelaar E. (2003). Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behavior genetics*. 2003;33:635–655. doi: 10.1023/A:1026179013847.

Consroe P, Piccioni A, Chin L (1979); Audiogenic seizure susceptible rats. *Fed Proc*, 38:2411–2416.

Crunelli, V., & Leresche, N. (2002). Block of Thalamic T-Type Ca(2+) Channels by Ethosuximide Is Not the Whole Story. *Epilepsy Curr*, 2(2), 53-56. doi:10.1046/j.1535-7597.2002.00024.x

Curia, G., Biagini, G., Perucca, E., & Avoli, M. (2009). Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs*, 23(7), 555-568. doi:10.2165/00023210-200923070-00002.

Danober, L., Deransart, C., Depaulis, A., Vergnes, M., & Marescaux, C. (1998). Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol*, 55(1), 27-57.

Dedeurwaerdere, S., Boon, P., De Smedt, T., Claeys, P., Raedt, R., Bosman, T., Vonck, K. (2005). Chronic levetiracetam treatment early in life decreases epileptiform events in young GAERS, but does not prevent the expression of spike and wave discharges during adulthood. *Seizure*, 14(6), 403-411. doi:10.1016/j.seizure.2005.07.001.

Depaulis, A., & Charpier, S. (2018). Pathophysiology of absence epilepsy: Insights from genetic models. *Neurosci Lett*, 667, 53-65. doi:10.1016/j.neulet.2017.02.035.

Depaulis, A., David, O., & Charpier, S. (2016). The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg as a model to decipher the neuronal and network mechanisms of generalized idiopathic epilepsies. *J Neurosci Methods*, 260, 159-174. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.05.022.

Dezsi, G., Ozturk, E., Stanic, D., Powell, K. L., Blumenfeld, H., O'Brien, T. J., & Jones, N. C. (2013). Ethosuximide reduces epileptogenesis and behavioral

comorbidity in the GAERS model of genetic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 54(4), 635-643. doi:10.1111/epi.12118.

Di Maio R, Mastroberardino PG, Hu X, Montero LM, Greenamyre JT. (2013). Thiol oxidation and altered NR2B/NMDA receptor functions in in vitro and in vivo pilocarpine models: implications for epileptogenesis. *Neurobiology of Disease*. 2013;49: 87–98. 10.1016/j.nbd.2012.07.013.

Di Maio R. (2014). Neuronal mechanisms of epileptogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 29. doi:10.3389/fncel.2014.00029.

Engel, J.J. (1989). Seizures and Epilepsy (Second Edition ed.). Philadelphia: F.A. Davis Company.

Errington, A. C., Stohr, T., Heers, C., & Lees, G. (2008). The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol*, 73(1), 157-169. doi:10.1124/mol.107.039867

Escayg, A., MacDonald, B. T., Meisler, M. H., Baulac, S., Huberfeld, G., An-Gourfinkel, I., Malafosse, A. (2000). Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet*, 24(4), 343-345. doi:10.1038/74159

Eşkazan, E. (2008). Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. In P. D. İ. Bora (Ed.), *Epilepsi*. Istanbul: Nobel Tıp Kitapevi.

Eşkazan, E., Onat, F. (2002). Beynin nörofizyolojik organizasyonu ve deneysel epilepsi modelleri. In D. A. Ç. Özkara (Ed.), *Epilepsi* (pp. 63-90). İstanbul: 5US yayınları.

Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C. S., Dykeman, J., Jette, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296-303. doi:10.1212/WNL.0000000000003509

Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4), 531-542. doi:10.1111/epi.13671

Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J., Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x

Galanopoulou, A. S., Buckmaster, P. S., Staley, K. J., Moshe, S. L., Perucca, E., Engel, J., Jr., The International League Against Epilepsy Working Group On Recommendations For Preclinical Epilepsy Drug, D. (2012). Identification of new epilepsy treatments: issues in preclinical methodology. *Epilepsia*, 53(3), 571-582. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03391.x.

Giblin, K. A., & Blumenfeld, H. (2010). Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 16(3), 253-75.

Goren, M. Z., & Onat, F. (2007). Ethosuximide: from bench to bedside. *CNS Drug Rev*, 13(2), 224-239. doi:10.1111/j.1527-3458.2007.00009.x.

Guilhoto, L. M. (2017). Absence epilepsy: Continuum of clinical presentation and epigenetics? *Seizure*, 44, 53-57. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.031

Gurbanova, A. A., Aker, R., Berkman, K., Onat, F. Y., van Rijn, C. M., & van Luijtelaar, G. (2006). Effect of systemic and intracortical administration of phenytoin in two genetic models of absence epilepsy. *Br J Pharmacol*, 148(8), 1076-1082. doi:10.1038/sj.bjp.0706791.

Henshall, D. C., & Engel, T. (2013). Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 110. doi:10.3389/fncel.2013.00110.

Hirsch E, Sellal F, Maton B, Rumbach L, Marescaux C. Nocturnal paroxysmal dystonia: a clinical form of focal epilepsy. *Neurophysiol Clin*. 1994;24(3):207–217.

Jarre, G., Altwegg-Boussac, T., Williams, M. S., Studer, F., Chipaux, M., David, O., Guillemain, I. (2017). Building Up Absence Seizures in the Somatosensory Cortex: From Network to Cellular Epileptogenic Processes. *Cereb Cortex*, 27(9), 4607-4623. doi:10.1093/cercor/bhx174.

Kandratavicius, L., Balista, P. A., Lopes-Aguiar, C., Ruggiero, R. N., Umeoka, E. H., Garcia-Cairasco, N., Leite, J. P. (2014). Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10, 1693-1705. doi:10.2147/NDT.S50371.

Kelley, M. S., Jacobs, M. P., Lowenstein, D. H., NINDS Epilepsy Benchmark Stewards (2009). The NINDS epilepsy research benchmarks. *Epilepsia*, 50(3), 579-82.

Khanna, R., Wilson, S. M., Brittain, J. M., Weimer, J., Sultana, R., Butterfield, A., & Hensley, K. (2012). Opening Pandora's jar: a primer on the putative roles of

CRMP2 in a panoply of neurodegenerative, sensory and motor neuron, and central disorders. *Future Neurol*, 7(6), 749-771. doi:10.2217/FNL.12.68.

Kim, G. H., Byeon, J. H., & Eun, B. L. (2017). Neuroprotective Effect of Lacosamide on Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *J Clin Neurol*, 13(2), 138-143. doi:10.3988/jcn.2017.13.2.138

Klein, J. P., Khera, D. S., Nersesyan, H., Kimchi, E. Y., Waxman, S. G., & Blumenfeld, H. (2004). Dysregulation of sodium channel expression in cortical neurons in a rodent model of absence epilepsy. *Brain Research*, 1000(1-2), 102-109. doi:10.1016/j.brainres.2003.11.051.

Kole, M. H., Bräuer, A. U., & Stuart, G. J. (2006). Inherited cortical HCN1 channel loss amplifies dendritic calcium electrogenesis and burst firing in a rat absence epilepsy model. *The Journal of physiology*, 578(Pt 2), 507-25.

Kovacs, Z., Czurko, A., Kekesi, K. A., & Juhasz, G. (2012). Neonatal tricyclic antidepressant clomipramine treatment reduces the spike-wave discharge activity of the adult WAG/Rij rat. *Brain Res Bull*, 89(3-4), 102-107. doi:10.1016/j.brainresbull.2012.07.010

Lees, G., Stohr, T., & Errington, A. C. (2006). Stereoselective effects of the novel anticonvulsant lacosamide against 4-AP induced epileptiform activity in rat visual cortex in vitro. *Neuropharmacology*, 50(1), 98-110. doi:10.1016/j.neuropharm.2005.08.016

Leo, A., Citraro, R., Amodio, N., De Sarro, C., Gallo Cantafio, M. E., Constanti, A., Russo, E. (2017). Fingolimod Exerts only Temporary Antiepileptogenic Effects but Longer-Lasting Positive Effects on Behavior in the WAG/Rij Rat Absence Epilepsy Model. *Neurotherapeutics*, 14(4), 1134-1147. doi:10.1007/s13311-017-0550-y

Licko, T., Seeger, N., Zellinger, C., Russmann, V., Matagne, A., & Potschka, H. (2013). Lacosamide treatment following status epilepticus attenuates neuronal cell and alterations in hippocampal neurogenesis in a rat electrical status epilepticus model. *Epilepsia*, 54(7), 1176-1185. doi:10.1111/epi.12196

Loscher, W. (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5), 359-368. doi:10.1016/j.seizure.2011.01.003

Lukawski, K., Andres-Mach, M., Czuczwar, M., Luszczki, J. J., Kruszynski, K., & Czuczwar, S. J. (2018). Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to

antiepileptogenic therapies. *Pharmacol Rep*, 70(2), 284-293. doi:10.1016/j.pharep.2017.07.012

Marescaux, C., Vergnes, M., & Depaulis, A. (1992). Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg--a review. *J Neural Transm Suppl*, 35, 37-69.

Mbuba, C. K., Ngugi, A. K., Newton, C. R., & Carter, J. A. (2008). The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*, 49(9), 1491-1503. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01693.x.

Meeren, H. K., Pijn, J. P., Van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M., & Lopes da Silva, F. H. (2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J. Neurosci.*, 22(4), 1480–1495.

Moldrich, R. X., Chapman, A. G., De Sarro, G., & Meldrum, B. S. (2003). Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol*, 476(1-2), 3-16.

Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., & Newton, C. R. (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51(5), 883-890. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x

Onat, F. Y., van Luijtelaar, G., Nehlig, A., & Snead, O. C., 3rd. (2013). The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy. *Epilepsy Research*, 103(2-3), 111-123. doi:10.1016/j.eplepsyres.2012.08.008

Panayiotopoulos C. P. (1999). Typical absence seizures and their treatment. *Archives of disease in childhood*, 81(4), 351-5.

Panayiotopoulos, C. P. (1997). Absence epilepsies. Philadelphia: Lippincott-Raven.

Patel, I. H., Levy, R. H., & Rapport, R. L. (1977). Distribution characteristics of ethosuximide in discrete areas of rat brain. *Epilepsia*, 18(4), 533-541.

Patsalos, P. N., Spencer, E. P., & Berry, D. J. (2018). Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*, 40(5), 526-548. doi:10.1097/FTD.0000000000000546.

Pitkanen, A. & Engel, J. (2014). Past and Present Definitions of Epileptogenesis and Its Biomarkers. *Neurotherapeutics* 11: 231. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0257-2>

Pitkanen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F. E., & Staley, K. J. (2015). Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5(10). doi:10.1101/cshperspect.a022822.

Pitkanen, A., Nodde-Ekane, X.E., Lapinlampi, N., Puhakka, N. (2018). Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiology of Disease*. doi: 10.1016/j.nbd.2018.05.007.

Polack, P. O., & Charpier, S. (2009). Ethosuximide converts ictogenic neurons initiating absence seizures into normal neurons in a genetic model. *Epilepsia*, 50(7), 1816-1820. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02047.x

Porter, R. J., & Rogawski, M. A. (1992). New antiepileptic drugs: from serendipity to rational discovery. *Epilepsia*, 33 Suppl 1, S1-6.

Reddy D. S. (2013). Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 115. doi:10.3389/fncel.2013.00115.

Rogawski, M. A., Tofighy, A., White, H. S., Matagne, A., & Wolff, C. (2015). Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Research*, 110, 189-205. doi:10.1016/j.epilepsyres.2014.11.021.

Russo E, C. R., Scicchitano F, De Fazio S, Perrota I, Di Paola ED, Constanti A, De Sarro G. (2011b). Effects of early long-term treatment with antiepileptic drugs on development of seizures and depressive-like behavior in a rat genetic absence epilepsy model. *Epilepsia*, 52, 1341-1350.

Russo, E., & Citraro, R. (2018). Pharmacology of epileptogenesis and related comorbidities in the WAG/Rij rat model of genetic absence epilepsy. *J Neurosci Methods*, 310, 54-62. doi:10.1016/j.jneumeth.2018.05.020.

Russo, E., Citraro, R., Donato, G., Camastra, C., Iuliano, R., Cuzzocrea, S., De Sarro, G. (2013). mTOR inhibition modulates epileptogenesis, seizures and depressive behavior in a genetic rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology*, 69, 25-36. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.09.019.

Russo, E., Citraro, R., Scicchitano, F., De Fazio, S., Di Paola, E. D., Constanti, A., & De Sarro, G. (2010). Comparison of the antiepileptogenic effects of an early long-term treatment with ethosuximide or levetiracetam in a genetic animal model of absence epilepsy. *Epilepsia*, 51(8), 1560-1569. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02400.x

Russo, E., Citraro, R., Scicchitano, F., Urzino, A., Marra, R., Rispoli, V., & De Sarro, G. (2011a). Vigabatrin has antiepileptogenic and antidepressant effects in an animal model of epilepsy and depression comorbidity. *Behav Brain Res*, 225(1), 373-376. doi:10.1016/j.bbr.2011.07.030

Russo, E., Scicchitano, F., Citraro, R., Aiello, R., Camastra, C., Mainardi, P., De Sarro, G. (2012). Protective activity of alpha-lactoalbumin (ALAC), a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of epileptogenesis. *Neuroscience*, 226, 282-288. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.09.021.

Sarkisova, K. Y., Kuznetsova, G. D., Kulikov, M. A., & van Luijtelaar, G. (2010). Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms. *Epilepsia*, 51(1), 146-160. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02260.x

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-521. doi:10.1111/epi.13709

Shorvon, S. D. (2009). Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. *Epilepsia*, 50 Suppl 3, 93-130. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02042.x

Shorvon, S. D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6), 1052-1057. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x

Sitnikova, E., & van Luijtelaar, G. (2004). Cortical control of generalized absence seizures: effect of lidocaine applied to the somatosensory cortex in WAG/Rij rats. *Brain Research*, 1012(1-2), 127-137. doi:10.1016/j.brainres.2004.03.041

Stafstrom, C. E., & Carmant, L. (2015). Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5(6). doi:10.1101/cshperspect.a022426

Sugawara, T., Mazaki-Miyazaki, E., Ito, M., Nagafuji, H., Fukuma, G., Mitsudome, A., Yamakawa, K. (2001). Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology*, 57(4), 703-705.

Topbas, M., Ozgun, S., Sonmez, M. F., Aksoy, A., Can, G., Yavuzylmaz, A., & Can, E. (2012). Epilepsy prevalence in the 0-17 age group in trabzon, Turkey. *Iran J Pediatr*, 22(3), 344-350.

Unterberger, I., Trinka, E., Kaplan, P. W., Walser, G., Luef, G., & Bauer, G. (2018). Generalized nonmotor (absence) seizures—What do absence, generalized, and nonmotor mean? *Epilepsia*, 59(3), 523-529. doi:doi:10.1111/epi.13996.

van Luijtelaar, G. And Zobeiri, M. (2014). Progress and Outlooks in a Genetic Absence Epilepsy Model (WAG/Rij). *Current Medicinal Chemistry*, 21: 704. <https://doi.org/10.2174/0929867320666131119152913>.

van Luijtelaar, G., Mishra, A. M., Edelbroek, P., Coman, D., Frankenmolen, N., Schaapsmeeders, P., van Rijn, C. M. (2013). Anti-epileptogenesis: Electrophysiology, diffusion tensor imaging and behavior in a genetic absence model. *Neurobiol Dis*, 60, 126-138. doi:10.1016/j.nbd.2013.08.013.

Vedunova, M., Sakharova, T., Mitroshina, E., Perminova, M., Pimashkin, A., Zakharov, Y., Dityatev, A., ... Mukhina, I. (2013). Seizure-like activity in hyaluronidase-treated dissociated hippocampal cultures. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 149. doi:10.3389/fncel.2013.00149.

Vergnes, M., Marescaux, C., Micheletti G., Reis J., Depaulis A., Rumbach L., Warter J.M., (1982). Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: A model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neuroscience Letters*, 33, 1, [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(82\)90136-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(82)90136-7).

Vergnes, M., Marescaux, C., Depaulis, A., Micheletti, G., & Warter, J. M. (1986). Ontogeny of spontaneous petit mal-like seizures in Wistar rats. *Brain Research*, 395(1), 85-87.

Waller, D. G. (2017). Epilepsy. In A. P. S. Derek G. Waller (Ed.), *Medical Pharmacology and Therapeutics (Fifth Edition)* (pp. 311-323): Elsevier.

Wang, B., Dawson, H., Wang, H., Kernagis, D., Kolls, B. J., Yao, L., & Laskowitz, D. T. (2013). Lacosamide improves outcome in a murine model of traumatic brain injury. *Neurocrit Care*, 19(1), 125-134. doi:10.1007/s12028-012-9808-8

Wang, X., Yu, Y., Ma, R., Shao, N., & Meng, H. (2018). Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 and inhibits mossy fiber sprouting after kainic acid-induced status epilepticus. *Neuroreport*, 29(16), 1384-1390. doi:10.1097/WNR.0000000000001123

Wechsler, R. T., Yates, S. L., Messenheimer, J., Leroy, R., Beller, C., & Doty, P. (2017). Lacosamide for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures: An

open-label pilot study with 59-week extension. *Epilepsy Research*, 130, 13-20. doi:10.1016/j.epilepsyres.2016.12.015.

Wei, F., Yan, L. M., Su, T., He, N., Lin, Z. J., Wang, J., Shi, Y. W., Yi, Y. H., Liao, W. P. (2017). Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy. *Neuroscience bulletin*, 33(4), 455-477.

White, H. S., & Loscher, W. (2014). Searching for the ideal antiepileptogenic agent in experimental models: single treatment versus combinatorial treatment strategies. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 11(2), 373-84.

Wilson, S. M., Ki Yeon, S., Yang, X. F., Park, K. D., & Khanna, R. (2014). Differential regulation of collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) phosphorylation by GSK3 α and CDK5 following traumatic brain injury. *Front Cell Neurosci*, 8, 135. doi:10.3389/fncel.2014.00135.

World Health Organization (WHO), W. H. O. (2018). Fact Sheet - Epilepsy.

Xu, D., Miller, S. D., & Koh, S. (2013). Immune mechanisms in epileptogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 195. doi:10.3389/fncel.2013.00195.

HAM VERİLER

FORMLAR

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Strasbourg kökenli genetik absans epilepsili sıçanlarda (GAERS) sodyum kanal blokeri Lakozamidin spontan absans nöbetlerin gelişimi üzerine olan etkisinin incelenmesi

ORJİNALLİK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

katalog.hacettepe.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

2

Submitted to Konya Necmettin Erbakan
University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

3

www.mdpi.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

4

www.medinfo.hacettepe.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

www.journalagent.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

www.tod.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

www.slideshare.net

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

istanbulsaglik.gov.tr