



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA EPİLEPTİK NÖBETLERİN
NEDEN OLDUĞU KOGNİTİF DEĞİŞİMLERE
MELATONİNİN ETKİSİ**

Metehan AKÇA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM

TRABZON- 2012



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA EPİLEPTİK NÖBETLERİN
NEDEN OLDUĞU KOGNİTİF DEĞİŞİMLERE
MELATONİNİN ETKİSİ**

Metehan AKÇA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM

TRABZON- 2012

ONAY

Bu Tez Yüksek Lisans Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Ahmet AYAR
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı



Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Metehan AKÇA'nın hazırladığı "Sıçanlarda Epileptik Nöbetlerin Neden Olduğu Kognitif Değişimlere Melatoninin Etkisi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca, kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek oybirliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM



Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet AYAR
Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU
Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM



Tarih: .../.../2012

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../.... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet KALKAN
Sağlık Bilimler Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

25.05.2012

Metehan AKÇA

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel bakış açısıyla daima örnek olan, tecrübe ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, değerli hocam ve danışmanım Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM'a, eğitim sürecimde yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma, deneysel çalışmalarına yardımcı olan sevgili arkadaşım Ramazan ŞAHAN'a ve asistan arkadaşlarıma, destekleri ve dostluğundan dolayı İdris ER'e, hayatımın her aşamasında sevgi ve destekleriyle arkamda olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Metehan AKÇA

İÇİNDEKİLER

İç Kapak Sayfası	
KABUL VE ONAY	
TEZ BEYANNEMESİ	
TEŞEKKÜR.....	
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR.....	xii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Öğrenme ve Hafıza	8
4.1.1. Öğrenme ve Tipleri	8
4.1.1.1. Çağrışımsız (Nonasosiyatif) Öğrenme.....	9
4.1.1.2. Çağrışimli (Asosiyatif) Öğrenme.....	10
4.1.1.3. Refleks Öğrenme	12
4.1.2. Hafıza ve Tipleri	12
4.1.2.1. Depolanan Bilginin Türüne Göre Hafıza	12
4.1.2.2. İçeriğine Göre Hafıza.....	13
4.1.2.3. Süresine Göre Hafıza	13
4.1.3. Öğrenme ve Hafızanın Fizyolojisi	14
4.2. Epilepsi	15

4.2.1.	Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması	17
4.2.1.1.	Parsiyel (Fokal) Nöbetler	17
4.2.1.2.	Jeneralize Nöbetler	19
4.2.2.	Epilepsinin Patofizyolojisi	20
4.2.3.	Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi	21
4.2.3.1.	Epilepsi Tanısı	21
4.2.3.2.	Epilepsi Tedavisi	22
4.2.3.3.	Antiepileptik ilaçlar	22
4.2.3.4.	Antiepileptik ilaçların etki mekanizması	23
4.3.	Melatonin	27
4.3.1.	Melatonin Metabolizması	27
4.3.2.	Melatoninin Salgılanma Mekanizması ve Sirkadiyen Ritim	28
4.3.3.	Melatonin Reseptörleri	29
4.3.4.	Melatoninin Fizyolojik Özellikleri	30
5.	GEREÇ ve YÖNTEM	33
5.1.	Deney Hayvanları	33
5.2.	Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri	33
5.3.	Deney Grupları:	34
5.4.	Deney Planı	34
5.5.	PTZ ile Oluşturulan Tutuşma Modeli	35
5.6.	Davranış Deneyleri	35
5.6.1.	Pasif Sakınma Testi	36
5.6.2.	Sekiz Kollu Işınsal (Radyal) Labirent Testi	37
5.6.3.	Açık Alan Testi (Open Field)	38
5.6.4.	Chimney Test	39

5.7.	İstatistiksel Analiz.....	40
6.	BULGULAR.....	41
6.1.	PTZ ile Oluşturulan Nöbet Parametrelerine Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Etkileri	41
6.1.1.	Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Nöbet Şiddetine Etkileri	41
6.1.2.	Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Nöbet Latensine Etkileri.....	41
6.1.3.	Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Tonik-Klonik Nöbetlerin Sürelerine Etkileri	44
6.1.4.	Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Tutuşma Oranına Etkileri	45
6.2.	PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Davranış Parametrelerine Etkileri .	46
6.2.1.	PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Pasif Sakınma Davranışına Etkisi	46
6.2.2.	PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Sekiz Kollu Işımsal Labirent Performansına Etkileri	47
6.2.3.	PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Açık Alan Performansına Etkileri .	48
6.2.4.	Chimney Test	50
7.	TARTIŞMA	51
8.	SONUÇ ve ÖNERİLER	59
9.	KAYNAKLAR	60
	EKLER.....	79
	Ek 1 Etik Kurul Onayı	79
	ÖZGEÇMİŞ	80

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası epilepsiyle savaş derneğinin epileptik nöbet sınıflandırması	18
Tablo 2: Bazı antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları ve atılım yolları	25
Tablo 3: Nöbet aktivitelerinin skorlamasında kullanılan davranış parametreleri	35
Tablo 4: Pasif sakınma davranışına PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların etkileri	47
Tablo 5: Sekiz kollu ışınsal labirent testinden elde edilen öğrenme parametreleri	47
Tablo 6: Açık alan testinde hayvanların defekasyon sayısına PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların etkileri.....	50
Tablo 7: PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların chimney test performansına etkileri ...	50

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Aplysia salyangozunda keşfedilen sensitizasyon mekanizması.	11
Şekil 2: LTP'nin keşfedildiği deney düzeneği.	16
Şekil 3: Nöbetler için sınıflandırılma algoritması	19
Şekil 4: Melatoninin salgılanma mekenizması ve gösterdiği ritimsel değişimler	30
Şekil 5: Melatonin sentezi	31
Şekil 6: Doku hasarına yol açan inflamatuvar yolda melatonin etkileri	32
Şekil 7: Pasif sakınma deney düzeneği	37
Şekil 8: Sekiz kollu ışınsal labirent düzeneği.....	38
Şekil 9: Açık alan testi düzeneği	39
Şekil 10: Melatonin ve antiepileptik ilaçların PTZ ile oluşturulan nöbet şiddetine etkileri	42
Şekil 11: PTZ enjeksiyonundan sonra kaydedilen ilk myoklonik kasılma latensine ait grup ortalamaları	43
Şekil 12: PTZ enjeksiyonundan sonra kaydedilen ilk jeneralize tonik-klonik nöbet latensine ait grup ortalamaları	44
Şekil 13: Melatonin ve antiepileptik ilaçların PTZ enjeksiyonundan ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbet sürelerine etkileri	45
Şekil 14: Deney gruplarındaki hayvanların tutuşma yüzdeleri	46
Şekil 15: PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların açık alan testi kare değiştirme sayısına etkileri.	48
Şekil 16: PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların açık alan testi araştırmacı hareket sayısına etkileri.	49

KISALTMA DİZİNİ

cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
EEG	Elektroensefalografi
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
GABA	Gama Amino Butirik Asit
GI	Gastrointestinal
GTK	Jeneralize Tonik Klonik
HIOMT	Hidroksi-O- Metiltransferaz
ILAE	Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği
LTD	Long Term Depression
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NAT	Serotonin-N-Asetil Transferaz
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide
PDS	Paroksizmal Depolarizasyon Şifti
PTZ	Pentilentetrazol
TPM	Topiramat
VIP	Vazoaktif İntestinal Peptit
VPA	Sodyum Valproat

ÖZET

SIÇANLARDA EPİLEPTİK NÖBETLERİN NEDEN OLDUĞU KOGNİTİF DEĞİŞİMLERE MELATONİNİN ETKİSİ

Epilepsi hastalarında bilişsel fonksiyon bozuklukları sıklıkla görülmektedir. Nöbet kontrolü sağlamak amacıyla kullanılan antiepileptik ilaçların da bilişsel bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Bu tip fonksiyon bozukluklarının özellikle beyin gelişimi tamamlanmamış yaş grupları açısından önemli olduğu bilinmektedir. Pineal bezden salınan melatoninin birçok fizyolojik sürecin yanı sıra epilepsi ile de bağlantısının olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Sunulan çalışmada prepubertal Sprague Dawley sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan epileptik nöbetlere ve epilepsi süreciyle bağlantılı öğrenme ve motor fonksiyonlara melatoninin etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada gün aşırı PTZ enjeksiyonu (45 mg/kg) yapılan sıçanlara 21 gün süreyle üç farklı melatonin dozu (20, 40 ve 80 mg/kg), 400 mg/kg sodyum valproat ve 120 mg/kg topiramet günlük oral gavaj ile uygulandı. Kronik uygulama süresinde PTZ enjeksiyonları sonrasında nöbet gelişimi izlendi ve kaydedildi. Melatonin ve antiepileptik ilaç sonrası öğrenme ve motor fonksiyonları incelemek için hayvanlara pasif sakınma, sekiz kollu ışımsal labirent, açık alan ve Chimney testleri uygulandı.

Elde edilen bulgulara göre melatonin prepubertal dönemdeki erkek sıçanlarda PTZ ile oluşturulan epileptik nöbetleri önlemediği, bunun yanında kullanılan antiepileptik ilaçların nöbetleri etkili biçimde kontrol altına aldığı saptandı. Öğrenme testleri açısından PTZ grubu da dahil melatonin ve antiepileptik ilaç uygulanan grupların hiçbirinde fonksiyon kaybı görülmedi. Bununla birlikte sadece PTZ uygulanan grupta ve yüksek doz melatonin gruplarında lokomotor aktivitede istatistiksel açıdan anlamlı bir azalmanın olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, 21 gün süreyle uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin prepubertal dönemdeki sıçanlarda PTZ'nin neden olduğu nöbetler ve öğrenme fonksiyonu üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin bulunmadığı, fakat düşük doz melatonin (20 mg/kg) lokomotor aktivitedeki bozulmayı düzelttiği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Deneysel epilepsi, Melatonin, Pentilentetrazol, Öğrenme, Antiepileptik ilaçlar

SUMMARY

EFFECT OF MELATONIN ON COGNITIVE CHANGES CAUSED BY EPILEPTIC SEIZURES IN RATS

Cognitive function impairments are common among epilepsy patients. It was also reported that these cognitive function impairments are also caused by antiepileptic drugs, which are used to control epileptic seizures. These types of impairments are serious especially for the children with incomplete brain development. Previous clinical and experimental studies already proved that melatonin secreted from pineal gland is also related to epilepsy as well as other many physiological process. In this research, the effect of melatonin on epileptic seizures induced by pentilentetrazol (PTZ) and the learning and motor functions associated to epilepsy in prepubertal Sprague Dawley rats was studied. Three different dosages of melatonin (20, 40 ve 80 mg/kg), 400 mg/kg sodium valproate and 120 mg/kg topiramate were orally applied to PTZ injected rats every other day during the time-course of 21 days. Seizures after PTZ injections were observed and recorded during the chronic treatment. Passive avoidance, radial arm maze, open field and Chimney tests were used to observe learning and motor functions after melatonin and antiepileptic drug application.

According to results, it is detected that melatonin did not prevent seizure induced by PTZ and antiepileptic drugs provided protective effect for this seizures. Melatonin and antiepileptic drug treated groups, including PTZ treated rats, did not show any impairment on cognitive functions in learning tests. On the other hand, statistically significant decrease of locomotor activity was observed in PTZ and high dose melatonin treated groups.

In conclusion, the application of 20, 40 and 80 mg/kg melatonin for 21 days on prepubertal rats did not cause any negative effect on seizure induced by PTZ and learning function. However, low dose melatonin (20 mg/kg) application meliorated the disruption of locomotor activity.

Key Words: Experimental epilepsy, Melatonin, Pentilentetrazole, Learning, Antiepileptic drugs

3.GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi toplumun yaklaşık % 1'ini etkileyen nörolojik bir hastalıktır (1). Nedenleri arasında, beyin travmaları, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, beyinle ilgili damar hastalıkları, beyin tümörleri, dejeneratif MSS hastalıkları ve febril konvulsiyon gibi durumlar yer almaktadır (1,2). Neden her ne olursa olsun, hasarın özellikle yüksek metabolik hıza sahip GABAerjik nöronları etkilediği ve bu hücrelerin kaybına yol açtığı, böylece nöronal dengenin eksitasyon yönünde bozularak epileptik nöbetlere yatkınlığın geliştiği ifade edilmiştir (3).

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbet bir grup nöronun aşırı senkronizasyonu sonucu gelişen kontrolsüz nöronal deşarj durumudur. Epileptik nöbetlere yol açabilecek durumlar arasında, nöronal membranların kanal yapılarındaki değişimler, eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın artışı veya inhibitör gama amino butirik asit (GABA) azalmasına yol açabilecek nörotransmitter sentez bozuklukları yer almaktadır. Epileptik nöronlarda paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS) denilen potansiyel değişimler meydana gelmektedir. PDS'nin neden olduğu yüksek frekanslı impulslar nöronlar arasında yayılarak epileptik aktiviteye neden olmaktadır (4).

Epilepsi, hastaların bilişsel fonksiyonlarını etkilemektedir. Epileptik nöbetler ile öğrenme ve hafıza bozuklukları arasındaki yakın ilişki, klinik açıdan oldukça önemli olması nedeniyle deneysel çalışmalarda üzerinde durulan bir araştırma konusu olmuştur. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular epileptik nöbet görülen çocukların yaklaşık %50'sinde öğrenme güçlüğü ve davranışsal problemlerin geliştiğini ortaya koymuştur (5). Bilişsel fonksiyon bozuklukları, mental yavaşlama ve zihinsel odaklanma güçlüğü sık görülen problemler arasında yer almaktadır (6). Bilişsel fonksiyonlar, epileptik nöbetlerin sıklığı, süresi, şiddeti, nöbet tipi ve kullanılan antiepileptik ilaçlar gibi değişik parametrelerden etkilenmektedir (7). Epileptik nöbet görülen kişilerde yaş ile bilişsel hasar arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Örneğin 5 yaşından daha küçük epilepsi hastalarında daha belirgin bilişsel hasar görüldüğü bildirilmiştir (8). Diğer taraftan epileptik nöbetin tipi de oluşacak hasarla yakından ilişkilidir. Kompleks parsiyel nöbetlerde daha çok hafıza problemleri görülürken,

semptomatik epilepsilerde ortaya çıkan hasar, idiyopatik epilepsi durumlarında daha belirgin hale gelmektedir (9).

Epilepsi hastalarında bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek diğer bir önemli faktör ise kullanılan antiepileptik ilaçlar ve bunların kullanım süreleridir. Antiepileptik ilaçlar, postsinaptik inhibisyonu artırarak veya nöronal ağın senkronizasyonunu değiştirerek membran uyarılabilirliğini azaltırlar. Nöronal uyarılabilirlikteki azalmanın ortak yan etkileri motor ve psikomotor hızda yavaşlama, dikkatte zayıflama ve hafızada hafif bozulma olarak sıralanabilir (10). Özellikle çoklu ilaç kullanan veya serum antiepileptik seviyesi yüksek olan hastalarda antiepileptik ilaçların hafıza üzerine olumsuz etki gösterdiği bildirilmiştir (11). Klinik tecrübelerle göre, epilepsili çocuklardan birçoğunun hafif öğrenmeden mental retardasyona kadar değişebilen farklı problemlere maruz kaldıkları bilinmektedir (12). Bu problemlere epilepsili yetişkinlerde de rastlanıyor olmakla birlikte epilepsinin gelişen bilişsel süreç üzerindeki etkisinin çok daha önemli olduğu bir gerçektir (12).

Sedasyon, bilişsel fonksiyon bozuklukları ve depresif ruh hali antiepileptiklerin dozla ilişkili önemli yan etkilerinden birkaçıdır. Bu yan etkiler benzodiazepinler ve barbitüratlarda daha yoğun görülürken, karbamazepin ve valproatta daha az ortaya çıkmaktadır (11). Manni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, fenobarbital kullanan epilepsi hastalarının kontrol grubuna kıyasla dikkat eksikliği yaşadıkları bildirilmiştir (13). Karbamazepin kullanımının bilişsel ve psikomotor yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir (14). Aikia ve arkadaşları, parsiyel nöbet görülen yetişkinlerde karbamazepin kullanımının konuşma akıcılığında zayıflamaya yol açtığını saptamıştır (15). Karbamazepin veya sodyum valproat ile monoterapik tedavi uygulanan epilepsi hastalarında ilaç kullanımı kesildikten sonra, zaman baskısı altında gerçekleştirilen ve kompleks bilişsel performans gerektiren testlerde hastaların elde ettiği skorlarda yükselme görülmüştür. Ancak daha basit ve dikkat isteyen testlerde ise benzer bir düzelme tespit edilmemiştir (16,17). Epilepsi tedavisinde kullanılan topiramatin da bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri saptanmıştır. Bu yan etkiler arasında konsantrasyon bozukluğu (18), bilişsel sersemlik (19), psikomotor yavaşlama (20), konuşma ve idrak problemleri (21), kısa süreli hafıza ve işleyen hafıza hasarı (22-25), sözel akıcılıkta zayıflama (24-26), IQ'da (intelligence quotient- zeka katsayısı) ve

düşünme hızında azalma (23,24,26,27,30) yer almaktadır. Bununla birlikte topiramate tedavisi kesildiğinde bu problemlerin düzeldiği bildirilmiştir (31). Fenobarbital kullanılan epilepsili çocuklarda dikkat ve hafıza eksikliği saptandığı, ilacın kesilmesi durumunda ise bu olumsuz etkilerin ortadan kalktığı tespit etmiştir (32). Forsythe ve meslektaşları ise karbamazepin ile tedavi edilen çocukların hafıza testlerinde negatif performans sergilediklerini bildirmiştir (33). Antiepileptik ilaçların yan etkileri hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar vasıtasıyla da gösterilmiştir. Perinatal dönemde fenobarbitale maruziyet, sıçanlarda çeşitli mekansal (spasyal) öğrenme görevlerinde performans düşüklüğüne neden olmuştur (34,35). Bir diğer çalışmada, sıçanlara subteratojenik dozlarda uygulanan valproik asit mikroensefali ve davranış değişikliklerine yol açmıştır (36). Sıçanlarda gebeliğin birinci ve üçüncü trimesterlerinde topiramate uygulaması yavrularda beyin gelişimi ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkiler sergilemiştir (33).

Melatonin pineal bezden salgılanan bir nörohormondur. (37,38). Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, oksidatif stresin azaltılması, eşeysel olgunluğa erişme ve diğer birçok fizyolojik sürece katılan melatonin, epilepsi gibi fizyopatolojik süreçlerle de yakından ilişkilidir (39). Melatoninin epilepsiyle ilişkisini konu edinen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bir kısmı melatoninin prokonvulsan özelliğe sahip olduğunu ileri sürmektedir. Örneğin bir çalışmada, endojen melatoninin sıçanlarda nöbet eşiğini düşürebileceği ileri sürülmüştür (40). Spesifik Mel_{1b} reseptör antagonisti 4-fenil-2-propionamittetralinin intrahipokampal enjeksiyonu karanlık periyotta pilokarpin ile indüklenen nöbetlerin başlangıcını ertelemiş, fakat aydınlık dönemde herhangi bir etki göstermemiştir. Mel_{1a} ve Mel_{1b} reseptör antagonisti luzindol ise 4-fenil-2-propionamittetralin kadar olmasa da nöbet latensini arttırmıştır (40). Diğer bir çalışmada fizyolojik konsantrasyona yakın bir değer olan 10 nM/l düzeyinde melatonin uygulandığında, bikukulin veya Mg⁺² ile hipokampal kesitlerde oluşturulan epileptiform aktivite üzerinde olumlu etki gözlenememiştir. Farmakolojik konsantrasyonda (1µmol/l) ise gün boyunca yapılan deneylerde epileptiform aktivite frekansında bir artış saptanmıştır (41). Diğer taraftan literatürde melatoninin antikonvulsan bir hormon olduğunu ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır. Melatoninin kendi nöronal reseptörleri aracılığıyla GABA iletimini kolaylaştırarak antikonvulsan etki gösterdiği ifade edilmektedir (42,43). Melatoninin antikonvulsan potansiyeli çeşitli laboratuvar

hayvanlarında ve farklı konvulsif tetikleyiciler (pentilentetrazol (PTZ), penisilin, kainat, L-sistein, glutamat, N-metil-D-aspartat (NMDA), maksimal elektroşok ve amigdalanın tutuşturulması) vasıtasıyla gerçekleştirilen deneysel modellerde gösterilmiştir (43-47). Mevissen ve Ebert (1998) sıçanlarda amigdalanın tutuşturulmasıyla oluşturulan deneysel modelde, nöbet indüklenmesindeki duyarlılığın melatonin ile düşürüldüğünü göstermiştir (48). Gerbillerde kronik melatonin uygulaması, PTZ ile oluşturulan nöbetlerin sayısını ve şiddetini azaltmıştır (49). Pinealektomi ise epileptogenez sürecini kolaylaştırmış ve hipokampal nörogenez ve yenidoğanda epileptik nöbetlerin neden olduğu nöronal olgunlaşmadaki zaafiyeti arttırmıştır (50,51). Aksine ekzojen melatonin uygulaması pinealektomi ile indüklenen nöbetleri tersine çevirmiştir (52). Klinik bir çalışmada melatonin çocuklardaki ilaca dirençli nöbetleri önleyebileceği bildirilmiştir (53). Literatürde melatoninin prokonvulsan bir hormon olduğunu ileri süren klinik ve deneysel çalışmalar bulunmasına rağmen araştırmaların büyük bir çoğunluğu melatoninin endojen bir antikonvulsan olduğunu ileri sürmektedir.

Epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3'ünde nöbetler mevcut ilaçlar ile kontrol altına alınamamaktadır (54). Nöbet kontrolünde etkin olan ilaçların ise epileptik nöbetlerde de karşılaşılan öğrenme ve hafıza problemlerine yol açıyor olmaları araştırmacıları daha güvenli antiepileptik ilaç arayışına sevk etmiştir. Melatonin MSS üzerinde önemli düzenleyici rollere sahip bir hormondur. Hücre membranındaki kendi reseptörlerini etkilemek suretiyle nöronların elektriksel aktivitesini ayarlamakta ve inhibitör GABA nörotransmitter işlevini kolaylaştırmaktadır (55,56). Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar ve klinik bulgular, melatoninin antikonvulsan potansiyele sahip bir hormon olabileceğine yönelik güçlü kanıtlar sunmaktadır. Epileptik nöbetlerin ve epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçların neden olduğu bilişsel fonksiyon kayıplarının önlenmesine yönelik güvenli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve mevcut antiepileptik ilaçlara alternatif olabilecek yeni ilaç arayışları sürmektedir. Literatürde PTZ ile epileptik nöbet oluşturulmuş prepubertal sıçanların kognitif ve lokomotor performanslarına melatoninin etkisini konu edinen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Sunulan yüksek lisans tezinde kimyasal tutuşma modeliyle nöbet oluşturulmuş prepubertal sıçanların öğrenme performanslarına, kronik olarak uygulanan melatonin etkilerinin pasif sakınma ve ışınsal labirent testleri kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca tez çalışmaları kapsamında melatonin lokomotor aktivite

zerindeki etkileri de açık alan ve chimney testleri kullanılarak sodyum valproat ve topiramatin etkinlikleriyle karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. Öğrenme ve Hafıza

İnsanlar ve hayvanlar yaşadıkları deneyimlerin neticesinde davranışlarını değiştirirler (57). Davranış değişikliklerinin temelinde sinir sisteminde gelişen modifikasyonlar vardır. Bu modifikasyonları oluşturma yeteneği sinir sisteminin yüksek fonksiyonlarından bir tanesidir (58). Öğrenme ve hafıza hayvanlara, özellikle insanlara has bir özelliktir. Kişiye hareket ve davranışlarını deneyimlerine göre değiştirebilme yeteneği kazandırır (59). En basit anlamda öğrenme, tecrübeler neticesinde bilgi elde edilmesidir. Hafıza ise öğrenilmiş bilginin kısmen kalıcı olarak depolanmış şeklidir (60). Bu iki fonksiyon birbirleriyle yakından ilişkilidir ve birlikte ele alınmalıdır. Yapılan deneysel çalışmalar öğrenme ve hafızanın tek bir basamakta gerçekleşmediğini, birçok yapı ve mekanizmanın bu süreçlere katıldığını göstermiştir (61).

Öğrenme ve hafıza süreçlerinin gerçekleştirilmesinde üç temel aşama vardır. Öğrenme aşağıda verilen bu aşamaların bir bütünleşme sürecidir (62).

- 1) Öğrenmenin kazanılması (belleğe alma)
 - a) Kodlama
 - b) İlişkilendirme
- 2) Öğrenilen bilginin saklanması (depolama)
 - a) Kalıcı hale getirme
 - b) Yeniden yapılandırma
- 3) Öğrenilen bilginin geri çağırılması (hatırlama)
 - a) Tarama
 - b) Geri çağırma

4.1.1. Öğrenme ve Tipleri

Öğrenme sadece bilgi edinme süreci değil, bedensel becerilerin kazanılması, bazı şeylerden hoşlanma-hoşlanmama süreci, toplumsal tutum ve değerleri kazanma gibi çeşitli bedensel, duygusal, düşünsel ve sosyal davranışlarda oluşan kazanılmış değişikliklerin tümüdür (63). Öğrenme, sinir sistemine gelen giriş sinyallerinin burada kimyasal, elektriksel ve yapısal bazı değişiklikler oluşturmaktır. Beyinde daha önceden sinirsel etkinlik ile oluşmuş sinaptik iletimin değişmesiyle gerçekleşir. Kolaylaştırılmış

bu yollara bellek izleri denir. Bellek izleri uyarının (bir söz, bilgi, ses, veya duygu-durum olabilir) öğrenilmesinde son derece önemlidir çünkü, bu izler uyarının tekrarlama durumunda daha kolay etkinleştirilecektir (64).

Öğrenme üç başlık altında sınıflandırılabilir:

- 1) Çağrışımsız (Nonasosiyatif) Öğrenme
 - a) Alışma (Habitüasyon)
 - b) Duyarlılaştırma (Sensitizasyon)
- 2) Çağrışimli (Asosiyatif) Öğrenme
 - a) Klasik Şartlanma (Şartlı refleks)
 - b) Aletli (Operan) Şartlanma
- 3) Refleks Öğrenme

4.1.1.1. Çağrışımsız (Nonasosiyatif) Öğrenme

Nonasosiyatif öğrenmede, öğrenilen bilgi ve diğer uyarıcılar arasında belirli bir ilişki yoktur. Tek uyarı ile ilgili bilgi edinilen öğrenme çeşididir (65). Alışma ve duyarlılaştırma olmak üzere iki tipi bulunur.

- a) **Alışma (Habitüasyon):** Tekrarlayan ve beyinin dikkatini çekmeyen uyarılara karşı gelişen bir öğrenme türüdür (64). Günlük hayatımızda çevremizde bize ulaşan sayısız uyarı duysal reseptörlerimiz tarafından algılanır ve beyne iletilir. Beynin gelen uyarıların hepsini algılayıp bellek olarak kaydetmesi halinde insanın bellek kapasitesi kısa zamanda dolacaktır. Bu nedenle beyin, önemsemediği uyarılara karşı cevap geliştirmeme yeteneği kazanmıştır. İlk defa uygulanan bir uyarı canlı için yeni bir bilgidir ve ilgili bölgelerde bir reaksiyona sebep olur (59). Ancak bu uyarının tekrarlama meydana gelecek elektriksel reaksiyonun gitgide azalmasını sağlayacaktır (66). En sonunda kişi bu uyarının hiç farkında olmaz. Bu olaya habitüasyon veya alışma denir. Alışma, sinaptik yolların inhibisyonu sonucu oluşur. Sinaptik yolların inhibisyonu nörotransmitterlerle dolu veziküllerin salınımında oldukça önemli role sahip olan Ca^{+2} iyonlarının hücre içine girişleri ve kalsiyum kanal aktivitesinin azalmasından kaynaklanır (64).

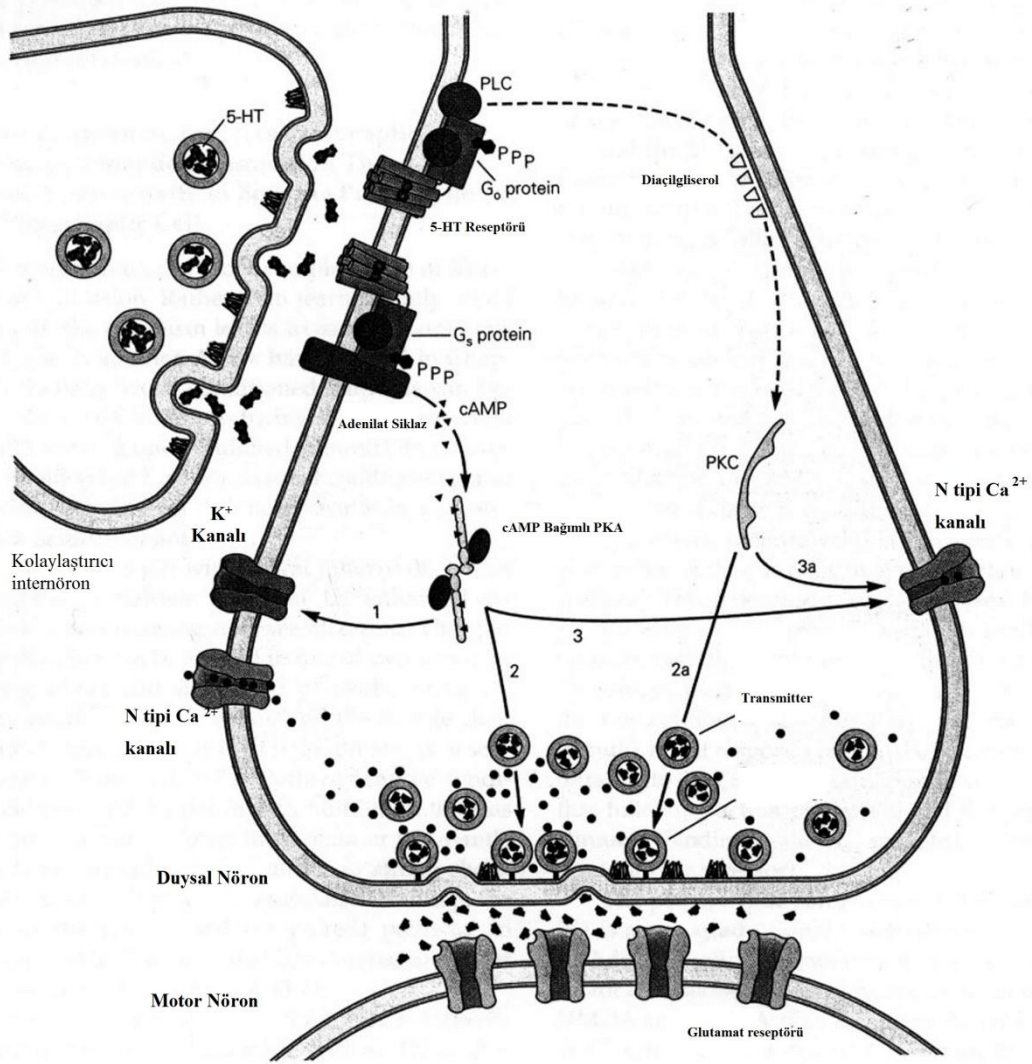
b) **Duyarlılaşma (Sensitizasyon):** Nonasosiyatif öğrenmenin diğeri bir tipidir ve alışmanın tersidir. Gelen uyarıya ödöl veya ağırlı uyarın eşlik ediyorsa, kişi bu uyarının tekrarlaması durumunda bir sonraki cevabını daha kuvvetli verecektir. Bu konuyla ilgili ilk bilgiler bir deniz salyangozu olan *Aplysia*’da yapılan deneylerden elde edilmiştir. Uyarın, duysal liflerin sonlandığı akson ucunda serotonin transmitterini salgılayan bir başka lifi de aktive ederek presinaptik kolaylaştırma sağlar. Uyarana karşı elektriksel cevap artmış olur ve öğrenme kolaylaşır (67) (Şekil 1) .

4.1.1.2. Çağrışımli (Asosiyatif) Öğrenme

Bir uyarana başka bir uyarının sabit zamansal bir ilişki içerisinde eşlik etmesi durumunda meydana gelen öğrenme tipidir. Klasik şartlanma ve aletli şartlanma olarak iki farklı türü vardır (68).

a) **Klasik Şartlanma (Şartlı Refleks):**

Duyarlılaşma çok daha karmaşıktır. Şartlı uyarın (tek başına bir cevaba neden olmayan), şartsız uyarın ile belirli bir zaman ilişkisine bağılı olarak eşlendirilir. İki uyarının tekrarlı verilmesi, bir süre sonra yanıt oluşturmayan uyarının tek başına bir cevap oluşturmamasına neden olur. Klasik şartlanmada şartlı uyarın ve şartsız uyarın arasındaki zamanlama önemlidir. Şartlı uyarın, şartsız uyarıdan yaklaşık 0.5 saniye önce gelmelidir (69). Klasik şartlanma ile öğrenme oluşumu ilk olarak Ivan Pavlov’un köpekler üzerinde yaptığı çalışmalarda açıklanmıştır. Pavlov ağız salyası artışının sadece besinin ağza alındığında değil, aynı zamanda besin görüldüğünde ve hatta besin getiren kişinin ayak sesleri duyulduğunda bile gerçekleştiğini gözlemlemiş. Daha sonra şartlı uyarın olarak bir zil kullanmıştır. Zil tek başına çalındığında köpekte bir değışiklik olmamıştır. Ancak zil çalındıktan bir süre sonra köpeğe et verilmesi ağız salyasının artışına neden olmuştur. Zil ve et verilmesi birbiri ardına tekrarlandıktan bir süre sonra tek başına zil sesi köpekte salya artışına neden olmuştur. Böylece köpek zil sesinin ardından et verileceğini öğrenmiştir (70).



Şekil 1: Aplysia salyangozunda keşfedilen sensitizasyon mekanizması. Üç hafta kadar sürebilen hafıza oluşumunu gösteren bu şekilde iki sinaptik sonlanma vardır. Duysal sonlanma, duysal girdi ile uyarılacak olan nöronda sonlanırken, kolaylaştırıcı sonlanma presinaptik bir sonlanmadır ve duysal nöronla sinaps yapar. Kolaylaştırıcı sonlanma uyarılmaksızın, duysal sonlanma tekrar tekrar uyarılırsa başlangıçta güçlü bir sinyal iletimi oluşur. Aynı şiddetteki uyarılma devam ettikçe sinyal iletimide giderek azalır ve sonunda durur. Buna habitüasyon denir. Tersine kolaylaştırıcı nöronun etkin olması postsinaptik nöronda cevabın daha da güçlü ve hızlı hale gelmesini sağlayacaktır (68).

b) Aletli (Operan) Şartlanma

Asosiyatif öğrenmenin diğer tipidir. Beyindeki ödül ve ceza merkezlerinin uyarılması neticesinde oluşturulan öğrenmedir. Klasik şartlanmada iki uyarın birbiriyle eşlenip öğrenme sağlanır. Aletli şartlanmada ise uyarının neticesi öğrenilir. Yani bir davranış sonucunda kişi veya hayvana hoşuna gidecek bir besin veya ödül verilirse, bu pozitif pekiştirici unsur sağlar ve hareket daha sık tekrarlanarak, öğrenme sağlanır

(68,71). Tersine davranış bir ceza ile sonuçlanırsa, kişi bu davranışı yapmaması gerektiğini öğrenir ve bundan uzak durur (70).

4.1.1.3. Refleks Öğrenme

Zeka ile ilişkili daha üst merkezlerin karışmadığı sadece fiziksel beceri geliştirilen öğrenme tipidir (72).

4.1.2. Hafıza ve Tipleri

Öğrenme süreci sonucunda nöronlara yüklenen bilginin geri çağrılabilmesi hatırlama eylemini oluşturur. Hafıza hem öğrenme (bilgilerin yüklenmesi) hem de hatırlama (depodan bilginin çıkarılması) süreçlerini kapsar. Hayatın sürdürülebilmesi ve yaşamın kalitesi için hafıza son derece önem taşımaktadır. Hayvanlarda tehlikeli olan unsurların öğrenilmesi ve hafızada tutulması hayatta kalmaları için gereklidir. İnsanlarda ise bilişsel fonksiyonların daha gelişmiş ve üstün olduğu dikkate alınırsa yaşam kalitesi için olmazsa olmaz olduğu gözden kaçmayacaktır. Günümüzde teknoloji ve bilimin gelişimi ve ulaştığı nokta insanların yüksek bilişsel yeteneklerinden kaynaklanmaktadır.

Hafıza, öğrenme sürecinin hemen sonrasında başlar, dakikalarca hatta yıllarca zihinde korunur. Bunun için nöronlar arasında elektriksel ve kimyasal değişimler ve yeni nöronlar arası bağlantılar oluşur (69).

Hafıza farklı kriterlere göre sınıflandırılabilir:

- Depolanan Bilginin Türüne Göre Hafıza (Deklaratif, Prosedürel)
- İçeriğine Göre Hafıza (Episodik, Semantik)
- Süresine Göre Hafıza (Kısa-Orta-Uzun Süreli) (61).

4.1.2.1. Depolanan Bilginin Türüne Göre Hafıza

Uzun süreli hafıza depolanan bilginin türüne göre kendi içinde deklaratif ve prosedürel olarak sınıflandırılır (59).

Deklaratif (Eksplisit) Hafıza: Olaylar ve gerçeklerin bilinçli hatırlanmasını sağlayan hafızadır. Günlük yaşantı sırasında karşılaştığımız durumlar için ani geliştirmemiz

gereken düşünce ve davranışlarımızı belirlememize yardımcı olur. Sorulan bir olayla ilgili ayrıntıların anlatılmasını, tanıdığımız bir kişi ile telefonda konuşurken o kişiyi tanımamızı sağlar. Bu bellek tipi çok esnek olup çoklu alanlar ve bilgi parçalarının ilişkisini içerir. Medial temporal lop bu hafızanın fonksiyonlarında görev alır (73).

Prosedürel (İmplicit) Hafıza: Klasik şartlanma ile öğrenilen bilgi, beceri ve alışkanlıklar gibi bilinçsiz yapılan davranışlarımızı yönetir (59).

4.1.2.2. İçeriğine Göre Hafıza

Hafıza olayların ve kişisel tecrübelerin depolandığı **episodik hafıza** ve gerçekliklerin depolandığı **semantik hafıza** olarak ikiye ayrılır. Episodik hafıza spasyal ve temporal bilgileri gerektirir (74). Dün ne yediğini hatırlayan kişi veya mezuniyet törenini hatırlayan öğrenci episodik hafızasını kullanmaktadır (75). Semantik hafıza ise kitabi bilgiler gibi genel gerçekleri bilmemizi sağlayan hafıza türüdür. Objektif bilgiyi depolamak için kullanılır. Episodik hafıza hasarı varsa semantik bilgi elde edilebilir. Ancak episodik hafıza semantik bilgi olmaksızın oluşamaz (64).

4.1.2.3. Süresine Göre Hafıza

Kısa Süreli Hafıza: Süresi saniyeler ile dakikalar arasında değişen, bilginin kısa süreli muhafaza edilmesini sağlayan, işletim belleği olarak da bilenen hafıza tipidir. Çalışma mekanizmasının yansıyan devreler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (72). Nöronlar arasındaki kolaylaştırma kısa süreli hafızanın oluşumuna katılmaktadır (76). Bilgi kısa süreli hafızaya alındıktan sonra önemsiz kabul edilirse unutulur. Fakat bilgi ile ilgili uyarılar tekrarlar ve korunmaya karar verilirse, uzun süreli bellekteki bilgilerle ilişkilendirilerek kaydedilir (77).

Orta Süreli Hafıza: Bu hafıza türünün süresi dakikalar ile haftalar arasında değişir. Bilgi tekrar edilerek hatırlanmazsa zamanla kaybedilir veya işlenerek uzun süreli hafıza formuna da dönüştürülebilir. Orta süreli hafızada bilgiler ayrıntılar yerine genellemeler ile kodlanır (69). Yapılan araştırmalar orta süreli hafızanın oluşumuna presinaptik veya postsinaptik membranlardaki fiziksel ve kimyasal değişimlerin neden olduğunu göstermiştir (72). Meydana gelen değişiklikler, uyarının iletildiği lifin akson ucunda oluşacak bir presinaptik sinapstır. Uyarın geldiğinde zamanla kaybolmak yerine,

salınan transmitter miktarını arttırarak daha güçlü cevabın oluşmasına neden olur. Bilgilerin hafızaya alınabilmesi için gerekli olan süre 30 dakika ile üç saat arasında değişmektedir (70).

Uzun Süreli Hafıza: Uzun süreli hafızaya alınan bilginin unutulması zordur. Hatta bir darbe veya kaza sonucu gerçekleşen bazı hafıza kayıplarında (retrograd amnezi) dahi uzun süreli hafızaya alınan bilgiler muhafaza edilir (61). Uzun süreli hafızanın oluşumu yapısal değişikliklerin neticesinde gerçekleşir ve bu değişiklikler sayesinde sinyal iletimi güçlenir veya zayıflar. Deneysel çalışmalar presinaptik nöronlarda transkripsiyonu engelleyen blokerler kullanıldığında uzun süreli hafıza için gerekli yapısal değişikliklerin oluşamayacağı ve hafızanın gerçekleşmeyeceğini göstermiştir (72). Uzun süreli hafızanın kısa süreli hafızadan bir diğer farkı beyinde depolandıkları yerlerin farklı oluşudur. Kısa süreli hafıza daha ziyade hipokampusda depolanırken, uzun süreli hafızanın depo yeri kortektir (59).

Meydana gelen yapısal değişiklikler şunlardır:

- Transmitter salınımını arttırmak amacıyla veziküllerin salgılandığı bölgeler arttırılır,
- Veziküllerin sayıları arttırılır,
- Presinaptik sonlanma sayısı arttırılır,
- Dentritler daha fazla sinyal alabilecek şekilde değişim gösterirler (72).

4.1.3. Öğrenme ve Hafızanın Fizyolojisi

Öğrenme, sinir sisteminin uygun değişimleri oluşturması ve plastisite gelişimiyle gerçekleşir. Meydana gelecek değişimler, anatomik bağlantılar, elektrofizyolojik deşarj kalıpları, protein sentezi ve transmitter salınım mekanizmaları veya ikincil haberci sistemlerini kapsamaktadır. Değişimler neticesinde sinyaller güçlendirilir veya inhibe edilir. Uzun süreli potansiyasyon (Long Term Potentiation: LTP) ve uzun süreli depresyon (Long Term Depression: LTD) bu aktivitelerin oluşmasındaki elektrofizyolojik mekanizmalardır (70).

İnsan ve hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, öğrenmenin gerçekleşmesinde hipokampusun oldukça önemli rol üstlendiğini göstermiştir (78-80). Hipokampusun,

uyaranlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde görev aldığı kabul edilmektedir (78,79).

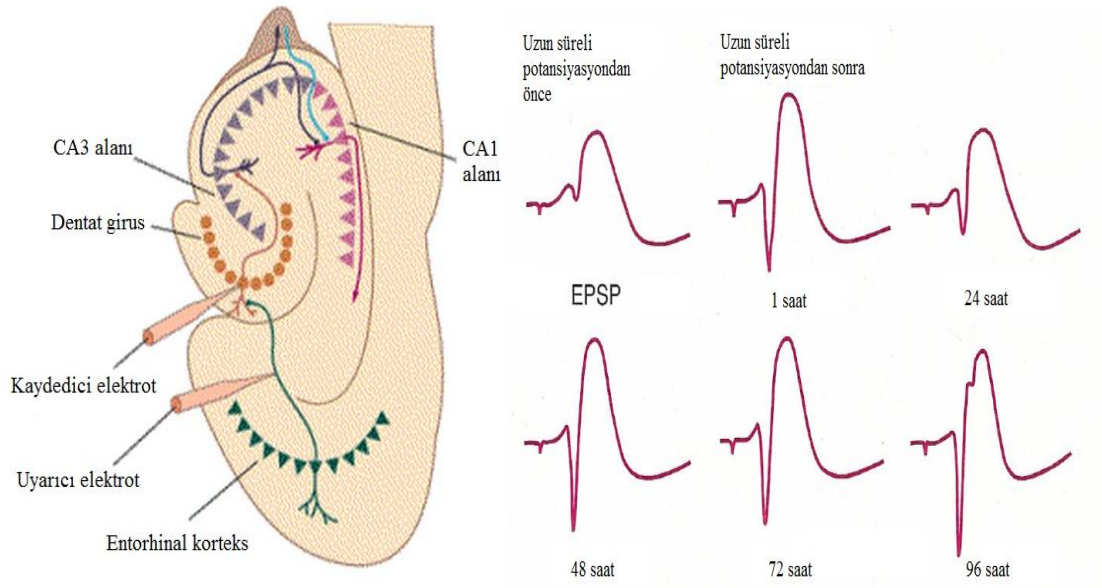
Uzun süreli hafızanın oluşumunda LTP oldukça önemlidir. Hipokampal yapılar arasındaki elektriksel döngü öğrenme için önemli olan uzun dönem sinaptik değişimlere yol açar. Entorhinal korteksten dentat girusa giden aksonların yoğun uyarılması, postsinaptik nöronlarda eksitator postsinaptik potansiyellerin büyüklüğünde uzun süreli bir artışa sebep olur. 1966 yılında Lomo tarafından keşfedilen bu artış uzun süreli potansiyasyon olarak adlandırılmıştır (81).

Hipokampal formasyon temporal lopta yer alan limbik sistemin özel bir bölgesidir. Bu yapı subikular kompleks, dentat girus ve hipokampusun kendisini içerir. Hipokampal formasyonun neokorteks ile arasındaki temel giriş ve çıkış sinyalleri entorhinal korteks aracılığıyla kanalize edilir. Entorhinal kortekste nöronlar gelen bilgiyi perforant yol olarak bilinen akson bağı ile dentat girusun granül hücrelerine aktarır. Bu nöronlar daha sonra hipokampusun CA₃ bölgesine aksonlarını gönderir. CA₃ bölgesinde piramidal hücrelerle sinaps yaparlar. Bu sinapslar hipokampal formasyonda iki yerde görülen LTP'den biridir. Diğer LTP ise CA₃ piramidal nöronların Schaffer kollateralleri ve CA₁ piramidal nöronların asosiyatif kollateralleri arasında oluşmaktadır. Bu iki yoldaki transmitterler L-glutamat ve aspartattır (82) (şekil 2).

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri LTP oluşumunda oldukça öneme sahiptir (83). Bir glutamat reseptörü olan NMDA etkinleştirildiğinde sinaptik geçiş, LTP ve LTD gibi farklı elektrofizyolojik süreçlere neden olur (84). NMDA reseptörleri hücre içi kalsiyum miktarının artışına yol açarak başta protein fosforilasyonu olmak üzere birçok yapısal değişime neden olur (85). NMDA antagonistlerinin kullanıldığı çalışmalarda görülen öğrenme bozuklukları, glutamatın NMDA reseptörleri aracılığıyla öğrenme sürecinde önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir (83).

4.2. Epilepsi

Epilepsi bilinen en eski nörolojik problemlerden birisidir. Milattan önce 2000'li yıllardan kalan Antik Yunan yazıtlarında bu hastalıktan bahsedilmektedir. Hastalığın adı Latincedeki "epilēpsía" teriminden gelmektedir (86).



Şekil 2: LTP'nin keşfedildiği deney düzeneği. Araştırmacılar uyarıcı elektrotları perforant yola yerleştirirken, kayıt elektrotlarını ise dentat girusda granül hücrelerinin yakınlıklarına yerleştirmişlerdir. Perforant yol üzerinden tek bir uyarı verilip dentat girusda oluşan EPSP (eksitator postsinaptik potansiyel) kaydedilir. LTP oluşturmak amacıyla birkaç saniye içerisinde 100 ardışık uyarı verilir. LTP oluşturulduğunun kanıtı olarak çeşitli zaman aralıklarında tek uyarı verilir ve oluşan cevabın genliği ilk uygulanan tek uyarının cevabı ile karşılaştırılır. LTP oluşturma amaçlı uygulanan uyarılar sonrasındaki cevap daha büyük olacaktır. Yani sinaps güçlenmiş olur. Hebb kuralı olarak bilinen ve yapay sinir ağlarının eğitimi sırasında da kullanılan mekanizma hayvanların öğrenmesinde anahtar bir rol oynamaktadır. Hebb kuralına göre postsinaptik nöron aktifken bir sinaps aktifleşirse, sinaps kuvvetlenir (82).

Populasyonda oldukça yaygın olan epilepsi, her yüz kişiden birinde görülmektedir. Çocuklar ile 75 yaşın üzeridekilerde diğer yaş gruplarına kıyasla daha sık görülür ve ayrıca erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha yüksektir (87). Çocuklarda görülen yüksek insidans, gelişimsel faktörlere bağlanırken, yaşlılardaki oran malignensi ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (88,89).

Epileptik nöbet, ani gelişen, MSS'nin tamamı veya bir bölümünü etkileyen, yüksek voltajlı elektriksel deşarjların neden olduğu aşırı aktivite durumudur. Nöbet ile epilepsi farklı kavramlardır. Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler epilepsinin bir semptomudur, epilepsiye bağlı nöbetlerin dışında hipoglisemi, hiponatremi ve beyin metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak da nöbetler gelişebilmektedir (90,91).

Hastalık farklı insanlarda birbirinden çok farklı semptomlara neden olabilir. Semptomlardaki farklılık sebebi deşarj odağının beyinin farklı bölgelerinde olmasından

kaynaklanmaktadır (92,93). Epilepsinin ortalama süresi 10 yıldır ve hastaların %50'si yürütülen tedavilerin neticesinde 2 yıldan az bir sürede hastalığın semptomlarından kurtulur, %30'unda ise ömür boyu sürmektedir (94).

Epileptik bir nöbet sırasında kişi kısmen veya tamamen çevreden habersizdir. Ekstremitelerde titreme gibi çeşitli motor belirtiler, özel bir alanda elektrik şokuna benzer duyuşsal yanılsamalar, kafa karışıklığı veya korku gibi duyuşsal hislerin yanı sıra aşırı tükürük salgısı gibi otonomik belirtiler de nöbet sırasında oluşabilir (75).

4.2.1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Epileptik nöbetlerle ilgili ilk sınıflandırma 1969 yılında Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği (ILAE) tarafından yapılmıştır. Nöbetler altı farklı kritere göre sınıflandırılmıştır. Bunlar klinik, EEG'nin interiktal ve iktal özellikleri, anatomik durum, etiyoloji ve yaşıdır. Günümüzde ILAE'nin 1981 yılında yeniden düzenlediği nöbet sınıflandırması (Tablo 1) ve 1989 yılında yaptığı epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılmasına ilişkin veriler kullanılmaktadır (95,96).

Nöbetler nöron deşarjının gerçekleştiği odağa göre parsiyel ve jeneralize nöbetler olarak gruplandırılır. Jeneralize nöbetlerde, epileptik deşarjlar korteksin tamamında oluşur. Bu nedenle nöbet başlangıcında bilinç kaybolur. Parsiyel nöbetlerde ise deşarjlar belirli bir bölgede sınırlıdır ve bilinç tamamen kaybolmaz. Bilincin kaybolma durumu nöbeti sınıflandırmada kullanılan ilk parametredir. Parsiyel nöbetlerde de bilinçte oluşabilecek değişime bağlı olarak kompleks parsiyel veya basit parsiyel nöbetler şeklinde sınıflandırma yapılmaktadır (97).

4.2.1.1. Parsiyel (Fokal) Nöbetler

Belirli bir nöronal odaktan kaynaklanan deşarjlara bağlı görülen nöbet tipidir. Parsiyel nöbetler bir lezyondan veya fonksiyonel anormallikten kaynaklanır (98). Lezyonlar, nöronlarda aşırı hızlı deşarjlara sebep olur ve komşu korteks alanlarına senkronize dalgalar yayılır (59). Basit parsiyel nöbetlerde, deşarj odağının bulunduğu korteks bölgesine göre farklı semptomlar görülür. Motor kortekste meydana gelen nöbetler klonik (ritmik) veya tonik (sertleşme) kas kasılmalarına neden olurken, görme

korteksinde oluşacak aşırı deşarjlar farklı renkler ve şekillerin görülmesine neden olur (91).

Tablo 1. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği'nin epileptik nöbet sınıflandırması

1. Parsiyel (fokal) nöbetler:

- A. Basit nöbetler (motor, somatosensör, otonomik, psişik)
- B. Kompleks nöbetler
 - a. Başlangıçta bilinç kaybı ile beraber
 - b. Basit parsiyeli takiben bilinç kaybı
- C. Parsiyel nöbetlerden jeneralize tonik-klonik nöbetlere geçen (GTK) nöbetler
 - a. Basitten GTK'e geçen
 - b. Kompleksten GTK'e geçen

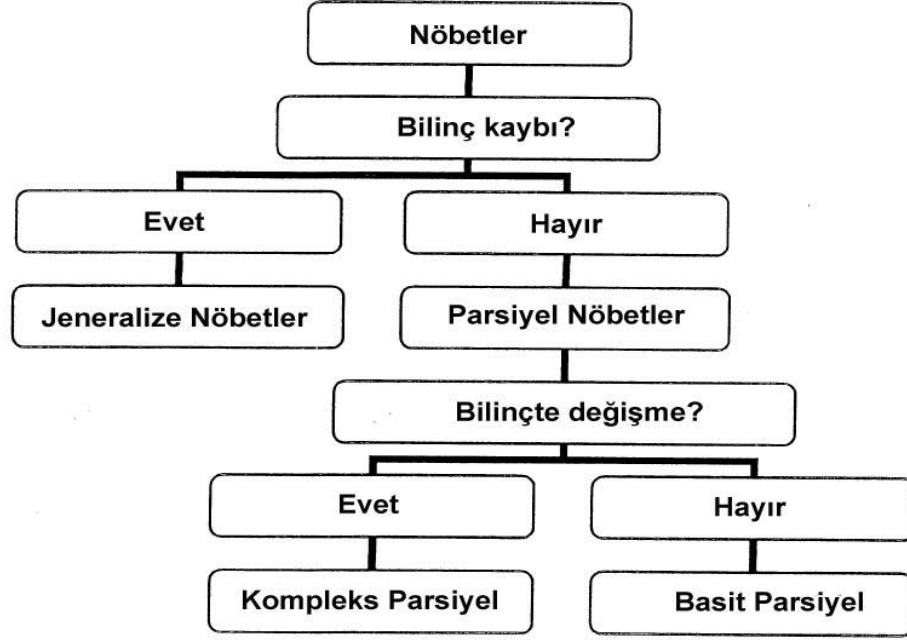
2. Jeneralize nöbetler

- A. Absans nöbetler
 - a. Tipik absans nöbetler (petit-mal)
 - b. Atipik absans nöbetler
- B. Myoklonik nöbetler (ritmik spazmlı silkinme ve sıçramalar)
- C. Klonik nöbetler (sadece klonik spazmlarla karakterize)
- D. Tonik nöbetler (sadece kas tonusunda artış ile karakterize)
- E. Tonik-klonik (Tonus artışını izleyen klonik kasılmalar)
- F. Atonik nöbetler (tüm kas tonusunun ani olarak kaybı)
- G. Kombinasyonları

3. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Kompleks parsiyel nöbetler bilincin değişmesi fakat kaybolmamasıyla karakterizedir. Hastalar uyanık ve boş bir hareketsizlik durumunda fakat eksternal uyaranlara yanıt veremeyecek haldedirler. Bu bazen dikkati dağılmamış hareketsizlik olabilir. Kompleks parsiyel nöbetler beynin herhangi bir bölgesinde ama genellikle temporal lobta oluşmaktadır. Bu nöbetlere otomatizm yani tekrarlanan amaçsız hareketler eşlik edebilir. Tipik oral otomatizm dudak şapırdatma, çiğneme, yutma ve yutkunmayı içermektedir. Tipik el otomatizmleri ise el burkma, okşama, ovalama veya sıkmayı ve elbiseler ile yatak örtüsünü elle hareket ettirmeyi kapsar. Kompleks parsiyel nöbetler tüm yaş gruplarında oldukça

yaygın nöbet tipidir. Böyle nöbetler önceden psikomotor veya temporal lop nöbetleri olarak adlandırılıyordu (97).



Şekil 3. Nöbetler için sınıflandırma algoritması (97)

4.2.1.2. Jeneralize Nöbetler

Korteksin tamamında aynı anda başlayan deşarjlar jeneralize nöbetlere neden olur. Kortikal nöronlar fonksiyonlarını yerine getiremeyeceklerinden bilinç kaybolur. Bilinç kaybını tonus ve klonus takip eder (99). Jeneralize nöbetler, nöbet esnasında görülen semptomlara göre farklı gruplara ayrılmıştır.

Absans Nöbetler: Hastanın anlık hareketsiz kalması ve dalması şeklinde kendini gösteren nöbetlerdir. Absans nöbetler tipik ve atipik absans nöbetler olarak iki tiptir. Tipik absans nöbetlerin süresi 10 saniyeden uzundur ve nöbet geçirileceği hasta tarafından hissedilir. Atipik absans nöbetler daha uzun sürmekte ve daha fazla motor ilişki içermektedir.

Myoklonik Nöbetler: Myoklonik nöbetler bilinç kaybı olmaksızın oluşan kas kasılmalarıdır. Kortikal, subkortikal veya omurilikten kaynaklanan myoklonik kasılmalar olabilir. Ancak sadece kortikal kaynaklı myoklonik kasılmalar nöbet olarak kabul edilir (91).

Klonik Nöbetler: Ardışık kas seğirmelerinin oluşturduğu nöbet çeşididir.

Tonik Nöbetler: Yüzde ve gövdedeki kasların sürekli kasılı kalma durumudur. Bu nöbet tipinde şuur kaybolur ve artmış otonomik cevaplar oluşur (anormal soluma, nabız, tansiyon artışı gibi).

Tonik-Klonik Nöbetler (Grand Mal): Beynin tamamını saran bir nöbet tipi olduğu için semptomlar vücudun her yerinde görülür. Öncelikle tüm bedeni saran kasların sertleşmesine neden olan tonik nöbet ile başlar. Tonik nöbeti klonik kasılmalar takip eder. Tonik-klonik nöbetler yaklaşık bir dakika sürer.

Atonik Nöbetler: Bu nöbette hasta bir anda yere yığılır. Kas tonusu anlık kaybolur. Düşmeyle oluşabilecek yaralanmalar ve kırılmalar nöbeti tehlikeli kılan olaylardır.

4.2.2. Epilepsinin Patofizyolojisi

Epileptik nöbetlerin sebebi olan deşarj odaklarında aktivitenin başlaması, yayılması ve durulmasıyla ilgili mekanizmalar hakkında bilinmeyen birçok nokta vardır. Deşarj odaklarındaki nöronlarda uyarılma artar ve anormal ateşleme görülür. Ateşleme çevredeki nöronlara yayılır (100). Epileptik deşarjların nedenleriyle ilgili öne sürülen görüşler şöyle özetlenebilir:

- İyonik iletide bir bozukluğa yol açabilecek intrinsik nöronal membran ve moleküler kanal değişiklikleri.
- İnhibitör transmitterler ile eksitator transmitterler arasındaki dengenin bozulması. İnhibitör transmitterlerin azalması veya eksitator transmitterlerin artması.
- Nöronların ve glia hücrelerinin iyon pomplama ve repolarizasyonlarını düzenleyen enzimlerin genetik kontrolündeki yetersizlik (101).

İnhibitör nörotransmitterlerden GABA'nın eksikliği veya düşük etkinliği epilepsinin olası nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. GABAerjik sinaps fonksiyonlarındaki azalmanın epileptik odaklara yol açabileceğini gösteren deneysel çalışmalar bulunmaktadır. GABA iki nedenle nöbetlere sebebiyet verebilir. Bunlardan ilki, GABA miktarının azalmasıdır ki böylece nöronlar arasında inhibisyon yetersizliği

oluşarak uyarılabilirlik artacaktır. İkincisi ise GABA'nın bulunmasına karşın kullanılamamasıdır.

Biyolojik aminler de epilepsi patogeneğinde önemlidir. Siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışı nöbet etkinliğini önlerken, siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışı nöbetleri başlatmaktadır. Adenosin ve biyogenik aminler ise MSS'de cAMP miktarını arttırarak inhibitör etki gösterirler. Asetilkolin, guanil siklazı aktive ederek veya $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ geçişini etkileyerek depolarizasyon oluşturmaktadır (102).

Nöbetlerin oluştuğu odaklarda nöronların dendrit sayılarında azalma olur, yeni sinapslar oluşur ve astrositlerin artmasıyla gliosis gerçekleşir (103, 104). Oluşan gliosisli hücreler, hücre dışı K^+ iyonlarını tamponlama özelliğini kaybederler ve hücre dışı ortamda K^+ konsantrasyonu artar. Bu durumda nöronların uyarılabilirliği artar ve nöbet oluşur. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{ATPaz}$ aktivitesinin azalmasıyla da K^+ konsantrasyonu artar. Bu nedenlerle membran potansiyeli değişir ve hücreler daha uyarılabilir hale gelirler (105).

4.2.3. Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi

4.2.3.1. Epilepsi Tanısı

Epilepsinin tanısı nöbet semptomlarına göre yapılır. Bu noktada hasta yakınının veya nöbet gerçekleştiği sırada hastanın yanında olan kişilerin yapacağı açıklama oldukça önemlidir. Elektroensefalografi hastalığın tanısında ve dolayısıyla tedavisinde geçerli olarak kullanılan araçlardandır. Ancak klinik olarak epilepsili hastaların EEG bulguları normal olabilir.

Epilepside ayırıcı tanı:

1- Çocukluk Dönemi

- Senkop (beyine geçici kan gitmemesi, geçici kortikal iskemi sonucu bayılma)
- Siyanotik nefes tutma atakları
- Gece kabusları, korkarak uyanma
- Metabolik nedenlerden kaynaklı şuur kaybı
- Tikler
- Titreme atakları

- Psikiyatrik kökenli nöbetler
- 2- Erişkinlik Dönemi
- Senkop
 - Perfüzyon yetmezliği
 - Psikojenik ataklar
 - Hiperventilasyon
 - Geçici iskemik atak
 - Hipoglisemi başta olmak üzere metabolik sorunlar (100).

4.2.3.2. Epilepsi Tedavisi

Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar temelde nöbetleri kontrol altına almayı amaçlar. Hastalığın patolojisini ortadan kaldıran bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Epilepsiden bağımsız nöbetler ile epilepsi kaynaklı nöbetler farklı sebeplerden kaynaklandığı için görülen her nöbette antiepileptik ilaç tedavisine başlamak nöbetin altında yatan asıl nedeni maskeleyebilir ve epilepsi hastası olmayan kişilerin antiepileptik ilaç kullanımına sebep olur (106).

Nöbet tipi ilaç tercihinde önemlidir. Tercih edilen ilacın nöbet tipine en etkili, yan etkisi az, kullanımı kolay ve hastanın ekonomik durumuna uygun olmasına dikkat edilerek, bu koşulları sağlayan tek bir ilaçla tedaviye başlanmalıdır (107). İki veya daha fazla tekrarlayan nöbete sahip hastalarda nöbet iyi tanımlandıktan sonra antiepileptik ilaç tedavisine başlanmalıdır (108). Tek ilaçla başlanan tedavide önce düşük doz uygulanmalı sonra yavaş yavaş doz arttırılmalıdır. Böylece etkili bir tedavi sağlanırken diğer taraftan yan etkilere bağlı zarar en aza indirilmiş olur. Ayrıca bilişsel fonksiyon kaybı asgari düzeye çekilir. Monoterapi bazı tedavi süreçlerinde yetersiz kalabilir ve başarısız olabilir. Bu durumda ikinci defa farklı bir ajanla monoterapi denemek yerine kombine terapiler tercih edilir (109,110).

4.2.3.3. Antiepileptik İlaçlar

Antikonvulsanlar, MSS'yi seçici olarak deprese eden ilaçlardır. Bu ilaçlar esas olarak MSS'ye zarar vermeden ve solunumu deprese etmeden epileptik nöbetlerin baskılanması için kullanılırlar. Hastaların % 75-80'inde etkilidirler (110).

Epilepsinin semptomatik tedavisi amacıyla kullanılan antiepileptik ilaçlar motor uyarılabilirliği etkilemeden nöbet eşiğini arttırmalıdır. Terapötik dozlarda sedatif veya hipnotik olmamalı ve kronik dozlarda bile bu etkiler gözlenmemelidir. Hasta tüm hayatı boyunca antikonvulsan alma ihtiyacında olabileceğinden ilaçların toksisitesi düşünülmelidir. Birçok antikonvulsan ilaç, kemik iliği depresyonu, karaciğer ve böbrek tahribatı, gastrointestinal rahatsızlıklar, uyuşukluk, kellik ve nefropati gibi yan etkilere neden olurlar.

Piyasada bütün özellikleri içeren bir ilaç yoktur. Bu nedenle, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalı, hasta denetlenmelidir (plazma seviyesi, kan sayımı, üriner ve böbrek fonksiyon kontrolü vs.). İlaç seçimi ve doz denetimi, EEG sonuçları incelenerek ve nöbet sıklığı göz önünde tutularak yapılır.

Bromürler, fenobarbital ve fenitoin gibi birçok madde, 1858'den günümüze kadar antikonvulsan olarak tedavide kullanılmaktadır. Daha sonra 1937'de piyasaya sürülmeye başlanan ilaçlarda periyodik olarak nöbet tiplerine göre yeni antikonvulsan ajan değerlendirmeleri yapılmaya başlanmıştır. Parke Davis tarafından geliştirilmiş bir hayvan nöbet modeli kullanılarak, difenilhidantoinin (fenitoin) antikonvulsan özellikleri irdelenmiştir. Trimetadion, etosüksimit, karbamazepin ve valproik asit gibi diğer antikonvulsan ilaçlar, 1938'den sonra ortaya çıkmıştır. 1978'den 1993'e kadar hiçbir yeni antikonvulsan ilaç Amerikan Gıda ve ilaç idaresi (FDA) tarafından onaylanmamıştır. Lamotrijin, gabapentin ve felbamat, 1993'den sonra Kuzey Amerika'da onaylanmıştır. 1995'de dünya üzerinde antikonvulsan ilaçların dağılımında önemli farklılıklar meydana gelmiştir. Örneğin klobazam, Hoechst Roussel tarafından elliden fazla ülkede daha önce piyasaya sürülmesine rağmen Kanada'da 1991'de onaylanmış; ABD'de ise hala onaylanmamıştır.

4.2.3.4. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizması

Antiepileptiklerin nöbeti nasıl önlediği konusunda çeşitli görüşler vardır. Genellikle sinapslardaki iletimi engellemek suretiyle, yüksek frekanslı düzensiz deşarjların primer odaklarından yayılmasını bloke ederek, nöbet oluşumunu engelledikleri sanılmaktadır. Antiepileptik ilaçların bu nöronal etkinlikleri eksitasyon eşiğini yükselterek, refrakter periyodu uzatarak, presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu

potansiyalize ederek yaptıkları düşünülmektedir (2). Çeşitli araştırmacılar antiepileptiklerin bu etkilerinin çoğunu beyinde GABA etkinliğini farklı şekilde artırmalarına bağlamaktadır. Bunun dışında, son yıllarda antiepileptik etkiyi açıklamak amacıyla birçok mekanizma ortaya atılmıştır. Bunlar arasında çeşitli biyolojik modelleri (nöronal, genetik modeller), eksitator amino asitleri (fosforik asit türevleri, amino asit antagonistleri, beyin aspartat seviyesi), inhibitör amino asitler (GABA, glisin, taurin), reseptör modellerini (benzodizaepin reseptör modeli, opiyat ve nonopiyat peptit modelleri) ve iyon kanallarıyla ilgili modelleri saymak mümkündür. Bu modeller de dikkate alındığında, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarını incelerken; uyarıyı azaltan ilaçların, inhibisyonu arttıran ilaçların ve modifiye hücre uyarılabilirliğini değiştiren ilaçların etki mekanizmalarını ayrı ayrı incelemek gerekir (7).

Uyarıyı azaltan antiepileptik ilaçlar

Bu grup ilaçların etki mekanizması, uyarılan aminoasit reseptör sistemlerinin blokajı ve uyarılmış glutamat ve aspartat gibi epileptik nöbet sırasında aşırı aktif olan amino asit salınımının inhibisyonu ile açıklanır. NMDA glutamat reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarı blokajı, antikonvulsan ilaç geliştirilmesinde önemlidir; çünkü NMDA reseptörleri epilepsinin oluşum mekanizmasında bir çok alanda rol oynamaktadır. NMDA antagonistleri geniş bir antikonvulsan aktivite spektrumu gösterirler. Fakat epilepsi tedavisinde kullanımları öğrenme, hafızada bozulma ve duyuşsal iletimin değiştirildiği motor bozulmayı içeren çeşitli yan etkilerden dolayı güvenilir değildir. NMDA reseptör kanal kompleksi üzerinde bulunan bazı bölgelerde ilaç antagonistleri, NMDA reseptör mediyatör cevabını inhibe ederler. Örneğin bir glisin koagonisti olan striknin ve poliamin modulator bölgeleri NMDA reseptörlerini modüle edebilmektedirler. Glisin, NMDA reseptörünü aktif hale getirmek için gereklidir ve bileşik NMDA cevap oluşturabilecek glisin bağlanma bölgelerinde kompetitif antagonizma sağlar. Glisin bağlanma bölgesinde antagonist olarak tanımlanmış ajanlar, kinurenik asit analoglarıdır. Spermin ve spermidin poliaminleri NMDA reseptörlerinin pozitif modulatorleridir. Bu ajanlar postsinaptik redükleyici amino asit reseptörlerini bloke ederken diğer yandan glutamat salıverilmesini engelleyen ilaçlar da antikonvulsan aktiviteye sahip olabilirler (14). Lamotriginin de bu şekilde etki ettiği herhangi bir kanıt olmamakla beraber düşünülmektedir. Her ne kadar

sinaps indüksiyonunun bloke olmasında NMDA reseptörleri üzerinde odaklanılmışsa da bu reseptörler dışındaki glutamat reseptörlerini stimüle ettiği reseptörler üzerinde de çalışmalar selektif aktif antagonistlerinin geliştirilmesinde rol oynamaktadır.

Tablo 2: Bazı antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları ve atılım yolları (203)

İlaç	Etki Mekanizması	Atılım yolu
Karbamazepin:	Sodyum kanal blokajı, NMDA, monoamin, asetil kolin reseptörleri üzerine etkili	>%95 Hepatik
Etosüksimid:	T tipi kalsiyum kanal inhibisyonu	%80 hepatik %20 renal
Felbamat:	Muhtemel NMDA reseptör blokajı ve sodyum kanal modülasyonu	%50 hepatik %50 renal
Gabapentin:	N tipi kalsiyum kanal modülasyonu	%100 renal
Pregabalin:	Voltaj bağımlı kalsiyum kanalının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanarak etkili	%95 renal
Lamotrijin:	Voltaja bağımlı sodyum iletim bloğu, presinaptik eksitator aminoasit salınımı modülasyonu	%85 hepatik
Levetirasetam:	Sinaptik vezikül 2A proteinine bağlanarak etkili	Renal
Okskarbazepin:	Sodyum kanal blokajı, potasyum iletim artışı, yüksek voltajlı kalsiyum kanal aktivite modülasyonu	%45 hepatik %45 renal
Fenobarbital:	GABA-A reseptör aktivite artışı, glutamat azaltma, NA, K ve Ca ileti azalması	%75 hepatik %25 renal
Fenitoin:	Sodyum kanal inhibisyonu, sodyum, potasyum ve klor ileti inhibisyonu	>%90 Hepatik
Primidon:	GABA-A reseptör aktivite artışı, glutamat azaltma, NA, K ve Ca ileti azalması	%50 hepatik %50 renal
Tiagabin:	GABA geri alım inhibisyonu	>%90 Hepatik
Topiramet:	Sodyum kanal blokajı, GABA ile ilişkili klor alım artışı, GABA A reseptör modülasyonu, AMPA reseptör etkili, karbonik anhidraz inhibisyonu	%30-50 hepatik %50-70 renal
Valproat:	Bilinmiyor (GABA glutamaterjik etki, T tipi kalsiyum ve K iletimine etki, voltaj bağımlı Na kanalı inhibisyonu)	>%95 Hepatik
Zonisamid:	Sodyum, potasyum, kalsiyum bloğu, glutamat inhibisyonu	%90 Hepatik

İnhibisyonu Arttıran Antiepileptik İlaçlar

Bu grup ilaçlar, GABA_A reseptör klorür kanal kompleksini indükleyerek veya sinaptik aralıkta GABA_A'nın bulunma olasılığını artırarak etki gösterirler. Fenobarbital gibi barbitüratlar ve klobazam gibi benzodiazepinler bu şekilde etki gösterirler. GABA_A

reseptörlerinin birçok allosterik bölgeye sahip olduğu ve birçok ilaç tarafından agonist veya antagonist aktivitenin bu bölgeler üzerinde oluşturulabileceği bilinmektedir. GABA'nın sinaptik aralıkta bulunmasının artırılması, bu mediyatörün salıverilmesinin sağlanması veya katabolizma ve/veya geri emiliminin inhibe edilmesiyle sağlanır. Bu yaklaşımın antikonvulsan aktivite üzerine etkisi benzodiazepinler ve barbitüratların GABAerjik aktiviteleriyle en iyi şekilde açıklanmaktadır. İnhibisyonun arttırılmasının direkt ölçüsü ilaçların beyine intravenöz verilmesi sonucu bu ilaçların ya GABA'ya veya GABA_A reseptör agonist aktivite yaratabilecek bileşiklere dönüşmesiyle sağlanır. Bir diğer olasılık da yapısal GABA endojen analogları olan glisin verilmesidir. GABA'nın kendisi kan beyin engelini aşamazken bu tip analoglar GABA'nın ön ilacı gibi davranarak bu engeli kolaylıkla aşabilirler. Progabid, GABA_A reseptörünü agonist olarak etkileyen, yağda çözünür GABA analogudur. Beyine geçiş sırasında bu ön ilaç iki yeni GABA agonistine dönüşür, bunlar SL-75012 ve GABA amittir. Bunların her ikisi de GABA'ya dönüşerek etki göstermektedir. Antikonvulsan ilaç geliştirmede alternatif bir diğer strateji de GABA katabolik enzimi, GABA amino transaminazın inhibisyonudur. Bu bileşikler, enzimi glutamat ve süksinik semialdehitine böldükten sonra GABA aktivitesini arttırırlar. Vigabatrin oluşturduğu mediyatör, bu enzime bağlanarak enzimi inaktif hale geçirir. Bu ilaç nöbetlerin kontrolünde oldukça aktiftir ve birçok ülkede kullanıma sunulmuştur. Bir diğer teknikte, sinaptik GABA konsantrasyonu, GABA'nın glia ve nöronlara geri emiliminin bloke edilmesiyle sağlanır. Nipekotik asit analogu olan tiyagabin de bu mekanizmayı gösteren bir GABA geri emilim inhibitörüdür (25).

Hücre Uyarılabilirliğini Değiştiren Antiepileptik İlaçlar

Bu grup ilaçlar, antikonvulsan etkilerini sodyum ve potasyum kanallarının voltaj aktivitesini direkt veya indirekt değiştirerek gösterirler. Yapısal olarak birbirinden farklılık gösteren vazodilatör ilaçların, yumuşak kaslar ve kalpte bulunan potasyum kanallarının açılımını stimüle ettiği bilinmektedir. Fakat bu kategoride incelenen bileşiklerin kan beyin engelini geçememeleri nedeniyle etkin bölgelere ulaşamamaları aktivitelerini, dolayısıyla kullanımlarını kısıtlar. Fenitoin tipi hayvan nöbet modelleri üzerinde diğer antikonvulsan ilaçlar incelenmeye devam edilmektedir. Bu ilaçlara örnek olarak okskarbazepin, zonisamit, denzimol, ralitolin, topiramat ve flunarizin verilebilir.

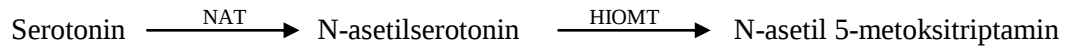
Etosüksinimit ve valproik asit tipi ilaçların gösterdiği düşünülen antiabsens aktivitenin talamik nöronlarda bulunan T-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu kanallar, talamik nöronlardan mediyatör salınımından sorumludur. Bu aktivite, absens krizlerinin genel karakteristik belirtisi olan dalgasal deşarjdan sorumludur. Bu teori, bazı şüpheler taşımaktadır. Çünkü yetişkinler üzerindeki klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar, çocuklardaki optimal ilaç kullanımı için yeterli bilgiyi vermemektedir (13). Bazı antiepileptik ilaçlar ve etki mekanizmaları Tablo 2’de yer almaktadır (111-113).

4.3. Melatonin

Melatonin 1958 yılında dermatolog Aaron Lerner tarafından sıgır pineal bezinden izole edilerek tanımlandı (114). Melatonin, epitalamusun parçalarından biri olan pineal bezin temel ürünüdür. Melatonin pineal bez dışında retina, bağırsak, deri, trombosit ve kemik iliğinden de salgılanır (115). Melatonin kurbağalarda deriye renk veren melanaforları kontrakte eder. Hormonun ismi de Latince “melanofor kontrakte eden” anlamındaki kelimeden köken almaktadır (116).

4.3.1. Melatonin Metabolizması

Melatonin serotonininden sentezlenir. Serotonin, iki farklı enzimin görev aldığı ardışık iki reaksiyonda melatonine dönüşür. Bunlar melatonin sentezi için sınırlayıcı olan serotonin-N-asetil transferaz (NAT) ve hidroksi-O- metiltransferaz (HIOMT) enzimleridir (117). Bu enzimleri kodlayan mRNA segmentleri gece-gündüz ritimlerine uygun olarak pineal bezde eksprese edilir (117). Melatonin sentezi, norepinefrinin adrenerjik β_1 reseptörlerine bağlanmasıyla başlar ve sırasıyla, pineal adenilat siklaz aktivasyonu, cAMP artışı ve NAT veya onun aktivatörlerinin senteziyle gerçekleşir.



Melatonin lipit ve suda yüksek çözünürlüğe sahip olduğundan dolaşıma katıldıktan sonra vücudun çeşitli dokularına kolaylıkla ulaşabilir. Pineal bezde melatonin depoları olmadığından, hormonun plazmadaki miktarı doğrudan pineal bezin etkinliği hakkında bilgi verir (118,119). Melatonin üretimi ağırlıklı olarak sirkadiyen ritme bağlıdır ve gece 03:00- 04:00 arası tepe değere ulaşırken, gündüz kandaki

melatonin miktarı çok düşüktür veya tespit edilemeyecek düzeydedir (120, 121). Gece salınan melatonin miktarı 10-18 µg/gece arasındadır (122).

Melatonin kanda % 70 oranında albümine bağlanarak taşınır (123). Kan-beyin bariyerini kolayca geçerek beyin aktivitelerini kontrol eder. Sistemik uygulamasından 6-8 dakika sonra beyindeki konsantrasyonunun maksimum düzeye ulaştığı yapılan radyoaktif çalışmalarla gösterilmiştir (123). Melatoninin plazmadaki yarı ömrü 30-60 dakika arasındadır. Katabolizmasında ise esas görev karaciğere aittir. Dolaşımdaki melatoninin %90'ını karaciğer katabolize eder. Melatonin yıkımındaki ilk basamak, melatoninin hidroksillenmesidir. Hidroksillendikten sonra idrardan sülfat ve az miktarda glukuronide bağlı olarak atılır (124). Yaklaşık % 1 oranında melatonin idrarla değişmeden atılır. Sirozlu hastalarda melatonin klirensinde azalma görülür ve hormonun gün içinde seviyesinde yükselme olur (125).

4.3.2. Melatoninin Salgılanma Mekanizması ve Sirkadiyen Ritim

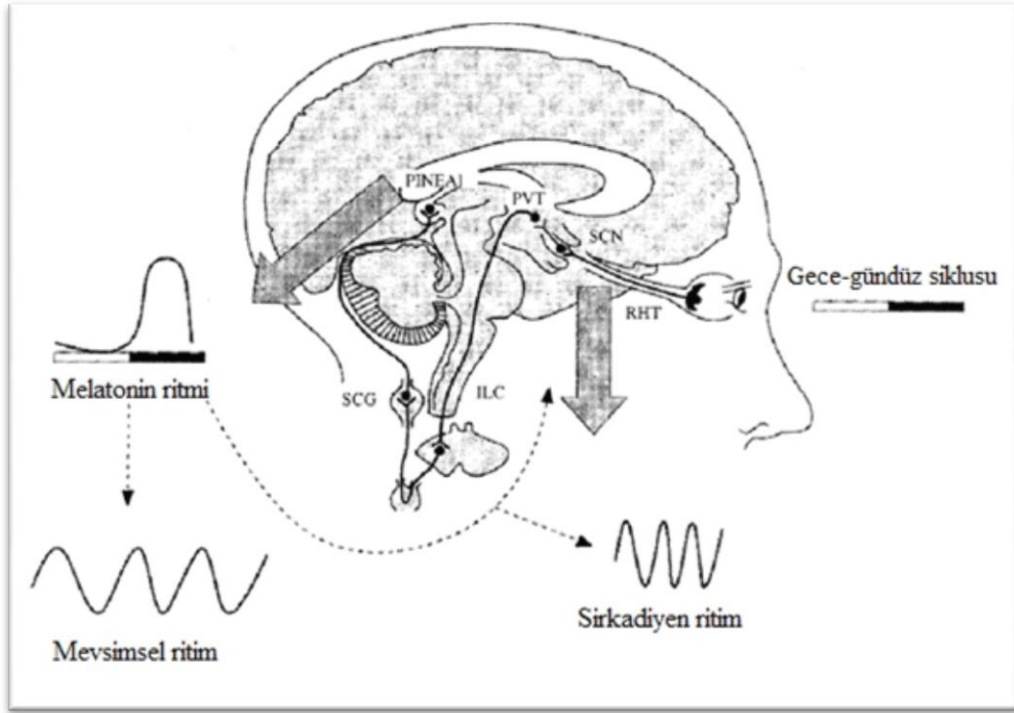
Melatonin salgılanma ritmi, vücuttaki diğer ritmik işlevlerin de düzenleyicisi olan hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu tarafından kontrol edilir. Aydınlık-karanlık döngüsü melatonin salgılanmasını düzenleyen temel faktördür. Işık bilgisi retino-hipotalamik lifler ile ritmi düzenleyen merkeze getirilir. Işık varlığında bu lifler melatonin sentezini inhibe ederler. Yapay ışık belirli şiddet (2000-2500 lux) ve süre (2 saat) uygulandığında melatoninin gece sekresyonunu tamamen baskılayabilir (126). Ard arda birkaç gece ışığa maruziyet durumunda melatonin salgılanması ışığın inhibitör etkisinden kurtulur ve sabaha kayar. Bu olaya faz gecikmesi (phase delay) denir. Melatonin salgısının ışık ile inhibe edilmesinde genellikle beyaz ışık kullanılmasına rağmen en etkili dalga boyu 446-477 nm (mavi ışık) seviyesidir (127).

Suprakiazmatik nükleusdan pineal beze uzanan yol ilk olarak servikal spinal kordun üst kısmına geçerek, sempatik zincirin süperior servikal gangliyonlarının pregangliyonik hücre gövdeleriyle sinaps yapar (Şekil 4) (128, 129). Süperior servikal gangliyondaki nöronal hücreler ise pineal beze projeksiyon yapar. Pineal bezi kontrol eden ana transmitter norepinefrindir ve gece salınır (130). Presinatik katekolamin sentezini azaltan α -metil-para-tirozin ve klonidin α_2 gibi blokerlerinin yanı sıra β_1 blokerleri de gece melatonin sekresyonunu baskılar. Monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik

antidepresanlar ise katekolaminlerin etkinliğini arttırarak melatonin sekresyonunu güçlenirler. Superior servikal gangliyonların sempatik uçlarından norepinefrinin yanı sıra nöropeptit Y hormonunda salgılanır (129). Pineal bezin parasempatik innervasyonunda, salgılanan iki peptit önem arz etmektedir. Bunlar vazoaktif intestinal peptit (VIP) ve histidin izolösün peptitleridir (PHI). Pineal bezdeki aktivitelerde rol oynayan peptitler etkilerini norepinefrinin salgılanmasını kontrol etmek suretiyle gösterirler (129). VIP, PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating peptide) ve opioidler melatonin sekresyonunu arttırırken, GABA, nöropeptit Y, dopamin ve glutamat melatonin sekresyonunu engeller. GABA reseptörlerinin benzodiazepinler ile aktivasyonu veya valproik asit gibi endojen GABA tonusunu arttıran antiepileptik ilaçlar gece salınan melatonin düzeyini arttırırlar (131).

4.3.3. Melatonin Reseptörleri

Güçlü bir melatonin agonisti olan 2-¹²⁵iodydomelatonin keşfinin sonrasında melatonin reseptörlerinin dağılım ve karakteristik özellikleriyle ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir (132, 133). Melatonin reseptörleri 2-¹²⁵iodydomelatonine olan afinitesine göre ML₁ (ML_{1A}, Mel_{1A}) ve ML₂ (ML_{1B}, Mel_{1B}) alttiplerine ayrılırlar (134). ML₁ reseptörleri, adenilat siklaz inhibisyonu ve fosfolipaz C'nin aktivasyonuna neden olan ikinci haberci sistemleriyle ilişki içerisindeyken, ML₂ reseptörü adenilat siklaz inhibisyonuna ilaveten guanilil siklaz yolunda engeller. Her iki melatonin reseptörü membranı 7 kez kateden, G-proteine bağlı reseptörlerdir. Sonradan keşfedilen ve hakkında nispeten daha az bilgi sahip olunan üçüncü bir tip reseptör daha vardır. ML₃ olarak adlandırılan bu reseptörün kalsiyum-kalmodulin aktivitesi üzerinden intraoküler basıncı azalttığı düşünülmektedir (135,136). ML₁ reseptörleri serebellum, hipokampus, suprakiazmatik nukleus, hipotalamus, talamus, preoptik alan, retinanın pleksiform tabakası ve serebral korteksin büyük bir bölümünde yerleşim göstermektedir. Ayrıca serebral ve kaudal arterlerde, hipofizeal pars tuberaliste, ovaryum, böbrek ve ince barsaklarda nöronal olmayan yayılım göstermektedir. ML₂ reseptörleri için henüz böyle bir dağılım profili tanımlanmamıştır (138).



Şekil 4: Melatoninin salgılanma mekanizması ve gösterdiği ritimsel değişimler (137)

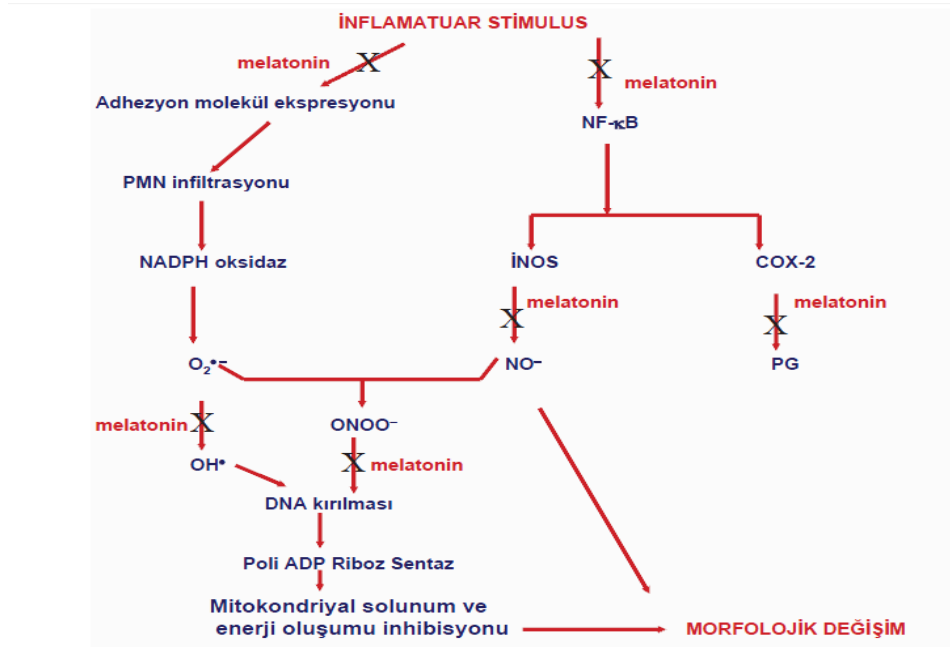
4.3.4. Melatoninin Fizyolojik Özellikleri

Melatonin insan ve hayvanlarda oldukça önemli görevlere sahiptir. Dış ortamdaki fotoperiyodik bilgileri ve mevsimsel değişiklikleri vücut sistemlerinin tanınmasını sağlamak, belki de melatoninin en temel görevlerinden biridir (127). Melatonin uyku, anksiyete, mood, cinsel olgunlaşma ve immun cevaplar gibi birçok fizyolojik süreç de önemli rol oynar (139).

Melatonin oldukça önemli antioksidan potansiyele sahip bir hormondur. Vitamin E'den daha yüksek serbest radikal temizleme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (140). Antioksidan etkisini direk ve indirek yoldan göstermektedir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin seviyesini artırır (141). Ksenobiyotik metabolizmada görev alan sitokrom P450 enzimi yüksek miktarda serbest radikal oluşumuna yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda melatoninin sitokrom P450 enziminin aktivitesini yavaşlatarak serbest radikal oluşumunu azalttığı ve oksidatif strese karşı koruma oluşturduğu saptanmıştır (142,143).

melatonin serbest radikal temizleyici özelliği sayesinde başta hidroksil radikalleri olmak üzere serbest radikallerden bağırsak mukozasını korur (148).

Melatoninin kardiyovasküler sistem üzerinde de etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Serebral arterlerde vazokonstriksiyona ve periferik damarlarda ise vazodilatasyona neden olmaktadır. Diğer taraftan koroner kalp hastalarında melatonin düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (149).



Şekil 6: Doku hasarına yol açan inflamatuvar yolda melatonin etkileri (1) melatonin inflamasyon ve doku hasarının olduğu basamakların pek çok aşamasında inhibe edici etki gösterir. Şekilde bu inhibisyon X işareti ile gösterilmiştir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanları

Deneylerde, Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilen 70 adet, 21 günlük Sprague Dawley cinsi, erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar yem ve su kısıtlaması olmaksızın, 12 saat aydınlık-karanlık siklusu altında ve 20 ± 2 °C sıcaklıkta bu merkezde yetiştirildiler. Deneyler Avrupa Birliği Konseyi'nin 24 kasım 1986 (86/609/EEC) tarihli deney hayvanlarının kullanımına ilişkin direktiflerine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca tüm bakım ve deney prosedürleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay kodu: 2011/42).

5.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri

Bu çalışmada nöbet aktivitesini başlatmak amacıyla PTZ, oluşturulacak nöbetler üzerinde etkilerini araştırmak maksadıyla melatonin, sodyum valproat ve topiramet kullanıldı.

PTZ: Sigmadan (Saint Louis, MO, ABD) temin edildi. Apirojen su içerisinde çözülerek, 45 mg/kg dozunda, 2 günde bir subkutan (s.c.) enjeksiyon ile uygulandı.

Melatonin: Sigmadan (Saint Louis, MO, ABD) temin edildi. Saf etanolde çözüldükten sonra % 5 (1:19) oranında olacak şekilde içme suyu ile seyreltilerek 21 gün süre ile günlük 20,40 ve 80 mg/kg olmak üzere 3 farklı dozda 3 ayrı deney grubunda oral gavaj ile uygulandı.

Sodyum Valproat: Piyasada ticari olarak satılan Depakin 2000 mg/ml (Sanofi Aventis, İstanbul, Türkiye) oral solusyon formunda temin edildi. Sodyum valproat 21 gün süre ile günlük 400 mg/kg oranında oral gavaj ile uygulandı.

Topiramet: Piyasada ticari olarak satılan Topamax 50 mg (Cilag, Schaffhausen, İsviçre) tablet formunda temin edildi. Tabletler toz haline getirildi. Saf etanolde çözüldükten sonra % 5 (1:19) oranında olacak şekilde içme suyu ile seyreltilerek 21 gün süre ile günlük 120 mg/kg dozunda oral gavaj ile uygulandı.

5.3. Deney Grupları:

Sunulan çalışmada her grupta 10 hayvan olacak şekilde 7 grup bulunmaktadır.

Kontrol Grubu (n=10): 1ml/kg miktarında oral gavaj ile içme suyu verildi.

PTZ Grubu (n=10): 2 günde bir 45 mg/kg dozunda s.c. uygulandı.

20 mg/kg Melatonin Grubu (n=10): Günlük 20 mg/kg dozunda oral gavaj ile 21 gün süreyle uygulandı. Melatonin verilmesinden 90 dakika sonra 2 günde bir 45 mg/kg s.c. PTZ enjeksiyonu yapıldı.

40 mg/kg melatonin grubu (n=10): Günlük 40 mg/kg dozunda oral gavaj ile 21 gün süreyle uygulandı. Melatonin verilmesinden 90 dakika sonra 2 günde bir 45 mg/kg s.c. PTZ enjeksiyonu yapıldı.

80 mg/kg melatonin grubu (n=10): Günlük 80 mg/kg dozunda oral gavaj ile 21 gün süreyle uygulandı. Melatonin verilmesinden 90 dakika sonra 2 günde bir 45 mg/kg s.c. PTZ enjeksiyonu yapıldı.

Sodyum valproat grubu (n=10): Günlük 400 mg/kg oral gavaj ile sodyum valproat verildi. Sodyum Valproat verilmesinden 90 dakika sonra 2 günde bir 45 mg/kg s.c. PTZ enjeksiyonu yapıldı.

Topiramet grubu (n=10): Günlük 120 mg/kg oral gavaj ile topiramet verildi. Topiramet uygulamasında 90 dakika sonra 2 günde bir 45 mg/kg s.c. PTZ enjeksiyonu yapıldı.

Melatonin dozları ve antiepileptik ilaçların oral gavaj uygulamaları 16.00-17.00 saatleri arasında yapıldı.

5.4. Deney Planı

Çalışmada kullanılan 21 günlük sıçanlara yukarıda tanımlanan dozlarda etken madde ve PTZ uygulamaları yapıldı. PTZ enjeksiyonu yapılan gruplarda, PTZ enjeksiyonu sonrasında 30 dakika süreyle nöbet aktivitesi gözlemlendi ve skorlandı. Hayvanlara kronik olarak madde uygulamaları tamamlandıktan sonra öğrenme ve motor fonksiyonların değerlendirilmesi için davranış testleri yapıldı. Çalışmamızda dört farklı

davranış testi kullanıldı. Bunlar; pasif sakınma testi, sekiz kollu ışınal (radyal) labirent testi, açık alan testi ve chimney testidir.

5.5. PTZ ile Oluşturulan Tutuşma Modeli

PTZ ile oluşturulan tutuşma (kindling) modeli antiepileptik ilaç geliştirilmesinde yaygın kullanılan deneysel bir yöntemdir. PTZ çeşitli laboratuvar hayvanlarında konvulsif etki göstererek, myoklonik kasılmalara ve sonrasında jeneralize tonik-klonik nöbetlere neden olmaktadır (150).

Çalışmada iki günde bir olacak şekilde PTZ'nin 45 mg/kg subkonvulsif dozunun subkutan enjeksiyonuyla kimyasal tutuşma işlemi gerçekleştirildi. PTZ enjeksiyonu, melatonin, topiramet ve sodyum valproat oral gavajla verildikten 90 dakika sonra yapıldı. PTZ enjeksiyonlarından sonra 30 dakika nöbet aktivitesi gözlemlendi ve kamera kaydı alındı. Davranışsal değişimlere göre nöbetin şiddetine karar verildi. Kullanılan nöbet skorlaması tablo 3'de gösterilmektedir (151).

Tablo 3: Nöbet aktivitelerinin skorlamasında kullanılan davranış parametreleri

Nöbet Skoru	Görülen Etkinlik
Seviye 0	Cevap yok
Seviye 1	Kulak, yüz seğirmeleri ve ön kol titremeleri
Seviye 2	Vücutta şahlanma olmaksızın oluşan kasılmalar
Seviye 3	Şahlanmalı myoklonik kasılmalar
Seviye 4	Tüm ekstremitelerde klonik spazm, hayvanda yana dönme hareketi
Seviye 5	Şiddetli tonik-klonik nöbetler, hayvanda sırt üstü dönme hareketi

Deney protokolüne göre nöbet skoru olarak 4. veya 5. seviyeye ulaşan hayvanlarda tutuşma gerçekleşmiştir.

5.6. Davranış Deneyleri

Çalışmada öğrenme fonksiyonlarını değerlendirmek için pasif sakınma ve sekiz kollu ışınal labirent testleri kullanıldı. Motor etkinlik ise açık alan testi ve Chimney test

ile değerlendirildi. Davranış testleri kronik madde enjeksiyonları tamamlandıktan sonra yapıldı.

5.6.1. Pasif Sakınma Testi

Pasif sakınma testi kemirgenlerin korku hissi oluşturan bir parametreyi (örneğin elektrik şoku) öğrenmelerini veya öğrendikleri bu parametreyi hatırlamalarını ölçmeye yarayan bir işlemdir. Etkisi araştırılacak maddelerin uygulanma zamanına göre öğrenme veya hatırlama test edilebilir. Sunulan tez çalışmasında etkileri araştırılacak maddeler pasif sakınma testinin öğrenme denemesi olarak tanımlanan elektrik şokunun verildiği deney zamanından önce uygulandığı için, çalışmada ilgili etken maddelerin pasif sakınma davranışının öğrenilmesine olan etkileri test edilmiştir.

Pasif sakınma deney düzeneği karanlık ve aydınlık olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Karanlık bölümün boyutları 20x20x20 cm (en x boy x yükseklik), aydınlık bölümün boyutları 20x10x10 cm'dir (en x boy x yükseklik). Her iki bölüm bir sürgülü kapak (5x7 cm) ile birbirinden ayrılmaktadır. Aydınlık bölüm saydam bir malzemedan oluşmaktadır ve test düzeneğinin zemininden 60 cm yukarıya yerleştirilen 60 W bir ışık kaynağı ile aydınlatılmaktadır. Siyah renge boyanmış ahşap malzemedan oluşan karanlık bölümün zemininde 2 cm yüksekte, 1 cm aralıklı, 3 mm çapında paslanmaz çelikten yapılmış bir ızgara bulunmaktadır. Bu ızgara 1.5 mA akım verebilen elektroşok cihazına bağlanmıştır (Şekil 7).

Pasif sakınma testi ardışık iki günde gerçekleştirilen işlemleri kapsamaktadır. Birinci gün pasif sakınma davranışının kazanılması sağlandı ve deneme latensleri ölçüldü. Sıçanlar aydınlık bölüme yerleştirildikten 5 saniye sonra karanlık bölüme açılan sürgülü kapak açıldı. Aydınlık bölgeyi güvensiz ve tehlikeli bulan sıçanların içgüdüsel olarak karanlık bölüme geçmesi beklenildi. Sıçan karanlık bölüme geçtikten sonra sürgülü kapak kapatılarak 1.5 saniye süreyle elektroşok uygulandı. Elektroşok sonrası sıçanlar karanlık bölümden çıkartılarak tekrar aydınlık bölüme yerleştirildi. Deneklerin karanlık bölüme geçmesi için 120 saniye beklendi. Bu süre içinde tekrar karanlık bölüme geçen sıçanlara ikinci bir elektroşok uygulandı. Geçmeyenler ise işlemi tamamlamış kabul edilerek kafeslerine bırakıldı. Pasif sakınma davranışının kazanıldığı testten (öğrenme denemesi) 24 saat sonra hatırlama testi yapıldı. Bu testte sıçan aydınlık

bölüme yerleştirilerek karanlık bölüme geçiş zamanı (sakınma latensi) ölçüldü. 300 saniye karanlık bölüme geçmeyen sıçan için test sonlandırılarak sakınma latensi 300 sn olarak kaydedildi.



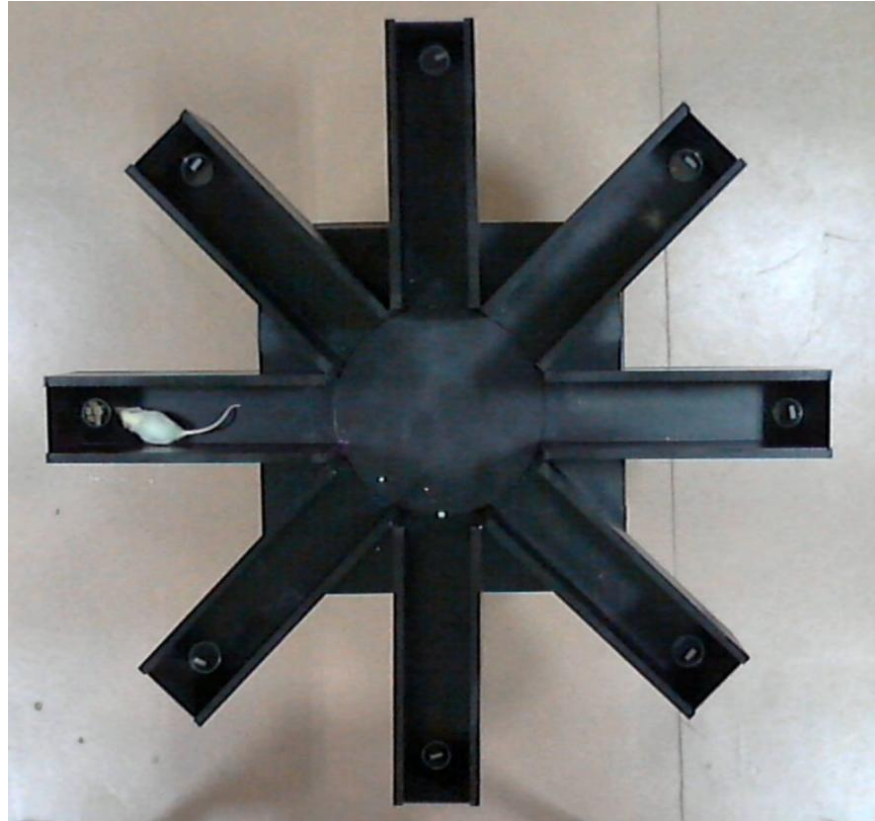
Şekil 7: Pasif sakınma deney düzeneği

5.6.2. Sekiz Kollu Işınsal (Radyal) Labirent Testi

Sekiz kollu ışınsal labirent testi deney hayvanlarında öğrenme ve hafızanın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Test düzeneği yerden 50 cm yükseklikte, 50x12 cm (uzunluk x genişlik) ölçülerinde eş boyutlara sahip sekiz koldan ve bu kolların birleştiği 40 cm çapında merkezi bir alandan oluşmaktadır (Şekil 8). Kollar 24 cm yüksekliğinde ahşap duvarlarla çevrilidir. Kolların her birinin başında sürgülü bir kapak, sonunda ise yem koyulabilen bir hazne bulunmaktadır. Deney düzeneğinin çevresine öğrenmeyi kolaylaştırmak amacıyla ipuçları yerleştirilmektedir.

Deney habitüasyon, deneme ve test olmak üzere üç aşamada gerçekleştirildi. Habitüasyon işleminde, iki sıçan aynı anda düzeneği tanımları ve alışmaları için 10 dakika süreyle labirent içerisine bırakılarak serbest dolaşmalarına izin verildi. Bu seans

süresince tüm kollara girişleri serbest bırakıldı. Habitüasyon aşamasından sonra 24 saat aç bırakılan sıçanlar deneme işlemi için deney düzeneğine alındı. Düzenekteki kolların biri dışında diğerleri kapatıldı. Açık olan kola yem konulup, 10 dakikalık sürede hayvanın serbestçe yem olan kola girip çıkmasına izin verildi. Ertesi gün test aşamasına geçilerek, deneme seansında yem bulunan kolun sonuna tekrar yem yerleştirildi. Tüm kolların sürgülü kapakları açık olacak şekilde yem bırakılan kola girme süreleri ve yem bulunmayan kollara giriş sayıları (hata sayısı) kaydedildi.



Şekil 8: Sekiz kollu ışınal labirent düzeneği

Deneylerde koku ipuçlarını yok etmek için her sıçan deneyinin ardından düzenek %30'luk alkol ile temizlendi.

5.6.3. Açık Alan Testi (Open Field)

Çalışmada kullanılan etken maddelerin lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini incelemek için açık alan testi kullanıldı.

Açık alan düzeneği, ebatları 100x100x30 cm (en x boy x yükseklik) olan, zemini 16 eşit kareye bölünmüş üstü açık beyaz renkli ahşap malzemeden oluşmaktadır (Şekil

9). Sıçanlar düzeneğin daha önce belirlenen bir köşesine bırakılarak, 5 dakika süreyle gözlemlendi. Hayvanın motor aktivitesini değerlendirmek için yer değiştirdiği kare sayısı ve iki ayağının üzerine kalkarak gerçekleştirdiği araştırma davranışı (şahlanma) kaydedildi. Bu süre içerisindeki defekasyon sayısı ise anksiyete bulgusu olarak değerlendirildi.



Şekil 9: Açık alan test düzeneği

5.6.4. Chimney Test

PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların motor performans üzerindeki etkilerini incelemek için kullanıldı. Düzenek 100 cm uzunluğunda 5 cm çapında iç yüzeyi tırtıklı sert bir plastik borudan oluşmaktadır. Boru içerisine yerleştirilen hayvanın 90 sn içerisinde ters şekilde dik konumdaki (90°) düzeneden geri geri yukarıya çıkması beklenmektedir. Hayvanın bu işlemi gerçekleştirme süresi veri olarak kaydedildi. Ayrıca grupta bulunan hayvanların bu işlemi gerçekleştirme oranı yüzde olarak ifade edildi.

5.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel karşılaştırmalar SPSS yazılımı (v16.0 SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İlk önce verilerin normal dağılıma uyup-uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılıma uyan veriler için ANOVA, uymayanlar için Kruskal- Wallis varyans analizi uygulandı. Nöbet şiddeti, nöbet süresi ve Chimney test tırmanma latensi için Kruskal- Wallis varyans analizi sonrası Man-Whitney U testi yapıldı. Myoklonik Nöbet latensi ve ışınsal labirent test verileri için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonrası Tukey post hoc testi uygulandı. Jeneralize tonik-klonik nöbet latensi ve pasif sakınma verilerinin istatistiksel analizi için ANOVA sonrası Tamhane post hoc testi yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. PTZ ile Oluşturulan Nöbet Parametrelerine Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Etkileri

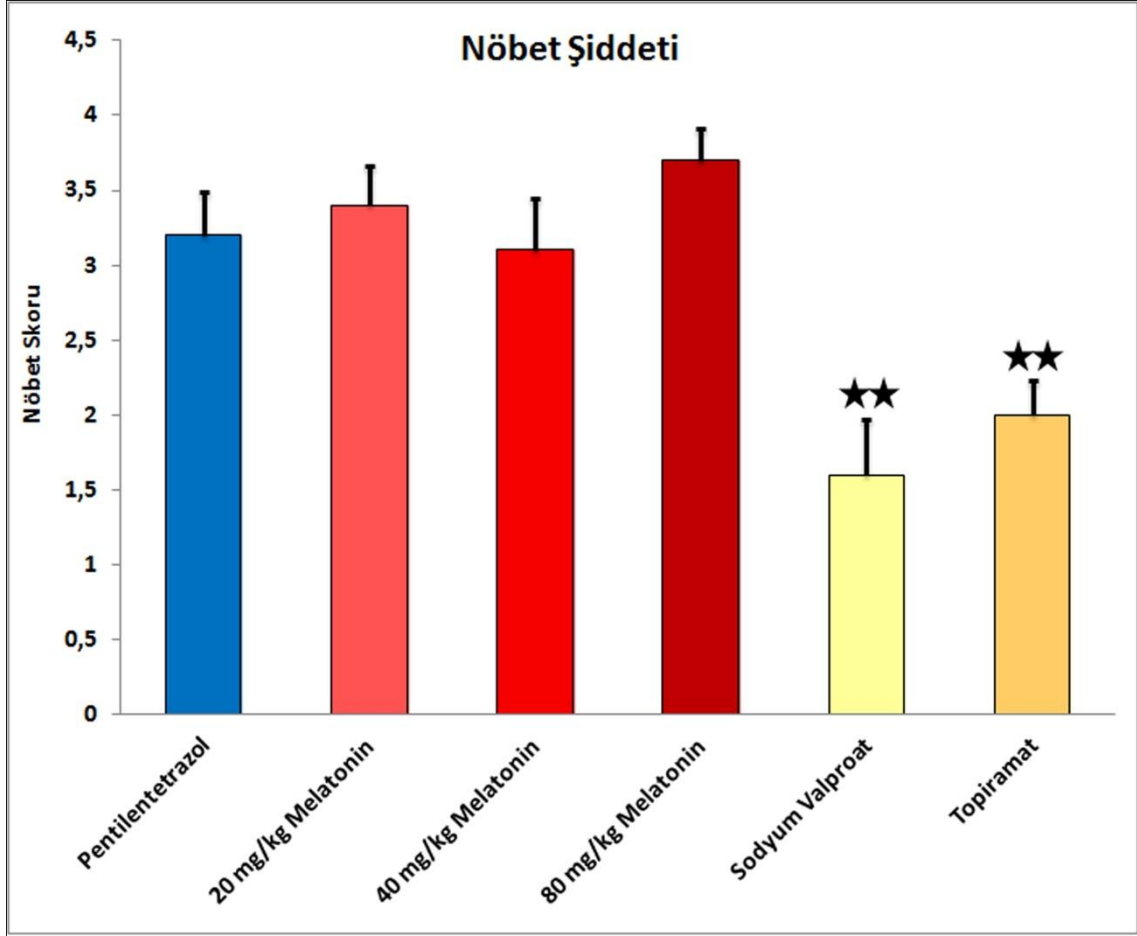
6.1.1. Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Nöbet Şiddetine Etkileri

20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, topiramat ve sodyum valproat gruplarına ilgili etken maddeler uygulandıktan 90 dakika sonra subkutan PTZ enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrasında 30 dakika süreyle nöbet aktivitesi izlendi ve daha önce tanımlanan skalaya göre skorlandı. PTZ'nin son üç uygulamasından sonra elde edilen veriler istatistiksel analizde kullanıldı.

PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramat gruplarından elde edilen nöbet skorları sırasıyla ortalama 3.2 ± 0.3 , 3.4 ± 0.3 , 3.1 ± 0.3 , 3.7 ± 0.2 , 1.6 ± 0.4 ve 2 ± 0.2 olarak saptandı. Nöbet skorlarının istatistiksel analizi sonucunda 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları ile PTZ grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Sodyum valproat ve topiramat uygulanan gruplarda ise nöbet skorunun PTZ grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($P < 0.01$; Şekil 10).

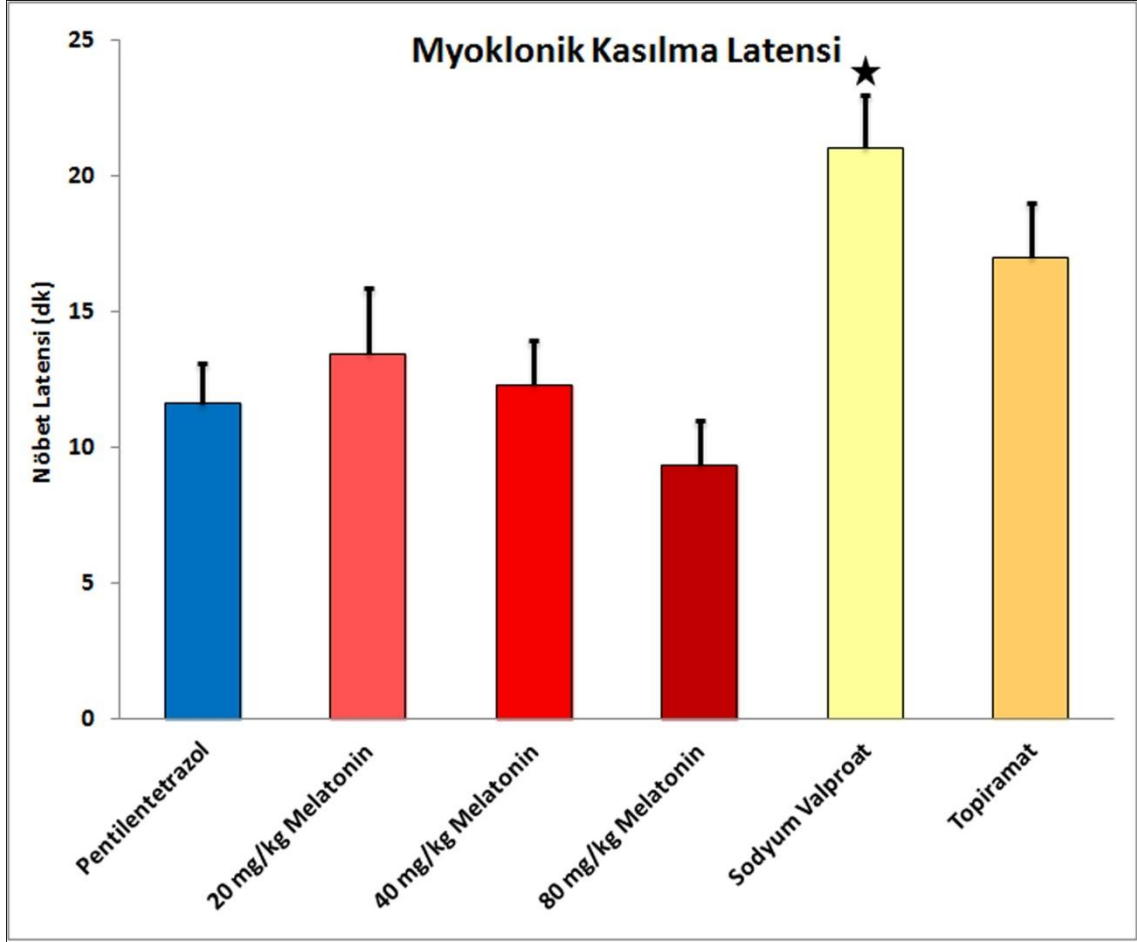
6.1.2. Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Nöbet Latensine Etkileri

PTZ modeli deneysel epilepside nöbet etkinliğini değerlendirmekte kullanılan diğer bir parametre nöbet latensidir. Nöbet latensi PTZ uygulandıktan sonra ilk nöbetin başlamasına kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Latensteki uzama antikonvulsan, kısalma ise prokonvulsan aktiviteye işaret etmektedir. Nöbet latensi kendi içerisinde myoklonik kasılma latensi ve jeneralize tonik-klonik nöbet latensi olmak üzere iki gruba ayrıldı. Myoklonik kasılma latensi PTZ sonrası 2. ve 3. seviye skorlar kapsamındaki ilk kas etkinliğinin başlama zamanını ifade etmektedir. Jeneralize tonik-klonik nöbet latensi ise PTZ enjeksiyonundan sonra 4. ve 5. seviye olarak skorlanabilecek ilk nöbet etkinliğinin başlama zamanını tanımlamaktadır.



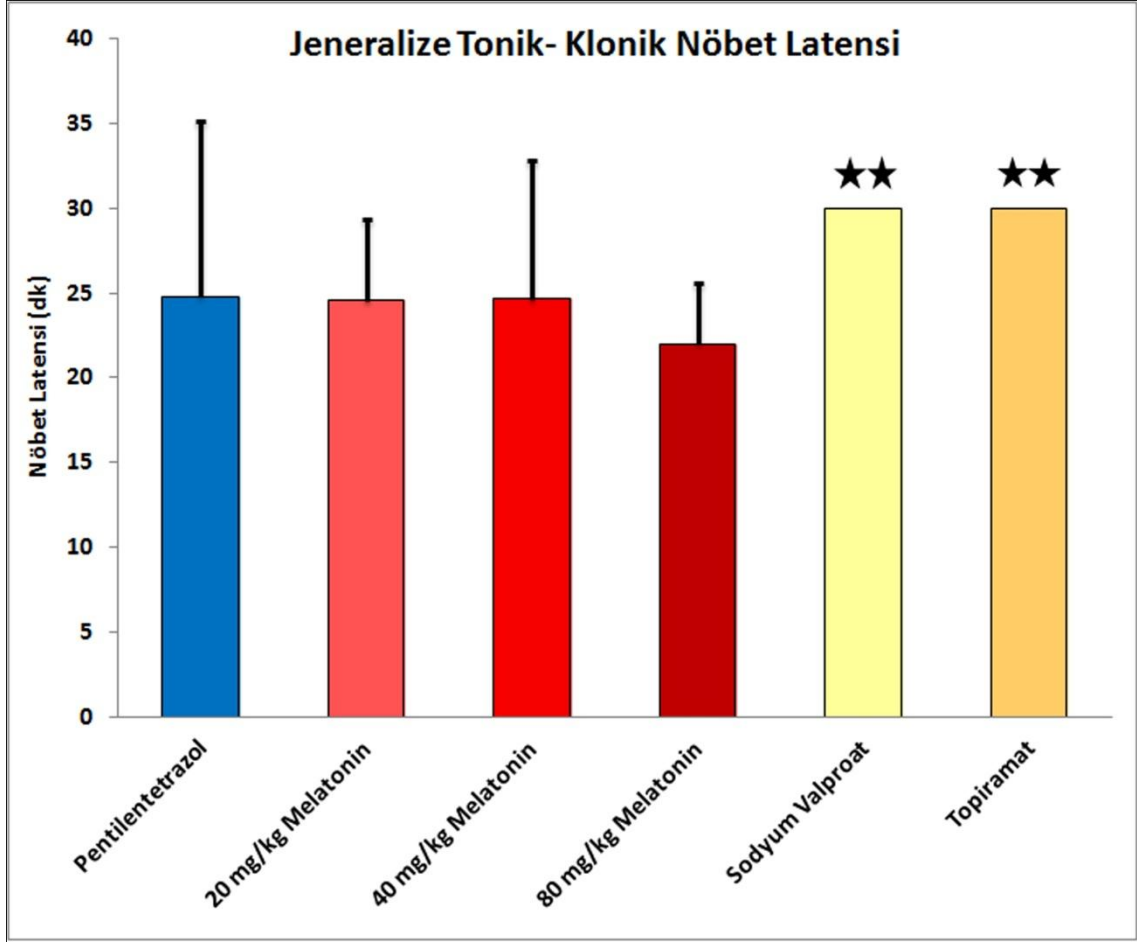
Şekil 10: Melatonin ve antiepileptik ilaçların PTZ ile oluşturulan nöbet şiddetine etkileri gösterilmektedir. ** P< 0.01 (PTZ grubuna göre)

PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramat gruplarından elde edilen myoklonik kasılma latensleri sırasıyla ortalama 11 ± 1 , 13 ± 2 , 12 ± 2 , 9 ± 2 , 21 ± 2 ve 17 ± 2 dk olarak saptandı. Myoklonik kasılma latenslerinin istatistiksel analizi sonucunda PTZ grubu ile 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Bununla birlikte 400 mg/kg sodyum valproat uygulanan grupta myoklonik kasılma latensinde PTZ grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($P < 0.05$; Şekil 11).



Şekil 11: PTZ enjeksiyonundan sonra kaydedilen ilk myoklonik kasılma latensine ait grup ortalamalarını göstermektedir. * $P < 0.05$ (PTZ grubuna göre)

PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramet gruplarından elde edilen jeneralize tonik-klonik nöbet latensleri sırasıyla ortalama 25 ± 1 , 25 ± 2 , 25 ± 1 , 22 ± 2 , 30 ± 0 ve 30 ± 0 dk olarak tespit edildi. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin latensinin istatistiksel analizi sonucunda PTZ grubu ile 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Bununla birlikte sodyum valproat ve topiramet uygulanan grupların jeneralize tonik-klonik nöbet latensinde PTZ grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($P < 0.01$; Şekil 12).

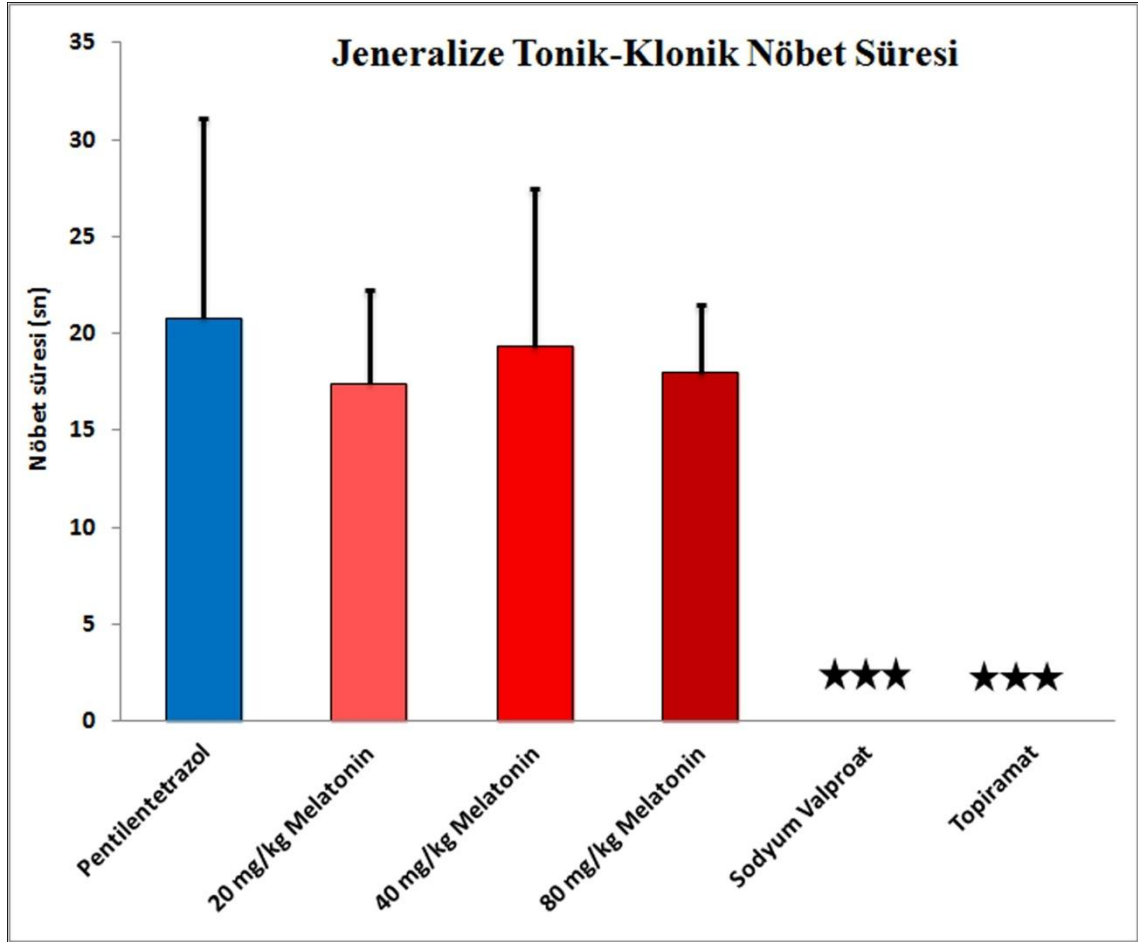


Şekil 12: PTZ enjeksiyonundan sonra kaydedilen ilk jeneralize tonik-klonik nöbet latensine ait grup ortalamalarını göstermektedir. ** P< 0.01 (PTZ grubuna göre)

6.1.3. Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Tonik-Klonik Nöbet Sürelerine Etkileri

Nöbet süresi, 4. ve 5. seviyeye ulaşan nöbetleri kapsamaktadır. PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin gruplarından elde edilen tonik-klonik nöbet süreleri sırasıyla ortalama 21 ± 10 sn, 17 ± 5 sn, 19 ± 8 sn ve 18 ± 4 sn olarak tespit edildi. Sodyum valproat ve topiramet grubunda nöbetler tonik-klonik seviyeye ulaşmadığı için sıfır olarak kabul edildi. (Şekil 13).

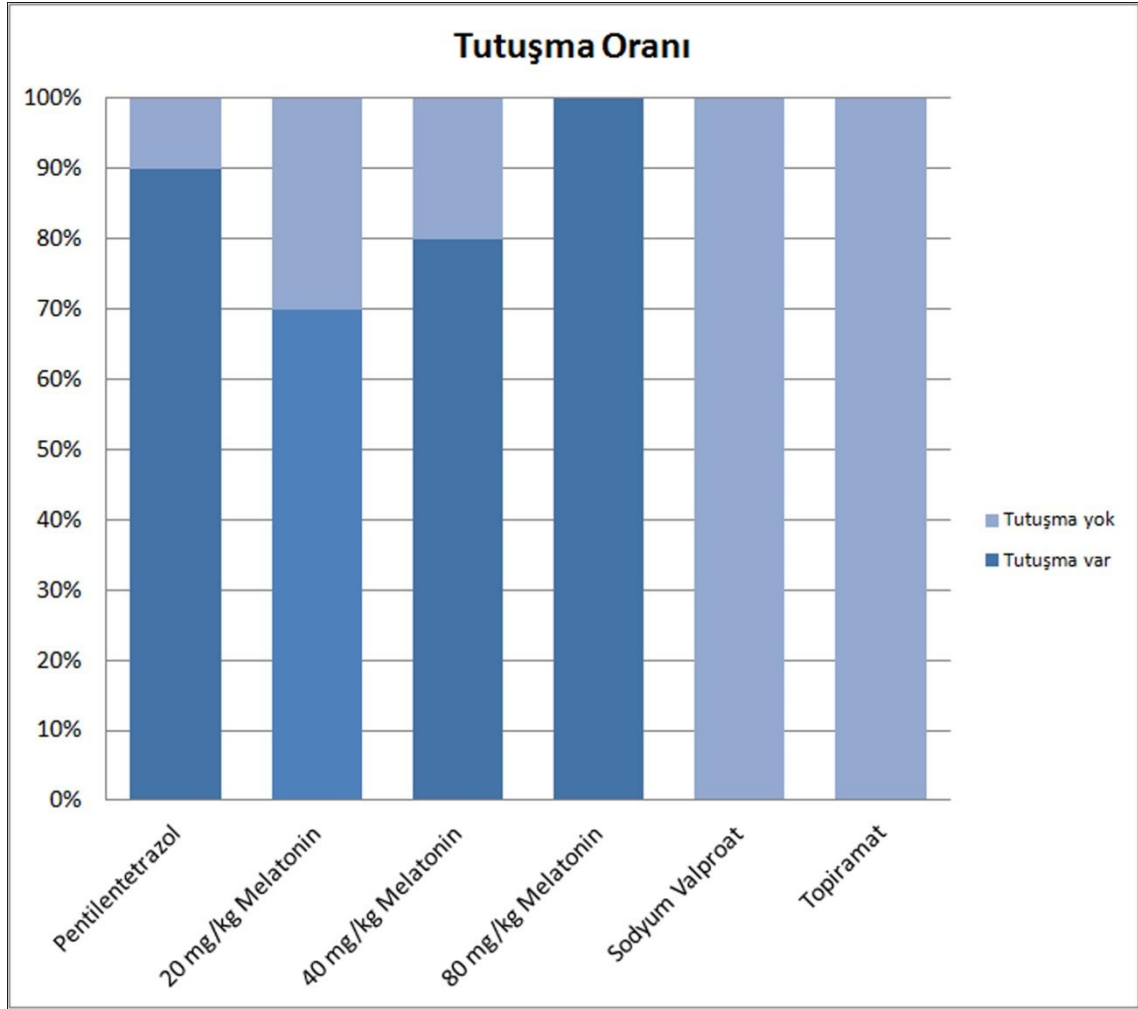
Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin süresinin istatistiksel analizi sonucunda PTZ grubu ile 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Bununla birlikte sodyum valproat ve topiramet uygulanan grupların jeneralize tonik-klonik nöbet latensi PTZ grubuna göre anlamlı bulundu ($P<0.001$; Şekil 13).



Şekil 13: Melatonin ve antiepileptik ilaçların PTZ enjeksiyonundan ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbet sürelerine etkileri . *** P< 0.001 (PTZ grubuna göre).

6.1.4. Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Tutuşma Oranına Etkileri

PTZ enjeksiyonu sonrasında nöbet şiddeti 4. veya 5. seviyeye ulaşan hayvan sayısının gruptaki toplam hayvan sayısına oranıdır. PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramet gruplarındaki tutuşma oranları sırasıyla % 90, % 70, % 80, % 100, % 0 ve % 0 olarak tespit edildi (Şekil 14).



Şekil 14: Deney gruplarındaki hayvanların tutuşma yüzdeleri. Yüzde değerler verilmiştir.

6.2. PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Davranış Parametrelerine Etkileri

6.2.1. PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Pasif Sakınma Davranışına Etkisi

Pasif sakınma testinde elektrik şoku uygulamadan önce kaydedilen deneme latensi istatistiksel olarak incelendiğinde, kontrol grubu ile melatonin ve antiepileptik ilaç uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Testin ikinci günü kaydedilen ve pasif sakınma davranışının öğrenilmesinde primer bulgu olarak kabul edilen sakınma latensi istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında sadece PTZ uygulanan grubun sakınma latensinin kontrol grubuna göre bir azalma sergilediği fakat bu düşüşün istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4: Pasif sakinme davranışına PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların etkileri

Gruplar	Deneme Latensi (sn)	Sakinme Latensi (sn)
Kontrol	13±2	281±19
Pentilentetrazol	14±5	220±52
20 mg/kg Melatonin	22±7	270±30
40 mg/kg Melatonin	13±3	300±0
80 mg/kg Melatonin	17±6	300±0
Sodyum Valproat	13±2	300±0
Topiramat	18±5	300±0

6.2.2. PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Sekiz Kollu Işınsal Labirent Performansına Etkileri

Deney gruplarının sekiz kollu ışınsal labirent performansları iki parametre ile değerlendirildi. Bu parametreler daha önceden yem bırakılan kolu bulma (doğru kolu seçme) latensi ve doğru kolu bulana kadar yaptıkları hatalı seçim sayılarıdır. Bu veriler ortalama ± standart hata olarak tablo 5’de verilmiştir. Doğru kolu bulma latensi ve hatalı seçim sayısının analizi sonucunda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi.

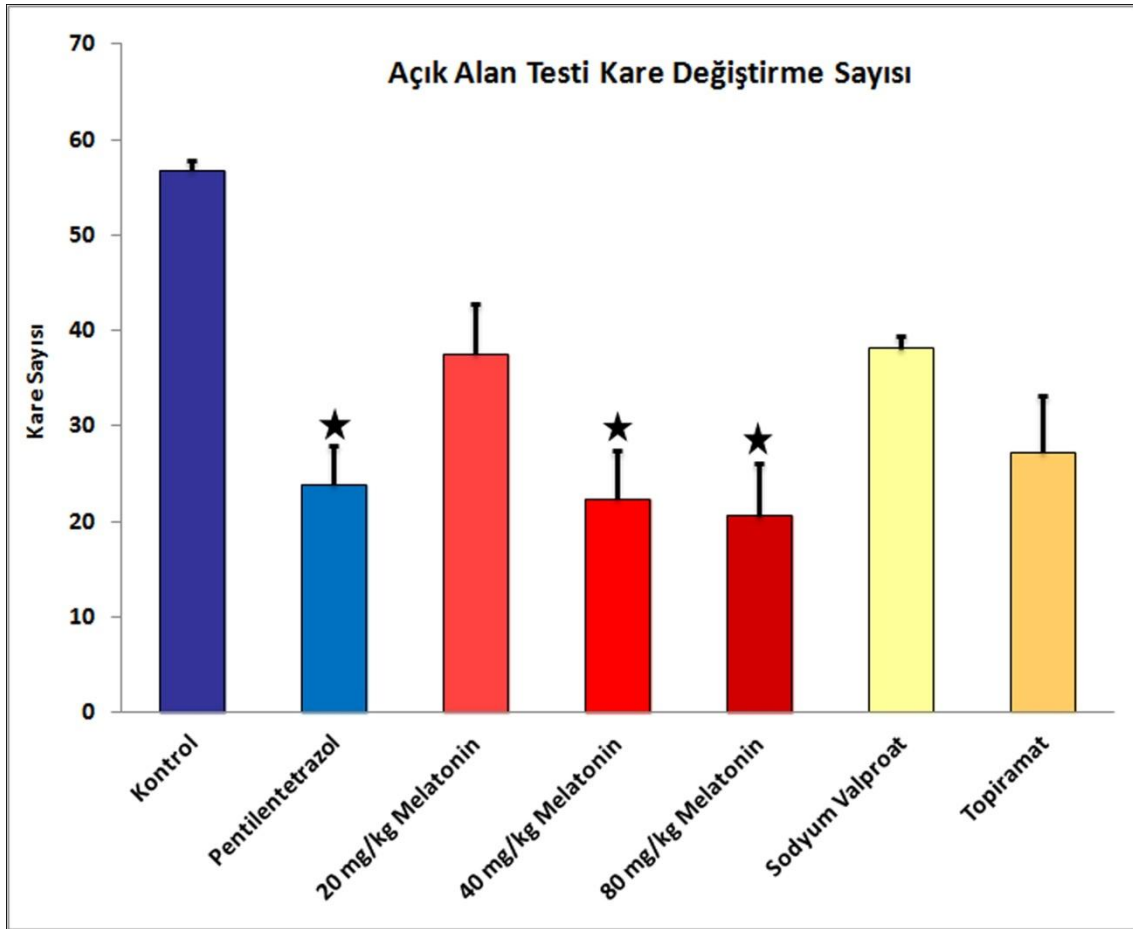
Tablo 5: Sekiz kollu ışınsal labirent testinden elde edilen öğrenme parametreleri

Gruplar	Doğru Kolu Bulma Latensi (sn)	Hatalı Seçim Sayısı
Kontrol	76±13	4.9±0.9
Pentilentetrazol	54±14	4.6±0.9
20 mg/kg Melatonin	82±32	3.7±0.7
40 mg/kg Melatonin	71±21	5.6±1.3
80 mg/kg Melatonin	78±45	4.7±1.6
Sodyum Valproat	89±38	6.1±1.6
Topiramat	81±36	2.2±0.4

6.2.3. PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Açık Alan Performansına Etkileri

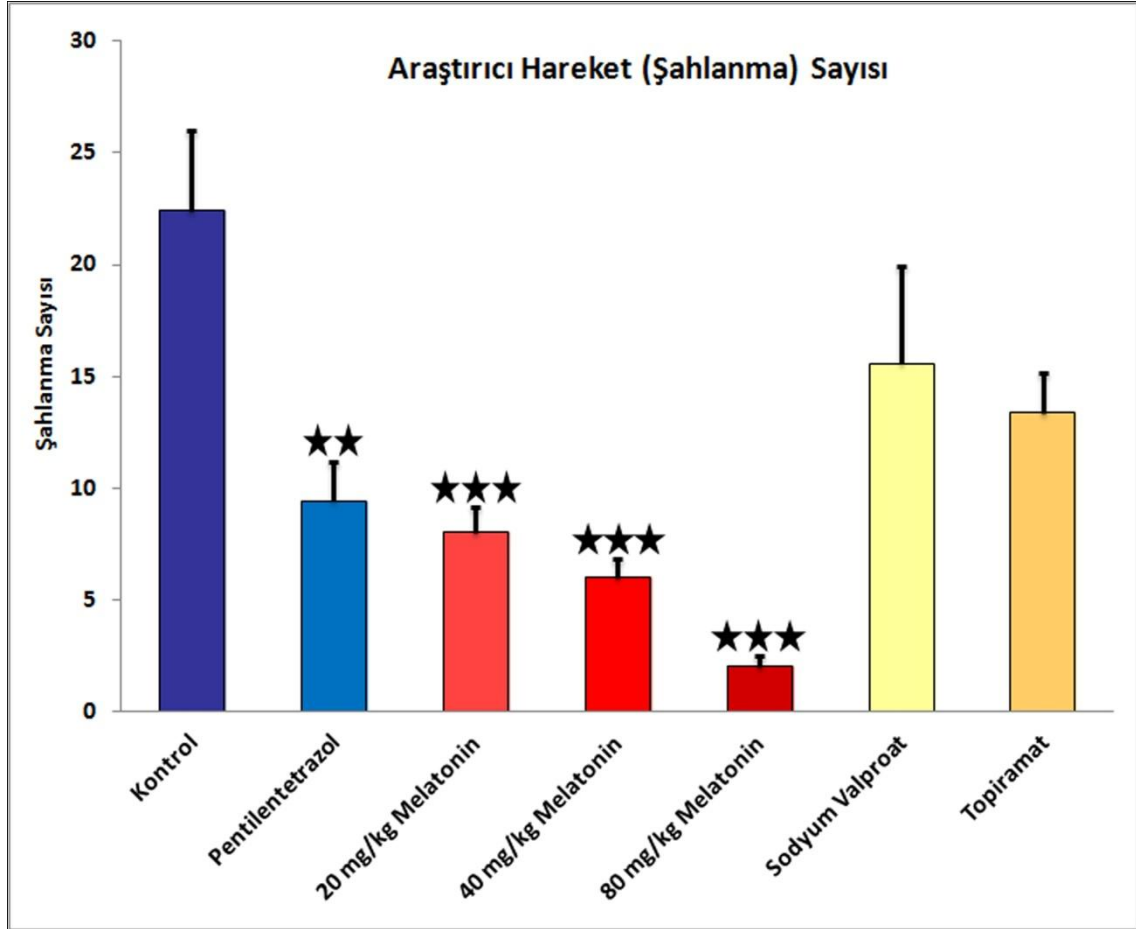
PTZ ile oluşturulan nöbetlerin ve kullanılan melatonin ve antiepileptiklerin lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için açık alan testi yapıldı. Motor etkinliğin incelenmesi için sıçanların düzener üzerindeki kare değiştirme sayıları ve araştırıcı hareket olarak da arka ayakları üzerine şahlanma sayıları skorlandı. Deney sırasındaki artmış defekasyon sayısı ise anksiyete bulgusu olarak kabul edildi.

Kontrol, PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramat gruplarından elde edilen kare değiştirme sayısı sırasıyla ortalama 57 ± 1 , 24 ± 4 , 38 ± 5 , 22 ± 5 , 21 ± 6 , 38 ± 1 ve 27 ± 6 olarak tespit edildi. Açık alan testindeki kare değiştirme sayısının istatistiksel analizi sonucunda kontrol grubu ile PTZ, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($P < 0.05$; Şekil 15).



Şekil 15: PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların açık alan testi kare değiştirme sayısına etkileri. * $P < 0.05$ (Kontrol grubuna göre).

Kontrol, PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramet gruplarından elde edilen araştırıcı hareket sayısı sırasıyla ortalama 22 ± 4 , 9 ± 2 , 8 ± 1 , 6 ± 0 , 2 ± 0 , 16 ± 4 ve 13 ± 2 olarak tespit edildi. Açık alan testindeki araştırıcı hareket sayısının istatistiksel analizi sonucunda kontrol grubu ile PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($P < 0.01$ ve $P < 0.001$; Şekil 16).



Şekil 16: PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların açık alan testi araştırıcı hareket sayısına etkileri. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (Kontrol grubuna göre).

Açık alan testinde defakasyon sayıları tablo 6'da verilmiştir. İstatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 6: Açık alan testinde hayvanların defekasyon sayısına PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların etkileri

Gruplar	Defekasyon Sayısı
Kontrol	1.2 ± 0.5
Pentilentetrazol	2.4 ± 0.5
20 mg/kg Melatonin	3.1 ± 0.8
40 mg/kg Melatonin	2.4 ± 0.5
80 mg/kg Melatonin	2.8 ± 0.6
Sodyum Valproat	2.6 ± 0.7
Topiramat	2.3 ± 0.8

6.2.4. Chimney Test

Motor koordinasyonda oluşacak bir bozukluğu tespit etmek için Chimney test yapıldı. Sıçanların 90° açı ile konumlandırılan Chimney borusunda baş aşağıda olacak şekilde ters pozisyonda tırmanma görevini yerine getirme yüzdeleri ve görevi tamamlama süreleri değerlendirildi. Bu testin sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Veriler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların Chimney test performansına etkileri

Gruplar	Tırmanma Süresi (sn)	Görevi Başarma Yüzdesi (%)
Kontrol	62±8	70
Pentilentetrazol	78±8	33.3
20 mg/kg Melatonin	66±10	44.4
40 mg/kg Melatonin	76±6	44.4
80 mg/kg Melatonin	63±13	37.5
Sodyum Valproat	60±10	55.6
Topiramat	62±11	44.4

7. TARTIŞMA

Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar hastaların yaklaşık %30-40'ında tam anlamıyla bir nöbet kontrolü sağlamamaktadır. Bununla birlikte nöbet kontrolünde başarı sağlayan ve tedavide yaygın kullanılan antiepileptik ilaçlarla ilgili ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Antiepileptik ilaç tedavisinde karşılaşılan en ciddi sorunlardan birisi özellikle büyüme-gelişme dönemindeki çocuklarda bu ilaçlara bağlı gelişen bilişsel fonksiyon bozukluklarıdır. Bu durum bilim insanlarını epilepsi için yeni ve güvenilir tedavi seçeneklerini araştırmaya sevk etmektedir (152). Bu amaç doğrultusunda özellikle yeni antiepileptik ilaçların geliştirilebilmesi için deneysel modeller büyük önem arz etmektedir (153). Sunulan çalışmada PTZ ile tutuşturularak epileptik nöbet oluşturulmuş genç sıçanlarda melatonin, sodyum valproat ve topiramatin nöbetler üzerindeki etkileri incelendi. Çalışmanın temel amacı ise epileptik nöbetlerin ve bu nöbetleri kontrol etmek maksadıyla kronik olarak kullanılan melatonin ve antiepileptik ilaçların prepubertal sıçanların kognitif ve lokomotor fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

PTZ konvulsan özelliğe sahip kimyasal bir ajandır. Subkonvulsif dozlarda uygulandığında tedrici olarak myoklonik kasılmalardan tonik-klonik nöbetlere kadar gelişen semptomların görüldüğü yaygın kullanılan bir deneysel epilepsi modelinin oluşumunu sağlar (153). Sunulan çalışmada gün aşırı, 45 mg/kg dozda PTZ verilerek kimyasal tutuşma modeli oluşturuldu. Çalışmada, PTZ'nin neden olduğu epileptik nöbetlerin şiddetini değerlendirmek için Racine skorlaması kullanıldı (151). Nöbet skorları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sadece PTZ uygulanan deney grubundan elde edilen veriler ile melatonin doz grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte en sık kullanılan birinci ve ikinci kuşak antiepileptik ilaçlardan olan sodyum valproat ve topiramatin PTZ grubuna göre nöbet şiddetini anlamlı olarak azalttıkları görüldü ($P<0.01$). Nöbet latensleri ve jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri bakımından PTZ grubuyla melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Antiepileptik ilaç uygulanan gruplarda ise myoklonik kasılma latensinde sodyum valproat uygulaması anlamlı bir artış sağlarken, topiramat myoklonik kasılma latensinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Jeneralize tonik-klonik nöbet latensinde ise her iki ilaçta PTZ grubuna göre anlamlı bir artış sağladı ($P<0.01$). Jeneralize tonik-klonik nöbet süresi ile ilgili yapılan istatistiksel

karşılaştırmada PTZ ile melatonin grupları arasında herhangi bir farkın olmadığı görüldü. Antiepileptik ilaç uygulanan gruplarda ise, tonik-klonik nöbet gelişmediği için istatistiksel olarak PTZ grubuna göre anlamlı bir fark bulundu ($P<0.01$).

Sunulan çalışmada sıçanlar PTZ ile tutuşturulduktan sonra kognitif ve motor performansla melatonin ve antiepileptik ilaçların etkisini incelemek için davranış testleri yapıldı. Pasif sakınma testi kullanılarak yapılan deneylerde sadece PTZ uygulanan hayvanlarda pasif sakınma davranışının öğrenilmesinde kısmi bir azalma görüldü fakat bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı. Sıçanlarda öğrenme performansını incelediğimiz diğer bir test sekiz kollu ışınsal labirent düzeneği kullanılarak gerçekleştirildi. Işınsal labirent testinde deney grupları arasında doğru kolu bulma latensi ve hatalı seçim parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Motor fonksiyonların değerlendirildiği açık alan testinde kare değiştirme sayısı açısından PTZ, 40 ve 80 mg/kg melatonin gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($P<0.05$). Araştırmacı hareket olarak tanımlanan, sıçanın arka ayakları üzerine kalkma sayısı ile ilgili olarak PTZ grubunda $P<0.01$ düzeyinde, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin gruplarında ise $P<0.001$ düzeyinde anlamlı bir azalma tespit edildi. Anksiyete belirtisi olarak kabul edilen defakasyon sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Motor koordinasyonun incelendiği Chimney testinde ise kontrol grubu ile PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaç grupları arasında herhangi bir fark olmadığı görüldü. Elde edilen tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, kronik uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin dozlarının PTZ'nin neden olduğu epileptik nöbetleri önlemede etkisiz olduğu, bununla birlikte birinci kuşak antiepileptik ilaç olan sodyum valproat ile ikinci kuşak topiramatin PTZ'nin neden olduğu epileptik nöbetlerin şiddetini azaltmak, latensini arttırmak ve süresini kısaltmak suretiyle antikonvulsan rol oynadıkları görüldü. Diğer taraftan uygulanan tüm etken maddelerin prepubertal sıçanların öğrenme performansında herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadıkları kanaatine varıldı. Motor koordinasyon açısından tüm gruplarda olumsuz bir etkiye rastlanmazken, düşük doz melatonin (20 mg/kg) PTZ uygulamasına bağlı oluşan lokomotor bozulmayı düzelttiği görüldü.

Epileptik nöbetler ile melatonin arasında bir ilişkinin varlığı klinik ve hayvan çalışmalarında bildirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında, melatoninin prokonvulsan

etkili bir hormon olduğu ifade edilirken (40, 41), çok sayıda çalışmada farklı deneysel epilepsi modellerinden (pilokarpin, penisilin, pentilenterazol, siyanid, elektriksel ve amigdalanın tutuşması) elde edilen bulgulara dayanarak melatoninin antikonvulsan etkiye sahip olduğunu ifade edilmiştir. (44, 48, 49, 154, 155, 156). Örneğin, amigdalaları tutuşturulmuş sıçanlarda melatoninin (75 mg/kg veya daha yüksek dozda) nöbet duyarlılığını azalttığı tespit edilmiştir (48). Pilokarpin ile indüklenen epilepsi modelinde melatonin nöbet sayısı ve status epileptikusu azaltarak nöroprotektif bir rol oynadığı bildirilmiştir (50). PTZ uygulamasından (100 mg/kg, s.c.) önce verilen melatonin (80 mg/kg) nöbet latensini ve süresini önemli ölçüde azaltmış ve PTZ'nin neden olduğu mortalite oranını %87.5'den %25'e düşürmüştür (157). Costa-Lotufo ve arkadaşları, akut olmayan subkronik melatonin (10-50 mg/kg, i.p.) tedavisinin sıçanlarda pilokarpinle indüklenen epileptik nöbet latensini arttığını göstermiştir (158). Yıldırım ve Marangoz, sıçanlarda penisilinle indüklenen epileptiform aktivitede akut uygulanan melatoninin antikonvulsan bir etki sergilediğini bildirmektedir. Melatoninin (40 ve 80 µg) intraserebraventriküler uygulanması elektrokortikogram kayıtlarında epileptiform aktivitenin latensini uzatmıştır. Ayrıca tek doz melatonin bir süreliğine spike frekansını önemli miktarda azaltırken, spike amplitüdünde herhangi bir değişime neden olmamıştır (154). Farelerde intravenöz PTZ enjeksiyonu ile oluşturulan epilepsi modelinde akut melatonin uygulaması (40 ve 80 mg/kg) konvulsiyon eşiğini önemli derecede arttırmıştır (159). PTZ ile indüklenen zararlı etkiyi önleyen melatonin (10-40 mg/kg), glutamin ve aspartatı arttırırken, daha yüksek dozlarda (40-160 mg/kg) nitrit kapasitesini hipokampusuda kapsayan birkaç beyin bölgesinde azaltmıştır (157). Erkek gerbiller üzerinde yapılan bir çalışmada, 10 hafta boyunca günlük 25 µg dozda enjekte edilen melatonin, 60 mg/kg PTZ ile oluşturulan nöbetlerin sayı ve şiddetini azaltmıştır. Ancak tek doz melatonin enjeksiyonu (0.1-10 mg/kg, i.p.) PTZ ile oluşturulan nöbet aktivitesini etkilememiştir. Gerbillerde yapılan bu iki çalışmanın sonuçlarına göre antikonvulsan etkisinin sadece melatoninin kronik olarak uygulanması durumunda meydana geldiği bildirilmiştir (49, 160). Ancak bazı çalışmalar, kronik melatonin uygulamasının antikonvulsan etki gösterdiği fakat akut melatoninin böyle bir potansiyelinin olmadığı yönündeki iddiaları desteklememektedir. Örneğin tek doz melatonin enjeksiyonu (50 mg/kg) Swiss farelerde elektrokonvulsif eşığı yükseltmiştir

(46). Ayrıca 10 mg/kg melatonin sıçanlarda kainatın neden olduğu davranışsal ve biyokimyasal bozuklukların yanı sıra oluşan nöron ölümlerini de azaltmıştır (161).

Melatoninin antikonvulsan etkiye sahip olduğunu öne süren çalışmaların yanı sıra prokonvulsan etkili olduğunu bildiren az sayıda da olsa çalışma bulunmaktadır. Örneğin Stewart ve Leung endojen melatoninin sıçanlarda pilokarpin ile oluşturulan nöbet eşiğini düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca gece süresince hipokampal Mel_{1b} reseptör aktivasyonunun hipokampusdeki GABA_A reseptör fonksiyonunu azaltarak sıçanları nöbetlere karşı daha duyarlı hale getirdiği görülmüştür (40). In vitro çalışmalarda melatoninin (1 µmol/l) sıçanda hipokampal kesitlerin CA₁ bölgesindeki epileptiform potansiyellerinin frekansını arttırdığı saptanmıştır (41). Farelerde yapılan bir çalışmada 40 mg/kg üzeri akut melatonin dozlarının PTZ ile oluşturulan klonik nöbet eşiği üzerine antikonvulsan etki sergilediği fakat 10 mg/kg altındaki melatonin dozlarının morfin ile birlikte uygulanması durumunda, morfinin hem antikonvulsif hem de prokonvulsif etkisini nitrik oksit sisteminin dahil olduğu bir mekanizma ile arttırdığı saptanmıştır (159).

Melatoninin epilepsi üzerindeki etkisini konu edinen klinik çalışmalarda da birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmacılardan bir kısmı melatoninin prokonvulsan (162, 163) diğer bir kısmı ise antikonvulsan (53, 164, 165) etki sergilediğini ileri sürmüştür. Sheldon, nöbetleri olan 6 çocuktan birinde günlük melatonin (5 mg, yatma zamanında) kullanımından birkaç gün sonra nöbet sıklığının arttığını bildirmiştir (163). Fauteck ve arkadaşları ise tek doz 5-10 mg melatoninin çocuklarda epileptik nöbet sayısını azalttığını gözlemlemişlerdir (164). Melatoninin kullanılan antiepileptik ilaçların etkilerini arttırdığı da bildirilmiştir. İlaça dirençli nöbet görülen altı çocuk 3 aylık dönemde klasik antiepileptik ilaçların eşliğinde oral melatonin (3 mg/gün, yatmadan 30 dakika önce) ile tedavi edilmiştir. Tedavi süresince özellikle geceleri nöbet aktivitesinde önemli iyileşmenin gerçekleştiği belirtilmiştir (165).

Sunulan çalışmada melatoninin epilepsiye olan etkisini araştırmak amacıyla PTZ ile oluşturulan tutuşma modeli kullanıldı. Melatonin doz grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında nöbet şiddeti, myoklonik nöbet latensi, jeneralize tonik-klonik nöbet latensi ve tonik-klonik nöbetlerin süresi açısından önemli bir farklılık görülmezken,

topiramat ve sodyum valproatın etkin şekilde PTZ'nin neden olduğu nöbetleri azalttığı tespit edildi. Elde edilen bulgular literatür ile karşılaştırıldığında erkek gerbillere 10 hafta süreyle uygulanan kronik melatonin (25 µg) PTZ (60 mg/kg) ile oluşturulan nöbetlere karşı oluşturduğu antikonvulsan etkinin sunulan çalışma tarafından desteklenmediği görülecektir (160). Yine 100 mg/kg PTZ'nin subkutan enjeksiyonundan önce verilen 80 mg/kg melatonin nöbet latensi, süresi ve mortalite oranı üzerindeki olumlu etkisini sunulan çalışma bulguları doğrulamamaktadır. Diğer taraftan elde edilen bulgular melatoninin prokonvulsan bir hormon olabileceği yönündeki deneysel çalışmaları da desteklememektedir (40, 41, 159). Sunulan çalışma bulgularına göre PTZ enjeksiyonundan 90 dakika önce oral olarak uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg melatoninin PTZ'nin neden olduğu epileptik nöbetler üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

Epilepsi ile bilişsel fonksiyon bozuklukları arasındaki yakın ilişki uzun yıllardır araştırma konusu olmuştur. Epilepsi hastalarında bilişsel ve davranışsal problemler sıklıkla görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar epilepsi hastası çocukların %50'sinde öğrenme güçlüğü ve davranışsal problemlerin geliştiğini göstermiştir (5). Epilepsinin oluşturduğu bilişsel problemlere kullanılan antiepileptik ilaçların da katkısının olduğu bilinmektedir (166). Terapötik dozlardaki antiepileptik ilaçların hafızayı olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (26, 11). Ayrıca yüksek doz ve çoklu antiepileptik ilaç kullanımının da bilişsel fonksiyon bozukluklarını arttırdığı saptanmıştır (11). Bilişsel fonksiyon bozuklukları özellikle barbitürat ve benzodiazepin kullanımında sık, karbamazepin ve valproik asit kullanımında ise daha seyrek görülmektedir (168). Fenobarbital kullanımının çocuklarda dikkat ve hafıza güçlüğüne yol açtığı, ilacın kesilmesinin ardından bu olumsuz etkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir (32). Bir yıl süre ile topiramat kullanımının hastaların % 44'ünde bilişsel yan etkilere neden olduğu saptanmıştır (23). Diğer taraftan erişkinlerde yapılan bir çalışmada topiramat kullanımı sonucunda hastaların sadece % 1-5'inde hafıza bozukluğu ve konuşma güçlüğüne kapsayan bilişsel bozukluklar belirlenmiştir (169). Topiramat kullanımının özellikle konsantrasyon bozukluğu (18), zihinsel bulanıklık (19), psikomotor yavaşlama (20), konuşma ve idrak problemleri (21), kısa süreli hafıza (22,24) ve işleyen hafıza hasarı (21,23,25), sözel akıcılıkta zayıflama (24-26), IQ skorunda düşme (23,26,27) gibi yan etkilere neden olduğu klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Topiramatın olumsuz etkilerini

gösteren çalışmaların yanı sıra kognitif fonksiyonlar üzerinde negatif etkisinin olmadığını tespit eden araştırmalar da bulunmaktadır (170, 171). Antiepileptik ilaçların nörofizyolojik fonksiyonları bozabilme potansiyellerine rağmen, nöbet kontrolü üzerindeki olumlu etkilerinin bilişsel fonksiyonların düzelmesine katkı sağlayacağına inanılmaktadır (172). Gabapentin ve topiramat gibi ikinci kuşak antiepileptik ilaçların birinci kuşak antiepileptik ilaçlara göre kognitif fonksiyonlar üzerinde daha az olumsuz etki oluşturacağını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (173, 174). Antiepileptik ilaçların direk veya dolaylı olarak GABAerjik iletiyi arttırmasının insan ve hayvanlarda işleyen hafızayı olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (175). Bunun dışında valproat, karbamazepin ve levetirasetam tedavisinin epilepsi hastalarında nöbet kontrolünün yanında oksidatif stresi arttırdığı, ancak artan oksidatif strese bağlı olarak bilişsel fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir (176). Birçok çalışma valproatın kognitif fonksiyonlar üzerinde daha az olumsuz etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (27, 177, 178). Bununla birlikte tüm antiepileptik ilaçlar birlikte değerlendirildiğinde, gerek klinik gerekse deneysel çalışmalar özellikle yüksek beyin fonksiyonlarından olan öğrenme ve hafıza işlemlerinde bozulmaya yol açabilecek ciddi yan etkilerden söz etmektedir (179, 180, 181, 182). Özellikle gelişme çağındaki çocuklarda bu tür yan etkilerin daha önemli olduğu reddedilemez bir gerçektir. Antiepileptik ilaçların beyin gelişimi üzerinde olumsuz etkileri yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (183, 184, 185). Örneğin bir yılı geçen topiramat tedavisi çocukların sözel öğrenme ve hafıza testi ve dijital sembol testi performanslarında önemli derecede bozulmaya yol açmıştır (176). Yaşları 5-15 arasında değişen epilepsi hastası çocuklarda karbamazepin tedavisi bilişsel fonksiyonlarda ciddi bozulmalara yol açmıştır (186).

Birçok fizyolojik sürece etkisi olan melatonin öğrenme ve hafıza süreçleriyle ilişkisi de araştırma konusu olmuştur. Davranışsal süreçlere bakıldığında melatonin bağlanma bölgeleri ile beyinde hafızanın olduğu bölümler arasında bir uyum bulunmaktadır (187, 188). Sıçanlarda aktif ve pasif sakınma davranışının öğrenilmesinde melatoninin katkısı olduğu gösterilmiştir (189, 190). Melatoninin tanıma zamanını azalttığı ve kısa süreli hafızayı kolaylaştırdığı bildirilmiştir (191). Sıçanlarda pinealektomi işleminin Morris su tankı ile yapılan deneylerde spasyal hafızayı bozduğu tespit edilmiştir (192). Melatoninin hafıza üzerine doğrudan veya dolaylı etkisi olabilir. Bazı çalışmalar doğrudan ilişkisiyle ilgili kanıtlar sunmaktadır.

Örneğin, Baydaş ve ekibi yaptıkları çalışmalar neticesinde melatoninin öğrenme hafıza süreçlerinde gerçekleşen sinaptik bağlantıların gelişiminde rol oynadığını öne sürmüşlerdir (193). Bir başka çalışmada melatoninin hipokampusdaki nöronal plastisiteyi etkilediği bildirilmiştir (194). Melatonin antioksidan özelliğe sahiptir. Bundan dolayı oksidatif stresin oluşturacağı hasarı önleyip öğrenme ve hafıza bozukluklarına karşı dolaylı olarak olumlu etkide bulunabileceği ileri sürülmüştür (195).

PTZ ile tutuşturulan sıçanlarda kronik melatonin ve antiepileptik ilaçların öğrenme üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla pasif sakınma ve sekiz kollu ışınal labirent testleri yapıldı. Her iki testte de deney grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi. Sonuçlar kronik melatonin uygulamasının mevcut deney dizaynında öğrenme üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin bulunmadığını göstermiştir. Antiepileptik ilaç gruplarından elde edilen bulgular, topiramat ve sodyum valproatın prepubertal sıçanların öğrenme fonksiyonları üzerine herhangi bir olumsuz etkilerinin olmadığını ortaya koymuştur. Sunulan çalışmadan elde edilen bulgular melatonin, topiramat ve sodyum valproatın kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilerinin bulunmadığını bildiren çalışmalarla uyumludur (196, 177, 197). Sunulan çalışmadaki mevcut deney dizaynı ile prepubertal sıçanlar PTZ ile kimyasal olarak tutuşturularak epileptik nöbetler başlatılmıştır. Uygulanan 400 mg/kg sodyum valproat ve 120 mg/kg topiramat bu nöbetlere karşı oldukça etkili olmuştur. Fakat 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin dozları böyle antikonvulsan bir etki sergilememiştir. Bununla birlikte sadece PTZ uygulanan grupta her iki öğrenme testinde de olumsuz bir etkinin ortaya çıkmaması prepubertal dönemi incelemeyi amaçlayan mevcut deney dizaynının bir kısıtlaması gibi görülmektedir. PTZ grubunda öğrenme sürecinde herhangi bir bozukluğun oluşmaması melatonin dozları ve antiepileptik ilaçların etkilerini tam anlamıyla değerlendirmemize imkan vermemiştir.

Sunulan çalışmada PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların motor fonksiyonlar üzerindeki etkilerini incelemek için açık alan ve chimney testleri kullanılmıştır. Melatoninin lokomotor aktivite ve duygu durumu üzerinde de etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (198). Özellikle melatoninin nükleus akumbense direk enjeksiyonu motor aktiviteyi azaltmış ve antidepresanlar tarafından bu etki tersine çevrilmiştir (199).

Karataş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pinealektomi yapılmış sıçanlar kontrol grubuyla karşılaştırılmış, kontrol grubundaki hayvanlarının açık alan testinde daha aktif olduğu gözlemlenmiştir (192). Sunulan çalışmada yapılan açık alan test verileri incelendiğinde kare değiştirme sayısı açısından kontrol grubuna göre PTZ, 40 ve 80 mg/kg melatonin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bulgulara göre PTZ ile oluşturulan nöbetlerin lokomotor aktiviteyi azalttığı 20 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramet uygulamasının PTZ'ye bağlı lokomotor aktivitedeki azalmayı önlediği fakat 40 ve 80 mg/kg melatoninin lokomotor aktivitedeki azalmayı geri çevirmekte etkisiz olduğu görülmüştür. Açık alan testinde değerlendirilen diğer iki parametre sıçanların araştırmacı hareket ve defekasyon sayılarıdır. Araştırmacı hareket sayısındaki azalma ve defekasyondaki artış hayvanlarda emosyonel aktivitede artış olarak değerlendirilmektedir (200). Bu iki parametreden defekasyon sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark oluşmazken, araştırmacı hareket sayısında PTZ ve melatonin tüm doz gruplarında bir azalma görülmüştür. Bulgular Erdoğan ve arkadaşlarının PTZ ile yaptıkları çalışmadan elde ettikleri verileri desteklemektedir (201). Motor koordinasyonun incelendiği Chimney testinde ise gruplar arasında önemli bir farklılığa rastlanmamıştır. Sunulan çalışmada topiramatin Chimney testinde herhangi bir olumsuz etki sergilememesi Jarogniew'in bulgularıyla uyumlu görülmektedir. Maksimal elektroşok modelinde gabapentin ve topiramatin etkinliklerini inceleyen çalışmada topiramatin Chimney test performansını etkilemediği bildirilmiştir (202). Melatonin etkisinin incelenmesi bakımından ise bu yöntem ilk defa kullanılmıştır. Üç farklı (20, 40 ve 80 mg/kg) melatonin dozunun genç sıçanların motor koordinasyonu üzerinde herhangi bir olumlu etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Sunulan çalışma bulgularına göre PTZ ile nöbet oluşturulan prepubertal sıçanlarda 21 gün süreyle uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg melatoninin nöbetleri önlemede herhangi bir olumlu katkısının olmadığı, bununla birlikte melatonin gruplarıyla karşılaştırmak için pozitif kontrol grubu olarak dizayn ettiğimiz antiepileptik ilaçların PTZ'ye bağlı nöbetleri etkili biçimde azalttığı saptanmıştır.
2. Öğrenme testleri açısından PTZ grubu da dahil hiçbir grupta performans kaybının olmaması, 21 gün süreyle PTZ uygulamasından kaynaklanan bir çalışma dizaynına bağlı kısıtlama olarak kabul edilmiştir.
3. Çalışmada prepubertal dönem hedeflendiği için 21 günlük sıçanlara 21 gün süreyle uygulanan PTZ'nin daha uzun süre verilerek herhangi bir kognitif performans kaybının olup-olmadığı incelenmesi mümkün görünmemektedir.
4. Fakat prepubertal dönem kısıtlaması olmaksızın ileride gerçekleştirilebilecek bir çalışmada uzun süreli PTZ maruziyetine bağlı kognitif değişimlere melatonin etkisini incelemek bizlere daha detaylı bilgiler verecektir.
5. Sonuç olarak, 21 gün süreyle uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin PTZ'nin neden olduğu nöbetlere karşı etkisiz olduğu fakat sodyum valproat ve topiramatin nöbetlerde ciddi bir azalma sağladığı görülmüştür.
6. Diğer taraftan 21 gün süreyle uygulanan PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların hiçbirisi öğrenme performansı üzerine olumsuz bir etki sergilememiştir.
7. Melatoninin epileptik nöbetlere bağlı kognitif değişimler üzerindeki etkisini yeterince anlayabilmek için, farklı yaş gruplarındaki deney hayvanlarında oluşturulacak daha uzun süreli nöbet modelleri kullanılarak yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA (1996). Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc* 71: 570-575.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1991). The prevalence of epilepsy in Rochester Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 32: 429-445.
3. Roberts E (1994). GABA-related phenomena, models of nervous system function, and seizures. *Ann Neurol* 16: 77-89.
4. Jefferys JG (1990). Basic mechanisms of focal epilepsies. *Exp Physiol* 75: 127-162.
5. Besag F, O'Neill C, Ross E (1999). A comparison between children with epilepsy in an inner-city region and those within a specialist centre, using measures of educational difficulty, behavioral problems and quality of life. *Epilepsia* 40: 243-247.
6. Tandon OP, Duhan P (2000). Event related evoked potential responses in epileptic patients. *Indian J Physiol Pharmacol* 44: 461-466.
7. Triantafyllou NI, Zalonis I, Kokotis P, Anthracopoulos M, Siafakas (1992). Cognition in epilepsy: a multichannel event related potential (P300) study. *Acta Neurol Scand* 86: 462-465.
8. Dickmen S, Matthews CG, Harley JP (1975). The effect of early versus late onset of major motor epilepsy upon cognitive intellectual function. *Epilepsia* 16: 73-81.
9. Bourgeois BFD, Prence AL, Palkes HS (1983). Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol* 14: 438-444.
10. Meador KJ (2005). Cognitive effects of epilepsy and of antiepileptic medications. In: *The Treatment of Epilepsy*, Wyllie E, ed. Baltimore: Williams & Wilkins.
11. Trimble MR (1988). Anticonvulsant drugs and cognitive function: review of the literature. *Epilepsia* 28: 37-45.
12. Lagae L (2006). Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy. *Seizure* 15: 235-241.

13. Manni R, Ratti MT, Perruca E, Galimberti CA, Tartara A (1993). A multiparametric investigation of daytime sleepiness and psychomotor functions in patients treated with phenobarbital and sodium valproate-a comparative controlled study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86: 322–328.
14. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ (1988). Concentration–effect relationships with carbamazepine and its epoxide on psychomotor and cognitive function in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 51: 929–933.
15. Aikiä M, Kälviäinen R, Sivenius J, Halonen T, Riekkinen PJ (1992). Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res* 11: 199–203.
16. Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad L (2006). Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy. *Epilepsia* 47: 2038–2045.
17. Hessen E, Lossius MI, Gjerstad L (2009). Antiepileptic monotherapy significantly impairs normative scores on common tests of executive functions. *Acta Neurol Scand* 119: 194–198.
18. Froscher W, Schier KR, Hoffmann M, Meyer A, May TW, Rambeck B, Rösche J (2005). Topiramate: a prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. *Epileptic Disord* 7: 237–248.
19. Coppola G, Caliendo G, Veggiotti P, Romeo A, Tortorella G, De Marco P, Pascotto A (2002). Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox–Gastaut syndrome: an Italian multicentric study. *Epilepsy Res* 51: 147–153.
20. Tatum WO, French JA, Faught E, Morris GL, Liporace J, Kanner A, Goff SL, Winters L, Fix A (2001). Post-marketing antiepileptic drug survey. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 42: 1134–1140.

21. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, Rademacher M, Elger CE, Helmstaedter C (2005). Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 6: 373–381.
22. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, Chadwick D, Cooper P, Doelman J (2000). A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 41: 1167–1178.
23. Lee HW, Jung DK, Suh CK, Kwon SH, Park SP (2006). Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav* 8: 736–741.
24. Gomer B, Wagner K, Frings L, Saar J, Carius A, Härle M (2007). The influence of antiepileptic drugs on cognition: a comparison of levetiracetam with topiramate. *Epilepsy Behav* 10: 486–494.
25. Jung JY, Cho JW, Joo EY, Kim SH, Choi KM, Chin J (2010). Cognitive effects of topiramate revealed by standardised low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) of event related potentials. *Clin Neurophysiol* 121: 1494–1501.
26. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Sander JWAS (2000). Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 636–641.
27. Sun W, Wang Y, Wang W, Wu X (2008). Attention changes in epilepsy patients following 3-month topiramate or valproate treatment revealed by event-related potential. *Int J Psychophysiol* 68: 235–241.
28. Beghi E (2004) Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 3: 618–621.
29. Berlant J, Van Kammen DP (2002). Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 63: 15–20.
30. Bootsma HPR, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D (2008). Longterm effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: a head-to-head comparison. *Seizure* 17: 19–26.

31. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C (2003). Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 54: 171–178.
32. Riva D, Devoti M (1996). Discontinuation of phenobarbital in children: Effects on neurocognitive behaviour. *Pediatr Neurol* 14: 36–40.
33. Forsythe I, Butler R, Berg I, McGuire R (1991). Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 33: 524–534.
34. Krafft K, Lyon DO, Poling A (1982). Effects of phenytoin on Schedule-controlled performance of rats. *Psychopharmacology* 78: 93-95.
35. Mikati MA, Holmes GL, Chronopoulos A, Hyde P, Thurber S, Gatt A, Liu Z, Werner S, Stafstrom CE (1994). Phenobarbital modifies seizure-related brain injury in the developing brain. *Ann Neurol* 36: 425-433.
36. Vorhees CV (1987). Teratogenicity and developmental toxicity of valproic acid in rats. *Teratology* 35: 195-202.
37. Claustrat B, Brun J, Chazot G (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9: 11–24.
38. Chowdhury I, Sengupta A, Maitra SK (2008). Melatonin: Fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. *Indian J Biochem Biophys* 45: 289–304.
39. Moezi L, Shafaroodi H, Hojati A, Dehpour AR (2011). The interaction of melatonin and agmatine on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice. *Epilepsy Behav* 22: 200-206.
40. Stewart LS, Leung LS (2005). Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. *Epilepsia* 46: 473–480.
41. Musshoff U, Speckmann EJ (2003). Diurnal actions of melatonin on epileptic activity in hippocampal slices of rats. *Life Sci* 73: 2603–2610.
42. Wan Q, Man HY, Liu F (1999). Differential modulation of GABAA receptor function by Mel1a and Mel1b receptors. *Nat Neurosci* 2: 401–403.

43. Albertson TE, Peterson SL, Stark LG (1981). The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats. *Neuropharmacology* 20: 61–66.
44. Yamamoto H, Tang HW (1996). Antagonistic effect of melatonin against cyanide-induced seizures and acute lethality in mice. *Toxicol Lett* 87: 19–24.
45. Lapin IP, Mirzaev SM, Ryzon IV (1998). Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA, and pentilenotetrazole in mice. *J Pineal Res* 24: 215–217.
46. Borowicz KK, Kaminski R, Gasior M (1999). Influence of melatonin upon the protective action of conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice. *Eur Neuropharmacol* 9: 185–190.
47. Yıldırım M, Marangoz C (2006). Anticonvulsant effects of melatonin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Res* 1099: 183–188.
48. Mevissen M, Ebert U (1998). Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats. *Neurosci Lett* 257: 13–16.
49. Champney TH, Hanneman WH, Legare ME (1996). Acute and chronic effects of melatonin as an anticonvulsant in male gerbils. *J Pineal Res* 20: 79–83.
50. De Lima E, Soares JM Jr, del Carmen SGY (2005). Effects of pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats. *Brain Res* 1043: 24–31.
51. Turgut M, Uyanıkgil Y, Ateş U (2006). Pinealectomy stimulates and exogenous melatonin inhibits harmful effects of epileptiform activity during pregnancy in the hippocampus of newborn rats: an immunohistochemical study. *Childs Nerv Syst* 22: 481–488.
52. Rudeen PK, Philo RC, Symmes SK (1980). Antiepileptic effects of melatonin in the pinealectomized mongolian gerbil. *Epilepsia* 21: 149–154.
53. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Reiter RJ, Sánchez-Forte M, Moreno-Madrid F, Rufo-Campos M, Molina-Font JA, Acuña-Castroviejo D (1997). Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant

- therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *J Pineal Res* 23: 97-105.
54. Kwan P, Brodie M (2000). Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 9: 464-468.
55. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Macias M, Munoz AH, Molina AC, Arauzo M, Montes R (1995). Cell protective role of melatonin in the brain. *J Pineal Res* 19: 57-63.
56. Wan Q, Man HY, Liu F, Braunton J, Niznik HB, Pang SF, Brown GM, Wang YT (1999). Differential modulation of GABAA receptor function by Mel1a and Mel1b reseptor. *Nat Neurosci* 2: 401-403.
57. Kalat JW (1998). *Biological psychology*. Sixth edition. Thomson Publishing, California 93950; 356.
58. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA (2008). *Physiology. Fizyoloji*. 5th ed. Çeviren:Türk Fizyoloji Bilimleri Derneği, Güneş Kitapevi, Ankara 190.
59. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL (2011). *Ganong's Review of Medical Physiology. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 23 th ed. Çeviren: Gökbel H, Nobel tıp Kitabevi, İstanbul 289-300.
60. Winmaier EP, Raff H, Strang KT (2010). *Vander human physiology. Vander insan fizyolojisi*. 10th ed. Çeviren: Demirgören S, İzmir Güven Kitapevi, İzmir, 273.
61. Gasparini L, Govoni S, Battaini F (1998). A Review on the Neurobiological basis of memory. *Arch Geriatr* 6: 225-234.
62. Karaman Y (2000). *Demans*. Birinci baskı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Kayseri; 23-56.
63. Köknel Ö, Özugurlu K, Bahadır GA (1989). *Davranış Bilimleri İstanbul Bayrak Matbaacılık*: 85–96.
64. Griffiths D, Dickinson A, Clayton N (1999). Episodic memory: what can animals remember about their past. *Trends Cogn Sci* 3: 74-80.
65. Heise GA (1984). Behavioral methods for measuring effects of drugs on learning and memory in animals. *Med Res Rev* 4: 535-558.

66. Koçyiğit Ö (2008). Yavru erkek sıçanlarda vitamin E uygulamasının öğrenme üzerine etkisi. Yüksek lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
67. Marinesco S, Carew TJ (2002). Serotonin release evoked by tail nevre stimulationin the CNS of Aplysia: characterization and relationship to heterosynaptic plasticity. J Neurosci 16: 425-35.
68. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000). Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. Principles of Neural Science. Fourth Edition, McGraw-Hill:1247-77.
69. Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER (1983). A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: activity dependent amplification of presynaptic facilitation. Science 219: 400-405.
70. Yiğit R (2001). Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 293-298.
71. Agras WS, Wilson GT (2000). Learning theory In: Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins : 413-25.
72. Guyton AC, Hall JE (2006). Textbook of Medical Physiology. Tıbbi Fizyoloji. 11th ed. Çeviren: Çavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., İstanbul, 714-718.
73. Albright TD, Kandel ER, Posner MI (2000).Cognitive Neuroscience. Curr Opin Neurobiol 10: 612-624.
74. Dere E, Kart Teke E, Huston JP, De Souza Silva MA (2006). The case for episodic memory in animals. Neurosci Biobehav Rev 30: 1206-1224.
75. Kandel ER, Kuppermann I, Iversen S, (2003). Principles of Neural Science. 4th Ed.McGraw-Hill Health Professions Division, Part IX, 62.
76. Yıldırım BD (1998). Davranış Bilimlerine Giriş. Birinci baskı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara; 83–153.
77. Porsolt RD, Martin P, Lenegre A, Fromage S, Drieu K (1990). Effects of an extract of Ginkgo Biloba on ‘Learned Helplessness’ and other models of stres on rodents. Pharmacol Biochem Behav 36: 963-71.

78. Ridley RM, Aitken DM, Barker HF (1989). Learning about rules but about reward is impaired following lesions of the cholinergic projection to the hippocampus. *Brain Res* 502: 306-318.
79. Sutherland RJ, McDonald RJ, Hill CR, Rudy JW (1989). Damage to the hippocampal formation in rats selectively impairs the ability to learn cue relationships. *Behav Neural Biol* 52: 333-356.
80. Kandel ER, Schawetz JH, Jessel TM (1991). Cellular mechanisms of learning and the biological of individuality. *Principles of Neural Science*, third edition, (eds), New York, Elsevier Press: 997-1008.
81. Lømo T (1966). Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiol Scand* 68: 128.
82. Carlson NR (2004). *Physiology of Behavior*. 8th edition. Boston; 410-453.
83. Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S (1992). Effects of intrahippocampal injections of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists and scopolamine on working and reference memory assessed in rats by a three-panel runway task. *J Pharmacol Exp Ther* 263: 943-950.
84. Agnati LF, Franzen O, Ferré S, Leo G, Franco R, Fuxe KJ (2003). Possible role of intramembrane receptor-receptor interactions in memory and learning via formation of long-lived heterometric complexes: focus on motor learning in the basal ganglia. *Neural Transm* 65: 1-28.
85. Barbee JG (1993). Memory, benzodiazepine and anxiety: Integration of theoretical and clinical perspectives. *J Clin Psychiatry* 54: 86-101.
86. Chang BS, Lowenstein DH (2003). Epilepsy. *N Engl J Med* 349: 1257-1266.
87. Goldman WJ (2000). Epileptogenic activity of folic acid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 88: 217-219.
88. Hauser WA (1992). Seizure disorders: the chances with age. *Epilepsia* 33: 6-14.
89. O'Donoghue NV (1994). *Epilepsies of Childhood*. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd :1- 5.

90. Shovon SD (1990). Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet* 336: 93- 96.
91. Yıldırım M (2005). Deneysel epilepside nitrejik ve purinerjik sistemlerin etkileşimi. Doktora tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
92. Bernal B, Altman N, (2003). Evidence-based medicine: neuroimaging of seizures. *Neuroimaging Clin N Am* 13: 211–224.
93. Kandel E, SJ Jessel T (2000). Principles of neural science. New york: Mc Graw- Hill companies, Inc.
94. Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD (1995). Remission of epilepsy. The NGPS. National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 346: 1228.
95. Dreifuss FE, Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F, Seino M, Penry JK (1981). Proposal for the revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22: 489-501.
96. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399.
97. Shneker BF, Fountain NB (2003). Epilepsy. *Dis Mon* 49: 426-478.
98. Willoughby JO (2000). Mechanisms underlying partial (focal, or lesional) epilepsy. *J Clin Neurosci* 7: 291-294.
99. Ross KC, Coleman JR (2000). Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. *Neurosci and Biobehav Rew* 24: 639-653.
100. Baykan B, Gürses C, Gökyigit A (2004). Nöroloji. İkinci basım, Nobel TıpKitabevleri, istanbul; 279-308.
101. Yılmaz M (2008). Ratlarda pentilentetrazol ile oluşturulan epileptik nöbet modelinde topiramatin beyin kalsiyum, Ca^{+2} ATPaz ve NMDA reseptörleri üzerine etkileri. Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta.

102. N Lipartiti M, Franceschini D, Zanoni R, Gusella M, Giusti P, Cagnoli CM, Kharlamov A, Manev H (1996). Neuroprotective effects of melatonin. *Adv Exp Med Biol* 398: 315–321.
103. Jiang M, Lee CL, Smith KL, Swann JW (1998). Spine Loss and Other Persistent Alterations of Hippocampal Pyramidal Cell Dendrites in a Model of Early-Onset Epilepsy. *J Neurosci* 18: 8356-8368.
104. Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, Leite JP (1995). Reactive synaptogenesis and neuron densities for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentata. *J Neurosci* 15: 3990-4004.
105. Heinemann U, Konnerth A, Pumain R, Wadman WJ (1986). Extracellular calcium and potassium concentration changes in chronic epileptic brain tissue. *Adv Neurol* 44: 641-661.
106. Solmaz İ (2005). Guinea-piglerde pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modeli ve melatoninin antiepileptik aktivitesi. Uzmanlık tezi, Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı, Ankara.
107. Başoğlu M (2001). Epilepsiler. Birinci baskı. Akal Ofset, İzmir; 8-50.
108. Erdem A, Karatas A, Kutlu G, Savas A, Serdaroglu A, Bilir E (2002). Epilepsy and surgery. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 19: 1-11.
109. Sander JW (2004). The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice. *Epilepsia* 45: 28-34.
110. Yamatogi Y (2004). Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatric Clin Neurosci* 58: 3-6.
111. Simon Shorvon (2006). Epilepsy. In Warlow C (edt): *Handbook of Treatment in Neurology*. Elsevier, Edinburgh; 29-73.
112. French J (1994). The long-term therapeutic management of epilepsy. *Ann Intern Med* 120: 411-422.
113. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B (2006). ILAE treatment guidelines: evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and

- effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47: 1094-1120.
114. Claustrat B, Brun J, Chazot G (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9: 11–24.
 115. Stefulj J, Hortner M, Ghosh M (2001). Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J Pineal Res* 30: 243–247.
 116. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP (2006). Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol* 38: 313-316.
 117. Bernard M, Guerlotte J, Greve P, Gréchez-Cassiau A, Iuvone MP, Zatz M, Chong NW, Klein DC, Voisin P (1999). Melatonin synthesis pathway: circadian regulation of the genes encoding the key enzymes in the chicken pineal gland and retina. *Reprod Nutr Dev* 39: 325–334.
 118. Pardridge WM, Mietus LJ (1980). Transport of albumin-bound melatonin through the blood-brain barrier. *J Neurochem* 34: 1761–1763.
 119. Reiter RJ (1991). Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 12: 151–180.
 120. Geoffriau M, Brun J, Chazot G, Claustrat B (1998). The physiology and pharmacology of melatonin in humans. *Horm Res* 49: 136–141.
 121. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J (2009). Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 61: 383–410.
 122. Geoffriau M, Claustrat B, Veldhuis J (1999). Estimation of frequently sampled nocturnal melatonin production in humans by deconvolution analysis: evidence for episodic or ultradian secretion. *J Pineal Res* 27: 139–144.
 123. Morin D, Simon N, Depres-Brummer P (1997). Melatonin high affinity binding to alpha-1-acid glycoprotein in human serum. *Pharmacology* 54: 271–275.
 124. Francis PL, Leone AM, Young IM (1987). Gas chromatographic-mass spectrometric assay for 6-hydroxymelatonin sulfate and 6-hydroxymelatonin glucuronide in urine. *Clin Chem* 33: 453–457.

125. Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H (1982). Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 1025–1027.
126. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210: 1267–1269.
127. Claustat B, Brun J, Chazot G (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9: 11-24.
128. Moore RY (1978). The innervation of the mammalian pineal gland. In: Reiter RJ, editor. *The pineal and reproduction*. Karger, Basel; 1–29.
129. Moller M, Baeres FMM (2002). The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res* 309: 139–150.
130. Cagnacci A (1996). Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res* 21: 200–213.
131. Monteleone P, Tortorella A, Borriello R (1997). Suppression of nocturnal plasma melatonin levels by evening administration of sodium valproate in healthy humans. *Biol Psychiatry* 41: 336–341.
132. Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R (1994). Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int* 24: 101-146.
133. Vanecek (1999). Cellular mechanisms of melatonin action. *Phys Rev* 78: 687-692.
134. Dubocovich ML (1988). Pharmacology and function of melatonin receptors. *FASEB J* 2: 2765-2773.
135. Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, Fauchere JL (2000). Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem* 275: 31311–31317.
136. Pintor J, Martin L, Pelaez T, Hoyle CH, Peral A (2001). Involvement of melatonin MT(3) receptors in the regulation of intraocular pressure in rabbits. *Eur J Pharmacol* 416: 251–254.
137. Cardinali D, Pevet P (1998). Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev* 2: 175-190.

138. Reppert SM, Weaver DR, Godson C (1996). Melatonin receptors step in to the light: Cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 17: 100-102.
139. Golombek DA, Cardinali DP (1993). Melatonin accelerates reentrainment after phase advance of the light-dark cycle in syrian hamsters: antagonism by flumazenil. *Chronobiol Int* 10: 435-441.
140. Tan DX, Chen LD, Poegeller B (1993). Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1: 57–60.
141. Reiter RJ, Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX (2008). Melatonin in relation to the “strong” and “weak” versions of the free radical theory of aging. *Adv Med Sci* 53: 119-129.
142. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX (2000). Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 917: 376-386.
143. Reiter RJ, Tan DX, Erren TC, Fuentes-Broto L, Paredes SD (2009). Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integr Cancer Ther* 8: 354-360.
144. Göksel Şener (2010). Karanlığın hormonu: melatonin. *Marmara eczacılık dergisi* 14: 112-120.
145. Maestroni GJM (1995). The immunoendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 19: 149-165.
146. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S, (2002). Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol* 54: 1299-1321.
147. Konturek SJ, Konturek PC, Pawlik T, Sliwowski Z, Ochmański W, Hahn EG (2004). Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. *J Physiol Pharmacol* 2: 5-17.
148. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Bielanski W, Brzozowska I, Stachura J, Hahn EG (1997). The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J Pineal Res* 23: 79-89.

149. Sewerynek E (2002). Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinol Lett* 23: 79-83.
150. Straw RN, Mitchell CL (1967). The effect of pentylenetetrazole on bioelectrical activity recorded from the cat brain. *Arch Int Pharmacodyn* 168: 456-466.
151. Lamberty Y, Klitgaard H (2000). Consequences of pentylenetetrazole kindling on spatial memory and emotional responding in the rat. *Epilepsy Behav* 1: 256-261.
152. Hauser E, Freilinger M, Seidl R, Groh C (1996). Prognosis of childhood epilepsy in newly referred patients. *J Child Neurol* 11: 201-204.
153. Marangoz C (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 14: 147-186.
154. Yıldırım M, Marangoz C (2006). Anticonvulsant effects of melatonin on penicilin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Res* 1099: 183-188.
155. Fenoglio-Simeone K, Mazarati A, Sefidvash-Hockley S, Shin (2009). Anticonvulsant effects of the selective melatonin receptor agonist ramelteon. *Epilepsy Behav* 16: 52-57.
156. Lima E, Cabral FR, Cavaleiro EA (2011). Melatonin administration after pilocarpine-induced status epilepticus: a new way to prevent or attenuate postlesion epilepsy? *Epilepsy Behav* 20: 607-612.
157. Bikjdaouene L, Escames G, León J, Ferrer JMR, Khaldy H, Vives F, Acuña-Castroviejo D (2003). Changes in brain amino acids and nitric oxide after melatonin administration in rats with pentylentetrazole-induced seizures. *J Pineal Res* 35: 54–60.
158. Costa-Lotufo LV, De Fonteles MM, Lim ISP, De Oliveira AA, Nascimento VS, De Bruin VM, Viana GS (2002). Attenuating effects of melatonin on pilocarpine-induced seizures in rats. *Comp Biochem Physiol C* 131: 521–529.
159. Yahyavi-Firouz-Abadi N, Tahsili-Fahadan P, Riazi K, Ghahremani MH, Dehpour AR (2007). Melatonin enhances the anticonvulsant and proconvulsant effects of morphine in mice: Role for nitric oxide signaling pathway. *Epilepsy Res* 75: 138–144.

160. Champney TH, Champney JA (1992). Novel anticonvulsant action of chronic melatonin in gerbils. *Neuroreport* 3: 1152-1154.
161. Giusti P, Gusella M, Lipartiti M (1996). Melatonin protects primary cultures of cerebellar granule neurons from kainate but not from N-methyl-D-aspartate excitotoxicity. *Exp Neurol* 131: 39-46.
162. Sandyk R, Tsagas N, Anninos PA (1992). Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. *Int J Neurosci* 63: 125-135.
163. Sheldon SH (1998). Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *The Lancet* 351:1254.
164. Fauteck J, Schmidt H, Lerchi A, Kurlemann G, Wittkowski W (1999). Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept* 8: 105-110.
165. Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G (2001). Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia* 42: 1208-1210.
166. Reynold EH (2005). Phenobarbital for epilepsy: much is still to be learnt. *BMJ* 330:846.
167. Devinsky O, Leppik I, Willmore LJ, Pellock JM, Dean C, Gates J, Ramsay RE (1995). Safety of intravenous valproate. *Ann Neurol* 38: 670-674.
168. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Miller IW (1996). Polypharmacy in bipolar I disorder. *Psychopharmacol Bull* 32: 579-587.
169. Ramsar RE, Uthman B, Pryor FM, Rowan AJ, Bainbridge J, Spitz M, Sirven JJ, Frederick TE (2008). Topiramate in older patients with partial-onset seizures: a pilot double-blind, dose-comparison study. *Epilepsia* 49: 1180-1185.
170. Perez- Alvarez F, Timoneda-Gallart C, Baus- Rosell J (2006). Topiramate and epilepsy in the light of Das-Naglieri cognitive assessment system. *Rev Neurol* 42: 3-7.

171. Nowakowska E, Kus K, Czubak A, Jedrzejewska J (2009). Memory improving and antidepressant effects of topiramate in rats. *Arzneimittelforschung* 59: 487–492.
172. Martins de lima MN, Presti-torres J, Dornelles A, Bromberg E, Schroder N (2007). Differential effects of low and high doses of topiramate on consolidation and retrieval of novel object recognition memory in rats. *Epilepsy Behav* 10: 32-37.
173. Beghi E (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 3: 618-621.
174. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Herherington H, Pan J, Sinclair K (1999). Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 52: 321-327.
175. Shannon HE, Love PL (2004). Effects of antiepileptic drugs on working memory as assessed by spatial alternation performance in rats. *Epilepsy Behav* 5: 857-865.
176. Brandl U, Kurlemann G, Neubauer B, Rettig K, Schäuble B, Schreiner A (2010). Seizure and cognitive outcomes in children and adolescent with epilepsy treated with topiramate. *Neuropediatrics* 41: 113-120.
177. Donati F, Gobbi G, Campistol J, Rapatz G, Daehler M, Sturm Y, Aldenkamp AP, Oxcarbazepine Cognitive Study Group (2007). The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. *Seizure* 16: 670–679.
178. McKee PJW, Blacklaw J, Butler E, Gillham RA, Brodie MJ (1992). Variability and clinical relevance of the interaction between sodium valproate and carbamazepine in epileptic patients. *Epilepsy Res* 11: 193–198.
179. Wesnes KA, Edgar C, Dean ADP, Wroe SJ (2009). The cognitive and psychomotor effects of remacemide and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 14: 522–528.
180. Shehata GA, Bateh A, Hamed SA, Rageh TA, Elsorogy YB (2009). Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus

- valproate) in adult males with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 5: 527–553.
181. Tzitiridou M, Panou T, Ramantani G, Kambas A, Spyroglou K, Panteliadis C (2005). Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav* 7: 458–467.
 182. Venault P, Chapouthier G, De Carvalho LP, Simiand J, Morre M, Dodd RH, Rossier J (1986). Benzodiazepine impairs and beta-carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature* 321: 864–866.
 183. Glier C, Dzietko M, Bittigau P, Jarosz B, Korobowicz E, Ikonomidou C. (2004). Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol* 187: 403–409.
 184. Manthey D, Asimiadou S, Stefovská V, Kaindl AM, Fassbender J, Ikonomidou C (2005). Sulthiame but not levetiracetam exerts neurotoxic effect in the developing rat brain. *Exp Neurol* 193: 497–503.
 185. Katz I, Kim J, Gale K, Kondratyev A (2007). Effects of lamotrigine alone and in combination with MK-801, phenobarbital, or phenytoin on cell death in the neonatal rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 322: 494–500.
 186. Kang HC, Eun BL, Wu LC, Ku MH, Kim JS, Wook KD, Soo LJ, Young CK, Ho CB, Sook SE, Chae PJ, Lim K, Hye HE, Ho SD, Dong KH (2007). The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 48: 1716–1723.
 187. Cardinalli DP, Vacas MI, Boyer EE (1979). Specific binding of melatonin in bovine brain. *Endocrinology* 105: 437–441.
 188. Weaver DR, Rivkees SA, Reppert SM (1989). Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography. *J Neurosci* 9: 2581–2590.
 189. Kovács GL, Gajari I, Telegdy G, Lissak K (1974). Effects of melatonin and pinealectomy on avoidance and exploratory activity in the rat. *Physiol Behav* 13: 349–55.

190. Martini L (1971). Behavioral effects of pineal principles. In: Wolstenholme GEW. The pineal gland. Livingston Edinburgh; 368–372.
191. Argyriou A, Prast H, Philippu A (1998). Melatonin facilitates short-term memory. *Eur J Pharmacol* 349: 159–162.
192. Karakas A, Coskun H, Kaya A (2011). The effects of pinealectomy, melatonin injections and implants on the spatial memory performance of male Wistar rats. *Biol Rhythm Res* 68: 45-49.
193. Baydas G, Nedzvetsky VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Demchenko HM, Reiter RJ (2002). A novel role for melatonin: regulation of the expression of cell adhesion molecules in the hippocampus, cortex and cerebellum. *Neurosci Lett* 326: 109–112.
194. El-Sherif Y, Tesoriero J, Hogan MV, Wieraszko A (2003). Melatonin regulates neuronal plasticity in the hippocampus. *J Neurosci Res* 72: 454–460.
195. Tuzcu M, Baydas G (2006). Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Eur J Pharmacol* 537: 106–110.
196. Mohamed K, Appleton R, Rosenbloom L (2000). Efficacy and tolerability of topiramate in childhood and adolescent epilepsy: a clinical experience. *Seizure* 9: 137–141.
197. Cao XJ, Wang M, Chen WH, Zhu DM, She JQ, Ruan DY (2009). Effects of chronic administration of melatonin on spatial learning ability and long- term potentiation in lead-exposed and control rats. *Biomed Environ Sci* 22: 70-75.
198. Krause DN, Dubocovich ML (1990). Regulatory sites in the melatonin system of mammals. *Trends Neurosci* 13: 464-470.
199. Gaffori O, Van Ree JM (1985). Serotonin and antidepressant drugs antagonize melatonin-induced behavioral changes after injection into the nucleus accumbens of rats. *Neuropharmacol* 24: 237-244.
200. Mechan A, Moran P, Elliot J, Young A, Joseph M, Green A (2002). A study of the effect a single neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "ecstasy") on the subsequent

long-term behavior of rats in the plus maze and open field.
Psychopharmacology 159: 167-175.

201. Erdoğan F, Küçük A, Gölgeci A, Liman N, Sağgöz H (2007). Ratlarda pentilentetrazol ile oluşturulan kindling Davranış ve emosyonel öğrenme üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Epilepsi 13: 66-72.
202. Luszczyk JJ, Antkiewicz-Michaluk L, Raszewski G, Czuczvara SJ (2010). Interactions of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline with lamotrigine, oxcarbazepine, pregabalin, and topiramate in the mouse maximal electroshock-induced seizure model: A type I isobolographic analysis. Epilepsy Res 89: 207–219.
203. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B (2006). ILAE treatment guidelines: evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 47: 1094-1120.

EKLER

Ek 1 Etik Kurul Onayı

**T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI**



**KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ**

Çalışmasının Adı : “Sıçanlarda Epileptik Nöbetlerin Neden Olduğu Kognitif Değişimlere Melatoninin Etkisi” Çalışmacılar : Doç.Dr.Mehmet YILDIRIM, Arş.Gör.Metehan AKÇA Anabilim Dalı : Fiziyoloji ABD.			
Etik Kurul Dosya No 2011/42	Etik Kurul Toplantı Tarihi 17.01.2012	Etik Kurul Toplantı No 2012/03	Etik Kurul Karar No 2
Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu’nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN’ın başkanlığında “Sıçanlarda Epileptik Nöbetlerin Neden Olduğu Kognitif Değişimlere Melatoninin Etkisi” başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (17.01.2012) Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı			

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik/Pasaport No :61060605764
Soyadı, Adı :AKÇA, Metehan
Uyruğu :Türk
Doğum tarihi ve yeri :28.05.1988- Fatih
Medeni hali : Bekar
Telefon :0536 944 3998
E-Posta :m_akca57@hotmail.com
Yazışma adresi :Kalkınma mah. 114 nolu sokak no:4/1
Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi- Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı	-
Lisan	Karadeniz Teknik Üniversitesi- Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2009
Lise	Bahçelievler Lisesi	2005

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Araştırma Görevlisi	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2012-...

YABANCI DİL : İngilizce

YAYINLAR

1. Abidin I, Yıldırım M, Aydın-Abidin S, Kalay E, Cansu A, Akca M, Mittman T (2011). Penicillin induced epileptiform activity and EEG spectrum analysis of BDNF heterozygous mice: An in vivo electrophysiological study. Brain Res Bull 86: 159- 164.
2. Aydın-Abidin S, Yıldırım M, Abidin I, Akca M, Cansu A (2011). Comparison of focally induced epileptiform activities in C57BL/6 and BALB/c mice by using in vivo EEG recording. Neurosci Lett 504: 165-169.

BİLDİRİLER

1. Abidin İ, Yıldırım M, Aydın-Abidin S, Kalay E, Cansu A, Akça M, Eysel UT, Mittmann T. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) heterozigot fare korteksinde GABAerjik salınım özellikleri ve EEG analizi. 10. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi. Özet Kitabı, (S 26) , İstanbul Üniversitesi, 9-12 Nisan 2011/İstanbul.
2. Yıldırım M, Abidin İ, Canpolat S, Aydın-Abidin S, Akça M, Cansu A. Sıçanlarda epileptiform aktivite üzerine pinealektomi ve ekzojen melatoninin etkisi. 10. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi. Özet Kitabı, (S 26) , İstanbul Üniversitesi, 9-12 Nisan 2011/İstanbul.
3. Gunduz A, Aydın M, Yıldırım M, Türkmen S, Türedi S, Akca M, Cansu A. Is grayanotoxin directly responsible for mad honey poisoning-associated seizures? 6. Mediterranean emergency medicine congress. 12.09.2011/Greece
4. Akca M, Yıldırım M. Effect of pinealectomy and exogenous melatonin on passive avoidance learning in rats. Turkish-FEPS Physiology Congress. 05.09.2011/İstanbul
5. Gündüz A, Karagöz U, Türkmen S, Yıldırım, Akça M, Türedi S, Durmuş İ. Deli bal

zehirlenmelerinde, grayonotoksinin kardiovasküler ve solunum sistemlerine etkileri. 7. Türkiye acil tıp kongresi TATKON 2011. 13.10.2011/ Trabzon

6. Er K, Yıldırım M, Taşdemir T, Akça M, Abidin İ. Epileptiform aktivite oluşturulmuş ratlarda dişin elektrik stimülasyonunun olası etkileri. Türk Endodonti Derneği 11. Uluslararası Kongresi. 27-28 Nisan 2012/ İstanbul.

ÖZET

SIÇANLARDA EPİLEPTİK NÖBETLERİN NEDEN OLDUĞU KOGNİTİF DEĞİŞİMLERE MELATONİNİN ETKİSİ

Epilepsi hastalarında bilişsel fonksiyon bozuklukları sıklıkla görülmektedir. Nöbet kontrolü sağlamak amacıyla kullanılan antiepileptik ilaçların da bilişsel bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Bu tip fonksiyon bozukluklarının özellikle beyin gelişimi tamamlanmamış yaş grupları açısından önemli olduğu bilinmektedir. Pineal bezden salınan melatoninin birçok fizyolojik sürecin yanı sıra epilepsi ile de bağlantısının olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Sunulan çalışmada prepubertal Sprague Dawley sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan epileptik nöbetlere ve epilepsi süreciyle bağlantılı öğrenme ve motor fonksiyonlara melatoninin etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada gün aşırı PTZ enjeksiyonu (45 mg/kg) yapılan sıçanlara 21 gün süreyle üç farklı melatonin dozu (20, 40 ve 80 mg/kg), 400 mg/kg sodyum valproat ve 120 mg/kg topiramet günlük oral gavaj ile uygulandı. Kronik uygulama süresinde PTZ enjeksiyonları sonrasında nöbet gelişimi izlendi ve kaydedildi. Melatonin ve antiepileptik ilaç sonrası öğrenme ve motor fonksiyonları incelemek için hayvanlara pasif sakınma, sekiz kollu ışımsal labirent, açık alan ve Chimney testleri uygulandı.

Elde edilen bulgulara göre melatonin prepubertal dönemdeki erkek sıçanlarda PTZ ile oluşturulan epileptik nöbetleri önlemediği, bunun yanında kullanılan antiepileptik ilaçların nöbetleri etkili biçimde kontrol altına aldığı saptandı. Öğrenme testleri açısından PTZ grubu da dahil melatonin ve antiepileptik ilaç uygulanan grupların hiçbirinde fonksiyon kaybı görülmedi. Bununla birlikte sadece PTZ uygulanan grupta ve yüksek doz melatonin gruplarında lokomotor aktivitede istatistiksel açıdan anlamlı bir azalmanın olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, 21 gün süreyle uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin prepubertal dönemdeki sıçanlarda PTZ'nin neden olduğu nöbetler ve öğrenme fonksiyonu üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin bulunmadığı, fakat düşük doz melatonin (20 mg/kg) lokomotor aktivitedeki bozulmayı düzelttiği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Deneysel epilepsi, Melatonin, Pentilentetrazol, Öğrenme, Antiepileptik ilaçlar

SUMMARY

EFFECT OF MELATONIN ON COGNITIVE CHANGES CAUSED BY EPILEPTIC SEIZURES IN RATS

Cognitive function impairments are common among epilepsy patients. It was also reported that these cognitive function impairments are also caused by antiepileptic drugs, which are used to control epileptic seizures. These types of impairments are serious especially for the children with incomplete brain development. Previous clinical and experimental studies already proved that melatonin secreted from pineal gland is also related to epilepsy as well as other many physiological process. In this research, the effect of melatonin on epileptic seizures induced by pentilentetrazol (PTZ) and the learning and motor functions associated to epilepsy in prepubertal Sprague Dawley rats was studied. Three different dosages of melatonin (20, 40 ve 80 mg/kg), 400 mg/kg sodium valproate and 120 mg/kg topiramate were orally applied to PTZ injected rats every other day during the time-course of 21 days. Seizures after PTZ injections were observed and recorded during the chronic treatment. Passive avoidance, radial arm maze, open field and Chimney tests were used to observe learning and motor functions after melatonin and antiepileptic drug application.

According to results, it is detected that melatonin did not prevent seizure induced by PTZ and antiepileptic drugs provided protective effect for this seizures. Melatonin and antiepileptic drug treated groups, including PTZ treated rats, did not show any impairment on cognitive functions in learning tests. On the other hand, statistically significant decrease of locomotor activity was observed in PTZ and high dose melatonin treated groups.

In conclusion, the application of 20, 40 and 80 mg/kg melatonin for 21 days on prepubertal rats did not cause any negative effect on seizure induced by PTZ and learning function. However, low dose melatonin (20 mg/kg) application meliorated the disruption of locomotor activity.

Key Words: Experimental epilepsy, Melatonin, Pentilentetrazole, Learning, Antiepileptic drugs

3.GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi toplumun yaklaşık % 1'ini etkileyen nörolojik bir hastalıktır (1). Nedenleri arasında, beyin travmaları, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, beyinle ilgili damar hastalıkları, beyin tümörleri, dejeneratif MSS hastalıkları ve febril konvulsiyon gibi durumlar yer almaktadır (1,2). Neden her ne olursa olsun, hasarın özellikle yüksek metabolik hıza sahip GABAerjik nöronları etkilediği ve bu hücrelerin kaybına yol açtığı, böylece nöronal dengenin eksitasyon yönünde bozularak epileptik nöbetlere yatkınlığın geliştiği ifade edilmiştir (3).

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbet bir grup nöronun aşırı senkronizasyonu sonucu gelişen kontrolsüz nöronal deşarj durumudur. Epileptik nöbetlere yol açabilecek durumlar arasında, nöronal membranların kanal yapılarındaki değişimler, eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın artışı veya inhibitör gama amino butirik asit (GABA) azalmasına yol açabilecek nörotransmitter sentez bozuklukları yer almaktadır. Epileptik nöronlarda paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS) denilen potansiyel değişimler meydana gelmektedir. PDS'nin neden olduğu yüksek frekanslı impulslar nöronlar arasında yayılarak epileptik aktiviteye neden olmaktadır (4).

Epilepsi, hastaların bilişsel fonksiyonlarını etkilemektedir. Epileptik nöbetler ile öğrenme ve hafıza bozuklukları arasındaki yakın ilişki, klinik açıdan oldukça önemli olması nedeniyle deneysel çalışmalarda üzerinde durulan bir araştırma konusu olmuştur. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular epileptik nöbet görülen çocukların yaklaşık %50'sinde öğrenme güçlüğü ve davranışsal problemlerin geliştiğini ortaya koymuştur (5). Bilişsel fonksiyon bozuklukları, mental yavaşlama ve zihinsel odaklanma güçlüğü sık görülen problemler arasında yer almaktadır (6). Bilişsel fonksiyonlar, epileptik nöbetlerin sıklığı, süresi, şiddeti, nöbet tipi ve kullanılan antiepileptik ilaçlar gibi değişik parametrelerden etkilenmektedir (7). Epileptik nöbet görülen kişilerde yaş ile bilişsel hasar arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Örneğin 5 yaşından daha küçük epilepsi hastalarında daha belirgin bilişsel hasar görüldüğü bildirilmiştir (8). Diğer taraftan epileptik nöbetin tipi de oluşacak hasarla yakından ilişkilidir. Kompleks parsiyel nöbetlerde daha çok hafıza problemleri görülürken,

semptomatik epilepsilerde ortaya çıkan hasar, idiyopatik epilepsi durumlarında daha belirgin hale gelmektedir (9).

Epilepsi hastalarında bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek diğer bir önemli faktör ise kullanılan antiepileptik ilaçlar ve bunların kullanım süreleridir. Antiepileptik ilaçlar, postsinaptik inhibisyonu artırarak veya nöronal ağın senkronizasyonunu değiştirerek membran uyarılabilirliğini azaltırlar. Nöronal uyarılabilirlikteki azalmanın ortak yan etkileri motor ve psikomotor hızda yavaşlama, dikkatte zayıflama ve hafızada hafif bozulma olarak sıralanabilir (10). Özellikle çoklu ilaç kullanan veya serum antiepileptik seviyesi yüksek olan hastalarda antiepileptik ilaçların hafıza üzerine olumsuz etki gösterdiği bildirilmiştir (11). Klinik tecrübelerle göre, epilepsili çocuklardan birçoğunun hafif öğrenmeden mental retardasyona kadar değişebilen farklı problemlere maruz kaldıkları bilinmektedir (12). Bu problemlere epilepsili yetişkinlerde de rastlanıyor olmakla birlikte epilepsinin gelişen bilişsel süreç üzerindeki etkisinin çok daha önemli olduğu bir gerçektir (12).

Sedasyon, bilişsel fonksiyon bozuklukları ve depresif ruh hali antiepileptiklerin dozla ilişkili önemli yan etkilerinden birkaçıdır. Bu yan etkiler benzodiazepinler ve barbitüratlarda daha yoğun görülürken, karbamazepin ve valproatta daha az ortaya çıkmaktadır (11). Manni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, fenobarbital kullanan epilepsi hastalarının kontrol grubuna kıyasla dikkat eksikliği yaşadıkları bildirilmiştir (13). Karbamazepin kullanımının bilişsel ve psikomotor yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir (14). Aikia ve arkadaşları, parsiyel nöbet görülen yetişkinlerde karbamazepin kullanımının konuşma akıcılığında zayıflamaya yol açtığını saptamıştır (15). Karbamazepin veya sodyum valproat ile monoterapik tedavi uygulanan epilepsi hastalarında ilaç kullanımı kesildikten sonra, zaman baskısı altında gerçekleştirilen ve kompleks bilişsel performans gerektiren testlerde hastaların elde ettiği skorlarda yükselme görülmüştür. Ancak daha basit ve dikkat isteyen testlerde ise benzer bir düzelme tespit edilmemiştir (16,17). Epilepsi tedavisinde kullanılan topiramatin da bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri saptanmıştır. Bu yan etkiler arasında konsantrasyon bozukluğu (18), bilişsel sersemlik (19), psikomotor yavaşlama (20), konuşma ve idrak problemleri (21), kısa süreli hafıza ve işleyen hafıza hasarı (22-25), sözel akıcılıkta zayıflama (24-26), IQ'da (intelligence quotient- zeka katsayısı) ve

düşünme hızında azalma (23,24,26,27,30) yer almaktadır. Bununla birlikte topiramate tedavisi kesildiğinde bu problemlerin düzeldiği bildirilmiştir (31). Fenobarbital kullanılan epilepsili çocuklarda dikkat ve hafıza eksikliği saptandığı, ilacın kesilmesi durumunda ise bu olumsuz etkilerin ortadan kalktığı tespit etmiştir (32). Forsythe ve meslektaşları ise karbamazepin ile tedavi edilen çocukların hafıza testlerinde negatif performans sergilediklerini bildirmiştir (33). Antiepileptik ilaçların yan etkileri hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar vasıtasıyla da gösterilmiştir. Perinatal dönemde fenobarbitale maruziyet, sıçanlarda çeşitli mekansal (spasyal) öğrenme görevlerinde performans düşüklüğüne neden olmuştur (34,35). Bir diğer çalışmada, sıçanlara subteratojenik dozlarda uygulanan valproik asit mikroensefali ve davranış değişikliklerine yol açmıştır (36). Sıçanlarda gebeliğin birinci ve üçüncü trimesterlerinde topiramate uygulaması yavrularda beyin gelişimi ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkiler sergilemiştir (33).

Melatonin pineal bezden salgılanan bir nörohormondur. (37,38). Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, oksidatif stresin azaltılması, eşeysel olgunluğa erişme ve diğer birçok fizyolojik sürece katılan melatonin, epilepsi gibi fizyopatolojik süreçlerle de yakından ilişkilidir (39). Melatoninin epilepsiyle ilişkisini konu edinen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bir kısmı melatoninin prokonvulsan özelliğe sahip olduğunu ileri sürmektedir. Örneğin bir çalışmada, endojen melatoninin sıçanlarda nöbet eşiğini düşürebileceği ileri sürülmüştür (40). Spesifik Mel_{1b} reseptör antagonisti 4-fenil-2-propionamittetralinin intrahipokampal enjeksiyonu karanlık periyotta pilokarpin ile indüklenen nöbetlerin başlangıcını ertelemiş, fakat aydınlık dönemde herhangi bir etki göstermemiştir. Mel_{1a} ve Mel_{1b} reseptör antagonisti luzindol ise 4-fenil-2-propionamittetralin kadar olmasa da nöbet latensini arttırmıştır (40). Diğer bir çalışmada fizyolojik konsantrasyona yakın bir değer olan 10 nM/l düzeyinde melatonin uygulandığında, bikukulin veya Mg⁺² ile hipokampal kesitlerde oluşturulan epileptiform aktivite üzerinde olumlu etki gözlenememiştir. Farmakolojik konsantrasyonda (1µmol/l) ise gün boyunca yapılan deneylerde epileptiform aktivite frekansında bir artış saptanmıştır (41). Diğer taraftan literatürde melatoninin antikonvulsan bir hormon olduğunu ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır. Melatoninin kendi nöronal reseptörleri aracılığıyla GABA iletimini kolaylaştırarak antikonvulsan etki gösterdiği ifade edilmektedir (42,43). Melatoninin antikonvulsan potansiyeli çeşitli laboratuvar

hayvanlarında ve farklı konvulsif tetikleyiciler (pentilentetrazol (PTZ), penisilin, kainat, L-sistein, glutamat, N-metil-D-aspartat (NMDA), maksimal elektroşok ve amigdalanın tutuşturulması) vasıtasıyla gerçekleştirilen deneysel modellerde gösterilmiştir (43-47). Mevissen ve Ebert (1998) sıçanlarda amigdalanın tutuşturulmasıyla oluşturulan deneysel modelde, nöbet indüklenmesindeki duyarlılığın melatonin ile düşürüldüğünü göstermiştir (48). Gerbillerde kronik melatonin uygulaması, PTZ ile oluşturulan nöbetlerin sayısını ve şiddetini azaltmıştır (49). Pinealektomi ise epileptogenez sürecini kolaylaştırmış ve hipokampal nörogenez ve yenidoğanda epileptik nöbetlerin neden olduğu nöronal olgunlaşmadaki zaafiyeti arttırmıştır (50,51). Aksine ekzojen melatonin uygulaması pinealektomi ile indüklenen nöbetleri tersine çevirmiştir (52). Klinik bir çalışmada melatonin çocuklardaki ilaca dirençli nöbetleri önleyebileceği bildirilmiştir (53). Literatürde melatoninin prokonvulsan bir hormon olduğunu ileri süren klinik ve deneysel çalışmalar bulunmasına rağmen araştırmaların büyük bir çoğunluğu melatoninin endojen bir antikonvulsan olduğunu ileri sürmektedir.

Epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3'ünde nöbetler mevcut ilaçlar ile kontrol altına alınamamaktadır (54). Nöbet kontrolünde etkin olan ilaçların ise epileptik nöbetlerde de karşılaşılan öğrenme ve hafıza problemlerine yol açıyor olmaları araştırmacıları daha güvenli antiepileptik ilaç arayışına sevk etmiştir. Melatonin MSS üzerinde önemli düzenleyici rollere sahip bir hormondur. Hücre membranındaki kendi reseptörlerini etkilemek suretiyle nöronların elektriksel aktivitesini ayarlamakta ve inhibitör GABA nörotransmitter işlevini kolaylaştırmaktadır (55,56). Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar ve klinik bulgular, melatoninin antikonvulsan potansiyele sahip bir hormon olabileceğine yönelik güçlü kanıtlar sunmaktadır. Epileptik nöbetlerin ve epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçların neden olduğu bilişsel fonksiyon kayıplarının önlenmesine yönelik güvenli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve mevcut antiepileptik ilaçlara alternatif olabilecek yeni ilaç arayışları sürmektedir. Literatürde PTZ ile epileptik nöbet oluşturulmuş prepubertal sıçanların kognitif ve lokomotor performanslarına melatoninin etkisini konu edinen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Sunulan yüksek lisans tezinde kimyasal tutuşma modeliyle nöbet oluşturulmuş prepubertal sıçanların öğrenme performanslarına, kronik olarak uygulanan melatonin etkilerinin pasif sakınma ve ışınsal labirent testleri kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca tez çalışmaları kapsamında melatonin lokomotor aktivite

zerindeki etkileri de açık alan ve chimney testleri kullanılarak sodyum valproat ve topiramatin etkinlikleriyle karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. Öğrenme ve Hafıza

İnsanlar ve hayvanlar yaşadıkları deneyimlerin neticesinde davranışlarını değiştirirler (57). Davranış değişikliklerinin temelinde sinir sisteminde gelişen modifikasyonlar vardır. Bu modifikasyonları oluşturma yeteneği sinir sisteminin yüksek fonksiyonlarından bir tanesidir (58). Öğrenme ve hafıza hayvanlara, özellikle insanlara has bir özelliktir. Kişiye hareket ve davranışlarını deneyimlerine göre değiştirebilme yeteneği kazandırır (59). En basit anlamda öğrenme, tecrübeler neticesinde bilgi elde edilmesidir. Hafıza ise öğrenilmiş bilginin kısmen kalıcı olarak depolanmış şeklidir (60). Bu iki fonksiyon birbirleriyle yakından ilişkilidir ve birlikte ele alınmalıdır. Yapılan deneysel çalışmalar öğrenme ve hafızanın tek bir basamakta gerçekleşmediğini, birçok yapı ve mekanizmanın bu süreçlere katıldığını göstermiştir (61).

Öğrenme ve hafıza süreçlerinin gerçekleştirilmesinde üç temel aşama vardır. Öğrenme aşağıda verilen bu aşamaların bir bütünleşme sürecidir (62).

- 1) Öğrenmenin kazanılması (belleğe alma)
 - a) Kodlama
 - b) İlişkilendirme
- 2) Öğrenilen bilginin saklanması (depolama)
 - a) Kalıcı hale getirme
 - b) Yeniden yapılandırma
- 3) Öğrenilen bilginin geri çağırılması (hatırlama)
 - a) Tarama
 - b) Geri çağırma

4.1.1. Öğrenme ve Tipleri

Öğrenme sadece bilgi edinme süreci değil, bedensel becerilerin kazanılması, bazı şeylerden hoşlanma-hoşlanmama süreci, toplumsal tutum ve değerleri kazanma gibi çeşitli bedensel, duygusal, düşünsel ve sosyal davranışlarda oluşan kazanılmış değişikliklerin tümüdür (63). Öğrenme, sinir sistemine gelen giriş sinyallerinin burada kimyasal, elektriksel ve yapısal bazı değişiklikler oluşturmaktır. Beyinde daha önceden sinirsel etkinlik ile oluşmuş sinaptik iletimin değişmesiyle gerçekleşir. Kolaylaştırılmış

bu yollara bellek izleri denir. Bellek izleri uyarının (bir söz, bilgi, ses, veya duygu-durum olabilir) öğrenilmesinde son derece önemlidir çünkü, bu izler uyarının tekrarlama durumunda daha kolay etkinleştirilecektir (64).

Öğrenme üç başlık altında sınıflandırılabilir:

- 1) Çağrışımsız (Nonasosiyatif) Öğrenme
 - a) Alışma (Habitüasyon)
 - b) Duyarlılaştırma (Sensitizasyon)
- 2) Çağrışimli (Asosiyatif) Öğrenme
 - a) Klasik Şartlanma (Şartlı refleks)
 - b) Aletli (Operan) Şartlanma
- 3) Refleks Öğrenme

4.1.1.1. Çağrışımsız (Nonasosiyatif) Öğrenme

Nonasosiyatif öğrenmede, öğrenilen bilgi ve diğer uyarıcılar arasında belirli bir ilişki yoktur. Tek uyarı ile ilgili bilgi edinilen öğrenme çeşididir (65). Alışma ve duyarlılaştırma olmak üzere iki tipi bulunur.

- a) **Alışma (Habitüasyon):** Tekrarlayan ve beyinin dikkatini çekmeyen uyarılara karşı gelişen bir öğrenme türüdür (64). Günlük hayatımızda çevremizde bize ulaşan sayısız uyarı duysal reseptörlerimiz tarafından algılanır ve beyne iletilir. Beynin gelen uyarıların hepsini algılayıp bellek olarak kaydetmesi halinde insanın bellek kapasitesi kısa zamanda dolacaktır. Bu nedenle beyin, önemsemediği uyarılara karşı cevap geliştirmeme yeteneği kazanmıştır. İlk defa uygulanan bir uyarı canlı için yeni bir bilgidir ve ilgili bölgelerde bir reaksiyona sebep olur (59). Ancak bu uyarının tekrarlama meydana gelecek elektriksel reaksiyonun gitgide azalmasını sağlayacaktır (66). En sonunda kişi bu uyarının hiç farkında olmaz. Bu olaya habitüasyon veya alışma denir. Alışma, sinaptik yolların inhibisyonu sonucu oluşur. Sinaptik yolların inhibisyonu nörotransmitterlerle dolu veziküllerin salınımında oldukça önemli role sahip olan Ca^{+2} iyonlarının hücre içine girişleri ve kalsiyum kanal aktivitesinin azalmasından kaynaklanır (64).

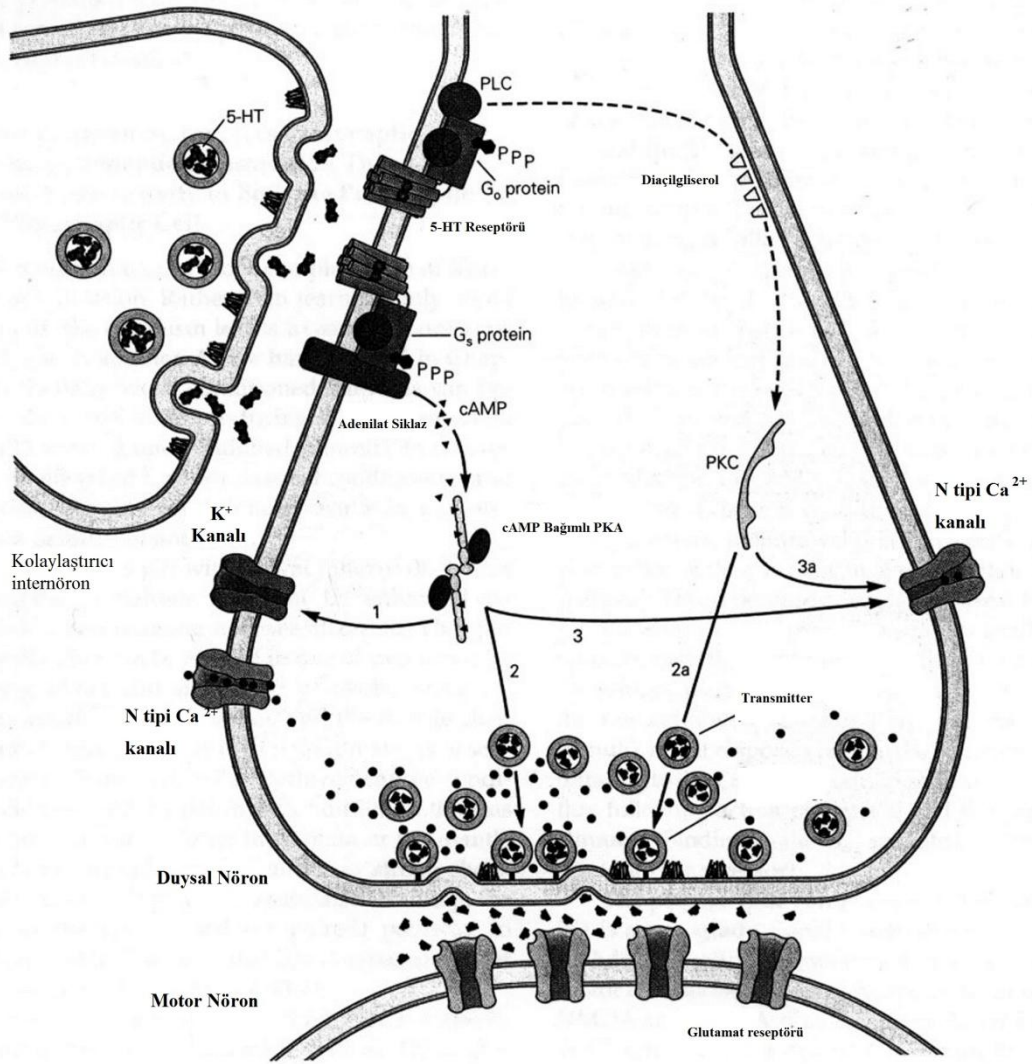
b) **Duyarlılaşma (Sensitizasyon):** Nonasosiyatif öğrenmenin diğeri bir tipidir ve alışmanın tersidir. Gelen uyarıya ödöl veya ağırlı uyarın eşlik ediyorsa, kişi bu uyarının tekrarlaması durumunda bir sonraki cevabını daha kuvvetli verecektir. Bu konuyla ilgili ilk bilgiler bir deniz salyangozu olan *Aplysia*’da yapılan deneylerden elde edilmiştir. Uyarın, duysal liflerin sonlandığı akson ucunda serotonin transmitterini salgılayan bir başka lifi de aktive ederek presinaptik kolaylaştırma sağlar. Uyarana karşı elektriksel cevap artmış olur ve öğrenme kolaylaşır (67) (Şekil 1) .

4.1.1.2. Çağrışımli (Asosiyatif) Öğrenme

Bir uyarana başka bir uyarının sabit zamansal bir ilişki içerisinde eşlik etmesi durumunda meydana gelen öğrenme tipidir. Klasik şartlanma ve aletli şartlanma olarak iki farklı türü vardır (68).

a) **Klasik Şartlanma (Şartlı Refleks):**

Duyarlılaşma çok daha karmaşıktır. Şartlı uyarın (tek başına bir cevaba neden olmayan), şartsız uyarın ile belirli bir zaman ilişkisine bağılı olarak eşlendirilir. İki uyarının tekrarlı verilmesi, bir süre sonra yanıt oluşturmayan uyarının tek başına bir cevap oluşturmamasına neden olur. Klasik şartlanmada şartlı uyarın ve şartsız uyarın arasındaki zamanlama önemlidir. Şartlı uyarın, şartsız uyarından yaklaşık 0.5 saniye önce gelmelidir (69). Klasik şartlanma ile öğrenme oluşumu ilk olarak Ivan Pavlov’un köpekler üzerinde yaptığı çalışmalarda açıklanmıştır. Pavlov ağız salyası artışının sadece besinin ağza alındığında değil, aynı zamanda besin görüldüğünde ve hatta besin getiren kişinin ayak sesleri duyulduğunda bile gerçekleştiğini gözlemlemiş. Daha sonra şartlı uyarın olarak bir zil kullanmıştır. Zil tek başına çalındığında köpekte bir değışiklik olmamıştır. Ancak zil çalındıktan bir süre sonra köpeğe et verilmesi ağız salyasının artışına neden olmuştur. Zil ve et verilmesi birbiri ardına tekrarlandıktan bir süre sonra tek başına zil sesi köpekte salya artışına neden olmuştur. Böylece köpek zil sesinin ardından et verileceğini öğrenmiştir (70).



Şekil 1: Aplysia salyangozunda keşfedilen sensitizasyon mekanizması. Üç hafta kadar sürebilen hafıza oluşumunu gösteren bu şekilde iki sinaptik sonlanma vardır. Duysal sonlanma, duysal girdi ile uyarılacak olan nöronda sonlanırken, kolaylaştırıcı sonlanma presinaptik bir sonlanmadır ve duysal nöronla sinaps yapar. Kolaylaştırıcı sonlanma uyarılmaksızın, duysal sonlanma tekrar tekrar uyarılırsa başlangıçta güçlü bir sinyal iletimi oluşur. Aynı şiddetteki uyarılma devam ettikçe sinyal iletiminde giderek azalır ve sonunda durur. Buna habitüasyon denir. Tersine kolaylaştırıcı nöronun etkin olması postsinaptik nöronda cevabın daha da güçlü ve hızlı hale gelmesini sağlayacaktır (68).

b) Aletli (Operan) Şartlanma

Asosiyatif öğrenmenin diğer tipidir. Beyindeki ödül ve ceza merkezlerinin uyarılması neticesinde oluşturulan öğrenmedir. Klasik şartlanmada iki uyarın birbiriyle eşlenip öğrenme sağlanır. Aletli şartlanmada ise uyarının neticesi öğrenilir. Yani bir davranış sonucunda kişi veya hayvana hoşuna gidecek bir besin veya ödül verilirse, bu pozitif pekiştirici unsur sağlar ve hareket daha sık tekrarlanarak, öğrenme sağlanır

(68,71). Tersine davranış bir ceza ile sonuçlanırsa, kişi bu davranışı yapmaması gerektiğini öğrenir ve bundan uzak durur (70).

4.1.1.3. Refleks Öğrenme

Zeka ile ilişkili daha üst merkezlerin karışmadığı sadece fiziksel beceri geliştirilen öğrenme tipidir (72).

4.1.2. Hafıza ve Tipleri

Öğrenme süreci sonucunda nöronlara yüklenen bilginin geri çağrılabilmesi hatırlama eylemini oluşturur. Hafıza hem öğrenme (bilgilerin yüklenmesi) hem de hatırlama (depodan bilginin çıkarılması) süreçlerini kapsar. Hayatın sürdürülebilmesi ve yaşamın kalitesi için hafıza son derece önem taşımaktadır. Hayvanlarda tehlikeli olan unsurların öğrenilmesi ve hafızada tutulması hayatta kalmaları için gereklidir. İnsanlarda ise bilişsel fonksiyonların daha gelişmiş ve üstün olduğu dikkate alınırsa yaşam kalitesi için olmazsa olmaz olduğu gözden kaçmayacaktır. Günümüzde teknoloji ve bilimin gelişimi ve ulaştığı nokta insanların yüksek bilişsel yeteneklerinden kaynaklanmaktadır.

Hafıza, öğrenme sürecinin hemen sonrasında başlar, dakikalarca hatta yıllarca zihinde korunur. Bunun için nöronlar arasında elektriksel ve kimyasal değişimler ve yeni nöronlar arası bağlantılar oluşur (69).

Hafıza farklı kriterlere göre sınıflandırılabilir:

- Depolanan Bilginin Türüne Göre Hafıza (Deklaratif, Prosedürel)
- İçeriğine Göre Hafıza (Episodik, Semantik)
- Süresine Göre Hafıza (Kısa-Orta-Uzun Süreli) (61).

4.1.2.1. Depolanan Bilginin Türüne Göre Hafıza

Uzun süreli hafıza depolanan bilginin türüne göre kendi içinde deklaratif ve prosedürel olarak sınıflandırılır (59).

Deklaratif (Eksplisit) Hafıza: Olaylar ve gerçeklerin bilinçli hatırlanmasını sağlayan hafızadır. Günlük yaşantı sırasında karşılaştığımız durumlar için ani geliştirmemiz

gereken düşünce ve davranışlarımızı belirlememize yardımcı olur. Sorulan bir olayla ilgili ayrıntıların anlatılmasını, tanıdığımız bir kişi ile telefonda konuşurken o kişiyi tanımamızı sağlar. Bu bellek tipi çok esnek olup çoklu alanlar ve bilgi parçalarının ilişkisini içerir. Medial temporal lop bu hafızanın fonksiyonlarında görev alır (73).

Prosedürel (İmplicit) Hafıza: Klasik şartlanma ile öğrenilen bilgi, beceri ve alışkanlıklar gibi bilinçsiz yapılan davranışlarımızı yönetir (59).

4.1.2.2. İçeriğine Göre Hafıza

Hafıza olayların ve kişisel tecrübelerin depolandığı **episodik hafıza** ve gerçekliklerin depolandığı **semantik hafıza** olarak ikiye ayrılır. Episodik hafıza spasyal ve temporal bilgileri gerektirir (74). Dün ne yediğini hatırlayan kişi veya mezuniyet törenini hatırlayan öğrenci episodik hafızasını kullanmaktadır (75). Semantik hafıza ise kitabi bilgiler gibi genel gerçekleri bilmemizi sağlayan hafıza türüdür. Objektif bilgiyi depolamak için kullanılır. Episodik hafıza hasarı varsa semantik bilgi elde edilebilir. Ancak episodik hafıza semantik bilgi olmaksızın oluşamaz (64).

4.1.2.3. Süresine Göre Hafıza

Kısa Süreli Hafıza: Süresi saniyeler ile dakikalar arasında değişen, bilginin kısa süreli muhafaza edilmesini sağlayan, işletim belleği olarak da bilenen hafıza tipidir. Çalışma mekanizmasının yansıyan devreler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (72). Nöronlar arasındaki kolaylaştırma kısa süreli hafızanın oluşumuna katılmaktadır (76). Bilgi kısa süreli hafızaya alındıktan sonra önemsiz kabul edilirse unutulur. Fakat bilgi ile ilgili uyarılar tekrarlar ve korunmaya karar verilirse, uzun süreli bellekteki bilgilerle ilişkilendirilerek kaydedilir (77).

Orta Süreli Hafıza: Bu hafıza türünün süresi dakikalar ile haftalar arasında değişir. Bilgi tekrar edilerek hatırlanmazsa zamanla kaybedilir veya işlenerek uzun süreli hafıza formuna da dönüştürülebilir. Orta süreli hafızada bilgiler ayrıntılar yerine genellemeler ile kodlanır (69). Yapılan araştırmalar orta süreli hafızanın oluşumuna presinaptik veya postsinaptik membranlardaki fiziksel ve kimyasal değişimlerin neden olduğunu göstermiştir (72). Meydana gelen değişiklikler, uyarının iletildiği lifin akson ucunda oluşacak bir presinaptik sinapstır. Uyarın geldiğinde zamanla kaybolmak yerine,

salınan transmitter miktarını arttırarak daha güçlü cevabın oluşmasına neden olur. Bilgilerin hafızaya alınabilmesi için gerekli olan süre 30 dakika ile üç saat arasında değişmektedir (70).

Uzun Süreli Hafıza: Uzun süreli hafızaya alınan bilginin unutulması zordur. Hatta bir darbe veya kaza sonucu gerçekleşen bazı hafıza kayıplarında (retrograd amnezi) dahi uzun süreli hafızaya alınan bilgiler muhafaza edilir (61). Uzun süreli hafızanın oluşumu yapısal değişikliklerin neticesinde gerçekleşir ve bu değişiklikler sayesinde sinyal iletimi güçlenir veya zayıflar. Deneysel çalışmalar presinaptik nöronlarda transkripsiyonu engelleyen blokerler kullanıldığında uzun süreli hafıza için gerekli yapısal değişikliklerin oluşamayacağı ve hafızanın gerçekleşmeyeceğini göstermiştir (72). Uzun süreli hafızanın kısa süreli hafızadan bir diğer farkı beyinde depolandıkları yerlerin farklı oluşudur. Kısa süreli hafıza daha ziyade hipokampusda depolanırken, uzun süreli hafızanın depo yeri kortektir (59).

Meydana gelen yapısal değişiklikler şunlardır:

- Transmitter salınımını arttırmak amacıyla veziküllerin salgılandığı bölgeler arttırılır,
- Veziküllerin sayıları arttırılır,
- Presinaptik sonlanma sayısı arttırılır,
- Dentritler daha fazla sinyal alabilecek şekilde değişim gösterirler (72).

4.1.3. Öğrenme ve Hafızanın Fizyolojisi

Öğrenme, sinir sisteminin uygun değişimleri oluşturması ve plastisite gelişimiyle gerçekleşir. Meydana gelecek değişimler, anatomik bağlantılar, elektrofizyolojik deşarj kalıpları, protein sentezi ve transmitter salınım mekanizmaları veya ikincil haberci sistemlerini kapsamaktadır. Değişimler neticesinde sinyaller güçlendirilir veya inhibe edilir. Uzun süreli potansiyasyon (Long Term Potentiation: LTP) ve uzun süreli depresyon (Long Term Depression: LTD) bu aktivitelerin oluşmasındaki elektrofizyolojik mekanizmalardır (70).

İnsan ve hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, öğrenmenin gerçekleşmesinde hipokampusun oldukça önemli rol üstlendiğini göstermiştir (78-80). Hipokampusun,

uyaranlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde görev aldığı kabul edilmektedir (78,79).

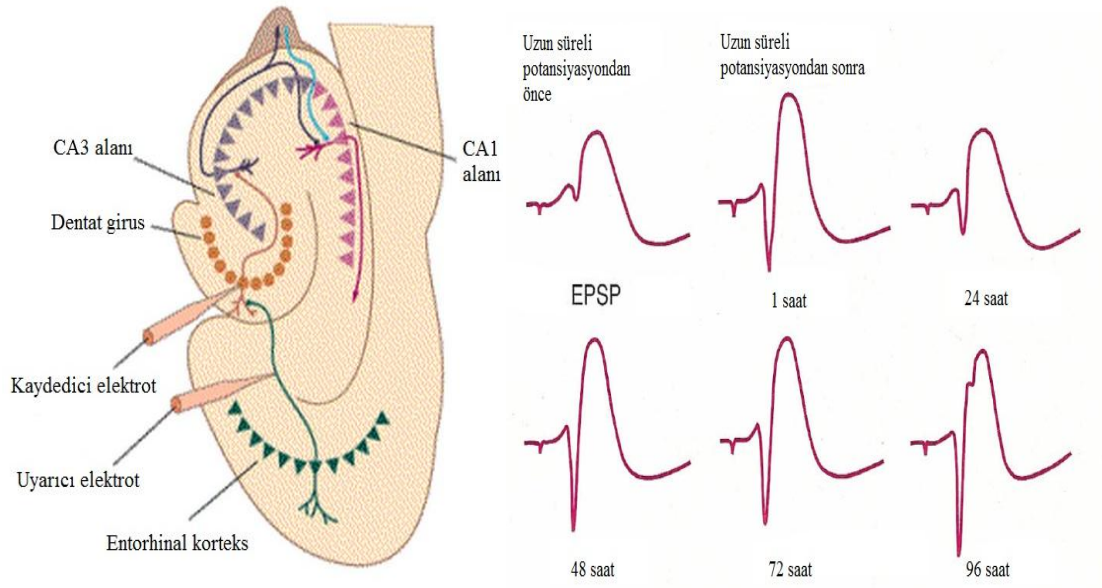
Uzun süreli hafızanın oluşumunda LTP oldukça önemlidir. Hipokampal yapılar arasındaki elektriksel döngü öğrenme için önemli olan uzun dönem sinaptik değişimlere yol açar. Entorhinal korteksten dentat girusa giden aksonların yoğun uyarılması, postsinaptik nöronlarda eksitator postsinaptik potansiyellerin büyüklüğünde uzun süreli bir artışa sebep olur. 1966 yılında Lomo tarafından keşfedilen bu artış uzun süreli potansiyasyon olarak adlandırılmıştır (81).

Hipokampal formasyon temporal lopta yer alan limbik sistemin özel bir bölgesidir. Bu yapı subikular kompleks, dentat girus ve hipokampusun kendisini içerir. Hipokampal formasyonun neokorteks ile arasındaki temel giriş ve çıkış sinyalleri entorhinal korteks aracılığıyla kanalize edilir. Entorhinal kortekste nöronlar gelen bilgiyi perforant yol olarak bilinen akson bağı ile dentat girusun granül hücrelerine aktarır. Bu nöronlar daha sonra hipokampusun CA₃ bölgesine aksonlarını gönderir. CA₃ bölgesinde piramidal hücrelerle sinaps yaparlar. Bu sinapslar hipokampal formasyonda iki yerde görülen LTP'den biridir. Diğer LTP ise CA₃ piramidal nöronların Schaffer kollateralleri ve CA₁ piramidal nöronların asosiyatif kollateralleri arasında oluşmaktadır. Bu iki yoldaki transmitterler L-glutamat ve aspartattır (82) (şekil 2).

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri LTP oluşumunda oldukça öneme sahiptir (83). Bir glutamat reseptörü olan NMDA etkinleştirildiğinde sinaptik geçiş, LTP ve LTD gibi farklı elektrofizyolojik süreçlere neden olur (84). NMDA reseptörleri hücre içi kalsiyum miktarının artışına yol açarak başta protein fosforilasyonu olmak üzere birçok yapısal değişime neden olur (85). NMDA antagonistlerinin kullanıldığı çalışmalarda görülen öğrenme bozuklukları, glutamatın NMDA reseptörleri aracılığıyla öğrenme sürecinde önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir (83).

4.2. Epilepsi

Epilepsi bilinen en eski nörolojik problemlerden birisidir. Milattan önce 2000'li yıllardan kalan Antik Yunan yazıtlarında bu hastalıktan bahsedilmektedir. Hastalığın adı Latince'deki "epilēpsía" teriminden gelmektedir (86).



Şekil 2: LTP'nin keşfedildiği deney düzeneği. Araştırmacılar uyarıcı elektrotları perforant yola yerleştirirken, kayıt elektrotlarını ise dentat girusda granül hücrelerinin yakınlıklarına yerleştirmişlerdir. Perforant yol üzerinden tek bir uyarı verilip dentat girusda oluşan EPSP (eksitator postsinaptik potansiyel) kaydedilir. LTP oluşturmak amacıyla birkaç saniye içerisinde 100 ardışık uyarı verilir. LTP oluşturulduğunun kanıtı olarak çeşitli zaman aralıklarında tek uyarı verilir ve oluşan cevabın genliği ilk uygulanan tek uyarının cevabı ile karşılaştırılır. LTP oluşturma amaçlı uygulanan uyarılar sonrasındaki cevap daha büyük olacaktır. Yani sinaps güçlenmiş olur. Hebb kuralı olarak bilinen ve yapay sinir ağlarının eğitimi sırasında da kullanılan mekanizma hayvanların öğrenmesinde anahtar bir rol oynamaktadır. Hebb kuralına göre postsinaptik nöron aktifken bir sinaps aktifleşirse, sinaps kuvvetlenir (82).

Populasyonda oldukça yaygın olan epilepsi, her yüz kişiden birinde görülmektedir. Çocuklar ile 75 yaşın üzeridekilerde diğer yaş gruplarına kıyasla daha sık görülür ve ayrıca erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha yüksektir (87). Çocuklarda görülen yüksek insidans, gelişimsel faktörlere bağlanırken, yaşlılardaki oran malignensi ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (88,89).

Epileptik nöbet, ani gelişen, MSS'nin tamamı veya bir bölümünü etkileyen, yüksek voltajlı elektriksel deşarjların neden olduğu aşırı aktivite durumudur. Nöbet ile epilepsi farklı kavramlardır. Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler epilepsinin bir semptomudur, epilepsiye bağlı nöbetlerin dışında hipoglisemi, hiponatremi ve beyin metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak da nöbetler gelişebilmektedir (90,91).

Hastalık farklı insanlarda birbirinden çok farklı semptomlara neden olabilir. Semptomlardaki farklılık sebebi deşarj odağının beyinin farklı bölgelerinde olmasından

kaynaklanmaktadır (92,93). Epilepsinin ortalama süresi 10 yıldır ve hastaların %50'si yürütülen tedavilerin neticesinde 2 yıldan az bir sürede hastalığın semptomlarından kurtulur, %30'unda ise ömür boyu sürmektedir (94).

Epileptik bir nöbet sırasında kişi kısmen veya tamamen çevreden habersizdir. Ekstremitelerde titreme gibi çeşitli motor belirtiler, özel bir alanda elektrik şokuna benzer duyuşsal yanılsamalar, kafa karışıklığı veya korku gibi duyuşsal hislerin yanı sıra aşırı tükürük salgısı gibi otonomik belirtiler de nöbet sırasında oluşabilir (75).

4.2.1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Epileptik nöbetlerle ilgili ilk sınıflandırma 1969 yılında Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği (ILAE) tarafından yapılmıştır. Nöbetler altı farklı kritere göre sınıflandırılmıştır. Bunlar klinik, EEG'nin interiktal ve iktal özellikleri, anatomik durum, etiyoloji ve yaşıdır. Günümüzde ILAE'nin 1981 yılında yeniden düzenlediği nöbet sınıflandırması (Tablo 1) ve 1989 yılında yaptığı epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılmasına ilişkin veriler kullanılmaktadır (95,96).

Nöbetler nöron deşarjının gerçekleştiği odağa göre parsiyel ve jeneralize nöbetler olarak gruplandırılır. Jeneralize nöbetlerde, epileptik deşarjlar korteksin tamamında oluşur. Bu nedenle nöbet başlangıcında bilinç kaybolur. Parsiyel nöbetlerde ise deşarjlar belirli bir bölgede sınırlıdır ve bilinç tamamen kaybolmaz. Bilincin kaybolma durumu nöbeti sınıflandırmada kullanılan ilk parametredir. Parsiyel nöbetlerde de bilinçte oluşabilecek değişime bağlı olarak kompleks parsiyel veya basit parsiyel nöbetler şeklinde sınıflandırma yapılmaktadır (97).

4.2.1.1. Parsiyel (Fokal) Nöbetler

Belirli bir nöronal odaktan kaynaklanan deşarlara bağlı görülen nöbet tipidir. Parsiyel nöbetler bir lezyondan veya fonksiyonel anormallikten kaynaklanır (98). Lezyonlar, nöronlarda aşırı hızlı deşarlara sebep olur ve komşu korteks alanlarına senkronize dalgalar yayılır (59). Basit parsiyel nöbetlerde, deşarj odağının bulunduğu korteks bölgesine göre farklı semptomlar görülür. Motor kortekste meydana gelen nöbetler klonik (ritmik) veya tonik (sertleşme) kas kasılmalarına neden olurken, görme

korteksinde oluşacak aşırı deşarjlar farklı renkler ve şekillerin görülmesine neden olur (91).

Tablo 1. Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği'nin epileptik nöbet sınıflandırması

1. Parsiyel (fokal) nöbetler:

- A. Basit nöbetler (motor, somatosensör, otonomik, psişik)
- B. Kompleks nöbetler
 - a. Başlangıçta bilinç kaybı ile beraber
 - b. Basit parsiyeli takiben bilinç kaybı
- C. Parsiyel nöbetlerden jeneralize tonik-klonik nöbetlere geçen (GTK) nöbetler
 - a. Basitten GTK'e geçen
 - b. Kompleksten GTK'e geçen

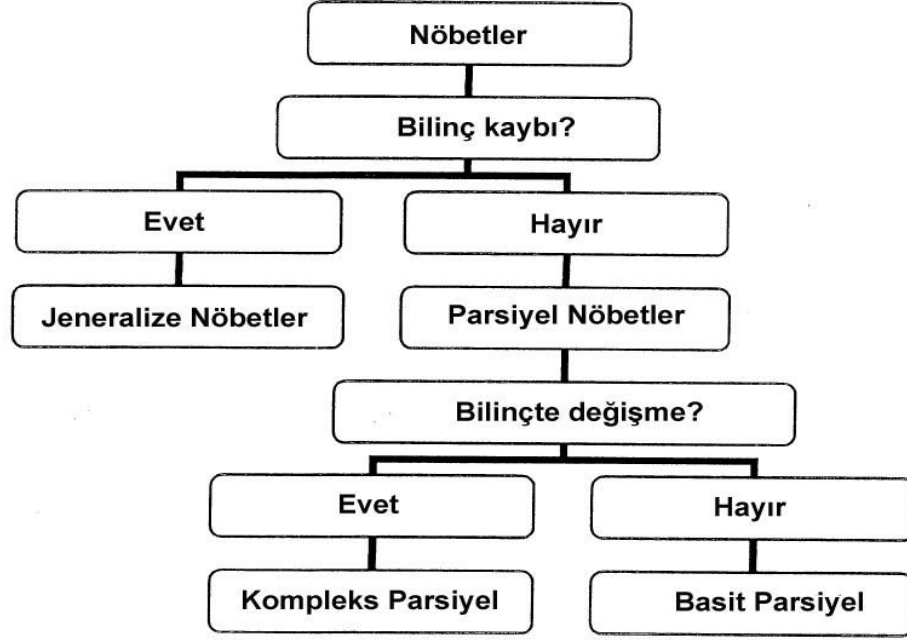
2. Jeneralize nöbetler

- A. Absans nöbetler
 - a. Tipik absans nöbetler (petit-mal)
 - b. Atipik absans nöbetler
- B. Myoklonik nöbetler (ritmik spazmlı silkinme ve sıçramalar)
- C. Klonik nöbetler (sadece klonik spazmlarla karakterize)
- D. Tonik nöbetler (sadece kas tonusunda artış ile karakterize)
- E. Tonik-klonik (Tonus artışını izleyen klonik kasılmalar)
- F. Atonik nöbetler (tüm kas tonusunun ani olarak kaybı)
- G. Kombinasyonları

3. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Kompleks parsiyel nöbetler bilincin değişmesi fakat kaybolmamasıyla karakterizedir. Hastalar uyanık ve boş bir hareketsizlik durumunda fakat eksternal uyaranlara yanıt veremeyecek haldedirler. Bu bazen dikkati dağılmamış hareketsizlik olabilir. Kompleks parsiyel nöbetler beynin herhangi bir bölgesinde ama genellikle temporal lobta oluşmaktadır. Bu nöbetlere otomatizm yani tekrarlanan amaçsız hareketler eşlik edebilir. Tipik oral otomatizm dudak şapırdatma, çiğneme, yutma ve yutkunmayı içermektedir. Tipik el otomatizmleri ise el burkma, okşama, ovalama veya sıkmayı ve elbiseler ile yatak örtüsünü elle hareket ettirmeyi kapsar. Kompleks parsiyel nöbetler tüm yaş gruplarında oldukça

yaygın nöbet tipidir. Böyle nöbetler önceden psikomotor veya temporal lop nöbetleri olarak adlandırılıyordu (97).



Şekil 3. Nöbetler için sınıflandırma algoritması (97)

4.2.1.2. Jeneralize Nöbetler

Korteksin tamamında aynı anda başlayan deşarjlar jeneralize nöbetlere neden olur. Kortikal nöronlar fonksiyonlarını yerine getiremeyeceklerinden bilinç kaybolur. Bilinç kaybını tonus ve klonus takip eder (99). Jeneralize nöbetler, nöbet esnasında görülen semptomlara göre farklı gruplara ayrılmıştır.

Absans Nöbetler: Hastanın anlık hareketsiz kalması ve dalması şeklinde kendini gösteren nöbetlerdir. Absans nöbetler tipik ve atipik absans nöbetler olarak iki tiptir. Tipik absans nöbetlerin süresi 10 saniyeden uzundur ve nöbet geçirileceği hasta tarafından hissedilir. Atipik absans nöbetler daha uzun sürmekte ve daha fazla motor ilişki içermektedir.

Myoklonik Nöbetler: Myoklonik nöbetler bilinç kaybı olmaksızın oluşan kas kasılmalarıdır. Kortikal, subkortikal veya omurilikten kaynaklanan myoklonik kasılmalar olabilir. Ancak sadece kortikal kaynaklı myoklonik kasılmalar nöbet olarak kabul edilir (91).

Klonik Nöbetler: Ardışık kas seğirmelerinin oluşturduğu nöbet çeşididir.

Tonik Nöbetler: Yüzde ve gövdedeki kasların sürekli kasılı kalma durumudur. Bu nöbet tipinde şuur kaybolur ve artmış otonomik cevaplar oluşur (anormal soluma, nabız, tansiyon artışı gibi).

Tonik-Klonik Nöbetler (Grand Mal): Beynin tamamını saran bir nöbet tipi olduğu için semptomlar vücudun her yerinde görülür. Öncelikle tüm bedeni saran kasların sertleşmesine neden olan tonik nöbet ile başlar. Tonik nöbeti klonik kasılmalar takip eder. Tonik-klonik nöbetler yaklaşık bir dakika sürer.

Atonik Nöbetler: Bu nöbette hasta bir anda yere yığılır. Kas tonusu anlık kaybolur. Düşmeyle oluşabilecek yaralanmalar ve kırılmalar nöbeti tehlikeli kılan olaylardır.

4.2.2. Epilepsinin Patofizyolojisi

Epileptik nöbetlerin sebebi olan deşarj odaklarında aktivitenin başlaması, yayılması ve durulmasıyla ilgili mekanizmalar hakkında bilinmeyen birçok nokta vardır. Deşarj odaklarındaki nöronlarda uyarılma artar ve anormal ateşleme görülür. Ateşleme çevredeki nöronlara yayılır (100). Epileptik deşarjların nedenleriyle ilgili öne sürülen görüşler şöyle özetlenebilir:

- İyonik iletide bir bozukluğa yol açabilecek intrinsik nöronal membran ve moleküler kanal değişiklikleri.
- İnhibitör transmitterler ile eksitator transmitterler arasındaki dengenin bozulması. İnhibitör transmitterlerin azalması veya eksitator transmitterlerin artması.
- Nöronların ve glia hücrelerinin iyon pomplama ve repolarizasyonlarını düzenleyen enzimlerin genetik kontrolündeki yetersizlik (101).

İnhibitör nörotransmitterlerden GABA'nın eksikliği veya düşük etkinliği epilepsinin olası nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. GABAerjik sinaps fonksiyonlarındaki azalmanın epileptik odaklara yol açabileceğini gösteren deneysel çalışmalar bulunmaktadır. GABA iki nedenle nöbetlere sebebiyet verebilir. Bunlardan ilki, GABA miktarının azalmasıdır ki böylece nöronlar arasında inhibisyon yetersizliği

oluşarak uyarılabilirlik artacaktır. İkincisi ise GABA'nın bulunmasına karşın kullanılamamasıdır.

Biyolojik aminler de epilepsi patogeneğinde önemlidir. Siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışı nöbet etkinliğini önlerken, siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışı nöbetleri başlatmaktadır. Adenosin ve biyogenik aminler ise MSS'de cAMP miktarını arttırarak inhibitör etki gösterirler. Asetilkolin, guanil siklazı aktive ederek veya $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ geçişini etkileyerek depolarizasyon oluşturmaktadır (102).

Nöbetlerin oluştuğu odaklarda nöronların dendrit sayılarında azalma olur, yeni sinapslar oluşur ve astrositlerin artmasıyla gliosis gerçekleşir (103, 104). Oluşan gliosisli hücreler, hücre dışı K^+ iyonlarını tamponlama özelliğini kaybederler ve hücre dışı ortamda K^+ konsantrasyonu artar. Bu durumda nöronların uyarılabilirliği artar ve nöbet oluşur. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{ATPaz}$ aktivitesinin azalmasıyla da K^+ konsantrasyonu artar. Bu nedenlerle membran potansiyeli değişir ve hücreler daha uyarılabilir hale gelirler (105).

4.2.3. Epilepsinin Tanısı ve Tedavisi

4.2.3.1. Epilepsi Tanısı

Epilepsinin tanısı nöbet semptomlarına göre yapılır. Bu noktada hasta yakınının veya nöbet gerçekleştiği sırada hastanın yanında olan kişilerin yapacağı açıklama oldukça önemlidir. Elektroensefalografi hastalığın tanısında ve dolayısıyla tedavisinde geçerli olarak kullanılan araçlardandır. Ancak klinik olarak epilepsili hastaların EEG bulguları normal olabilir.

Epilepside ayırıcı tanı:

1- Çocukluk Dönemi

- Senkop (beyine geçici kan gitmemesi, geçici kortikal iskemi sonucu bayılma)
- Siyanotik nefes tutma atakları
- Gece kabusları, korkarak uyanma
- Metabolik nedenlerden kaynaklı şuur kaybı
- Tikler
- Titreme atakları

- Psikiyatrik kökenli nöbetler
- 2- Erişkinlik Dönemi
- Senkop
 - Perfüzyon yetmezliği
 - Psikojenik ataklar
 - Hiperventilasyon
 - Geçici iskemik atak
 - Hipoglisemi başta olmak üzere metabolik sorunlar (100).

4.2.3.2. Epilepsi Tedavisi

Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar temelde nöbetleri kontrol altına almayı amaçlar. Hastalığın patolojisini ortadan kaldıran bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Epilepsiden bağımsız nöbetler ile epilepsi kaynaklı nöbetler farklı sebeplerden kaynaklandığı için görülen her nöbette antiepileptik ilaç tedavisine başlamak nöbetin altında yatan asıl nedeni maskeleyebilir ve epilepsi hastası olmayan kişilerin antiepileptik ilaç kullanımına sebep olur (106).

Nöbet tipi ilaç tercihinde önemlidir. Tercih edilen ilacın nöbet tipine en etkili, yan etkisi az, kullanımı kolay ve hastanın ekonomik durumuna uygun olmasına dikkat edilerek, bu koşulları sağlayan tek bir ilaçla tedaviye başlanmalıdır (107). İki veya daha fazla tekrarlayan nöbete sahip hastalarda nöbet iyi tanımlandıktan sonra antiepileptik ilaç tedavisine başlanmalıdır (108). Tek ilaçla başlanan tedavide önce düşük doz uygulanmalı sonra yavaş yavaş doz arttırılmalıdır. Böylece etkili bir tedavi sağlanırken diğer taraftan yan etkilere bağlı zarar en aza indirilmiş olur. Ayrıca bilişsel fonksiyon kaybı asgari düzeye çekilir. Monoterapi bazı tedavi süreçlerinde yetersiz kalabilir ve başarısız olabilir. Bu durumda ikinci defa farklı bir ajanla monoterapi denemek yerine kombine terapiler tercih edilir (109,110).

4.2.3.3. Antiepileptik İlaçlar

Antikonvulsanlar, MSS'yi seçici olarak deprese eden ilaçlardır. Bu ilaçlar esas olarak MSS'ye zarar vermeden ve solunumu deprese etmeden epileptik nöbetlerin baskılanması için kullanılırlar. Hastaların % 75-80'inde etkilidirler (110).

Epilepsinin semptomatik tedavisi amacıyla kullanılan antiepileptik ilaçlar motor uyarılabilirliği etkilemeden nöbet eşiğini arttırmalıdır. Terapötik dozlarda sedatif veya hipnotik olmamalı ve kronik dozlarda bile bu etkiler gözlenmemelidir. Hasta tüm hayatı boyunca antikonvulsan alma ihtiyacında olabileceğinden ilaçların toksisitesi düşünülmelidir. Birçok antikonvulsan ilaç, kemik iliği depresyonu, karaciğer ve böbrek tahribatı, gastrointestinal rahatsızlıklar, uyuşukluk, kellik ve nefropati gibi yan etkilere neden olurlar.

Piyasada bütün özellikleri içeren bir ilaç yoktur. Bu nedenle, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalı, hasta denetlenmelidir (plazma seviyesi, kan sayımı, üriner ve böbrek fonksiyon kontrolü vs.). İlaç seçimi ve doz denetimi, EEG sonuçları incelenerek ve nöbet sıklığı göz önünde tutularak yapılır.

Bromürler, fenobarbital ve fenitoin gibi birçok madde, 1858'den günümüze kadar antikonvulsan olarak tedavide kullanılmaktadır. Daha sonra 1937'de piyasaya sürülmeye başlanan ilaçlarda periyodik olarak nöbet tiplerine göre yeni antikonvulsan ajan değerlendirmeleri yapılmaya başlanmıştır. Parke Davis tarafından geliştirilmiş bir hayvan nöbet modeli kullanılarak, difenilhidantoinin (fenitoin) antikonvulsan özellikleri irdelenmiştir. Trimetadion, etosüksimit, karbamazepin ve valproik asit gibi diğer antikonvulsan ilaçlar, 1938'den sonra ortaya çıkmıştır. 1978'den 1993'e kadar hiçbir yeni antikonvulsan ilaç Amerikan Gıda ve ilaç idaresi (FDA) tarafından onaylanmamıştır. Lamotrijin, gabapentin ve felbamat, 1993'den sonra Kuzey Amerika'da onaylanmıştır. 1995'de dünya üzerinde antikonvulsan ilaçların dağılımında önemli farklılıklar meydana gelmiştir. Örneğin klobazam, Hoechst Roussel tarafından elliden fazla ülkede daha önce piyasaya sürülmesine rağmen Kanada'da 1991'de onaylanmış; ABD'de ise hala onaylanmamıştır.

4.2.3.4. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizması

Antiepileptiklerin nöbeti nasıl önlediği konusunda çeşitli görüşler vardır. Genellikle sinapslardaki iletimi engellemek suretiyle, yüksek frekanslı düzensiz deşarjların primer odaklarından yayılmasını bloke ederek, nöbet oluşumunu engelledikleri sanılmaktadır. Antiepileptik ilaçların bu nöronal etkinlikleri eksitasyon eşiğini yükselterek, refrakter periyodu uzatarak, presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu

potansiyalize ederek yaptıkları düşünülmektedir (2). Çeşitli araştırmacılar antiepileptiklerin bu etkilerinin çoğunu beyinde GABA etkinliğini farklı şekilde artırmalarına bağlamaktadır. Bunun dışında, son yıllarda antiepileptik etkiyi açıklamak amacıyla birçok mekanizma ortaya atılmıştır. Bunlar arasında çeşitli biyolojik modelleri (nöronal, genetik modeller), eksitatör amino asitleri (fosforik asit türevleri, amino asit antagonistleri, beyin aspartat seviyesi), inhibitör amino asitler (GABA, glisin, taurin), reseptör modellerini (benzodizaepin reseptör modeli, opiyat ve nonopiyat peptit modelleri) ve iyon kanallarıyla ilgili modelleri saymak mümkündür. Bu modeller de dikkate alındığında, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarını incelerken; uyarıyı azaltan ilaçların, inhibisyonu arttıran ilaçların ve modifiye hücre uyarılabilirliğini değiştiren ilaçların etki mekanizmalarını ayrı ayrı incelemek gerekir (7).

Uyarıyı azaltan antiepileptik ilaçlar

Bu grup ilaçların etki mekanizması, uyarılan aminoasit reseptör sistemlerinin blokajı ve uyarılmış glutamat ve aspartat gibi epileptik nöbet sırasında aşırı aktif olan amino asit salınımının inhibisyonu ile açıklanır. NMDA glutamat reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarı blokajı, antikonvulsan ilaç geliştirilmesinde önemlidir; çünkü NMDA reseptörleri epilepsinin oluşum mekanizmasında bir çok alanda rol oynamaktadır. NMDA antagonistleri geniş bir antikonvulsan aktivite spektrumu gösterirler. Fakat epilepsi tedavisinde kullanımları öğrenme, hafızada bozulma ve duyuşsal iletimin değiştirildiği motor bozulmayı içeren çeşitli yan etkilerden dolayı güvenilir değildir. NMDA reseptör kanal kompleksi üzerinde bulunan bazı bölgelerde ilaç antagonistleri, NMDA reseptör mediyatör cevabını inhibe ederler. Örneğin bir glisin koagonisti olan striknin ve poliamin modülatör bölgeleri NMDA reseptörlerini modüle edebilmektedirler. Glisin, NMDA reseptörünü aktif hale getirmek için gereklidir ve bileşik NMDA cevap oluşturabilecek glisin bağlanma bölgelerinde kompetitif antagonizma sağlar. Glisin bağlanma bölgesinde antagonist olarak tanımlanmış ajanlar, kinurenik asit analoglarıdır. Spermin ve spermidin poliaminleri NMDA reseptörlerinin pozitif modülatörleridir. Bu ajanlar postsinaptik redükleyici amino asit reseptörlerini bloke ederken diğer yandan glutamat salıverilmesini engelleyen ilaçlar da antikonvulsan aktiviteye sahip olabilirler (14). Lamotriginin de bu şekilde etki ettiği herhangi bir kanıt olmamakla beraber düşünülmektedir. Her ne kadar

sinaps indüksiyonunun bloke olmasında NMDA reseptörleri üzerinde odaklanılmışsa da bu reseptörler dışındaki glutamat reseptörlerini stimüle ettiği reseptörler üzerinde de çalışmalar selektif aktif antagonistlerinin geliştirilmesinde rol oynamaktadır.

Tablo 2: Bazı antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları ve atılım yolları (203)

İlaç	Etki Mekanizması	Atılım yolu
Karbamazepin:	Sodyum kanal blokajı, NMDA, monoamin, asetil kolin reseptörleri üzerine etkili	>%95 Hepatik
Etosüksimid:	T tipi kalsiyum kanal inhibisyonu	%80 hepatik %20 renal
Felbamat:	Muhtemel NMDA reseptör blokajı ve sodyum kanal modülasyonu	%50 hepatik %50 renal
Gabapentin:	N tipi kalsiyum kanal modülasyonu	%100 renal
Pregabalin:	Voltaj bağımlı kalsiyum kanalının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanarak etkili	%95 renal
Lamotrijin:	Voltaja bağımlı sodyum iletim bloğu, presinaptik eksitator aminoasit salınımı modülasyonu	%85 hepatik
Levetirasetam:	Sinaptik vezikül 2A proteinine bağlanarak etkili	Renal
Okskarbazepin:	Sodyum kanal blokajı, potasyum iletim artışı, yüksek voltajlı kalsiyum kanal aktivite modülasyonu	%45 hepatik %45 renal
Fenobarbital:	GABA-A reseptör aktivite artışı, glutamat azaltma, NA, K ve Ca ileti azalması	%75 hepatik %25 renal
Fenitoin:	Sodyum kanal inhibisyonu, sodyum, potasyum ve klor ileti inhibisyonu	>%90 Hepatik
Primidon:	GABA-A reseptör aktivite artışı, glutamat azaltma, NA, K ve Ca ileti azalması	%50 hepatik %50 renal
Tiagabin:	GABA geri alım inhibisyonu	>%90 Hepatik
Topiramet:	Sodyum kanal blokajı, GABA ile ilişkili klor alım artışı, GABA A reseptör modülasyonu, AMPA reseptör etkili, karbonik anhidraz inhibisyonu	%30-50 hepatik %50-70 renal
Valproat:	Bilinmiyor (GABA glutamaterjik etki, T tipi kalsiyum ve K iletimine etki, voltaj bağımlı Na kanalı inhibisyonu)	>%95 Hepatik
Zonisamid:	Sodyum, potasyum, kalsiyum bloğu, glutamat inhibisyonu	%90 Hepatik

İnhibisyonu Arttıran Antiepileptik İlaçlar

Bu grup ilaçlar, GABA_A reseptör klorür kanal kompleksini indükleyerek veya sinaptik aralıkta GABA_A'nın bulunma olasılığını artırarak etki gösterirler. Fenobarbital gibi barbitüratlar ve klobazam gibi benzodiazepinler bu şekilde etki gösterirler. GABA_A

reseptörlerinin birçok allosterik bölgeye sahip olduğu ve birçok ilaç tarafından agonist veya antagonist aktivitenin bu bölgeler üzerinde oluşturulabileceği bilinmektedir. GABA'nın sinaptik aralıkta bulunmasının artırılması, bu mediyatörün salıverilmesinin sağlanması veya katabolizma ve/veya geri emiliminin inhibe edilmesiyle sağlanır. Bu yaklaşımın antikonvulsan aktivite üzerine etkisi benzodiazepinler ve barbitüratların GABAerjik aktiviteleriyle en iyi şekilde açıklanmaktadır. İnhibisyonun arttırılmasının direkt ölçüsü ilaçların beyine intravenöz verilmesi sonucu bu ilaçların ya GABA'ya veya GABA_A reseptör agonist aktivite yaratabilecek bileşiklere dönüşmesiyle sağlanır. Bir diğer olasılık da yapısal GABA endojen analogları olan glisin verilmesidir. GABA'nın kendisi kan beyin engelini aşamazken bu tip analoglar GABA'nın ön ilacı gibi davranarak bu engeli kolaylıkla aşabilirler. Progabid, GABA_A reseptörünü agonist olarak etkileyen, yağda çözünür GABA analogudur. Beyine geçiş sırasında bu ön ilaç iki yeni GABA agonistine dönüşür, bunlar SL-75012 ve GABA amittir. Bunların her ikisi de GABA'ya dönüşerek etki göstermektedir. Antikonvulsan ilaç geliştirmede alternatif bir diğer strateji de GABA katabolik enzimi, GABA amino transaminazın inhibisyonudur. Bu bileşikler, enzimi glutamat ve süksinik semialdehitine böldükten sonra GABA aktivitesini arttırırlar. Vigabatrin oluşturduğu mediyatör, bu enzime bağlanarak enzimi inaktif hale geçirir. Bu ilaç nöbetlerin kontrolünde oldukça aktiftir ve birçok ülkede kullanıma sunulmuştur. Bir diğer teknikte, sinaptik GABA konsantrasyonu, GABA'nın glia ve nöronlara geri emiliminin bloke edilmesiyle sağlanır. Nipekotik asit analogu olan tiyagabin de bu mekanizmayı gösteren bir GABA geri emilim inhibitörüdür (25).

Hücre Uyarılabilirliğini Değiştiren Antiepileptik İlaçlar

Bu grup ilaçlar, antikonvulsan etkilerini sodyum ve potasyum kanallarının voltaj aktivitesini direkt veya indirekt değiştirerek gösterirler. Yapısal olarak birbirinden farklılık gösteren vazodilatör ilaçların, yumuşak kaslar ve kalpte bulunan potasyum kanallarının açılımını stimüle ettiği bilinmektedir. Fakat bu kategoride incelenen bileşiklerin kan beyin engelini geçememeleri nedeniyle etkin bölgelere ulaşamamaları aktivitelerini, dolayısıyla kullanımlarını kısıtlar. Fenitoin tipi hayvan nöbet modelleri üzerinde diğer antikonvulsan ilaçlar incelenmeye devam edilmektedir. Bu ilaçlara örnek olarak okskarbazepin, zonisamit, denzimol, ralitolin, topiramat ve flunarizin verilebilir.

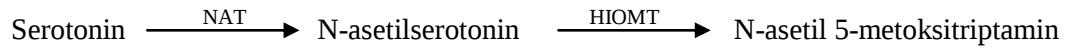
Etosüksinimit ve valproik asit tipi ilaçların gösterdiği düşünülen antiabsens aktivitenin talamik nöronlarda bulunan T-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu kanallar, talamik nöronlardan mediyatör salınımından sorumludur. Bu aktivite, absens krizlerinin genel karakteristik belirtisi olan dalgasal deşarjdan sorumludur. Bu teori, bazı şüpheler taşımaktadır. Çünkü yetişkinler üzerindeki klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar, çocuklardaki optimal ilaç kullanımı için yeterli bilgiyi vermemektedir (13). Bazı antiepileptik ilaçlar ve etki mekanizmaları Tablo 2’de yer almaktadır (111-113).

4.3. Melatonin

Melatonin 1958 yılında dermatolog Aaron Lerner tarafından sıgır pineal bezinden izole edilerek tanımlandı (114). Melatonin, epitalamusun parçalarından biri olan pineal bezin temel ürünüdür. Melatonin pineal bez dışında retina, bağırsak, deri, trombosit ve kemik iliğinden de salgılanır (115). Melatonin kurbağalarda deriye renk veren melanaforları kontrakte eder. Hormonun ismi de Latince “melanofor kontrakte eden” anlamındaki kelimeden köken almaktadır (116).

4.3.1. Melatonin Metabolizması

Melatonin serotonininden sentezlenir. Serotonin, iki farklı enzimin görev aldığı ardışık iki reaksiyonda melatonine dönüşür. Bunlar melatonin sentezi için sınırlayıcı olan serotonin-N-asetil transferaz (NAT) ve hidroksi-O- metiltransferaz (HIOMT) enzimleridir (117). Bu enzimleri kodlayan mRNA segmentleri gece-gündüz ritimlerine uygun olarak pineal bezde eksprese edilir (117). Melatonin sentezi, norepinefrinin adrenerjik β_1 reseptörlerine bağlanmasıyla başlar ve sırasıyla, pineal adenilat siklaz aktivasyonu, cAMP artışı ve NAT veya onun aktivatörlerinin senteziyle gerçekleşir.



Melatonin lipit ve suda yüksek çözünürlüğe sahip olduğundan dolaşıma katıldıktan sonra vücudun çeşitli dokularına kolaylıkla ulaşabilir. Pineal bezde melatonin depoları olmadığından, hormonun plazmadaki miktarı doğrudan pineal bezin etkinliği hakkında bilgi verir (118,119). Melatonin üretimi ağırlıklı olarak sirkadiyen ritme bağlıdır ve gece 03:00- 04:00 arası tepe değere ulaşırken, gündüz kandaki

melatonin miktarı çok düşüktür veya tespit edilemeyecek düzeydedir (120, 121). Gece salınan melatonin miktarı 10-18 µg/gece arasındadır (122).

Melatonin kanda % 70 oranında albümine bağlanarak taşınır (123). Kan-beyin bariyerini kolayca geçerek beyin aktivitelerini kontrol eder. Sistemik uygulamasından 6-8 dakika sonra beyindeki konsantrasyonunun maksimum düzeye ulaştığı yapılan radyoaktif çalışmalarla gösterilmiştir (123). Melatoninin plazmadaki yarı ömrü 30-60 dakika arasındadır. Katabolizmasında ise esas görev karaciğere aittir. Dolaşımdaki melatoninin %90'ını karaciğer katabolize eder. Melatonin yıkımındaki ilk basamak, melatoninin hidroksillenmesidir. Hidroksillendikten sonra idrardan sülfat ve az miktarda glukuronide bağlı olarak atılır (124). Yaklaşık % 1 oranında melatonin idrarla değişmeden atılır. Sirozlu hastalarda melatonin klirensinde azalma görülür ve hormonun gün içinde seviyesinde yükselme olur (125).

4.3.2. Melatoninin Salgılanma Mekanizması ve Sirkadiyen Ritim

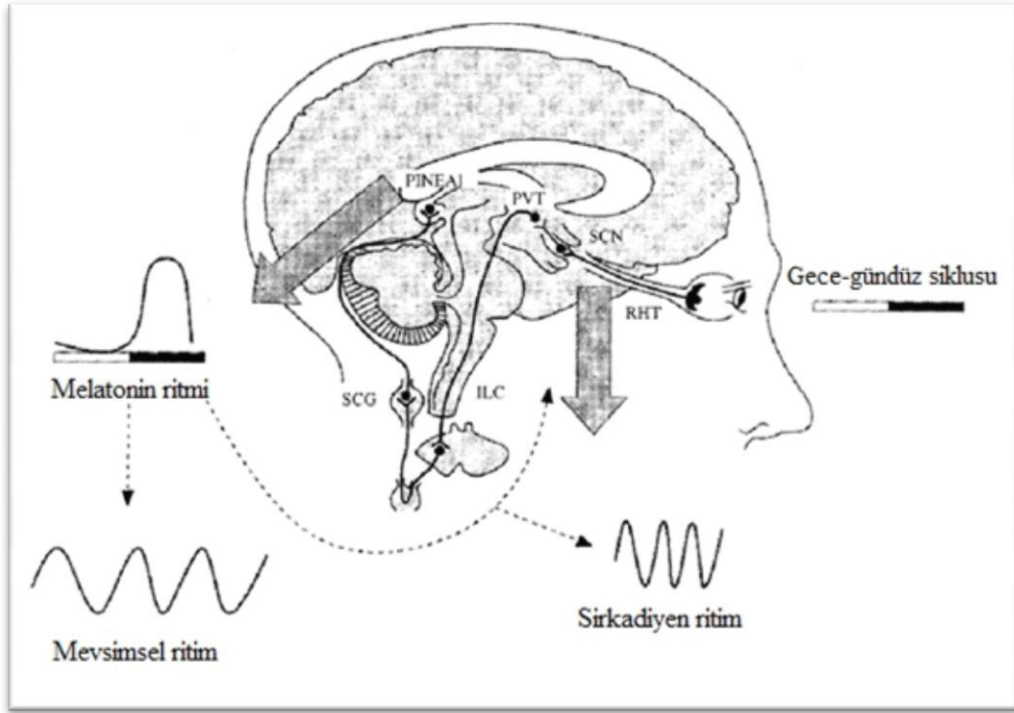
Melatonin salgılanma ritmi, vücuttaki diğer ritmik işlevlerin de düzenleyicisi olan hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu tarafından kontrol edilir. Aydınlık-karanlık döngüsü melatonin salgılanmasını düzenleyen temel faktördür. Işık bilgisi retino-hipotalamik lifler ile ritmi düzenleyen merkeze getirilir. Işık varlığında bu lifler melatonin sentezini inhibe ederler. Yapay ışık belirli şiddet (2000-2500 lux) ve süre (2 saat) uygulandığında melatoninin gece sekresyonunu tamamen baskılayabilir (126). Ard arda birkaç gece ışığa maruziyet durumunda melatonin salgılanması ışığın inhibitör etkisinden kurtulur ve sabaha kayar. Bu olaya faz gecikmesi (phase delay) denir. Melatonin salgısının ışık ile inhibe edilmesinde genellikle beyaz ışık kullanılmasına rağmen en etkili dalga boyu 446-477 nm (mavi ışık) seviyesidir (127).

Suprakiazmatik nükleusdan pineal beze uzanan yol ilk olarak servikal spinal kordun üst kısmına geçerek, sempatik zincirin süperior servikal gangliyonlarının pregangliyonik hücre gövdeleriyle sinaps yapar (Şekil 4) (128, 129). Süperior servikal gangliyondaki nöronal hücreler ise pineal beze projeksiyon yapar. Pineal bezi kontrol eden ana transmitter norepinefrindir ve gece salınır (130). Presinatik katekolamin sentezini azaltan α -metil-para-tirozin ve klonidin α_2 gibi blokerlerinin yanı sıra β_1 blokerleri de gece melatonin sekresyonunu baskılar. Monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik

antidepresanlar ise katekolaminlerin etkinliğini arttırarak melatonin sekresyonunu güçlenirler. Superior servikal gangliyonların sempatik uçlarından norepinefrinin yanı sıra nöropeptit Y hormonunda salgılanır (129). Pineal bezin parasempatik innervasyonunda, salgılanan iki peptit önem arz etmektedir. Bunlar vazoaktif intestinal peptit (VIP) ve histidin izolösün peptitleridir (PHI). Pineal bezdeki aktivitelerde rol oynayan peptitler etkilerini norepinefrinin salgılanmasını kontrol etmek suretiyle gösterirler (129). VIP, PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating peptide) ve opioidler melatonin sekresyonunu arttırırken, GABA, nöropeptit Y, dopamin ve glutamat melatonin sekresyonunu engeller. GABA reseptörlerinin benzodiazepinler ile aktivasyonu veya valproik asit gibi endojen GABA tonusunu arttıran antiepileptik ilaçlar gece salınan melatonin düzeyini arttırırlar (131).

4.3.3. Melatonin Reseptörleri

Güçlü bir melatonin agonisti olan 2-¹²⁵iodydomelatonin keşfinin sonrasında melatonin reseptörlerinin dağılım ve karakteristik özellikleriyle ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir (132, 133). Melatonin reseptörleri 2-¹²⁵iodydomelatonine olan afinitesine göre ML₁ (ML_{1A}, Mel_{1A}) ve ML₂ (ML_{1B}, Mel_{1B}) alttiplerine ayrılırlar (134). ML₁ reseptörleri, adenilat siklaz inhibisyonu ve fosfolipaz C'nin aktivasyonuna neden olan ikinci haberci sistemleriyle ilişki içerisindeyken, ML₂ reseptörü adenilat siklaz inhibisyonuna ilaveten guanilil siklaz yolunda engeller. Her iki melatonin reseptörü membranı 7 kez kateden, G-proteine bağlı reseptörlerdir. Sonradan keşfedilen ve hakkında nispeten daha az bilgi sahip olunan üçüncü bir tip reseptör daha vardır. ML₃ olarak adlandırılan bu reseptörün kalsiyum-kalmodulin aktivitesi üzerinden intraoküler basıncı azalttığı düşünülmektedir (135,136). ML₁ reseptörleri serebellum, hipokampus, suprakiazmatik nukleus, hipotalamus, talamus, preoptik alan, retinanın pleksiform tabakası ve serebral korteksin büyük bir bölümünde yerleşim göstermektedir. Ayrıca serebral ve kaudal arterlerde, hipofizeal pars tuberaliste, ovaryum, böbrek ve ince barsaklarda nöronal olmayan yayılım göstermektedir. ML₂ reseptörleri için henüz böyle bir dağılım profili tanımlanmamıştır (138).

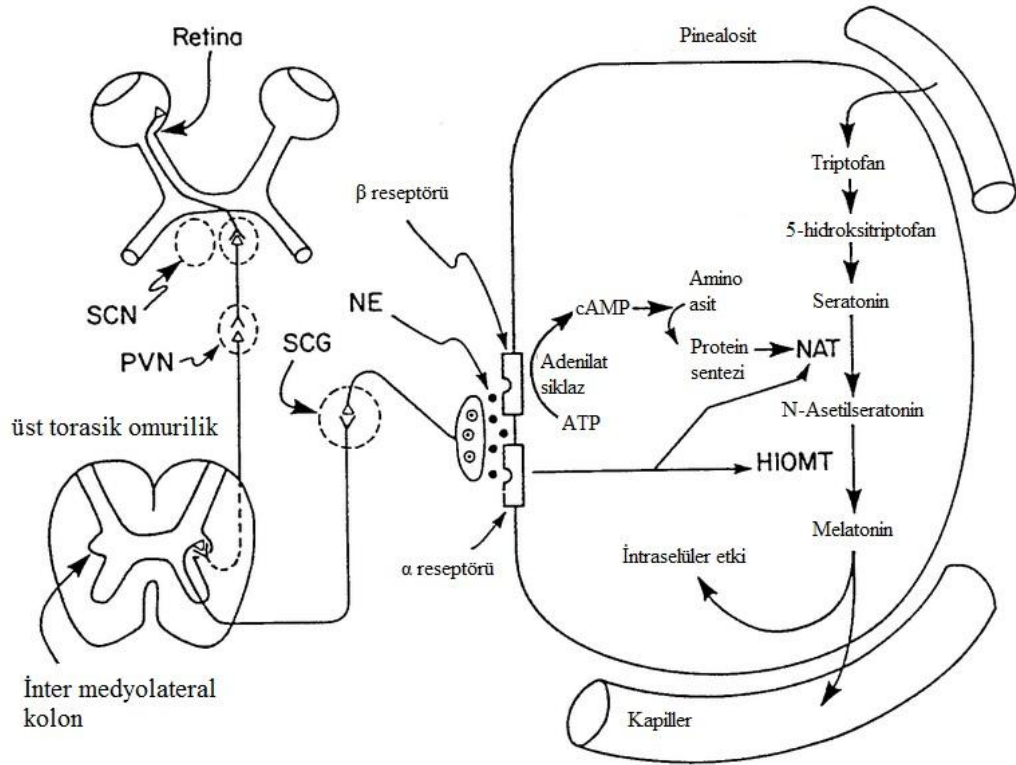


Şekil 4: Melatoninin salgılanma mekanizması ve gösterdiği ritimsel değişimler (137)

4.3.4. Melatoninin Fizyolojik Özellikleri

Melatonin insan ve hayvanlarda oldukça önemli görevlere sahiptir. Dış ortamdaki fotoperiyodik bilgileri ve mevsimsel değişiklikleri vücut sistemlerinin tanınmasını sağlamak, belki de melatoninin en temel görevlerinden biridir (127). Melatonin uyku, anksiyete, mood, cinsel olgunlaşma ve immun cevaplar gibi birçok fizyolojik süreç de önemli rol oynar (139).

Melatonin oldukça önemli antioksidan potansiyele sahip bir hormondur. Vitamin E'den daha yüksek serbest radikal temizleme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (140). Antioksidan etkisini direk ve indirek yoldan göstermektedir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin seviyesini artırır (141). Ksenobiyotik metabolizmada görev alan sitokrom P450 enzimi yüksek miktarda serbest radikal oluşumuna yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda melatoninin sitokrom P450 enziminin aktivitesini yavaşlatarak serbest radikal oluşumunu azalttığı ve oksidatif strese karşı koruma oluşturduğu saptanmıştır (142,143).



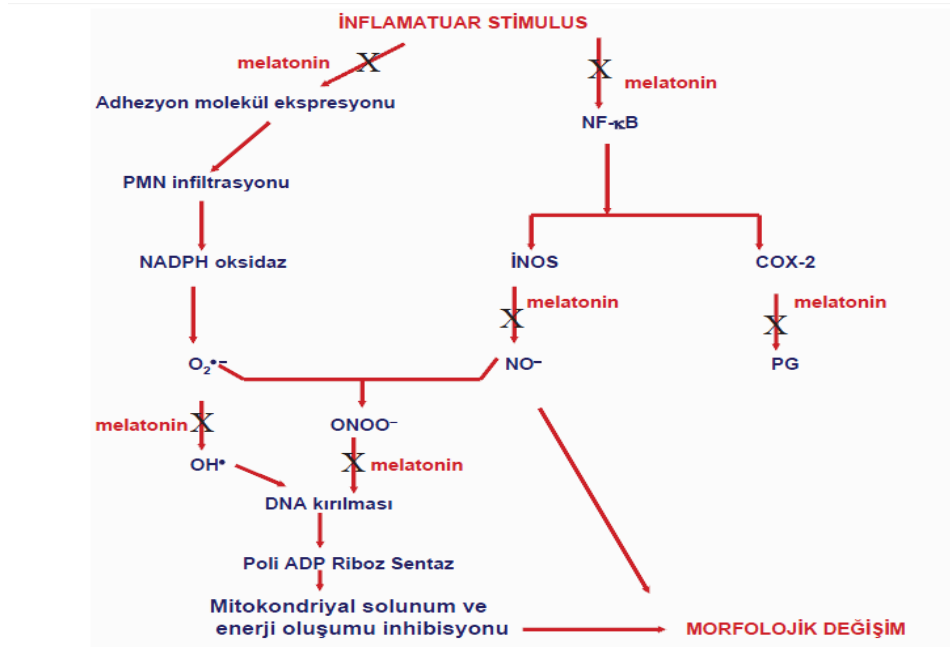
Şekil 5: Melatonin sentezi (119). Melatonin sentezini ve salınımını aydınlık-karanlık siklusu kontrol eder. Melatonin sekresyonunu kontrol eden kısım suprakiazmatik nukleusdur. Dış ortamdan gelen karanlık bilgisi nöronal bir yolak aracılığıyla pinealosit hücrelerini α adrenerjik reseptörleri üzerinden uyarır. Bu reseptör uyarımı doğrudan veya ikinci haberci sistemi üzerinden melatonin sentezinde rol oynayan enzimleri aktive eder.

Melatonin serbest radikal temizleyici özelliği sayesinde güçlü bir antiinflamatuvar karaktere sahiptir. İnflamasyon ile doku hasarının olduğu kademeli basamak serisinin pek çok noktasında melatoninin bloke edici etkisi vardır ve dokular üzerinde koruyucu etkiye sahiptir (Şekil 6) (144). Melatonin immun sistemin regülasyonunda da önemli rol oynamaktadır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada melatonin sentezinin inhibisyonu hücrel ve humoral bağışıklığın her ikisinde de azalmaya neden olmuştur (145). Diğer birkaç çalışmada farklı nedenlere bağlı immün fonksiyon baskılanması melatonin kullanımıyla ortadan kaldırılmıştır (142). Melatonin oksidatif hasara neden olan bazı ilaçların yan etkilerini azaltarak veya hafifleterek tedavinin etkinliğini artırır. Özellikle kanser hastalarının yaşam kalitesine olumlu etkileri olduğu görülmüştür (146).

Gastrointestinal (GI) kanalda da önemli miktarda melatonin bulunmaktadır. Melatonin GI kanalın enterokromafin hücrelerinde üretilirler. Mideden gelen asidik kimusa karşı salınan bikarbonat iyonlarının sekresyonunu etkilemektedir. Azalmış bikarbonat sekresyonu görülen kişilerde melatonin bu oranı tekrar artırır (147). Ayrıca

melatonin serbest radikal temizleyici özelliği sayesinde başta hidroksil radikalleri olmak üzere serbest radikallerden bağırsak mukozasını korur (148).

Melatoninin kardiyovasküler sistem üzerinde de etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Serebral arterlerde vazokonstriksiyona ve periferik damarlarda ise vazodilatasyona neden olmaktadır. Diğer taraftan koroner kalp hastalarında melatonin düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (149).



Şekil 6: Doku hasarına yol açan inflamatuvar yolda melatonin etkileri (1) melatonin inflamasyon ve doku hasarının olduğu basamakların pek çok aşamasında inhibe edici etki gösterir. Şekilde bu inhibisyon X işareti ile gösterilmiştir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanları

Deneylerde, Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilen 70 adet, 21 günlük Sprague Dawley cinsi, erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar yem ve su kısıtlaması olmaksızın, 12 saat aydınlık-karanlık siklusu altında ve 20 ± 2 °C sıcaklıkta bu merkezde yetiştirildiler. Deneyler Avrupa Birliği Konseyi'nin 24 kasım 1986 (86/609/EEC) tarihli deney hayvanlarının kullanımına ilişkin direktiflerine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca tüm bakım ve deney prosedürleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay kodu: 2011/42).

5.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri

Bu çalışmada nöbet aktivitesini başlatmak amacıyla PTZ, oluşturulacak nöbetler üzerinde etkilerini araştırmak maksadıyla melatonin, sodyum valproat ve topiramet kullanıldı.

PTZ: Sigmadan (Saint Louis, MO, ABD) temin edildi. Apirojen su içerisinde çözülerek, 45 mg/kg dozunda, 2 günde bir subkutan (s.c.) enjeksiyon ile uygulandı.

Melatonin: Sigmadan (Saint Louis, MO, ABD) temin edildi. Saf etanolde çözüldükten sonra % 5 (1:19) oranında olacak şekilde içme suyu ile seyreltilerek 21 gün süre ile günlük 20,40 ve 80 mg/kg olmak üzere 3 farklı dozda 3 ayrı deney grubunda oral gavaj ile uygulandı.

Sodyum Valproat: Piyasada ticari olarak satılan Depakin 2000 mg/ml (Sanofi Aventis, İstanbul, Türkiye) oral solusyon formunda temin edildi. Sodyum valproat 21 gün süre ile günlük 400 mg/kg oranında oral gavaj ile uygulandı.

Topiramet: Piyasada ticari olarak satılan Topamax 50 mg (Cilag, Schaffhausen, İsviçre) tablet formunda temin edildi. Tabletler toz haline getirildi. Saf etanolde çözüldükten sonra % 5 (1:19) oranında olacak şekilde içme suyu ile seyreltilerek 21 gün süre ile günlük 120 mg/kg dozunda oral gavaj ile uygulandı.

5.3. Deney Grupları:

Sunulan çalışmada her grupta 10 hayvan olacak şekilde 7 grup bulunmaktadır.

Kontrol Grubu (n=10): 1ml/kg miktarında oral gavaj ile içme suyu verildi.

PTZ Grubu (n=10): 2 günde bir 45 mg/kg dozunda s.c. uygulandı.

20 mg/kg Melatonin Grubu (n=10): Günlük 20 mg/kg dozunda oral gavaj ile 21 gün süreyle uygulandı. Melatonin verilmesinden 90 dakika sonra 2 günde bir 45 mg/kg s.c. PTZ enjeksiyonu yapıldı.

40 mg/kg melatonin grubu (n=10): Günlük 40 mg/kg dozunda oral gavaj ile 21 gün süreyle uygulandı. Melatonin verilmesinden 90 dakika sonra 2 günde bir 45 mg/kg s.c. PTZ enjeksiyonu yapıldı.

80 mg/kg melatonin grubu (n=10): Günlük 80 mg/kg dozunda oral gavaj ile 21 gün süreyle uygulandı. Melatonin verilmesinden 90 dakika sonra 2 günde bir 45 mg/kg s.c. PTZ enjeksiyonu yapıldı.

Sodyum valproat grubu (n=10): Günlük 400 mg/kg oral gavaj ile sodyum valproat verildi. Sodyum Valproat verilmesinden 90 dakika sonra 2 günde bir 45 mg/kg s.c. PTZ enjeksiyonu yapıldı.

Topiramet grubu (n=10): Günlük 120 mg/kg oral gavaj ile topiramet verildi. Topiramet uygulamasında 90 dakika sonra 2 günde bir 45 mg/kg s.c. PTZ enjeksiyonu yapıldı.

Melatonin dozları ve antiepileptik ilaçların oral gavaj uygulamaları 16.00-17.00 saatleri arasında yapıldı.

5.4. Deney Planı

Çalışmada kullanılan 21 günlük sıçanlara yukarıda tanımlanan dozlarda etken madde ve PTZ uygulamaları yapıldı. PTZ enjeksiyonu yapılan gruplarda, PTZ enjeksiyonu sonrasında 30 dakika süreyle nöbet aktivitesi gözlemlendi ve skorlandı. Hayvanlara kronik olarak madde uygulamaları tamamlandıktan sonra öğrenme ve motor fonksiyonların değerlendirilmesi için davranış testleri yapıldı. Çalışmamızda dört farklı

davranış testi kullanıldı. Bunlar; pasif sakınma testi, sekiz kollu ışınsal (radyal) labirent testi, açık alan testi ve chimney testidir.

5.5. PTZ ile Oluşturulan Tutuşma Modeli

PTZ ile oluşturulan tutuşma (kindling) modeli antiepileptik ilaç geliştirilmesinde yaygın kullanılan deneysel bir yöntemdir. PTZ çeşitli laboratuvar hayvanlarında konvulsif etki göstererek, myoklonik kasılmalara ve sonrasında jeneralize tonik-klonik nöbetlere neden olmaktadır (150).

Çalışmada iki günde bir olacak şekilde PTZ'nin 45 mg/kg subkonvulsif dozunun subkutan enjeksiyonuyla kimyasal tutuşma işlemi gerçekleştirildi. PTZ enjeksiyonu, melatonin, topiramet ve sodyum valproat oral gavajla verildikten 90 dakika sonra yapıldı. PTZ enjeksiyonlarından sonra 30 dakika nöbet aktivitesi gözlemlendi ve kamera kaydı alındı. Davranışsal değişimlere göre nöbetin şiddetine karar verildi. Kullanılan nöbet skorlaması tablo 3'de gösterilmektedir (151).

Tablo 3: Nöbet aktivitelerinin skorlamasında kullanılan davranış parametreleri

Nöbet Skoru	Görülen Etkinlik
Seviye 0	Cevap yok
Seviye 1	Kulak, yüz seğirmeleri ve ön kol titremeleri
Seviye 2	Vücutta şahlanma olmaksızın oluşan kasılmalar
Seviye 3	Şahlanmalı myoklonik kasılmalar
Seviye 4	Tüm ekstremitelerde klonik spazm, hayvanda yana dönme hareketi
Seviye 5	Şiddetli tonik-klonik nöbetler, hayvanda sırt üstü dönme hareketi

Deney protokolüne göre nöbet skoru olarak 4. veya 5. seviyeye ulaşan hayvanlarda tutuşma gerçekleşmiştir.

5.6. Davranış Deneyleri

Çalışmada öğrenme fonksiyonlarını değerlendirmek için pasif sakınma ve sekiz kollu ışınsal labirent testleri kullanıldı. Motor etkinlik ise açık alan testi ve Chimney test

ile değerlendirildi. Davranış testleri kronik madde enjeksiyonları tamamlandıktan sonra yapıldı.

5.6.1. Pasif Sakınma Testi

Pasif sakınma testi kemirgenlerin korku hissi oluşturan bir parametreyi (örneğin elektrik şoku) öğrenmelerini veya öğrendikleri bu parametreyi hatırlamalarını ölçmeye yarayan bir işlemdir. Etkisi araştırılacak maddelerin uygulanma zamanına göre öğrenme veya hatırlama test edilebilir. Sunulan tez çalışmasında etkileri araştırılacak maddeler pasif sakınma testinin öğrenme denemesi olarak tanımlanan elektrik şokunun verildiği deney zamanından önce uygulandığı için, çalışmada ilgili etken maddelerin pasif sakınma davranışının öğrenilmesine olan etkileri test edilmiştir.

Pasif sakınma deney düzeneği karanlık ve aydınlık olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Karanlık bölümün boyutları 20x20x20 cm (en x boy x yükseklik), aydınlık bölümün boyutları 20x10x10 cm'dir (en x boy x yükseklik). Her iki bölüm bir sürgülü kapak (5x7 cm) ile birbirinden ayrılmaktadır. Aydınlık bölüm saydam bir malzemedan oluşmaktadır ve test düzeneğinin zemininden 60 cm yukarıya yerleştirilen 60 W bir ışık kaynağı ile aydınlatılmaktadır. Siyah renge boyanmış ahşap malzemedan oluşan karanlık bölümün zemininde 2 cm yüksekte, 1 cm aralıklı, 3 mm çapında paslanmaz çelikten yapılmış bir ızgara bulunmaktadır. Bu ızgara 1.5 mA akım verebilen elektroşok cihazına bağlanmıştır (Şekil 7).

Pasif sakınma testi ardışık iki günde gerçekleştirilen işlemleri kapsamaktadır. Birinci gün pasif sakınma davranışının kazanılması sağlandı ve deneme latensleri ölçüldü. Sıçanlar aydınlık bölüme yerleştirildikten 5 saniye sonra karanlık bölüme açılan sürgülü kapak açıldı. Aydınlık bölgeyi güvensiz ve tehlikeli bulan sıçanların içgüdüsel olarak karanlık bölüme geçmesi beklenildi. Sıçan karanlık bölüme geçtikten sonra sürgülü kapak kapatılarak 1.5 saniye süreyle elektroşok uygulandı. Elektroşok sonrası sıçanlar karanlık bölümden çıkartılarak tekrar aydınlık bölüme yerleştirildi. Deneklerin karanlık bölüme geçmesi için 120 saniye beklendi. Bu süre içinde tekrar karanlık bölüme geçen sıçanlara ikinci bir elektroşok uygulandı. Geçmeyenler ise işlemi tamamlamış kabul edilerek kafeslerine bırakıldı. Pasif sakınma davranışının kazanıldığı testten (öğrenme denemesi) 24 saat sonra hatırlama testi yapıldı. Bu testte sıçan aydınlık

bölüme yerleştirilerek karanlık bölüme geçiş zamanı (sakınma latensi) ölçüldü. 300 saniye karanlık bölüme geçmeyen sıçan için test sonlandırılarak sakınma latensi 300 sn olarak kaydedildi.



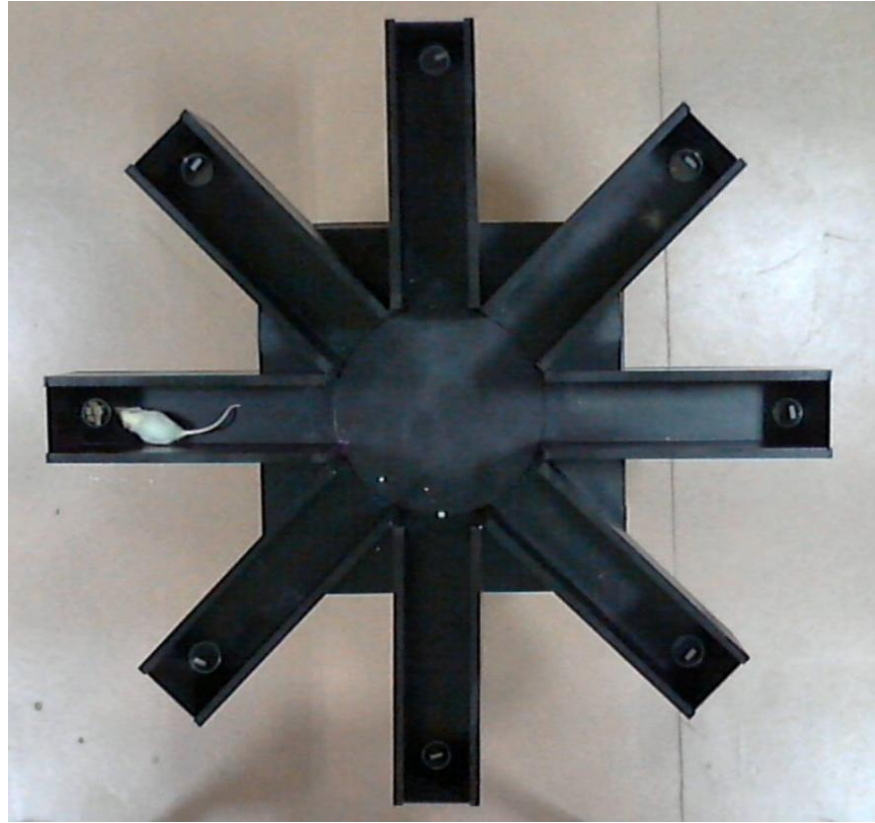
Şekil 7: Pasif sakınma deney düzeneği

5.6.2. Sekiz Kollu Işınsal (Radyal) Labirent Testi

Sekiz kollu ışınsal labirent testi deney hayvanlarında öğrenme ve hafızanın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Test düzeneği yerden 50 cm yükseklikte, 50x12 cm (uzunluk x genişlik) ölçülerinde eş boyutlara sahip sekiz koldan ve bu kolların birleştiği 40 cm çapında merkezi bir alandan oluşmaktadır (Şekil 8). Kollar 24 cm yüksekliğinde ahşap duvarlarla çevrilidir. Kolların her birinin başında sürgülü bir kapak, sonunda ise yem koyulabilen bir hazne bulunmaktadır. Deney düzeneğinin çevresine öğrenmeyi kolaylaştırmak amacıyla ipuçları yerleştirilmektedir.

Deney habitüasyon, deneme ve test olmak üzere üç aşamada gerçekleştirildi. Habitüasyon işleminde, iki sıçan aynı anda düzeneği tanımları ve alışmaları için 10 dakika süreyle labirent içerisine bırakılarak serbest dolaşmalarına izin verildi. Bu seans

süresince tüm kollara girişleri serbest bırakıldı. Habitüasyon aşamasından sonra 24 saat aç bırakılan sıçanlar deneme işlemi için deney düzeneğine alındı. Düzenekteki kolların biri dışında diğerleri kapatıldı. Açık olan kola yem konulup, 10 dakikalık sürede hayvanın serbestçe yem olan kola girip çıkmasına izin verildi. Ertesi gün test aşamasına geçilerek, deneme seansında yem bulunan kolun sonuna tekrar yem yerleştirildi. Tüm kolların sürgülü kapakları açık olacak şekilde yem bırakılan kola girme süreleri ve yem bulunmayan kollara giriş sayıları (hata sayısı) kaydedildi.



Şekil 8: Sekiz kollu ışınal labirent düzeneği

Deneylerde koku ipuçlarını yok etmek için her sıçan deneyinin ardından düzenek %30'luk alkol ile temizlendi.

5.6.3. Açık Alan Testi (Open Field)

Çalışmada kullanılan etken maddelerin lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini incelemek için açık alan testi kullanıldı.

Açık alan düzeneği, ebatları 100x100x30 cm (en x boy x yükseklik) olan, zemini 16 eşit kareye bölünmüş üstü açık beyaz renkli ahşap malzemeden oluşmaktadır (Şekil

9). Sıçanlar düzeneğin daha önce belirlenen bir köşesine bırakılarak, 5 dakika süreyle gözlemlendi. Hayvanın motor aktivitesini değerlendirmek için yer değiştirdiği kare sayısı ve iki ayağının üzerine kalkarak gerçekleştirdiği araştırma davranışı (şahlanma) kaydedildi. Bu süre içerisindeki defekasyon sayısı ise anksiyete bulgusu olarak değerlendirildi.



Şekil 9: Açık alan test düzeneği

5.6.4. Chimney Test

PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların motor performans üzerindeki etkilerini incelemek için kullanıldı. Düzenek 100 cm uzunluğunda 5 cm çapında iç yüzeyi tırtıklı sert bir plastik borudan oluşmaktadır. Boru içerisine yerleştirilen hayvanın 90 sn içerisinde ters şekilde dik konumdaki (90°) düzeneden geri geri yukarıya çıkması beklenmektedir. Hayvanın bu işlemi gerçekleştirme süresi veri olarak kaydedildi. Ayrıca grupta bulunan hayvanların bu işlemi gerçekleştirme oranı yüzde olarak ifade edildi.

5.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel karşılaştırmalar SPSS yazılımı (v16.0 SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İlk önce verilerin normal dağılıma uyup-uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılıma uyan veriler için ANOVA, uymayanlar için Kruskal- Wallis varyans analizi uygulandı. Nöbet şiddeti, nöbet süresi ve Chimney test tırmanma latensi için Kruskal- Wallis varyans analizi sonrası Man-Whitney U testi yapıldı. Myoklonik Nöbet latensi ve ışınsal labirent test verileri için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonrası Tukey post hoc testi uygulandı. Jeneralize tonik-klonik nöbet latensi ve pasif sakınma verilerinin istatistiksel analizi için ANOVA sonrası Tamhane post hoc testi yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. PTZ ile Oluşturulan Nöbet Parametrelerine Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Etkileri

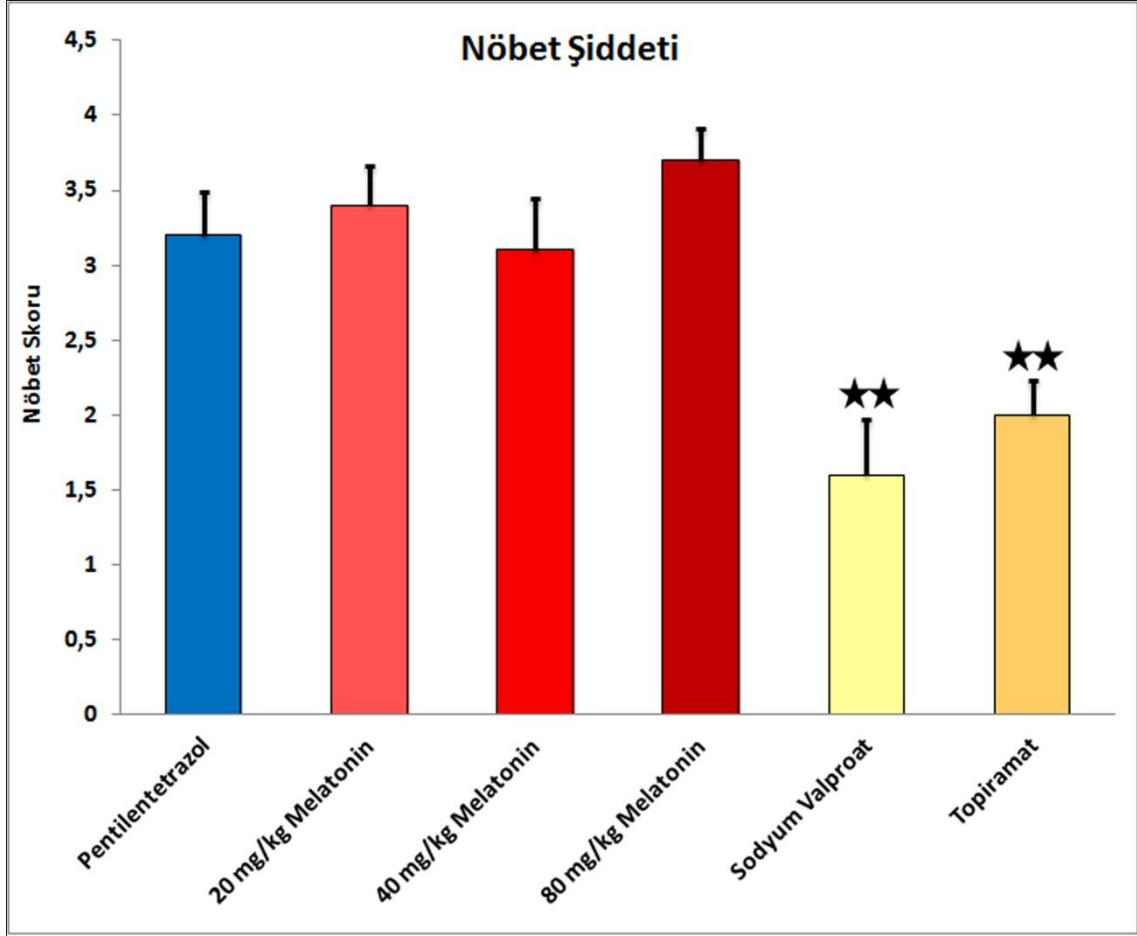
6.1.1. Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Nöbet Şiddetine Etkileri

20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, topiramat ve sodyum valproat gruplarına ilgili etken maddeler uygulandıktan 90 dakika sonra subkutan PTZ enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrasında 30 dakika süreyle nöbet aktivitesi izlendi ve daha önce tanımlanan skalaya göre skorlandı. PTZ'nin son üç uygulamasından sonra elde edilen veriler istatistiksel analizde kullanıldı.

PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramat gruplarından elde edilen nöbet skorları sırasıyla ortalama 3.2 ± 0.3 , 3.4 ± 0.3 , 3.1 ± 0.3 , 3.7 ± 0.2 , 1.6 ± 0.4 ve 2 ± 0.2 olarak saptandı. Nöbet skorlarının istatistiksel analizi sonucunda 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları ile PTZ grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Sodyum valproat ve topiramat uygulanan gruplarda ise nöbet skorunun PTZ grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($P < 0.01$; Şekil 10).

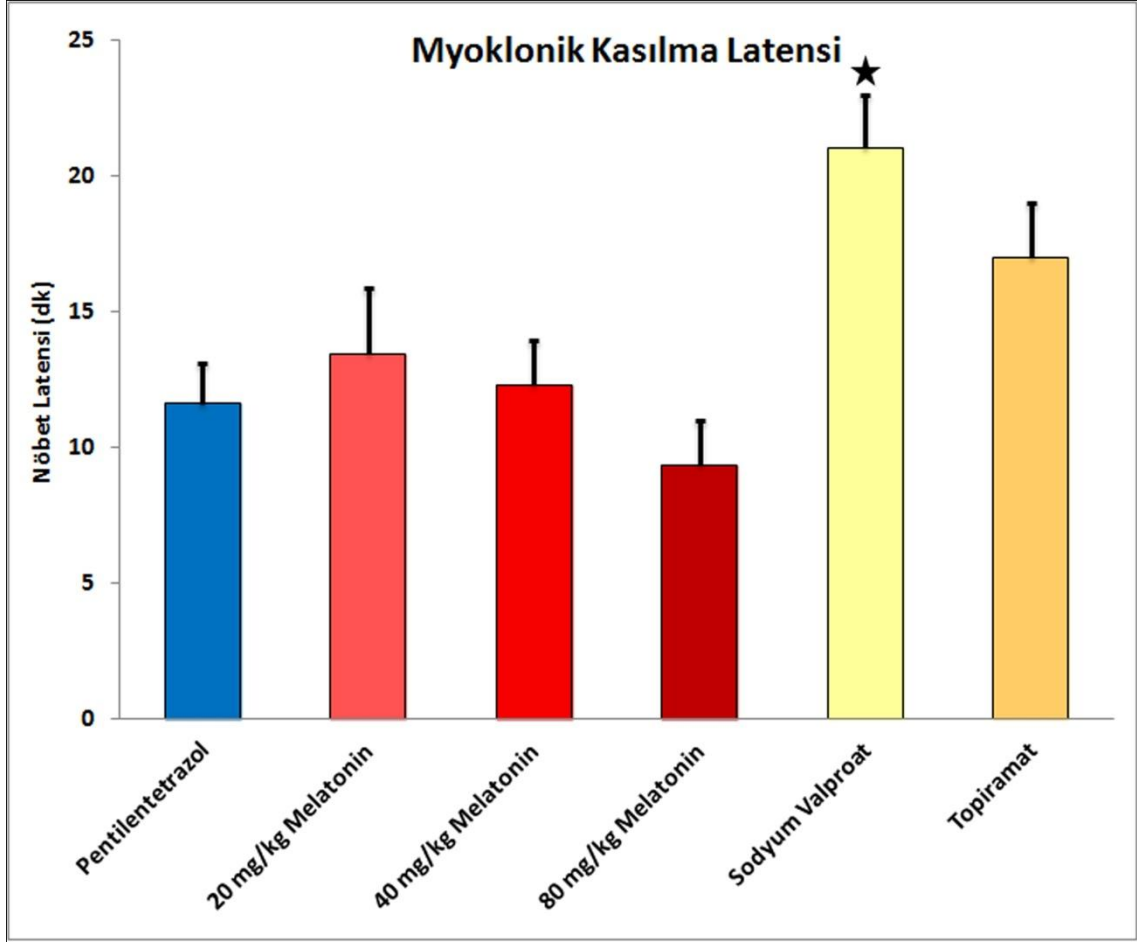
6.1.2. Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Nöbet Latensine Etkileri

PTZ modeli deneysel epilepside nöbet etkinliğini değerlendirmekte kullanılan diğer bir parametre nöbet latensidir. Nöbet latensi PTZ uygulandıktan sonra ilk nöbetin başlamasına kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Latensteki uzama antikonvulsan, kısalma ise prokonvulsan aktiviteye işaret etmektedir. Nöbet latensi kendi içerisinde myoklonik kasılma latensi ve jeneralize tonik-klonik nöbet latensi olmak üzere iki gruba ayrıldı. Myoklonik kasılma latensi PTZ sonrası 2. ve 3. seviye skorlar kapsamındaki ilk kas etkinliğinin başlama zamanını ifade etmektedir. Jeneralize tonik-klonik nöbet latensi ise PTZ enjeksiyonundan sonra 4. ve 5. seviye olarak skorlanabilecek ilk nöbet etkinliğinin başlama zamanını tanımlamaktadır.



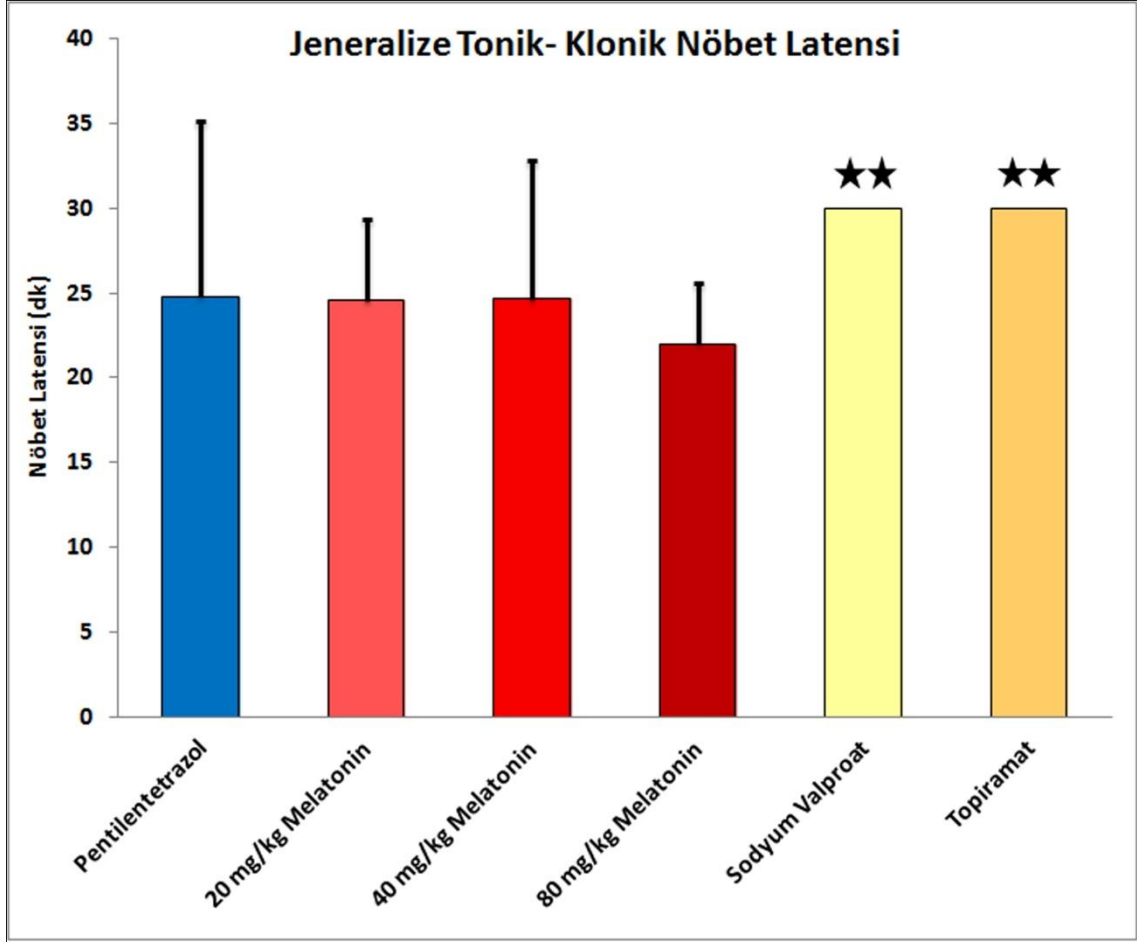
Şekil 10: Melatonin ve antiepileptik ilaçların PTZ ile oluşturulan nöbet şiddetine etkileri gösterilmektedir. ** P< 0.01 (PTZ grubuna göre)

PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramet gruplarından elde edilen myoklonik kasılma latensleri sırasıyla ortalama 11 ± 1 , 13 ± 2 , 12 ± 2 , 9 ± 2 , 21 ± 2 ve 17 ± 2 dk olarak saptandı. Myoklonik kasılma latenslerinin istatistiksel analizi sonucunda PTZ grubu ile 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Bununla birlikte 400 mg/kg sodyum valproat uygulanan grupta myoklonik kasılma latensinde PTZ grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($P < 0.05$; Şekil 11).



Şekil 11: PTZ enjeksiyonundan sonra kaydedilen ilk myoklonik kasılma latensine ait grup ortalamalarını göstermektedir. * $P < 0.05$ (PTZ grubuna göre)

PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramet gruplarından elde edilen jeneralize tonik-klonik nöbet latensleri sırasıyla ortalama 25 ± 1 , 25 ± 2 , 25 ± 1 , 22 ± 2 , 30 ± 0 ve 30 ± 0 dk olarak tespit edildi. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin latensinin istatistiksel analizi sonucunda PTZ grubu ile 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Bununla birlikte sodyum valproat ve topiramet uygulanan grupların jeneralize tonik-klonik nöbet latensinde PTZ grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($P < 0.01$; Şekil 12).

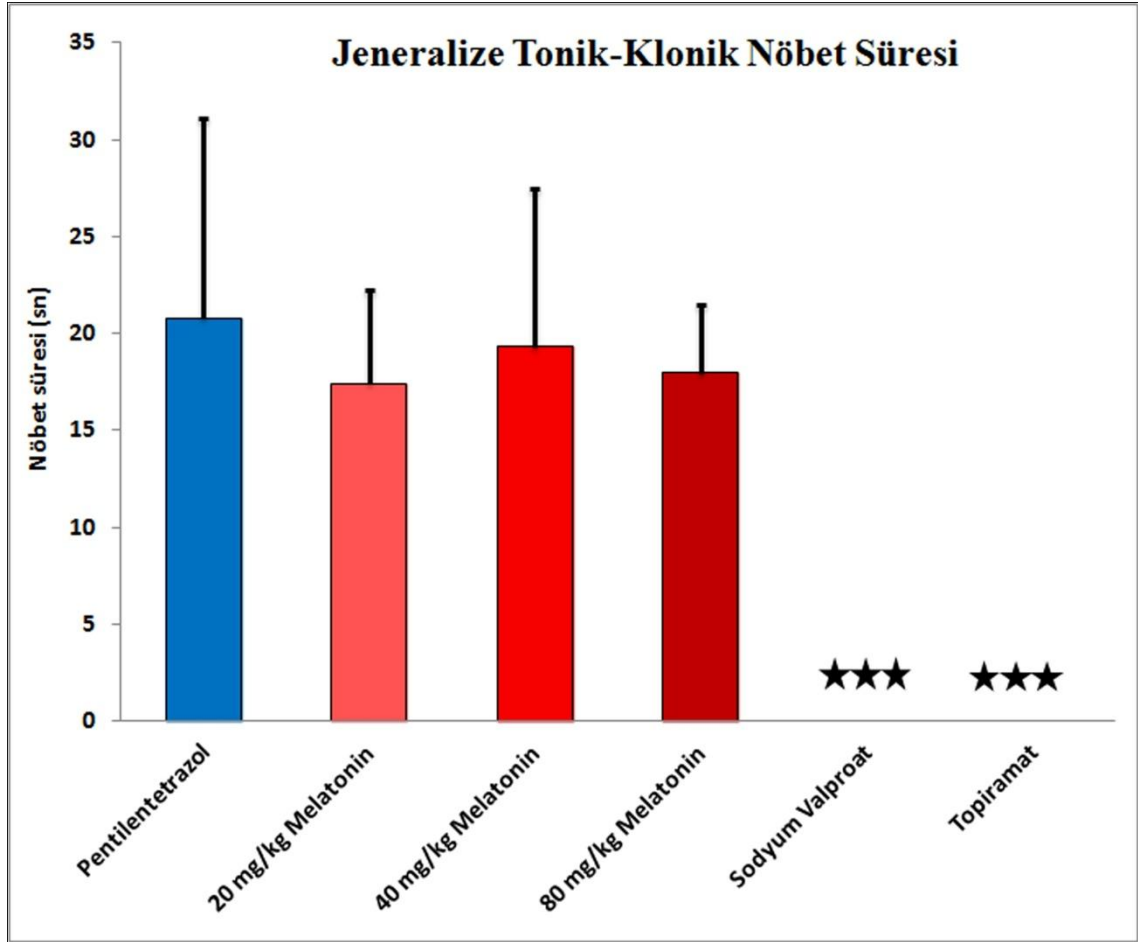


Şekil 12: PTZ enjeksiyonundan sonra kaydedilen ilk jeneralize tonik-klonik nöbet latensine ait grup ortalamalarını göstermektedir. ** P< 0.01 (PTZ grubuna göre)

6.1.3. Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Tonik-Klonik Nöbet Sürelerine Etkileri

Nöbet süresi, 4. ve 5. seviyeye ulaşan nöbetleri kapsamaktadır. PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin gruplarından elde edilen tonik-klonik nöbet süreleri sırasıyla ortalama 21 ± 10 sn, 17 ± 5 sn, 19 ± 8 sn ve 18 ± 4 sn olarak tespit edildi. Sodyum valproat ve topiramet grubunda nöbetler tonik-klonik seviyeye ulaşmadığı için sıfır olarak kabul edildi. (Şekil 13).

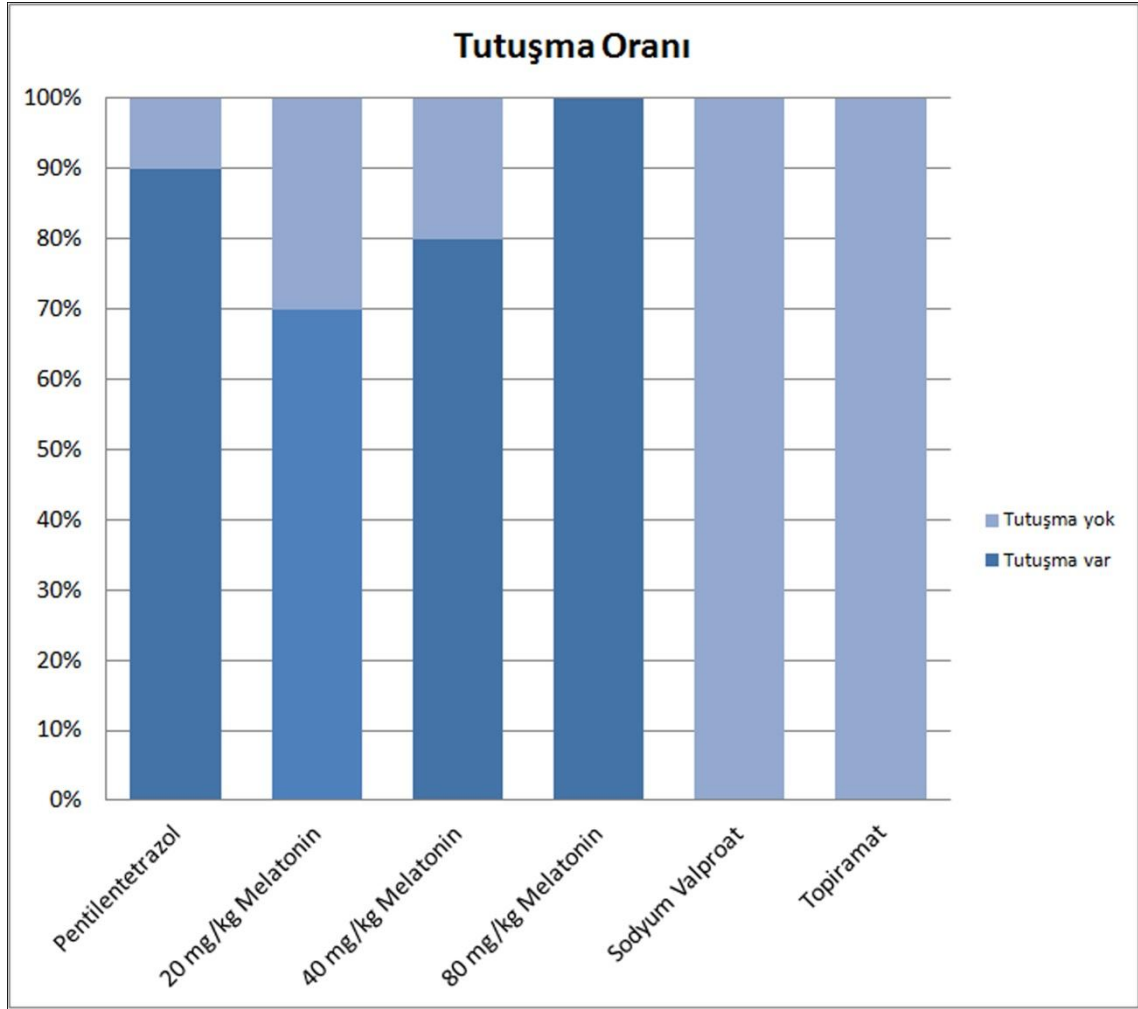
Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin süresinin istatistiksel analizi sonucunda PTZ grubu ile 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Bununla birlikte sodyum valproat ve topiramet uygulanan grupların jeneralize tonik-klonik nöbet latensi PTZ grubuna göre anlamlı bulundu ($P<0.001$; Şekil 13).



Şekil 13: Melatonin ve antiepileptik ilaçların PTZ enjeksiyonundan ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbet sürelerine etkileri . *** P< 0.001 (PTZ grubuna göre).

6.1.4. Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Tutuşma Oranına Etkileri

PTZ enjeksiyonu sonrasında nöbet şiddeti 4. veya 5. seviyeye ulaşan hayvan sayısının gruptaki toplam hayvan sayısına oranıdır. PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramet gruplarındaki tutuşma oranları sırasıyla % 90, % 70, % 80, % 100, % 0 ve % 0 olarak tespit edildi (Şekil 14).



Şekil 14: Deney gruplarındaki hayvanların tutuşma yüzdeleri. Yüzde değerler verilmiştir.

6.2. PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Davranış Parametrelerine Etkileri

6.2.1. PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Pasif Sakınma Davranışına Etkisi

Pasif sakınma testinde elektrik şoku uygulamadan önce kaydedilen deneme latensi istatistiksel olarak incelendiğinde, kontrol grubu ile melatonin ve antiepileptik ilaç uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Testin ikinci günü kaydedilen ve pasif sakınma davranışının öğrenilmesinde primer bulgu olarak kabul edilen sakınma latensi istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında sadece PTZ uygulanan grubun sakınma latensinin kontrol grubuna göre bir azalma sergilediği fakat bu düşüşün istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4: Pasif sakinma davranışına PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların etkileri

Gruplar	Deneme Latensi (sn)	Sakinma Latensi (sn)
Kontrol	13±2	281±19
Pentilentetrazol	14±5	220±52
20 mg/kg Melatonin	22±7	270±30
40 mg/kg Melatonin	13±3	300±0
80 mg/kg Melatonin	17±6	300±0
Sodyum Valproat	13±2	300±0
Topiramat	18±5	300±0

6.2.2. PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Sekiz Kollu Işınsal Labirent Performansına Etkileri

Deney gruplarının sekiz kollu ışınsal labirent performansları iki parametre ile değerlendirildi. Bu parametreler daha önceden yem bırakılan kolu bulma (doğru kolu seçme) latensi ve doğru kolu bulana kadar yaptıkları hatalı seçim sayılarıdır. Bu veriler ortalama ± standart hata olarak tablo 5’de verilmiştir. Doğru kolu bulma latensi ve hatalı seçim sayısının analizi sonucunda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi.

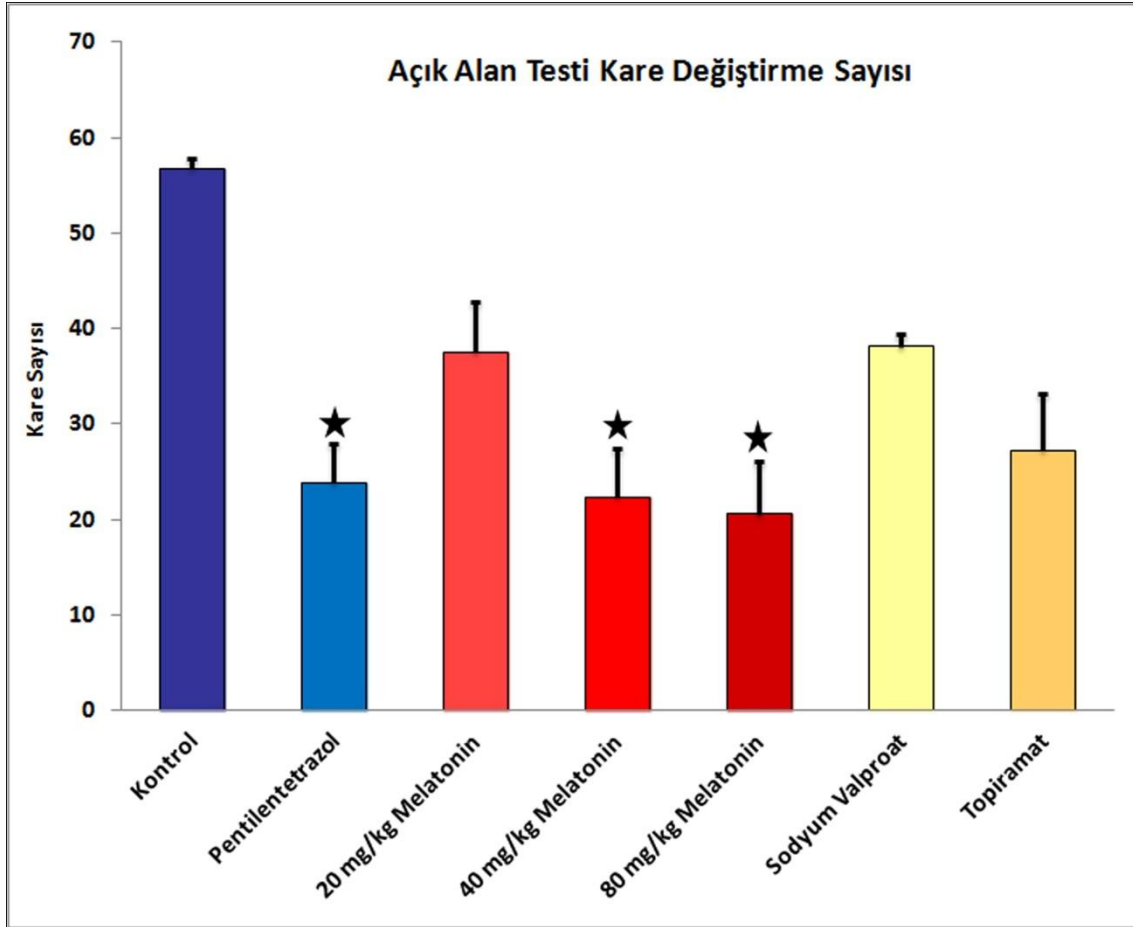
Tablo 5: Sekiz kollu ışınsal labirent testinden elde edilen öğrenme parametreleri

Gruplar	Doğru Kolu Bulma Latensi (sn)	Hatalı Seçim Sayısı
Kontrol	76±13	4.9±0.9
Pentilentetrazol	54±14	4.6±0.9
20 mg/kg Melatonin	82±32	3.7±0.7
40 mg/kg Melatonin	71±21	5.6±1.3
80 mg/kg Melatonin	78±45	4.7±1.6
Sodyum Valproat	89±38	6.1±1.6
Topiramat	81±36	2.2±0.4

6.2.3. PTZ, Melatonin ve Antiepileptik İlaçların Açık Alan Performansına Etkileri

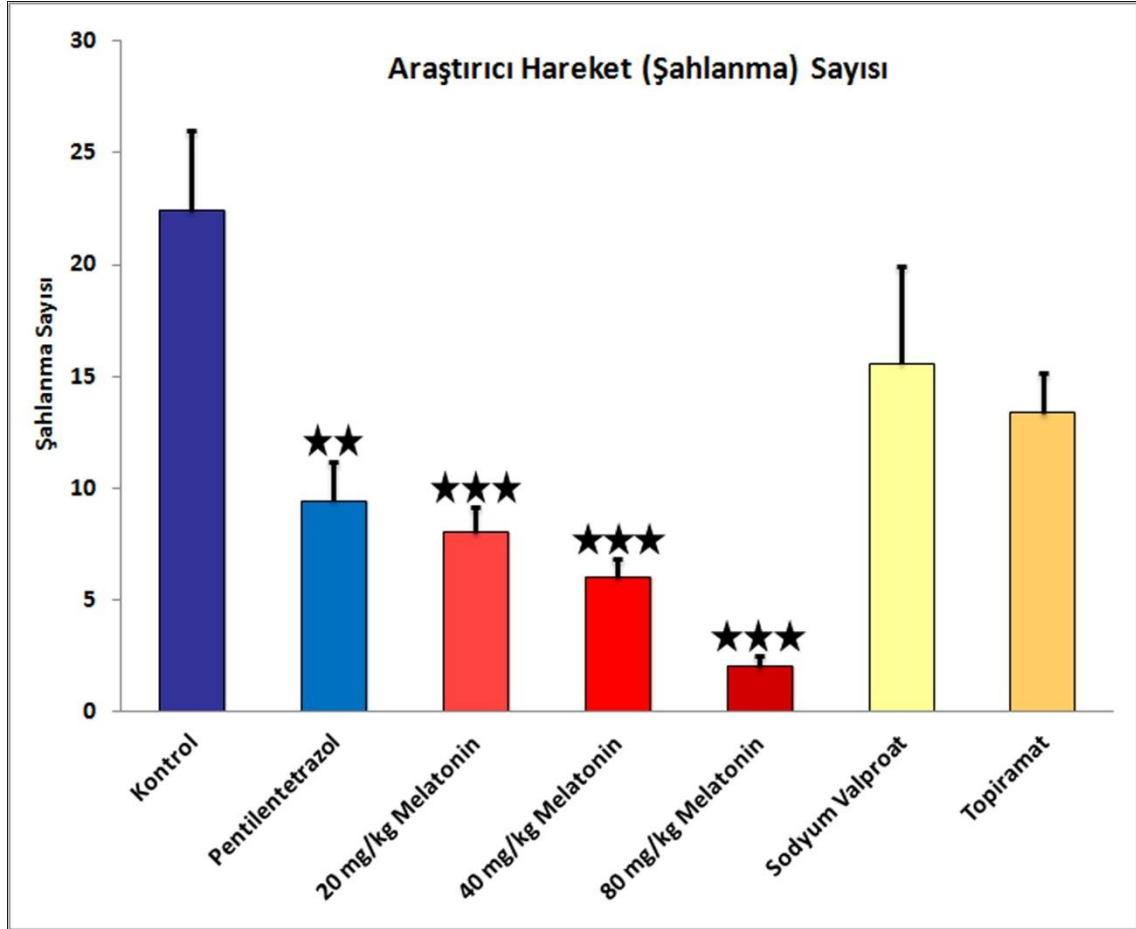
PTZ ile oluşturulan nöbetlerin ve kullanılan melatonin ve antiepileptiklerin lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için açık alan testi yapıldı. Motor etkinliğin incelenmesi için sıçanların düzener üzerindeki kare değiştirme sayıları ve araştırıcı hareket olarak da arka ayakları üzerine şahlanma sayıları skorlandı. Deney sırasındaki artmış defekasyon sayısı ise anksiyete bulgusu olarak kabul edildi.

Kontrol, PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramat gruplarından elde edilen kare değiştirme sayısı sırasıyla ortalama 57 ± 1 , 24 ± 4 , 38 ± 5 , 22 ± 5 , 21 ± 6 , 38 ± 1 ve 27 ± 6 olarak tespit edildi. Açık alan testindeki kare değiştirme sayısının istatistiksel analizi sonucunda kontrol grubu ile PTZ, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($P < 0.05$; Şekil 15).



Şekil 15: PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların açık alan testi kare değiştirme sayısına etkileri. * $P < 0.05$ (Kontrol grubuna göre).

Kontrol, PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramet gruplarından elde edilen araştırıcı hareket sayısı sırasıyla ortalama 22 ± 4 , 9 ± 2 , 8 ± 1 , 6 ± 0 , 2 ± 0 , 16 ± 4 ve 13 ± 2 olarak tespit edildi. Açık alan testindeki araştırıcı hareket sayısının istatistiksel analizi sonucunda kontrol grubu ile PTZ, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($P < 0.01$ ve $P < 0.001$; Şekil 16).



Şekil 16: PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların açık alan testi araştırıcı hareket sayısına etkileri. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (Kontrol grubuna göre).

Açık alan testinde defakasyon sayıları tablo 6'da verilmiştir. İstatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 6: Açık alan testinde hayvanların defekasyon sayısına PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların etkileri

Gruplar	Defekasyon Sayısı
Kontrol	1.2 ± 0.5
Pentilentetrazol	2.4 ± 0.5
20 mg/kg Melatonin	3.1 ± 0.8
40 mg/kg Melatonin	2.4 ± 0.5
80 mg/kg Melatonin	2.8 ± 0.6
Sodyum Valproat	2.6 ± 0.7
Topiramet	2.3 ± 0.8

6.2.4. Chimney Test

Motor koordinasyonda oluşacak bir bozukluğu tespit etmek için Chimney test yapıldı. Sıçanların 90° açı ile konumlandırılan Chimney borusunda baş aşağıda olacak şekilde ters pozisyonda tırmanma görevini yerine getirme yüzdeleri ve görevi tamamlama süreleri değerlendirildi. Bu testin sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Veriler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların Chimney test performansına etkileri

Gruplar	Tırmanma Süresi (sn)	Görevi Başarma Yüzdesi (%)
Kontrol	62±8	70
Pentilentetrazol	78±8	33.3
20 mg/kg Melatonin	66±10	44.4
40 mg/kg Melatonin	76±6	44.4
80 mg/kg Melatonin	63±13	37.5
Sodyum Valproat	60±10	55.6
Topiramet	62±11	44.4

7. TARTIŞMA

Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar hastaların yaklaşık %30-40'ında tam anlamıyla bir nöbet kontrolü sağlamamaktadır. Bununla birlikte nöbet kontrolünde başarı sağlayan ve tedavide yaygın kullanılan antiepileptik ilaçlarla ilgili ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Antiepileptik ilaç tedavisinde karşılaşılan en ciddi sorunlardan birisi özellikle büyüme-gelişme dönemindeki çocuklarda bu ilaçlara bağlı gelişen bilişsel fonksiyon bozukluklarıdır. Bu durum bilim insanlarını epilepsi için yeni ve güvenilir tedavi seçeneklerini araştırmaya sevk etmektedir (152). Bu amaç doğrultusunda özellikle yeni antiepileptik ilaçların geliştirilebilmesi için deneysel modeller büyük önem arz etmektedir (153). Sunulan çalışmada PTZ ile tutuşturularak epileptik nöbet oluşturulmuş genç sıçanlarda melatonin, sodyum valproat ve topiramatin nöbetler üzerindeki etkileri incelendi. Çalışmanın temel amacı ise epileptik nöbetlerin ve bu nöbetleri kontrol etmek maksadıyla kronik olarak kullanılan melatonin ve antiepileptik ilaçların prepubertal sıçanların kognitif ve lokomotor fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

PTZ konvulsan özelliğe sahip kimyasal bir ajandır. Subkonvulsif dozlarda uygulandığında tedrici olarak myoklonik kasılmalardan tonik-klonik nöbetlere kadar gelişen semptomların görüldüğü yaygın kullanılan bir deneysel epilepsi modelinin oluşumunu sağlar (153). Sunulan çalışmada gün aşırı, 45 mg/kg dozda PTZ verilerek kimyasal tutuşma modeli oluşturuldu. Çalışmada, PTZ'nin neden olduğu epileptik nöbetlerin şiddetini değerlendirmek için Racine skorlaması kullanıldı (151). Nöbet skorları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sadece PTZ uygulanan deney grubundan elde edilen veriler ile melatonin doz grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte en sık kullanılan birinci ve ikinci kuşak antiepileptik ilaçlardan olan sodyum valproat ve topiramatin PTZ grubuna göre nöbet şiddetini anlamlı olarak azalttıkları görüldü ($P<0.01$). Nöbet latensleri ve jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri bakımından PTZ grubuyla melatonin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Antiepileptik ilaç uygulanan gruplarda ise myoklonik kasılma latensinde sodyum valproat uygulaması anlamlı bir artış sağlarken, topiramat myoklonik kasılma latensinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Jeneralize tonik-klonik nöbet latensinde ise her iki ilaçta PTZ grubuna göre anlamlı bir artış sağladı ($P<0.01$). Jeneralize tonik-klonik nöbet süresi ile ilgili yapılan istatistiksel

karşılaştırmada PTZ ile melatonin grupları arasında herhangi bir farkın olmadığı görüldü. Antiepileptik ilaç uygulanan gruplarda ise, tonik-klonik nöbet gelişmediği için istatistiksel olarak PTZ grubuna göre anlamlı bir fark bulundu ($P<0.01$).

Sunulan çalışmada sıçanlar PTZ ile tutuşturulduktan sonra kognitif ve motor performansla melatonin ve antiepileptik ilaçların etkisini incelemek için davranış testleri yapıldı. Pasif sakınma testi kullanılarak yapılan deneylerde sadece PTZ uygulanan hayvanlarda pasif sakınma davranışının öğrenilmesinde kısmi bir azalma görüldü fakat bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı. Sıçanlarda öğrenme performansını incelediğimiz diğer bir test sekiz kollu ışınsal labirent düzeneği kullanılarak gerçekleştirildi. Işınsal labirent testinde deney grupları arasında doğru kolu bulma latensi ve hatalı seçim parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Motor fonksiyonların değerlendirildiği açık alan testinde kare değiştirme sayısı açısından PTZ, 40 ve 80 mg/kg melatonin gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($P<0.05$). Araştırmacı hareket olarak tanımlanan, sıçanın arka ayakları üzerine kalkma sayısı ile ilgili olarak PTZ grubunda $P<0.01$ düzeyinde, 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin gruplarında ise $P<0.001$ düzeyinde anlamlı bir azalma tespit edildi. Anksiyete belirtisi olarak kabul edilen defakasyon sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Motor koordinasyonun incelendiği Chimney testinde ise kontrol grubu ile PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaç grupları arasında herhangi bir fark olmadığı görüldü. Elde edilen tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, kronik uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin dozlarının PTZ'nin neden olduğu epileptik nöbetleri önlemede etkisiz olduğu, bununla birlikte birinci kuşak antiepileptik ilaç olan sodyum valproat ile ikinci kuşak topiramatin PTZ'nin neden olduğu epileptik nöbetlerin şiddetini azaltmak, latensini arttırmak ve süresini kısaltmak suretiyle antikonvulsan rol oynadıkları görüldü. Diğer taraftan uygulanan tüm etken maddelerin prepubertal sıçanların öğrenme performansında herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadıkları kanaatine varıldı. Motor koordinasyon açısından tüm gruplarda olumsuz bir etkiye rastlanmazken, düşük doz melatonin (20 mg/kg) PTZ uygulamasına bağlı oluşan lokomotor bozulmayı düzelttiği görüldü.

Epileptik nöbetler ile melatonin arasında bir ilişkinin varlığı klinik ve hayvan çalışmalarında bildirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında, melatoninin prokonvulsan

etkili bir hormon olduğu ifade edilirken (40, 41), çok sayıda çalışmada farklı deneysel epilepsi modellerinden (pilokarpin, penisilin, pentilenterazol, siyanid, elektriksel ve amigdalanın tutuşması) elde edilen bulgulara dayanarak melatoninin antikonvulsan etkiye sahip olduğunu ifade edilmiştir. (44, 48, 49, 154, 155, 156). Örneğin, amigdalaları tutuşturulmuş sıçanlarda melatoninin (75 mg/kg veya daha yüksek dozda) nöbet duyarlılığını azalttığı tespit edilmiştir (48). Pilokarpin ile indüklenen epilepsi modelinde melatonin nöbet sayısı ve status epileptikusu azaltarak nöroprotektif bir rol oynadığı bildirilmiştir (50). PTZ uygulamasından (100 mg/kg, s.c.) önce verilen melatonin (80 mg/kg) nöbet latensini ve süresini önemli ölçüde azaltmış ve PTZ'nin neden olduğu mortalite oranını %87.5'den %25'e düşürmüştür (157). Costa-Lotufo ve arkadaşları, akut olmayan subkronik melatonin (10-50 mg/kg, i.p.) tedavisinin sıçanlarda pilokarpinle indüklenen epileptik nöbet latensini arttığını göstermiştir (158). Yıldırım ve Marangoz, sıçanlarda penisilinle indüklenen epileptiform aktivitede akut uygulanan melatoninin antikonvulsan bir etki sergilediğini bildirmektedir. Melatoninin (40 ve 80 µg) intraserebraventriküler uygulanması elektrokortikogram kayıtlarında epileptiform aktivitenin latensini uzatmıştır. Ayrıca tek doz melatonin bir süreliğine spike frekansını önemli miktarda azaltırken, spike amplitüdünde herhangi bir değişime neden olmamıştır (154). Farelerde intravenöz PTZ enjeksiyonu ile oluşturulan epilepsi modelinde akut melatonin uygulaması (40 ve 80 mg/kg) konvulsiyon eşliğini önemli derecede arttırmıştır (159). PTZ ile indüklenen zararlı etkiyi önleyen melatonin (10-40 mg/kg), glutamin ve aspartatı arttırırken, daha yüksek dozlarda (40-160 mg/kg) nitrit kapasitesini hipokampusuda kapsayan birkaç beyin bölgesinde azaltmıştır (157). Erkek gerbiller üzerinde yapılan bir çalışmada, 10 hafta boyunca günlük 25 µg dozda enjekte edilen melatonin, 60 mg/kg PTZ ile oluşturulan nöbetlerin sayı ve şiddetini azaltmıştır. Ancak tek doz melatonin enjeksiyonu (0.1-10 mg/kg, i.p.) PTZ ile oluşturulan nöbet aktivitesini etkilememiştir. Gerbillerde yapılan bu iki çalışmanın sonuçlarına göre antikonvulsan etkisinin sadece melatoninin kronik olarak uygulanması durumunda meydana geldiği bildirilmiştir (49, 160). Ancak bazı çalışmalar, kronik melatonin uygulamasının antikonvulsan etki gösterdiği fakat akut melatoninin böyle bir potansiyelinin olmadığı yönündeki iddiaları desteklememektedir. Örneğin tek doz melatonin enjeksiyonu (50 mg/kg) Swiss farelerde elektrokonvulsif eşiği yükseltmiştir

(46). Ayrıca 10 mg/kg melatonin sıçanlarda kainatın neden olduğu davranışsal ve biyokimyasal bozuklukların yanı sıra oluşan nöron ölümlerini de azaltmıştır (161).

Melatoninin antikonvulsan etkiye sahip olduğunu öne süren çalışmaların yanı sıra prokonvulsan etkili olduğunu bildiren az sayıda da olsa çalışma bulunmaktadır. Örneğin Stewart ve Leung endojen melatoninin sıçanlarda pilokarpin ile oluşturulan nöbet eşiğini düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca gece süresince hipokampal Mel_{1b} reseptör aktivasyonunun hipokampusdeki GABA_A reseptör fonksiyonunu azaltarak sıçanları nöbetlere karşı daha duyarlı hale getirdiği görülmüştür (40). In vitro çalışmalarda melatoninin (1 µmol/l) sıçanda hipokampal kesitlerin CA₁ bölgesindeki epileptiform potansiyellerinin frekansını arttırdığı saptanmıştır (41). Farelerde yapılan bir çalışmada 40 mg/kg üzeri akut melatonin dozlarının PTZ ile oluşturulan klonik nöbet eşiği üzerine antikonvulsan etki sergilediği fakat 10 mg/kg altındaki melatonin dozlarının morfin ile birlikte uygulanması durumunda, morfinin hem antikonvulsif hem de prokonvulsif etkisini nitrik oksit sisteminin dahil olduğu bir mekanizma ile arttırdığı saptanmıştır (159).

Melatoninin epilepsi üzerindeki etkisini konu edinen klinik çalışmalarda da birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmacılardan bir kısmı melatoninin prokonvulsan (162, 163) diğer bir kısmı ise antikonvulsan (53, 164, 165) etki sergilediğini ileri sürmüştür. Sheldon, nöbetleri olan 6 çocuktan birinde günlük melatonin (5 mg, yatma zamanında) kullanımından birkaç gün sonra nöbet sıklığının arttığını bildirmiştir (163). Fauteck ve arkadaşları ise tek doz 5-10 mg melatoninin çocuklarda epileptik nöbet sayısını azalttığını gözlemlemişlerdir (164). Melatoninin kullanılan antiepileptik ilaçların etkilerini arttırdığı da bildirilmiştir. İlaça dirençli nöbet görülen altı çocuk 3 aylık dönemde klasik antiepileptik ilaçların eşliğinde oral melatonin (3 mg/gün, yatmadan 30 dakika önce) ile tedavi edilmiştir. Tedavi süresince özellikle geceleri nöbet aktivitesinde önemli iyileşmenin gerçekleştiği belirtilmiştir (165).

Sunulan çalışmada melatoninin epilepsiye olan etkisini araştırmak amacıyla PTZ ile oluşturulan tutuşma modeli kullanıldı. Melatonin doz grupları PTZ grubu ile karşılaştırıldığında nöbet şiddeti, myoklonik nöbet latensi, jeneralize tonik-klonik nöbet latensi ve tonik-klonik nöbetlerin süresi açısından önemli bir farklılık görülmezken,

topiramat ve sodyum valproatın etkin şekilde PTZ'nin neden olduğu nöbetleri azalttığı tespit edildi. Elde edilen bulgular literatür ile karşılaştırıldığında erkek gerbillere 10 hafta süreyle uygulanan kronik melatonin (25 µg) PTZ (60 mg/kg) ile oluşturulan nöbetlere karşı oluşturduğu antikonvulsan etkinin sunulan çalışma tarafından desteklenmediği görülecektir (160). Yine 100 mg/kg PTZ'nin subkutan enjeksiyonundan önce verilen 80 mg/kg melatonin nöbet latensi, süresi ve mortalite oranı üzerindeki olumlu etkisini sunulan çalışma bulguları doğrulamamaktadır. Diğer taraftan elde edilen bulgular melatoninin prokonvulsan bir hormon olabileceği yönündeki deneysel çalışmaları da desteklememektedir (40, 41, 159). Sunulan çalışma bulgularına göre PTZ enjeksiyonundan 90 dakika önce oral olarak uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg melatoninin PTZ'nin neden olduğu epileptik nöbetler üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

Epilepsi ile bilişsel fonksiyon bozuklukları arasındaki yakın ilişki uzun yıllardır araştırma konusu olmuştur. Epilepsi hastalarında bilişsel ve davranışsal problemler sıklıkla görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar epilepsi hastası çocukların %50'sinde öğrenme güçlüğü ve davranışsal problemlerin geliştiğini göstermiştir (5). Epilepsinin oluşturduğu bilişsel problemlere kullanılan antiepileptik ilaçların da katkısının olduğu bilinmektedir (166). Terapötik dozlardaki antiepileptik ilaçların hafızayı olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (26, 11). Ayrıca yüksek doz ve çoklu antiepileptik ilaç kullanımının da bilişsel fonksiyon bozukluklarını arttırdığı saptanmıştır (11). Bilişsel fonksiyon bozuklukları özellikle barbitürat ve benzodiazepin kullanımında sık, karbamazepin ve valproik asit kullanımında ise daha seyrek görülmektedir (168). Fenobarbital kullanımının çocuklarda dikkat ve hafıza güçlüğüne yol açtığı, ilacın kesilmesinin ardından bu olumsuz etkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir (32). Bir yıl süre ile topiramat kullanımının hastaların % 44'ünde bilişsel yan etkilere neden olduğu saptanmıştır (23). Diğer taraftan erişkinlerde yapılan bir çalışmada topiramat kullanımı sonucunda hastaların sadece % 1-5'inde hafıza bozukluğu ve konuşma güçlüğüne kapsayan bilişsel bozukluklar belirlenmiştir (169). Topiramat kullanımının özellikle konsantrasyon bozukluğu (18), zihinsel bulanıklık (19), psikomotor yavaşlama (20), konuşma ve idrak problemleri (21), kısa süreli hafıza (22,24) ve işleyen hafıza hasarı (21,23,25), sözel akıcılıkta zayıflama (24-26), IQ skorunda düşme (23,26,27) gibi yan etkilere neden olduğu klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Topiramatın olumsuz etkilerini

gösteren çalışmaların yanı sıra kognitif fonksiyonlar üzerinde negatif etkisinin olmadığını tespit eden araştırmalar da bulunmaktadır (170, 171). Antiepileptik ilaçların nörofizyolojik fonksiyonları bozabilme potansiyellerine rağmen, nöbet kontrolü üzerindeki olumlu etkilerinin bilişsel fonksiyonların düzelmesine katkı sağlayacağına inanılmaktadır (172). Gabapentin ve topiramat gibi ikinci kuşak antiepileptik ilaçların birinci kuşak antiepileptik ilaçlara göre kognitif fonksiyonlar üzerinde daha az olumsuz etki oluşturacağını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (173, 174). Antiepileptik ilaçların direk veya dolaylı olarak GABAerjik iletiyi arttırmasının insan ve hayvanlarda işleyen hafızayı olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (175). Bunun dışında valproat, karbamazepin ve levetirasetam tedavisinin epilepsi hastalarında nöbet kontrolünün yanında oksidatif stresi arttırdığı, ancak artan oksidatif strese bağlı olarak bilişsel fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir (176). Birçok çalışma valproatın kognitif fonksiyonlar üzerinde daha az olumsuz etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (27, 177, 178). Bununla birlikte tüm antiepileptik ilaçlar birlikte değerlendirildiğinde, gerek klinik gerekse deneysel çalışmalar özellikle yüksek beyin fonksiyonlarından olan öğrenme ve hafıza işlemlerinde bozulmaya yol açabilecek ciddi yan etkilerden söz etmektedir (179, 180, 181, 182). Özellikle gelişme çağındaki çocuklarda bu tür yan etkilerin daha önemli olduğu reddedilemez bir gerçektir. Antiepileptik ilaçların beyin gelişimi üzerinde olumsuz etkileri yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (183, 184, 185). Örneğin bir yılı geçen topiramat tedavisi çocukların sözel öğrenme ve hafıza testi ve dijit sembol testi performanslarında önemli derecede bozulmaya yol açmıştır (176). Yaşları 5-15 arasında değişen epilepsi hastası çocuklarda karbamazepin tedavisi bilişsel fonksiyonlarda ciddi bozulmalara yol açmıştır (186).

Birçok fizyolojik sürece etkisi olan melatonin öğrenme ve hafıza süreçleriyle ilişkisi de araştırma konusu olmuştur. Davranışsal süreçlere bakıldığında melatonin bağlanma bölgeleri ile beyinde hafızanın olduğu bölümler arasında bir uyum bulunmaktadır (187, 188). Sıçanlarda aktif ve pasif sakınma davranışının öğrenilmesinde melatoninin katkısı olduğu gösterilmiştir (189, 190). Melatoninin tanıma zamanını azalttığı ve kısa süreli hafızayı kolaylaştırdığı bildirilmiştir (191). Sıçanlarda pinealektomi işleminin Morris su tankı ile yapılan deneylerde spasyal hafızayı bozduğu tespit edilmiştir (192). Melatoninin hafıza üzerine doğrudan veya dolaylı etkisi olabilir. Bazı çalışmalar doğrudan ilişkisiyle ilgili kanıtlar sunmaktadır.

Örneğin, Baydaş ve ekibi yaptıkları çalışmalar neticesinde melatoninin öğrenme hafıza süreçlerinde gerçekleşen sinaptik bağlantıların gelişiminde rol oynadığını öne sürmüşlerdir (193). Bir başka çalışmada melatoninin hipokampusdaki nöronal plastisiteyi etkilediği bildirilmiştir (194). Melatonin antioksidan özelliğe sahiptir. Bundan dolayı oksidatif stresin oluşturacağı hasarı önleyip öğrenme ve hafıza bozukluklarına karşı dolaylı olarak olumlu etkide bulunabileceği ileri sürülmüştür (195).

PTZ ile tutuşturulan sıçanlarda kronik melatonin ve antiepileptik ilaçların öğrenme üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla pasif sakınma ve sekiz kollu ışınal labirent testleri yapıldı. Her iki testte de deney grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi. Sonuçlar kronik melatonin uygulamasının mevcut deney dizaynında öğrenme üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin bulunmadığını göstermiştir. Antiepileptik ilaç gruplarından elde edilen bulgular, topiramat ve sodyum valproatın prepubertal sıçanların öğrenme fonksiyonları üzerine herhangi bir olumsuz etkilerinin olmadığını ortaya koymuştur. Sunulan çalışmadan elde edilen bulgular melatonin, topiramat ve sodyum valproatın kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilerinin bulunmadığını bildiren çalışmalarla uyumludur (196, 177, 197). Sunulan çalışmadaki mevcut deney dizaynı ile prepubertal sıçanlar PTZ ile kimyasal olarak tutuşturularak epileptik nöbetler başlatılmıştır. Uygulanan 400 mg/kg sodyum valproat ve 120 mg/kg topiramat bu nöbetlere karşı oldukça etkili olmuştur. Fakat 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin dozları böyle antikonvulsan bir etki sergilememiştir. Bununla birlikte sadece PTZ uygulanan grupta her iki öğrenme testinde de olumsuz bir etkinin ortaya çıkmaması prepubertal dönemi incelemeyi amaçlayan mevcut deney dizaynının bir kısıtlaması gibi görülmektedir. PTZ grubunda öğrenme sürecinde herhangi bir bozukluğun oluşmaması melatonin dozları ve antiepileptik ilaçların etkilerini tam anlamıyla değerlendirmemize imkan vermemiştir.

Sunulan çalışmada PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların motor fonksiyonlar üzerindeki etkilerini incelemek için açık alan ve chimney testleri kullanılmıştır. Melatoninin lokomotor aktivite ve duygu durumu üzerinde de etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (198). Özellikle melatoninin nükleus akumbense direk enjeksiyonu motor aktiviteyi azaltmış ve antidepresanlar tarafından bu etki tersine çevrilmiştir (199).

Karataş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pinealektomi yapılmış sıçanlar kontrol grubuyla karşılaştırılmış, kontrol grubundaki hayvanlarının açık alan testinde daha aktif olduğu gözlemlenmiştir (192). Sunulan çalışmada yapılan açık alan test verileri incelendiğinde kare değiştirme sayısı açısından kontrol grubuna göre PTZ, 40 ve 80 mg/kg melatonin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bulgulara göre PTZ ile oluşturulan nöbetlerin lokomotor aktiviteyi azalttığı 20 mg/kg melatonin, sodyum valproat ve topiramet uygulamasının PTZ'ye bağlı lokomotor aktivitedeki azalmayı önlediği fakat 40 ve 80 mg/kg melatoninin lokomotor aktivitedeki azalmayı geri çevirmekte etkisiz olduğu görülmüştür. Açık alan testinde değerlendirilen diğer iki parametre sıçanların araştırmacı hareket ve defekasyon sayılarıdır. Araştırmacı hareket sayısındaki azalma ve defekasyondaki artış hayvanlarda emosyonel aktivitede artış olarak değerlendirilmektedir (200). Bu iki parametreden defekasyon sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark oluşmazken, araştırmacı hareket sayısında PTZ ve melatonin tüm doz gruplarında bir azalma görülmüştür. Bulgular Erdoğan ve arkadaşlarının PTZ ile yaptıkları çalışmadan elde ettikleri verileri desteklemektedir (201). Motor koordinasyonun incelendiği Chimney testinde ise gruplar arasında önemli bir farklılığa rastlanmamıştır. Sunulan çalışmada topiramatin Chimney testinde herhangi bir olumsuz etki sergilememesi Jarogniew'in bulgularıyla uyumlu görülmektedir. Maksimal elektroşok modelinde gabapentin ve topiramatin etkinliklerini inceleyen çalışmada topiramatin Chimney test performansını etkilemediği bildirilmiştir (202). Melatonin etkisinin incelenmesi bakımından ise bu yöntem ilk defa kullanılmıştır. Üç farklı (20, 40 ve 80 mg/kg) melatonin dozunun genç sıçanların motor koordinasyonu üzerinde herhangi bir olumlu etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Sunulan çalışma bulgularına göre PTZ ile nöbet oluşturulan prepubertal sıçanlarda 21 gün süreyle uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg melatoninin nöbetleri önlemede herhangi bir olumlu katkısının olmadığı, bununla birlikte melatonin gruplarıyla karşılaştırmak için pozitif kontrol grubu olarak dizayn ettiğimiz antiepileptik ilaçların PTZ'ye bağlı nöbetleri etkili biçimde azalttığı saptanmıştır.
2. Öğrenme testleri açısından PTZ grubu da dahil hiçbir grupta performans kaybının olmaması, 21 gün süreyle PTZ uygulamasından kaynaklanan bir çalışma dizaynına bağlı kısıtlama olarak kabul edilmiştir.
3. Çalışmada prepubertal dönem hedeflendiği için 21 günlük sıçanlara 21 gün süreyle uygulanan PTZ'nin daha uzun süre verilerek herhangi bir kognitif performans kaybının olup-olmadığı incelenmesi mümkün görünmemektedir.
4. Fakat prepubertal dönem kısıtlaması olmaksızın ileride gerçekleştirilebilecek bir çalışmada uzun süreli PTZ maruziyetine bağlı kognitif değişimlere melatonin etkisini incelemek bizlere daha detaylı bilgiler verecektir.
5. Sonuç olarak, 21 gün süreyle uygulanan 20, 40 ve 80 mg/kg melatonin PTZ'nin neden olduğu nöbetlere karşı etkisiz olduğu fakat sodyum valproat ve topiramatin nöbetlerde ciddi bir azalma sağladığı görülmüştür.
6. Diğer taraftan 21 gün süreyle uygulanan PTZ, melatonin ve antiepileptik ilaçların hiçbirisi öğrenme performansı üzerine olumsuz bir etki sergilememiştir.
7. Melatoninin epileptik nöbetlere bağlı kognitif değişimler üzerindeki etkisini yeterince anlayabilmek için, farklı yaş gruplarındaki deney hayvanlarında oluşturulacak daha uzun süreli nöbet modelleri kullanılarak yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA (1996). Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc* 71: 570-575.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1991). The prevalence of epilepsy in Rochester Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 32: 429-445.
3. Roberts E (1994). GABA-related phenomena, models of nervous system function, and seizures. *Ann Neurol* 16: 77-89.
4. Jefferys JG (1990). Basic mechanisms of focal epilepsies. *Exp Physiol* 75: 127-162.
5. Besag F, O'Neill C, Ross E (1999). A comparison between children with epilepsy in an inner-city region and those within a specialist centre, using measures of educational difficulty, behavioral problems and quality of life. *Epilepsia* 40: 243-247.
6. Tandon OP, Duhan P (2000). Event related evoked potential responses in epileptic patients. *Indian J Physiol Pharmacol* 44: 461-466.
7. Triantafyllou NI, Zalonis I, Kokotis P, Anthracopoulos M, Siafakas (1992). Cognition in epilepsy: a multichannel event related potential (P300) study. *Acta Neurol Scand* 86: 462-465.
8. Dickmen S, Matthews CG, Harley JP (1975). The effect of early versus late onset of major motor epilepsy upon cognitive intellectual function. *Epilepsia* 16: 73-81.
9. Bourgeois BFD, Prence AL, Palkes HS (1983). Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol* 14: 438-444.
10. Meador KJ (2005). Cognitive effects of epilepsy and of antiepileptic medications. In: *The Treatment of Epilepsy*, Wyllie E, ed. Baltimore: Williams & Wilkins.
11. Trimble MR (1988). Anticonvulsant drugs and cognitive function: review of the literature. *Epilepsia* 28: 37-45.
12. Lagae L (2006). Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy. *Seizure* 15: 235-241.

13. Manni R, Ratti MT, Perruca E, Galimberti CA, Tartara A (1993). A multiparametric investigation of daytime sleepiness and psychomotor functions in patients treated with phenobarbital and sodium valproate-a comparative controlled study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86: 322–328.
14. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ (1988). Concentration–effect relationships with carbamazepine and its epoxide on psychomotor and cognitive function in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 51: 929–933.
15. Aikiä M, Kälviäinen R, Sivenius J, Halonen T, Riekkinen PJ (1992). Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res* 11: 199–203.
16. Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad L (2006). Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy. *Epilepsia* 47: 2038–2045.
17. Hessen E, Lossius MI, Gjerstad L (2009). Antiepileptic monotherapy significantly impairs normative scores on common tests of executive functions. *Acta Neurol Scand* 119: 194–198.
18. Froscher W, Schier KR, Hoffmann M, Meyer A, May TW, Rambeck B, Rösche J (2005). Topiramate: a prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. *Epileptic Disord* 7: 237–248.
19. Coppola G, Caliendo G, Veggiotti P, Romeo A, Tortorella G, De Marco P, Pascotto A (2002). Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox–Gastaut syndrome: an Italian multicentric study. *Epilepsy Res* 51: 147–153.
20. Tatum WO, French JA, Faught E, Morris GL, Liporace J, Kanner A, Goff SL, Winters L, Fix A (2001). Post-marketing antiepileptic drug survey. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 42: 1134–1140.

21. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, Rademacher M, Elger CE, Helmstaedter C (2005). Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 6: 373–381.
22. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, Chadwick D, Cooper P, Doelman J (2000). A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 41: 1167–1178.
23. Lee HW, Jung DK, Suh CK, Kwon SH, Park SP (2006). Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav* 8: 736–741.
24. Gomer B, Wagner K, Frings L, Saar J, Carius A, Härle M (2007). The influence of antiepileptic drugs on cognition: a comparison of levetiracetam with topiramate. *Epilepsy Behav* 10: 486–494.
25. Jung JY, Cho JW, Joo EY, Kim SH, Choi KM, Chin J (2010). Cognitive effects of topiramate revealed by standardised low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) of event related potentials. *Clin Neurophysiol* 121: 1494–1501.
26. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Sander JWAS (2000). Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 636–641.
27. Sun W, Wang Y, Wang W, Wu X (2008). Attention changes in epilepsy patients following 3-month topiramate or valproate treatment revealed by event-related potential. *Int J Psychophysiol* 68: 235–241.
28. Beghi E (2004) Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 3: 618–621.
29. Berlant J, Van Kammen DP (2002). Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 63: 15–20.
30. Bootsma HPR, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D (2008). Longterm effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: a head-to-head comparison. *Seizure* 17: 19–26.

31. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C (2003). Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 54: 171–178.
32. Riva D, Devoti M (1996). Discontinuation of phenobarbital in children: Effects on neurocognitive behaviour. *Pediatr Neurol* 14: 36–40.
33. Forsythe I, Butler R, Berg I, McGuire R (1991). Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 33: 524–534.
34. Krafft K, Lyon DO, Poling A (1982). Effects of phenytoin on Schedule-controlled performance of rats. *Psychopharmacology* 78: 93-95.
35. Mikati MA, Holmes GL, Chronopoulos A, Hyde P, Thurber S, Gatt A, Liu Z, Werner S, Stafstrom CE (1994). Phenobarbital modifies seizure-related brain injury in the developing brain. *Ann Neurol* 36: 425-433.
36. Vorhees CV (1987). Teratogenicity and developmental toxicity of valproic acid in rats. *Teratology* 35: 195-202.
37. Claustrat B, Brun J, Chazot G (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9: 11–24.
38. Chowdhury I, Sengupta A, Maitra SK (2008). Melatonin: Fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. *Indian J Biochem Biophys* 45: 289–304.
39. Moezi L, Shafaroodi H, Hojati A, Dehpour AR (2011). The interaction of melatonin and agmatine on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice. *Epilepsy Behav* 22: 200-206.
40. Stewart LS, Leung LS (2005). Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. *Epilepsia* 46: 473–480.
41. Musshoff U, Speckmann EJ (2003). Diurnal actions of melatonin on epileptic activity in hippocampal slices of rats. *Life Sci* 73: 2603–2610.
42. Wan Q, Man HY, Liu F (1999). Differential modulation of GABAA receptor function by Mel1a and Mel1b receptors. *Nat Neurosci* 2: 401–403.

43. Albertson TE, Peterson SL, Stark LG (1981). The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats. *Neuropharmacology* 20: 61–66.
44. Yamamoto H, Tang HW (1996). Antagonistic effect of melatonin against cyanide-induced seizures and acute lethality in mice. *Toxicol Lett* 87: 19–24.
45. Lapin IP, Mirzaev SM, Ryzon IV (1998). Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA, and pentilenotetrazole in mice. *J Pineal Res* 24: 215–217.
46. Borowicz KK, Kaminski R, Gasior M (1999). Influence of melatonin upon the protective action of conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice. *Eur Neuropharmacol* 9: 185–190.
47. Yıldırım M, Marangoz C (2006). Anticonvulsant effects of melatonin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Res* 1099: 183–188.
48. Mevissen M, Ebert U (1998). Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats. *Neurosci Lett* 257: 13–16.
49. Champney TH, Hanneman WH, Legare ME (1996). Acute and chronic effects of melatonin as an anticonvulsant in male gerbils. *J Pineal Res* 20: 79–83.
50. De Lima E, Soares JM Jr, del Carmen SGY (2005). Effects of pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats. *Brain Res* 1043: 24–31.
51. Turgut M, Uyanıkgil Y, Ateş U (2006). Pinealectomy stimulates and exogenous melatonin inhibits harmful effects of epileptiform activity during pregnancy in the hippocampus of newborn rats: an immunohistochemical study. *Childs Nerv Syst* 22: 481–488.
52. Rudeen PK, Philo RC, Symmes SK (1980). Antiepileptic effects of melatonin in the pinealectomized mongolian gerbil. *Epilepsia* 21: 149–154.
53. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Reiter RJ, Sánchez-Forte M, Moreno-Madrid F, Rufo-Campos M, Molina-Font JA, Acuña-Castroviejo D (1997). Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant

- therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *J Pineal Res* 23: 97-105.
54. Kwan P, Brodie M (2000). Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 9: 464-468.
55. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Macias M, Munoz AH, Molina AC, Arauzo M, Montes R (1995). Cell protective role of melatonin in the brain. *J Pineal Res* 19: 57-63.
56. Wan Q, Man HY, Liu F, Braunton J, Niznik HB, Pang SF, Brown GM, Wang YT (1999). Differential modulation of GABAA receptor function by Mel1a and Mel1b reseptor. *Nat Neurosci* 2: 401-403.
57. Kalat JW (1998). *Biological psychology*. Sixth edition. Thomson Publishing, California 93950; 356.
58. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA (2008). *Physiology. Fizyoloji*. 5th ed. Çeviren:Türk Fizyoloji Bilimleri Derneği, Güneş Kitapevi, Ankara 190.
59. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL (2011). *Ganong's Review of Medical Physiology. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 23 th ed. Çeviren: Gökbel H, Nobel tıp Kitabevi, İstanbul 289-300.
60. Winmaier EP, Raff H, Strang KT (2010). *Vander human physiology. Vander insan fizyolojisi*. 10th ed. Çeviren: Demirgören S, İzmir Güven Kitapevi, İzmir, 273.
61. Gasparini L, Govoni S, Battaini F (1998). A Review on the Neurobiological basis of memory. *Arch Geriatr* 6: 225-234.
62. Karaman Y (2000). *Demans*. Birinci baskı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Kayseri; 23-56.
63. Köknel Ö, Özugurlu K, Bahadır GA (1989). *Davranış Bilimleri İstanbul Bayrak Matbaacılık*: 85–96.
64. Griffiths D, Dickinson A, Clayton N (1999). Episodic memory: what can animals remember about their past. *Trends Cogn Sci* 3: 74-80.
65. Heise GA (1984). Behavioral methods for measuring effects of drugs on learning and memory in animals. *Med Res Rev* 4: 535-558.

66. Koçyiğit Ö (2008). Yavru erkek sıçanlarda vitamin E uygulamasının öğrenme üzerine etkisi. Yüksek lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
67. Marinesco S, Carew TJ (2002). Serotonin release evoked by tail nevre stimulationin the CNS of Aplysia: characterization and relationship to heterosynaptic plasticity. J Neurosci 16: 425-35.
68. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000). Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. Principles of Neural Science. Fourth Edition, McGraw-Hill:1247-77.
69. Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER (1983). A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: activity dependent amplification of presynaptic facilitation. Science 219: 400-405.
70. Yiğit R (2001). Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 293-298.
71. Agras WS, Wilson GT (2000). Learning theory In: Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins : 413-25.
72. Guyton AC, Hall JE (2006). Textbook of Medical Physiology. Tıbbi Fizyoloji. 11th ed. Çeviren: Çavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., İstanbul, 714-718.
73. Albright TD, Kandel ER, Posner MI (2000).Cognitive Neuroscience. Curr Opin Neurobiol 10: 612-624.
74. Dere E, Kart Teke E, Huston JP, De Souza Silva MA (2006). The case for episodic memory in animals. Neurosci Biobehav Rev 30: 1206-1224.
75. Kandel ER, Kuppermann I, Iversen S, (2003). Principles of Neural Science. 4th Ed.McGraw-Hill Health Professions Division, Part IX, 62.
76. Yıldırım BD (1998). Davranış Bilimlerine Giriş. Birinci baskı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara; 83–153.
77. Porsolt RD, Martin P, Lenegre A, Fromage S, Drieu K (1990). Effects of an extract of Ginkgo Biloba on ‘Learned Helplessness’ and other models of stres on rodents. Pharmacol Biochem Behav 36: 963-71.

78. Ridley RM, Aitken DM, Barker HF (1989). Learning about rules but about reward is impaired following lesions of the cholinergic projection to the hippocampus. *Brain Res* 502: 306-318.
79. Sutherland RJ, McDonald RJ, Hill CR, Rudy JW (1989). Damage to the hippocampal formation in rats selectively impairs the ability to learn cue relationships. *Behav Neural Biol* 52: 333-356.
80. Kandel ER, Schawetz JH, Jessel TM (1991). Cellular mechanisms of learning and the biological of individuality. *Principles of Neural Science*, third edition, (eds), New York, Elsevier Press: 997-1008.
81. Lømo T (1966). Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiol Scand* 68: 128.
82. Carlson NR (2004). *Physiology of Behavior*. 8th edition. Boston; 410-453.
83. Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S (1992). Effects of intrahippocampal injections of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists and scopolamine on working and reference memory assessed in rats by a three-panel runway task. *J Pharmacol Exp Ther* 263: 943-950.
84. Agnati LF, Franzen O, Ferré S, Leo G, Franco R, Fuxe KJ (2003). Possible role of intramembrane receptor-receptor interactions in memory and learning via formation of long-lived heteromeric complexes: focus on motor learning in the basal ganglia. *Neural Transm* 65: 1-28.
85. Barbee JG (1993). Memory, benzodiazepine and anxiety: Integration of theoretical and clinical perspectives. *J Clin Psychiatry* 54: 86-101.
86. Chang BS, Lowenstein DH (2003). Epilepsy. *N Engl J Med* 349: 1257-1266.
87. Goldman WJ (2000). Epileptogenic activity of folic acid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 88: 217-219.
88. Hauser WA (1992). Seizure disorders: the chances with age. *Epilepsia* 33: 6-14.
89. O'Donoghue NV (1994). *Epilepsies of Childhood*. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd :1- 5.

90. Shovon SD (1990). Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet* 336: 93- 96.
91. Yıldırım M (2005). Deneysel epilepside nitrejik ve purinerjik sistemlerin etkileşimi. Doktora tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
92. Bernal B, Altman N, (2003). Evidence-based medicine: neuroimaging of seizures. *Neuroimaging Clin N Am* 13: 211–224.
93. Kandel E, SJ Jessel T (2000). Principles of neural science. New york: Mc Graw- Hill companies, Inc.
94. Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD (1995). Remission of epilepsy. The NGPS. National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 346: 1228.
95. Dreifuss FE, Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F, Seino M, Penry JK (1981). Proposal for the revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22: 489-501.
96. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399.
97. Shneker BF, Fountain NB (2003). Epilepsy. *Dis Mon* 49: 426-478.
98. Willoughby JO (2000). Mechanisms underlying partial (focal, or lesional) epilepsy. *J Clin Neurosci* 7: 291-294.
99. Ross KC, Coleman JR (2000). Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. *Neurosci and Biobehav Rew* 24: 639-653.
100. Baykan B, Gürses C, Gökyigit A (2004). Nöroloji. İkinci basım, Nobel TıpKitabevleri, istanbul; 279-308.
101. Yılmaz M (2008). Ratlarda pentilentetrazol ile oluşturulan epileptik nöbet modelinde topiramatin beyin kalsiyum, Ca^{+2} ATPaz ve NMDA reseptörleri üzerine etkileri. Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta.

102. N Lipartiti M, Franceschini D, Zanoni R, Gusella M, Giusti P, Cagnoli CM, Kharlamov A, Manev H (1996). Neuroprotective effects of melatonin. *Adv Exp Med Biol* 398: 315–321.
103. Jiang M, Lee CL, Smith KL, Swann JW (1998). Spine Loss and Other Persistent Alterations of Hippocampal Pyramidal Cell Dendrites in a Model of Early-Onset Epilepsy. *J Neurosci* 18: 8356-8368.
104. Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, Leite JP (1995). Reactive synaptogenesis and neuron densities for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentata. *J Neurosci* 15: 3990-4004.
105. Heinemann U, Konnerth A, Pumain R, Wadman WJ (1986). Extracellular calcium and potassium concentration changes in chronic epileptic brain tissue. *Adv Neurol* 44: 641-661.
106. Solmaz İ (2005). Guinea-piglerde pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modeli ve melatoninin antiepileptik aktivitesi. Uzmanlık tezi, Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı, Ankara.
107. Başoğlu M (2001). Epilepsiler. Birinci baskı. Akal Ofset, İzmir; 8-50.
108. Erdem A, Karatas A, Kutlu G, Savas A, Serdaroglu A, Bilir E (2002). Epilepsy and surgery. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 19: 1-11.
109. Sander JW (2004). The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice. *Epilepsia* 45: 28-34.
110. Yamatogi Y (2004). Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatric Clin Neurosci* 58: 3-6.
111. Simon Shorvon (2006). Epilepsy. In Warlow C (edt): *Handbook of Treatment in Neurology*. Elsevier, Edinburgh; 29-73.
112. French J (1994). The long-term therapeutic management of epilepsy. *Ann Intern Med* 120: 411-422.
113. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B (2006). ILAE treatment guidelines: evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and

- effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47: 1094-1120.
114. Claustrat B, Brun J, Chazot G (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9: 11–24.
 115. Stefulj J, Hortner M, Ghosh M (2001). Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J Pineal Res* 30: 243–247.
 116. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP (2006). Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol* 38: 313-316.
 117. Bernard M, Guerlotte J, Greve P, Gréchez-Cassiau A, Iuvone MP, Zatz M, Chong NW, Klein DC, Voisin P (1999). Melatonin synthesis pathway: circadian regulation of the genes encoding the key enzymes in the chicken pineal gland and retina. *Reprod Nutr Dev* 39: 325–334.
 118. Pardridge WM, Mietus LJ (1980). Transport of albumin-bound melatonin through the blood-brain barrier. *J Neurochem* 34: 1761–1763.
 119. Reiter RJ (1991). Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 12: 151–180.
 120. Geoffriau M, Brun J, Chazot G, Claustrat B (1998). The physiology and pharmacology of melatonin in humans. *Horm Res* 49: 136–141.
 121. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J (2009). Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 61: 383–410.
 122. Geoffriau M, Claustrat B, Veldhuis J (1999). Estimation of frequently sampled nocturnal melatonin production in humans by deconvolution analysis: evidence for episodic or ultradian secretion. *J Pineal Res* 27: 139–144.
 123. Morin D, Simon N, Depres-Brummer P (1997). Melatonin high affinity binding to alpha-1-acid glycoprotein in human serum. *Pharmacology* 54: 271–275.
 124. Francis PL, Leone AM, Young IM (1987). Gas chromatographic-mass spectrometric assay for 6-hydroxymelatonin sulfate and 6-hydroxymelatonin glucuronide in urine. *Clin Chem* 33: 453–457.

125. Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H (1982). Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 1025–1027.
126. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210: 1267–1269.
127. Claustat B, Brun J, Chazot G (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9: 11-24.
128. Moore RY (1978). The innervation of the mammalian pineal gland. In: Reiter RJ, editor. *The pineal and reproduction*. Karger, Basel; 1–29.
129. Moller M, Baeres FMM (2002). The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res* 309: 139–150.
130. Cagnacci A (1996). Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res* 21: 200–213.
131. Monteleone P, Tortorella A, Borriello R (1997). Suppression of nocturnal plasma melatonin levels by evening administration of sodium valproate in healthy humans. *Biol Psychiatry* 41: 336–341.
132. Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R (1994). Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int* 24: 101-146.
133. Vanecek (1999). Cellular mechanisms of melatonin action. *Phys Rev* 78: 687-692.
134. Dubocovich ML (1988). Pharmacology and function of melatonin receptors. *FASEB J* 2: 2765-2773.
135. Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, Fauchere JL (2000). Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem* 275: 31311–31317.
136. Pintor J, Martin L, Pelaez T, Hoyle CH, Peral A (2001). Involvement of melatonin MT(3) receptors in the regulation of intraocular pressure in rabbits. *Eur J Pharmacol* 416: 251–254.
137. Cardinali D, Pevet P (1998). Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev* 2: 175-190.

138. Reppert SM, Weaver DR, Godson C (1996). Melatonin receptors step in to the light: Cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 17: 100-102.
139. Golombek DA, Cardinali DP (1993). Melatonin accelerates reentrainment after phase advance of the light-dark cycle in syrian hamsters: antagonism by flumazenil. *Chronobiol Int* 10: 435-441.
140. Tan DX, Chen LD, Poegeller B (1993). Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1: 57–60.
141. Reiter RJ, Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX (2008). Melatonin in relation to the “strong” and “weak” versions of the free radical theory of aging. *Adv Med Sci* 53: 119-129.
142. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, QI W, Tan DX (2000). Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 917: 376-386.
143. Reiter RJ, Tan DX, Erren TC, Fuentes-Broto L, Paredes SD (2009). Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integr Cancer Ther* 8: 354-360.
144. Göksel Şener (2010). Karanlığın hormonu: melatonin. *Marmara eczacılık dergisi* 14: 112-120.
145. Maestroni GJM (1995). The immunoendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 19: 149-165.
146. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S, (2002). Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol* 54: 1299-1321.
147. Konturek SJ, Konturek PC, Pawlik T, Sliwowski Z, Ochmański W, Hahn EG (2004). Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. *J Physiol Pharmacol* 2: 5-17.
148. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Bielanski W, Brzozowska I, Stachura J, Hahn EG (1997). The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J Pineal Res* 23: 79-89.

149. Sewerynek E (2002). Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinol Lett* 23: 79-83.
150. Straw RN, Mitchell CL (1967). The effect of pentylenetetrazole on bioelectrical activity recorded from the cat brain. *Arch Int Pharmacodyn* 168: 456-466.
151. Lamberty Y, Klitgaard H (2000). Consequences of pentylenetetrazole kindling on spatial memory and emotional responding in the rat. *Epilepsy Behav* 1: 256-261.
152. Hauser E, Freilinger M, Seidl R, Groh C (1996). Prognosis of childhood epilepsy in newly referred patients. *J Child Neurol* 11: 201-204.
153. Marangoz C (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 14: 147-186.
154. Yıldırım M, Marangoz C (2006). Anticonvulsant effects of melatonin on penicilin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Res* 1099: 183-188.
155. Fenoglio-Simeone K, Mazarati A, Sefidvash-Hockley S, Shin (2009). Anticonvulsant effects of the selective melatonin receptor agonist ramelteon. *Epilepsy Behav* 16: 52-57.
156. Lima E, Cabral FR, Cavaleiro EA (2011). Melatonin administration after pilocarpine-induced status epilepticus: a new way to prevent or attenuate postlesion epilepsy? *Epilepsy Behav* 20: 607-612.
157. Bikjdaouene L, Escames G, León J, Ferrer JMR, Khaldy H, Vives F, Acuña-Castroviejo D (2003). Changes in brain amino acids and nitric oxide after melatonin administration in rats with pentylentetrazole-induced seizures. *J Pineal Res* 35: 54–60.
158. Costa-Lotufo LV, De Fonteles MM, Lim ISP, De Oliveira AA, Nascimento VS, De Bruin VM, Viana GS (2002). Attenuating effects of melatonin on pilocarpine-induced seizures in rats. *Comp Biochem Physiol C* 131: 521–529.
159. Yahyavi-Firouz-Abadi N, Tahsili-Fahadan P, Riazi K, Ghahremani MH, Dehpour AR (2007). Melatonin enhances the anticonvulsant and proconvulsant effects of morphine in mice: Role for nitric oxide signaling pathway. *Epilepsy Res* 75: 138–144.

160. Champney TH, Champney JA (1992). Novel anticonvulsant action of chronic melatonin in gerbils. *Neuroreport* 3: 1152-1154.
161. Giusti P, Gusella M, Lipartiti M (1996). Melatonin protects primary cultures of cerebellar granule neurons from kainate but not from N-methyl-D-aspartate excitotoxicity. *Exp Neurol* 131: 39-46.
162. Sandyk R, Tsagas N, Anninos PA (1992). Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. *Int J Neurosci* 63: 125-135.
163. Sheldon SH (1998). Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *The Lancet* 351:1254.
164. Fauteck J, Schmidt H, Lerchi A, Kurlemann G, Wittkowski W (1999). Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept* 8: 105-110.
165. Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G (2001). Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia* 42: 1208-1210.
166. Reynold EH (2005). Phenobarbital for epilepsy: much is still to be learnt. *BMJ* 330:846.
167. Devinsky O, Leppik I, Willmore LJ, Pellock JM, Dean C, Gates J, Ramsay RE (1995). Safety of intravenous valproate. *Ann Neurol* 38: 670-674.
168. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Miller IW (1996). Polypharmacy in bipolar I disorder. *Psychopharmacol Bull* 32: 579-587.
169. Ramsar RE, Uthman B, Pryor FM, Rowan AJ, Bainbridge J, Spitz M, Sirven JJ, Frederick TE (2008). Topiramate in older patients with partial-onset seizures: a pilot double-blind, dose-comparison study. *Epilepsia* 49: 1180-1185.
170. Perez- Alvarez F, Timoneda-Gallart C, Baus- Rosell J (2006). Topiramate and epilepsy in the light of Das-Naglieri cognitive assessment system. *Rev Neurol* 42: 3-7.

171. Nowakowska E, Kus K, Czubak A, Jedrzejewska J (2009). Memory improving and antidepressant effects of topiramate in rats. *Arzneimittelforschung* 59: 487–492.
172. Martins de lima MN, Presti-torres J, Dornelles A, Bromberg E, Schroder N (2007). Differential effects of low and high doses of topiramate on consolidation and retrieval of novel object recognition memory in rats. *Epilepsy Behav* 10: 32-37.
173. Beghi E (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 3: 618-621.
174. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Herherington H, Pan J, Sinclair K (1999). Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 52: 321-327.
175. Shannon HE, Love PL (2004). Effects of antiepileptic drugs on working memory as assessed by spatial alternation performance in rats. *Epilepsy Behav* 5: 857-865.
176. Brandl U, Kurlemann G, Neubauer B, Rettig K, Schäuble B, Schreiner A (2010). Seizure and cognitive outcomes in children and adolescent with epilepsy treated with topiramate. *Neuropediatrics* 41: 113-120.
177. Donati F, Gobbi G, Campistol J, Rapatz G, Daehler M, Sturm Y, Aldenkamp AP, Oxcarbazepine Cognitive Study Group (2007). The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. *Seizure* 16: 670–679.
178. McKee PJW, Blacklaw J, Butler E, Gillham RA, Brodie MJ (1992). Variability and clinical relevance of the interaction between sodium valproate and carbamazepine in epileptic patients. *Epilepsy Res* 11: 193–198.
179. Wesnes KA, Edgar C, Dean ADP, Wroe SJ (2009). The cognitive and psychomotor effects of remacemide and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 14: 522–528.
180. Shehata GA, Bateh A, Hamed SA, Rageh TA, Elsorogy YB (2009). Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus

- valproate) in adult males with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 5: 527–553.
181. Tzitiridou M, Panou T, Ramantani G, Kambas A, Spyroglou K, Panteliadis C (2005). Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav* 7: 458–467.
 182. Venault P, Chapouthier G, De Carvalho LP, Simiand J, Morre M, Dodd RH, Rossier J (1986). Benzodiazepine impairs and beta-carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature* 321: 864–866.
 183. Glier C, Dzietko M, Bittigau P, Jarosz B, Korobowicz E, Ikonomidou C. (2004). Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol* 187: 403–409.
 184. Manthey D, Asimiadou S, Stefovskaja V, Kaindl AM, Fassbender J, Ikonomidou C (2005). Sulthiame but not levetiracetam exerts neurotoxic effect in the developing rat brain. *Exp Neurol* 193: 497–503.
 185. Katz I, Kim J, Gale K, Kondratyev A (2007). Effects of lamotrigine alone and in combination with MK-801, phenobarbital, or phenytoin on cell death in the neonatal rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 322: 494–500.
 186. Kang HC, Eun BL, Wu LC, Ku MH, Kim JS, Wook KD, Soo LJ, Young CK, Ho CB, Sook SE, Chae PJ, Lim K, Hye HE, Ho SD, Dong KH (2007). The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 48: 1716–1723.
 187. Cardinalli DP, Vacas MI, Boyer EE (1979). Specific binding of melatonin in bovine brain. *Endocrinology* 105: 437–441.
 188. Weaver DR, Rivkees SA, Reppert SM (1989). Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography. *J Neurosci* 9: 2581–2590.
 189. Kovács GL, Gajari I, Telegdy G, Lissak K (1974). Effects of melatonin and pinealectomy on avoidance and exploratory activity in the rat. *Physiol Behav* 13: 349–55.

190. Martini L (1971). Behavioral effects of pineal principles. In: Wolstenholme GEW. The pineal gland. Livingston Edinburgh; 368–372.
191. Argyriou A, Prast H, Philippu A (1998). Melatonin facilitates short-term memory. *Eur J Pharmacol* 349: 159–162.
192. Karakas A, Coskun H, Kaya A (2011). The effects of pinealectomy, melatonin injections and implants on the spatial memory performance of male Wistar rats. *Biol Rhythm Res* 68: 45-49.
193. Baydas G, Nedzvetsky VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Demchenko HM, Reiter RJ (2002). A novel role for melatonin: regulation of the expression of cell adhesion molecules in the hippocampus, cortex and cerebellum. *Neurosci Lett* 326: 109–112.
194. El-Sherif Y, Tesoriero J, Hogan MV, Wieraszko A (2003). Melatonin regulates neuronal plasticity in the hippocampus. *J Neurosci Res* 72: 454–460.
195. Tuzcu M, Baydas G (2006). Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Eur J Pharmacol* 537: 106–110.
196. Mohamed K, Appleton R, Rosenbloom L (2000). Efficacy and tolerability of topiramate in childhood and adolescent epilepsy: a clinical experience. *Seizure* 9: 137–141.
197. Cao XJ, Wang M, Chen WH, Zhu DM, She JQ, Ruan DY (2009). Effects of chronic administration of melatonin on spatial learning ability and long- term potentiation in lead-exposed and control rats. *Biomed Environ Sci* 22: 70-75.
198. Krause DN, Dubocovich ML (1990). Regulatory sites in the melatonin system of mammals. *Trends Neurosci* 13: 464-470.
199. Gaffori O, Van Ree JM (1985). Serotonin and antidepressant drugs antagonize melatonin-induced behavioral changes after injection into the nucleus accumbens of rats. *Neuropharmacol* 24: 237-244.
200. Mechan A, Moran P, Elliot J, Young A, Joseph M, Green A (2002). A study of the effect a single neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "ecstasy") on the subsequent

long-term behavior of rats in the plus maze and open field.
Psychopharmacology 159: 167-175.

201. Erdoğan F, Küçük A, Gölgeci A, Liman N, Sağgöz H (2007). Ratlarda pentilentetrazol ile oluşturulan kindling Davranış ve emosyonel öğrenme üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Epilepsi 13: 66-72.
202. Luszczyk JJ, Antkiewicz-Michaluk L, Raszewski G, Czuczvara SJ (2010). Interactions of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline with lamotrigine, oxcarbazepine, pregabalin, and topiramate in the mouse maximal electroshock-induced seizure model: A type I isobolographic analysis. Epilepsy Res 89: 207–219.
203. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B (2006). ILAE treatment guidelines: evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 47: 1094-1120.

EKLER

Ek 1 Etik Kurul Onayı

**T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI**



**KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ**

Çalışmasının Adı : “Sıçanlarda Epileptik Nöbetlerin Neden Olduğu Kognitif Değişimlere Melatoninin Etkisi” Çalışmacılar : Doç.Dr.Mehmet YILDIRIM, Arş.Gör.Metehan AKÇA Anabilim Dalı : Fiziyoloji ABD.			
Etik Kurul Dosya No 2011/42	Etik Kurul Toplantı Tarihi 17.01.2012	Etik Kurul Toplantı No 2012/03	Etik Kurul Karar No 2
Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu’nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN’ın başkanlığında “Sıçanlarda Epileptik Nöbetlerin Neden Olduğu Kognitif Değişimlere Melatoninin Etkisi” başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (17.01.2012) Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı			

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik/Pasaport No :61060605764
Soyadı, Adı :AKÇA, Metehan
Uyruğu :Türk
Doğum tarihi ve yeri :28.05.1988- Fatih
Medeni hali : Bekar
Telefon :0536 944 3998
E-Posta :m_akca57@hotmail.com
Yazışma adresi :Kalkınma mah. 114 nolu sokak no:4/1
Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi- Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı	-
Lisan	Karadeniz Teknik Üniversitesi- Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2009
Lise	Bahçelievler Lisesi	2005

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Araştırma Görevlisi	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2012-...

YABANCI DİL : İngilizce

YAYINLAR

1. Abidin I, Yıldırım M, Aydın-Abidin S, Kalay E, Cansu A, Akca M, Mittman T (2011). Penicillin induced epileptiform activity and EEG spectrum analysis of BDNF heterozygous mice: An in vivo electrophysiological study. Brain Res Bull 86: 159- 164.
2. Aydın-Abidin S, Yıldırım M, Abidin I, Akca M, Cansu A (2011). Comparison of focally induced epileptiform activities in C57BL/6 and BALB/c mice by using in vivo EEG recording. Neurosci Lett 504: 165-169.

BİLDİRİLER

1. Abidin İ, Yıldırım M, Aydın-Abidin S, Kalay E, Cansu A, Akça M, Eysel UT, Mittmann T. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) heterozigot fare korteksinde GABAerjik salınım özellikleri ve EEG analizi. 10. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi. Özet Kitabı, (S 26) , İstanbul Üniversitesi, 9-12 Nisan 2011/İstanbul.
2. Yıldırım M, Abidin İ, Canpolat S, Aydın-Abidin S, Akça M, Cansu A. Sıçanlarda epileptiform aktivite üzerine pinealektomi ve ekzojen melatoninin etkisi. 10. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi. Özet Kitabı, (S 26) , İstanbul Üniversitesi, 9-12 Nisan 2011/İstanbul.
3. Gunduz A, Aydın M, Yıldırım M, Türkmen S, Türedi S, Akca M, Cansu A. Is grayanotoxin directly responsible for mad honey poisoning-associated seizures? 6. Mediterranean emergency medicine congress. 12.09.2011/Greece
4. Akca M, Yıldırım M. Effect of pinealectomy and exogenous melatonin on passive avoidance learning in rats. Turkish-FEPS Physiology Congress. 05.09.2011/İstanbul
5. Gündüz A, Karagöz U, Türkmen S, Yıldırım, Akça M, Türedi S, Durmuş İ. Deli bal

zehirlenmelerinde, grayanotoksinin kardiovasküler ve solunum sistemlerine etkileri. 7. Türkiye acil tıp kongresi TATKON 2011. 13.10.2011/ Trabzon

6. Er K, Yıldırım M, Taşdemir T, Akça M, Abidin İ. Epileptiform aktivite oluşturulmuş ratlarda dişin elektrik stimülasyonunun olası etkileri. Türk Endodonti Derneği 11. Uluslararası Kongresi. 27-28 Nisan 2012/ İstanbul.