

157623



T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ADENOZİNERJİK NÖROMODÜLATÖR SİSTEMİN ABSANS
EPİLEPSİ VE SEREBROVASKÜLER GEÇİRGENLİK ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Deniz ÖZTÜRK ŞAHİN

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Fizyoloji Programı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Nurbay ATEŞ

Bu tez çalışması, Kocaeli Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
desteklenmiştir . (Proje No: 2002/47)

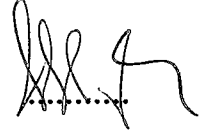
KOCAELİ
2004

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

İş bu çalışma, jürimiz tarafından FİZYOLOJİ Anabilim Dalı'nda
DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

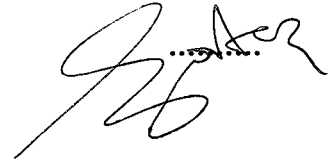
BAŞKAN

Prof. Dr. Sezer KOMSUOĞLU



DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurbay ATEŞ



ÜYE

Prof. Dr. Ziya ZİYLAN



ÜYE

Prof. Dr. B. Faruk ERDEN



ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Gül İLBAY



ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait
olduğunu onaylarım.

24./1/ 2004

Prof. Dr. M. Nejat GACAR

Enstitü Müdürü



ÖZET

Adenozin merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan reseptörleri aracılığı ile pek çok nörotransmitterin salınımı, pre ve post sinaptik etkinliğini düzenleyen önemli bir ince ayar molekülüdür. Endojen adenozin merkezi sinir sisteminde (MSS) epilepsi, iskemi, uyku ve inme (stroke) de rol oynayan önemli bir inhibitör nöromodülatördür. Yapılan çalışmalarda adenozinin özellikle A₁ reseptörleri aracılığı ile epileptik aktiviteyi baskılayabildiği ve yeni nöbet oluşumuna karşı inhibitör etkinliği arttırdığı gösterilmiştir.

Adenozinin çeşitli sistemik etkileri ile ilgili yoğun çalışmalara rağmen, konvulsif ve nonkonvulsif absans nöbetlerin oluşumu ve altta yatan mekanizmalarında adenozinin rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu amaçla, nonkonvulsif absans epilepsili sıçanlara adenozin agonist ve antagonistleri hem periferik hem de merkezi yolla uygulanarak, absans epilepsi üzerindeki etkileri, elektroensafologram (EEG) kayıtlarındaki diken dalga deşarj (spike wave discharges SWD) aktivitesinin sayı ve süreleri hesaplanarak değerlendirildi. Jeneralize tonik-klonik nöbetler üzerine adenozinerjik sistemin etkinliği, adenozin agonist ve antagonistlerinin intraperitoneal verilmesini takiben, nöbet aktivitesinin skorlanması ve buna eşlik eden kan basıncı ve serebrovasküler geçirgenlik değişikliklerinin incelenmesiyle değerlendirildi.

Nonselektif adenozin analogu, 2-chloroadenosine (CADO)' in genetik absans epilepsili WAG/Rij sıçanlara intraserebroventriküler (icv) uygulanması SWD sayı ve süresinde 24 saat içinde başlayan ve 72 saate kadar devam eden istatistiksel olarak anlamlı artışlara yol açmıştır. Direkt talamus bölgesine CADO uygulanmasını takiben SWD sayı ve süresindeki artışlar ikinci saatte başlayıp, 48 saate kadar devam etmiştir. CADO' in nonkonvulsif nöbetler üzerine olan etkileri, adenozin antagonisti 1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine (DPCPX) tarafından engellenmiştir. Talamus bölgesine A₁ selektif adenozin antagonisti DPCPX' in tek başına uygulanması ise WAG/Rij sıçanların SWD sayı ve süresini azalttığı saptanmıştır. Teofilin' in farklı dozlarda intraperitoneal olarak uygulanması doz bağımlı olarak SWD' ların sayı ve süresinde azalmaya yol açmıştır.

Pentylene tetrazole (PTZ) ile oluşturulan jeneralize status epileptikus nöbetlerde ise adenozin nöbet başlangıcını (onseti) geciktirmiş ve major nöbet latansını uzatmıştır. Adenozinle tedavi, nöbete eşlik eden kan-beyin bariyeri (K-BB) açılımını da önemli derecelerde azaltmıştır. Öte yandan adenozin antagonisti olan teofilin' in 20 ve 40 mgkg⁻¹ dozlarının adenozinden 40 dk önce uygulanması

adenozinin nöbet onseti ve jeneralize major nöbet latansı üzerindeki etkilerinin görülmesini engellerken, K-BB de şiddetli yıkıma yol açmıştır. Teofilin, nöbet onseti ve jeneralize nöbet latansını kısaltarak nöbet basamaklarının hızlı ilerlemesine yol açmıştır. Nöbet basamaklarının daha da hızlı ilerlediği yüksek doz teofilinde K-BB yıkılımının sıklığı da artmıştır. Diğer taraftan PTZ ile birlikte sadece teofilin'in 20 ve 40 mgkg⁻¹ dozları uygulandığında doz bağımlı olarak nöbet eşiğinde azalma saptanmıştır. Özellikle 40 mgkg⁻¹ teofilin, nöbet basamaklarında çok hızlı ilerleme ve sonuçta hızlı olarak ölüme yol açmıştır. Ayrıca teofilin'in her iki doz grubu, tek başına PTZ verilen grupla karşılaştırıldığında mortalite oranında önemli artışa yol açtığı saptanmıştır.

Sonuçlarımız beyindeki adenozerjik modülasyonun konvulsif ve nonkonvulsif epilepsilerde nöbet oluşumu üzerine farklı etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Adenozerjik sistem jeneralize tonik klonik konvulsif nöbetlerde antikonvulsan etkili iken, nonkonvulsif jeneralize epilepsilerde proepileptik etki göstermektedir. Adenozin antagonizması ise konvulsiyonların oluşumunu kolaylaştırması, konvulsiyonları şiddetlendirmesi ve beraberinde ciddi derecede serebrovasküler geçirgenlik artışı oluşturması bakımından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Adenozin, konvulsif epilepsi, nonkonvulsif epilepsi, serebrovasküler geçirgenlik, WAG/Rij.

ABSTRACT

Adenosine is an important fine-tuning molecule that regulates the release and pre and post-synaptic activity of several neurotransmitters. Endogenous adenosine is an important neuroinhibitory molecule that plays a role in epilepsy, ischemia, sleep and stroke. Studies show that adenosine, especially via A₁ receptors, can suppress the epileptic activities and the elucidate an inhibitory action against the propagation of seizures activity.

Although there are several studies concerning various systemic effects of adenosine, its effects on the convulsive and non-convulsive seizure activity and the underlying mechanisms have not been fully understood.

For this purpose, adenosine agonists and antagonists were administered to rats with absence epilepsy via peripheral or central routes, and their effects on absence epilepsy were evaluated with the number and duration of spike wave discharges (SWDs) in EEG recordings. Following the administration of adenosine agonists and antagonists; the activity of adenosinergic system on generalized tonic-clonic seizures were evaluated with the scoring of the seizure activity and the accompanying blood pressure and examination of the cerebrovascular permeability changes.

Administration of nonselective adenosine analog 2-chloroadenosine (CADO) to WAG/Rij rats with absence epilepsy via intracerebroventricular (icv) route caused a statistically significant increase in the number and duration of SWDs that started in 24 hours and lasted up to 72 hours. The increase in number and duration of SWDs started at the 2nd hour and lasted up to 48 hours following the administration of CADO directly to the thalamic region. The effects of CADO on nonconvulsive seizures were inhibited by the adenosine antagonist 1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine (DPCPX). Administration of the A₁ selective adenosine antagonist DPCPX alone to the thalamic region of WAG/Rij rats was found to be effectively decreased the number and duration of SWDs. Different doses of nonselective adenosine antagonist theophylline was administered intraperitoneally caused a significant decrease in the number and duration of SWDs in a dose-dependent manner.

In the pentlenetetrazole (PTZ)-induced generalised status epilepticus seizures, adenosine delayed the onset of seizures and increased the major seizure latency. Treatment with adenosine also significantly decreased the opening of blood-brain barrier (B-BB) accompanying the seizure activity. On the other hand, administration of theophylline at the doses of 20 and 40 mgkg⁻¹, 40 minutes before adenosine,

prevented the effects of adenosine on the onset of seizures and generalized major seizure latency, while causing intense destruction in the BBB. Theophylline caused acceleration of the seizure steps by shortening the onset of seizures and generalized major seizure latency. At high doses of theophylline where the seizure steps progressed faster, the frequency of B-BB destruction also increased. On the other hand, when only theophylline at the doses of 20 and 40 mgkg⁻¹ was given together with PTZ, a decrease in the seizure threshold was observed in a dose-dependent manner. Especially 40 mgkg⁻¹ theophylline caused the steps of seizure to progress very rapidly and eventually lead to death. In addition, it was found that theophylline caused significant increase in the mortality rate in both dose groups when compared with the group that was given PTZ alone.

Our results indicate that adenosinergic modulation shows different effects on the occurrence of seizures in convulsive and non-convulsive epilepsy. Adenosinergic system has anticonvulsive effect on generalized tonic-clonic convulsive seizures whereas it displays a proepileptic effect on nonconvulsive generalized absence epilepsy. On the other hand, adenosine antagonism facilitated to the occurrence of convulsive seizure activity and caused significant increase in the cerebrovascular permeability.

Key Words: Adenosine, convulsive epilepsy, nonconvulsive epilepsy, cerebrovascular permeability, WAG/Rij.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans ve Doktora eğitimimde büyük emekleri geçen ve
bana yön veren danışmanım ve hocam

Sn. Prof. Dr. Nurbay ATEŞ'e,

Bu araştırmanın her aşamasında değerli katkı ve yönlendirmelerini
gördüğüm

Sn. Yard. Doç. Dr. Gül İLBAY'a,

Her zamanki desteklerinden dolayı çalışma arkadaşlarıma,
arkadaşım,

Sn. Yard. Doç. Dr. Ayőe Balcı Karson'a

ve

Sevgili Aileme,
teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv-v
ABSTRACT.....	vi-vii
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix-x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii-xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİ	
1.1 Epilepsi	1
1.2. Jeneralize Tonik-Klonik Epilepsiler.....	4
1.2.1. Deneysel Jeneralize Tonik-Klonik Epilepsi Modelleri.....	5
1.2.2. Pentylenetetrazole (PTZ) Nöbetleri.....	6
1.3 . Absans Epilepsi.....	7
1.3.1. Absans Epilepsinin Hayvan Modelleri.....	12
1.3.2. WAG/Rij Modeli	12
1.4. Pürinerjik Transmitterler.....	15
1.5 Adenozin Reseptörlerinin Hücresel Düzeyde Fizyolojik Etkileri.....	17
1.6. Merkezi Sinir Sisteminde Adenozin Reseptörleri.....	20
1.7. Adenozin ve Epilepsi.....	24
1.8. Kan-Beyin Bariyeri (K-BB) ve İşlevi.....	27
1.9. Kan-Beyin Bariyeri (K-BB) ve Epilepsi.....	29
2. AMAÇ VE KAPSAM.....	31
3. MATERYAL VE METOD.....	34
3.1. Adenozinerjik Sistem ve Absans Epilepsi Arasındaki Etkileşimlerin İncelendiği Deney Grupları.	34
3.2. Konvulsif Epilepsi ve Serebrovasküler Permeabilite Değişiklikleri Üzerine Adenozinerjik Sistem Etkilerinin İncelendiği Çalışma Grupları	40
4. SONUÇLAR.....	43
4.1. Adenozinerjik Sistem ve Absans Epilepsi Arasındaki Etkileşimlerin İncelendiği Çalışma Gruplarının Sonuçları.....	43
4.2. Konvulsif Epilepsi, Serebrovasküler Permeabilite Değişiklikleri Üzerine Adenozinerjik Sistem Etkilerinin İncelendiği Çalışma Gruplarının Sonuçları.....	54

5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	80
KAYNAKLAR.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	92



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADO	: Adenozin
CADO	: 2-Chloroadenosine
Ca ⁺²	: Kalsiyum iyonu
Cl ⁻	: Klor iyonu
DPCPX	: 1,3-Dipropyl-8-cyclopentylxanthine
DMSO	: Dimethyl sülfooksit
EB	: Evans Blue
EEG	: Elektroensefalogram
EPSP	: Eksitatör Post Sinaptik Potansiyel
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi Derneği)
IPSP	: İnhibitör Post Sinaptik Potansiyel
i.p	: İntraperitoneal
i.c.v	: İntraserebroventriküler
K-BB	: Kan -Beyin Bariyeri
K ⁺¹	: Potasyum iyonu
LTS	: Ca ⁺² -bağımlı düşük-eşikli spike
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Na ⁺¹	: Sodyum iyonu
PTZ	: Pentilentetrazol
RF	: Retiküler Formasyon
RTN	: Retiküler Talamik Çekirdek
SE	: Status Epileptikus
SF	: Serum Fizyolojik
SWD	: Diken- Dalga Deşarjları (Spike Wave Discharges)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.3.1. Absans epilepsi oluşumunda yer alan temel anatomik yapıların gösterildiği fonksiyonel bir modelleme.....	10
Şekil 1.3.2. Talamokortikal nöronlar ve talamik retiküler nöronlar arasındaki döngülerin şematize edilmiş görünümü.	11
Şekil 1.3.3. WAG/Rij ırkı sıçanının, EEG örneği (üstte) ve EEG kaydı alınmak üzere cerrahi işlemle elektrot takılmış çalışma labarauvarımızdaki resmi.....	14
Şekil 1.4.1, ATP ile adozin ilişkisi ve adozinin ürik asite metabolize oluşu.....	15
Şekil 1.5.1. Adozinin MSS de ki etki mekanizmasının şematize edilmiş özeti.....	19
Şekil 1.6.1. Santral sinir sisteminde beyin disfonksiyonu ve hastalıklarla ilgili olabilecek belirli bölgelerde yüksek afinite gösteren adozin reseptörlerinin dağılımı.....	21
Şekil 1.6.2. Adozinin MSS de ki etki mekanizmasının şematize edilmiş özeti.....	34
Şekil 3.1.1 Talamus'a kanül yerleştirilmesinde referans alınan Paxinos ve Watson'un atlasında bölgenin şematize edilmiş görüntüsü.....	37
Şekil 3.1.2. İntraserebroventriküler (isv) yerleştirilmesi kanül yerleştirilmesinde referans alınan Paxinos ve Watson'un atlasında bölgenin şematize edilen görüntüsü.....	38
Şekil 4.1.1. Nonselektif adozin analogu olan CADO'nun intraserebroventriküler mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD süreleri.....	44
Şekil 4.1.2. Nonselektif adozin analogu olan CADO'nun intraserebroventriküler mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD sayısı.....	44
Şekil 4.1.3. Nonselektif adozin analogu olan CADO'nun talamik mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD süresi.....	46
Şekil 4.1.4. Nonselektif adozin analogu olan CADO'nun talamik mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD sayısı.....	46
Şekil 4.1.5. A ₁ selektif antagonist olan DPCPX'in talamik mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD süresi.....	48
Şekil 4.1.6. A ₁ selektif antagonist olan DPCPX'in talamik mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD sayısı.....	48
Şekil 4.1.7. DPCPX ve CADO'nun talamik mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD sayısı.....	50
Şekil 4.1.8. DPCPX ve CADO'nun talamik mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD süresi.....	50

Şekil 4.1.9. Teofilin injeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD süreleri.....	63
Şekil 4.1.10. Teofilin injeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD sayısı.....	63
Şekil 4.2.1. İntraperitoneal PTZ injeksiyonu ile oluşturulan nöbetlerde adenzinerjik sistemin Onset üzerine etkileri.....	58
Şekil 4.2.2. İntraperitoneal PTZ injeksiyonu ile oluşturulan nöbetlerde Nöbet Latansı üzerine adenzinerjik sistemin etkileri.....	58
Şekil 4.2.3. İntraperitoneal PTZ injeksiyonu ile oluşturulan jeneralize tonik-klonik nöbetlerin süresi üzerine adenzinerjik sistemin etkileri.....	74
Şekil 4.2.4. Nöbetle oluşan kan-beyin engeli bozukluğunun % dağılım frekansı.....	76
Şekil 4.2.5. PTZ injeksiyonuyla oluşan nöbetler sonrası kan-beyin engeli bozukluğunun bölgesel açılımlarının fotoğrafları.....	61
Şekil 4.2.6. ADO+ PTZ injeksiyonuyla oluşan nöbetler sonrası kan-beyin engeli bozukluğunun bölgesel açılımlarının fotoğrafları.....	62
Şekil 4.2.7. 20 mgkg ⁻¹ TEO+ ADO+ PTZ injeksiyonuyla oluşan nöbetler sonrası kan-beyin engeli bozukluğunun bölgesel açılımlarının fotoğrafları.....	63
Şekil 4.2.8. 40 mgkg ⁻¹ TEO+ ADO+ PTZ injeksiyonuyla oluşan nöbetler sonrası kan-beyin engeli bozukluğunun bölgesel açılımlarının fotoğrafları.....	64

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.4.1. Adenozin/P1 reseptörlerinin bazı özellikleri.....	16
Tablo 1.6.1. Endojen olarak eksprese olan A_1 adenozin reseptörlerinin santral ve periferel sinir sisteminde fonksiyonel dağılımları.....	22
Tablo 1.6.2. Endojen olarak eksprese olan A_2 adenozin reseptörlerinin santral ve periferel sinir sisteminde fonksiyonel dağılımları.....	23
Tablo 4.1.1. Adenozin agonit ve antagonistlerinin farklı yollarla uygulanmasının WAG/Rij’lerde SWD oluşumu üzerine etkileri.....	53
Tablo 4.2.1. Adenozin, Teofilin ve takiben yapılan PTZ uygulamalarından sonra oluşan nöbetin şiddeti, eşiği, süresi ve K-BB yıkılımı üzerine etkileri.....	56
Tablo 4.2.2. Adenozin, Teofilin ve PTZ uygulamalarından önce ve sonra ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB).....	57



1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. EPİLEPSİ

Epilepsi, merkezi sinir sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjı sonucu ortaya çıkan tekrarlayıcı bozukluklar olarak tarif edilebilir. Ülkemizde kesin sayı bilinmemekle birlikte epilepsi prevalansı % 0.5-1 olduğu göz önüne alındığında yaklaşık 300-600 bin epileptik hasta olduğu tahmin edilmektedir.

Epilepsilerin değerlendirilmesinde epileptik nöbetlerin genetik yada çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkması, konvulsif bir periyot içerip içermediği, nöbetin süresi ve şiddeti büyük önem taşır.

Epilepsinin patogenezi ve altında yatan mekanizmaların açığa çıkarılması, daha uygun ve başarılı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde oldukça önemli yer tutar. Epilepsi etyopatogeneziine ait bu bilgiler, klinik araştırmalar ve çoğunlukla deneysel çalışmalar sonucunda elde edilebilmektedir.

Nöbetlerin sınıflandırılmasına 1969 yılında uluslararası bir nitelik kazandırıldı. Epileptik sendromların sınıflandırılması, etyolojik faktörler, anatomik lokalizasyon, nöbet özellikleri, EEG bulguları ve yaş göz önüne alınarak yapılmaktadır, henüz fizyopatolojisine dayanan bir sınıflandırma yapmaya yetecek yeterli temel bilgi elimizde mevcut değildir.

Epileptik sendromların sınıflandırılması üç ana başlık altında toplanmaktadır (Engel, 2001): İdiyopatik epilepsiler; altında yatan bilinen bir nedenin olmadığı muhtemelen kalıtsal bir yatkınlığın bulunduğu düşünülen epilepsiler ve epileptik sendromlardır. Tüm epilepsi vakalarının % 60'ında bir neden bulunamaz, genellikle 15 yaşından önce başlar. Semptomatik epilepsiler; bilinen ve gösterilebilen bir sinir sistemi hastalığı sonucu oluşan epilepsilerdir. Kriptojenik epilepsiler; şüphelenilen ancak gösterilemeyen bir merkezi sinir sistemi hastalığı olan epilepsilerdir.

'Uluslararası Epilepsi Derneğinin (ILAE) Terminoloji Komisyonuna 1981'de kabul edilen sınıflama epileptik nöbetleri; nöbet tipi, etioloji, nöbeti uyaran faktörler, başlangıç yaşı, tedavi seçimi gibi faktörleri de kapsar. Bu sınıflandırma aşağıdaki gibidir (Dreifuss,1990);

I. Parsiyel nöbetler:

A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç korunur)

- Motor semptomlar (fokal motor hareketler, gözde veya başda dönme ile eşlik eden nöbetler)
- Duyu ve somatoduysal semptomlar (basit hallüsinasyonlar, karıncalanma, ışık çakmaları)
- Otonomik semptomlar (yüzde kızarma, solukluk, epigastrik hassasiyet, terleme)
- Psikişik semptomlar (déjà vu, hayal dünyasında olmak, illüzyonlar ve hallüsinasyonlar). Bunları kompleks parsiyel nöbetlerden ayırt etmek güçtür.

B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç kaybı olur).

- Basit parsiyel başlangıcı bilinç kaybı izler.
- Başlangıç bilinç kaybı ile birlikte.

C. Basit veya kompleks parsiyel nöbetleri sekonder jeneralize nöbetler izler.

II. Jeneralize nöbetler

- A. Tonik nöbetler
- B. Klonik nöbetler
- C. Tonik-klonik nöbetler (grand-mal)
- D. Myoklonik nöbetler
- E. Absans nöbetler (petit mal)
- F. Atonik-astatik nöbetler.

III. Sınıflandırılmayan epilepsi

Veriler yetersiz olduğu için sınıflandırılmayan bütün nöbetler bu gruba girer.

Bu sınıflama, öte yandan nöbetin klinik ve elektroansefalografik belirtileri dikkate alınarak genelde jeneralize ve parsiyel nöbetler olmak üzere iki ana grupta incelenebilir.

Jeneralize nöbetler, klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği izlenimini veren ve elektroansefalografik bulgularının eş zamanlı ve iki taraflı olduğu nöbetlerdir. Jeneralize nöbetli epilepsiler tüm epilepsilerin % 40-60'ını oluşturur. Jeneralize nöbetler de kendi içerisinde absans (petit-mal) nöbetler ve jeneralize tonik klonik (grand-mal) nöbetler olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Parsiyel nöbetler, klinik ve EEG bulguları ile nöbetlerin serebral hemisferin bir bölgesinden kaynaklandığını gösterir. Parsiyel nöbetler kaynaklandığı anatomik bölgelere göre (temporal, frontal, parietal, oksipital lob) değişik klinik belirtiler ve EEG bulguları gösterir. Parsiyel nöbetler bilinç kaybı olmadığı zaman basit, bilinç kaybı ile birlikte olduğu zaman kompleks olarak tanımlanır. Basit parsiyel nöbetler tüm epilepsiler içinde % 3-10, kompleks parsiyel nöbetler ise % 20-40 oranında görülür.

1.2 JENERALİZE TONİK-KLONİK NÖBETLER

Her iki hemisferden aynı anda bilateral olarak başlayan nöbetlerdir. Anatomik veya fonksiyonel bir fokus içermeyen bu nöbetler genellikle başlangıçtan itibaren bilinç kaybına neden olurlar. Hemen ardından tonik-klonik oluşan konvulsiyonlar parsiyel nöbetlerde olduğu gibi yayılma şeklinde değil, birdenbire jeneralize olma özelliğindedir. Bilinç kaybından önce nöbeti haber verecek olan hiçbir belirti görülmez. Bu nedenle hasta nöbet geçireceğini anlayamaz. EEG bulguları başlangıçtan itibaren her iki hemisfer üzerinde bilateral, senkron ve simetriktrir. Bilinç kaybıyla birlikte bütün kaslarda 20 sn kadar süren tonik kasılmaları olur. Eller fleksiyon, kollar yarı fleksiyon ve bacaklar ekstansiyon halinde gerilir (tonik kasılma dönemi), denge kaybı vardır. Tonik dönemin ardından kol ve bacaklarda kesik kesik kasılmalar olmaya başlar, klonik kasılma dönemi yaklaşık yarım dakika sürer. İdrar inkontinansı olabilir. Otonom sinir sistemi uyarıldığı için çarpıntı, kan basıncında artış, terleme ve yüz kızarması gibi belirtiler ortaya çıkar. Giderek yavaşlayan jerkler sonunda post iktal uyku hali ve yorgunluk oluşur. Eşlik eden EEG görüntüsünde, bir süre izoelektrik hat kaydedilir ve bu dönem hem beyinin toparlanması hem de nöbetin sonlanmasında rolü olan elektriksel aktiviteyle ilişkili bir durum olabilir.

Tek bir epileptik nöbetin yada tekrarlayan epileptik nöbetlerin süresinin en az 30 dakika devam etmesi 'status epileptikus' olarak tanımlanır. Jeneralize tonik-klonik status epileptikus (SE-majör status, grandmal status); birbirini kesintisiz izleyen majör nöbetler uzun sürdüğü takdirde ölüme neden olabildiği gibi, bellek kaybı, mental gerilik, davranış bozuklukları, hemiparezi gibi kalıcı nörolojik sekellere ve sistemik fizyolojik bozukluklara neden olabileceğinden acil bir tedavinin gerektiği özel bir durumdur. Mortaliteyi ve sekelleri etkileyen en önemli iki etken tedaviye geç başlanması ve tedaviye başlandıktan sonra nöbetlerin geç kontrol edilebilmesidir (Nei ve ark., 1999; Velez ve Selwa, 2003).

SE'un mekanizmasında, inhibitör sistemlerin kaybı, ve/veya eksitator sistemlerin aktivasyon artışı sorumlu tutulmaktadır. Nöbetlerin uzamasında SE'a eşlik eden nöropatolojik ve diğer patolojik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. SE oluşumunun açıklanmasındaki diğer bir yaklaşımda beynin nöbetleri sonlandırabilme

yeteneği ile ilişkilidir. İnhibitör bir nöromodülatör olan adenozin, nöbet sırasında endojen olarak serbestlenmektedir ve kısa süreli nöbet aktivitesini sonlandıran mekanizmalarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ekstrasellüler adenozin konsantrasyonlarının iktal dönemde arttığı ve bu artışın nöbetin sonlandırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı epileptik nöbetler, nöbetlerin uzadığı ve tekrarladığı ciddi bir konvulsif bozukluk şekli olan SE formuna dönüşebilmektedirler. Adenozin yetersizliği yada adenozinergic modülatör sistem bozukluğunun SE etyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürölmektedir (Young ve Dragunow, 1994).

1.2.1. Deneysel Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetli Epilepsi Modelleri

Epilepsinin patogenezi açıklamak ve antiepileptik ilaç geliştirmek amacıyla deneysel hayvan modelleri kullanılır. Bu modeller epilepsi mekanizmaların anlaşılması ve uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için büyük olanaklar sağlamaktadır.

İnsandaki konvulsif epilepsi türlerine, nöbetlerin şekli ve EEG'nin görünümü bakımından benzerlik gösteren önemli deneysel hayvan modelleri arasında şunlar sayılabilir (Fisher, 1989);

Sıçanlarda maksimum pentilentetrazol nöbetleri,

Sıçanlarda odiojenik nöbetler,

Sıçanlarda maksimum elektroşok nöbetleri,

Sıçanlarda pikrotoksin nöbetleri,

Serebral kortekse; Penisilin,

Alumina kremi,

Kobalt ve,

Dondurma tekniğinin, uygulanmasıyla oluşturulabilir.

1.2.2. Pentylenetetrazole (PTZ) Nöbetleri

PTZ deneysel epilepsi modellerinin oluşturulmasında yaygın olarak kullanılan sistemik konvulsif bir ajandır. Doza ve verilış tarzına bağı olarak klonik yada tonik- klonik konvulsiyonlar oluşturur (Fisher, 1989; Goldman ve ark.,1992).

PTZ'un 50-100 mgkg⁻¹ tek bir dozunun uygulanmasını takiben; 1-2 dk içinde başlayan bilateral simetrik myoklonik jerkler, myoklonuslar, tonik ekstansiyon ve fleksiyonlar, tonik-klonik konvulsiyonlar ortaya çıkmaktadır. EEG görüntüsünde tonik faz, eşzamanlı yüksek frekanslı yüksek çoklu dikenlerle, klonik faz ise diken, çoklu diken ve yavaş dalgalarla karakterizedir (Vergnes ve ark., 1997).

PTZ hücrel disinhibisyon yaparak merkezi sinir sisteminde jeneralize eksitator olarak etki gösterir. Bu prokonvulsif etkisini, GABA_A reseptör kompleksini bloke ederek (Olsen, 1981) ve voltaj -bağımlı bir mekanizma aracılığı ile hücre membranının K⁺ permeabilitesini değıştirerek (Madeja ve ark., 1996) göstermektedir. Bazı beyin bölgeleri, özellikle beyin sapı retiküler formasyon alanı PTZ ile oluşan paroksizmal ritmik aktivite için düşük bir eşik gösterirler. Beyin sapı bölgelerinin PTZ konvulsiyonlarında önemli rolü olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Talamus ise PTZ nöbetlerinin yayılımına aracılık eden önemli bir bölgedir. Talamus, korteks ve limbik yapılara olan efferentleriyle beyin sapı yapılarından, diensefalon ve kortekse nöbet aktivitesinin yayılmasında kolaylaştırıcı rol oynayabilir (Mirski ve McKeon, 1986; Mirski ve ark., 2003).

1.3 ABSANS EPİLEPSİ

Absans sözcüğü ilk kez 1815 de Esquirol tarafından kısa süreli bilinç kayıplarını belirtmek için kullanılmıştır. Bu nöbetlerin epilepsinin bir türü olduğu 19. yy sonlarında anlaşılmıştır. Absans epilepsiye eşlik eden belirtiler ani bilinç kaybıyla birlikte aktivitede durgunluk ve otomatizma, çevreyi görmüyormuş gibi boş boş bakma veya gözlerin yana yada yukarıya kayması ile EEG de bilateral senkron ve simetrik, saniyede 2.5-3.5 frekanslı, voltajı 100- 1200 μ V diken dalga (spike-wave discharge-SWD), kompleksleri ile karakterizedir. Yaklaşık 5- 30 sn sonra EEG ve davranış değişiklikleri kaybolurken şahıs normal aktivitesine devam eder, aura yada postiktal dönem bulunmaz). En sık görüldüğü yaşlar 4-12 arasındadır. Hastalığın ortalama süresi 6-7 yıldır, büyük bir kısmında puberteyle birlikte nöbetler ortadan kaybolur. Ancak bir kısmında, özellikle 15-20 yaşlar arasında adolesan dönemde nöbetler kesilmeyerek tonik-klonik (grand mal'e) nöbet tipine dönüşebilir veya ileri yaşlarda absans statusları şeklinde gelişebilir. Tedaviye erken başlanması grandmal nöbetlerin ortaya çıkma olasılığını azaltır (Dreifuss, 1990).

Absans epilepsinin altında yatan temel mekanizmalar incelendiğinde bazı beyin bölgelerinin SWD'lerin oluşumu ile yakın ilişkili olduğu görülmektedir; korteks, talamus, substantia nigra ve retiküler formasyon (Şekil 1.3.1). Hangi yapının deşarjları oluşturduğu bilinmemektedir. Fakat iki teori vardır. Birinci teori talamusun jeneratör olduğunu ileri sürerken diğeri korteksi sorumlu tutmaktadır. Bununla birlikte talamus ve korteksin birbiriyle ilişkisi her iki teorinin de ortak görüşüdür. Çalışmalarda korteks ve talamusta SWD'ler eş zamanlı olarak kaydedilmiştir (Verges ve ark., 1987).

Talamus dış dünyadan gelen bütün duysal uyarıların trafiğini düzenler. Her bir talamik duysal çekirdek neokorteksteki uygun bölgeye glutamerjik uyarılar gönderir ve aynı bölgeden belirgin eksitator glutamerjik feedback projeksiyonlar alır. Talamustan kortekse giden ve korteksten talamusa giden aksonlar aynı zamanda talamusun retiküler çekirdeğindeki GABA'erjik nöronlara eksitator kollateraller gönderir. Normal şartlarda bu eksitator ve inhibitör deşarjlar denge halindedir ve desenkronizasyon sağlanır. Talamokortikal döngülerdeki aksonlar talamusun retiküler (RTN) çekirdeğindeki GABA'erjik nöronlara eksitator kollateraller

gönderir; RTN'deki nöronlar kortekse projekte olmazlar ancak birbirlerine ve tüm talamik çekirdeklere intralamik bağlantıları aracılığı ile inhibitör projeksiyonlar gönderirler (Şekil 1.3.2.). Talamdaki nöronlar tonik mod ve osilatör mod da ateşleme yapabilirler. Talamokortikal döngülerdeki osilatör davranış, RTN'deki bir grup nöronun intrensek özelliğine bağlı olarak gelişir (Avanzini ve ark., 2000; Zhang ve ark., 1997). RTN'nin osilatör ve tonik ateşleme moduna geçiş yapabilme (EEG'deki senkronizasyon/desenkronizasyon ve buna bağlı olarak bilinç durumu değişiklikleri sağlanır) özelliği Ca^{+2} -bağımlı düşük-eşikli spike (LTS) dalgalarıyla ilişkilidir. Uyanıklık durumunda tonik ateşleme modu, talamakortikal nöronlarda EEG'de izlenebilen desenkronizasyona neden olur. Fizyolojik koşullarda talamakortikal nöronlardaki osilatör ateşleme modu, yavaş dalga uykusunun delta aktivitesi ile ilişkilidir. Absans epilepsinin patogeneğinde SWD deşarjının oluşumu, talamo-kortikal osilatör burst-ateşleme moduna bağlıdır.

Absans tipi epilepsilerde; inhibitör GABA'erjik sistem aktivitesinin arttığı ve talamik retiküler çekirdeklere özellikle T-tipi Ca kanalları aracılığıyla osilasyonların başlayarak kortekse yayıldığı ancak bu olayın talamik nöronlardaki GABA_B-aracılı geç inhibitör post-sinaptik potansiyaller (IPSP) tarafından tetiklendiği ve RTN'de lokalize olan GABA_A reseptörlerinin aktivasyonunun ise rekürrent inhibisyona aracılık ettiği kabul edilmektedir (Futatsugi ve Riviello, 1998; Van Luijtelaaar ve ark., 1995).

Talamik nöronlar üzerindeki GABA_A reseptörlerinin aktivasyonu kısa-sürelili, klorid- bağımlı IPSP'lere neden olurken, GABA_B reseptörlerinin aktivasyonu ise G proteini aracılı uzun-sürelili, K^{+} a bağlı IPSP'ler oluşturur. GABA_B -aracılı geç IPSP'lerin, Ca^{+2} -bağımlı düşük-eşikli spike (LTS) dalgalarını oluşturduğu görülmüştür. Benzodiazepinler gibi GABA'erjik aktiviteyi arttıran ajanların, RTN'da postsinaptik GABA'erjik inhibisyonu arttırmalarının bir sonucu olarak, osilasyonlar artar ve absans nöbetleri şiddetlenir.

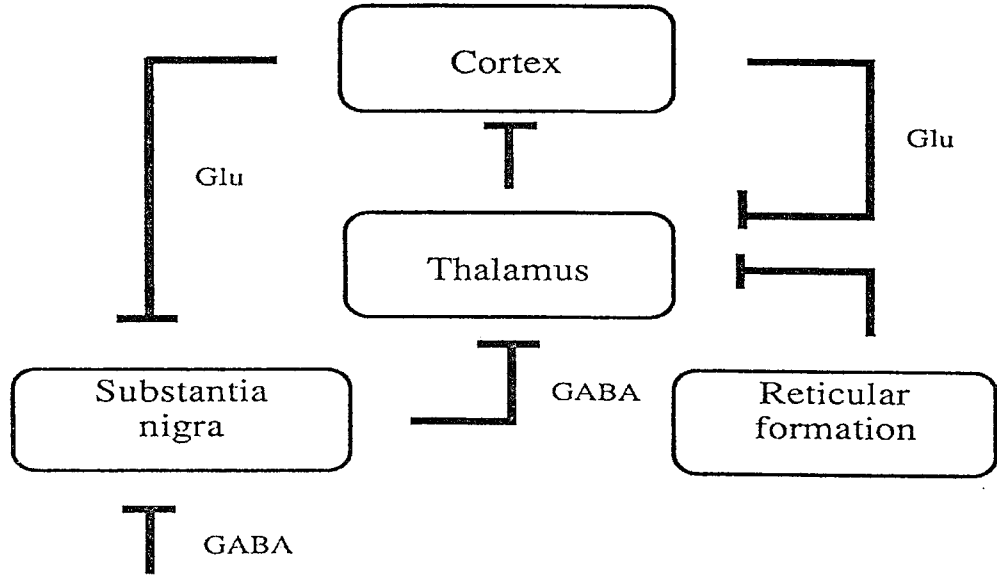
Retiküler formasyon, korteksin eksitasyon düzeyini modüle eder ve indirekt olarak SWD oluşumunu etkileyebilir. Uyanıklık durum değişikliklerinde retiküler formasyonun aracılık ettiği bilinmektedir. Uyanıklık durumunun absans epilepsiyi güçlü bir şekilde etkilediğinin gösterildiği çalışmalarda retiküler formasyonun, SWD oluşumunda gerçekten önemli bir yapı olduğunu işaret etmektedir.

Diğer bir önemli yapı talamik ateşlemeyi kontrol eden substantia nigra'dır (Şekil 1.3.1.). Normalde talamik nöronlar rastlantısal olarak ateşlenirler ve kortekse sensorimotor bilgi iletirler. Ateşleme paterni değiştiğinde ise nöronlar senkron olarak çalışırlar ve talamik osilasyonlar ortaya çıkar. Ateşme paternini kontrol eden inhibitör nörotransmitter GABA'dır. Bu nörotransmitter sadece inhibisyon yapmaz aynı zamanda nöronal ateşlemeyi senkronize eder (Futatsugi ve Riviello, 1998). İnhibisyonun artışı, talamik osilasyonları arttırarak SWD oluşum sıklığını arttırır. Talamusta bulunan GABAerjik termineller substantia nigra'dan gelir ve bu nedenle substantia nigra önemli bir kontrol noktasıdır.

Absans epilepsi ile ilgili çalışmalarda iki tane önemli nörotransmitterle karşılaşılmaktadır, bunlar Glutamat ve GABA'dır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, substantia nigraya uygulanan glutamat GABAerjik nöronları aktive eder ve talamusta senkronizasyonu arttırır. Sonuçta absans epilepsi artar. Talamusa uygulanan glutamat, senkronizasyonu azaltır ve epilepsiyi azaltır. Yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki, substantia nigraya uygulanan GABA, GABAerjik nöronları inhibe eder bunun sonucunda daha az senkronizasyon gelişir ve epilepsi azalır. Talamusta direkt GABA etkisi, senkronizasyon ve epilepsi artışıdır.

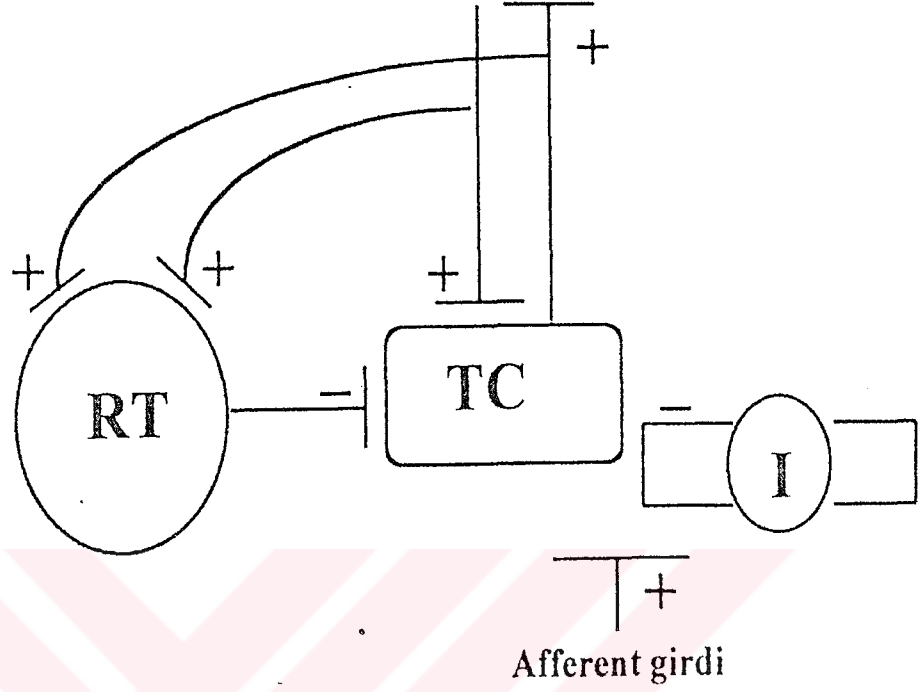
Absans epilepsinin derecesi "SWD'lerin sayı ve ortalama süreleri" olmak üzere iki parametre ile saptanmaktadır. Bu iki parametre farklı olayları gösterir; sayı, SWD'leri başlatan mekanizmaları gösterirken; süre, sonlandırma mekanizmalarını gösterir.

Sonuç olarak yukarıda anlatılan yapılar sağlıklı kişilerde normal bir biçimde çalışırken bazen bu yapılarda oluşan değişiklikler SWD oluşumuna ve absans epilepsi oluşumuna yol açar.



Şekil 1.3.1. Absans epilepsi oluşumunda yer alan temel anatomik yapıların gösterildiği fonksiyonel bir modelleme.

Korteks



Şekil 1.3.2. Talamokortikal nöronlar ve talamik retiküler nöronlar arasındaki döngülerin şematize edilmiş görünümü. RT : Retiküler talamus, TC: Talamokortikal nöronlar, I: Aranöronlar

1.3.1. Absans Epilepsinin Hayvan Modelleri

Hayvan modelleri epilepsinin fizyopatolojisini ve farmakolojisini araştırmak için gerekli olan güvenilirliği standardize etme olanağını sağlar. Deneysel epilepsi modelleri, klinik sınıflandırmaya uyumlu olarak parsiyel ve jeneralize olarak gruplandırılabilir. Deneysel epilepsi modeli oluştururken akut ve kronik modeller oluşturulabilir, akut modeller deney hayvanında geçici epileptik aktivite oluşturduğu için nöbet modeli olarak kabul edilirken, kronik modeller beyinde yapısal epileptiform değişiklikler oluşturdukları için epileptoenez modeli olarak değerlendirilirler.

Deneysel Jeneralize Diken –Dalga Paterni oluşturan modeller:

I) Kimyasal Modeller

- 1) Penisilin modeli
- 2) Pentilentetrazol (düşük doz PTZ modeli)
- 3) GABA analoglarının uygulandığı modeller
- 4) Opioid modeli

II) Genetik Modeller

- 1) WAG/Rij; Wistar Albino Glaxo/Rijswijk laboratuvarları
- 2) GAERS; Strazburg-Genetik Absans Epilepsi Sığanları
- 3) Papio papio türü maymun modeli
- 4) Mutant fare modeli

III) Elektrikle Uyarılma Modeli

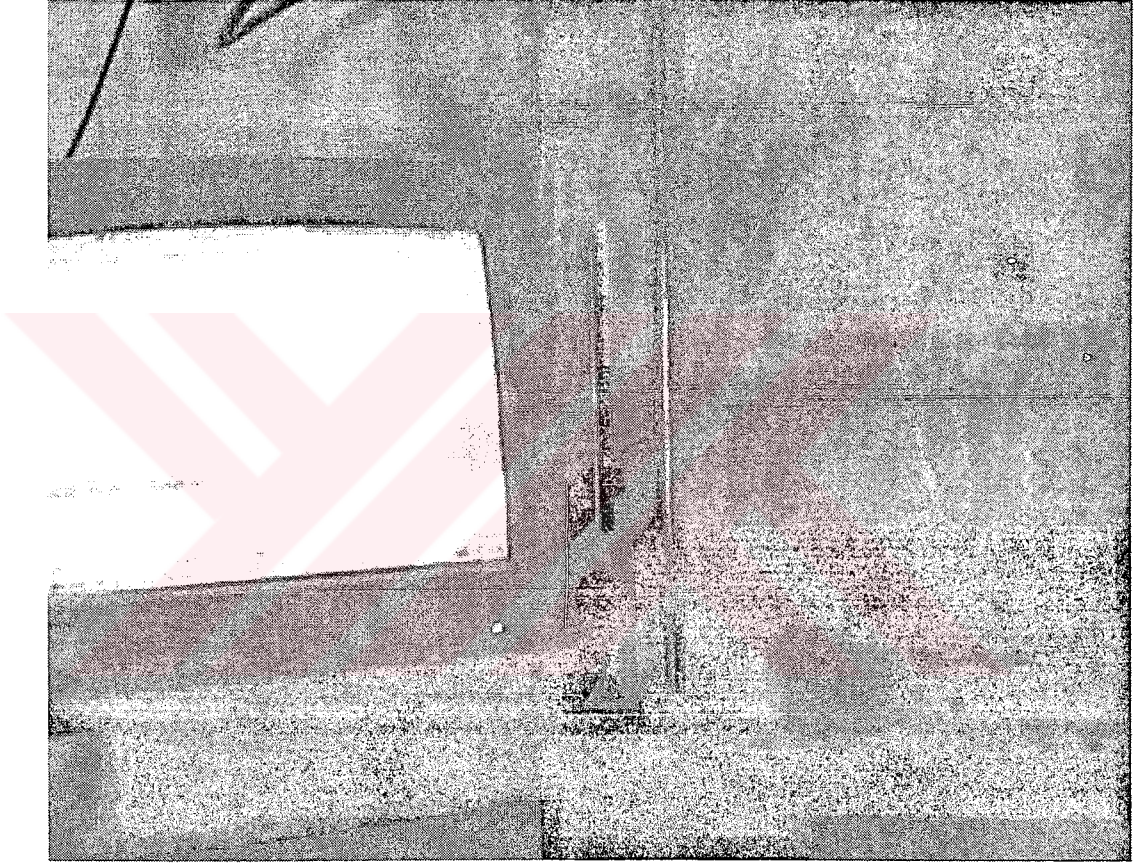
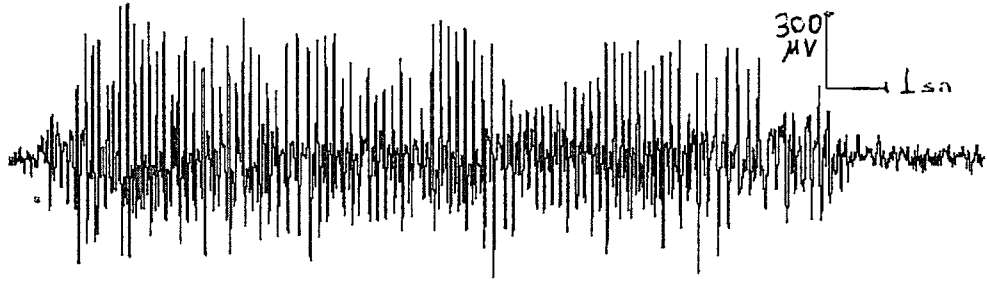
- 1) Orta hat talamik yapıların elektrikle uyarılması Kindling Modeli

1.3.2. WAG/Rij Modeli

WAG/Rij ırkı inbred genetik epilepsili sıçanlarda, 7-11 Hz frekanslı, 100-450 μ V amplitdl, 1- 45 sn süreli spontan olarak gelişen, bilateral, senkronize diken-dalga deşarjları (SWD) kaydedilmektedir. Dalgınlık, bıyık hareketleri ve solunum hızlanması gibi davranışsal belirtiler de buna eşlik etmektedir. Spontan olarak ortaya çıkan bu SWD'ler saatte ortalama 18 kez oluşur ve günde yaklaşık olarak 300-400 nöbet oluşur (Van Luijtelaar ve Coenen, 1989).

WAG/Rij ırkı sıçanlar, özellikle absans benzeri epilepsi gösteren hayvan serisinin seçilip inbred üretilmesiyle elde edilmiştir. Bu sıçanlar fertildir ve absans nöbetlerin oluştuğu dönem dışında davranışsal anormallik göstermezler. SWD'lerin sayısı ve süresi yaşa bağlı olarak artar ve 6. aydan itibaren bu ırkın tüm bireylerinde gözlenir (Coenen ve Van Luijtelaar, 1987; Van Luijtelaar ve Coenen, 1988). SWD lerin oluşumu ve uyku uyanıklık arasındaki ilişki insandakine benzerdir. SWD ler pasif uyanıklık durumunda % 33 oranında, derin uykuda % 13 oranında gözlenirken, aktif uyanıklık ve REM uykusu sırasında çok ender görülür (Drinkenburg ve ark., 1991).

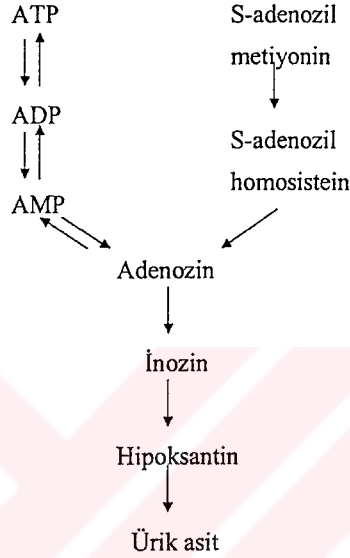
Bu model üzerinde yapılan çalışmalar, absans epilepsinin EEG fenomeni olan SWD oluşumundan talamokortikal yapıların sorumlu olduğunu ve talamik çekirdeklerin bu osilasyonun oluşumunda pace-maker aktivite gösterdiğini bildirmektedir. SWD'lar, limbik yapılarda ortaya çıkmazken her iki hemisfer korteksi üzerinde ve talamusun lateral parçasında daima bilateral ve senkron olarak gözlenir (Inoue ve ark., 1993). Farmakolojik çalışmalar, absans tedavisinde kullanılan ilaçların SWD'leri baskıladığını ve diğer anti-epileptiklerin ise arttırdığını göstermiştir. GABA'erjik ilaçlar, insanlarda olduğu gibi WAG/Rij ırkı sıçanlarda da SWD'lerin sayısını arttırmaktadırlar (Peeters ve ark., 1989). Sonuç olarak, WAG/Rij ırkı sıçanlar sahip oldukları elektronörofizyolojik, farmakolojik, davranışsal ve genetik özellikleri ile insan absans epilepsisi için uygun bir model olarak kabul edilmektedirler.



Şekil 1.3.3. WAG/Rij ırkı sıçanın, EEG örneği (üstte) ve EEG kaydı alınmak üzere cerrahi işlemle elektrot takılmış çalışma laboratuvarımızdaki resmi.

1.4. PÜRİNERJİK TRANSMİTTERLER

Ekstrasellüler pürinler (Adenozin, ATP ve ADP) hücre yüzeyindeki pürin reseptörleri olarak adlandırılan reseptörleri vasıtasıyla biyolojik etkiler gösteren önemli sinyal molekülleridir.



Şekil 1.4.1. ATP ile adenozin ilişkisi ve adenozinin ürik asite metabolize oluşu (Ganong'un Tıbbi Fizyoloji kitabından alınmıştır).

Hücre dışı sıvısındaki ATP; noradrenalin, dopamin, asetilkolin'in nöronlardan salgılanması sırasında açığa çıkar. ATP, adenozin ve adenozinin metabolitleri arasındaki ilişki Şekil 1.4.1. de gösterilmektedir. Adenin nükleotidleri ekstrasellüler adenozinin en önemli kaynağıdır (Dunwiddie 1985; Cunha RA 2001). Adenozin nükleotidleri salgılanır salgılanmaz, metabolize edilir ve hızlıca ecto-enzimlerin $-Mg^{+2}$,a-bağımlı ATP diphosphohidrolaze (ATPaz) ve 5'-nükleotidaz (5'-denilatdeaminaz)-aktivasyonu ile **adenozine** dönüştürülür (Strecker ve ark., 2000). Pürin reseptörleri, adenozin yada P1 reseptörler ve P2 reseptörler olarak ikiye ayrılır.

Adenozin etkilerini A_1 , A_{2A} , A_{2B} ve A_3 olarak tanımlanan dört reseptörü üzerinden gösterir. Bunların tümü G proteinine kenetli ve cAMP'yi arttıran (A_2 , A_{2B}) veya azaltan (A_1 ve A_3) reseptörlerdir (Tablo 1.4.1.) (Mendonca ve ark., 2000; Ralevic ve Burnstock, 1998; Fredholm, 1997).

Tablo 1.4.1. Adenozin/P1 reseptörlerinin bazı özellikleri (Ralevic ve Burnstock, 1998).

	A ₁	A _{2A}	A _{2B}	A ₃
G protein-eşleşen	G _i , G _o	G _s	G _s G _q	G _i G _q
Etkiler	↓cAMP ↑IP ₃ ↑K ⁺ ↓Ca ²⁺	↑cAMP	↑cAMP ↑IP ₃	↓cAMP ↑IP ₃
Selektif agonistler	CPA, CCPA, CHA, R-PIA	CGS21680, HE-NECA, APEC, CV 1808, DPMA, WRC-0470	—	IB-MECA, 2Cl-IB-MECA
Non-selektif Agonistler	CADO	CADO, NECA	CADO, NECA	
Selektif antagonistler	DPCPX, XAC, KW-3902, ENX, KFM 19, N 0861, FK 453, WRC 571, CPT	KF17837, ZM241385, CSC, SCH 58261	—	I-ABOPX ^a , L-268605, L-249313, MRS 1067, MRS 1097, MRS 1191
Non-selektif antagonistler	Teofilin, SPT, Kafein	Teofilin, SPT, Kafein	Teofilin, SPT, Kafein	

Kısaltmalar: APEC, 2-[(2-aminoethylamino)carbonylethylphenylethylamino]-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine; CGS21680, 2-[p-(2-carbonyl-ethyl)-phenylethylamino]-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine; CCPA, 2-chloro-CPA; CHA, N⁶-cyclopentyladenosine; 2Cl-IB-MECA, 2-chloro-N⁶-(3-iodobenzyl)-5'-(N-methylcarbamoyl)adenosine; CPA, N⁶-cyclopentyladenosine; CSC, 8-(3-chlorostyryl)caffeine; CV 1808, 2-phenylaminoadenosine; DPCPX, 1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine; DPMA, N⁶-[2(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(2-methylphenyl)ethyl]-adenosine; ENX, 1,3-dipropyl-8-[2-(5,6-epoxy)norbonyl]xanthine; FK 453, (+)-(R)-[(E)-3-(2-phenylpyrazolo[1,5-α]pyridin-3-yl)acryloyl]-2-piperidine ethanol; HE-NECA, 2-hexyl-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine; I-ABOPX, 3-(3-iodo-4-aminobenzyl)-8-(4-oxyacetate)phenyl-1-propylxanthine; IB-MECA, N⁶-(3-iodobenzyl)-5'-(N-methylcarbamoyl)adenosine; KF17837, 1,3-dipropyl-8-(3,4-dimethoxystyryl)-7-methylxanthine; KFM 19, [(±)-8-(3-oxocyclopentyl)-1,3-dipropylxanthine]; KW-3902, 8-noradamant-3-yl-1,3-dipropylxanthine; L-249313, 6-carboxymethyl-5,9-dihydro-9-methyl-2-phenyl-[1,2,4]-triazolo[5,1-a][2,7]naphthyridine; L-268605, 3-(4-methoxyphenyl)-5-amino-7-oxo-thiazolo[3,2]pyrimidine; MRS 1067, 3,6-dichloro-2'-isopropoxy-4'-methylflavone; MRS 1097, 3,5-diethyl 2-methyl-6-phenyl-4-(trans-2-phenylvinyl)-1,4(R,S)-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate; N 0861, 1,3-dipropyl-8-[2-(5,6-epoxy)norbonyl]xanthine; R-PIA, (R)N⁶-phenylisopropyladenosine; SCH 58261, 5-amino-7-(2-phenylethyl)-2-(2-furyl)-pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine; WRC 0470, 2-cyclohexylmethylidenedihydrazenoadenosine; WRC 0571, 8-(N-methylisopropyl)amino-N⁶-(5'-endohydroxy-endonorbonyl)-9-methyladenine; XAC, xanthine amine congener; ZM 241385, 4-(2-[7-amino-2-(2-furyl)]1,2,4-triazolo[2,3-a][1,3,5]triazin-5-ylamino)ethyl)phenol.

^a A₃ adenozin reseptörüne yüksek afinite (nM) koyun ve insanda, ancak sığırda bağlanmıyor.

Adenozin, hücre yüzeyindeki adenozin reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olarak çok geniş fizyolojik etkiler üretir (Dixon ve ark., 1996). Kardiyovasküler sistemde bir vasodilatatördür (Anderson ve ark., 1994; Shryock ve Belardinelli, 1997). Genel bir MSS depresanı olarak etki yapan bir nöromodulatördür (Ralevic ve Burnstock, 1998). Böbrekler ve immun sistem üzerine olan etkileri de dahil vücutta çok geniş etkilere sahiptir (Alberti ve ark., 1997). Kahve ve çayın uyarıcı etkileri kafein ve teofilin'in adenozin reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır (De Sarro ve ark., 1997).

1.5. ADENOZİN RESEPTÖRLERİNİN HÜCRESEL DÜZEYDE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Adenozin ve adenin nükleotidleri, merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunurlar ve genellikle inhibitör etki ortaya çıkaran mediyatörlerdir. Adenozin veya adenin nükleotidlerinin, sinir ucunda sentezlenip, salıverilmeleri, pre ve postsinaptik spesifik etkiler oluşturmaları, eksojen agonistlerle etkilerinin taklit edilmesi, öte yandan antagonistler tarafından etkilerinin bloke edilmeleri nörotransmitter olarak değerlendirilmelerine yol açar. Fakat adenozinerjik nöronların varlığının gösterilememesi nedeniyle nöromodulatör olarak kabul edilmektedir (Dunwiddie, 1985; Olah ve Sibley, 2000; Ekonomou ve ark., 1998).

Adenozinin Elektrofizyolojik Etkileri

İlk çalışmalar, adenozinin lokal uygulanımının elektrofizyolojik etkisinin, beyindeki nöronların ateşlenmesinde baskılamalar oluşturduğunu göstermektedir. Adenozin ve adenin nükleotidlerinin lokal ionotropik uygulanımları ile serebral korteks, hipokampus, talamus ve serebellum gibi yapılarda spontan nöronal ateşlenmenin inhibe olduğu gösterilmiştir (Dunwiddie, 1985, Kostopoulos, 1989).

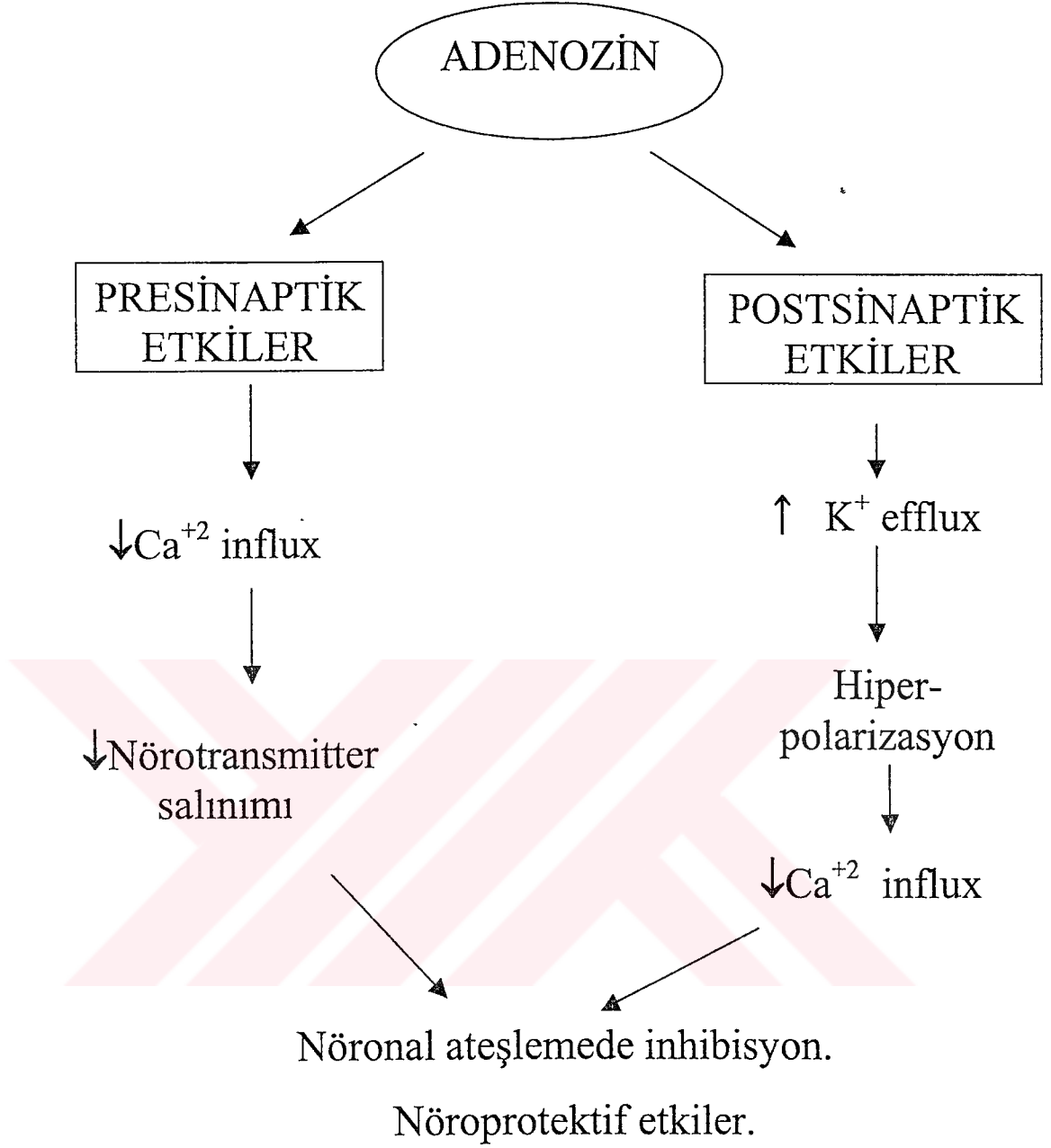
Adenozinin diğer bir major etkisi ise kortikal yapılarda eksitatör sinaptik iletiyi baskılamasıdır. Olfaktor korteks ve hipokampus inhibitör etkilerin tanımlandığı iki bölgedir. Adenozinin çoğu sinaptik yapıda depresan etkileri gösterilmiş olmasına rağmen bu depresyonun derecesi bölgesel farklılıklar gösterir. Sıçan hipokampusunda schaffer/kommissural yollarda postsinaptik depresyon yanıtı

% 95 ila % 100 arasında, olfaktory kortekte maksimal depresyon etkisi % 70-80 arasında bulunurken, superior kollikulus ise yüksek adenzin konsantrasyonlarından bile etkilenmemiştir.

Adenzinin hipokamustaki GABAerjik döngülerin fonksiyonlarını inhibe edebileceği ve inhibitör post sinaptik potansiyelleri azaltabileceği rapor edilmiştir. Ancak bu GABAerjik internöronlar sadece eksitator sinapslar sayesinde indirekt olarak aktive edilirler. Adenzinin hipokampusta eksitator transmisyonu etkilediği bilinir. Yani adenzin, GABA'nın sinir terminalinden salınımından ziyade GABAerjik nöronların ateşlenmelerinin kontrolüne etki eder. Adenzinin eksitator nöronal sistemler üzerindeki depresan etkilerine karşı inhibitör sistemlere etkilerinin muhtemelen daha az olduğu rapor edilmektedir (Broad ve Fredholm, 1996).

Nörotansmitter Salınımının İnhibisyonu

Adenzinin en iyi tanımlanmış etkilerinden birisi nörotansmitter salınımını inhibe edici etkidir. Adenzin; korteks, striatum ve hipokampus'da asetilkolin salınımını, korteks ve hipokampus'ta noradrenalin ve glutamat salınımını, korteks ve striatumda seratonin salınımını ve striatumda dopamin salınımını inhibe etmektedir. GABA salınması üzerine olan etkilerinin ise adenzine duyarlı olmadığı ifade edilmektedir. Adenzinin nörotansmitter salınması üzerine etki mekanizması ile ilgili olarak çeşitli görüşler ileri sürülmektedir. Presinaptik membranın hiperpolarizasyonu ile nörotansmitter salınımı azalır. Sinir ucundaki bu hiperpolarizasyon K^+ kanallarının açılmasıyla gerçekleşir. Yapılan çalışmalar adenzin tarafından K^+ konduktansının inhibe olduğunu göstermektedir (Şekil 1.5.1.). Diğer taraftan presinaptik sinir uçlarından nörotansmitter salınımını sağlayan voltaj-bağımlı Ca^{+2} kanalları adenzin tarafından inhibe edilmektedir. Ca^{+2} akımlarının inhibe edilmesi, aksiyon potansiyelinin süresini kısaltır ve salınan nörotansmitterin miktarını azaltır. Yukarıda saydığımız presinaptik etkilere ek olarak adenzin post sinaptik etkileriyle de K^+ iletimini arttırır ve membranı hiperpolarize eder. Bu post sinaptik etkiyle de inhibitör etkilerini gösterir (Şekil 1.5.1.) (Haas ve Selbach, 2000; Gerber ve ark., 1989).



Şekil 1.5.1. Adenozinin MSS de ki etki mekanizmasının şematize edilmiş özeti (Mendonca ve ark., 2000'den alınarak uyarlanmıştır.) .

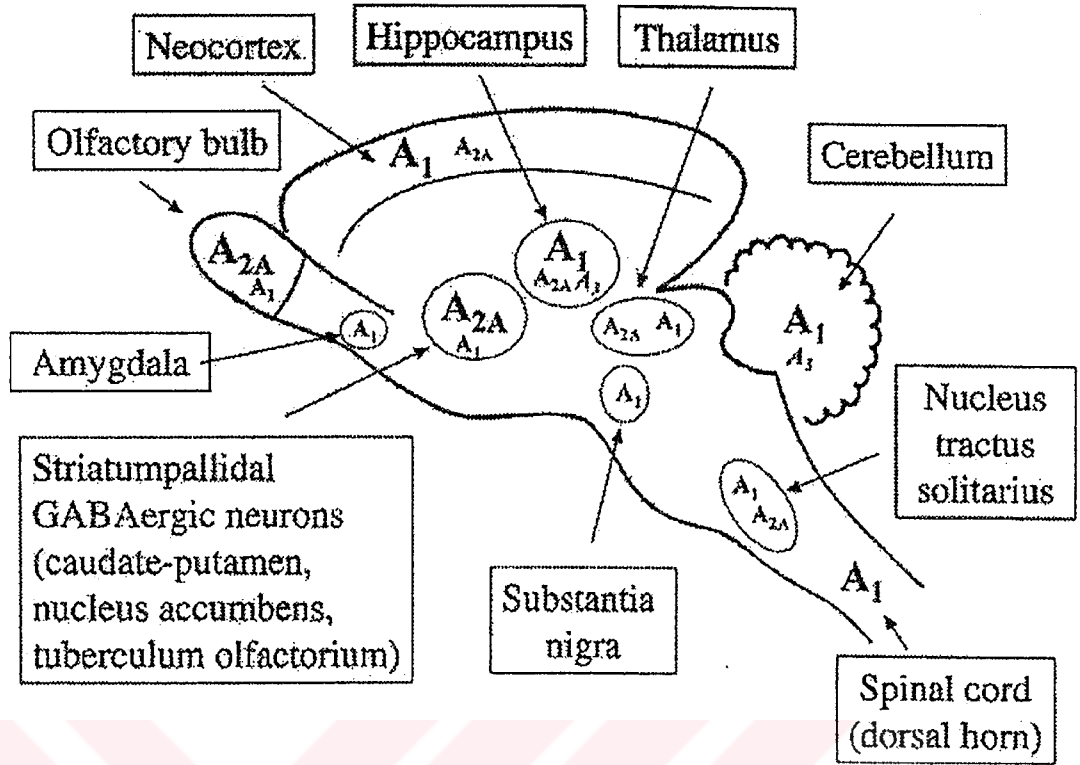
1.6. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNDE ADENOZİN RESEPTÖRLERİ

Adenozin A₁ reseptörleri beyinde; korteks, serebellum, hipokampus, talamus, striatum, amigdala, spinal çord gibi beyin bir çok bölgesinde bulunur. A₁ reseptörleri en yoğun olarak hipokampusta, ve özellikle CA1 bölgesinde bulunurlar (Riberio ve ark., 2003; Ekonomou ve ark., 2000; Shryock ve Belardinelli, 1997; Fredholm ve ark 1984; Fredholm 1995).

A₂ reseptörleri ise striatum, nükleus akkumbens ve olfaktor tuberkül gibi dopaminden zengin beyin bölgelerinde yerleşiktir (Broad ve Fredholm,1996; Giraldez ve ark., 1999; Sebastiao ve ark., 2000). Diğer beyin bölgelerinde düşük oranda eksprese edilirler (Şekil 1.6.1.).

Adenozinin merkezi sinir sisteminde sinaptik iletimi bloke edici etkisi, pre ve post sinaptik yerleşimli A₁ reseptörleri aracılığı ile olur. A₂ reseptörleri ise lokomotor aktivitenin ve davranışın düzenlenmesinde rol oynarlar. A₁ ve A₂ reseptörlerinin sinir sistemindeki detaylı fonksiyonları Tablo 1.6.1 ve Tablo 1.6.2 de gösterilmiştir.

A₃ reseptörleri esas olarak inflamasyonda rol oynayan hücrelerden inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına aracılık eder (Ralevic ve Brunstock, 1998). Yapılan son çalışmalar A₃ reseptörlerinin de MSS'de bulunduğunu (Şekil 1.6.1., Tablo 1.6.3.) ve kan basıncı üzerine etkili olduğunu göstermektedir.



Şekil 1.6.1. Merkezi sinir sisteminde beyin disfonksiyonu ve hastalıklarla ilgili olabilecek belirli bölgelerde yüksek afinite gösteren adenosin reseptörlerinin dağılımı. Daha büyük harfler, gösterilen bölgelerde ekspresyonun yüksek düzeyde olduğunu gösteriyor (Riberio ve ark., 2003).

Tablo 1.6.1. Endojen olarak eksprese olan A_1 adenozin reseptörlerinin merkezi ve periferel sinir sisteminde fonksiyonel dağılımları (Ralevic ve Burnstock'dan uyarlanmıştır, 1998).

Yerleşim	Etkileri	Referanslar
CNS		
Nöronlarda	Birçok K^+ kanalını akt.ederek membran potansiyelini regüle edebilir, aksiyon pot. frekansını ve süresini belirler. K^+ konduktansında artışa bağlı olarak hiperpolarizasyon yaparak Nöronal eksitabiliteyi ve ateşlemeyi↓,	Trussell ve Jackson, 1985; Greene ve Haas, 1991; Pan ve ark., 1995
Nöronlarda	Çeşitli mekanizmalarla Ca^{+2} akımını engeller ve nörotransmitter salınımını ↓	Fredholm, 1995
Serebral korteks	↓ Nöronal ateşleme	Phillis, 1990; Lin ve Phillis, 1991
Serebral korteks	↓iskemi-evoked glutamat ve aspartat salınımı	O'Regan ve ark., 1992b
Periaquaduktal grey nöronlarda	Sinaptik iletiyi presinaptik etki ile inhibe eder, kısmen de adenilat siklaz -cAMP-protein kinaz A sistemi aktivasyonu ile GABA ve Glutamat salınımını ↓.	Bagley ve ark., 1999
Hipokampal piramidal nöronlarda	Ca^{2+} akımlarını inhibe ederek sinaptik iletiyi tonik olarak inhibe eder.	Dunwiddie ve Diao, 1994
Dorsal root ganglion nöronları	A_1 aracılığı ile Ca^{2+} akımı inhibisyonu	Dolphin ve ark., 1986
Rat beyinsapı	Baskın olarak N-tipi, ve P-tipi Ca^{2+} kanalları ile etkili olduğu bildirilmiştir.	Umemiya ve Berger, 1994
Hipokampal CA1 nöronları	N-tip, ve bazı iyi tanımlanmamış Ca^{2+} kanallarını etkiler.	Wu ve Saggau, 1994
Hipokampal CA3 nöronları	N-tip Ca^{2+} kanal	Mogul ve ark., 1993
Spinal cord	Antinociception	DeLander ve Hopkins, 1987
Mouse motor nöronları	N-tipi Ca^{2+} kanalı	Mynlieff ve Beam, 1994
PSN		
Sempatik nöronlar	N-tipi Ca^{2+} kanalları, ve tam bilinmeyen Ca^{2+} kanalı ile etkileşir.	Zhu ve Ikeda, 1993
Atrial miyositler	Adenozin L-tipi Ca^{2+} akımını inhibe eder, bu etkisi küçük olmasına rağmen sekonder olarak bazal cAMP azaltır.	Belardinelli ve ark., 1995a.

Tablo 1.6.2. . Endojen olarak eksprese olan A_2 adenozin reseptörlerinin merkezi ve periferel sinir sisteminde fonksiyonel dağılımları (Ralevic ve Burnstock'dan, 1998).

Yerleşim	Subtip	Etkileri	Referanslar
CNS			
Caudate-putamen sinaptozomlar	A_{2A}	\downarrow K^+ -evoked GABA salgısı	Kurokawa ve ark., 1994
Serebral korteks	A_{2A}	\downarrow Nöronal ateşleme	Phillis, 1990; Lin ve Phillis, 1991
Serebral korteks	A_{2B}	\uparrow ACh- ve K^+ -evoked aspartat salgısı	Phillis ve ark., 1993a,b
Serebral korteks	A_{2A}	\downarrow iskemi-evoked GABA salgısı	O'Regan ve ark., 1992a
Serebral korteks	A_{2A}	\downarrow iskemi-evoked glutamat ve aspartat salgısı	O'Regan ve ark., 1992b
Globus pallidus	A_{2A}	\uparrow Elektriksel evoked GABA salgısı	Mayfield ve ark., 1993
Globus pallidus sinaptozomlar	A_{2A}	\downarrow K^+ -evoked GABA salgısı	Kurokawa ve ark., 1994
Hippocampus	A_{2A}	\uparrow Elektriksel evoked [^{14}C]ACh salgısı	Jin ve Fredholm, 1997
Hippocampus (CA3)	A_{2A}	\uparrow Elektriksel evoked [3H]ACh salgısı	Cunha ve ark., 1994
Hippocampus (CA3)	A_2	\uparrow P-tipi kalsyum akımı	Mogul ve ark., 1993
Hippocampal sinaptozomlar	A_{2A}	\uparrow Veratridine-evoked [3H]ACh salgısı	Cunha ve ark., 1995
Nucleus accumbens	A_{2A}	\downarrow Lokomotor aktivite (baroreceptor \downarrow , chemoreceptor \uparrow)	Barraco ve ark., 1993, 1994
Nucleus tractus solitarius	A_{2A}	Barorefleks kontrolü (hipotansiyon, bradikardi)	Barraco ve ark., 1993; Ergene ve ark., 1994
	A_{2A}	\uparrow Elektriksel evoked [3H]NA salgısı	Barraco ve ark., 1995
	A_{2A}	\downarrow K^+ -evoked glutamat salgısı	Castillo-Meléndez ve ark., 1994
Striatum	A_2	\uparrow Dopamine salgısı	Zetterström ve Fillenz, 1990
Striatum	A_{2A}	Katalepsi	Hauber ve Munkle, 1995
Striatum	A_{2A}	\uparrow ACh salgısı	Brown ve ark., 1990; Kurokawa ve ark., 1994
Striatum	A_{2A}	\uparrow Veratridine-evoked [3H]ACh salgısı	Kirkpatrick ve Richardson, 1993
Striatum	A_{2A}	\downarrow NMDA receptor kondüktansı	Nörenberg ve ark., 1997b
Striatal sinaptozomlar	A_{2A}	\downarrow K^+ -evoked GABA salgısı	Kirk ve Richardson, 1995
Superior colliculus	A_{2A}	\uparrow Evoked potentials (uyarılmış potansiyel)	Ishikawa ve ark., 1997
Spinal cord	A_2	Antinociception	DeLander ve Hopkins, 1987
PNS			
Motor sinirler; phrenic nerve-hemidiaphragm	A_{2A}	\uparrow Elektriksel ve CGRP-evoked [3H]ACh salgısı	Correia-de-Sá ve Ribeiro, 1994a,b; Correia-de-Sá ve ark., 1996
Myenteric nöronlar	A_{2A}	\uparrow Eksitabilite	Christofi ve ark., 1994
Airway sensory nöronlar	A_{2A}	\downarrow Capsaicin-evoked substance P salınımı	Morimoto ve ark., 1993
Vagal afferent nöronlar	A_{2A}	Depolarizasyon	Castillo-Melendez ve ark., 1994
Vas deferens nöronlar	A_{2A}	\uparrow Elektriksel evoked NA salınımı	Gonçalves ve Queiroz, 1993

1.7. ADENOZİN ve EPİLEPSİ

Nöromodülatör olan adenozinin endojen bir antikonvulsan gibi kısa epileptik nöbetleri sonlandırabildiği gösterilmiştir. Bir elektriksel nöbetin başlamasıyla 10 sn içinde ekstrasellüler adenzin seviyelerinin arttığı ve 60 sn de nöbeti sonlandıracak maksimum seviyeye ulaştığı belirtilmiştir. Adenzin seviyelerinin postiktal olarak da yüksek kaldığı ve sonraki nöbet gelişimini önlediği gösterilmiştir (Young ve Dragunow, 1994).

Adenzin ve analoglarının invitro çalışmalarda, hipokampal epileptiform aktiviteyi baskıladığı ve invivo olarak da rodentlerde odyojenik, kimyasal ve kindled modellerinde koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiştir (Pagonopoulou ve ark., 1993; Malhotra ve Gupta, 1997). Adenzinin etkilerine aracılık eden adenzin reseptörlerinin hücre sel cevaplarını oluşturmada kullandıkları yol guanin-nükleotid bağlayıcı proteinler (G-proteinler)dir. A₁ reseptörleri Gi proteinleri ile bağlanırlar ve adenilat siklaz aktivitesini inhibe ederler. A₂ adenzin reseptörleri Gs proteinlerine eşleşerek adenilat siklaz aktivitesini stimüle ederler ilave olarak A₁ reseptörlerinin Gi proteinleri vasıtasıyla spesifik K⁺ kanallarına bağlandıkları gösterilmiştir. Her iki reseptör tipinin merkezi sinir sistemindeki etkilere aracılık ettiği bilinmesine rağmen hipokampustaki nöral aktivitenin supresyonu A₁ reseptörleri vasıtasıyla gerçekleşir. Sonuç olarak adenzinin post sinaptik bölgede K⁺ kanallarının aktivasyonu arttırarak ve presinaptik Ca⁺ iletisini azaltarak nörotransmitter iletisini baskılamasıyla bilinen etkilerinin öne çıktığı ileri sürülmektedir. Çalışmalar beyinde A₁ ve A₂ reseptörlerinin farklı dağılımlarını göstermektedir. A₁ reseptörleri hipokampusta (özellikle CA1), korteks, talamus, striatum ve de serebellumda bulunurlarken A_{2A} reseptörleri sadece kaudat-putamen, nükleus akkumbens ve olfaktör tuberküle lokalizedir. Adenzin analoglarının antikonvulsant etkilerinin gösterildiği hipokampal preparatlarda ve adenzinin nöbet sonlandırıcı etkisinin gösterildiği hayvan nöbet modellerinde adenzinin antikonvulsan etkilerine aracılık eden reseptörünün A₁ reseptörleri olduğu ileri sürülmektedir (Brundege ve Dunwiddie, 1997; Pagonopoulou ve Angelatou, 1990). Ve antikonvulsan etkisi A₁ reseptör aracılı olarak post sinaptik membranlarda K⁺ kanallarının aktivasyonuna

bağlanmaktadır. Böylece hiperpolarizasyona yol açarlar ve postsinaptik membranın uyarılabilirliğini azaltırlar (Haas ve Selbach, 2000).

Adenozinin kaybı yada adenozinerjik sistemdeki bozuklukların sonucunda nöbetlerin sonlanamayarak uzayabileceği ve tekrarlayan bir forma dönüşebileceği ileri sürülmektedir (Dragunow ve ark., 1985).

Epilepsi tedavisinde kullanılan benzodiazepinler, adenozin “uptake” ini inhibe eder ve benzodiazepinlerin antikonvulsan etkilerine adenozinerjik sistemle olan etkileşimlerinin katkısı olduğu düşünülmektedir (Phillis, 1984a). Clonazepam ve carbamazepin’in, yüksek doz PTZ ile oluşturulan nöbetlere karşı antikonvulsif etkisinin adenozinin tedaviye eklenmesi ile arttırdığını gösteren yakın zamanda yapılmış çalışmalar (Borowicz ve ark., 2002), Meprobamat ve fenitoinin ise adenozin uptake’ini inhibe ettiğine dair bulgular vardır (Phillis, 1984; Phillis ve DeLong, 1984).

Adenozin ve absans arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada, invitro kantitatif otoradyografi tekniği kullanılarak, GAERS lerin beyinde adenozin uptake bölgeleri ve A₁ reseptörlerinin dağılımı bulunmuş ve kontrol hayvanlarıyla kıyaslanmıştır. Kontrol hayvanlarının beyinlerine göre GEARSların beyinlerinde, bazal ganglionlar, anterior ventral talamik nükleuslar ve retiküler talamik nükleuslar da A₁ reseptör dansitesinin % 15 daha düşük olduğu rapor edilmektedir (Eknomou ve ark., 1998). Burada bulunan A₁ reseptör dansitesindeki azalma, absans epilepsi modelinde görülen SWD ların altında yatan talamik ritmisite ile ilişkili olabilir.

Adenozin –Epilepsi-Uyku İlişkisi

Adenozinin, uyanıklık esnasında MSS de belirli nöron populasyonlarında birikmesi (Chagoya ve ark., 1993), uyku yoksunluğu sırasında daha da artması (Porkka-Heiskanen, 1997) ve sedate edici özelliklerinin olmasından dolayı uyku getirici faktör olarak adlandırılabilir. Kafein gibi adenozin antagonistlerinin uyandırıcı etkisi (Schwierin ve ark., 1996), uzamış uyanıklıktan sonra daha da belirgin haldedir. Hipokampüste, adenozin artışı ile uyanma zamanı arasında gözlenen korelasyonun, aynı sıçanların striatumundaki adenozin düzeyleri ile motor aktivite arasında da olduğu gözlenmiştir (Huston ve ark., 1996). Uyanma sırasındaki adenozin birikmesi global olmayıp bazı belirleyici alanlara has olabilir. Rostral bazal ön beyindeki A_{2A} reseptör aktivasyonu yavaş dalga uykusunu (slow wave sleep) ve

paradoksik uykuyu getirebilir (Sato ve ark., 1996; Strecker ve ark., 2000). Mezensefalondaki kolinerjik nöronlarda, güçlü A₁ reseptörü aracılı inhibitör etkiler meydana gelir (Rainnie ve ark., 1994) ve bu bölgedeki adenozin infüzyonları yavaş dalga uykusunu indükler (Portas ve ark., 1997). Talamik relay nöronları, adenozin tarafından tipik yavaş dalga uykusu burst paternine itilirler (Pape, 1992), ve kortikal nöronların pek çoğunun yanıt verebilirliği, cAMP bağımlı ateşleme düzenlenmesine bağlıdır.

Uyku ve absans nöbetler arasındaki ilişki, absans nöbetlerin SWD'larının, normal de yavaş dalga uykusu sırasında oluşan uyku içcikleri ile benzer bir mekanizmayla oluşturulduğu hipotezini destekleyen çalışmalarla yaygınlaşmıştır. (Kostopoulos, 2000; Inoue ve ark., 1994; Ates ve ark., 1992a). Absans nöbetler sirkadiyen ritmisite gösterirler ve 24 saatlik periyot boyunca nöbetlerin sıklığı uykuyla çok sıkı ilişkilidir (Van Luijtelaar ve Coenen, 1988). Klinik verilerle uyumlu olarak WAG/Rij ırkı sıçanlarda da pasif uyanıklık ve yavaş dalga uykusu sırasında SWD oluşumu kolaylaşmaktadır (Drinkenburg ve ark., 1991; Inoue ve ark., 1994).

1.8. KAN-BEYİN BARIYERİ (K-BB) VE İŞLEVİ

K-BB'nin görevi nöronal homeostazisi sağlamaktır. Beyin ekstrasellüler sıvısının bileşimi; pH, iyon, nörotransmitter ve protein bakımından son derece sabittir. Nöronların bu sabit ortamda çalışması bu bariyerin varlığı ile mümkündür. Nöronlar K-BB'i ile kandaki madde değişimlerinden korunurlar. Beyinde K-BB'inin bulunmadığı bölgeler de vardır. Bu bölgeler; area postrema, pineal gland, nörohipofiz, hipotalamusun bir bölümü ve koroid pleksustur. K-BB'i dışındaki bu bölgeler ve vücuttaki diğer periferik bölgeler K-BB'ini geçemeyen Evans mavisi gibi bir boya verildiğinde boyanırlar (Ateş ve ark., 1992).

Bariyer fonksiyonu, beynin kapiller endotel hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel özellikleri ile sağlanır (Gloor ve ark., 2001). Bu özellikler;

- kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar,
- sürekli bir bazal membran,
- astrosit ayaklarının oluşturduğu ikincil savunma hattı,
- endotel hücrelerinin enzimatik bariyer içeriği olmasıdır.

Enzimatik bariyer;

“Na-K ATPaz
Guanilat siklaz
Alkalen fosfataz
Butiril kolinesteraz

Adenilat Siklaz
Gama-glutamil transpeptidaz
MAO
Asetil kolinesteraz” enzimleri tarafından sağlanır.

K-BB'den madde transportu dört ana mekanizmayla sağlanmaktadır. 1-Difüzyon, 2- Taşıyıcı transport, 3- Aktif transport, 4- Pinositoz.

1 gr beyin dokusunun kapiller yüzeyi ortalama 240 cm² dir. Bundan dolayı beyine madde transportunda difüzyon önemli bir yere sahiptir. Kandan beyine su, üre ve gazların geçmesi difüzyon yoluyla olur. CO₂, O₂, N₂O, Ksenon, volantil anestetikler bu yüzden çok hızlı olarak beyine difüze olurlar. Beyine difüzyonla giren en önemli madde sudur. Suyun beyine geçiş hızını sınırlayan faktör beyin kan akımının hızıdır. Beyin serebral kan akımı; otonom sinir sistemi, aktif nöronlardan salgılanan nörotransmitterler (adenozin ve NO) ve lokal düzenlemeler (nöronal boşalmayı izleyen H⁺ ve K⁺ iyon konsantrasyonu değişiklikleri) ile kontrol edilir (Öztaş, 1984; Öztaş, 1988).

Yağda eriyen maddeler de, yağda erime oranlarına bağlı olarak difüzyona uğrarlar. Sukroz yağda az erir ve bariyeri difüzyonla geçemez.

Kanda endojen taşıyıcı sistemler vardır. Taşıyıcı aracılı transport (Carrier-mediated transport); glukoz, aminoasit, keton cisimleri, ufak moleküllu vitamin ve besinlerin çift yönlü dolaşımını sağlar.

Reseptör aracılı taşıma sistemi (Receptor mediated transcytosis system [RMT]); insulin, transferin, I-GF, reseptörleri içerir ve geniş moleküllu peptidlerin çift yönlü taşınımını sağlar.

Aktif dışa taşıyıcı sistemi (Active efflux transporter [AETs]); P-glikoprotein gibi maddeler beyinden ufak moleküllu maddelerin kana pompalanmasını sağlar ve bazı maddelerin kandan beyine geçişini sınırlar.

Beyin ekstrasellüler sıvıdaki iyonların sabit konsantrasyonda tutulması serebral damarlardaki Na-K pompası tarafından sağlanmaktadır.

Serebrovasküler geçirgenliğe aracılık eden vazoaktif mediatörlerde mevcuttur;

“Kinin, bradikinin	Histamin, serotonin
Lökotrienler, prostaglandin	İntrasellüler kalsiyum
Serbest radikaller	Araşidonik asit metabolitleri
Serbest yağ asitleri	İnterlökin 1, 4, 13, TGF- α , İnterferon α - β , IGF I, II”

epitelial/endotel hücrelerinin bariyer özelliklerini azaltır(Gloor ve ark., 2001).

K-BB'ne klinik yaklaşım

Klinisyenlerin sinir sistemi hastalıklarının tedavisini doğru olarak yapabilmeleri için, kan-beyin bariyerinin ilaçlara geçirgenliğini bilmeleri gerekir. Örneğin bazı antibiyotiklerin, penisilin ve klortetrasiklinin beyine giren miktarları çok azdır. Diğer taraftan sulfadiazin ve eritromisinin tamamı beyine girer. Göz önünde bulundurulması gereken diğer önemli klinik durumlar kan-beyin engelini yıkan olaylar olup bunlar beyin bölgesinin radyoaktif ışınlanması, hipertansiyon, konvulsiyonlar, iskemi, enfeksiyon ve tümörlerdir. Engelin yıkılması tümör belirlenmesinde yardımcıdır, çünkü radyoaktif iyotla işaretli albüminin normal beyin dokusuna girişi çok yavaştır, fakat tümör dokusuna kolay girebilir ve orada normal beyin dokusuyla çevrelenmiş bir adacık oluşturur. Kan basıncının ani değişikliklerinde veya venöz yoldan hipertonic sıvı zerk edildiğinde kan-beyin engeli geçici olarak ortadan kalkabilir.

Beyin endotel hücrelerinde yer alan spesifik taşıyıcılar çeşitli durumlarda down-regülasyon ve up-regülasyon göstermektedirler (transferrin reseptörleri ve P-glikoprotein gibi) (Janigro, 1999).

P-glikoprotein; Epileptik beyinde özellikle insanlarda dirençli temporal lob epilepsilerinde *P-glikoprotein* aktivitesinin arttığı (epileptik dokularda P-gp kodlayan genler MRP 1-5) gösterilmiştir (Schrenk ve ark., 2001). P-gp, K-BB'nin luminal yüzeyinde yerleşik ATP aktivitesine sahip bir efflux pompası olarak işlev görür. K-BBde yalnızca koruma değil, aynı zamanda ilaç alımını ve biyoyararlanımını etkiler. Çünkü ilaçların % 30 u P-gp nin substratıdır (Ör: Phenytoin, Phenobarbital).

1.9. K-BB ve EPİLEPSİ

Kimyasal ilaçlarla (Pentilenetetrazole, Bicuculine, Methioksiptrodoksine ve Methionin sülfoksimin ve Kainik asit gibi) ya da elektriksel uyarılarla oluşturulan nöbetlerde K-BB'nin makromoleküllere geçirgenliğinin arttığı, vital boyalar (EB, TB gibi) veya radyoaktif maddeler kullanılarak gösterilmiştir (Ateş ve ark., 1992; Ziylan ve Ateş, 1989; Kaya ve ark., 1996; Nitsch ve ark., 1986). Her konvulsan maddenin K-BB açılımında spesifik patern gösterdiği saptanmıştır. Konvulsan maddelerle oluşturulan nöbetlerin hemen hepsinde K-BB yıkımı bölgesel olarak spesifik patern göstermektedir. Çünkü maddelerin etki mekanizmaları birbirinden farklıdır. GABA reseptör blokeri olan bikükulin, spesifik olarak pallidum bölgesi içine boya girmesine neden olur. GABA sentez inhibitörü methoxy pridoxine, mamiller body ve hipokampusta, K-BB fonksiyonlarında bozulmalar oluşturur. Kainik asit ise neokortikal beyin kapillerlerinde yaygın bir EB geçişine neden olmaktadır. Pentilenetetrazol ile oluşturulan nöbetlerde talamus, hipotalamus ve orta beyin gibi merkezi bölgelerde ve serebellar kortekste yıkım olduğu rapor edilmiştir (Üzüm ve ark., 1993; Ziylan ve ark., 1992; Ateş ve ark., 1999).

Konvulsif nöbet aktivitesi sırasında sistemik kan basıncı nöbet başlangıcında ani olarak yükselir, serebral metabolik hız ve oksijen tüketimi 2.5-3 kat artar, metabolizma artışına bağlı olarak laktat ve serbest yağ asitleri artar, sitozolik kalsiyum ve poliamin düzeyleri artar, serebral kan akımındaki otoregülasyon kaybolur ve tüm

bu değişiklikler sonucunda K-BB seçici geçirgenliği kaybolur. Epileptik nöbetlerde bariyer değişikliği geri dönüşümlüdür. Plazma proteinlerine geçirgenliğin geçici artışının ilaçla oluşturulan nöbetlerin kesilmesinden sonra 1 saat içinde normale döndüğü gösterilmiştir.



2. AMAÇ VE KAPSAM

Epilepsi tüm dünyada yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen genellikle spontan başlayan ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik gidişli bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır (Brodie ve French, 2000). Diğer taraftan dünyada 100 milyon insan hayatında en az bir kez nöbet geçirmiştir (European Declaration on Epilepsy 25 October 1998). Epilepsi her ırkta ve sosyal sınıfta, tüm yaş gruplarında fakat özellikle çocukluk çağında ve ileri yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar bu epilepsilerin %44'ünün jeneralize epilepsiler olduğu, jeneralize epilepsilerin de %7'sinin absans nöbetler olduğunu göstermektedir (Eriksson ve Koivikko, 1997).

Jeneralize absans epilepsili hayvan modellerinin oluşturulmasında kullanılan üç önemli modelden biri genetik model olan WAG/Rij ırkı inbred sıçanların kullanıldığı modeldir. WAG/Rij sıçanlar, hafif uyku ve pasif uyanıklıkları sırasında kortikal EEG'lerinde SWD komplekslerine sahiptirler ve buna insan absans epilepsisini hatırlatan davranışsal değişiklikler eşlik eder. Klinikte kullanılan ilaçlar ve bu ırkın aynı ilaçlara cevabı arasında iyi bir korelasyon mevcuttur. WAG/Rij modelinde SWD kompleksleri üzerine GABA B agonistleri arttırıcı, GABA B antagonistleri azaltıcı etki yapmaktadır. GABA beyinde en önemli inhibitör nrtlerden biridir. Talamik GABAerjik aktivitede artış ve kortikal hipereksitabilite, absans nöbetlerin oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (Coenen ve Van Luijtelaar, 1987).

Primer jeneralize tonik-klonik epilepsi modellerinin oluşturulmasında ise yaygın olarak PTZ'un maksimal konvulsan dozlarının ip yada iv uygulanmaları kullanılmaktadır (Brunove ark., 2002; Ateş ve ark., 1999; Santucci ve ark., 1985).

Adenozin beyinde hem pre hemde post sinaptik etki gösteren önemli bir nöromodülatördür. Yapılan bir çok çalışma endojen adenozinin önemli bir antikonvulsan ajan olabileceğini, nöbet aktivitesi sırasında salındığını ve epileptik aktiviteyi suprese edebileceğini ileri sürmektedir. Bunlara ek olarak konvulsiyonların beyinde yaygın olarak adenozin A1 reseptörlerini arttırdığı ve bunun da ilave nöbet gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda halen kullanılmakta olan antikonvulsif ilaçların adenozinerjik sistemle olan etkileşimlerine dikkat çekilmektedir (Southam ve ark., 2002; Riberio, 2003).

Bununla birlikte non-konvulsif (absans) nöbetlerin oluşum mekanizmasındaki adenozinin rolü ile ilgili oldukça az bilgi vardır. Adenozin reseptör antagonisti olan kafeinin absans nöbetleri bloke ettiğini gösteren bir çalışma mevcuttur. Absans epilepsili sıçanlarda yapılan diğer bir çalışmada ise beyindeki A₁ reseptör yoğunluğundaki değişikliklerin, SWD oluşumundan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca araştırma laboratuvarımızda gerçekleştirilen bir çalışmada periferik adenozin uygulamasının absans nöbetleri arttırıcı etkili olduğunu saptanmıştır (İlbay ve ark, 2001).

Bu bilgiler ışığında ilk olarak adenzinerjik sistemin non-konvulsif absans epilepsilerdeki rolünü aşağıdaki kapsam içinde araştırmayı planladık;

- Adenzinerjik nöromodülatör sistemin absans epilepsi üzerine etkinliğini saptamak,
- Adenozin agonist ve antagonistlerinin periferik ve merkezi uygulamaları arasında fark olup olmadığı,
- Absans nöbetlerin jeneralizasyonu ve sürekliliğinde rol oynayan talamus'a madde injeksiyonu yapılarak bu bölgenin, adenzinerjik sisteme duyarlılığı,
- Farklı agonist ve antagonistleri uygulayarak hangi reseptör alt grubunun SWD oluşumunda etkili olduğunun belirlenebilmesi,
- Absans nöbetler üzerine adenozin agonist ve antagonistlerinin etkinlik süresinin belirlenmesi.

Adenzinerjik sistemin etkilerini incelemek üzere adenozin agonisti ve antagonistleri periferik, merkezi ve beyinde direkt spesifik bir bölgeye uygulandı. Merkezi uygulamalar için spesifik bölge olarak, absans nöbetlerin ortaya çıkışı, jeneralizasyonu ve sürekliliğinden sorumlu tutulan bölge olan talamus seçildi. Aynı zamanda bu bölge adenzinerjik reseptörlerin en yoğun olduğu bölgelerden biridir. Periferik uygulamalar için intraperitoneal yol seçildi. Farklı injeksiyon yolları kullanılarak adenzinerjik sistemin etkilerinin değerlendirilmesinde geniş bir bakış açısının sağlanması planlandı. Absans nöbetler üzerine adenzinerjik sistemin etkisi, EEG kayıtlarında izlenen SWD'ler ile değerlendirildi. SWD'lerin ilaç uygulamalarının hem öncesi hemde sonrası sayı ve süreleri değerlendirildi.

Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin K-BB'i bozukluğu ile beraber oldukları iyi bilinmektedir. Yine özellikle uzun süren epileptik aktivitenin nöronal hasar oluşturduğu da bilinmektedir. K-BB'i sistemik değişikliklerden nöronların korunmasını sağlayarak kandaki iyon ve diğer değişikliklerin, merkezi sinir sistemindeki nöronları etkilemesini engeller. Adenozinin antiepileptik özellikleri iyi bilinmesine rağmen nöbetler sırasındaki K-BB'i bozukluğu üzerine etkisi bilinmemektedir ve de uzun süreli nöbet aktivitesi olan SE üzerine olan etkileri üzerine az sayıda çalışma mevcuttur. Önceki çalışmaların çoğu abnormal nöron eksitabilitesi olan bir fokustan orjin alan parsiyel status epileptikusla ilgilidir.

Bu nedenle ikinci olarak PTZ ile oluşturulan deneysel jeneralize tonik-klonik epilepsi modelinde adenozinerjik sistemin etkilerinin araştırılması aşağıdaki şekilde planlandı;

- Uzun süreli nöbet aktivitesi (jeneralize tonik-klonik SE) üzerine etkisini,
- Deneysel nöbet aktivitesi sırasında gözlenen K-BB değişiklikleri üzerine etkisini,
- PTZ nöbetleri sırasında adenozin etkinliğinin geri dönüşümlü olup olmadığını tespit etmek amacıyla farklı dozlarda teofilin uygulamasını takiben adenozin ve PTZ enjeksiyonları yapıldı.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Hayvan Laboratuvarında üretilen normal Wistar- Albino sıçanlar ile genetik olarak absans epilepsili Wistar- Albino Glaxo/ Rijwick (WAG/ Rj) (250-300gr) ırkı erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar 3-4'lü gruplar halinde, istedikleri kadar yem ve su alarak, 12 saat aydınlık- 12 saat karanlık periyodlarında muhafaza edildi. Çalışmada kullanılan hayvanlar, absans epilepsi ve epilepsinin serebrovasküler geçirgenlik üzerine etkilerinin araştırılmak üzere önce iki ana kısma ayrıldı:

- 1) Adenozinerjik sistem ve absans epilepsi arasındaki etkileşimlerin incelendiği gruplar,
- 2) Konvulsif epilepsi ve serebrovasküler permeabilite değişiklikleri üzerine adenozinerjik sistem etkilerinin incelendiği gruplar.

3.1. ADENOZİNERJİK SİSTEM VE ABSANS EPİLEPSİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLERİN İNCELENDİĞİ DENEY GRUPLARI;

Çalışmada 6 aylık WAG/ Rj sıçanlar kullanıldı. Deney ve kontrol grupları oluşturulmadan önce sıçanlar aşağıdaki şekilde hazırlandı.

Cerrahi işlemler

Deneylerden bir hafta önce sıçanlar kanül ve EEG kayıt elektrotları yerleştirilmek üzere ketamin (100mg/kg, ip) - chlorpromazin (1 mg/kg, ip) ile anestezi altına alındı. Stereotaksik (Stoelting Model 15600) alete, kulaklarından ve dişlerinden sabitleştirilerek yerleştirildi.

Talamus'a kanül yerleştirilmesi

Scalp longitudinal olarak kesildi, bregma ve lambda ortaya çıkartıldı. 20 gauge kanül (Plastic products, VA, U.S.A), Paxinos ve Watson'un sıçan beyni atlasına uygun olarak sağ talamusa; Bregma '0' kabul edilerek, 2.3 mm posterior, 2

mm lateral ve 5.5 mm derine yerleştirildi. İşlemler tamamlandıktan sonra kafatasına yerleştirilen iki vida ile birlikte soğuk akrilik kullanılarak kanül sabitlendi ve kanülün tıkanmaması için dımy kanül ile kapatıldı (Przewlocka ve ark., 1998).

İntraserebroventriküler (icv) kanül yerleştirilmesi

Scalp longitudinal olarak kesildi, bregma ve lambda ortaya çıkartıldı. 22 gauge kanül (Plastic products, VA, U.S.A), Paxinos ve Watson'un atlasına uygun olarak sağ ventriküle; Bregma '0' kabul edilerek, 1mm kaudal, 1.5 lateral ve 3.5 derine yerleştirildi. İşlemler tamamlandıktan sonra kafatasına yerleştirilen iki vida ile birlikte soğuk akrilik kullanılarak kanül sabitlendi. Kanülün tıkanmaması için dımy kanül ile kapatıldı.

EEG kayıt elektrotlarının yerleştirilmesi

Deney ve kontrol gruplarında talamik ve icv kanül yerleştirilen hayvanlara, eş zamanlı olarak EEG kayıtları alınmak üzere tripolar EEG kayıt elektrotları yerleştirildi (Plastic Products Company MS 333/2A). Kayıt elektrotları, frontal bölge koordinatları 2.0 mm anterior ve -3.5 mm lateral, pariyatel bölge koordinatları: -6 mm posterior ve 4 mm lateral ve referans elektrot serebellumun üzerinde olacak şekilde kortekse yerleştirildi ve dental akrilik yardımıyla sabitlendi (Przewlocka ve ark., 1998). EEG kayıtları EEG100B, Biopac Sistemi kullanılarak yapıldı.

İlaç enjeksiyonları

Bir haftalık iyileşme süresini takiben sıçanlar adaptasyon işlemine alındılar. Son adaptasyondan sonra deneylere sabah saat 09.00'da başlandı. İlaç enjeksiyonu öncesi 1 saat bazal EEG kaydı yapıldı. İlaçlar aşağıda düzenlenen biçimde gruplar oluşturularak verildi.

Deney Grupları

Grup 1: İnteraserebroventriküler (icv) CADO injeksiyonu yapılan grup; Sıçanlara icv olarak nonselektif adozin agonisti olan 25 nmol CADO 3 mikrolitre serum fizyolojik içerisinde çözdürülerek uygulandı. Kontrol grubunda işlemler tekrar edildi, fakat icv olarak ilaç yerine aynı volümde serum fizyolojik mikroinjeksiyonu yapıldı (n=7).

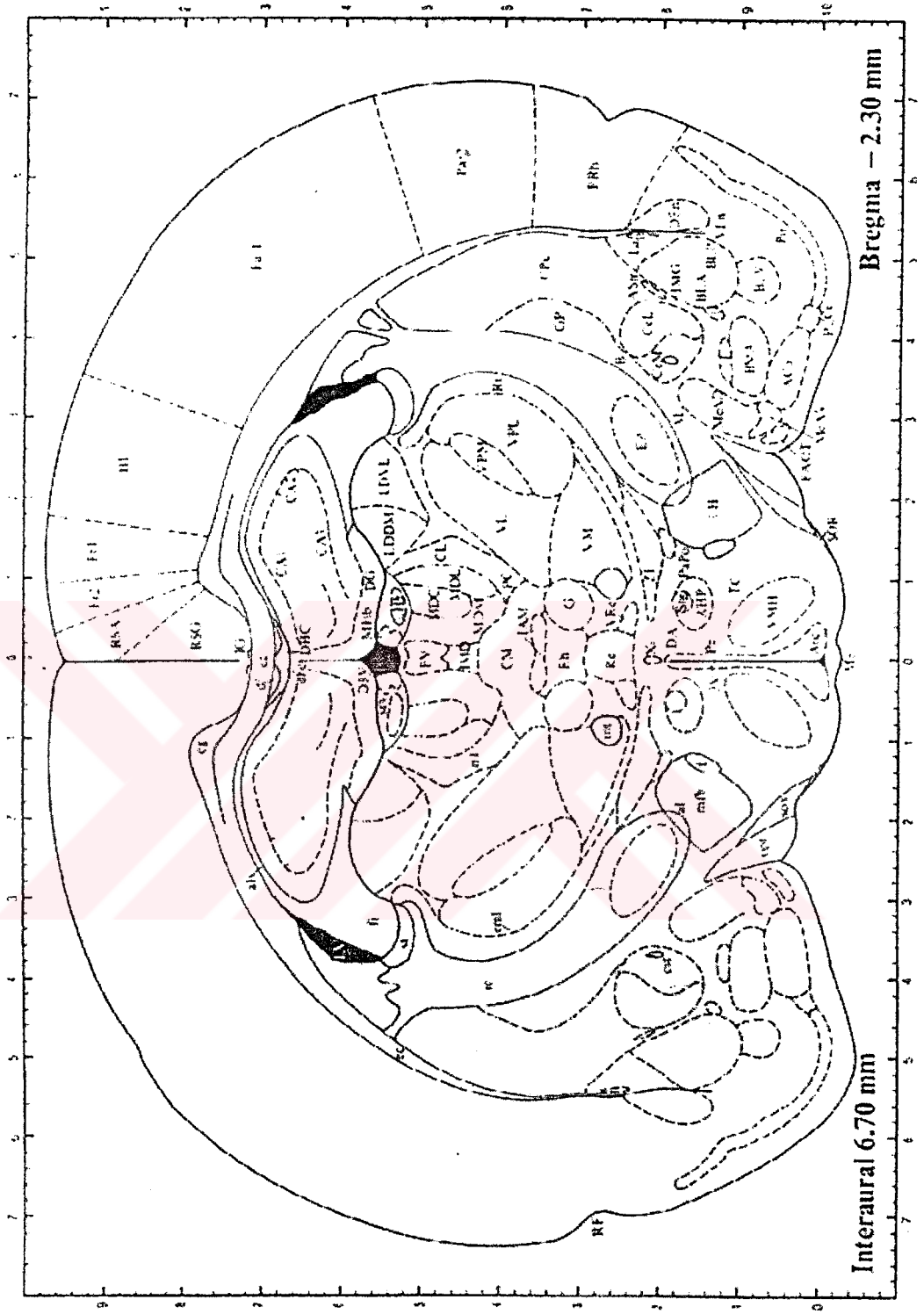
Grup 2: İnratalamik CADO injeksiyonu yapılan grup; Sıçanların talamus bölgesine nonselektif adozin agonisti olan 25 nmol CADO 1 mikrolitre serum fizyolojik içerisinde çözdürülerek uygulandı. Kontrol grubunda işlemler tekrar edildi fakat, talamusa serum fizyolojik mikroinjeksiyonu yapıldı (n=7).

Grup 3: İnratalamik DPCPX injeksiyonu yapılan grup; Sıçanların talamus bölgesine A1 selektif adozin reseptör antagonisti olan 25 nmol DPCPX 1 mikrolitre dimetilsülfooksit (DMSO) içerisinde çözdürülerek uygulandı. Kontrol grubunda talamusa sadece çözücü mikroinjeksiyonu yapıldı (n=7).

Grup 4: İnratalamik DPCPX+CADO injeksiyonu yapılan grup; Hangi adozin reseptör alt tipinin daha baskın olduğunun araştırıldığı bu grupta sıçanların talamus bölgesine A1 selektif adozin reseptör antagonisti olan 25 nmol DPCPX ve 15 dk sonra 25 nmol CADO mikroinjeksiyonu yapıldı. Kontrol grubunda talamusa ilaçların aynı volümdeki çözücüleri enjekte edildi (n=7).

Grup 5: İnraperitoneal (ip) teofilin injeksiyon grupları; Sıçanlara i.p nonselektif adozin antagonisti teofilin 5, 10 ve 20mg/kg dozlarında teofilin ılık serum fizyolojikte çözdürülerek ip olarak enjekte edildi. Kontrol grubu sıçanlara ise serum fizyolojik intraperitoneal olarak enjekte edildi (n=7).

İlaç, serum fizyolojik ve çözücü uygulamalarından sonra EEG kayıtlarına 2 saat kadar devam edildi. İnjeksiyonlar sonrası 24.saat, 48.saat ve 72. saatlerde bir saatlik takip kayıtları alındı. Daha sonra EEG kayıtlarında SWD sayı ve total süreleri hesaplandı.



Şekil 3.1.1 Talamus'a kanül yerleştirilmesinde refererans alınan Paxinos ve Watson'un atlasında bölgenin şematize edilmiş görüntüsü.

Histolojik doğrulama

Deney sonunda injeksiyon bölgelerinin doğrulanması için sıçanlara üretan (1.2 g/kg, ip) anestezi verildi. İntraserebroventriküler kanül yerleşiminin doğrulanması için 10 mikrolitre metilen mavisi enjekte edildi ve dekapite edilen hayvanların beyinlerinde boyanın ventriküllere dağılımı ile icv yerleşiminin doğruluğu gösterildi.

Talamusa kanül takılan hayvanlarda serum fizyolojik ve takiben % 4 lük tamponlanmış formol solüsyonu ile transkardiyak perfüzyon yapıldıktan sonra hayvanlar dekapite edilerek beyinleri çıkartıldı. Beyinler % 20'lik sükröz içeren % 4'lük formol içinde 1 hafta süreyle bekletildikten sonra soğutmalı mikrotomda (mikrom, FRG) 40 mikrometrelik koronal kesitler şeklinde kesildi ve jelatinli lamaların üzerine alındı. Kesitler ışık mikroskopisinde incelemeye alındı.

Her iki doğrulama sonunda uygun yerleşimli deney sonuçları değerlendirmeye alındı.

İlaçlar

Teofilin (Sigma Co) ılık serum fizyolojik içerisinde çözdürülerek uygulandı. CADO (RBI, Natick), 25 nmol serum fizyolojik içinde çözdürülerek uygulandı. DPCPX (RBI, Natick), DMSO (Sigma Co) içinde içinde çözdürülerek uygulandı.

İstatistikler

Sonuçlar ortalama \pm Standart hata (SE) olarak ifade edildi. Verileri istatistiksel değerlendirmesinde bazal değerlere göre karşılaştırmasında non-parametrik bir test olan Friedman kullanıldı.

Deney grubu ile kontrol gruplarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ise Mann-Whitney *U* testi ve ANOVA kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2. KONVULSİF EPİLEPSİ ve SEREBROVASKÜLER PERMEABİLİTE DEĞİŞİKLİKLERİ ÜZERİNE ADENOSİNERJİK SİSTEM ETKİLERİNİN İNCELENDİĞİ ÇALIŞMA GRUPLARI;

Wistar Albino sıçanlarda jeneralize tonik klonik nöbetler oluşturuldu. Nöbetler sırasında kan basıncı kayıtlarının alınabilmesi ve EB'nun verilebilmesi için önce cerrahi işlemle sıçanların femoral arter ve venlerine kanül yerleştirildi.

Cerrahi işlemler Kan basıncı kaydı ve EB injeksiyonu:

Deney günü eter anestezisi altındaki sıçanların femoral ven ve arterine heparin/SF (500 U/ml) solüsyonu doldurulmuş bir polietilen kanül (PE-50 birleştirilmiş PE-10) yerleştirildi. Her iki kanülün diğer uçları cilt altından ilerletilerek sırtta yapılan küçük bir insizyonla dışarı çıkartıldı.

Sıçanların anestezinin etkisinden kurtulabilmeleri için 2 saat beklendi. Bu dinlenme periyodundan sonra femoral artere yerleştirilen kanülün uzantısı kan basıncı takibi için basınç transduseri (Biopack 100) aracılığıyla kan basıncı modülüne bağlandı. Sıçanlar pleksiglas gözlem kafesine (25 X 25 X 30 cm) kondu ve serbest dolaşırken 1 saatlik bazal kan basıncı kayıtları yapıldı.

Tüm gruplar da K-BB değerlendirilebilmesi için PTZ injeksiyonundan 5-10 dk önce %2'lik Evans blue (EB) 3 ml kg⁻¹ femoral venden enjekte edildi. 100 mg kg⁻¹ PTZ injeksiyonu yapıldı ve 30 dk boyunca nöbet aktivitesi değerlendirildi. Epileptik aktivite boyunca kan basıncı kayıtlarına devam edildi. Deney sonunda anestezisi altında sıçanların beyinleri perfüzyon işleminden sonra çıkartıldı ve EB ekstrevasyonu makroskopik olarak incelendi.

Epilptik nöbet aktivitesinin değerlendirilmesi

PTZ injeksiyonundan sonra 30 dakika boyunca epileptik nöbet aktivitesi; nöbet başlangıç süresi, şiddeti ve toplam nöbet süresi açısından değerlendirildi.

Jeneralize nöbet şiddetinin değerlendirilmesi için Mares ve arkadaşlarının tanımladıkları (1990) skala kullanıldı:

0-davranışta değişiklik yok;

0.5-atipik davranış;

- 1-izole miyoklonik jerkler;
- 2-atipik minimal nöbetler;
- 3-minimal nöbetler (doğrulma refleksinin korunduğu);
- 4-majör nöbetler (tonik fazın olmadığı);
- 5-jeneralize tam majör tonik-klonik nöbetler.

Anormal davranış değişiklikleri, izole miyoklonik jerkler, fasiyal ve ön üye kaslarının klonuslarına eşlik eden klonik nöbetleri minimal PTZ nöbetleri olarak değerlendirildi, takiben başlayan baş, boyun, kuyruk ekstansiyonu ile birlikte doğrulma refleksinin kaybı tonik-fazsız majör PTZ nöbeti olarak değerlendirildi ve tonik fleksiyon-ekstansiyon takiben uzamış klonuslar da komple majör nöbet olarak değerlendirildi (Mares ve ark., 1990).

Nöbet başlangıç süresi (onset) PTZ uygulanmasından sonra ilk miyoklonik jerkin görüldüğü sürenin ölçülmesiyle belirlendi. Jeneralize tonik-klonik nöbet latansı ise majör nöbetin ortaya çıktığı sürenin kaydedilmesi ile değerlendirildi.

Deney Grupları

Grup 1: 100 mg kg⁻¹ PTZ konvulsiyon grubu; PTZ (100 mg kg⁻¹) i.p. enjeksiyonu sonrası epileptik nöbet aktivitesi, kan basıncı ve kan-beyin bariyeri değişikliklerinin incelendiği grup (n=7).

Grup 2: Adenozin + PTZ konvulsiyon grubu; PTZ (100 mg kg⁻¹) i.p. enjeksiyonundan 15dk önce adenozin (500 mg kg⁻¹) ip uygulanarak epileptik nöbet aktivitesi, kan basıncı ve kan-beyin bariyeri değişikliklerinin incelendiği grup (n=7).

Grup 3: 20 mg kg⁻¹ Teofilin + Adenozin + PTZ konvulsiyon grubu; PTZ (100 mg kg⁻¹) i.p. enjeksiyonundan 45 dk önce teofilin (20 mg kg⁻¹) ve teofilinden 30 dk sonra adenozin (500 mg kg⁻¹) i.p. enjeksiyonu yapılarak epileptik nöbet aktivitesi, kan basıncı ve kan-beyin bariyeri değişikliklerinin incelendiği grup (n=7).

Grup 4: 40 mg kg⁻¹ Teofilin + Adenozin + PTZ konvulsiyon grubu; PTZ (100 mg kg⁻¹) i.p. enjeksiyonundan 45 dk önce teofilin (40 mg kg⁻¹) ve teofilinden 30 dk sonra adenozin (500 mg kg⁻¹) i.p. enjeksiyonu yapılarak epileptik nöbet aktivitesi, kan basıncı ve kan-beyin bariyeri değişikliklerinin incelendiği grup (n=7).

Grup 5: 20 mg kg⁻¹ Teofilin + PTZ konvulsiyon grubu; PTZ (100 mg kg⁻¹) i.p. enjeksiyonundan 45 dk önce teofilin (20 mg kg⁻¹) i.p. enjeksiyonu yapılarak epileptik nöbet aktivitesi, kan basıncı ve kan-beyin bariyeri değişikliklerinin incelendiği grup (n=7).

Grup 6: 40 mg kg⁻¹ Teofilin + PTZ konvulsiyon grubu; PTZ (100 mg kg⁻¹) i.p. enjeksiyonundan 45 dk önce teofilin (40 mg kg⁻¹) i.p. enjeksiyonu yapılarak epileptik nöbet aktivitesi, kan basıncı ve kan-beyin bariyeri değişikliklerinin incelendiği grup (n=7).

İlaçlar: PTZ (Sigma Co) serum fizyolojik içinde çözdürülerek uygulandı. Teofilin (Sigma Co) ılık serum fizyolojik içerisinde çözdürülerek uygulandı. Adenozin (500 mg kg⁻¹), % 8 lik Tween 20 içinde çözdürülerek uygulandı.

Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Veriler ANOVA uygulanarak değerlendirildi. (Post test olarak Tukey's Multiple Comparison Test seçildi.). P<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

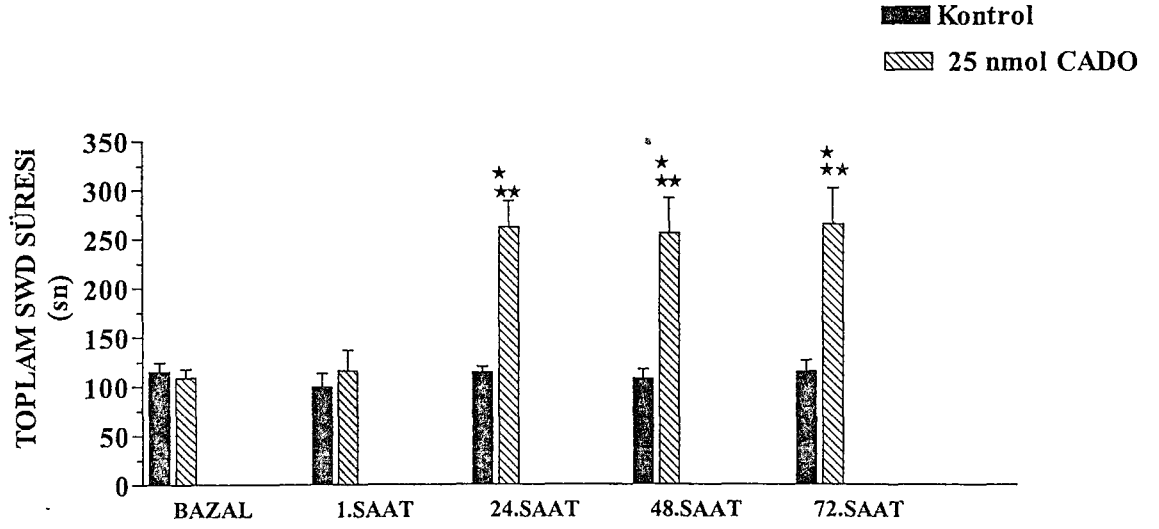
4. SONUÇLAR

4. 1. ADENOZİNERJİK SİSTEM VE ABSANS EPİLEPSİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLERİN İNCELENDİĞİ DENEY GRUPLARININ SONUÇLARI ;

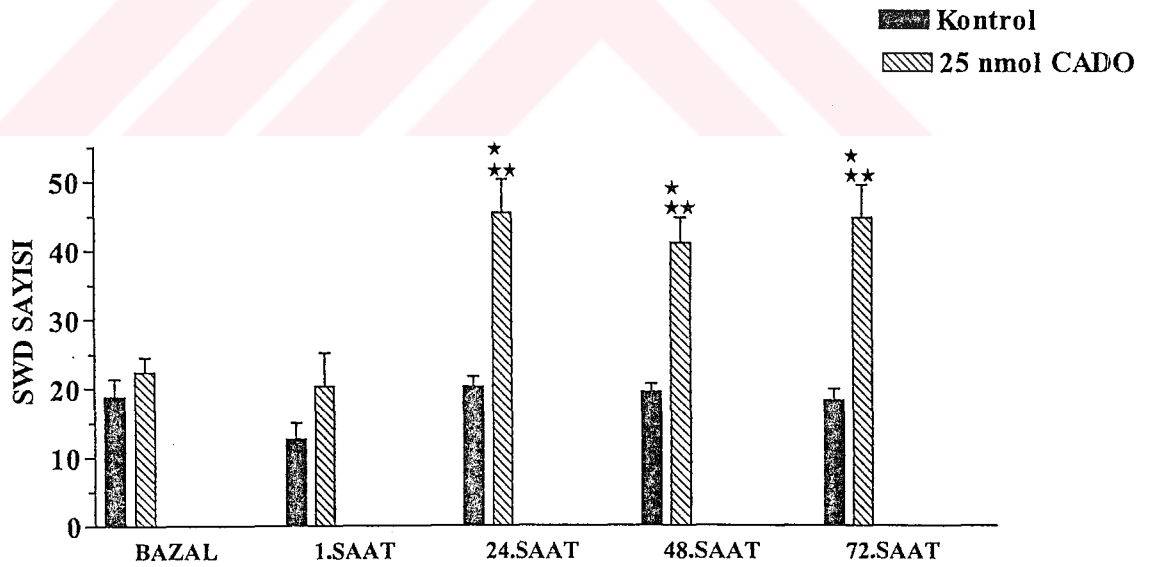
25 nmol CADO'in icv uygulandığı grup:

Kontrol ve deney gruplarının bazal değerleri incelendiğinde SWD sayı ve sürelerinde fark gözlenmedi. Kontrol grubunun bazal EEG kayıtlarında toplam SWD süresi ve sayısının ortalama değerleri 115 ± 10 s, 19 ± 2 olarak bulundu, kontrol grubunda SF injeksiyonundan sonra 1 saatte 99 ± 14 s, 13 ± 2 ve 24. saat 114 ± 6 s, 20 ± 2 , 48. saat 107 ± 10 s, 19 ± 1 ve 72. saat 115 ± 12 s, 18 ± 2 bulundu. EEG kayıtlarında bazal değerlere göre anlamlı fark bulunmadı (Şekil 4.1.1; Şekil 4.1.2).

Deney grubunda CADO injeksiyonu takiben yaptığımız 1 saatlik dönemde EEG kayıtlarında bazal değerlere göre diken-dalga komplekslerinin sayısı ve toplam süresinde istatistiksel anlamlı değişiklikler gözlenmezken, 24 ve 48 saat sonraki diken-dalga komplekslerinin kayıtlarında hem süre hem de sayıda istatistiksel anlamlı artışlar saptandı ($p < 0.05$). Bazal 1 saatlik diken dalga deşarj süresi 111 ± 14 s ve sayısı 22 ± 2 iken, injeksiyonu takiben 1. saatte sırasıyla 103 ± 20 s, 18 ± 5 ; 24. saatte 244 ± 36 s, 43 ± 5 , 48. saatte 260 ± 53 s, 41 ± 4 ve 72 saatte 260 ± 51 s, 46 ± 6 bulundu. (Şekil 4.1.1; Şekil 4.1.2).



Sekil 4.1.1. Nonselektif adenozin analogu olan CADO'nun intraserebroventriküler mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD süreleri * $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), ** $p < 0.05$ (bazal değerlerine göre)

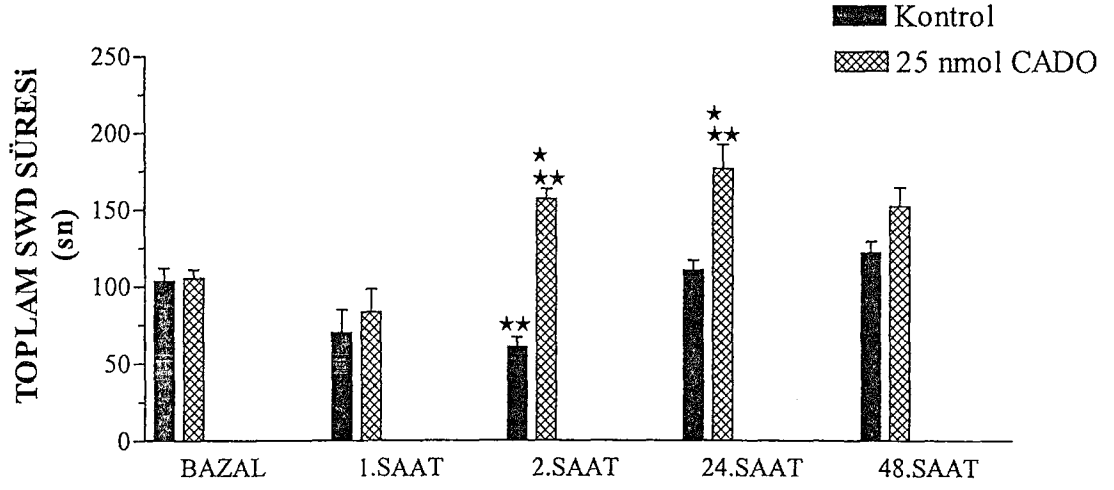


Sekil 4.1.2. Nonselektif adenozin analogu olan CADO'nun intraserebroventriküler mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD sayısı * $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), ** $p < 0.05$ (bazal değerlerine göre)

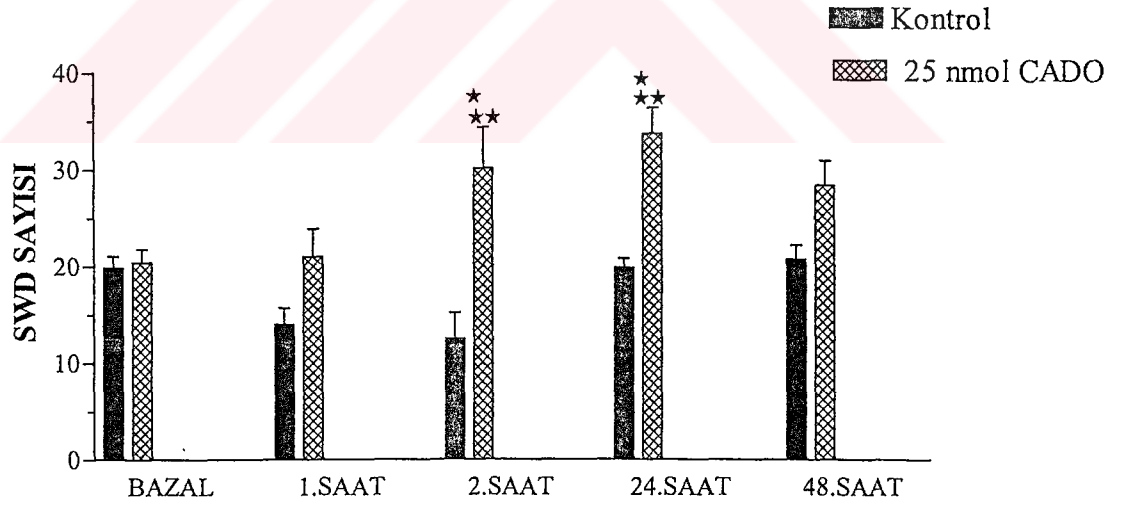
Talamus bölgesine nonselektif adenozin agonisti olan 25 nmol CADO uygulandığı grup:

Kontrol ve deney gruplarının bazal değerleri incelendiğinde SWD sayı ve sürelerinde beklenildiği gibi fark gözlenmedi. Kontrol grubunun bazal EEG kayıtlarında toplam SWD süresi ve sayısının ortalama değerleri 103 ± 9 s, 20 ± 1 olarak bulundu, SF injeksiyonunu takiben 1. saatte 65 ± 15 s, 14 ± 2 ve 2. saatte 64 ± 7 s, 13 ± 3 ; 24. saatte 111 ± 7 s, 20 ± 1 ve 48. saatteki 105 ± 6 s, 21 ± 2 bulundu. EEG kayıtlarında bazal değgerlere göre 1., 2.,24. ve 48. saatlerde anlamlı fark yoktu (Şekil 4.1.3.; Şekil 4.1.4.).

Deney grubunda CADO injeksiyonu takiben yaptığımız 1 saatlik EEG kayıtlarında bazal değerlere göre diken-dalga komplekslerinin sayısı ve toplam süresinde istatistiksel anlamlı değişiklikler gözlenmezken, 2 saat ve 24 saat sonraki diken-dalga komplekslerinin kayıtlarında hem süre hem de sayıda anlamlı artışlar saptandı ($p < 0.05$). Bazal 1 saatlik diken dalga deşarj süresi 105 ± 6 s ve sayısı 20 ± 1 iken, injeksiyonu takiben 1.saatte sırasıyla 83 ± 15 s, 18 ± 3 ; 2.saatte 162 ± 7 s, 35 ± 3 , 24. saatte 177 ± 16 s, 34 ± 3 ve 48. saatte 152 ± 12 , 28 ± 3 bulundu (Şekil 4.1.3.; Şekil 4.1.4.).



Sekil 4.1.3. Nonselektif adenozin analogu olan CADO'nun talamik mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası SWD süresi * $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), ** $p < 0.05$ (bazal değerlerine göre).

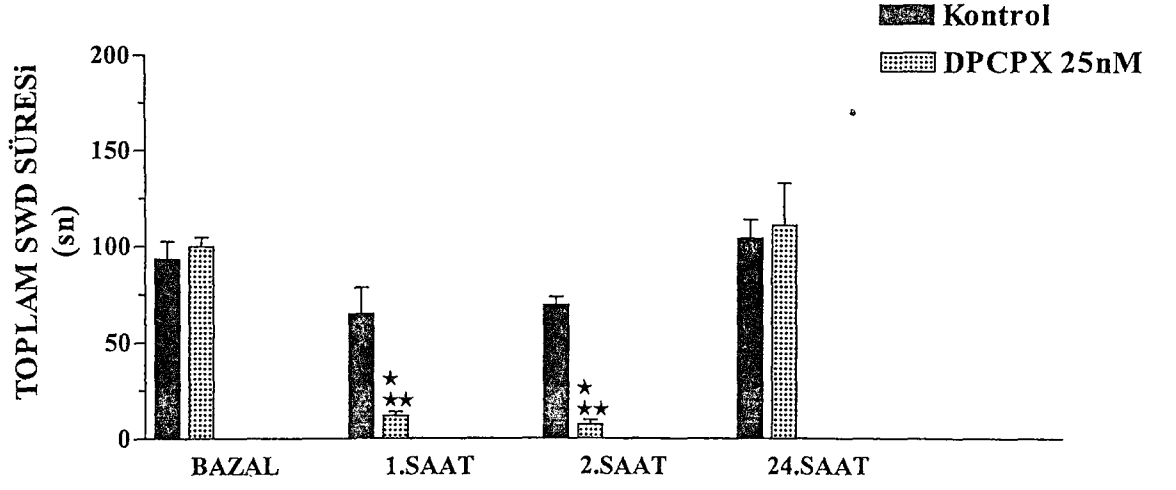


Sekil 4.1.4. Nonselektif adenozin analogu CADO'nun talamik mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası SWD sayısı * $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), ** $p < 0.05$ (bazal değerlerine göre).

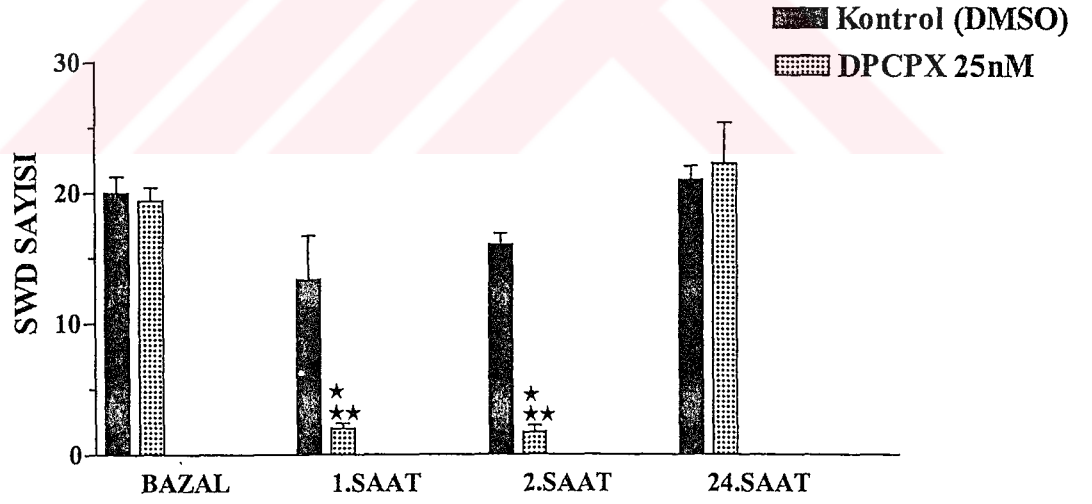
Talamus bölgesine A1 selektif antagonist DPCPX'in uygulandığı grup:

Kontrol ve deney gruplarının bazal değerleri incelendiğinde SWD sayı ve sürelerinde fark gözlenmedi. Kontrol grubunun bazal EEG kayıtlarında toplam SWD süresi ve sayısının ortalama değerleri $94\pm9s$, 20 ± 1 olarak bulundu, 1 saatlik erken dönemde $65\pm14s$, 13 ± 4 , 2. saat $70\pm4s$, 16 ± 1 , 24. saat $104\pm10s$, 21 ± 1 geç dönem EEG kayıtlarında bazal değgerlere göre anlamlı fark bulunmadı (Şekil 4.1.5; Şekil 4.1.6).

Deney grubunda injeksiyonu takiben yaptığımız 1. saat ve 2. saatteki EEG kayıtlarında bazal değerlere göre diken-dalga komplekslerinin sayısı ve toplam süresinde istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptanırken, 24 saat sonraki diken-dalga komplekslerinin geç dönem kayıtlarında hem süre hem de sayıda bazal değerlerine geri döndüğu saptandı ($p < 0.05$). Bazal 1 saatlik diken dalga deşarj süresi $99\pm5s$ ve sayısı 19 ± 1 iken, injeksiyonu takiben 1.saatte sırasıyla $11\pm2s$ 2 ± 0.4 ; 2. saatte $7\pm2.3s$, 2 ± 1 ; 24. saatte $104\pm22s$, 22 ± 3 bulundu (Şekil 4.1.5; Şekil 4.1.6).



Sekil 4.1.5. A₁ selektif antagonist olan DPCPX'in talamik mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD süresi *p<0.05 (kontrol grubuna göre), **p<0.05 (bazal değerlerine göre)

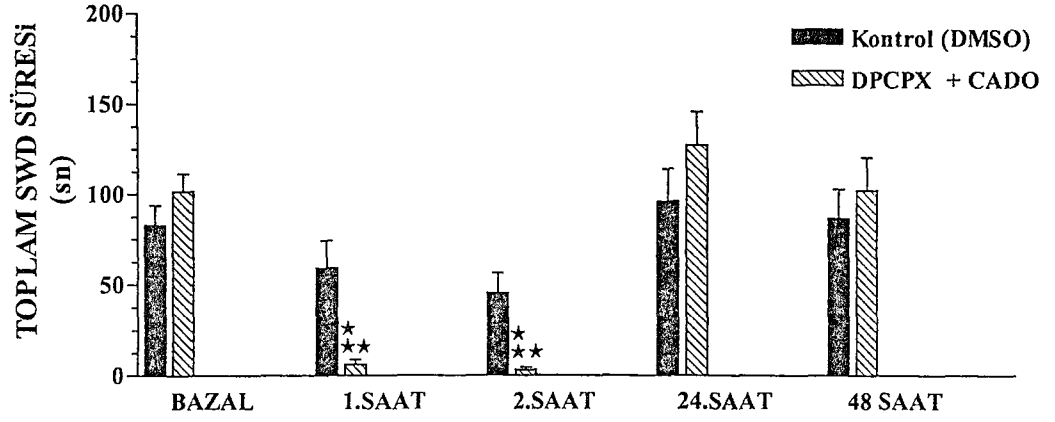


Sekil 4.1.6. A₁ selektif antagonist DPCPX talamik mikroinjeksiyonu öncesi ve sonrası SWD sayısı *p<0.05 (kontrol grubuna göre), **p<0.05 (bazal değerlerine göre)

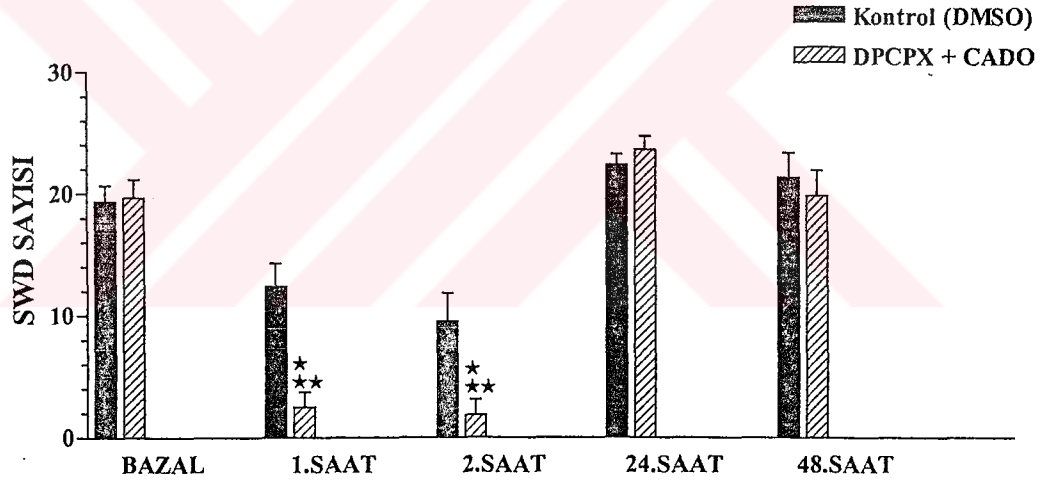
Talamus bölgesine 25 nmol DPCPX ve 10 dk sonra 25 nmol CADO mikroinjeksiyonu yapılarak EEG kayıtlarının incelendiği grup:

Kontrol ve deney gruplarının bazal değerleri SWD sayı ve sürelerinde fark gözlenmedi. Kontrol grubunun bazal EEG kayıtlarında toplam SWD süresi ve sayısının ortalama değerleri $83 \pm 11s$, 19 ± 1 olarak bulundu, 1 saatlik erken dönemde $59 \pm 15s$, 12 ± 2 ; 2. saat $45 \pm 11s$, 10 ± 2 ; 24. saat $96 \pm 18s$, 22 ± 1 ve 48. saat $87 \pm 16s$, 21 ± 2 geç dönem EEG kayıtlarında bazal değerlere göre anlamlı fark bulunmadı (Şekil 4.1.7., Şekil 4.1.8.).

Deney grubunda injeksiyonu takiben yaptığımız 1. saat ve 2. saatteki EEG kayıtlarında bazal değerlere göre diken-dalga komplekslerinin sayısı ve toplam süresinde istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptanırken ($p < 0.05$), 24 saat sonraki diken-dalga komplekslerinin hem süre hem de sayısında anlamlı olmayan hafif bir yükselme olmasına rağmen ve 48 saat sonraki diken-dalga komplekslerinin geç dönem kayıtlarında hem süre hem de sayıda bazal değerlerine geri döndüğü saptandı. Bazal 1 saatlik diken dalga deşarj süresi $101 \pm 10s$ ve sayısı 19 ± 2 iken, injeksiyonu takiben 1. saatte sırasıyla $6 \pm 3s$, 2 ± 1 ; 2. saatte $3 \pm 2s$, 2 ± 1 ; 24. saatte $127 \pm 19s$, 24 ± 1 ; 48. saatte $102 \pm 18s$, 19 ± 2 bulundu (Şekil 4.1.7., Şekil 4.1.8.).



Sekil 4.1.7. DPCPX ve CADO'nun talamik mikroenjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD süreleri * $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), ** $p < 0.05$ (bazal değerlerine göre)



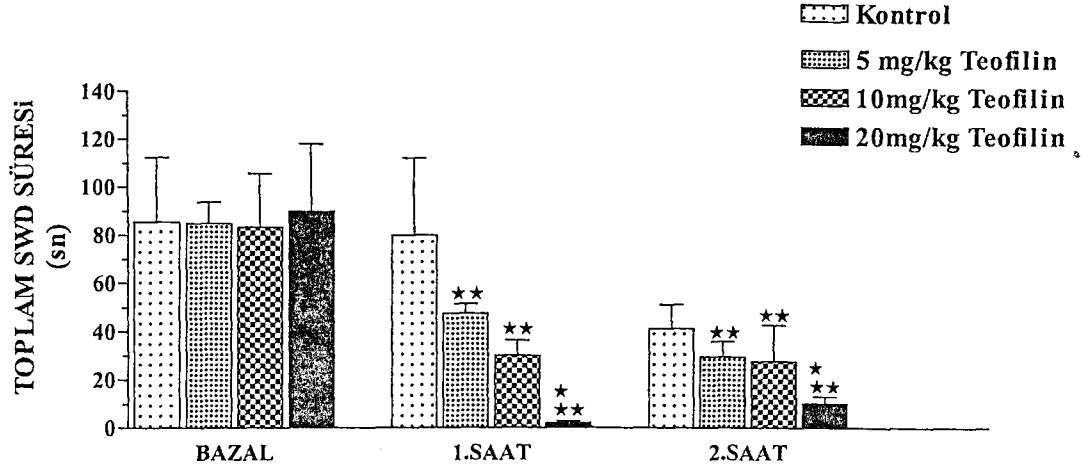
Sekil 4.1.8. DPCPX ve CADO'nun talamik mikroenjeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD süreleri * $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), ** $p < 0.05$ (bazal değerlerine göre)

Nonselektif adenozin antagonisti teofilin'in 5, 10 ve 20mg/kg dozlarında i.p. injekte edildiği grup:

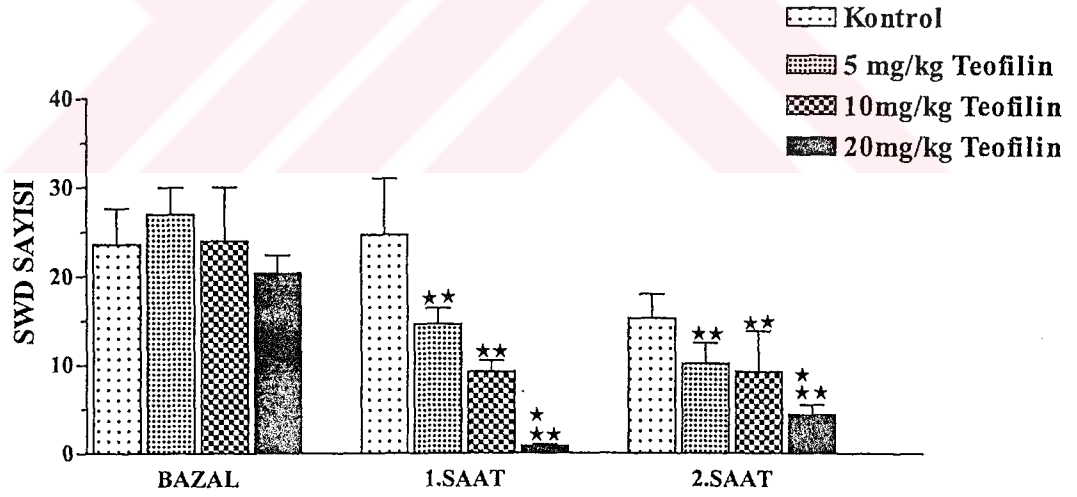
Toplam SWD süresi değerlendirildiğinde; injeksiyon öncesi yapılan 1 saatlik EEG kaydında grupların toplam SWD sürelerinde farklılık yoktu. Teofilin injeksiyonunu takiben tüm dozlarda 1. ve 2. saatlerde injeksiyon öncesi bazal değere göre toplam SWD süresinde anlamlı azalma saptandı. Bu azalma en yüksek doz olan 20 mg/kg'da en belirgin olarak bulundu. İnjeksiyon sonrası 1. ve 2. saatlerde 20mg/kg'da gözlenen azalma kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da anlamlı idi. Serum fizyolojik enjekte edilen kontrol grubunda ise bazal değlerle karşılaştırıldığında 1. saatte herhangi bir değişiklik yokken, 2. saatte ise istatistiksel anlamlı olmayan azalma saptandı (Şekil 4.1.9; Şekil 4.1.10).

SWD sayısı değerlendirildiğinde; Teofilin injeksiyonu SWD sayısını da toplam süredeki gözlenene benzer şekilde azalttı. Tüm dozlarda 1. ve 2. saatlerde injeksiyon öncesi bazal değere göre toplam SWD sayısında anlamlı azalma saptandı. Bu azalma en yüksek doz olan 20 mg/kg'da en belirgin olarak bulundu. İnjeksiyon sonrası 1. ve 2. saatlerde 20mg/kg'da gözlenen azalma kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da anlamlı bulundu (Şekil 4.1.9; Şekil 4.1.10).

Teofilin injeksiyonu sonrası 2 saat boyunca gözlenen sıçanlarda otomatik ve eksploratif davranışta hafif bir artışdan başka değişiklik gözlenmedi.



Şekil 4.1.9. Teofilin ip injeksiyonu öncesi ve sonrası toplam SWD süreleri
* $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), ** $p < 0.05$ (bazal değerlerine göre).



Şekil 4.1.10. Teofilin enjeksiyonu öncesi ve sonrası SWD sayısı
* $p < 0.05$ (kontrol grubuna göre), ** $p < 0.05$ (bazal değerlerine göre).

Tablo 4.1.1. Adenozin agonist ve antagonistlerinin farklı yollarla uygulanmasının WAG/Rij'lerde SWD oluşumu üzerine etkileri. (↑; artış, ↓; azalış, -; etki yok, okların büyüklüğü etkinlik derecesini göstermektedir.)

GRUP		n	1. SAAT	2. SAAT	24. SAAT	48. SAAT	72.SAAT
CADO	icv	7	(-)	(-)	↑	↑	↑
	intratamamik	7	(-)	↑	↑	↑	
DPCPX		7	↓	↓	(-)		
DPCPX+ CADO		7	↓	↓	(-)	(-)	
Teofilin 5 mg kg ⁻¹		7	↓	↓			
Teofilin 10 mg kg ⁻¹		7	↓	↓			
Teofilin 20 mg kg ⁻¹		7	↓	↓			

4.2. KONVULSİF EPİLEPSİ, SEREBROVASKÜLER PERMEABİLİTE DEĞİŞİKLİKLERİ ÜZERİNE ADENOZİNERJİK SİSTEM ETKİLERİNİN İNCELENDİĞİ DENEY GRUPLARININ SONUÇLARI;

Tüm gruplarda PTZ injeksiyonu jeneralize tonik klonik nöbet aktivitesi oluşturdu. Jeneralize nöbetler fasiyal ve ön üye kaslarının klonuslarına eşlik eden klonik jerkleri takiben başladı (St 1, Onset). Baş, boyun, kuyruk ekstansiyonu (St 2-3), doğrulma refleksinin kaybı (St 4, Jeneralize major nöbet), tonik fleksiyon-ekstansiyon ile birlikte ve takiben uzamış tonik-klonik klonuslarla (St5) tamamlandı.

Tek başına PTZ uygulanan grupta onset 56 ± 5 sn, jeneralize nöbet latansı 163 ± 24 sn olarak bulundu (Tablo 4.2.1., Şekil 4.2.1., Şekil 4.2.2.). Nöbet aktivitesi sırasındaki K-BB yıkılımı Evans blue ekstrevasasyonu ile değerlendirildiğinde; olfaktor bulbus, korteks, kaudat nükleus, talamus, hipotalamus, hipokampus, s.collikululus, ortabeyin, pons ve serebellum gibi bölgelerde yaygın +2 şiddetinde Evans blue ekstrevasasyonu olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2.4., Şekil 4.2.5.). PTZ injeksiyonu öncesinde bazal OAKB'ı 93 ± 1 mmHg iken, kan basıncının nöbet sırasındaki takipte 158 ± 3 mmHg'ye çıktığı saptandı. OAKB'nın yüksek kalış süresi 973 ± 155 sn olarak bulundu (Tablo 4.2.2.).

Adenozin + PTZ injeksiyonu yapılan grubun, nöbet onseti 81 ± 8 sn ve jeneralize nöbet latansı 247 ± 31 sn bulundu. PTZ grubu ile karşılaştırıldığında nöbete girişte (onset) ve nöbet latansında istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme, nöbet süresinde ise kısalma ($P < 0.05$), saptandı (Tablo 4.2.1., Şekil 4.2.1, Şekil 4.2.2, Şekil 4.2.3.). PTZ öncesi adenozin injeksiyonu yapılan grupta epileptik nöbet aktivitesi sırasında oluşan serebrovasküler geçirgenlik değerlendirildi. Evans blue ekstrevasasyonunun beyinde çok az bölgede ve düşük yoğunlukta olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2.4., Şekil 4.2.6.). PTZ öncesi Adenozin uygulanması, tek başına PTZ nöbetleriyle karşılaştırıldığında K-BB de yıkımın çok daha az olduğu saptandı. Adenozin uygulanmasıyla 40 mmHg kadar düşen kan basıncı PTZ'yi takiben 112 ± 7 mmHg çıktı ve bu yükseklikte 86 ± 11 sn kaldığı bulundu (Tablo 4.2.2.).

20 mg kg^{-1} Teofilin + Adenozin + PTZ kombinasyonları; Adenozinin PTZ üzerine etkisinin bir nonselektif adenozin antagonisti olan Teofilin tarafından antagonize edilip edilmediğinin araştırıldığı bu grupta epileptik nöbet onseti 51 ± 2 s,

jeneralize nöbet latansı 101 ± 20 s bulundu. Nöbet onsetsi ve latansı Adenozin ile birlikte PTZ verilen gruba göre anlamlı ($p < 0.05$) olarak kısalmış bulundu (Tablo 4.2.1., Şekil 4.2.1., Şekil 4.2.2). Nöbet aktivitesi sırasındaki K-BB yıkılımı değerlendirildiğinde, adenozin+PTZ grubuna göre beyin kesitlerinde daha çok bölgede K-BB yıkımının olduğu saptandı (Şekil 4.2.4., Şekil 4.2.7.). EB ekstravazasyonu görülen bölgelerin, olfaktor bulbus, korteks, kaudat nükleus, talamus ve hipokampus olduğu tespit edildi. Bu grupta bazal OAKB'ı 91 ± 1 mmHg iken, nöbet sırasında 132 ± 5 mmHg'ye çıktı. OAKB'nın yüksek kalış süresi 542 ± 41 sn olarak bulundu (Tablo 4.2.2.).

40 mg kg^{-1} Teofilin + Adenozin + PTZ uygulanması sonrası hem epileptik nöbet onsetsi (39 ± 3 s), hem de jeneralize nöbet latansının (80 ± 7 s) teofilin dozunun artışına bağlı olarak daha da kısaldığı ve major nöbet süresinin arttığı bulundu (Tablo 4.2.1., Şekil 4.2.1., Şekil 4.2.2., Şekil 4.2.3.). Nöbet aktivitesi sırasındaki K-BB yıkılımı Evans blue ekstravazasyonu ile değerlendirildiğinde en sık EB ekstravazasyonu görülen bölgelerin; olfaktor bulbus, korteks, kaudat nükleus, talamus ve hipokampus olduğu tespit edildi. Adenozin + 20 mg kg^{-1} Teofilin + PTZ verilen gruba göre daha fazla K-BB'i yıkılımı olduğu görüldü. Bununla birlikte K-BB'i açılım sıklığının tek başına PTZ verilerek nöbet oluşturulan gruptan daha az olduğu saptandı (Şekil 4.2.3., Şekil 4.2.8.). Bu grupta bazal OAKB'ı 90 ± 2 mmHg iken, nöbet sırasında 146 ± 6 mmHg'ye çıktı, bu seviyede kalış süresi 553 ± 54 sn olarak bulundu (Tablo 4.2.2.).

20 mg kg^{-1} Teofilin ve 40 mg kg^{-1} Teofilin'in PTZ ile kombine verildiği gruplar PTZ uygulanan grupla karşılaştırıldığında epileptik nöbete girişte kısalma ve nöbet şiddetinde doz bağımlı olarak artma saptandı ($P < 0.001$, Tablo 4.2.1., Şekil 4.2.1., Şekil 4.2.2.). Teofilin uygulaması aynı zamanda hızlı mortalite ve mortalitede artış oluşturdu. Sıçanlar şiddetli nöbetin sonucu olarak öldükleri için daha kısa süreli nöbetler geçirdiler (Tablo 4.2.2.). Erken mortalite gözlenen bu gruplardaki sıçanların beyinleri K-BB yıkılımı açısından değerlendirmeye alınmadı. 20 mg kg^{-1} Teofilin ve 40 mg kg^{-1} Teofilin'in PTZ ile kombine verildiği gruplarda bazal OAKB sırasıyla 94 ± 2 , 92 ± 2 iken nöbet aktivitesi sırasında sırasıyla 153 ± 5 mmHg'ya, 161 ± 6 mmHg'ya yükseldi (Tablo 4.2.2.).

Tablo 4.2.1. Adenozin, Teofilin ve takiben yapılan PTZ uygulamalarından sonra oluşan nöbetin şiddeti, eşiği, süresi ve K-BB yıkılımı üzerine etkileri.

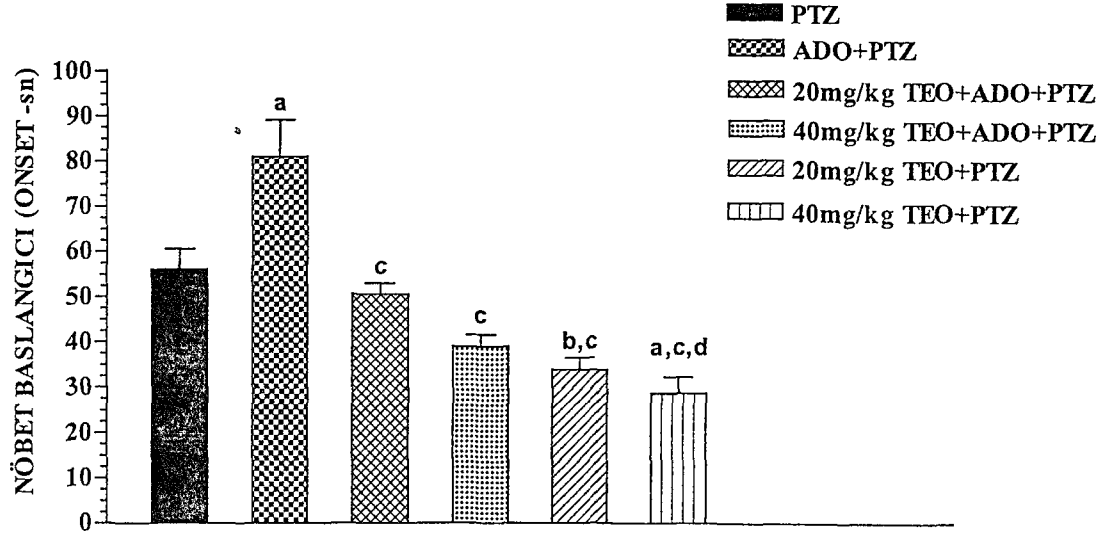
GRUP	n	Tonik-Klonik konvulsiyon ^a	Nöbet başlangıç süresi (onset-sn)	Jeneralize nöbet latansı (sn)	Nöbet süresi (sn)	K-BB yıkılımı ^b
PTZ	7	7/7	56±5	163±24	1637±24	7/7
Adenozin + PTZ	7	7/7	81±8*	247±31*	1533±28*	2/7
Teofilin 20 mg kg ⁻¹ +Adenozin+ PTZ	7	7/7	51±2**	101±20**	1698±21**	2/7
Teofilin 40 mg kg ⁻¹ +Adenozin+ PTZ	7	7/7	39±3**	80±7**	1720±7**	4/7
Teofilin 20 mg kg ⁻¹ + PTZ	7	7/7	33±3***	62±6***	Nöbet şiddetinde artış nedeniyle erken ölüm oldu.	
Teofilin 40 mg kg ⁻¹ + PTZ	7	7/7	29±4***	62±9***	Nöbet şiddetinde artış nedeniyle erken ölüm oldu.	

^a.Konvulsiyon geçiren sıçan sayısı. ^b.EB geçişi gözlenen sıçan sayısı. Değerler mean± S.E.M olarak verildi. * PTZ enjekte edilen gruba göre, ** ADO+PTZ injekte edilen gruba göre, ***20mg/kg Teo+ADO+PTZ injekte edilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı P<0.05 (ANOVA-Tukey's Multiple Comparison Test).

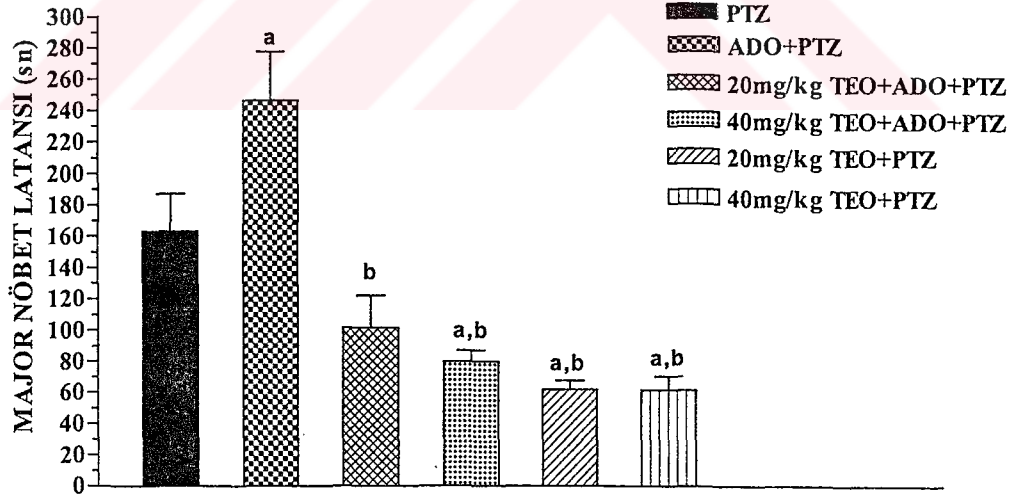
Tablo 4.2.2. Adenozin, Teofilin ve PTZ uygulamalarından önce ve sonra ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB).

Gruplar	n	OAKB (mmHg)		ΔP	Δt (s)
		Bazal	Nöbet sırasında		
PTZ	7	93±1	158±3	65	973±155
Adenozin + PTZ	7	96±1	112±7*	16	86±11
Teofilin 20 mg kg ⁻¹ +Adenozin+ PTZ	7	91±1	132±5	41	542±41
Teofilin 40 mg kg ⁻¹ +Adenozin+ PTZ	7	90±2	143±6	53	553±54
Teofilin 20 mg kg ⁻¹ + PTZ	7	94±2	153± 5	59	Nöbet şidetinde artış nedeniyle erken ölüm oldu.
Teofilin 40 mg kg ⁻¹ + PTZ	7	92±2	161±6**	69	Nöbet şidetinde artış nedeniyle erken ölüm oldu.

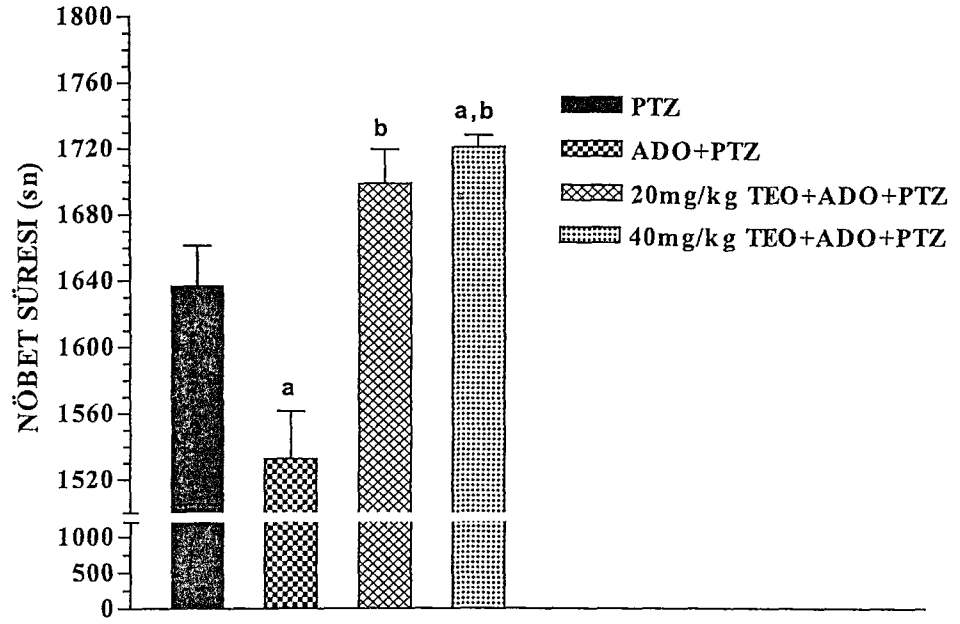
ΔP = Kan basıncındaki artış, Δt = Kan basıncının yüksek kalma süresi. * PTZ enjekte edilen gruba göre, ** ADO+PTZ injekte edilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı $P<0.05$ (ANOVA-Tukey's Multiple Comparison Test).



Sekil 4.2.1. intraperitoneal PTZ injeksiyonu ile olusturulan nöbetlerde adenozerjik sistemin nöbet onseti üzerine etkileri. ^a PTZ grubuna göre $P<0.01$; ^b PTZ grubuna göre $P<0.05$; ^c ADO+PTZ grubuna göre $P<0.001$; ^d 20mg/kg TEO+ADO+PTZ grubuna göre $P<0.001$.



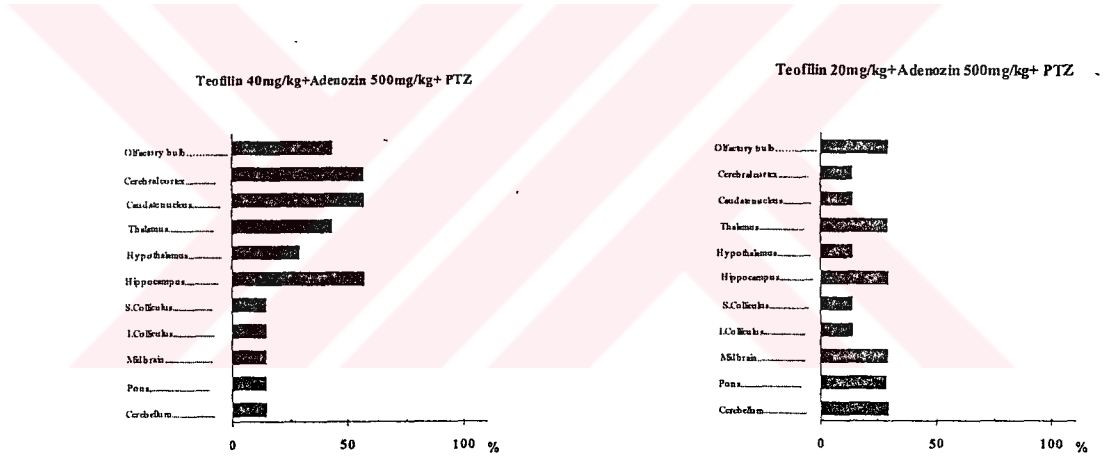
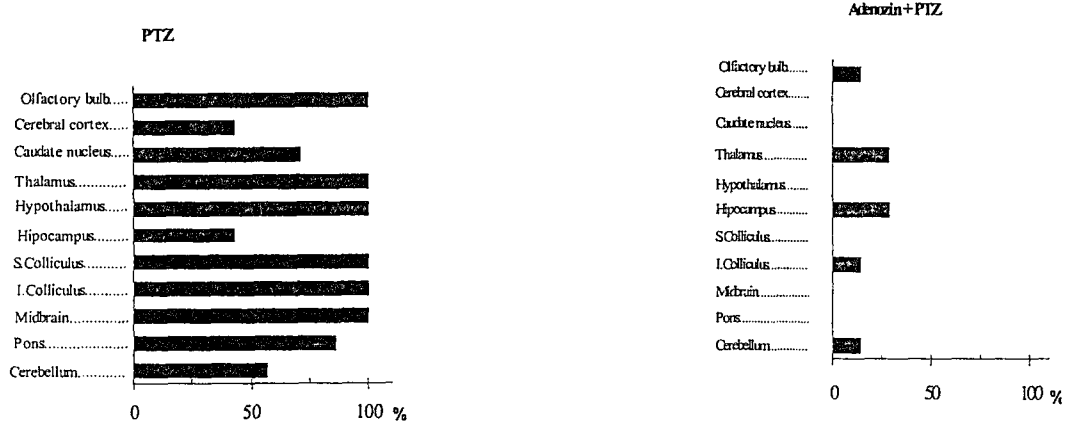
Sekil 4.2.2. intraperitoneal PTZ injeksiyonu ile olusturulan nöbetlerde Nöbet Latansi üzerine adenozerjik sistemin etkileri. ^a PTZ grubuna göre $P<0.05$; ^b ADO+PTZ grubuna göre $P<0.001$.



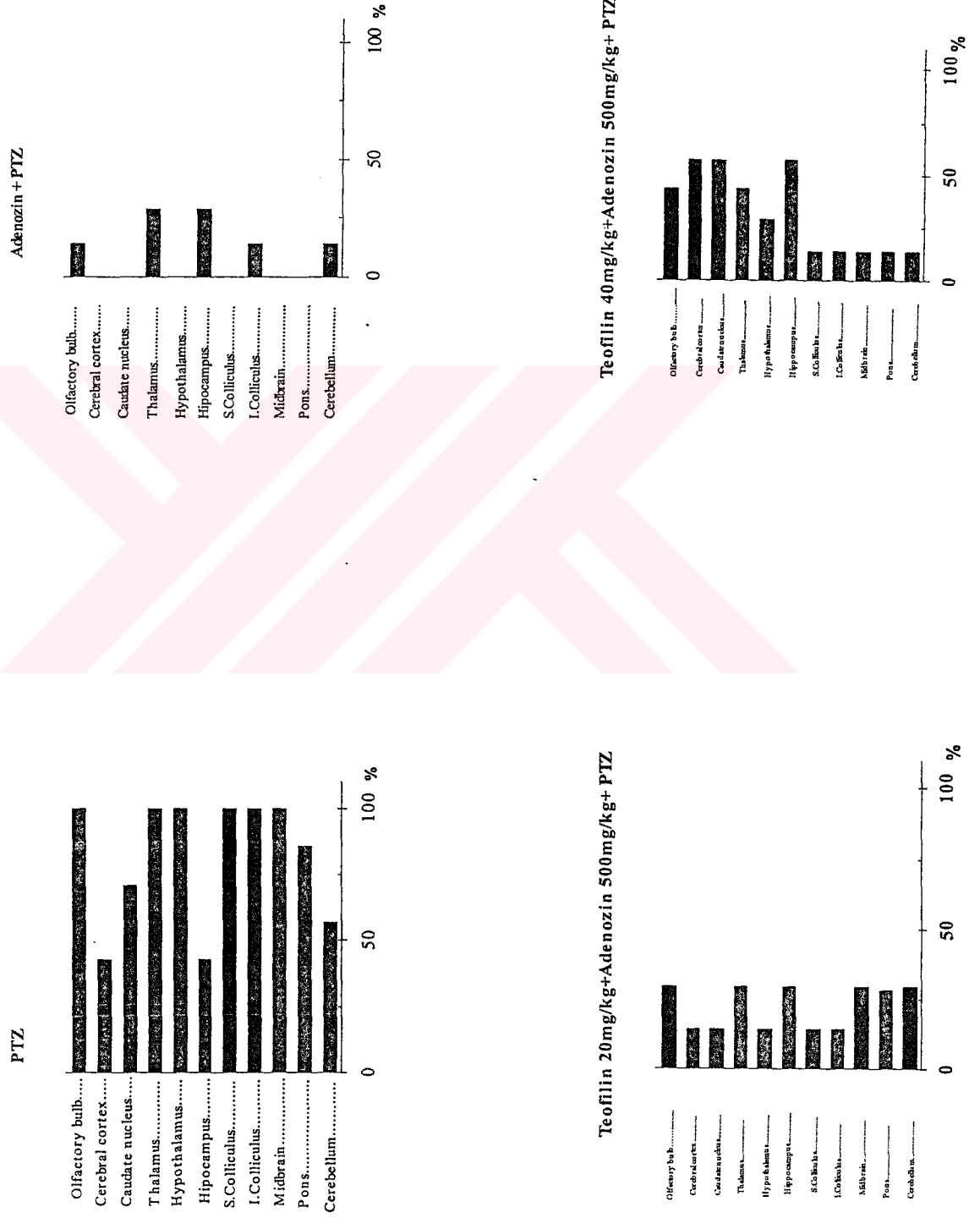
Sekil 4.2.3. intraperitoneal PTZ injeksiyonu ile oluşturulan nöbetlerin nöbet süresi üzerine adenozerjik sistemin etkileri.

^aPTZ grubuna göre $P < 0.05$; ^bADO+PTZ grubuna göre $P < 0.001$.

Şekil 4.2.4. Nöbetle oluşan kan-beyin engeli bozukluğunun % dağılım frekansı.

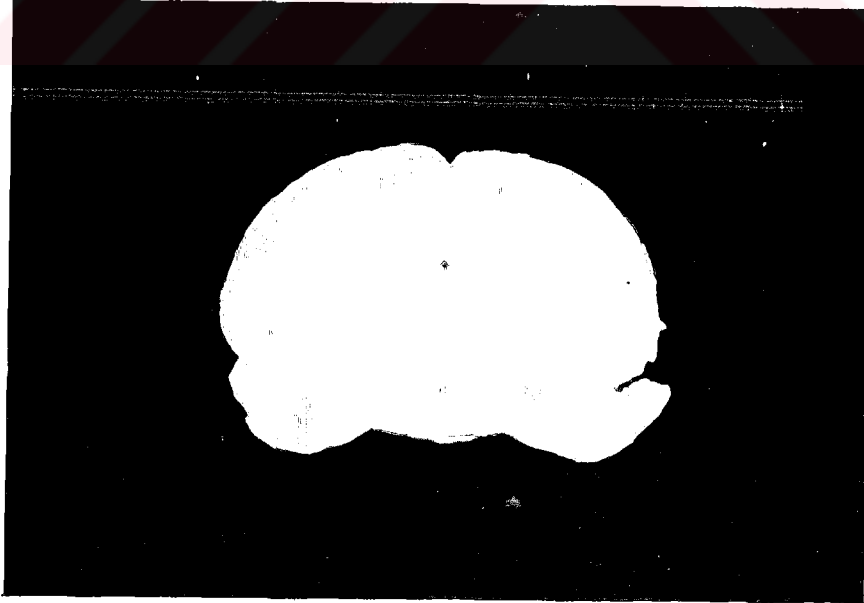


Şekil 4.2.4. Nöbetle oluşan kan-beyin engeli bozukluğunun % dağılım frekansı





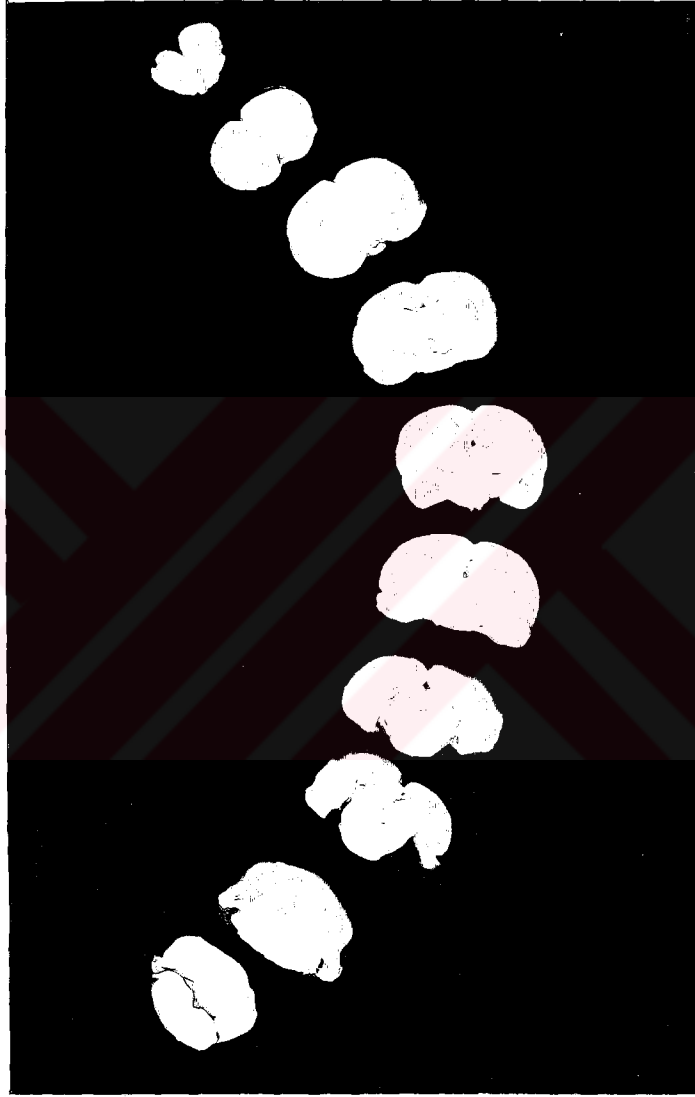
Şekil 4.2.5. PTZ injeksiyonuyla oluşan nöbetler sonrası kan-beyin engelinde gözlenen yaygın EB ektravazasyonu.



Şekil 4.2.6. ADO+ PTZ injeksiyonuyla oluşan nöbetler sonrası kan-beyin engelinde gözlenen noktasal EB ekstrasvazasyonu.



Şekil 4.2.7. 20 mgkg⁻¹ TEO+ADO+ PTZ injeksiyonuyla oluşan nöbetler sonrası kan-beyin engelinde yaygın EB ektravazasyonu.



Şekil 4.2.8. 40 mgkg⁻¹ TEO+ADO+ PTZ injeksiyonuyla oluşan nöbetler sonrası kan-beyin engelinde yaygın EB ekstrevasyonu.

5. TARTIŞMA

Absans Epilepside Adenozin Agonist ve Antagonistlerinin Etkileri

Nonselektif adenozin agonisti CADO'in WAG/Rij sıçanlara icv uygulanması SWD sayı ve süresinde 24 saat içinde başlayan ve 72 saate kadar devam eden artışlara yol açtı. Direkt talamus bölgesine CADO uygulanmasının intraserebroventriküler uygulamında olduğu gibi SWD sayı ve süresini arttırdığı saptanmıştır. Fakat bu grupta SWD sayı ve süresindeki artışlar injeksiyonu takiben daha erken olarak ikinci saatte görülmeye başlanmıştır ve etkiler 48 saate kadar devam etmiştir. Bu bulgular adenozinin periferik olarak uygulanmasının absans epilepsiyi arttırdığını gösterdiğimiz önceki çalışmamızla uyumludur (İlbay ve ark., 2001). Talamus bölgesine A1 selektif adenozin antagonisti DPCPX'in uygulanmasının WAG/Rij sıçanların SWD sayı ve süresini azalttığı saptanmıştır. Yine talamik alana DPCPX uygulamasından sonra CADO verilip EEG kayıtları incelendiğinde, CADO'nun SWD'ler üzerine artırıcı etkilerini gösteremediği bulunmuştur. Teofilin'in farklı dozlarda intraperitoneal olarak uygulanması sonrası doz bağımlı olarak SWD sayı ve süresinin azalttığı saptanmıştır.

Bu bulgular absans epileptik nöbetlerin oluşumunun ve süresinin, CADO tarafından arttırıldığını, endojen adenozin reseptörlerini bloke eden DPCPX ve teofilin tarafından ortadan kaldırıldığını, buna bağlı olarak SWD oluşumunda ve absans epilepsi patogenezinde adenozinerjik sistemin önemli bir modülatör olduğunu göstermektedir.

Epileptik nöbetler, inhibitör ve eksitatör sistemler arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur (Brodie ve ark., 1997; Brodie ve French, 2000). MSS içerisinde GABA ve adenozin önemli inhibitör nörotransmitter olarak işlev göstermektedir. Eksitatör tonusun sağlanmasında ise glutamat önemli bir yere sahiptir. Konvulsif nöbetlerin patofizyolojisinde bu denge eksitasyon yönünde değişmektedir. İnhibitör GABAerjik aktivite azalmakta yada glutamerjik aktivite artmaktadır. Nonkonvulsif absans nöbetlerde ise GABA aracılı inhibisyonun artması sorumlu tutulmaktadır. GABAerjik inhibisyonun arttırılması klinik ve deneysel

jeneralize absans epilepsinin oluşumunu kolaylaştırmaktadır (Peeters, 1989a; Vergnes ve ark., 1997; Gloor ve Fariello, 1988).

Çalışmamızda nonselektif adenzin analogunun icv yada intratalamik uygulamasında SWD'ların hem sayısı hem de süresinde gözlenen artış, adenzinin merkezi sinir sisteminde hücrese düzeyde presinaptik olarak transmitter salınımını baskılaması, post sinaptik nöronu hiperpolarize etmesiyle ilişkili olabilir. Çünkü adenzin aynı sinapta hem pre hemde postsinaptik inhibitör etkiler gösterebilir. Adenzin, direkt nöromodülatör etkilerinin yanında sinir sisteminde indirekt etkilere de sahiptir. Adenzin, kendi reseptörleri ve diğere bazı nörotransmitter ve nöromodülatörlerin reseptörleri arasındaki etkileşimi düzenleyen bir ince ayar molekülüdür. Adenzin A₁ reseptörleri beyinde; korteks, serebellum, talamus, hipokampus, beyin sapı ve spinal kord'da yoğun olarak bulunmaktadır (Riberio ve ark., 2003; Ekonomou ve ark., 1998). Adenzinerjik A₁ reseptörlerinin uyarılması ile oluşan inhibisyon olasılıkla glutamat aracılı eksitasyonun azaltılarak, GABA benzeri bir inhibitör etkiye bağılı olarak ortaya çıkar (Riberio ve ark., 2003).

Öte yandan adenzin beyinde hem eksitator hemde inhibitör nörotransmitter salınımını inhibe edebilir, ancak çalışmalar eksitator nörotransmitter salınımı üzerine olan etkilerin düşük dozlarda ortaya çıkarken, inhibitör nörotransmitter salınımının yüksek adenzin konsantrasyonları gerektirdiğini göstermektedir. Böylece eksitator ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki denge inhibitör yönde değışebilir ki bu da inhibitör GABAerjik sistemin artışına yol açar. GABAerjik fonksiyon beyinde absans patogenezi ile ilgili olduğundan adenzin uygulanmasını takiben artmış GABAerjik fonksiyon SWD oluşumunu kolaylaştırıp absans epilepsiyi şiddetlendirebilir. Bizim sonuçlarımız bu literatür bilgileriyle uyumlu bulunmuştur.

GABA ve adenzin merkezi sinir sisteminde glutamerjik sinaptik transmisyonun kontrolünde anahtar rol oynayan moleküllerdir. Adenzin yüksek konsantrasyonlara ulaştığında glutamerjik inputları baskılayarak GABAerjik internöronların aktivitesini engelleyebilir (Sebastiao ve ark., 2001). Diğere taraftan GABA salınımı üzerine adenzinin direkt etkili olmadığı da gösterilmiştir (Riberio ve ark 2003).

Bulgularımız, absans epilepsi patogenezinde A₁ reseptörlerinin önemli rol oynadığını göstermektedir. Zaten diğere çalışmalar A_{2A} reseptörlerinin epilepsiyile

kısmen ilişkili olduğunu, A2B reseptörlerinin ise daha düşük afiniteli ve patolojik olaylarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Dunwiddie ve Masino, 2001; Lopes ve ark., 2002; Riberio ve ark., 2003).

Öte yandan **nonselektif adenozin agonisti CADO'in WAG/Rij sıçanlara icv uygulanması** SWD sayı ve süresinde 24 saat içinde başlayan artış ve 72 saate kadar bu arttırıcı etkinin uzamış olması, CADO'in lipitte düşük çözünürlük özelliğine bağlanabilir (Pourgholami ve ark., 1997). Bu özelliğinden dolayı beyin dokusuna geçişi ve beyinden uzaklaştırılması oldukça yavaş olabilir. Adenozin ile yapılan diğer çalışmalarda da 24-72 saate kadar süren uzun süreli etkiler rapor edilmiştir (Varma ve ark, 2002; Herberg ve ark., 1993).

Çalışmamızda adenozinergik sistem absans epilepsinin bir göstergesi olan SWD'leri oluşumunu kolaylaştırmasının yanı sıra 72 saate kadar etkiler ortaya çıkarmaktadır. Bu uzun süreli etki olasılıkla, ekstrasellüler adenozin tarafından başlatılan ve modüle edilen long term potensiyasyon (LTP) (Varma ve ark., 2002), nöronal farklılaşma, nörit gelişimi ve nörotransmisyonunda rol alan enzimlerin oluşumu üzerine gösterdiği etki ile ilişkili olabilir (Herberg ve ark., 1993).

WAG/Rij sıçanların direkt talamus bölgesine CADO uygulanmasının intraserebroventriküler uygulamada olduğu gibi SWD sayı ve süresini enjeksiyonu takiben ikinci saate arttırdığı ve 48. saate kadar devam ettiği gözlenmiştir. Artışın intraserebroventriküler uygulamaya göre daha erken bir dönemde ortaya çıkması ilacın bu bölgeye kolay ulaşması ile ilişkili olduğunu öte yandan adenozinergik sistem etkinliğinin oluşmasında talamusun oldukça önemli fonksiyonel bir yapı olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalar talamokortikal döngülerdeki nöronal hiperpolarizasyonun, talamik ve kortikal ritmik osilasyonlara yol açabileceği ileri sürülmektedir. Talamokortikal nöronların bu bölgelerde yoğun olarak bulunan adenozinergik reseptörlerin aktivasyonu ile hiperpolarize olduğu belirtilmiştir (Ekonomou ve ark., 1998). Buna bağlı olarak çalışmamızda gözlenen talamusa eksojen adenozin uygulanmasının nöron hiperpolarizasyona yol açarak SWD oluşumunu kolaylaştırdığı söylenebilir.

Diğer bir genetik absans epilepsi modeli olan GAERS sıçanlarda yapılan otoradyografik bir çalışmada adenozin reseptörlerin talamus ve korteks dahil bazı

beyin bölgelerinde nonepileptik kontrollere göre farklı oranlarda olduğunu göstermektedir. Bu bulgu adenozerjik sistemin talamusu etkileyerek SWD oluşumunu kolaylaştırmasında genetik değişikliklerinde önemli olduğunu göstermektedir (Ekonomou, 1998).

Öte yandan, GABA agonistlerinin sistemik ve intratalamik uygulamalarının da SWD'leri arttırdığı gösterilmiştir. Absans nöbetlerin oluşumundan kortikal uyarılabilirlik düzeyinin yanı sıra, GABA'erjik aktivitedeki artış sorumlu tutulmaktadır (Conen ve Van Luijtelaar, 1989; Peeters ve ark., 1990). Çalışmamızda talamik bölgeye adenzin uygulanmasının inhibitör ve eksitator sistemler arasındaki dengeyi inhibisyon yönüne kaydırmasıyla GABAerjik sistemin etkinliğini artırarak absans nöbetlerin şiddetlenmesine yol açmıştır.

Talamus bölgesine A₁ selektif adenzin antagonisti DPCPX'in uygulanmasının WAG/Rij sıçanların SWD sayı ve süresini azalttığı saptanmıştır. DPCPX uygulamasından sonra CADO verilip EEG kayıtları incelendiğinde CADO'nun SWD'ler üzerine artırıcı etkilerini gösteremediği bulunmuştur.

CADO'un nonselektif olarak A₁ ve A₂ adenzin reseptörlerine, DPCPX'in ise seçici olarak A₁ reseptör alt grubunu antagonize etmesi nedeniyle SWD oluşumunda buna paralel olarak absans epilepsinin A₁ alt reseptör grubuyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bu sonuçlar A₁ reseptör alt grubu aktivasyonunun, direkt olarak SWD oluşumunun modülasyonunda önemli olabileceğini bu reseptörlerin aktivasyonunun SWD oluşumunu artırırken, inhibisyonunun SWD oluşumunu güçlü bir şekilde baskıladığı söylenebilir.

Sonuç olarak talamik döngülerdeki GABAerjik sistem yanında adenozerjik sistemin hem doğrudan hem de GABAerjik sistem aracılığı ile absans epilepsinin ortaya çıkışında yer alabileceği gözükmektedir.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu da periferik verilen teofilinin SWD sayı ve sürelerini doz bağımlı olarak azaltmasıdır. Kullandığımız teofilin kan beyin bariyerini geçebilen bir formdur ve MSS'de bir saatte maksimum konsantrasyona ulaştığı gösterilmiştir.

Absans epilepsi modelinde teofilin'in SWD oluşumunu baskılayıcı etkileri, teofilin'in merkezi sinir sisteminde endojen adenzini inhibe etmesi ile ilişkili

olabilir (Kostopoulos ve ark., 1987). Metilksantinlerin MSS üzerine olan etkilerinden adenozin antagonizmasının sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Dunwiddie, 1985; Fredholm ve ark., 1999; De Sarro ve ark., 1997). Teofilin yüksek dozlarda verildiğinde jeneralize tonik-klonik nöbet oluşumunu kolaylaştırmakta veya tek başına nöbet oluşturabilmektedir. Bu prokonvulsan etkiden, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımının değişmesi sorumlu tutulmaktadır (De Sarro ve ark., 1997). Çalışmalar adenozinin glutamat ve aspartat gibi transmitterlerin salınımında inhibisyon yaptığını göstermektedir. Teofilin, endojen adenozinin A₁ ve A₂ reseptörleri aracılı etkisini bloke edebilir bu durumda glutamat ve aspartat salınımı artar. Bu nörotransmitterlerin artışı konvulsif epilepsilerdeki kolaylaştırıcı etkisinin mekanizması olarak gösterilmektedir.

Öte taraftan teofilin bizim çalışmamızda adenozinergic sistem reseptörlerini baskılayarak SWD oluşumu ve absans epilepsiyi azaltıcı yönde etki göstermiştir. Adenozin'in sağladığı inhibitör tonüsün metilksantinlerle engellenmesi, inhibitör sistemin etkinliğinin azaltarak absans epilepsiyi anlamlı derecede baskılayabilir.

Diğer bir açıklama da şöyle olabilir; uyku ile absans epilepsi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. SWD kompleksler kortikal eksitabilitenin ve uyanıklığın azaldığı pasif uyanıklık dönemlerinde ortaya çıkarlar. Teofilin kullandığımız dozda beyinde genel olarak eksitabiliteyi artırır. Retiküler formasyon üzerindeki uyarıcı etkisi, uyanıklık durumunun artmasına ve bu aktiviteyle sıkı ilişkili olan SWD'lerin azalmasına yol açabilir (Kostopoulos ve ark., 2000). Beyinsapı retiküler formasyonun stimülasyonu talamustan –kortekse bilgi iletimini güçlendirerek kortikal EEG'yi uyanıklığa karakteristik desenkronizasyon formuna değiştirebilir (Young ve Dragunow, 1994).

Diğer bir MSS'i uyarıcısı olan kafeininin uygulanmasının da absans epilepsiyi azalttığı ve bunu da adenozin reseptörlerinin kafeinle blokajı üzerinden olduğunu gösterilmiştir (Kostopoulos ve ark, 1987). Bizim çalışma bulgularımızla uyumlu olup sonuçlarımızı desteklemektedir.

PTZ İle Oluşturulan Jeneralize Tonik Klonik Nöbet Aktivitesi Üzerine Adenozin Agonist ve Antagonistlerinin Etkileri

Sonuçlarımız 100 mgkg^{-1} PTZ injeksiyonunun 20 dk ve üzeri süren uzun süreli nöbetler oluşturduğunu, 500 mgkg^{-1} adenozinin PTZ ile oluşturulan nöbetlerde nöbet başlangıcını (onseti) geciktirdiğini major PTZ nöbetinin latansını uzattığını ve major nöbet süresini kısalttığını göstermektedir. ($P < 0.05$). Adenozinle tedavi, nöbete eşlik eden kan beyin bariyeri açılımını önemli derecelerde azaltmıştır.

Öte yandan adenozin antagonisti olan teofilinin 20 ve 40 mgkg^{-1} dozlarının adenozinden 40 dk önce uygulanması, nöbet onseti ve jeneralize major nöbet latansı üzerindeki adenozinin etkilerinin görülmesini engellerken, K-BB yıkılımı da nöbetlere eşlik etmiştir. Teofilin, onseti ve jeneralize nöbet latansını kısaltarak nöbet basamaklarının hızlı ilerlemesine yol açmıştır. Nöbet basamaklarının daha da hızlı ilerlediği yüksek doz teofilinde K-BB yıkılımının sıklığı da artmıştır.

Diğer taraftan PTZ ile birlikte sadece teofilinin 20 mgkg^{-1} ve 40 mgkg^{-1} dozları uygulandığında doz bağımlı olarak nöbet eşiğinde azalma saptanmıştır. Özellikle 40 mgkg^{-1} teofilin, nöbet basamaklarında çok hızlı ilerleme ve sonuçta hızlı olarak ölüme yol açmıştır. Ayrıca teofilinin her iki doz grubunda, tek başına PTZ verilen grupla karşılaştırıldığında mortalite oranının da yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, teofilinin epileptik nöbetlerde prokonvulsan etkili olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyum halindedir (De Sarro ve ark., 1997; Malhotra ve Gupta, 1997).

Çalışmamızdaki sonuçlarımız, 100 mgkg^{-1} PTZ'nin 20 dk ve üzeri süren status olarak isimlendirilen nöbetlere yol açtığını, PTZ uygulanımından önce adenozin verilmesinin ise nöbete giriş ve yayılımı yavaşlattığını, adenozin antagonistinin verilmesinin ise doz bağımlı olarak nöbete giriş ve nöbetin yayılımını hızlandırdığını göstermektedir.

Adenozin reseptörlerinin epilepsi, iskemi/strok ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda up regülasyon veya down regülasyonun olduğu bilinmektedir. Adenozin, A_1 reseptörleri sedasyon, anksiyolitik ve antikonvulsan etkilerden sorumlu iken, A_{2A} reseptörleri epilepsiyle kısmen ilişkili olup daha çok lokomotor

aktivitenin düzenlenmesinden sorumludur ve A_{2B} reseptörleri ise daha düşük afiniteli ve patolojik olaylarla ilişkilidir (Malhotra ve Gupta, 1997; Riberio ve ark 2003).

Adenozinin özellikle A₁ reseptörleri, beyinde nöbet gelişimi ve yayılımından sorumlu beyin sapı, hipokampus, talamus ve korteks gibi yapılarda lokalizedir. Adenozin, oluşturduğumuz jeneralize tonik-klonik nöbetlerdeki antikonvulsif etkisini merkezi presinaptik A₁ reseptörleri aracılığı ile eksitatör aminoasitlerin ve kısmen de çeşitli nörotransmitterlerin salınımını engelleyerek gösterir. Buna ek olarak adenozin postsinaptik A₁ reseptörlerini aktive eder ve K⁺ çıkışı aracılığı ile membran potansiyellerinin stabilizasyonuna yol açarak nöronun uyarılmasını güçleştirir (Dragunow, 1991).

PTZ ile oluşturulan jeneralize tonik-klonik nöbetlerden sonra, nöbet oluşumuna aracılık eden mamillar body, septum, substantia nigra, talamik nükleuslar ve serebral kortekste A₁ reseptörlerinde upregülasyon olduğu gösterilmiştir. Bu artışın, nöbet gelişimi ile ilişkili spesifik alanlarda gözlenmesi adenozinin nöbetin olgunlaşmasını ve ilerleyişini durdurarak epileptik nöbeti baskılayıcı elektrofizyolojik yanıtları arttırması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Pagonopoulou ve ark., 1993). Endojen adenozin beyindeki inhibitör süreçleri aktifler, özellikle epileptik nöbetler sırasında inhibitör nöromodülatör olan adenozinin etkinliği artar. Adenozin A₁ reseptörlerinin hipokampal dilimlerde aspartat ve glutamat salınımını azalttığı bilinmektedir. Adenozin aktivasyonunun eksitatör nörotransmitter salınımını önemli ölçüde baskılaması nöbetin ortaya çıkmasında ve ilerleyişinde yavaşlamaya yol açabilir. Bunun yanısıra beyinde nöbetin oluşumu ve yayılmasından sorumlu bölgelerde yoğun olarak bulunan A₁ reseptörlerinin antagonize edilmesi, nöbet başlangıcını ve nöbetin şiddetlenmesini kolaylaştırmaktadır. Bizim bulgularımızda bu literatür bilgileriyle uyum halindedir.

PTZ nöbetlerinde adenozinin yanı sıra uyguladığımız teofilin, oluşan nöbet aktivitesi sırasında hem endojen hemde eksojen adenozinin etkilerini engelleyerek adenozin tarafından sağlanan inhibitör etkileri ortadan kaldırmıştır ve hatta bu etkileri tersine çevirerek SE'a götüren süreçleri hızlandırmıştır.

PTZ nöbetlerinden önce tek başına teofilin verilmesi de eksitatör hiperaktiviteyi desteklemiş, nöbet basamaklarında hızlı ilerlemeye ve mortalite artışına yol açmıştır.

Teofilinin prokonvulsif etkilerinin altında yatan muhtemel mekanizma, A₁ ve A₂ antagonizması yaparak adenozinin aracılık ettiği inhibitör süreçleri tersine çevirerek, glutamat ve aspartat salınımını arttırmasıdır (Corradetti ve ark., 1984; Dragunow ve Faull 1988; Dragunow 1991).

Yapılan bir çalışmada glutamat ve aspartatın, kan beyin bariyerini oluşturan kapiller endotel hücreleri üzerinden beyine geçişinde adenozinin aracılık ettiği bir düzenlemenin olduğu gösterilmiştir (Grant ve ark., 2003). Adenozinin fizyolojik (10⁻⁷ M) ve patofizyolojik (10⁻⁶ M) koşullar da kandan beyine L-glutamat ve L-aspartat transportunu anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Adenozinin bu eksitatör aminoasitlerin endojen regülasyonuna etkileri teofilin uygulanmasını takiben tamamen ortadan kalkmıştır (Grant ve ark., 2003). Eksitatör amino asitlerin beyindeki miktarlarının bu mekanizma ile azalması ve adenozinin nöroprotektif etkileri açıklanmaya çalışılmıştır. Aynı şekilde eksitatör amino asit taşınmasının azalması ve beyindeki konsantrasyonlarının düşmesi, adenozinin çalışmamızda saptadığımız antikonvulsif etkilerine de katkıda bulunabilir.

Adenozinin eksitatör aminositlerin kandan beyine geçişini nasıl engellediği henüz net olarak bilinmemektedir ancak teofilin tarafından bu etkilerin antagonize edilmesi reseptör aracılı bir mekanizmayı düşündürmektedir. Bu adenozin transport engelini teofilin tarafından ortadan kaldırılması, çalışmamızda saptadığımız teofilin uygulanması sonrası görülen nöbet şiddetinin artışına katkı sağlamış olabilir.

Inhibitör nöromodulatör adenozin kısa nöbetleri sonlandırıcı etkili olabilmesine ve bu etkisinin iyi bilinmesine rağmen nöbetin uzayarak status formuna dönmesi durumunda adenozinin etkilerini gösteren daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Penisilin kortikal injeksiyonu ve Pilocarpin uygulanımı ile yapılan iki ayrı çalışmada adenozinin SE yayılımını önlediği, adenozin antagonistlerinin ise yayılımı kolaylaştırdığı bildirilmektedir (Young ve Dragunov, 1994). Katzir ve arkadaşlarının yaptığı (2000) KA ile oluşturulan SE modelinde, teofilinin 20 ve 40 mgkg⁻¹ dozlarının nöronal hasarın seviyesini daha da arttırdığı gösterilmiştir.

Sonuçlarımız eksojen adenozin uygulanması yada adenozin antagonistinin uygulanmasının PTZ ile oluşturulan status epileptikus için eşiği değiştirebileceğini göstermektedir. Bu sonuç endojen olarak ortaya çıkan adenozinin salınım

değişikliklerinin epileptik aktiviteyi status epileptikusa götüren önemli bir faktör olabileceği ileri sürülebilir.

PTZ uygulaması ile oluşturulan bu nöbetler sırasında K-BB açılımının nöroanatomik lokalizasyonları bizim daha önce PTZ ile oluşturduğumuz jeneralize tonik-klonik nöbetlerdeki bulgularımızla uyumludur (Ateş ve ark., 1999; İlbaş ve ark., 1997). Nöbetler sırasında K-BB'inin makromoleküllere karşı geçirgenliğinin arttığı tartışmasız şekilde kabul edilmektedir. Sonuçlarımız, daha önceki çalışmalarla paralel olarak K-BB'inde gözlenen bu değişikliklerin konvulsiyonların süresine ve konvulsiyonlar sırasında artan ve belirli bir süre yüksek kalan kan basıncına bağlı olduğunu göstermektedir. Epileptik nöbetler sırasında nöronal hiper aktiviteye bağlı olarak sistemik kan basıncı nöbet başlangıcında ani olarak yükselir, metabolizma artışına bağlı olarak serebral metabolik hız ve oksijen tüketimi 2.5-3 kat artar, serebral damarlarda vazodilatasyon olur ve serebral kan akımındaki otonöregülasyon kaybolur (Üzüm ve ark., 1993). Otonöregülasyon bozulduğunda kan basıncında artış kapiller hipertansiyon ve dilatasyona neden olur. Nöbet aktivitesi sırasında K-BB'i açılımından, basınç artışının yanı sıra serebral endotel hücrelerinde bulunan nörotransmitterler ve ikincil habercilerin kontrolünde oluşan pinositotik transportun artışı veya parasellüler sıkı bağlantıların açılması sorumlu tutulmaktadır.

Çalışmamızda Adenozin tonik-klonik nöbet aktivitesinin şiddetinde azalmaya yol açarken aynı zamanda nöbetlere eşlik eden K-BB'i geçirgenliğindeki artışı da azaltmıştır. Adenozin antagonizması ise K-BB'deki yıkılımını arttırmıştır. Tonik-klonik nöbetlerin hemen-hepsinde nöronal aktivitenin artması yanında nöbet başlangıcı ile birlikte arteriyel kan-basıncında artış ve K-BB'i harabiyeti görülmektedir. K-BB'ini açan mekanizmalardan biri olan kan basıncı artışının adenozin uygulanması ile önlenmesi K-BB'ini koruyucu bir durum olarak karşımıza çıkmıştır. Diğer taraftan K-BB'inin nöbetler sırasında açılmasından sorumlu tutulan nöral mekanizmalar da mevcuttur. Serebral endotel hücrelerinde bulunan nörotransmitterlerin (serotonin, histamin, dopamin, prostasiklin, prostaglandinler ve spesifik aminoasitler veya nöropeptidler) salgılanmasının yanısıra adenozinin ikincil habercilerin (cAMP) kontrolünde oluşan pinositik transporta veya parasellüler sıkı bağlantıların değişmesine etki etmesi muhtemeldir (Palmer, 1986). A₁

reseptörlerinin, adenilat siklaz aktivitesini inhibe etmesinin ikinci haberci olan cAMP miktarında azalma oluşturduğu bilinmektedir.

Ayrıca adenozinin kandan beyine madde taşıma mekanizmalarına karışması adenozin uygulaması sonrası K-BB geçirgenliğinin azalmasını açıklayabilir. Adenozinin kandan beyine L-glutamat ve L-aspartat transportunu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (Grant, 2003). Bununla birlikte bu bilgiler oldukça yenidir ve diğer maddelerin transportuna adenozinin etkileri bilinmemektedir. Çalışmamızda epileptik aktivite sırasında bulduğumuz adenozinin K-BB'i koruyucu etkisi diğer maddelerinde geçişinin azaldığını göstermektedir. Teofilinin 20 ve 40 mgkg⁻¹ dozlarında adenzinden önce uygulanması kan basıncı ve nöbet süresi üzerine doz bağımlı olarak fark oluşturmasına rağmen K-BB yıkılımının 40 mgkg⁻¹ dozunda daha fazla bulunması K-BB geçirgenliğine adenozin antagonizmasının aracılık edebileceğini düşündürmektedir.

Merkezi antiepileptik etkilerinden dolayı, adenozin ve analogları potansiyel ilaç alanı içerisine sokulmaktadır. Ancak periferik yan etkileri terapötik kullanımlarını sınırlamaktadır. Bununla birlikte bizim oluşturduğumuz SE modelinde adenozinin periferik reseptörlerinin aktivasyonu, K-BB'i yıkan faktörlerden biri olan kan basıncının yükselmesini engelleyerek nöron ve gliaların mikro çevrelerinin korunmasında indirekt olarak yararlı bir etki sağlamıştır. Jeneralize konvulsif status epileptikusla oluşan fizyolojik değişikliklere bakıldığında başlangıçtaki olaylara sempatik deşarjın aracılık ettiği görülmektedir. Ortalama arterial basıncın total periferik direnç artışıyla SE'un erken döneminde arttığı ve daha sonra normale ve hatta daha da altına düşebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Fountain, 2000). Nöbet sırasında endojen olarak açığa çıkan adenozin, kan dolaşımına girip periferik etkiler göstererek (Ralevic ve Burnstock, 1998; Shyrock ve ark.,1997; Ribeiro ve ark., 2003) nöbet devam ederken kan basıncı artışının devam etmesinin engellenmesi üzerinden koruyucu bir etki gösterebilir.

Düşük yada yüksek doz teofilinin teröpatik amaçla kullanımı yada diyetle alımı ise özellikle prematüre apne tedavisi uygulanan prematürlerde ve epileptik hastalarda hayatı tehtid eden konvulsiyonlara yol açabilir (Hung ve ark., 2002; De Sarro ve ark., 1997; Whitehurst ve ark., 1996) ve hatta jeneralize SE konvulsiyonların oluşumunu hızlandırabilir (Hung ve ark., 2002; Huang ve ark.,

2002) ve bu konvulsiyonlar sırasında K-BB'de ciddi yıkım gözlenebilir. Bu yıkım ise jeneralize konvulsif SE ile birlikte görülen nöronal hasara katkıda bulunabilir.



Adenozinerjik Sistemin Konvulsif ve Nonkonvulsif Epilepsiler Üzerine Genel Etkisi

Epileptik nöbetler, normal koşullarda denge içinde çalışan inhibitör ve eksitatör sistemler arasındaki bu dengenin bozulması sonucu oluşurlar. Nöbetlerin ortaya çıkışında iki nörotransmitter sistem sorumlu tutulmaktadır; eksitatör glutaminerjik sistem ve inhibitör GABAerjik sistem.

Konvulsif nöbetlerin patofizyolojisinde bu denge eksitasyon lehine değişmektedir. İnhibitör GABAerjik aktivite azalmakta yada glutamenerjik aktivite artmaktadır. Diğer taraftan sinaptik aktivitenin ana düzenleyicilerinden biri olan adenzin, özellikle eksitatör sinapslarda inhibisyon yaparak GABAerjik sistem gibi inhibitör etkilidir. MSS'de asetilkolin, dopamin ve glutamat gibi özellikle eksitatör sinaptik nörotransmitterlerin salınımını adenozinerjik sistemin etkisiyle azalır ve nöronal eksitabilite düşer (Ekonomou ve ark., 2000). İnvitro çalışmalarda, adenozinin hipokampal epileptiform aktiviteyi baskıladığı ve invivo olarak da adenozin ve analoglarının rodentlerde odyojenik, kimyasal ve kindled epilepsi modellerinde koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiştir (Pagonopoulou ve ark., 1993; Malhotra ve Gupta, 1997). Bir elektriksel nöbetin başlamasıyla 10 sn içinde ekstrasellüler adenozin seviyelerinin arttığı ve 60 sn de nöbeti sonlandıracak maksimum seviyeye ulaştığı belirtilmiştir. Adenozin seviyelerinin postiktal olarak da yüksek kaldığı ve sonraki nöbet gelişimini önlediği gösterilmiştir (Young ve Dragunow, 1994). Nöromodülatör olan adenozinin endojen bir antikonvulsan olarak kısa epileptik nöbetleri sonlandırabildiği gösterilmiştir. Nöbetin uzayarak epileptik nöbetin status formuna dönmesi durumunda ise adenozinin etkilerini gösteren daha az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamız, status epileptikus şeklinde uzamış jeneralize tonik-klonik nöbetlerde adenozinin nöbet şiddetini ve yayılmasını yavaşlatıp antikonvulsif etkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, literatürdeki adenozinin antikonvulsif etkili olduğunu gösteren çalışmalarla uyum halindedir ve fokal SE yayılımını önlediği diğer çalışmaları desteklemektedir. Aynı zamanda oluşturduğumuz nöbetlerin SE'a dönüşmesi ve adenozinin bu modelde de etkili olduğunun gösterilmesi önemli bir bulgudur. Diğer taraftan çalışmamız adenozin antagonisti teofilin'in verilmesinin

adenozinin bu etkilerini geri çevirdiğini ve de jeneralize tonik-klonik nöbetlerde adenzin antagonizmasının prokonvulsif etkili olduğunu göstermektedir.

Adenzinin antikonvulsan etkisine birçok mekanizma aracılık etmektedir. Presinaptik A_1 reseptörleri ile özellikle eksitatörler olmak üzere birçok nörotransmitterin salınımı inhibe edilir. Postsinaptik A_1 reseptörlerinin ise adenzinle aktivasyonu K^+ dışı akışına ve membran potansiyellerinin stabilizasyonuna yol açar.

Teofilinin adenzin reseptörleri üzerinde antagonistik aktivite gösterdiği, ksantinlerin prokonvulsan ve konvulsan özelliklerinin, A_1 reseptörleri üzerinde bu antagonistik etki ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Prokonvulsan etkilerin altında yatan mekanizma olarak glutamat salınımı ve bunun sonucu olarak nöronal eksitabilitenin artışı sorumlu tutulmaktadır.

Memeli beyinde en önemli inhibitör sistemi oluşturan GABAerjik iletide artış, jeneralize konvulsif epilepsi tiplerinde antiepileptik etki gösterirken jeneralize nonkonvulsif epilepsilerde nöbetleri arttırmaktadır. Nonkonvulsif nöbetlerin GABA aracılı inhibisyonun aşırılığından dolayı ortaya çıktığını savunan çalışmaların sayısı gittikçe artmaktadır. Talamokortikal döngüler SWD'lerden sorumlu osilatör aktivitelerin oluşumu ile ilişkilidirler. Ossilatör aktivitenin oluşumunda önemli rol retiküler talamustaki GABAerjik nöronlara yüklenmektedir. Çünkü kalsiyum/potasyum bağımlı özellikleri ile bu nöronlar talamokortikal relay ve kortikal nöronlarda ritmik aktivite oluşturabilirler. RTN'deki GABAerjik nöronların aktivasyonu talamusun relay nükleuslarında GABAerjik tonusu arttırmakta, GABA B aracılı oluşan IPSP ve hiperpolarizasyon düşük-eşikli T tipi kalsiyum kanallarının da aktivasyonunu sağlamaktadır. Oluşan düşük eşikli kalsiyum akımları da talamus nöronlarının osilatuar, ritmik patlama (burst) moduna geçmelerini ve sonuçta spontan, senkronize, diken-dalga deşarjların (SWD) oluşmasını sağlamaktadır.

MSS içerisinde bir diğeri önemli inhibitör olan adenzinerjik sistemin non-konvulsif absans nöbetlerindeki rolü tam aydınlatılamamıştır, bu konuda oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Biz çalışmamızda nonselektif adenzin analogunun intraserebroventriküler yada intratalamik verilmesinin SWD'lerin hem sayısının hem de süresinin arttığını saptadık. Yine daha önce yaptığımız bir çalışmada adenzinin

periferik uygulanması da absans epilepsiyi şiddetlendirdi. Adenozin MSS de özellikle talamus bölgesinde GABAerjik nöronlarda hiperpolarizasyon oluşturarak düşük-eşikli T tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonunu sağlayarak osilatör aktivitenin artışına yol açabilir. Yine beyinde sinir terminallerinde birçok nörotransmitter ve nöropeptitlerin salınımını düzenleyen adenozin özellikle eksitator nörotransmitter salınımını baskılamaktadır. Bu nedenle eksitator ve inhibitör sistemler arasındaki denge inhibitör yönde değişebilir. Absans nöbetlerin inhibisyonun aşırılığından dolayı ortaya çıktığını gösteren çalışmalara ilave olarak bizim çalışmamız da benzer sonuçlar bulunmuştur. Öte yandan CADO ile oluşan etkilerin 48 ila 72 saate kadar uzun sürmesi özellikle CADO'nun verildiği diğer araştırmalarda da gözlenen bir sonuçtur. Bu durum long-term potansiyasyon (LTP), nöronal differansiyasyon ve nörotransmisyonla ilişkili enzimlerin oluşumu ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

Adenozinin çabuk ortaya çıkan pre ve postsinaptik etkilerine ilaveten adenozin ve analoglarının short-term ve long-term aktivite bağımlı sinaptik plastisite üzerine modüle edici etkilerini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Huang ve ark., 1999). Örneğin CADO ve adenozin CA1 sinaplarında LTP'yi azaltır. LTP memeli beyinlerinde öğrenme ve hafıza oluşumunun altında yatan sinaptik mekanizma olarak kabul edilir. Bu sürecin bozulması bilinç (cognition) düzeyinin azalmasına yol açar. SWD'lar pasif uyanıklık, hareketsiz dönem kadar hafif non-REM uykuda artar. Fizik ve mental aktivite SWD oluşumunu azaltır. Kognitif bozukluklarla, SWD aktivitesi ilişkisini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (Drinkenburg ve ark., 2003).

DPCPX uygulanmasından sonra CADO verilmesine rağmen kısa yada geç etkilerin ortaya çıkmaması A_1 reseptörlerinin bu etkilerden sorumlu olduğunu göstermektedir. Öte yandan adenozin A_1 antagonisti olan DPCPX'in tek başına verildiğinde absans nöbetleri baskılaması A_1 reseptörlerinin bu etkilerden sorumlu olduğunu göstermektedir.

Periferik verilen teofilin konvulsif epilepsilerdeki status epileptikus oluşumunda PTZ ile sinerjistik etkiler gösterirken nonkonvulsif absans epilepside ise nöbetlerin oluşumunu engellemiştir. Teofilin endojen adenozinin reseptörlerini bloke ederek endojen adenozinin sağladığı inhibitör tonüsü engelleyebilir. A_1 ve A_2

reseptörleri aracılığı ile engellenen glutamat ve aspartat salınımı artabilir. İnhibitör sistemlerin etkinliğinin azalması absans epilepsiyi baskılayabilir. Genel eksitabilite artışı retiküler formasyon üzerinden uyanıklık durumunun artmasına ve bu aktivite ile sıkı ilişkili olan SWD'lerin azalmasına yol açabilir.

Nonselektif antagonist olan teofilin tüm dozlarda SWD'ları baskıladığı göz önüne alındığında teofilin içeren maddelerin absans nöbetlerin ortaya çıkışının engellenmesinde etkin olabileceğini göstermektedir.

Sonuçlarımız beyinde adenozerjik modülasyonun konvulsif ve nonkonvulsif epilepsilerde nöbet oluşumu üzerine farklı etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Daha önce yapılan klinik ve deneysel farmakolojik çalışmalar da konvulsif ve nonkonvulsif epilepsilerdeki farklılıkları göstermektedir. İnsan absans nöbetlerine karşı etkili olan ilaçlar, konvulsif ve fokal epilepsilerde kullanılanlardan farklıdır. Konvulsif ve fokal nöbetlere kullanılan ilaçlar, absans epilepsi modelinde etki göstermemekte ve hatta SWD'lerin oluşumlarını artırmaktadır. Bulgularımız konvulsif ve nonkonvulsif jeneralize epilepsiler arasındaki farmakolojik farklılıkları ve farklı epileptojenez mekanizmalarını gösteren çalışmalara ilave kanıtlar sunmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuçlarımız ilk olarak merkezi adenozerjik mekanizmaların absans epilepsinin patogeneğinde yer alabileceğini göstermektedir.

Nonselektif adenozerin analogu CADO'in WAG/Rij sıçanlara icv uygulanması SWD sayı ve süresinde 24 saat içinde başlayan ve 72 saate kadar devam eden istatistiksel olarak anlamlı artışlara yol açmıştır. Direkt talamus bölgesine CADO uygulanmasının intraserebroventriküler uygulamında olduğu gibi SWD sayı ve süresini arttırdığı saptanmıştır. Fakat bu grupta SWD sayı ve süresindeki artışlar injeksiyonu takiben daha erken olarak ikinci saatte görülmeye başlanmıştır ve etkiler 48 saate kadar devam etmiştir. CADO'in nonkonvulsif nöbetler üzerine olan etkileri, adenozerin antagonisti DPCPX tarafından engellenmiştir. Talamus bölgesine A₁ selektif adenozerin antagonisti DPCPX'in tek başına uygulanması ise WAG/Rij sıçanların SWD sayı ve süresini azalttığı saptanmıştır. Teofilin'in farklı dozlarda intraperitoneal olarak uygulanması sonrası doz bağımlı olarak SWD sayı ve süresinin azaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlar absans nöbet aktivitesinin adenozerjik sistemle ilişkili olduğunu ve talamusun SWD'ların oluşumunda adenozerjik A₁ reseptörleri ile olan modülasyona oldukça duyarlı bir bölge olduğunu göstermektedir.

Sonuçlarımız ikinci olarak adenozerinin sadece kısa süreli jeneralize tonik klonik konvulsif nöbetler üzerine değil, nöbetin status epileptikus formunda da antikonvulsif etkili olduğunu göstermiştir. Adenozerin status epileptikus için nöbet eşliğini arttırıp nöbet süresini kısaltmıştır. Bu etkiler teofilin tarafından geri döndürülmüştür. Teofilin'in tek başına verilerek endojen adenozerinin antagonize edilmesi PTZ nöbetlerinde prokonvulsan etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, nonkonvulsif ve konvulsif nöbetlerde zıt etkili olmakla birlikte adenozerjik sistemin bir nörolojik sendrom olan epilepsi gelişimindeki rolü açıktır. Ayrıca adenozerinle tedavi jeneralize tonik-klonik nöbet aktivitesi sırasında nöbete eşlik eden kan beyin bariyeri açılımını önemli derecelerde azaltmıştır.

Adenozerin reseptörlerinin çeşitli amaçlarla aktivasyonu olumlu etkiler sağlayabilmektedir. Ancak uzun zamandan beri bilinen ve çalışmamızda da saptadığımız gibi periferik yan etkiler mevcuttur ve bu nedenle klinik kullanımları

sınırlıdır. Adenozin reseptör alt tiplerinin tüm vücutta yaygın olarak bulunması ilaç geliştirilmesinde bugün için önemli bir sorundur. Adenozin reseptörlerinin beyinde talamus, beyin sapı, hipokampus, serebellum ve kortekste yaygın olarak bulunmasının yanı sıra, tüm vücutta yaygın bulunması, vücuda dışarıdan verilen adenozinerjik maddelerin bütün bu reseptör rezervleri üzerindeki olası etkileri ve yine sentetik adenozin analoglarının K-BB'den geçişlerinin de yavaş olmaları dikkate alınarak hedef organ olan beyinden daha önce başka bölgelerde başka etkiler ortaya çıkabileceği dikkate alınmalıdır. Bu amaçla bu maddelerin kullanılan dozları verilmiş yolu ve çözücüleri önemle irdelenmelidir. Bu konuda yeni stratejiler geliştirilebilir. Örneğin; özellikle merkezi adenozinerjik reseptörlerde bir aktivasyona yol açan parsiyel agonist geliştirilebilir ve bunun yanı sıra adenozinin olumsuz periferik yan etkilerinin engellenebilmesi için K-BB'ini geçemeyen ve yalnızca periferik adenozin reseptörleri üzerine etkili reseptör antagonistinin kombinasyonu dikkate alınabilir.

Adenozin reseptör antagonistleri ise daha az yan etkilere sahiptir. En iyi bilinen nonselektif antagonistler teofilin ve kafein tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıklarda faydalı etkileri ise cesaret vericidir. Bizim çalışmamız absans epilepside faydalı etkileri olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Ancak adenozin antagonizması jeneralize nöbet aktivitesine yatkınlık oluşturma potansiyeli yönünden dikkatli olunması gereken bir durumdur.

Epileptik nöbetlerin oluşum mekanizmasının aydınlatılması ve daha etkin bir tedavi sağlanabilmesi için daha fazla histokimyasal, immünolojik ve farmakolojik farklı *invivo* ve *invitro* çalışmalara ihtiyaç vardır. Adenozin agonist ve antagonistleri ile reseptörleri arasındaki ilişkileri ve adenozinin çeşitli fizyopatolojik süreçlerdeki rolünün detaylı olarak aydınlatılması pek çok hastalığın tedavisinde önemli katkılar sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

Alberti, C., Monopoli, A., Casati, C., Forlani, A., Sala, C., Nador, B., Ongini, E., Morganti, A., (1997). Mechanism ve pressor relevance of the short-term cardiovascular ve renin excitatory actions of the selective A2A-adenosine receptor agonists. *J Cardiovasc Pharmacol.*, Sep;30(3):320-4.

Anderson, R., Sheehan, M.J., Strong, P., (1994). Characterization of the adenosine receptors mediating hypothermia in the conscious mouse. *Br J Pharmacol.*, Dec;113(4):1386-90.

Angelatou F., Pagonopoulou O., Kostopoulos G., (1990). Alterations of A1 adenosine receptors in different mouse brain areas after pentylentetrazol-induced seizures, but not in the epileptic mutant mouse 'tottering'. *Brain Res.* Nov 26;534(1-2):251-6.

Ates, N., van Luijtelaa, E.L., Drinkenburg, W.H., Vossen, J.M., Coenen, A.M., (1992a). Effects of loreclezole on epileptic activity ve on EEG ve behaviour in rats with absence seizures. *Epilepsy Res.*, Oct;13(1):43-8.

Ates, N., Uzum, G., Diler, A.S., Ziylan, Y.Z. (1992). The cerebrovascular permeability andf epilepsy: The role of blood pressure. *Neuroscience Research Communications* Vol.10, No.3, 163-169.

Ates, N., Esen, N., Ilbay, G.(1999). Absence epilepsy ve regional blood-brain barrier permeability: the effects of pentylenetetrazole-induced convulsions. *Pharmacol Res.*, Apr;39(4):305-10.

Avanzini, G., Panzica, F., de Curtis, M., (2000). The role of the thalamus in vigilance ve epileptogenic mechanisms. *Clin Neurophysiol.*, Sep;111 Suppl 2:S19-26.

Borowicz, K.K., Luszczki, J., Czuczwar, S.J., (2002). 2-Chloroadenosine, a preferential agonist of adenosine A1 receptors, enhances the anticonvulsant activity of carbamazepine ve clonazepam in mice. *Eur Neuropsychopharmacol.*, Apr;12(2):173-9.

Broad, R.M., Fredholm, B.B., (1996). A1, but not A2A, adenosine receptors modulate electrically stimulated [14C]acetylcholine release from rat cortex. *J Pharmacol Exp Ther.*, Apr;277(1):193-7.

Brodie M.J., Shorvon S.D., Canger R., Halasz P., Johannessen S., Thompson P., Wieser H.G., Wolf P., (1997). Commission on European Affairs: appropriate standards of epilepsy care across Europe. *ILEA. Epilepsia.* Nov;38(11):1245-50.

Brodie, M.J., French J.A., (2000). Management of epilepsy in adolescents ve adults. *The Lancet*, July; 306(22): 323-329.

Brundege J.M, Dunwiddie T.V., (1997). Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv Pharmacol.*, 39:353-91. Review.

Bruno, A.N., Oses, J.P., Bonan, C.D., Walz, R., Battastini, A.M., Sarkis, J.J., (2002). Increase of nucleotidase activities in rat blood serum after a single convulsive injection of pentylene tetrazol. *Neurosci Res.*, Jul;43(3):283-8.

Chagoya D.S.V., Hernandez M.R., Suarez J., Vidrio S., Yanez L., Diaz M.M., (1993). Day-night variations of adenosine ve its metabolizing enzymes in the brain cortex of the rat - possible physiological significance for the energetic homeostasis ve the sleep-wake cycle. *Brain Res* 612:115-121

Coenen, A.M., Van Luijtelaa, E.L., (1987). The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res.*, Sep;1(5):297-301.

Coenen, A.M., van Luijtelaa, E.L., (1989). Effects of diazepam and two beta-carbolines on epileptic activity and on EEG ve behavior in rats with absence seizures. *Pharmacol Biochem Behav.*, Jan;32(1):27-35.

Corradetti R., Lo Conte G., Moroni F., Passani M.B., Pepeu G., (1984). Adenosine decreases aspartate and glutamate release from rat hippocampal slices. *Eur J Pharmacol.* Sep 3;104(1-2):19-26.

Cunha R.A., (2001). Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. *Neurochem Int*Feb;38(2):107-25.

De Sarro, A., Grasso, S., Zappala, M., Nava, F., De Sarro, G., (1997). Convulsant effects of some xanthine derivatives in genetically epilepsy-prone rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, Jul;356(1):48-55.

Dixon A.K., Gubitza A.K., Sirinathsinghji D.J., Richardson P.J., Freeman T.C., (1996). Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat. *Br J Pharmacol.*, Jul;118(6):1461-8.

Dragunow, M., Goddard, G.V., Lavery, R., (1985). Is adenosine an endogenous anticonvulsant? *Epilepsia*, Sep-Oct;26(5):480-7.

Dragunow, M., (1991). Adenosine and epileptic seizures. In: Phills, J.W.(Ed.), *Adenosine and Adenine Nucleotides as Regulators of Cellular Functions*. CRC Pres, Boca Raton, FL, pp. 367-376.

Dreifuss, F.E., (1990). The epilepsies: clinical implications of the international classification. *Epilepsia*, 31 Suppl 3:S3-10.

Drinkenburg W.H., Coenen A.M., Vossen J.M., Van Luijtelaar E.L., (1991). Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res. Sep;9(3):218-24.*

Drinkenburg W.H., Schuurmans M.L., Coenen A.M., Vossen J.M., van Luijtelaar E.L., (2003). Ictal stimulus processing during spike-wave discharges in genetic epileptic rats. *Behav Brain Res. Aug 14;143(2):141-6.*

Dunwiddie T.V., (1985). The physiological role of adenosine in the central nervous system. *Int Rev Neurobiol 27:63-139*

Dunwiddie T.V., Masino S.A., (2001). The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci;24:31-55.*

Ekonomou, A., Angelatou, F., Vergnes, M., Kostopoulos, G., (1998). Lower density of A₁ adenosine receptors in nucleus reticularis thalami in rats with genetic absence epilepsy. *Neuroreport, Jun 22;9(9):2135-40.*

Ekonomou, A., Pagonopoulou, O., Angelatou, F., (2000). Age-dependent changes in adenosine A₁ receptor and uptake site binding in the mouse brain: an autoradiographic study. *J Neurosci Res. Apr 15;60(2):257-65.*

Engel, J. Jr., (2001). A Proposed Diagnostic Scheme For People With Epileptic Seizures ve With Epilepsy: Report Of The Ilae Task Force On Classification ve Terminology. *Epilepsia 42(6); 796-803.*

Eriksson K.J., Koivikko M.J., (1997). Prevalence, classification, ve severity of epilepsy ve epileptic syndromes in children. *Epilepsia. Dec;38(12):1275-82.*

Fisher R.S., (1989). Animal models of the epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev. 1989 Jul-Sep;14(3):245-78.*

Fountain, N.B., (2000). Status Epilepticus: Risk Factors and Complications. *Epilepsia. 41(Suppl.2): 23-30.*

Fredholm B.B., (1995). Purinoceptors in the nervous system. *Pharmacol Toxicol 76:228-239.*

Fredholm B.B., Dunwiddie T.V., Bergman B., Lindstrom K., (1984). Levels of adenosine ve adenine nucleotides in slices of rat hippocampus. *Brain Res 295:127-136.*

Fredholm B.B., (1997). Adenosine and Neuroprotection. In: *Neuroprotective Agents and Cerebral Ischemia, IRN 40. Academic Pres. Chapter 11 76:228-239 (ISBN 0-12-366840-9)*

Fredholm, B.B., Bättig K., Holmen, J., Nehlig, A., Zvartau, E.E., (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 51:83-133

Futatsugi, Y., Riviello, J.J. Jr., (1998). Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain Dev.*, Mar;20(2):75-9.

Ganong, W.F., (1999). *Tıbbi Fizyoloji. Bölüm 32; 647-649. 19. Baskı. Barış Kitabevi.*

Gerber, U., Grene, R.W., Haas, H.L., Stevens, D.R., (1989). Characterization of inhibition mediated by adenosine in the hippocampus of the rat in vitro. *J Physiol (Lond)* 417:567-578

Giraldez, L., Zanetti, F., Girardi, E., (1999). Striatum adenosine A2 receptors are modified during seizure: effect of cyclopentyladenosine administration. *Neurochem Res. Oct;24(10):1217-23.*

Gloor, P., Fariello, R.G., (1988). Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci. Feb;11(2):63-8.*

Gloor S.M., Wachtel, M., Bolliger, M.F., Ishihara, H., Landmann, R., Frei, K., (2001). Molecular and cellular permeability control at the blood-brain barrier. *Brain Res Brain Res Rev. Oct;36(2-3):258-64.*

Goldman, H., Berman, R.F., Hazlett, J., Murphy, S., (1992). Cerebrovascular responses to pentylentetrazol: time ve dose dependent effects. *Epilepsy Res., Sep;12(3):227-42.*

Grant, G.A., Meno, J.R., Nguyen, T.S., Stanness, K.A., Janigro, D., Winn, R.H., (2003). Adenosine-induced modulation of excitatory amino acid transport across isolated brain arterioles. *J Neurosurg. Mar;98(3):554-60.*

Haas, H.L., Selbach, O., (2000). Functions of neuronal adenosine receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, Nov;362(4-5):375-81.

Herberg, L.J., Rose, I.C., Mintz, M., (1993). Effect of an adenosine A1 agonist injected into substantia nigra on kindling of epileptic seizures and convulsion duration. *Pharmacol Biochem Behav. Jan;44(1):113-7.*

Huang, C.C., Liang, Y.C., Hsu, K.S., (1999). A role for extracellular adenosine in time-dependent reversal of long-term potentiation by low-frequency stimulation at hippocampal CA1 synapses. *J Neurosci. Nov 15;19(22):9728-38.*

Huang, L.T., Liou, C.W., Yang, S.N., Lai, M.C., Hung, P.L., Wang, T.J., Cheng, S.C., Wu C.L., (2002). Aminophylline aggravates long-term morphological ve cognitive damages in status epilepticus in immature rats. *Neurosci Lett.*, Mar 22;321(3):137-40.

Hung, P.L., Lai, M.C., Yang, S.N., Wang, C.L., Liou, C.W., Wu, C.L., Wang, T.J., Huang, L.T., (2002). Aminophylline exacerbates status epilepticus-induced neuronal damages in immature rats: a morphological, motor ve behavioral study. *Epilepsy Res.* 2002 May;49(3):218-25.

Huston, J.P., Haas, H.L., Boix, F., Pfister, M., Decking, U., Schrader, J., Schwarting, R.K., (1996). Extracellular adenosine levels in neostriatum ve hippocampus during rest ve activity periods of rats. *Neuroscience* 73:99-107.

İlbay, G., Ateş, N., Şahin, D., Esen, N., Karson, A., (1997). Tek ve tekrarlanan pentilentetrazol dozlarıyla oluşturulan konvulsiyonlarda epileptik aktivite ve kan-beyin engeli permeabilite değişikliklerinin araştırılması. *Epilepsi, Ocak-Eylül (3):* 11-15.

İlbay, G., Sahin, D., Karson, A., Ates, N., (2001). Effects of adenosine administration on spike-wave discharge frequency in genetically epileptic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, Aug;28(8):643-6.

Inoue, M., Ates, N., Vossen, J.M., Coenen, A.M., (1994). Effects of the neuroleptanalgesic fentanyl-fluanisone (Hypnorm) on spike-wave discharges in epileptic rats. *Pharmacol Biochem Behav.*, Jun;48(2):547-51.

Inoue, M., Duysens, J., Vossen, J.M., Coenen, A.M., (1993). Thalamic multiple-unit activity underlying spike-wave discharges in anesthetized rats. *Brain Res.*, May 28;612(1-2):35-40

Janigro, D., (1999). Blood-brain barrier, ion homeostatis and epilepsy: possible implications towards the understanding of ketogenic diet mechanisms. *Epilepsy Res.* Dec;37(3):223-32.

Katzir, H., Mendoza, D., Mathern, G.W., (2000). Effect of theophylline and trimethobenzamide when given during kainate-induced status epilepticus: an improved histopathologic rat model of human hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* Nov;41(11):1390-9.

Kaya, M., Chang, L., Truong, A., Brightman, M.W. (1996). Chemical induction of fenestrae in vessels of the blood-brain barrier. *Exp Neurol.*, Nov;142(1):6-13.

Kilpatrick, E.L., Narayan, P., Mentzer, R.M. Jr., Lasley, R.D., (2002). Adenosine A3 agonist cardioprotection in isolated rat ve rabbit hearts is blocked by the A1 antagonist DPCPX. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Feb;282(2):H793-6.

Kostopoulos, G., Veronikis, D.K., Efthimiou, I., (1987). Caffeine blocks absence seizures in the tottering mutant mouse. *Epilepsia*, Jul-Aug;28(4):415-20.

Kostopoulos, G., Drapeau, C., Avoli, M., Olivier, A., Villemeure, J.G., (1989) Endogenous adenosine can reduce epileptiform activity in the human epileptogenic cortex maintained in vitro. *Neurosci Lett* 106:119-124

Kostopoulos, G.K., (2000). Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis. *Clin Neurophysiol., Sep;111 Suppl 2:S27-38.*

Lopes, L.V., Cunha, R.A., Kull, B., Fredholm, B.B., Ribeiro, J.A., (2002). Adenosine A(2A) receptor facilitation of hippocampal synaptic transmission is dependent on tonic A(1) receptor inhibition. *Neuroscience*, 112(2):319-29.

Madeja, M., Musshoff, U., Lora, C., Pongs, O., Speckmann, E.J., (1996). Mechanism of action of the epileptogenic drug pentylentetrazol on a cloned neuronal potassium channel. *Brain Res. May 25;722(1-2):59-70.*

Malhotra. J., Gupta, Y.K., (1997). Effect of adenosine receptor modulation on pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Br J Pharmacol., Jan;120(2):282-8.*

Mares, P., Mirvaldova, H., Belska, M., (1990). Influence of a new antiepileptic drug ORG 6370 on metrazol-induced seizures in rats during ontogenesis. *Physiol Bohemoslov*, 39(3):199-205.

Mendonca, A., Sebastiao, A.M., Ribeiro, J.A., (2000). Adenosine: does it have a neuroprotective role after all? *Brain Res Rev., Sep;33(2-3):258-74.*

Mirski, M.A., Tsai, Y.C., Rossell, L.A., Thakor, N.V., Sherman, D.L., (2003). Anterior thalamic mediation of experimental seizures: selective EEG spectral coherence. *Epilepsia. Mar; 44(3): 355-65.*

Mirski, M.A., McKeon, A.C., (1986). Ferrendelli JA. Anterior thalamus and substantia nigra: two distinct structures mediating experimental generalized seizures. *Brain Res., Nov12;397(2):377-80.*

Nei, M., Lee, J.M., Shanker, V.L., Sperling, M.R., (1999). The EEG and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia*, 40(2): 157-163.

Nitsch, C., Goping, G., Laursen, H., Klatzo, I., (1986). The blood-brain barrier to horseradish peroxidase at the onset of bicuculline-induced seizures in hypothalamus, pallidum, hippocampus, ve other selected regions of the rabbit. *Acta Neuropathol (Berl).*,69(1-2):1-16.

Olah, M.E., Sibley D.R., (2000). The role of receptor structure in determining adenosine receptor activity. *Pharmacology & Therapeutics*, 85: 55-75

Olsen, R.W., (1981). The GABA postsynaptic membrane receptor-ionophore complex. Site of action of convulsant ve anticonvulsant drugs. *Mol Cell Biochem. Sep 25;39:261-79. Review.*

- Oztas, B., (1984). Kan-beyin bariyeri ve etkili faktörler. *TJ Res Med Sci.*, V.2, N.2: 135-140.
- Oztas, B., (1988). Klinikte kan beyin bariyerinin önemi. *Türk Tıp Derneği Dergisi*, Ayrı Baskı, Cilt 54, Sayı 7-12, Sayfa 143-151.
- Pagonopoulou, O., Angelatou, F., (1998). Time development ve regional distribution of [3H]nitrobenzylthioinosine adenosine uptake site binding in the mouse brain after acute Pentyletetrazol-induced seizures. *JNeurosci Res.* Aug 15;53(4):433-42.
- Pagonopoulou, O., Angelatou, F., Kostopoulos, G., (1993). Effect of pentyletetrazol-induced seizures on A1 adenosine receptor regional density in the mouse brain: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience*, Oct;56(3):711-6.
- Palmer, G.C., (1986). Neurochemical coupled actions of transmitters in the microvasculature of the brain. *Neurosci Biobehav Rev.* Summer;10(2):79-101.
- Pape, H.C., (1992). Adenosine promotes burst activity in guinea-pig geniculocortical neurones through two different ionic mechanisms. *J Physiol (Lond)* 447:729-753
- Peeters, B.W., van Rijn, C.M., Vossen, J.M., Coenen, A.M., (1989a). Effects of GABA-ergic agents on spontaneous non-convulsive epilepsy, EEG ve behaviour, in the WAG/RIJ inbred strain of rats. *Life Sci.*, 45(13):1171-6.
- Peeters, B.W., Van Rijn, C.M., Van Luijtelaaar, E.L., Coenen, A.M., (1989). Antiepileptic ve behavioural actions of MK-801 in an animal model of spontaneous absence epilepsy. *Epilepsy Res.*, Mar-Apr;3(2):178-81.
- Peeters, B.W., Kerbusch, J.M., van Luijtelaaar, E.L., Vossen, J.M., Coenen, A.M., (1990). Genetics of absence epilepsy in rats. *Behav Genet.*, May;20(3):453-60.
- Phillis, J.W., (1984a). Adenosine's role in the central actions of the benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*;8(4-6):495-502.
- Phillis, J.W., (1984). Interactions of the anticonvulsants diphenylhydantoin and carbamazepine with adenosine on cerebral cortical neurons. *Epilepsia*. Dec;25(6):765-72.
- Phillis, J.W., DeLong, R.E., (1984). A purinergic component in the central actions of meprobamate. *Eur J Pharmacol.* Jun 1;101(3-4):295-7.
- Pourgholami, M.H., Rostampour, M., Mirnajafi-Zadeh, J., Palizvan, M.R., (1997). Intra-amygdala infusion of 2-chloroadenosine suppresses amygdala-kindled seizures. *Brain Res.*, Nov 14;775(1-2):37-42.

Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R.E., Thakkar, M., Bjorkum, A.A., Grene, R.W., McCarley, R.W., (1997) Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 276:1265-1268

Portas, C.M., Thakkar, M., Rainnie, D.G., Grene, R.W., McCarley R.W., (1997) Role of adenosine in behavioral state modulation: a microdialysis study in the freely moving cat. *Neuroscience* 79:225-235

Przewlocka, B., Lason, W., Turchan, J., de Bruin, N., van Luijtelaar, G., Przewlocki, R., Coenen, A., (1998). Anatomical ve functional aspects of mu opioid receptors in epileptic WAG/Rij rats. *Epilepsy Res.*, Jan;29(2):167-73.

Rainnie, D.G., Grunze, H.C., McCarley, R.W., Grene, R.W., (1994). Adenosine inhibition of mesopontine cholinergic neurons: implications for EEG arousal. *Science* 263:689-692

Ralevic, V., Burnstock, G., (1998). Receptors for purines ve pyrimidines. *Pharmacol Rev. Sep*;50(3):413-92.

Ribeiro, J.A., Sebastiao, A.M., de Mendonca, A., (2003). Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. *Prog Neurobiol.*, Dec;68(6):377-92.

Santucci, V., Fournier, M., Keane, P., Simiand, J., Michaud, J.C., Morre, M., Biziere, K. (1985). EEG effects of i.v. infusion of pentylenetetrazol in rats: a model for screening ve classifying antiepileptic compounds. *Psychopharmacology (Berl.)*;87(3):337-43.

Satoh, S., Matsumura, H., Suzuki, F., Hayaishi, O., (1996) Promotion of sleep mediated by the A2a-adenosine receptor ve possible involvement of this receptor in the sleep induced by prostaglandin D2 in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5980-5984

Schrenk, D., Baus, P.R., Ermel, N., Klein, C., Vorderstemann, B., Kauffmann, H.M., (2001). Up-regulation of transporters of the MRP family by drugs and toxins. *Toxicol Lett.* Mar 31;120(1-3):51-7.

Schwierin, B., Borbely, A.A., Tobler, I., (1996). Effects of N6-cyclopentyladenosine ve caffeine on sleep regulation in the rat. *Eur J Pharmacol* 300:163-171

Sebastiao, A.M., Cunha, R.A., de Mendonca, A., Ribeiro, J.A., (2000). Modification of adenosine modulation of synaptic transmission in the hippocampus of aged rats. *Br J Pharmacol.*, Dec;131(8):1629-34.

Sebastiao, A.M., de Mendonca, A., Moreira, T., Ribeiro, J.A., (2001). Activation of synaptic NMDA receptors by action potential-dependent release of transmitter during hypoxia impairs recovery of synaptic transmission on reoxygenation. *J Neurosci* Nov 1;21(21):8564-71.

Shryock, J.C., Belardinelli, L., (1997). Adenosine ve adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, ve pharmacology. *Am J Cardiol.*, Jun 19;79(12A):2-10.

Southam, E., Stratton, S.C., Sargent, R.S., Brackenborough, K.T., Duffy, C., Hagan, R.M., Pratt, G.D., Jones, S.A., Morgan, P.F., (2002). Broad spectrum anticonvulsant activity of BW534U87: possible role of an adenosine-dependent mechanism. *Pharmacol Biochem Behav.*, Dec;74(1):111-8.

Strecker, R.E., Morairty, S., Thakkar, M.M., Porkka-Heiskanen, T., Basheer, R., Dauphin, L.J., Rainnie, D.G., Portas, C.M., Grene, R.W., McCarley, R.W., (2000) Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res.* Nov;115(2):183-204.

Uzum, G., Ates, N., Ziylan, Z., (1993). Epileptik nöbetler ve kan beyin bariyeri. *Tıp Fak. Mecm.*, 58:3.

Van Luijtelaaar E.L.J.M., Ateş N., Coenen A.M.L., (1995). Role of L- type calcium channel modulation in noncnvulsive epilepsy in rats, *Epilepsia*; 36(1): 86-92.

Van Luijtelaaar E.L.J.M., Coenen A.M.L., (1988). Circadian rhythmicity in absence epilepsy in rats. *Epilepsy Res.*, 2: 331-336.

Van Luijtelaaar, E.L.J.M., Coenen, A.M.L. (1989). The WAG/Rij model for generalized absence seizures. *Advances in Epileptology*, Vol.17., 78-82.

Varma, M.R., Dixon, C.E., Jackson, E.K., Peters, G.W., Melick, J.A., Griffith, R.P., Vagni, V.A., Clark, R.S., Jenkins, L.W., Kochanek, P.M., (2002). Administration of adenosine receptor agonists or antagonists after controlled cortical impact in mice: effects on function ve histopathology. *Brain Res.*, Oct 4;951(2):191-201.

Velez, L., Selwa, L.M., (2003). Seizure disorders in the elderly. *Am Fam Physician.*, Jan 15;67(2):325-32.

Vergnes, M., Marescaux, C., Depaulis, A., Micheletti, G., Warter, J.M., (1987). Spontaneous spike ve wave discharges in thalamus ve cortex in a rat model of genetic petit mal-like seizures. *Exp Neurol.*, Apr;96(1):127-36.

Vergnes, M., Boehrer, A., Simler, S., Bernasconi, R., Marescaux, C., (1997). Opposite effects of GABAB receptor antagonists on absences ve convulsive seizures. *Eur J Pharmacol.*, Aug 13;332(3):245-55.

Whitehurst, V.E., Joseph, X., Vick, J.A., Alleva, F.R., Zhang, J., Balazs, T., (1996). Reversal of acute theophylline toxicity by calcium channel blockers in dogs ve rats. *Toxicology*, Jun 17;110(1-3):113-21.

Young, D., Dragunow, M., (1994). Status epilepticus may be caused by loss of adenosine anticonvulsant mechanisms. *Neuroscience*, Jan;58(2):245-61.

Zhang, Y.F., Gibbs, J.W 3rd., Coulter, D.A., (1997). Anticonvulsant drug effects on spontaneous thalamocortical rhythms in vitro: valproic acid, clonazepam, ve alpha-methyl-alpha-phenylsuccinimide. *Epilepsy Res.*, Feb;23(1):37-53.

Ziylan, Y.Z., Ates, N., (1989). Age-related changes in regional patterns of blood-brain barrier breakdown during epileptiform seizures induced by pentylenetetrazol. *Neurosci Lett.*, Jan 16;96(2):179-84.

Ziylan, Y.Z., Lefauconnier, J.M., Ates, N., Bernard, G., Bourre, J.M., (1992). Age-dependent alteration in regional cerebrovascular permeability during drug-induced epilepsy. *Mech Ageing Dev.* Mar 1;62(3):319-27.



ÖZGEÇMİŞ

Deniz ÖZTÜRK ŞAHİN, 1973 yılında Bilecik'te doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İzmit'te tamamladı.

1991-1995 yıllarında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümünde okudu.

1995-1998 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans yaptı.

1999 yılında aynı Anabilim Dalında Doktora eğitimine başladı.

Halen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.

