

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKUT VE SUBKRONİK ALKOL ALIMININ NONKONVULSİF  
GENETİK ABSANS EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Gönül GÜROL

Kocaeli Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin  
FİZYOLOJİ Programı İçin Öngördüğü  
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

KOCAELİ  
2005

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKUT VE SUBKRONİK ALKOL ALIMININ NONKONVULSİF  
GENETİK ABSANS EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Gönül GÜROL

Kocaeli Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin  
FİZYOLOJİ Programı İçin Öngördüğü  
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Gül İLBAY

Bu tez çalışması, Kocaeli Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından  
Desteklenmiştir. (Proje No:2004/48)

KOCAELİ  
2005

## ÖZET

### **Akut Ve Subkronik Alkol Alımının Nonkonvulsif Genetik Absans Epilepsi Üzerine Etkileri**

Akut ve kronik etanol uygulamalarının çeşitli jeneralize konvulsif epilepsi modellerindeki etkileri iyi bilinmesine rağmen nonkonvulsif jeneralize epilepsilerdeki etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle, bu çalışmada alkolün akut ve subkronik uygulamalarının genetik absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda SWD üzerine etkileri incelendi.

Tüm gruplarda 1 saatlik bazal EEG aktivite kaydından sonra, akut alkol gruplarındaki hayvanlara 50 mg/kg, 250 mg/kg ve 1 g/kg i.p alkol, kontrol grubundaki hayvanlara %0,09'luk serum fizyolojik enjeksiyonları yapıldı ve EEG kayıtlarına 3 saat daha devam edildi.

Subkronik alkolün etkilerinin inceleneceği grupta bazal EEG kayıtlarından sonra 13 gün boyunca günde iki kez i.p olarak etanol subkronik olarak enjekte edildi. 13 gün boyunca alkol alımından sonraki 12 saatlik bir yoksunluk periyodunu takiben 1 saatlik EEG kayıtları alındı. Ondördüncü gündeki son alkol enjeksiyonunu takiben EEG kayıtları tekrar analiz edildi. SWD sayı ve süreleri hesaplandı.

İlaç öncesi ve sonrası hayvanlarda spontan davranışlar da gözlemlendi ve horizontal lokomotor aktiviteleri otomatik olarak kaydedildi. Kayıtlar sonrasında kan alkol düzeylerini saptamak için kan örnekleri alındı.

Sonuçlarımıza göre; akut ve kronik alkol uygulamaları SWD oluşumlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede baskılamaktadır. Oniki saatlik bir yoksunluk ise SWD sayı ve sürelerinde artış oluşturmaktadır. Öte yandan, sonuçlarımız düşük doz alkol uygulamanın lokomotor aktivitede artış, yüksek doz ve kronik alkol uygulamalarında ise lokomotor azalmaya yol açtığını göstermektedir.

Sonuçlarımız, eksitator nörotransmitter sistem üzerine olan baskılayıcı etkisi ve bilinç düzeyinde değişiklikler oluşturarak alkolün absans epilepsi nöbetlerini baskılayabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Alkol, WAG/Rij, Absans Epilepsi

**ABSTRACT**  
**EFFECTS OF ACUTE AND SUB-CHRONIC ALCOHOL INTAKE ON NON-  
CONVULSIVE GENETIC ABSENCE EPILEPSY**

Although the effects of acute and chronic administration of ethanol on the generalized convulsive epilepsy are well known, its effects on the non-convulsive generalized epilepsy are not well known. Therefore, we aimed to investigate the acute and subchronic administration of alcohol on SWD (spike-wave discharges) in genetically absence epileptic WAG/Rij rats.

Following a one-hour-record of basal EEG (electroencephalogram) activity in all groups, 50 mg/kg, 250 mg/kg, and 1 g/kg, i.p alcohol was injected to the rats in acute alcohol groups, and 0.09% serum physiologic was injected to the rats in control group. Then the EEG records were continued for three hours.

Ethanol was injected i.p. (intraperitoneal) subchronically to the group, on which the effects of subchronic alcohol were investigated, twice daily during the periods of 13 days. After an hour, the EEG records were done. Following an abstinence period of 12 hours, EEG records were done for an hour at fourteenth day. After the last alcohol injection fourteenth day EEG records were done and analyzed for the evaluation of the number and total duration of SWD.

Spontaneous behaviors of rats were also observed before and after an alcohol administration. Their horizontal locomotor activities were recorded automatically. After the records, blood samples were taken to determine their blood alcohol levels.

According to our results, acute and chronic administration of alcohol significantly decrease to the occurrence of the SWD. However, abstinence period of twelve hours increase both of the number and duration of SWD significantly. On the other hand, our results also showed that administration of low level alcohol increased locomotor activity, whereas high dose and chronic alcohol administration reduced locomotor activity.

Our results showed that, alcohol can induce a decrement in absence epileptic seizure by changing the consciousness level and modulating excitatory neurotransmitter system.

**Keywords:** Alcohol, WAG/Rij, Absence Epilepsy.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sırasında ve tezimin hazırlanmasında gösterdikleri yakın ilgi ve emeklerinden dolayı hocam

Sn. Prof. Dr. Nurbay ATEŞ'e,

tezimin her aşamasında yakın ilgisini, desteğini esirgemeyen danışmanım ve hocam

Sn. Yrd. Doç. Dr. Gül İLBAY'a,

bu araştırmanın her aşamasında değerli katkılarından ve göstermiş olduğu yakınlıktan dolayı

Sn. Öğr.Gör. Deniz ÖZTÜRK ŞAHİN'e,

yüksek lisans eğitimime katkıda bulunduğu için

Sn. Yrd. Doç. Dr. Ayőe KARSON'a,

yardımlarından dolayı

Sn. Yrd. Doç. Dr. Can DUMAN'a,

çalışma arkadaşım,

Sn. Arő. Gör. Özlem AKMAN 'a

ve sevgili aileme

teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİ	
1.1. Epilepsi	1
1.2. Epilepsi Sınıflandırması	5
1.3. Absans Epilepsi	7
1.3.1. Absans (Nonkonvulsif) Epilepsinin Hayvan Modelleri	9
1.3.2. WAG/Rij Modeli	10
1.4. Merkezi Sinir Sisteminde Etanolün Etkileri	12
1.5. Eksitator Aminoasitler ve Etanol	12
1.6. İnhibitör Aminoasitler ve Etanol	16
1.7. Etanol ve Konvulsif Epilepsi	20
2. AMAÇ VE KAPSAM	22
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. Akut Alkol Alkol Uygulanan Gruplar	24
3.1.1. Steryotaksik Uygulama ve EEG Kayıt Elektrodu Yerleştirilmesi	24
3.1.2. EEG Kaydı Ve Alkol Uygulaması	24
3.2. Subkronik Alkol Uygulanan Grup	26
3.6. İstatistik	28
4. SONUÇLAR	29
4.1. Akut Alkol Dozları İle Absans Epilepsi Arasındaki Etkileşimin İncelendiği Deney Gruplarının Sonuçları	29
4.1.1. 50 mg/kg Etanolün Uygulandığı Deney Grubu	30
4.1.2. 250 mg/kg Etanolün Uygulandığı Deney Grubu	30

4.1.3. 1 g/kg Etanolun Uygulandığı Deney Grubu	31
4.2. Subkronik Alkol İle Absans Epilepsi Arasındaki Etkileşimin İncelendiği Deney Grubunun Sonuçları	34
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR DİZİNİ	46
ÖZGEÇMİŞ	57

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMPA	: $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol proprionat
APH	: 2 amino 7 fosphanoheptanoic asit
BZD	: Benzodiazepin
EAA	: Eksitatör aminoasitler
EEG	: Elektroansefalogram
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
i.p.	: Intraperitonal
ILEA	: International League Aganist Epilepsy (Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği)
IPSP	: İnhibitör Post Sinaptik Potansiyel
İAA	: İnhibitör aminoasitler
LTP	: Uzun süreli potansiyalizasyon
NMDA	: N-metil-D-Aspartat
PTZ	: Pentilentetrazol
SSS	: Santral sinir sistemi
SWD	: Spike-wave discharges (diken-dalga deşarjları)
WAG/Rij	: Wistar Albino Glaxo/Rijswijk



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.1.1.</b> Epilepsiye yol açan neden ve faktörler, hücresel mekanizmalar ve nöbet tipleri.....	epileptik .....4
<b>Şekil 1.3.2.</b> Tipik SWD'li WAG/Rij ırkı sıçan .....	...11
<b>Şekil 1.5.</b> NMDA Reseptör Kompleksi.....	...13
<b>Şekil 1.6.</b> GABAA Reseptör Kompleksi.....	.....17

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.1.1. Epilepsi Etyolojisi.....</b>	<b>2</b>
<b>Tablo 1.1.2. Potansiyel Epileptojenik Mekanizmalar.....</b>	<b>5</b>
<b>Tablo 1.2.1. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILEA 1989).....</b>	<b>6</b>
<b>Tablo 1.3. Konvulsif ve Nonkonvulsif Epilepside GABA ve Glutamat Sistemlerinin Etkileri.....</b>	<b>9</b>
<b>Tablo 1.5.1. Eksitatör Aminoasitlerin Bulunduğu Yerler.....</b>	<b>13</b>
<b>Tablo 1.5.2. Eksitatör Aminoasit Reseptörleri.....</b>	<b>14</b>
<b>Tablo 1.6.1. İnhibitör Aminoasitlerin Bulunduğu Yerler.....</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 1.6.2. Kronik Etanol Kullanımının Serebral Korteks, Hipokampus ve Serebellumda GABA Reseptör Fonksiyonu Üzerine Etkileri.....</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 1.7. Alkol Yoksunluk Semptomları ve Nörotransmitterlerin Düzenindeki Dengesizlikler Arasındaki Varsayılan İlişkiler.....</b>	<b>21</b>
<b>Tablo 4. Kan Alkol Düzeyleri.....</b>	<b>29</b>

# 1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

## 1.1. Epilepsi

Epilepsi santral sinir sisteminin (SSS) bir kısmının veya tümünün denetlenemeyen aşırı etkinliği ile karakterize olup (Guyton ve Hall, 2001) paroksizmal olarak başlayan, kısa süren ve genellikle kendiliğinden geçen, bazen bilinç kaybına neden olan pozitif belirtilerin (fokal ve/veya jeneralize kasılmalar ve halüsinasyonlar gibi) ya da negatif belirtilerin (çevreyle ilişkinin kesilmesi gibi) eşlik ettiği nöbetler şeklinde seyreden nörolojik bir hastalıktır. Nöbetler arasındaki dönemde yani interiktal dönemde epilepsili hasta görünüşe göre normaldir.

Epilepsinin normal popülasyonda görülme sıklığı için değişik çalışmalarda farklı oranlar (% 0,3 - % 1,2) verilmiş olmasına rağmen, genellikle kabul edilen oran % 0,5 - % 0,7'dir. En çok ilk beş yaşta ortaya çıkan epilepsi, 20-25 yaş arasında bir azalma gösterir ve ileri yaşlarda tekrar artar (Sadıkoğlu, 1996). Bununla birlikte, 70 yaş üzerindekilerde yaşa bağlı olarak görülme sıklığı artar (Loiseau et al. 1990; Schachter and Yerby, 1997).

Epilepsili hastalarda kafa travması, inme, SSS enfeksiyonları ve dejeneratif beyin hastalıkları sıklıkla tespit edilebilen etyolojik nedenlerdir. Beynin bir bölgesindeki herhangi bir hasar nöbet odağına yol açabilir. Ancak, vakaların yarısından daha fazlasında nöbetler için hasar veya neden teşhis edilememiştir. Nöbete neden olabilen hasarın tipi yaşa bağlıdır. Çocuklarda nöbetler, sıklıkla menenjit gibi enfeksiyonlar, konjenital anormallikler ile yüksek ateş ve doğum travması sonucunda ortaya çıkar. Orta yaşta nöbetler genellikle kafa travması, enfeksiyonlar, alkol, ilaç stimülasyonu veya ilaçla tedavinin yan etkileri ile meydana gelir. Yaşlılarda nöbetlerden yüksek oranda beyin tümörleri ve inmeler sorumludur. Buna rağmen, herhangi bir neden, hemen hemen herhangi bir yaşta nöbetleri oluşturabilir. Alkol ve ilaç alışkanlığı ile birlikte nöbet riski artış göstermektedir. Semptomatik epilepsiler belirli bir serebral patolojiye bağlı veya en azından onunla ilişkilendirilebilen epilepsilerdir. Pek çok etmen belirlenmiştir ve bunların çoğu Tablo 1.1.1. de gösterilmiştir (Yurttaş, 1994).

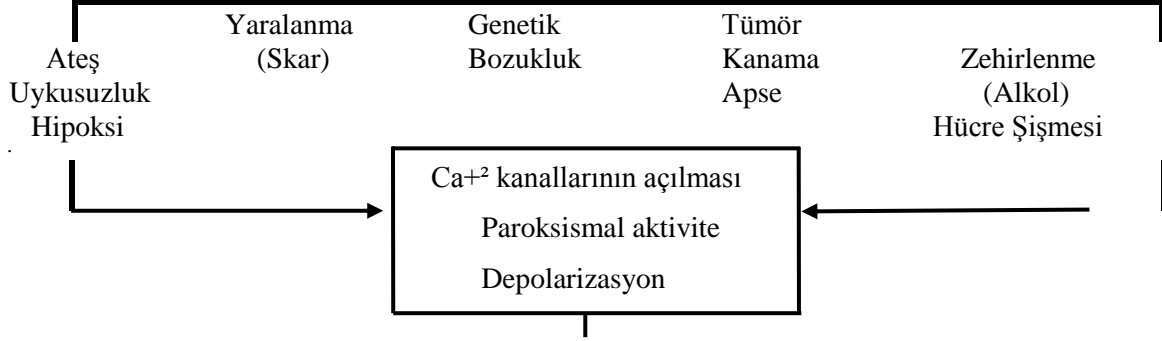
Tablo 1.1.1. Epilepsi Etiyolojisi

Kafa Travması	- Glikojen depo hastalıkları
İntrakraniyal kitleler	- Tay-Sachs, Gaucher hastalıkları
Serebrovasküler hastalıklar	- Metakromatik lökodistrofi
- Kanama	- Kromozom anomalileri
- İnfarkt	- Down sendromu, Trizomiler vb.
- Arteriyovenöz malformasyon	- Hereditör malformasyonlar
- Venöz tromboz	- Sturge-Weber, Tübero skleroz
- Kortikal tromboflebit	Nörofibromatoz, Mikrojiiri, Megalensefali
Serebral enfeksiyon	DEJENERATİF BEYİN HASTALIKLARI
- Menenjit (bakteriyel, viral)	- Alzheimer, Wilson, Huntington, Creutzfeldt-Jakob hastalıkları
- Ensefalit (viral, SSPE)	- Spinoserebellar dejenerasyonlar
- Apse (serebral, subdural, epidural)	- Dejeneratif gri ve ak madde hastalıkları
- Granülom	PERİNATAL BEYİN HASARI
METABOLİK / SİSTEMİK BOZUKLUKLAR	- Doğum travması, hipoksi, serebral kanama, - Prematürite
- Hipoperfüzyon veya hipoksi	
- Kardiyopulmoner arrest	
- Kalp aritmileri	
- Şiddetli hipotansiyon	
- Hipolisemi	
- Hiponatremi	
- Hipernatremi	
- Hiperozmolar nanketojenik hiperglisemi	
- Hipokalsemi	
- Hipertansif ensefalopati	
- Üremik ensefalopati	
- Hepatik ensefalopati	
- Eklampsi	
- Porfiri	
- Hipertermi	
İLAÇLAR	
- İlaç kesme	
- Antiepileptik, Alkol, Narkotik	
- Doz aşımı	
- Aminophylline, Penicilline, INH	
- Antiepileptik, Antidepressif vb.	
GENETİK HEREDİTER HASTALIKLAR	
- Aminoasit ve üre metabolizması hastalıkları	
- Fenilketanüri vb.	

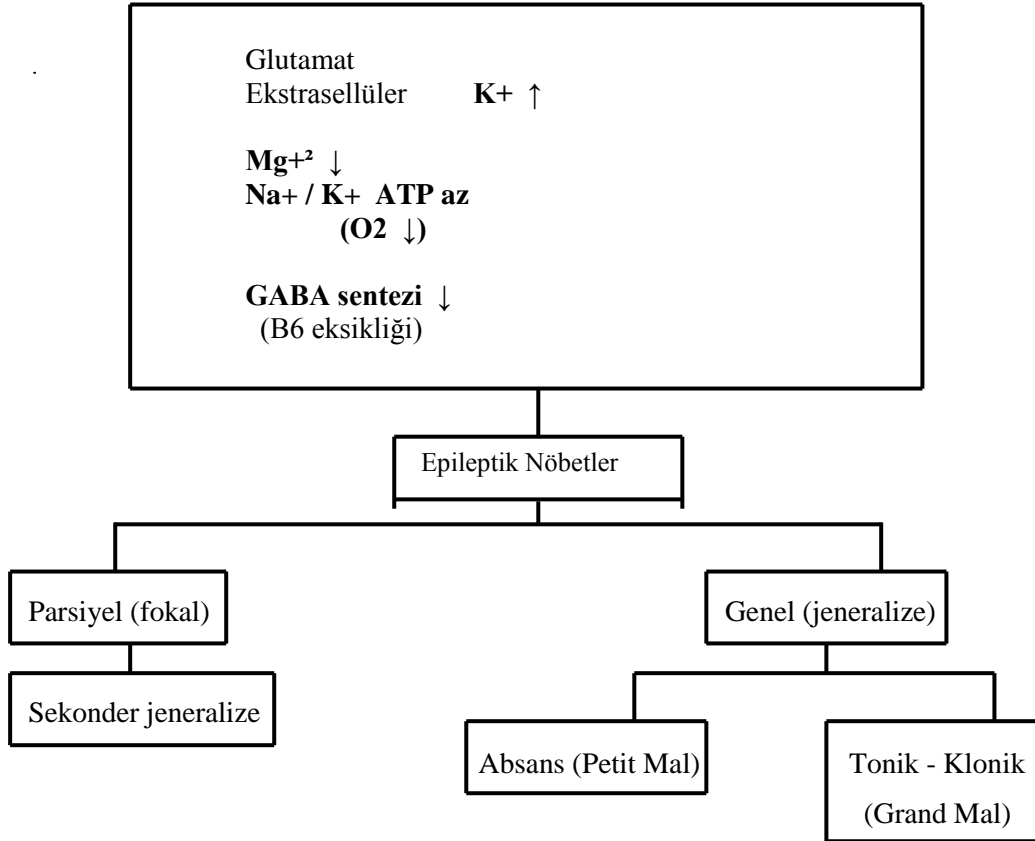
Epilepsi nöbetlerini başlatan olay, her bir nöronun paroksizmal depolarizasyonudur. Yeterli sayıda nöron aktive olduğunda nöbetler görülür. Nöronların depolarizasyonu,  $Ca^{+2}$  kanallarının aktivasyonu sonucudur. Kalsiyum girişi, bütün nonspesifik katyon kanallarının açılmasına ve dolayısıyla yoğun depolarizasyona yol açar. Ancak, bu daha sonra yine kalsiyum ile aktive olan  $K^{+}$  ve  $Cl^{-}$  kanallarının açılmasıyla sonlanır. Epilepsinin ortaya çıkmasına yol açan neden ve faktörler, ayrıca nöronal eksitasyon ve eksitasyonun komşu hücrelere yayılması Şekil 1.1.1. de özetlenmiştir (Ziylan, 2001).

Çeşitli nöromediyatör sistemleri esas olarak, nöromediyatör reseptörünün presinaptik veya post sinaptik membranda kenetlendiği iyon kanallarının konduktansını (veya daha somut bir deyimle kanalların açıklığını veya açılıp kapanma frekansını) değiştirmek suretiyle eksitabiliteyi değiştirirler. Eksitabilitenin ayarlanmasında önemli rol oynayan üç nöromodülatör sistem, GABAerjik (gamma-aminobütirik asit) ve adnozinerjik inhibitör sistemler ve glutamerjik eksitator sistemdir. Dopaminerjik, noradrenerjik, seratonerjik, kolinerjik ve enkefalinerjik sistemlerin de beynin çeşitli bölgelerinde eksitabilitenin düzeyinin ayarlanmasına katkılarının olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir; bu sistemler söz konusu etkilerini kısmen, daha önce belirtilen üç sistemle etkileşmek suretiyle yaparlar. Ancak epilepsinin çeşitli türlerinde belirli bir nöromediyatör sistemin bozukluğu halen gösterilememiştir (Kayaalp, 2002). Potansiyel epileptojenik mekanizmalar Tablo 1.1.2. de gösterilmiştir (Bora, 2002).

## Faktör ve Hastalıklar



## Hüresel Mekanizmalar



Şekil 1.1.1. Epilepsiye yol açan neden ve faktörler, hüresel mekanizmalar ve epileptik nöbet tipleri (Ziylan, 2001).

## **Tablo 1.1.2. Potansiyel Epileptojenik Mekanizmalar**

1. Sinaptik Plastisite
  - GABAerjik inhibisyon kaybı
  - GABA halkalarında fonksiyonel ve yapısal kayıp
  - GABA salınım ve geri alım modifikasyonu
  - Reseptör yoğunluk, lokalizasyon ve fonksiyonel özelliklerin değişimi
  - Glutamaterjik eksitasyonda artış
  - Uzun süreli potansiyalizasyon
  - İntrasellüler  $Ca^{+2}$  düzeyinde artma
2. İntrasellüler mesajlı sistemlerin tetiklenmesi ve hedef genlerin aktivasyonu
3. Hücresel plastisite
4. Morfolojik değişiklikler
  - Aksonal filizlenme
  - Dendritler ve dendritik çıkıntılarda değişimler
5. Büyüme faktörleri ve modülatuar hormonların indüksiyonu
6. Kanallar ve reseptörlerin aktiviteye bağımlı modülasyonu
  - Metabolik kapasitelerde değişiklikler
  - Ekstrasellüler mesafede değişiklik
  - Glial hücrelerin etki ve katkıları
  - İyon dağılımında değişiklikler
  - Asidite değişiklikleri
  - Ekstrasellüler boşluğun modülasyonu

## **1.2. Epilepsi Sınıflandırması**

Nöbet tipi, etyolojisi, nöbeti uyaran faktörler, başlangıç yaşı, tedavi seçimi gibi faktörleri de kapsayan epileptik sendromları tanımlamaya yönelik bir sınıflama mevcuttur (Tablo 1.2.1.). Bu sınıflamada; parsiyel epilepsiler ile jeneralize olanların ayrımı vurgulanmaktadır (Dreifuss, 1990).

## Tablo 1.2.1. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILEA 1989)

1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve Epileptik sendromlar:
  - 1.1. İdiyopatik (yaşla ilişkili başlangıç)
    - Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
    - Oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi
    - Primer okuma epilepsisi
  - 1.2. Semptomatik
    - Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis continua'sı
    - Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize semptomlar
    - Temporal lob epilepsisi
    - Frontal lob epilepsisi
    - Pariyetal lob epilepsisi
    - Oksipital lob epilepsisi
  - 1.3. Kriptojenik
2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
  - 2.1 İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç – yaş sırasına göre sıralanmıştır)
    - Selim ailesel yeni doğan konvulsiyonları
    - Selim yeni doğan konvulsiyonları
    - Süt çocuğunun selim myoklonik epilepsisi
    - Çocukluk çağı absans epilepsisi
    - Jüvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit mal epilepsi)
    - Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
    - Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
    - Belirli aktivasyon yöntemleri ile uyarılan epilepsiler
  - 2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaşa bağlı başlangıç – yaş sırasına göre sıralanmıştır)
    - West sendromu
    - Lenox – Gastaut sendromu
    - Myoklonik astatik nöbetli epilepsi
    - Myoklonik absanslı epilepsi
  - 2.3. Semptomatik
    - 2.3.1. Nonspesifik etyoloji
      - Erken myoklonik ensefalopati
      - Supresyon burst'lü erken infantil Epileptik ensefalopati
      - Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
    - 2.3.2. Spesifik sendromlar
3. Fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler
  - 3.1. Jeneralize ve fokal konvulsiyonlu epilepsiler
    - Yeni doğan konvulsiyonları
    - Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi
    - Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi
    - Edinsel Epileptik afazi (Landau – Kleffner sendromu)
    - Diğer belirlenemeyen epilepsiler
  - 3.2. Net jeneralize ya da fokal konvulsiyon özelliği olmayanlar
4. Özel durumlar
  - 4.1. Duruma bağlı nöbetler
    - Febril konvulsiyonlar
    - İzole nöbet ya da izole status epileptikus
    - Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler



### 1.3. Absans Epilepsi

Absans epilepsi, hemen hemen kesin olarak beynin temel talamokortikal aktive edici sistemi ile ilgilidir. Genellikle 3–30 saniye süren bilinçsizlik ya da bilinç azalması dönemleriyle karakterizedir. Bu dönemlerde kişide, genellikle kafa bölgesinde, özellikle göz kırpmaya gibi çekilmeler tarzında kas kasılmaları gözlenir. Bu durum bilincin geri dönmesi ve önceki etkinliğin devamı şeklinde sonlanır. Bu sürece absans sendromu veya absans epilepsisi adı verilir (Guyton ve Hall, 2001).

Absans sendromunu meydana getiren üç durum vardır: çocukluk çağı absansı, juvenil absans, juvenil myoklonik epilepsi.

Çocukluk çağı absansı genellikle 5-15 yaşları arasında çocuklarda başlar ve kızlarda erkeklerden daha sık görülür (Van Luijtelaar and Sitnikova,2004). Nöbetler ani başlangıçlı ve kısa sürelidir. Ataklar birkaç saniye, çoğu kez de saniyeden kısa sürer. Hasta boş bakar, bazen de gözlerinde bir miktar yukarı deviasyon meydana gelir. Atak aniden sonlanır (Gilroy, 2002). Çoğu vakalarda, nöbetlerin nedeni bilinmemektedir. Çocukluk çağı absans nöbetleri jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan çocuklarda gelişebileceği gibi absans nöbetlerini takiben de jeneralize tonik-klonik nöbetler gelişebilir (Gilroy, 2002).

Çocukluk çağı absans epilepsilerin elektroansefalogram (EEG) paterni normal zemin aktivitesi ve saniyede üç tekrarlı bilateral senkron ritmik diken ve dalga deşarjları (SWD) şeklinde aktivitenin görülmesidir. Etyolojide saniyede üç tekrarlı diken ve dalga şeklindeki EEG paterninin otozomal dominant geçişli ve yaşa bağlı penetranslı olduğuna inanılmaktadır.

Jüvenil absans epilepsinin başlangıcı, puberte dönemi ya da erken adolesan dır. Cinsiyet farklılığı göstermez. Genetik predispozisyon vardır. Çocukluk çağı başlangıçlı absans nöbetlerden daha az sıklıkla nöbetler görülür. Hastaların yaklaşık olarak %80'inde jeneralize tonik-klonik nöbetler vardır. EEG'de jeneralize diken ve dalga kompleksi görülür (Bora, 2002). Nöbetler epilepsili yetişkinlerde de yaklaşık olarak %10-15 oranında meydana gelmektedir ve sıklıkla diğer jeneralize nöbetlerle birlikte. Yaşla birlikte ortadan kalkabilir veya ömür boyu devam edebilirler (Van Luijtelaar and Sitnikova,2004).

Jüvenil miyoklonik epilepsi, adolesan ve genç erişkinlerde jeneralize tonik-klonik nöbetlerin önemli bir nedenidir. Hastaların %30'unda absans gözlenir. EEG'de özellikle frontalde irregüler SWD'lere rastlanabilir (Gilroy, 2002). Etkilenen hastaların %15-30'unda

absans nöbetler görülür. EEG’de normal zemin aktivitesi ile birlikte jeneralize, bilateral simetrik 4-6 Hz diken dalga ve çoklu diken dalga aktivitesi görülür (Bora, 2002).

Absans epilepside EEG’de, 3 Hz frekanslı beyin dalgaları görülmektedir. Diken dalga paterni, serebral korteksin büyük kısmında veya tümünde izlenebilir. Bu da, nöbetin, beyin talamokortikal aktive edici sisteminin büyük kısmını ilgilendirdiğini göstermektedir. Gerçekten de, hayvan çalışmaları petit mal nöbetin, talamik retiküler nöronları (bunlar inhibitör, GABA üreten nöronlardır) ve eksitator talamokortikal ve kortikotalamik nöronları içeren nöron sisteminin salınımlarından kaynaklandığını göstermektedir (Guyton and Hall, 2001).

Absans nöbetlerde etyoloji bilinmemekle birlikte kuvvetli bir genetik yatkınlık söz konusudur (Porter,1993; Gilroy, 2002). Kısmen GABAB aracılı inhibisyon tarafından kontrol edilen düşük eşikli kalsiyum akımlarının (T akımları) glutamat aracılı eksitasyon ile alterne olarak talamik nöronları ateşlemesi sonucunda absans nöbetlerinin oluşması muhtemeldir (Snead,1995; Gilroy, 2002)

İnhibitör GABAerjik sistem ile eksitator glutamaterjik sistem arasında dengesizlik olduğu zaman nöbetlerin oluştuğu düşünülmektedir. Farmakolojik çalışmalar, eksitator glutamaterjik sistem ve inhibitör GABAerjik sistemle ilgilenmektedir. Glutamat antagonisti MK-801, doza bağlı bir şekilde SWD sayısını azaltmaktadır (Peeters et al.1989a; Renier and Coenen, 2000). Ek olarak, şaşırtıcı bir biçimde, GABA antagonisti bikukullinin WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo/Rijswijk) modelde SWD’nin sayısını azalttığı, GABA agonisti musimolün arttırdığı bulunmuştur. GABA agonisti musimolün konvulsif epilepsiyi azaltması ve GABA antagonisti bikukullin ve pikrotoksinin epilepsinin bu tipini artırması sebebiyle, konvulsif ve nonkonvulsif epilepsinin farklı farmakolojik profilleri desteklenmiştir (Coenen et al. 1992; Reiner and Coenen, 2000). Absansın agonistlerle artan ve antagonistlerle azalan özellikleri GABA sisteminde varsayılan bir hiperaktivasyonla açıklanabilir. Konvulsif ve nonkonvulsif epilepsi üzerine GABA ve glutamat sistemlerinin etkileri Tablo 1.3. ‘de gösterilmiştir (Coenen et al. 1992).

Diğer taraftan glutamaterjik sistem iki önemli epilepsi çeşidinde benzer bir rol oynamaktadır: agonistler hem konvulsif hem de nonkonvulsif epilepsiyi kolaylaştırmaktadır ve antagonistler nonkonvulsif epilepsi kadar konvulsif epilepsiyi azaltmaktadır. GABAerjik sistemin ise konvulsif ve nonkonvulsif epilepsilerde farklı rolleri mevcuttur (Reiner and Coenen, 2000).

**Tablo 1.3. Konvulsif ve Nonkonvulsif Epilepside GABA ve Glutamat Sistemlerinin Etkileri**

		Konvulsif	Nonkonvulsif	
GABA	agonist:	musimol	↓ (Olsen, 1981)	↑ (Peeters et al. 1989b)
	antagonist:	bikukullin	↑ (Olsen, 1981)	↓ (Peeters et al. 1989b)
		pikrotoksin	↑ (Olsen, 1981)	↓ (King, 1979)
BZD	agonist:	diazepam	↓ (Gross & Kallenbach, 1963)	↓ (Micheletti et al. 1985)
		ZK 91296	↓ (Petersen et al. 1984)	↓ (Micheletti et al. 1985)
Glutamat	agonist:	NMDA	↑ (Herron et al. 1986)	↑ (Peeters et al. 1990)
	antagonist:	MK-801	↓ (Clineschmidt et al. 1982)	↓ (Peeters et al. 1989a)

### 1.3.1. Absans (Nonkonvulsif) Epilepsinin Hayvan Modelleri

Deneyisel epilepsi modeli akut ve kronik modeller iki şekilde 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.

Deneyisel Jeneralize Diken-Dalga Paterni Oluşturan Modeller:

#### 1. Kimyasal Modeller:

- Penisilin modeli
- Pentilentetrazol (PTZ) (düşük doz PTZ modeli)
- GABA analoglarının uygulandığı modeller
- Opioid modeli

(Avoli, 1995; Fischer, 1989; Kostopoulos, 2000, 2001; Snead, 1992)

#### 2. Genetik Modeller

- WAG/Rij: Wistar Albino Glaxo/Rijswijk Laboratuvarları
- GAERS: Strazburg – Genetik Absans Epilepsi Sıçanları
- Papio papio türü maymun modeli
- Mutant fare modeli

(Coenen et al. 1992; Danober et al. 1998; Van Luijtelaar and Coenen, 1989; Marescaux et al. 1992)

### 3. Elektrikle Uyarılma Modeli

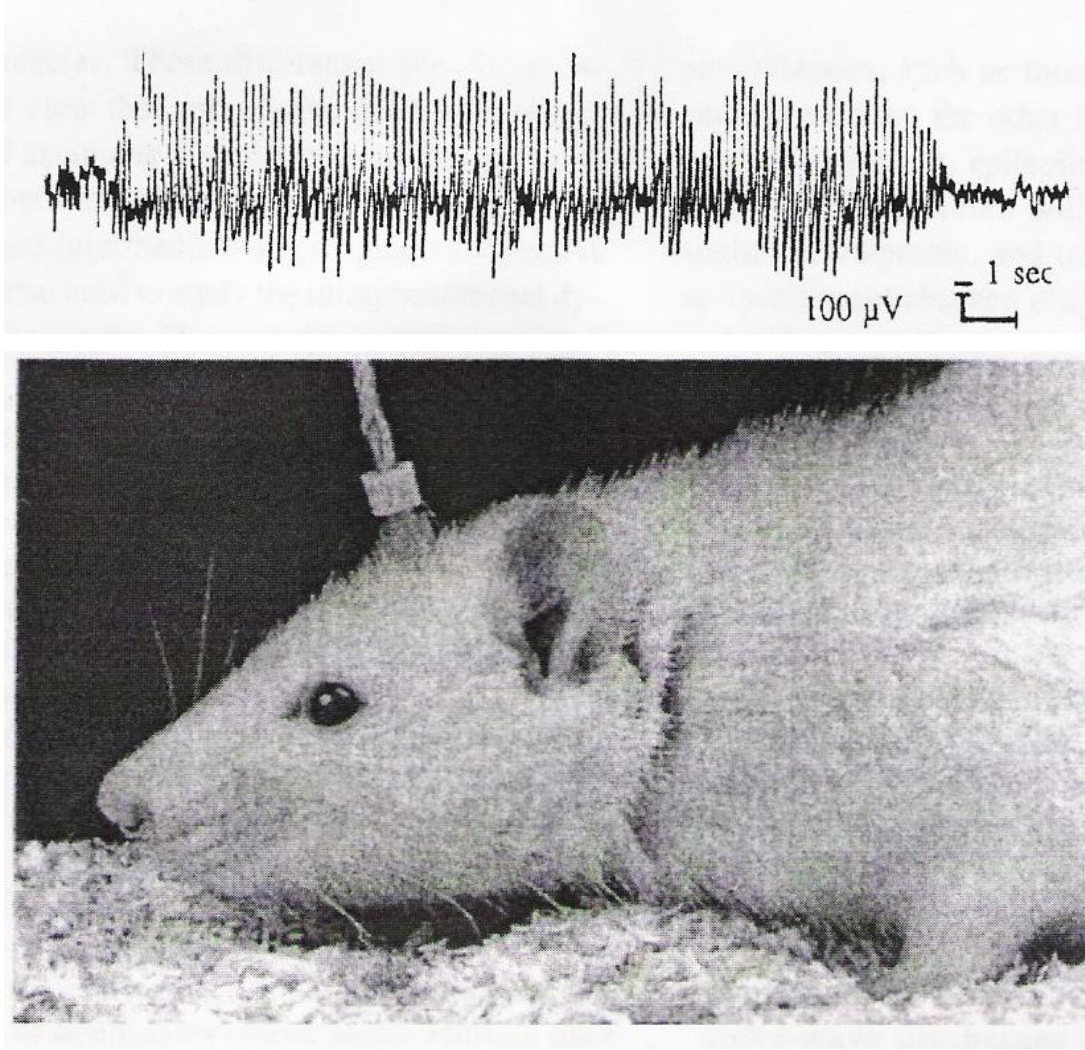
- Orta hat talamik yapıların elektrikle uyarılması, Kindling Modeli

(Fischer, 2004)

#### 1.3.2. WAG/Rij Modeli

1986'da, hafif klinik belirtileri ile birlikte EEG'de SWD gösteren yetişkin WAG/Rij sıçanlar keşfedilmiştir (Van Luijtelaar and Coenen, 1986; Coenen and Van Luijtelaar, 2003). Homozigot çapraz yavrulamasıyla WAG/Rij sıçanlarda inbred nesil oluşmuştur. SWD'ler 7-10 Hz frekansa sahiptir. Amplitüdüleri 200-1000  $\mu$ V'dur (Şekil 1.3.2.). 6 aylık sıçanlarda saatte 16-18 SWD deşarjları ortaya çıkmaktadır ek olarak da günde yaklaşık 300-400 SWD meydana gelmektedir. SWD sayısı ve süreleri yaşa bağlı olarak artmaktadır. SWD'ler bilateral, simetrik ve jeneralizedir. (Renier and Coenen, 2000). 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 et al. 1991). Saatten saate bazlı bir analiz, çoğunlukla uykulu ve hafif yavaş dalga uykusunu içeren, karanlık periyodun maksimum 4. ve 5. saati ile belirgin bir sirkadiyen paterni izleyen SWD'leri ortaya çıkarmaktadır (Van Luijtelaar and Coenen, 1988; Renier and Coenen, 2000).

Farmakolojik çalışmalar, absans tedavisinde kullanılan ilaçların SWD'leri baskıladığını ve diğer antiepileptiklerin ise arttırdığını göstermiştir. GABAerjik ilaçlar, insanlarda olduğu gibi WAG/Rij ırkı sıçanlarda da SWD'lerin sayısını arttırmaktadır (Peeters et al. 1989b). Sonuç olarak; WAG/Rij ırkı sıçanlar absans epilepsisi için uygun bir model olarak kabul edilmektedir (Renier and Coenen, 2000).



**Şekil 1.3.2.** Tipik SWD'li WAG/Rij ırkı sıçan (Renier and Coenen, 2000).

#### **1.4. Merkezi Sinir Sisteminde Etanolün Etkileri**

Etil alkol (etanol), oldukça basit bir moleküldür fakat SSS üzerine olan güçlü etkilerinden dolayı oldukça yaygın kullanılır (Kumari and Ticku, 2000; Fischer, 2004). Tıbbi olarak alkol diğer SSS depresanları gibi sedasyon, uyku ve anestezi oluşturmak için kullanılır. Tıbbi amaçlar dışında ise gevşeme, anksiyeteyi giderme, öfori oluşturma ve uykuyu uyarma için kullanılır. Tekrarlanan kullanımları, tolerans ve hem fiziksel hem de psikolojik bağımlılıkla sonuçlanır (Vander et al. 1997). Etanol kan beyin bariyerinden rahatlıkla geçtiği küçük dozlarının akut uygulanımı öfori ve anksiyeteyi giderir. Yüksek dozlarda akut etanol kognitif azalma ve sedasyon, davranışsal depresyon gibi SSS semptomlarına neden olur (Fadda and Rossetti, 1998; Fischer, 2004). Yakın zamana kadar alkolün, tıpkı uçucu genel

anestezik sıvılar gibi, nöron membranının akışkanlığını arttırmak sureti ile nonspesifik bir biçimde etki yaptığı sanılırdı. Daha sonra yapılan incelemeler böyle bir etki yanında, alkolün belirli nöromedyatörlerin membranal reseptör proteinlerini veya onlarla ilişkili efektör protein moleküllerini etkileyerek nöronlarda inhibisyon yaptığını göstermiştir. Ancak alkole özgü bir reseptör bağlanma yerinin varlığı gösterilememiştir. Bu nedenle alkolün çeşitli nöromedyatör reseptör veya efektör proteinlerinin fonksiyonunu, direkt etki ile ya da onların çevresindeki lipid moleküllerinin düzenini bozmak sureti ile değiştirdiğine inanılmaktadır. Alkol tarafından etkilenen reseptör türlerinden en fazla incelenenler eksitatör aminoasit (EAA) reseptörleri ve inhibitör aminoasit (İAA) reseptörleridir. EAA reseptör türlerinden alkole duyarlı olanı glutamat NMDA reseptörleri iken, İAA reseptörlerinden ise GABAA reseptörleridir (Kayaalp, 2002).

### 1.5. Eksitatör Aminoasitler ve Etanol

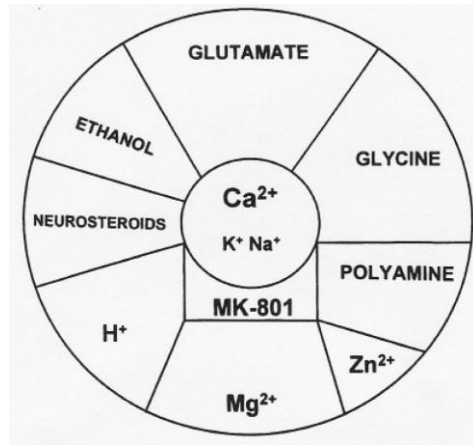
EAA'lar, öğrenme, bellek ve nöral gelişimde fonksiyon yapar. Epilepsi, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları ve felçler, beyin travmasını takiben nöral harabiyet ve iskemideki rolleri bildirilmiştir (Vander et al. 1997).

Memelilerin sinir sistemindeki EAA'ların bulunduğu yerler Tablo 1.5.1. de gösterilmiştir (Ganong, 1999).

**Tablo 1.5.1. Eksitatör Aminoasitlerin Bulunduğu Yerler**

Madde	Bulunduğu Yerler
<b>Eksitatör Aminoasitler</b>	
Glutamat	Serebral korteks, beyin sapı
Aspartat	Omurilik, SSS'nin diğer bölümleri

Glutamat reseptörleri, memelilerin SSS’de metabotropik ve iyonotropik reseptörler olmak üzere ikiye ayrılırlar (Collingridge and Lester, 1989; Michaelis, 1998; Kathleen and Jan-Yen, 2001) (Tablo 1.5.2.). İyonotropik reseptörler; NMDA reseptörleri (N-metil-D-aspartat), AMPA reseptörleri ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-preprionat) ve kainat reseptörleri olarak sınıflandırılabilir. AMPA ve kainat reseptörlerine Non-NMDA reseptörleri de denir. İyonotropik NMDA reseptörü,  $Ca^{+2}$ ’yi içeren, katyonların akışına izin veren bir katyon kanalı ile birleşmiş olan, hem voltaj hem de ligand kapılı reseptör kompleksidir (Vodyanoy, 1995; Faingold et al. 1998). NMDA reseptörleri, potasyum, kalsiyum ve sodyuma geçirgendir (Jansen and Dannhardt, 2003) (Şekil 1.5.).



**Şekil 1.5.** NMDA Reseptör Kompleksi (Vodyanoy, 1995; Faingold et al. 1998).

NMDA reseptörü, çoğu durumda nöronların depolarizasyon ve eksitasyonuna neden olan  $Ca^{+2}$  ve diğer katyonların geçişine izin veren merkezi bir katyon kanalını göstermektedir. Kanal, glutamatın etkisini düzenleyen ajanların çeşitli sınıfları için bağlayıcı bölgeler ve glutamat bağlayıcı bölgesiyle çevrelenmiştir. Glisin, bu reseptör için bir ko-agonist olarak davranır (Corsi et al. 1996, Faingold et al. 1998).

---

## Tablo 1.5.2. Eksitatör Aminoasit Reseptörleri

### *Glutamat Reseptörleri*

- İyonotropik Glutamat Reseptörleri
  - NMDA Reseptörleri (N-metil-D-Aspartat)
  - AMPA Reseptörleri ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol proprionat) - Non-NMDA
  - Kainat Reseptörleri – Non-NMDA
- Metabotropik Glutamat Reseptörleri \*

\* 11 farklı alt tipi belirlenmiştir.

---

Kainat ve AMPA reseptörleri, açıldığında  $\text{Na}^+$ 'un hücre içine ve  $\text{K}^+$ 'un hücre dışı akışına izin veren iyon kanallarıdır. Metabotropik reseptörler; hücre içi inozitol trifosfat ve Diaçil gliserol düzeylerini yükselten veya hücre içi cAMP düzeyini düşüren G proteinine kenetli serpantin reseptörleridir. Beyinde yaygın olarak dağılmışlardır ve bunlar, özellikle hipokampus ve serebellumda kavşak plastisitenin oluşumuna katılıyora benzemektedir (Ganong, 1999).

Etanolün akut uygulamalarının EAA aracılıklı nörotransmisyonun elektrofizyolojik ve davranışsal etkilerinde değişiklikler oluşturduğu bildirilmiştir. Böyle değişiklikler etanolün akut depresan (ve stimulan) etkilerine katkıda bulunabilir (Faingold et al. 1998). Hipokampus, striatum, duysal ve lokus seroleus nöronlarında NMDA reseptör aracılı etkiler ve kanalların açık kalma süreleri etanol ile azalmıştır ve etanolün pek çok etkisi NMDA antagonistleri tarafından taklit edilir (Lovinger et al. 1990; White et al. 1990; Weight et al. 1991; Engberg and Hajós, 1992; Danysz et al. 1992; Chandler et al. 1993; Nie et al. 1993; Fröhlich et al. 1994; Faingold et al. 1998). Hipokampal nöronlarda ayrıca, NMDA reseptörü aracılıklı uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) etanol ile bloklanmıştır (Morrisett and Swartzwelder, 1993; Givens and McMahon, 1995; Randall et al. 1995; Schummers et al. 1997; Faingold et al. 1998). Etanol, kısmen de kanal aktivasyonunun değişen kinetikleri ile hipokampus nöronal membranları ve kortekste NMDA reseptör aracılıklı cevapları inhibe eder (Snell et al., 1993; Faingold et al. 1998). Ayrıca etanol, serebellar nöronlarda, NMDA reseptörü üzerine glisin



etkisini azaltarak, intrasellüler  $Ca^{+2}$ 'da ki NMDA'nın stimüle ettiği artışları inhibe eder (Snell et al. 1994; Mirshahi and Woodward, 1995; Bhave et al. 1996; Fingold et al. 1998).

NMDA reseptörleri, etanolün düşük konsantrasyonlarına (5–50 mM) duyarlıdır ve etanolün etkisine çabuk yanıt verirler (Lima – Landman and Wu Albuquerque, 1989; Lovinger et al. 1989; Lovinger et al. 1990; Davis and Wu, 2001). Etanolün akut uygulananının glutamatla aktive olan NMDA reseptörüne daha etkili olabileceği bildirilmiştir (Lovinger, 1993; Davis and Wu, 2001). Etanolün NMDA reseptörü üzerine direkt etkili olduğu bildirilmektedir. Alkolün sedatif ve bellek azaltıcı etkinliğinin glutamat NMDA reseptörlerini antagonize etme özelliğine bağlı olması muhtemeldir (Kayaalp, 2002).

Alkol yoksunluk sendromu, beynin uzun süredir alınmakta olan alkole uyum sağlamasına bağlı olarak gelişir. Belirtileri tipik olarak aşırı alkol kullanımının kesilmesinden 6-24 saat içinde başlar. Özellikle alkole adaptasyon sonucu beyinde azalmış merkezi inhibisyona (azalmış GABA ve magnezyuma bağlı) ve artmış eksitasyona (artmış glutamat, dopamin ve noradrenalin) bağlıdır (Eşel, 2005).

Kronik etanol uygulamasındaki EAA ile ilişkili nörotransmisyonunda değişiklikler, alkol yoksunluğu sendromunda, gelişiminde önemli bir faktör olarak görünmektedir. Alkol yoksunluğunun artmış glutamat reseptör aktivasyonu ile sonuçlandığı belirtilmiştir. Bu, beyin bölgelerindeki EAA bağlayıcının artmalarıyla ilişkili upregülasyonu ve hatta belki de artmış glutamat salınımıyla ilgili olabilir. NMDA ve daha az miktarda da Non-NMDA (AMPA) reseptörü ile ilişkili değişiklikler bildirilmiştir (Faingold et al. 1998).

Etanolün kronik uygulaması, EAA'lara karşı elektrofizyolojik ve davranışsal cevaplarda değişiklikler oluşturur. Alkol yoksunluğu sendromu hipereksitabilitesinde EAA nörotransmisyonunun arttığını destekler. İntrasellüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonundaki değişiklikler ile ölçülen NMDA'ya cevapların anlamlı artması, kronik olarak invitro etanole maruz bırakılmalarından sonra kültüre edilmiş serebellumun granüler hücrelerinde gözlenmiştir (Iorio et al. 1992; Faingold et al. 1998). Kronik alkol verilmesi glutamat NMDA reseptörlerinde, adaptif bir değişme sonucu "upregülasyon" (reseptör sıklığında artma) yapar. Kronik uygulamadan sonra alkolün kesilmesi sonucu ortaya çıkan alkol yoksunluk sendromuna hipereksitasyon belirtileri eşlik eder; bu durum, artan NMDA reseptörlerinin alkolün inhibitör baskısından kurtulmaları sonucu egemenlik kazanmaları ile açıklanabilir. Nitekim hipereksitasyon, NMDA reseptör antagonisti dizosilpin tarafından önlenebilir veya oluşmuşsa önemli ölçüde azaltılabilir (Kayaalp, 2002).

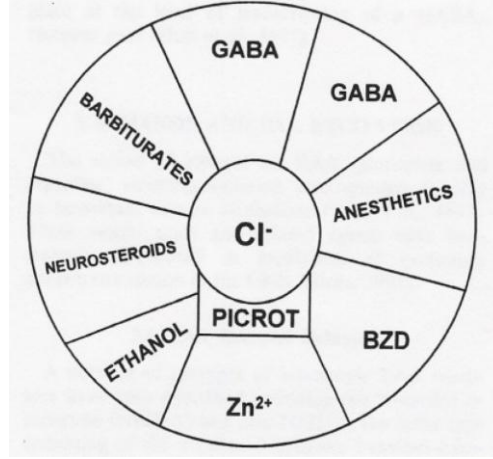
## 1.6. İnhibitör Aminoasitler ve Etanol

İAA'lar, GABA ve glisindir. İAA'ların bulunduğu yerler Tablo 1.6.1. de gösterilmiştir.

**Tablo 1.6.1. İnhibitör Aminoasitlerin Bulunduğu Yerler**

<b>Madde</b>	<b>Bulunduğu Yerler</b>
<b>İnhibitör aminoasitler</b>	
- Glisin	Omurilikte, beyin sapında ve ön beyinde doğrudan inhibisyona aracılık eden nöronlar; retina.
- (GABA)	Serebellum; serebral korteks; presinaptik inhibisyona aracılık eden nöronlar; retina.

GABA reseptörleri, glutamat reseptörleri gibi metabotropik reseptörler ve iyonotropik reseptörler olmak üzere 2 tipe ayrılırlar (Davis and Wu, 2001). Metabotropik reseptörler, GABAB reseptörleridir. K<sup>+</sup> kanallarındaki iletkenliği arttırmak, adenil siklazı inhibe etmek ve Ca<sup>2+</sup> içe akışını azaltmak üzere G proteinleri yolu ile etki eden reseptörlerdir. İyonotropik reseptörler, GABAA reseptörleridir. Bir Cl<sup>-</sup> kanalı oluşturan alt birimlerden yapılmıştır (Ganong, 1999). Ligand bağımlı iyon kanallarının GABAA reseptör ailesi; barbitüratlar ve diğer ajanlar, benzodiazepinler (BZD), GABA agonistleri ve antagonistleri için pentamerik kompleksleri içeren bağlayıcı bölgeleri içerir (Şekil 1.6.) (Faingold et al. 1998).



Şekil 1.6. GABAA Reseptör Kompleksi (Faingold et al. 1998).

GABA reseptörlerinin çoğunluğu, Tretter et al. (1997) ; Sieghart et al. (1999) 'a göre  $\gamma$  alt biriminin  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimlerinin arasına girmesiyle, 1  $\gamma$  alt birimi, 2  $\alpha$  ve 2  $\beta$  alt biriminden meydana gelir (Kumar et al. 2004). GABAA reseptör kompleksi, bir  $Cl^-$  kanalına bağlı olan  $Cl^-$  iyon akışını düzenler. Pek çoğunda, ancak hepsinde değil, nöronlarda, GABAA reseptörünün aktivasyonu,  $Cl^-$  iyonunun içeri girişi ve kanalının açılmasıyla nöronal membranda hiperpolarizasyonla sonuçlanır (Krnjevic, 1997; Perkins and Wong, 1997; Van den Pol et al. 1996; Faingold et al. 1998).

Akut alkol, beyinde ana inhibitör nöromediyatör olan GABA'nın GABAA tipi reseptörlerini aktive eder. Alkol, tıpkı barbitüratlar ve BZD'ler gibi, GABAA reseptör kompleksinin klor kanallarının açılmasını kolaylaştırır, böylece nöronlarda hiperpolarizasyon yapar (Kayaalp, 2002).

Etanol anksiyolitik, sedatif-hipnotik, antikonvulsandır, motor inkoordinasyon oluşturur. Kognitif fonksiyonları zayıflatmaktadır (Majchrowicz, 1975; Frye et al. 1981; Matthews et al. 1995; Given and McMahon, 1997; Kumar et al. 2004). Akut etanol kullanımının bu davranışsal etkileri, BZD'ler, barbitüratlar ve GABAA reseptörleri modülatörleri ile görülen etkilerle dikkate değer bir şekilde benzerdir.

Akut etanol uygulaması, GABA ile ilişkili inhibisyonu potansiyelize eder, ancak bu sadece spesifik beyin bölgeleri veya hücre tiplerinde meydana gelmektedir (Celentano et al. 1988; Givens and Breese, 1990; Proctor et al. 1992; Reynolds et al. 1992; Aguayo et al. 1994; Frye et al. 1994; Soldo et al. 1994; Sapp and Yeh, 1998; Kumar et al. 2004). Etanol hem

amigdalada (Roberto et al. 2003) hem de hipokampusta (Weiner et al., 1994). GABAerjik sinaptik transmisyonu değiştirmektedir (Kumar et al. 2004). GABAA reseptörlerinin aktivasyonunu azaltan ajanlar, etanolün etkilerini azaltırken, GABAA reseptörlerinin aktivasyonunu arttıran ajanların beyin içine lokal kullanımı ile veya sistemik kullanımı ile etanolün davranışsal etkileri artmaktadır (Frye et al. 1990; Mihic and Harris, 1996; Faingold et al. 1998). Barbitüratlar ve BZD'ler GABAerjik agonistlere benzer bir biçimde hareket ederler, GABA'ya duyarlı iyonotropik reseptör içinden Cl<sup>-</sup> transportunu arttırlar (Rabow et al. 1995; Brailowsky and Garcia, 1999). Uzun dönem etanol tüketimi etanolün sedatif, anksiyolitik, motor inkordinasyon gibi pek çok GABAerjik etkilerine toleransı sonuçlar. Alkol yoksunluğu SSS'de etanol bağımlılığının bir kriteri olan SSS eksitabilitesinde bariz bir artış oluşturur. Etanole toleransın ve bağımlılığın gelişmesi, beyindeki GABAA reseptörlerinin birçok fonksiyonel özelliklerindeki değişiklikleri ile ilişkilidir (Tablo 1.6.2.) (Kumar et al. 2004).

**Tablo 1.6.2. Kronik Etanol Kullanımının Serebral Korteks, Hipokampus ve Serebellumda GABAA Reseptör Fonksiyonu Üzerine Etkileri**

<b>Reseptör Özelliği</b>	<b>Değişiklik</b>	<b>Kaynak</b>
GABA ile ilişkili Cl <sup>-</sup> kanal fonksiyonu (1,2)	Azalmıştır	Martz et al. 1983; Morrow et al. 1988; Criswell et al. 1993; Kang et al. 1998; Cagetti et al. 2003; Gonzalez and Czachura, 1989
GABA ile ilişkili Cl <sup>-</sup> kanal fonksiyonu (3)	Değişmemiştir	Allan and Haris, 1987; Buck and Haris, 1990; Frye et al. 1993
Etanolle artmış Cl <sup>-</sup> akışı (3)	Durdurulmuştur	Allan and Haris, 1987; Morrow et al. 1988
BZD ile artmış Cl <sup>-</sup> akışı (2,3)	Azalmıştır	Buck and Haris, 1990; Cagetti et al. 2003

1- Serebral korteks

2- Hipokampus

3- Serebral korteks ve serebellum

Kronik etanol kullanımı çeşitli GABAA reseptör alt birimlerinin peptid düzeylerinde, mRNA'larında değişiklik yapmaktadır. Kronik etanole maruz kalma GABAA reseptör  $\alpha 1$  alt birimini azaltır ve  $\alpha 4$  alt birimini artırır (Kumar et al. 2004 ).Bu durumda GABA aracılı inhibisyon değişir ve SSS eksitabilitesi artar. Etanolle GABAA reseptörlerinin alt birimlerinin regülasyonu, beyin bölgelerinde farklılık göstermektedir.

Kronik alkol verilisinin, GABAA–BZD reseptörü ters agonisti endojen maddelerin bağlanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Alkol yoksunluk sendromu sırasında anksiyete ve konvülsiyon gelişmesi, GABAA reseptör kompleksinin alkolün baskılayıcı etkisinden kurtulup ters agonistlerin egemenlik kazanan etkisi altına girmesi ile açıklanmaktadır. BZD reseptör agonisti flumazenil'in yoksunluğa bağlı eksitasyonu antagonize edebilmesi bu görüşe uygun düşer. BZD'ler, barbitüratler ve alkol arasında çapraz tolerans ve çapraz bağımlılık ilişkisi bulunması da alkolün kısmen GABAA reseptörü üzerinden etki yapmasına uygun düşer (Kayaalp, 2002).

### **1.7. Etanol ve Konvulsif Epilepsi**

Alkol ve epilepsi arasında kompleks karşılıklı bir ilişki vardır ve Hipokrat zamanından beri bilinmektedir (Hauser et al. 1988; Smith, 2001). Alkol intoksikasyonu ve yoksunluk esnasında epilepsi nöbetleri meydana gelebilir (Freedland and McMicken, 1993; Ng et al. 1988; Scorza et al. 2003). Orta ve ağır miktarlarda alkol alan epileptik hastalarda nöbet riski artabilir (Hauser et al. 1988; Scorza et al. 2003). Diğer taraftan alkolik olmayan hastalarda küçük veya orta miktarlarda alkolün alımı nöbet sıklığında artış oluşturmaz (Hoppener et al. 1983; Scorza et al. 2003). Epilepsinin deneysel modelleri nöbet üzerinde alkolün etkisinin eksitator olabileceği gibi depresan etkisinin de kanıtlarını vermektedir (Freeman, 1978; Guerrero-Figueroa et al. 1970; Scorza et al. 2003).

Alkolikler alkol alamadıkları zaman yoksunluk sendromuna girerler. Ağır yoksunluk sendromundaki belirtiler huzursuzluk, anksiyete, tremor, baş ağrısı, hipertansiyon, taşikardi, terleme, bulantı, uykusuzluk ve ateştir. Bu belirtiler alkolün son alımından 6-8 saat sonra başlarlar. Konvülsiyonlar alkol kesilmesinden sonra 12-16 saat içinde başlarlar (Kayaalp, 2002).

Alkol yoksunluğu kısmen GABA'nın azalmış GABAA reseptör desensitizasyonuna ya da down regülasyonuna bağlıdır. Diğer taraftan alkol yoksunluğunda artmış EAA salınımının

etkisini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır. Hipokampus ve nükleus akkumbens glutamat salınımının alkol yoksunluğu esnasında yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Harms and Woodward, 1995; Dahchour and De Witte, 1996; Faingold et al. 1998). Alkol yoksunluğu semptomları ve nörotransmitterlerin düzenindeki dengesizlikler arasındaki varsayılan ilişkiler Tablo1.7. de gösterilmektedir (De Witte et al. 2003).

**Tablo 1.7. Alkol Yoksunluk Semptomları ve Nörotransmitterlerin Düzenindeki Dengesizlikler Arasındaki Varsayılan İlişkiler**

Nörotransmitter	Kronik Alkol	Yoksunluk	Yoksunluk Semptomları
Glutamat	↘	↗	Nöbetler
GABA	↘	↘	Anksiyete

## 2. AMAÇ VE KAPSAM

Alkol alımının, bağımlılığın ve yoksunluğun nöbet ile ilişkisi yoğun çalışılmaktadır. Ancak bu çalışmalar çoğunlukla konvulsif, jeneralize, parsiyel epilepsilerde olduğundan absans epilepsi üzerine çalışma oldukça azdır. Alkol dünyada kafeinden sonra en yaygın kullanılan ikinci psikoaktif ilaçtır ve epilepsi hastalarında sınırlı miktarda alınması sosyal olarak kısıtlanmamak için izin verilebilmektedir (Brailowsky and Garcia, 1999). Antiepileptik ilaçlarla etkileşimleri, alkol ile ilişkili nöbet geçirenler ve önceden alkole yada başka bir maddeye bağımlılıkları olanlarda yasak söz konusu olmaktadır. Ancak adolesan dönemde ve geç erişkinlerde alkol alımının kişi tarafından sınırlandırılabilmesi zor olabilmektedir (Gordon and Devinsky, 2001).

Bu bilgiler ışığı altında alkol alımı ve genetik absans epilepsi etkileşimini ortaya koymayı planladık.

Bu amaçla:

1. Düşük ve yüksek dozlarda akut alkol uygulanan absans epilepsi üzerine etkilerini incelemek üzere; WAG/Rij ırkı sıçanlarda SWD sayı ve süreleri değerlendirilecektir.
2. Subkronik alkol alımının absans epilepsi üzerine etkilerini incelemek üzere; WAG/Rij ırkı sıçanlarda SWD sayı ve süreleri değerlendirilecektir.
3. Subkronik etanol uygulanan takiben 12 saatlik yoksunluk periyodunun absans epilepsi üzerine etkilerini incelemek üzere; WAG/Rij ırkı sıçanlarda SWD sayı ve süreleri değerlendirilecektir.
4. Akut ve subkronik alkol alımının ve yoksunluk döneminin davranış üzerine etkilerini incelemek üzere; eş zamanlı olarak alınan lokomotor aktivite kayıtları değerlendirilecektir.
5. Deney gruplarından alınan kan örneklerinde kan etanol düzeyleri saptanacaktır.



### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarında (DETAB) üretilen genetik olarak absans epilepsili WAG/Rij ırkı erkek sıçanlar kullanıldı. Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulundan onay verilmiştir. Hayvanlar 6 aylık oluncaya kadar sabit ısıli bir odada ( $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ), 12 saat aydınlık 12 saat karanlık siklusunda, yiyecek ve su alımları serbest bırakılarak tutuldular. Deney ve kontrol grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

Çalışmamızda sıçanlar aşağıda açıklandığı şekilde gruplandırıldılar.

1. Farklı dozlarda akut alkol ile nonkonvulsif absans epilepsi arasındaki etkileşimin incelendiği deney grupları:

Grup 1. a.) 50 mg/kg alkol uygulanan deney grubu (n=5).

Grup 1. b.) 250 mg/kg alkol uygulanan deney grubu (n=7).

Grup 1. c.) 1g/kg alkol uygulanan deney grubu (n=7).

Grup 1. d.) Serum fizyolojik uygulanan grup [ Kontrol grubu (n=7)].

2. Subkronik alkol ile nonkonvulsif absans epilepsi arasındaki etkileşimin incelendiği deney grupları:

Grup 2. a.) 1g/kg alkolün 14 gün boyunca uygulandığı deney grubu  
(n=5)

Grup 2. b.) Serum fizyolojinin 14 gün boyunca uygulandığı kontrol  
grubu (n=4)

### **3.1. Akut Alkol Uygulanan Gruplar**

Deney ve kontrol grupları oluşturulurken sıçanlar aşağıdaki şekilde hazırlandılar.

#### **3.1.1. Steryotaksik Uygulama ve EEG Kayıt Elektrodu Yerleştirilmesi:**

Tüm sıçanlara korteksden EEG kaydı alınabilmesi amacıyla deneylerden bir hafta önce kalıcı tripolar EEG elektrotları yerleştirildi.

Sıçanlar, ketamin (100mg/kg,ip) + chlorpromazin (1mg/kg, ip) anestezisi uygulandıktan sonra steryotaksik alete (Stoelting Model 15600) kulakları ve dişlerinden sabitlendiler. Skalp uzunlamasına kesilip kafa derileri açılarak lambda ve bregma ortaya çıkarıldı. Tripolar EEG kayıt elektrotları yerleştirildi (Plastic Products Company, MS 333/2A). Kafatasına drill vasıtası ile elektrotlar için 3, sabitleyici vidalar için iki küçük delik açıldıktan sonra tripolar EEG kayıt elektrotları yerleştirildi.

Kayıt elektrotları, frontal bölge koordinatları; Bregma "0" kabul edilerek, 2.0 mm anterior ve 3.5 mm lateral, paryetal bölge koordinatları; 6 mm posteriyor ve 4 mm lateral, referens elektrot serebellumun üzerinde olacak şekilde kortekse yerleştirildi (Przewlocka et al. 1998). Elektrotlar dental akrilik yardımıyla sabitlendi. Bu cerrahi işlemi takiben hayvanların her biri ayrı kafeslere koyularak bir haftalık iyileşme periyoduna bırakıldılar.

#### **3.1.2. EEG Kaydı Ve Alkol Uygulaması**

Deney ve kontrol gruplarındaki tüm sıçanlar deney koşullarına adapte edildikten sonra EEG kayıtlarına her sabah saat 09:00'da başlandı (EEG100B, Biopac bilgisayarlı kayıt sistemi ). Nöbet sırasındaki davranışsal değişiklikler de gözlemlendi.

#### **50 mg/kg Alkol Uygulanan Deney Grubu:**

Deney günü WAG/Rij ırkı sıçanların bir saatlik bazal EEG kayıtları alındıktan sonra 50 mg/kg dozunda etanol (merck) (%20'lik) intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı ve EEG kayıtlarına 3 saat daha devam edildi (Fischer, 2004). Bir saatlik bazal EEG kaydı ve 50mg/kg

etanolün i.p. enjeksiyonunu takip eden üç saatlik EEG kayıtlarındaki SWD sayı ve süreleri hesaplandı.

### **250 mg/kg Alkol Uygulanan Deney Grubu**

EEG elektrodu takılmış WAG/Rij ırkı erkek sıçanların, deney günü EEG modülünden bir saatlik bazal EEG kayıtlarının alınmasını takiben sıçanlara 250 mg/kg dozunda %20'lik etanol i.p. olarak uygulandı ve EEG kayıtlarına 3 saat boyunca devam edildi. EEG kayıtlarında SWD sayı ve süreleri değerlendirildi.

### **1 g/kg Alkol Uygulanan Deney Grubu**

Bu grupta WAG/Rij ırkı erkek sıçanlardan, 1 saatlik bazal EEG kayıtları alındıktan sonra 1 g/kg dozunda %20'lik etanol (merck) i.p. olarak uygulandı. EEG kayıtlarına 3 saat daha devam edildi (Fischer, 2004). EEG kayıtlarında SWD sayı ve süreleri hesaplandı.

### **Kontrol Grubu**

Bu gruptaki sıçanlardan bir saatlik bazal EEG kaydı alındıktan sonra, etanol yerine serum fizyolojik uygulaması gerçekleştirildi ve EEG kayıtlarına deney gruplarında olduğu gibi devam devam edildi. SWD sayı ve süreleri değerlendirildi.

### **Davranışın Değerlendirilmesi**

Tek doz alkol ve serum fizyolojik enjeksiyonunun yapıldığı tüm sıçanlarda eş zamanlı olarak horizontal lokomotor aktivite ölçüldü. Locomotor aktivite otomatik olarak bilgisayarlı-on line açık alan testi ile ölçüldü (40x40x35 cm, May. Commat, Ankara, Türkiye). Sıçanlar EEG kayıtları başladığı anda açık alan kutusuna yerleştirildiler. Santimetre olarak katedilen mesafe analiz edildi, cm ve % olarak değerlendirildi.

### **3.2. Subkronik Alkol İle Nonkonvulsif Absans Epilepsi Arasındaki Etkileşimin İncelendiği Deney Grubu**

Akut alkol ve serum fizyolojik enjeksiyonunun yapıldığı gruplarda anlatıldığı gibi önce tüm sıçanlara kalıcı EEG elektrodları yerleştirildi ve 1 haftalık iyileşme süresi beklendi. Hayvanların deney düzeneğine adaptasyonları sağlandı.

Kronik alkol enjeksiyonlarına başlamadan önce 1 saatlik bazal EEG kayıtları alındı ve takip eden 13 gün boyunca sabah saat 09:00 ve akşam 17:00'de 1 g/kg etanol (%20'lik) i.p. olarak 2 kez uygulandı.

14. gün, deney grubundaki tüm sıçanların sabah 09:00'da 1 saatlik EEG kayıtları alındıktan sonra 1 g/kg dozunda etanol (%20'lik) i.p. olarak akut gruptaki gibi uygulandı (Fischer, 2004). EEG kayıtlarına 3 saat daha devam edildi. Enjeksiyon sonrası SWD sayı ve süreleri hesaplandı.

#### **Kontrol Grubu**

Kontrol grubundaki sıçanlarda ise deney grubuna yapılan işlemler aynen uygulanıp, etanol yerine aynı miktarda serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldıktan sonra EEG kayıtları alındı.

Ayrıca hem deney grubu hem de kontrol grubundaki bazal EEG kayıtları ile 14. gündeki enjeksiyon öncesi kayıttaki SWD sayı ve süreleri hesaplandı. Bu veriler 12 saatlik alkol yoksunluğu açısından değerlendirildi. Alkol enjeksiyonları sonrası SWD sayı ve süreleri ise subkronik alkol uygulaması açısından değerlendirildi.

#### **Davranışın Değerlendirilmesi**

WAG/Rij sıçanlar enjeksiyon öncesi ve sonrası dönemlerde absans epilepsinin davranışsal semptomları yönünden gözlemlendi. Diğer taraftan alkolün davranışa etkilerinin

değerlendirilmesi için kronik enjeksiyon dönemlerinde de EEG kayıtları ile eş zamanlı olarak horizontal lokomotor aktivite akut grupta anlatıldığı gibi ölçüldü.

### **Kan Alkol Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Kan etanol seviyelerinin değerlendirilmesi tüm gruplara paralel oluşturulan gruplardaki hayvanlarda yapıldı. Akut etanolün uygulandığı 50mg/kg (n=5), 250 mg/kg (n=5), 1 g/kg (n=7), subkronik etanolün uygulandığı (n=7), yoksunluk (n=7) ve kontrol gruplarından (n=7) kan örnekleri eter anestezisi altında intrakardiyak girişimle alındı. Kan örnekleri Bucher ve Redetzki'nin enzimatik metodunun Sigma Diagnostes tarafından modifiye edilmiş şekliyle serumda çalışıldı (Abbott C-8000 otomatik analizör, Sigma Diagnostic kiti). Kan örnekleri akut alkol uygulamalarında ve subkronik uygulamada 14.günde etanolün verilmesinden 30 dakika sonra alındı. Alkol yoksunluğunun değerlendirildiği grupta ise 12 saatlik yoksunluk döneminden sonra kan örnekleri alınmıştır.

### **3.6. İstatistik**

Sonuçlar "ortalama  $\pm$  standart" hata olarak ifade edildi. SWD sayı ve sürelerinin değerlendirilmesinde, deney ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında bağımlı ve bağımsız örneklerde T testi veya Mann-Whitney U testi, tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. SONUÇLAR

### Kan Alkol Düzeyleri

Akut olarak etanol verilen gruplarda doz artışına paralel olarak kan alkol düzeyleri de artmıştır (Tablo 4.) Subkronik alkol verilen grubun,yoksunluk ve kontrol grubunun değerleri de tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 4. Kan Alkol Düzeyleri**

<b>Alkol Dozları</b>	<b>50 mg/kg</b>	<b>250 mg/kg</b>	<b>1 g/kg</b>	<b>Subkronik (1 g/kg)</b>	<b>Yoksunluk</b>	<b>Kontrol</b>
<b>Alkol Düzeyi</b>	16±3 mg/dl	27,8±3 mg/dl	156±7 mg/dl	129±11 mg/dl	0,8±0,2 mg/dl	0,5±0 mg/dl

### 4.1. Akut Alkol Dozları İle Absans Epilepsi Arasındaki Etkileşimin İncelendiği Deney Gruplarının Sonuçları

#### Kontrol Grubu

Kontrol ve deney gruplarının bazal değerleri karşılaştırıldığında SWD sayı ve sürelerinde fark gözlenmedi ( $p>0,05$ )(Şekil 4.1.a.,Şekil 4.1.b.). Kontrol grubunun bazal EEG kayıtlarında toplam SWD süresinin ve sayısının ortalama değerleri sırasıyla 125±29 sn., 25±4 olarak bulundu. Kontrol grubunda SWD süre ve sayıları serum fizyolojik enjeksiyonundan sonra sırasıyla 1. saatte 84±27 sn., 22±6; 2. saatte 54±20sn., 10±3 ve 3. saatte 36±17 sn., 8±3 bulundu. EEG kayıtlarında bazal değerlere göre de anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

#### **4.1.1. 50 mg/kg Etanolün Uygulandığı Deney Grubu:**

Bu grupta bazal 1 saat boyunca SWD süresi  $128 \pm 25$  sn. ve sayısı  $23 \pm 4$  iken etanol enjeksiyonunu takiben 1. saatte SWD süresi ve sayısı sırasıyla  $79 \pm 19$  sn.,  $15 \pm 4$ ; 2. saatte  $69 \pm 16$  sn.,  $14 \pm 4$  ve 3. saatte  $33 \pm 12$  sn.,  $6 \pm 2$  olarak bulundu.

50 mg/kg etanol enjeksiyonunu takip eden 1. 2. ve 3.saatlerdeki birer saatlik dönemlerdeki EEG kayıtlarında bazal değerlere göre diken - dalga komplekslerinde kayıtlarında hem süre hem de sayıda istatistiksel anlamlı olmayan azalma eğilimi saptandı (Şekil 4.1.a.; Şekil 4.1.b.).

50 mg/kg etanol enjeksiyonunu takiben alınan horizontal lokomotor aktivite kayıtlarında saptanan mesafe değişikliği kontroldeki ile karşılaştırıldığında bir artış olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ) (Şekil 4.1.c.).

#### **4.1.2. 250 mg/kg Etanolün Uygulandığı Deney Grubu:**

Bu grupta bazal 1 saat boyunca SWD süresi  $95 \pm 24$  sn. ve sayısı  $22 \pm 5$  iken etanol enjeksiyonunu takiben 1. saatte SWD süresi ve sayısı sırasıyla  $57 \pm 18$  sn.,  $16 \pm 4$  ; 2. saatte  $81 \pm 23$  sn.,  $16 \pm 3$  ve 3. saatte  $55 \pm 21$  sn.,  $16 \pm 5$  olarak bulundu.

Bu grupta 250 mg/kg etanol enjeksiyonunu takiben alınan 1 saatlik EEG kaydı ile bazal EEG kaydı arasında toplam SWD süresi ve sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir azalış saptanmasa da bir azalma eğilimi olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1.a.; Şekil 4.1.b.).

250 mg/kg etanol enjeksiyonunu takiben alınan lokomotor aktivite kayıtlarındaki saptanan mesafe değişikliğinde kontrole göre azalma eğilimi gözlemlendi (Şekil 4.1.c.). 50mg/kg ve 250 mg/kg alkol dozlarının uygulandığı gruplar karşılaştırıldığında ise 1.saatte istatistiksel anlamlı fark mevcuttu.

#### **4.1.3. 1 g/kg Etanolün Uygulandığı Deney Grubu:**

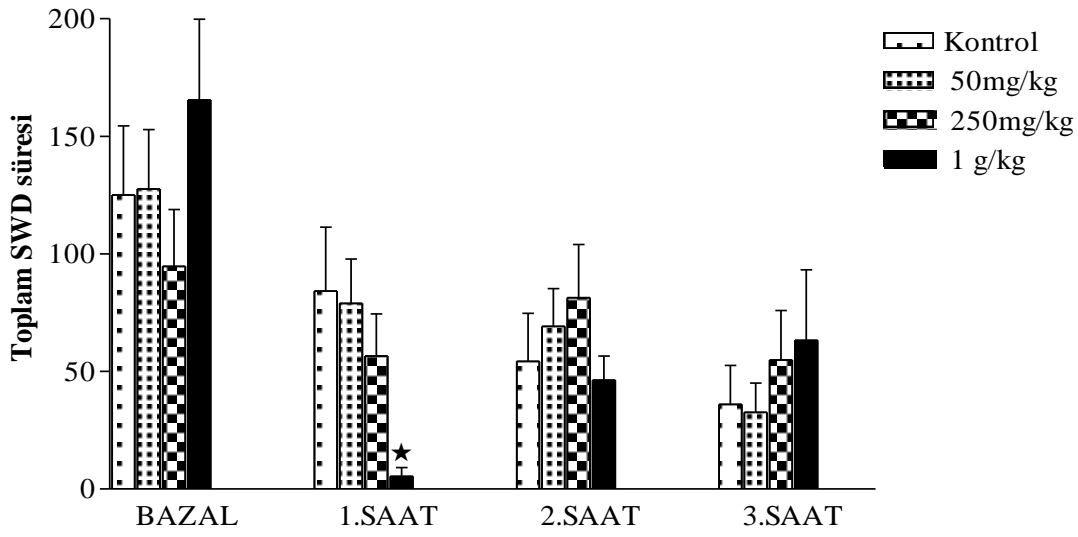
Deney grubunda 1 saatlik bazal EEG kayıtlarında toplam SWD sayı ve süresinin ortalama değerleri sırasıyla  $22\pm 5$ ,  $165\pm 34$  sn. olarak saptandı. 1 g/kg etanol verildikten sonra 1. saatteki SWD sayı ve süresi sırasıyla  $2\pm 1$ ,  $5\pm 4$  sn. olarak bulundu. 2. saatteki SWD sayı ve süresi  $9\pm 1$ ,  $46\pm 10$  sn. iken 3. saatte  $10\pm 3$ ,  $63\pm 30$  sn. dir.

Deney grubunun SWD sayı ve süresinin ortalama değerleri hem kendi bazal değeri hem de kontrol grubunun bazal değeriyle karşılaştırıldığında 1. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir azalış saptandı ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.1.a.; Şekil 4.1.b.).

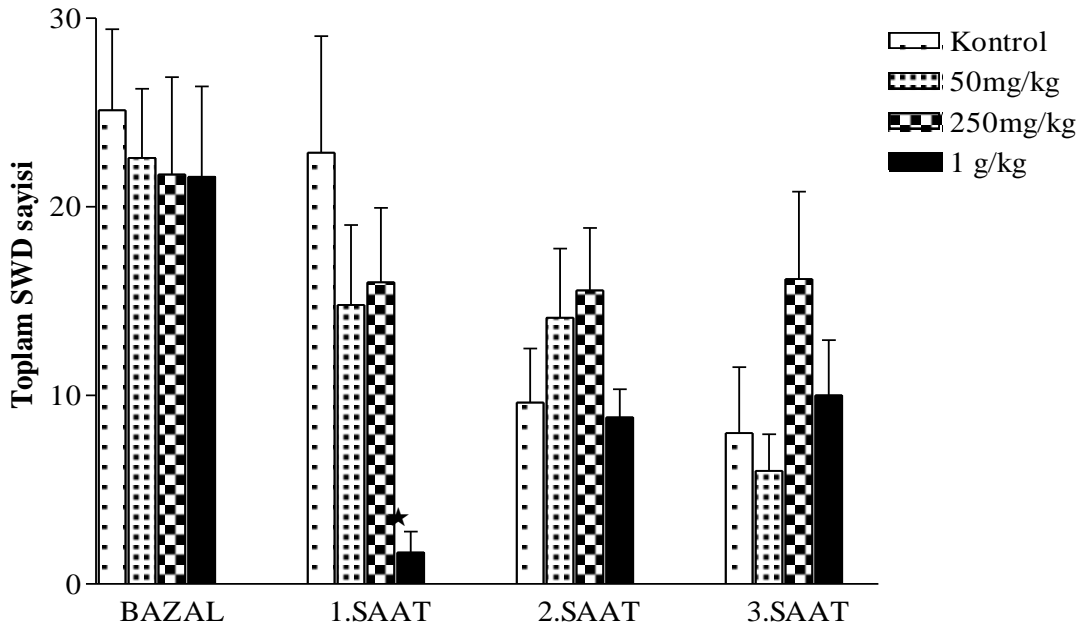
1 g/kg etanol enjeksiyonunu takiben alınan lokomotor aktivitedeki veriler değerlendirildiğinde kontrol değerlerine göre istatistiksel olmayan bir azalma eğilimi saptandı. 50 mg/kg'da gözlenen lokomotor aktivite mesafe değişikliği ile bu grup arasında da fark mevcuttu ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.1.c.).

Akut alkol dozları (50 mg/kg, 250 mg/kg, 1 g/kg) ile absans epilepsi arasındaki etkileşimin incelendiği deney gruplarındaki SWD sayı ve süresi değerlendirildiğinde; etanol enjeksiyonunun hem SWD sayısını hem de SWD süresini doz bağımlı olarak azalttığı gözlemlendi. SWD sayı ve süresindeki azalma en yüksek doz olan 1 g/kg etanol enjeksiyonunda en belirgin olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,01$ ) bir fark saptandı (Şekil 4.1.a.; Şekil 4.1.b.).

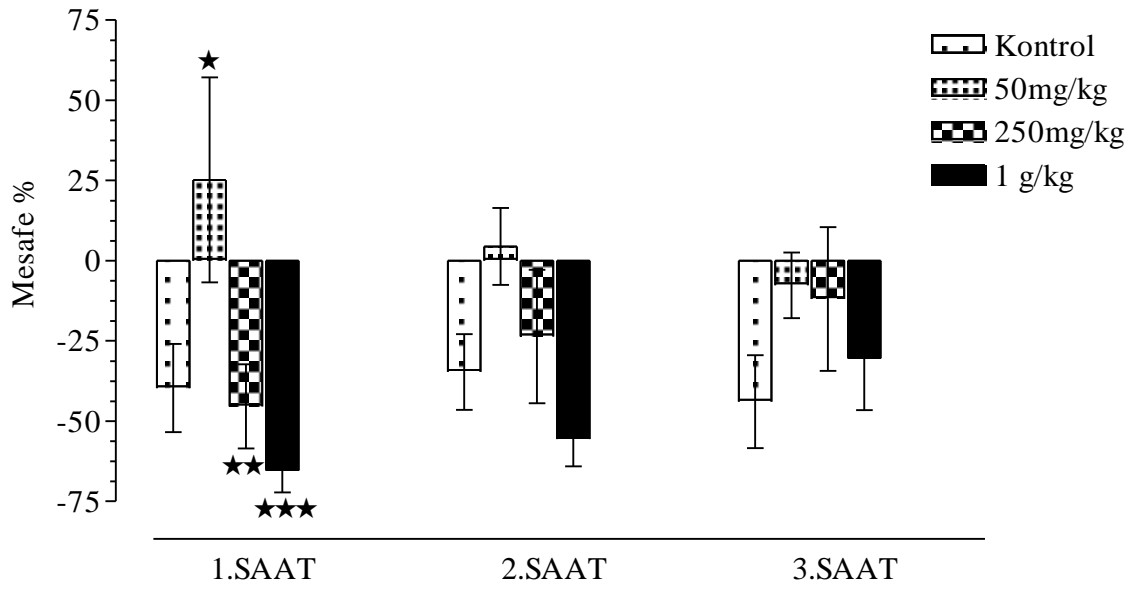




**Sekil 4.1.a.** 50 mg/kg, 250mg/kg ve 1g/kg dozlarında akut alkol uygulamalarını takiben toplam SWD süreleri ve bazal SWD süreleriyle karşılaştırılması. \* $p < 0.01$  Bazale göre 1. saatte, \* $p < 0.05$  Kontrol grubunun bazal değerine göre.



**Sekil 4.1.b.** 50 mg/kg, 250mg/kg ve 1g/kg dozlarında akut alkol uygulamalarını takiben toplam SWD sayıları ve bazal SWD sayıları ile karşılaştırılması. \* $p < 0.01$  Bazale göre 1. saatte, \* $p < 0.05$  Kontrol grubunun bazal değerine göre.



**Sekil 4.1.c.** Alkol ve serum fizyolojik enjeksiyonlarını takiben lokomotor aktivite değişiklikleri. \* $p < 0.05$ , kontrol ve 50mg/kg karşılaştırıldığında. \*\* $p < 0.05$ , 50 mg/kg ve 250 mg/kg karşılaştırıldığında. \*\*\* $p < 0.05$ , 50 mg/kg ve 1g/kg karşılaştırıldığında.

## 4.2. Subkronik Alkol İle Absans Epilepsi Arasındaki Etkileşimin İncelendiği Deney Grubunun Sonuçları:

İki hafta boyunca subkronik alkol uyguladığımızı takiben 14. günde 1 g/kg etanolün enjeksiyonu SF verilen gruba göre SWD sayısı ve sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturdu ( $p<0.02$ ) (Şekil 4.2.1.; 4.2.2.). SWD süresinde azalma 2. saatte de devam etti ( $p<0.02$ ).

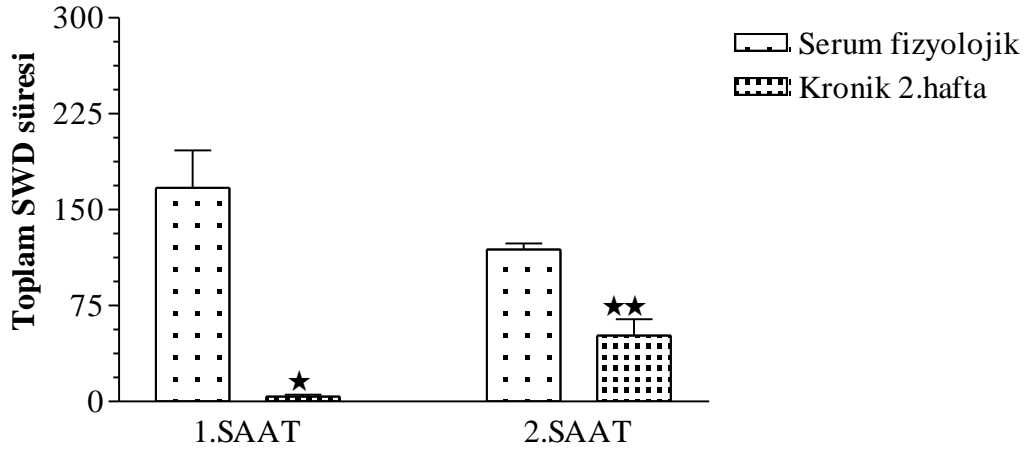
Deney grubunda alkol enjeksiyonu sonrasındaki 1 saatlik dönemdeki SWD süresi  $4\pm1,2$  sn. ve sayısı  $1\pm0$  iken 2. saatte sırasıyla  $51\pm17$  sn.,  $9\pm2$  olarak bulundu. Kontrol grubunda SF enjeksiyonundan sonra 1. saatte SWD süre ve sayısı  $167\pm29$  sn.,  $27\pm0$  ; 2. saatte  $119\pm4,9$  sn.,  $20\pm2$  idi.

Lokomotor aktivite kayıtlarında ise , bazal değerlere bir azalma eğilimi saptandı ( $p<0,05$ ) (Sekil 4.2.3.).

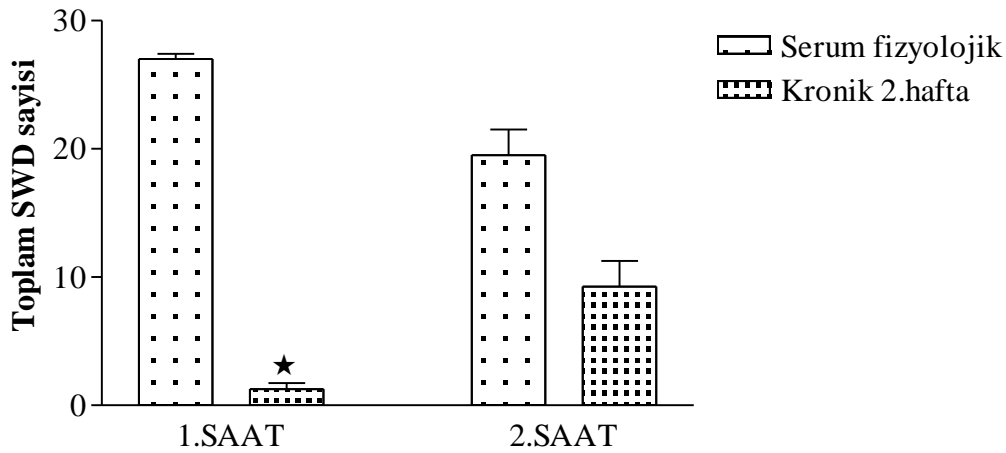
Subkronik alkolün iki hafta uyguladığımızı takiben 12 saatlik bir yoksunluk sonrası alınan 1 saatlik EEG kaydı ile bu hayvanların bazal değerleri karşılaştırıldığında ise hem SWD sayısında hem de süresinde istatistiksel anlamlı artışlar saptandı ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.2.4.).

Subkronik alkol grubundaki bazal 1 saatlik SWD süresi  $90\pm18$ sn. ve sayısı  $16\pm2$  dır. 12 saatlik yoksunluktan sonra alınan 1. saatteki kayıta sırasıyla SWD süre ve sayısı  $106\pm43$  sn. ve  $32\pm4$  olarak bulunmuştur.

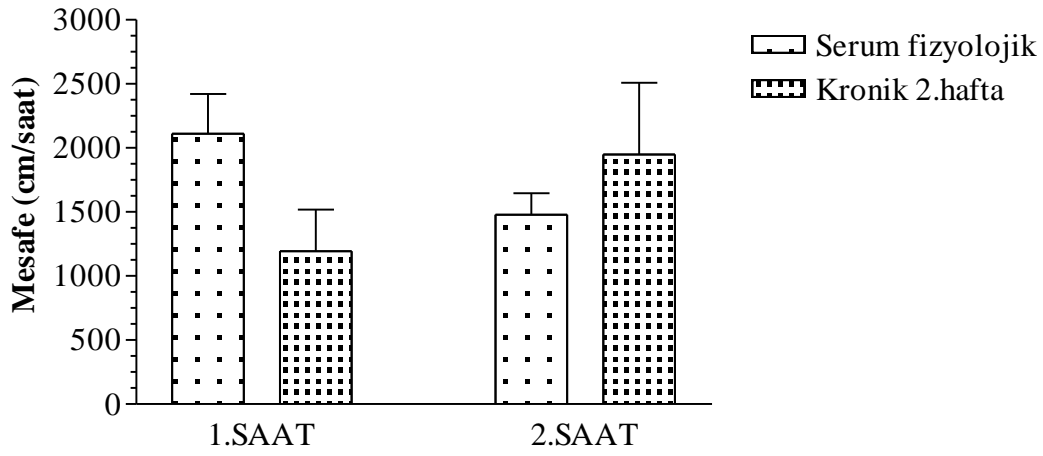
Yoksunluk dönemindeki lokomotor aktivite kaydı değerlendirildiğinde ise bazal değerlere göre lokomotor aktivitede istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ( $p<0,05$ ) (Sekil 4.2.5.).



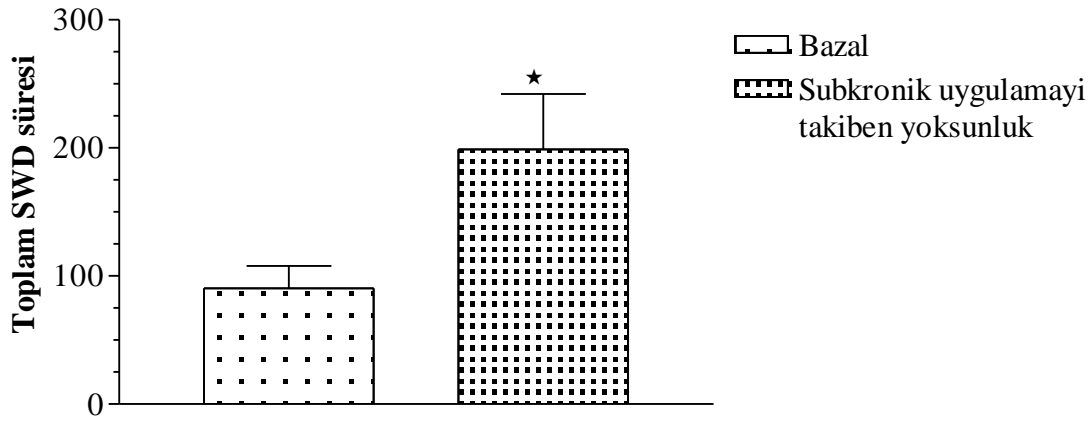
**Sekil 4.2.1.** iki hafta boyunca subkronik alkol uygulanimini takiben 1g/kg alkol ya da serum fizyolojik enjeksiyonlarinin SWD süresi üzerine etkisi \*p<0.02,\*\*p<0.02 serum fizyolojik grubuna göre



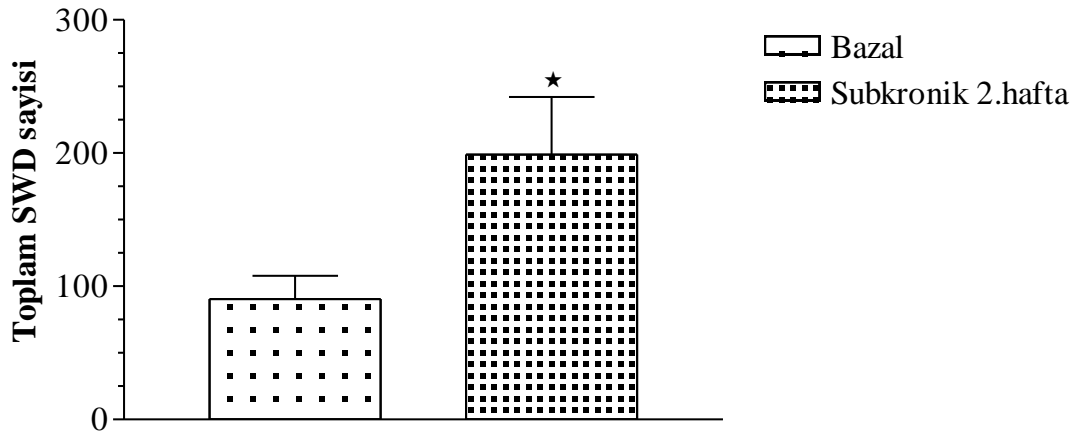
**Sekil 4.2.2.** iki hafta boyunca subkronik alkol uygulanimini takiben 1g/kg alkol ya da serum fizyolojik enjeksiyonlarinin SWD sayisi üzerine etkisi \*p<0.02, serum fizyolojik grubuna göre



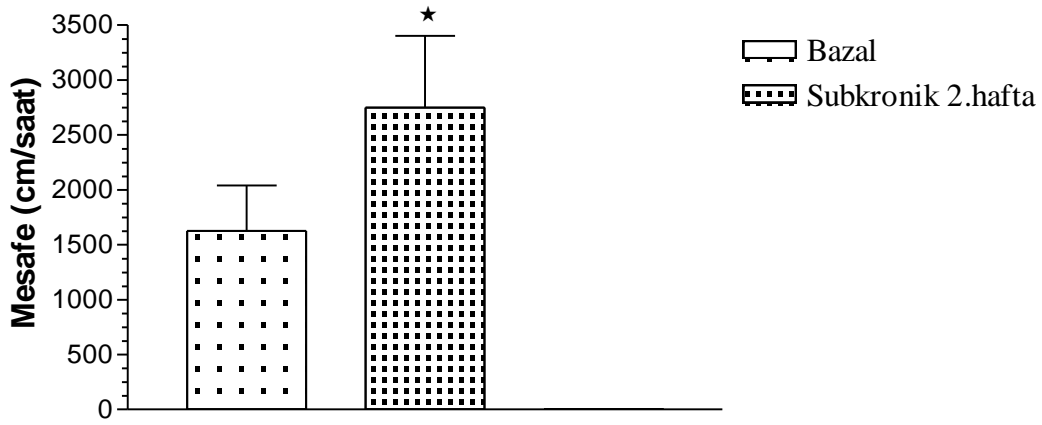
**Sekil 4.2.3.** İki hafta boyunca subkronik alkol uygulanimini takiben 1 g/kg alkol ya da serum fizyolojik enjeksiyonlari sonrasi lokomotor aktivite



**Sekil 4.2.4.** Subkronik alkolün iki hafta uygulanimini takiben 12 saatlik yoksunluk sonrası ölçülen 1 saatlik toplam SWD süresinin, bazal SWD süresi ile karsilastirilmesi.\*  $p < 0.02$



**Sekil 4.2.5.** Subkronik alkolün iki hafta uygulanimini takiben 12 saatlik yoksunluk sonrası ölçülen 1 saatlik toplam SWD sayisinin, bazal SWD sayisi ile karsilastirilmesi.\*  $p < 0.01$



**Sekil 4.2.6.** Subkronik alkol ugulanimini takiben 12 saatlik yoksunluk sonrasi lokomotor aktivite \* $p < 0.02$

## 5. TARTIŞMA

### Akut Alkolün Absans Epilepsi Üzerine Etkisi

Sonuçlarımız, alkolün sistemik uygulananın absans epilepsi nöbetlerinin oluşumu üzerine antagonistik etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Akut alkol uygulananından sonra, SWD'lerin sayı ve süreleri doza bağımlı bir biçimde azalmıştır. Bu azalma en yüksek doz olan 1 g/kg'da en fazladır.

EEG kayıtlarıyla eş zamanlı olarak alınan lokomotor aktivite sonuçları düşük dozda etanolün davranışsal stimülasyon, yüksek dozların ise davranışsal depresyon oluşturduğunu göstermektedir.

Bu sonuçlar konvulsif tip epilepsilerdeki sonuçlarla uyum halindedir. Yapılan pek çok çalışma elektriksel ve kimyasal olarak oluşturulan çeşitli nöbetlerde alkolün antikonvulsan etkilerini ortaya koymaktadır. Akut alkolün antikonvulsan etkileri NMDA ve kainik asitle indüklenmiş konvulsiyonlar, kafein, pikrotoksin, biküküllin ve PTZ gibi çeşitli kimyasallarla oluşturulmuş nöbet modellerinde bildirilmiştir (McQuarrie and Fingl, 1958; Workman et al. 1958; Liljequist and Engel, 1982; Rastogi and Ticku, 1986; Kulkarni et al. 1990; Sharma et al. 1991; Thorat and Kulkarni, 1990; Kleinrok et al. 1993; Kokka et al. 1993; Zhuk et al. 2001; Fischer, 2004). Akut etanol uygulananı elektriksel olarak uyarılmış hipokampal afterdeşarjları azaltmaktadır (Fischer, 2004). Alkolün antikonvulsan etkileri amigdala ve/veya hipokampal kindling modellerinde de gösterilmiştir (Freeman, 1978; Pinel et al. 1985; Mello et al. 1990; Kim et al. 1994, 1995; Fischer, 2004).

Son deneysel çalışmalar etanolün nörotransmitter reseptörleri ve voltaj kapılı iyon kanalları gibi çeşitli fonksiyonel proteinlere seçici etkileri olduğunu göstermektedir (Crews et al. 1996; Lovinger, 1997; Faingold et al. 1998). Bunlar arasında, NMDA ve GABAA reseptörleri alkolün etki yerleri arasında başta gelmektedir (Peoples and Weight, 1999; Dahhcour and De Witte, 2000; Fischer, 2004). Akut olarak etanol uygulananı in vivo ve in vitro olarak SSS'de NMDA reseptörlerinin güçlü bir inhibitörüdür (Çelik et al. 2004). Etanolün çeşitli nöronal preparatlarda NMDA reseptörlerini inhibe ettiği ve diğer taraftan GABAA reseptörlerini kolaylaştırdığı ifade edilmiştir (Fischer, 2004). Hipokampus, striatum, duysal ve lokus seroleus nöronlarında NMDA reseptör aracılı etkiler ve kanalların açık kalma süreleri etanol ile azalmıştır ve etanolün pek çok etkisi NMDA antagonistleri tarafından taklit



edilir (Lovinger et al. 1990; White et al. 1990; Weight et al. 1991; Engberg and Hajós, 1992; Danyasz et al. 1992; Chandler et al. 1993; Nie et al. 1993; Fröhlich et al. 1994; Faingold et al. 1998).

NMDA reseptörleri inhibe olduklarında nöronlarda  $Ca^{+2}$  iç akışında azalma oluşur ve azalmış  $Ca^{+2}$  iletkenliği nöbet aktivitesinin önlenmesinden sorumlu gözükmektedir (Messing et al. 1986).

Nonkonvulsif jeneralize absans epilepside, glutamaterjik sistemin rol oynadığı bilinmektedir. SWD'lerin oluşumunda glutamat reseptörlerinin rolü bulunmaktadır. Glutamatın NMDA reseptörünün antagonistlerinin uygulanması absans epilepside epileptik aktiviteyi azaltmaktadır. NMDA antagonistleri APH (2 amino 7 fosfonoheptanoic acid) ve MK-801'in uygulanması nonkonvulsif absans epilepsideki epileptik aktiviteyi azaltmıştır (Peeters et al. 1989a, Peeters et al. 1990, Coenen et al. 1992). APH, SWD sayısını azaltırken, NMDA aktivasyonu epileptik aktiviteyi arttırmaktadır.

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde çalışmamızda saptadığımız akut alkolün absans epileptik nöbetleri baskılamadaki etkisinin NMDA reseptörleri üzerinden olabileceği ileri sürülebilir.

Akut olarak alkole maruz kalma GABA ile ilişkili inhibisyonlara da katılmaktadır. Bu durum, spesifik beyin bölgeleri ve hücre tipleri için söz konusudur (Celentano et al. 1988; Givens and Breese, 1990; Proctor et al. 1992; Reynolds et al. 1992; Aguayo et al. 1994; Frye et al. 1994; Soldo et al. 1994; Sapp and Yeh, 1998; Kumar et al. 2004). Etanolün hem hipokampus hem de amigdalada GABAerjik sinaptik transmisyonu değiştirdiği gösterilmiştir (Weiner et al. 1994, Roberto et al. 2003; Kumar et al. 2004).

Absans tipi epilepsilerde; inhibitör GABAerjik sistem aktivitesinin arttığı ve talamik retiküler çekirdeklerde özellikle T-tipi  $Ca^{+2}$  kanalları aracılığıyla osilasyonların başlayarak kortekse yayıldığı ancak bu olayın talamik nöronlardaki GABAB aracılı geç IPSP tarafından tetiklendiği ve retiküler talamik çekirdeklerde lokalize olan GABAA reseptörlerinin aktivasyonunun ise reküren inhibisyona aracılık ettiği kabul edilmektedir (Futatsugi and Riviello, 1998; Van Luijtelaar et al. 1995).

Talamik nöronlar üzerindeki GABAA reseptörlerinin aktivasyonu kısa süreli klorid bağımlı IPSP'lere (inhibitör post sinaptik potansiyel) neden olurken, GABAB reseptörlerinin aktivasyonu ise G proteini aracılı uzun süreli,  $K^{+}$ 'a bağlı IPSP'ler oluşturur. GABAB aracılı

geç IPSP'lerin,  $Ca^{+2}$  bağımlı düşük eşikli diken dalgalarını oluşturduğu görülmüştür. GABAerjik aktiviteyi arttıran ajanların retiküler talamik nükleusta postsinaptik GABAerjik inhibisyonu arttırmalarının bir sonucu olarak, osilasyonlar artar ve absans nöbetleri şiddetlenir (Futatsugi and Riviello, 1998, Li et al. 2005). Ancak, GABAerjik aktivite artışı yanı sıra, glutamaterjik sistemin inhibisyonu ve beraberinde  $Ca^{+2}$  kanal geçirgenliğindeki değişiklikler GABAerjik sistem üzerinden giden mekanizmaları durdurabilir.

Açıka kabul edilen noktalardan bir tanesi eksitator glutamaterjik sistem ile inhibitör GABAerjik aktivite arasındaki dengenin nöbet oluşumundaki önemidir (Ateş et al. 1994).

Benzer şekilde, tam GABA agonisti gibi davranan BZD'ler ile de GABA sistemi kolaylaşmakta fakat BZD'ler güçlü antiabsans ilaçlar olarak etki göstermektedirler. BZD'ler esas etkilerini GABA reseptörlerinden GABAA reseptörlerinin afinitesini arttırarak yapmaktadırlar. BZD agonisti olan ZK91296 klasik BZD agonisti diazepamden daha spesifik antiabsans etkilere sahiptir (Coenen and Van luijtelaar, 1989; Coenen et al. 1992). BZD'ler de alkol gibi anksiyolitik, sedatif, hipnotik etkilere sahiptirler (Smith, 2001). Alkol ve BZD'ler pek çok fizyolojik ve patolojik durumda benzer etkilere sahiptirler (Smaga, 2003). Çalışmamızda bu iki ilaç grubunun absans epilepsi üzerinde de birbirine benzeyen etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca absans epilepsi varlığında da bu iki ilaç grubunun birbirini taklit ettiğini göstermektedir.

Diğer taraftan, hem insan hem de genetik hayvan modelleri çalışmaları absans epilepsinin vijilans düzeyi ile değişebildiğini göstermektedir. WAG/Rij ırkı sıçanlarda yapılan çalışmalar spontan davranışı ve uyanıklılığı arttıran ilaçların SWD görünümünü deprese ettiğini ortaya koymaktadır (Coenen et al. 1992, Ateş et al. 1992, İlbay et al. 2001). Keza vizüel stimülasyonun SWD oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Coenen et al. 1991). Etanolün akut uygulamalarının elektrofizyolojik ve davranışsal değişiklikleri EAA transmisyon değişiklikleri aracılığıyla oluşmaktadır ve bu değişiklikler akut alkolün stimulan etkilerine katkıda bulunabilmektedir (Faingold et al. 1998). (Lovinger et al. 1990; White et al. 1990; Weight et al. 1991; Engberg and Hajós, 1992; Danysz et al. 1992; Chandler et al. 1993; Nie et al. 1993; Fröhlich et al. 1994; Faingold et al. 1998).

Etanolün düşük dozlarının davranışsal stimülasyon, anksiyolitik ve öforik, yüksek dozlarının ise depresyon, sedasyon ve kognitif işlevdeki bozukluk oluşturucu etkileri rapor edilmiştir (Fadda and Rossetti, 1998; Fischer, 2004).

Çalışmamızda saptadığımız düşük doz alkol uygulanımında gözlenen SWD baskılanmasına, alkolün eksite edici etkileri de katkıda bulunabilir. Bu bulgu spontan davranışı değiştiren ilaçların SWD oluşumunu değiştirdiğini gösteren çeşitli farmakolojik çalışmalarla desteklenmektedir. Farmakolojik çalışmalar spontan davranışı arttıran ilaçların SWD oluşumunu deprese edebileceğini göstermektedir (Coenen et al. 1992, Ateş et al. 1992; Ilbay et al. 2001). Ayrıca, lokomotor aktivitede düşük dozda saptadığımız artış alkolün düşük dozlarının eksitasyon yaptığı görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, gerek düşük doz alkolün oluşturduğu davranışsal stimülasyonun, gerekse yüksek doz alkolün ossilator aktivite üzerine olan genel depresan etkilerinin antiepileptik aktivite yarattığı ileri sürülebilir.

### **Subkronik Alkolün Absans Epilepsi Üzerine Etkisi**

WAG/Rij sıçanlarda 13 gün boyunca subkronik alkol uygulanımı sonrasında yapılan 14. gündeki alkol enjeksiyonu SWD'lerin hem sayısını hem de süresini azaltmıştır. Eşlik eden davranış şekli horizontal lokomotor aktivitenin azalmasıdır. Subkronik alkol uygulamasını takiben 12 saatlik yoksunluk periyodundan sonra alınan kayıtlarda ise nöbetlerin sayı ve süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış söz konusudur. Locomotor aktivitede de anlamlı bir artış saptanmıştır.

Etanolün akut etkileri NMDA reseptörlerinin sayısını ve duyarlılığını azaltarak glutamaterjik nörotransmisyonu bozmaktadır. NMDA reseptörlerinin uzun süreli inhibisyonları ise upregülasyona yol açar (Faingold et al.1998). Alkol alımı durduğunda, up regülasyona EAA'ların salınımındaki artış da eşlik eder. Etanolün yoksunluğunda özellikle, ekstrasellüler glutamat artar (Rossetti and Carboni, 1995; De Witte et al. 2003).

Bu bilgiler ışığında değerlendirme yapıldığında 13 gün boyunca alkol uygulanımını takip eden yoksunluk döneminde gözlenen epileptik aktivite artışından glutamaterjik sistem sorumlu tutulabilir. NMDA reseptörlerinin up regülasyonu veya glutamat artışı absans epilepsiyi artırıyor olabilir. Daha önce bahsedildiği gibi glutamaterjik sistemin aktivasyonu absans epilepsi nöbetlerini şiddetlendirmektedir. Sıçanların davranış özellikleri dikkate alındığında görülen davranıştaki eksitasyon da eksitator sistemlerin harekete geçişi

yönündedir. Oniki saatlik bir yoksunluktan sonra uygulanan alkol ise hem epileptik aktiviteyi hem de davranışı baskılamıştır. Bu durum SSS'nin ve muhtemelen de eksitator glutamaterjik sistemin tekrar alkolün baskılayıcı etkisi altına girdiğini göstermektedir.

Alkol ile çapraz tolerans ve bağımlılık geliştirme özelliği olan BZD'lerin de uzun süreli verildiğinde bazal aktivitedeki SWD'lerin sayı ve sürelerini arttırdığı bildirilmiştir (Brailowsky and Garcia, 1999).

Kronik etanol uygulaması, alt birimlerinin aktivitesinde değişiklikler oluşturarak GABA reseptör fonksiyonunu azaltmaktadır (Kumar et al. 2003). Yoksunluk döneminde de benzer şekilde GABA seviyelerinde azalmalar mevcuttur (De Witte et al. 2003). Ancak GABA reseptör aracılıklı cevaplardaki azalış, etanole tolerans ve bağımlılık gelişmesi ile ilişkilendirilmekte, anksiyete semptomuna aracılık ettiği bildirilmektedir (Morrow et al. 1988, Sanna et al. 1993; Kumar et al. 2003). Alkolizm ve yoksunluk temelinde nöbetin ortaya çıkması glutamat aracılı mekanizmaların etkin olduğunu düşündürmektedir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, Wag/Rij ırkı sıçanlarda akut ve subkronik etanol verilmesinin absans epilepsinin bu genetik modelinde nöbet oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir.

Yapılan muhtelif çalışmalardan sağlanan bilgiler akut alkol ve kronik alkolün glutamaterjik sistem üzerindeki baskılayıcı rolünü vurgulamaktadır. Glutamaterjik sistem üzerinden etki eden maddeler hem konvulsif hem de nonkonvulsif epilepsiler üzerinde benzer etkilere sahiptirler. Absans epilepside konvulsif epilepsidekine benzer şekilde etki görmemiz alkolün absans epilepsi üzerindeki etkilerinin glutamaterjik sistem üzerinden olabileceğini düşündürmektedir. GABAerjik sistem üzerinden etki söz konusu ise konvulsif epilepsideki farmakolojik profilinde tersi sonuçların elde edilmesi daha muhtemeldir. GABAerjik maddelerin çoğu konvulsif ve nonkonvulsif epilepsilerde ters yönde etkilere sahiptirler (Coenen et al. 1992). Laboratuvarımızda alkol, NMDA ve absans epilepsi arasındaki ilişkileri araştırmaya yönelik yeni çalışmalar planlanmaktadır.

Bununla birlikte bulgularımız subkronik alkol uygulamasını takiben yoksunluk dönemlerinde nöbetlerdeki şiddetlenmeyi göstermesi bakımından da önem taşımaktadır. Absans epilepsili hastalarda kronik alkol alımını takiben nöbet riskinde artış olabilir. Bu artıştan, kronik etanol uygulamasının oluşturduğu adaptif değişiklikler sorumlu tutulabilir ve bu adaptif değişiklikler absans epilepsideki önemi açısından değerlendirildiğinde daha ayrıntılı histolojik, elektrofizyolojik ve biyokimyasal çalışmalar gerektirmektedir. Farmakolojik tedavi yaklaşımında ise çeşitli ilaçlara olan duyarlılığı arttırması ya da azaltması açısından bu adaptif değişiklikler göz önünde bulundurulmalı ve ilaç etkileşimleri daha iyi aydınlatılmalıdır.

Öte yandan, çalışmamızda alkolün oluşturduğu davranışsal değişiklikler de saptanmıştır. Bu da, alkolün bilinç düzeyi değişikliği (vijilans) üzerinden absans epileptik nöbetlerin oluşumuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

- AGUAYO, L.G., PANCETTI, F.C., KLEIN, R.L., HARRIS, R.A., (1994). Differential effects of GABAergic ligands in mouse and rat hippocampal neurons. *Brain Res.* 647: 97-105.
- ALLAN, A.M., HARRIS, R.A., (1987). Acute and chronic ethanol treatments alter GABA receptor-operated chloride channels. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 27: 665-670.
- ATEŞ, N., VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., COENEN, A.M.L., ZİYLAN, Y.Z. (1994). *Tıp Fakültesi Mecmuası.* 57:1. 82-87.
- ATEŞ, N., VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., DRINKENBURG, W.H.I.M et al. (1992). Effects of loreclezole on epileptic activity and on EEG and behaviour in rats with absence seizures. *Epilepsy Res.* 13: 43-8.
- AVOLI, M., (1995). Feline generalized penicilin epilepsy. *Ital. J. Neurol. Sci.* 16:79-82.
- BORA, İ., (2002). Epilepsi. *Klinik Nöroloji*, Ed.: E. Oğul. Bursa; Nobel & Güneş Kitabevleri. s.: 131-133.
- BRAILOWSKY, S., GARCIA, O., (1999). Ethanol, GABA and Epilepsy. *Archives of Medical Research.* 30: 3-9.
- BHAVE, S.V., SNELL, L.D., TABAKOFF, B., HOFFMAN, P.L., (1996). Mechanism of ethanol inhibition of NMDA receptor function in primary cultures of cerebral cortical cells. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 20: 934-941.
- BUCK, K.J., HARRIS, R.A., (1990). Benzodiazepine agonist and inverse agonist actions on "GABA<sub>A</sub> receptor-operated chloride channels: II. chronic effects of ethanol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 253: 713-719.
- CAGETTI, E., LIANG, J., SPIGELMAN, I., OLSEN, R.W., (2003). Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABA<sub>A</sub> receptors. *Mol. Pharmacol.* 63: 53-64.
- CELENTANO, J.J., GIBBS, T.T., FARB, D.H., (1988). Ethanol potentiates GABA and glycine-induced chloride currents in chick spinal cord neurons. *Brain Res.* 455: 377-380.
- CHANDLER, L.J., SUMNERS, C., CREWS, F.T., (1993). Ethanol inhibits NMDA receptors mediated excitotoxicity in rat primary neuronal cultures. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 17: 54-60
- CLINESCHMIDT, B.V., MARTIN, G.E., BUNTING, P.R., (1982). Anticonvulsant activity of (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5.10 imine (MK-801), a substance with potent anticonvulsant, central sympathomimetic, and apparent anxiolytic properties. *Drug Dev. Res.* 2: 123-134.
- COENEN, A.M.L., DRINKENBURG, W.H.I.M., INOUE, M., VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., (1992). Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Research.* 12: 75-86.

- COENEN, A.M.L., DRINKENBURG, W.H.I.M., PEETERS, B.W., VOSSEN, J.M., VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M. (1991). Absence epilepsy and the level of vigilance in rats of the WAG/Rij strain. *Neurosci Biobehav Rev.* 15: 259-63.
- COENEN, A.M.L., VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., (1989). Effects of diazepam and two carbolines on epileptic activity and on EEG and behaviour in rats with absence seizures. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 32: 27-35
- COENEN, A.M.L., VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., (2003). Genetic animal models for absence epilepsy: a review WAG/Rij strain of rats. *Behaviour Genetics.* 33(6): 635-655.
- COLLINGRIDGE, G.L., LESTER, R.A.J., (1989). Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacol Rev.* 40:143-210.
- CORSI, M., FINA, P., TRIST, D.G., (1996). Co-agonism in drug receptor interaction: illustrated by the NMDA receptors. *Trends Pharmac. Sci.* 17: 220-222.
- CREWS, F.T., MORROW, A.L., CRISWELL, H., BREESE, G., (1996). Effects of ethanol on ion channels. *Int Rev Neurobiol.* 39:283-367.
- CRISWELL, H.E., SIMSON, P.E., JOHNSON, K.B., BREESE, G.R., (1993). Chronic ethanol decreases the a $\alpha$ gabeylity of GABA to inhibit ethanol-sensitive neurons in the medial septum. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 17: 477.
- ÇELİK, T., KAYIR, H., CEYHAN, M., DEMİRTAŞ, S., ÇOŞAR, A., UZBAY, I.T., (2004). *Brain Research Bulletin* . 64: 243-249.
- DAHCHOUR, A., DE WITTE, P., (1996). Glutamate increases in the nucleus accumbens dialysate during ethanol withdrawal. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 20: 6A.
- DANOBER, L., DERANSART, C., DEPAULIS, A., VERGNES, M., MARESCAUX, C., (1998). Physiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Progress in Neurobiology.* 55: 27-57.
- DANYSZ, W., DYR, W., JANKOWSKA, E., GLAZEWSKI, S., KOSTOWSKI, W., (1992). The development of NMDA receptors in acute and chronic effects of ethanol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 16:499-504.
- DAVIS, K.M., WU, J.Y., (2001). Role of Glutamatergic and GABAergic systems in Alcoholism. *J. Biomed. Sci.* 8: 7-19.
- DE WITTE, P., PINTO, E., ANSSEAU, M., VERBANCK, P., (2003). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 27: 189-197.
- DREIFUSS, F.E., (1990). The epilepsies: clinical implications of the international classification. *Epilepsia.* 31(3): 3-10.
- DRINKENBURG, W.H.I.M., COENEN, A.M.L., VOSSEN, J.M.H., VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., (1991). Spike-wave discharges and sleep-wakes states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 9: 218-224.

- ENGBERG, G., HAJO'S, M., (1992). Ethanol attenuates the response of locus coeruleus neurons to excitatory amino acid agonists in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac.* 345: 222-226.
- EŞEL, E., (2005). Alkol yoksunluğunun nörobiyolojisi: Ödül ve strese cevap sistemlerindeki değişiklikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*.15: 31-44.
- FADDA, F., ROSSETTI, Z.L., (1998). Chronic ethanol consumption from neuroadaptation to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*. 56: 385-431.
- FAINGOLD, G.L., N'GOUEMO, P., RIAZ, A., (1998). Ethanol and neurotransmitter interactions from molecular to integrative effects. *Progress in Neurobiology* 55: 509-535.
- FISCHER, R.S., (1989). Animal models of epilepsies. *Brain Res. Rev.* 14: 245-278.
- FISCHER, W., (2004). Influence of ethanol on the threshold for electroshock-induced seizures and electrically evoked hippocampal afterdischarges. *J. Neural Transm.*
- FREEDLAND, E.S., McMICKEN, D.B., (1993). Alcohol-related seizures. Part I. Pathophysiology, differential diagnosis and evolution. *J. Emerg. Med.* 11: 463-473.
- FREEMAN, F.G., (1978). Effects of alcohol on kindled seizure thresholds in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 8: 641-644.
- FRÖHLICH, R., PATZELT, C., ILLES, P., (1994). Inhibition by ethanol of excitatory amino acid receptors at rat locus coeruleus neurons. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac.* 350: 626-631.
- FRYE, G.D., CHAPIN, R.E., VOGEL, R.A., MAILMAN, R.B., KILTS, C.D., MUELLER, R.A., BREESE, G.R., (1981). Effects of acute and chronic 1,3-butanediol treatment on central nervous system function: a comparison with ethanol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 216: 306-314.
- FRYE, G.D., FINCHER, A.S., GROVER, C.A., GRIFFITH, W.H., (1994). Interaction of ethanol and allosteric modulators with GABA<sub>A</sub> activated currents in adult medial septum/diagonal band neurons. *Brain Res.* 635: 283-292.
- FRYE, G.D., FINCHER, A.S., LORENZETTI, M., TRZECIAKOWSKI, J., GRIFFITH, W.H., (1990). Comparison of contractile responses of the guinea pig ileum longitudinal muscle to ethanol and GABA<sub>A</sub> agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 252: 474-481.
- FRYE, G.D., MATHEW, J., TRZECIAKOWSKI, J., (1993). Effect of ethanol dependence on GABA<sub>A</sub> antagonist-induced seizures and agonist-stimulated chloride uptake. *Alcohol.* 8: 453-459.
- FUTATSUGI, Y., RIVIELLO, J.J.J., (1998). Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain Dev.* 2: 75-79.
- GANONG, W.F., (1999). *Tıbbi Fizyoloji*. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 19. Baskı, Barış Kitabevi. s.: 99.
- GILROY, J., (2002). *Temel Nöroloji*. Ed.: R. Karabudak. 3. Baskı. Güneş Yayınevi. s.: 85-121.
- GIVENS, B.S., BREESE, G.R., (1990). Site-specific enhancement of  $\gamma$ -aminobutyric acid-mediated inhibition of neural activity by ethanol in the rat medial septum. *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 254: 528-538.



- GIVENS, B.S., McMAHON, K., (1995). Ethanol suppresses the induction of long-term potentiation in vivo. *Brain Res.* 688: 27-33.
- GIVENS, B.S., McMAHON, K., (1997). Effects of ethanol on nonspatial working memory and attention in rats. *Behav. Neurosci.* 111: 275-282.
- GONZALEZ, L., CZACHURA, J.F., (1989). Reduced behavioral responses to intranigral muscimol following chronic ethanol. *Physiol. Behav.* 46: 473-477.
- GORDON, E., DEVINSKY, O., (2001). Alcohol and marijuana. Effects of epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia.* 42(10): 1266-1272.
- GROSS, H., KALLENBACH, E., (1963). Benzodiazepine derivates in the treatment of epilepsy. *Helvetica Med. Acta.* 30: 660-661.
- GUERRO-FIGUERO, R., RYE, M.M., GALLANT, D.M., BISHOP, M.P., (1970). Electrographic and behavioral effects of diazepam during alcohol withdrawal stage in cats. *Neuropharmacology.* 9:143-150.
- GUYTON, A.C., HALL, J.E., (2001). *Tıbbi Fizyoloji*. Ed.: H. Çavuşoğlu. 10.Baskı. İstanbul. s.: 693-694.
- HARMS, J.F., WOODWARD, J.J., (1995). Efflux of excitatory amino acids in the rat hippocampus during withdrawal from chronic ethanol as measured by in vivo microdialysis. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 19S: 5A.
- HAUSER, W.A., NG, S.K.C., BRUST, J.C.M., (1988). Alcohol, seizures and epilepsy. *Epilepsia.* 29 (suppl. 2): 66-78.
- HERRON, C.E., LESTER, R.A.J., COAN, E.J., COLLINGRIDGE, G.L., (1986). Frequency-dependent involvement of NMDA receptors in hippocampus: a novel synaptic mechanism. *Nature.* 332: 265-268.
- HOPPENER, R.J., KUYER, A., VAN DER LUGHT, P., (1983). Epilepsy and alcohol: the influence of social alcohol intake on seizures and treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 24: 459-471.
- IORIO, K.R., REINLIB, L., TABAKOFF, B., HOFFMAN, P.L., (1992). Chronic exposure of cerebellar granule cells to ethanol results in increased N-methyl-D-aspartate receptor function. *Molec. Pharmac.* 41: 1142-1148.
- İLBAY, G., ŞAHİN, D., KARSON, A., ATEŞ, N., (2001). Effects of adenosine administration on spike-wave discharge frequency in genetically epileptic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 28: 643-646.
- JANSEN, M., DANNHARDT, G., (2003). Antagonists and agonists at the glycine site of the NMDA receptor for therapeutic interventions. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 38: 661-670.
- KANG, M.H., SPIGELMAN, I., OLSEN, R.W., (1998). Alteration in the sensitivity of GABA<sub>A</sub> receptors to allosteric modulatory drugs in rat hippocampus after chronic intermittent ethanol treatment. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 22: 2165-2173.

- KATHLEEN, M.D., JANG-YEN, W., (2001). Role of Glutamatergic and GABAergic Systems in Alcoholism. *J. Biomed. Sci.* 8: 7-19.
- KAYAALP, O., (2002). Antiepileptik ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Ed.: O. Kayaalp. 10.Baskı. Ankara. s.: 1008-1010.
- KIM, C.K., DALAL, S., PINEL, J.P.J., WEINBERG, J., (1994). Prenatal ethanol exposure: susceptibility to convulsions and ethanol's anticonvulsant effect in amygdala-kindled rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 18: 1506-1514.
- KIM, C.K., PINEL, J.P.J., DALAL, S., KIPPIN, T.E., KALYNCHUK, L.E., PAYNE, G.J. (1995). Contingent drug tolerance: differential tolerance to the anticonvulsant, hypothermic, and ataxic effects of ethanol. *Pharmacol Biochem. Behav.* 52: 531-539.
- KING, G.A., (1979). Effects of systemically applied GABA-agonists and antagonists on wave-spike EcoG activity in rat. *Neuropharmacology.* 18: 47-55.
- KLEINROK, Z., DZIKI, M., JANCZAREK, T., (1993). The influence of ethanol on pentetrazol-induced seizures and anticonvulsant activity of phenobarbital and valproate against maximal electroshock in mice. *Pol. J. Pharmacol.* 45: 361-368.
- KOKKA, N., SAPP, D.W., TAYLOR, A.M., OLSEN, R.W., (1993). The kindling model of alcohol dependence: similar persistent reduction in seizure threshold to pentetrazol in animals receiving chronic ethanol or chronic pentetrazol. *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 17: 525-531.
- KOSTOPOULOS, G.K., (2000). Spike and wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: The continuing development of a hypothesis. *Clin. Neuropsychol.* 111(2): 527-538.
- KOSTOPOULOS, G.K., (2001). Involvement of the thalamocortical system in epileptic loss of consciousness. *Epilepsia.* 42: 13-19.
- KRNJEVIC, K., (1997). Role of GABA in cerebral cortex. *Con. J. Physiol. Pharmac.* 75: 439-451.
- KULKARNI, S.K., MEHTA, A.K., TICKU, M.K., (1990). Comparison of anticonvulsant effect of ethanol against NMDA, kainic acid and picrotoxin-induced convulsions in rats. *Life Sci.* 46: 481-487.
- KUMAR, S., FLEMING, R.L., MORROW, A.L., (2004). Ethanol regulation of  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptors: genomic and nongenomic mechanisms. *Pharmacology and Therapeutic.* 101: 211-226.
- KUMAR, S., KRALIC, J.E., O'BUCKLEY, T.K., GROBIN, C., MORROW, A.L., (2003). Chronic ethanol consumption enhances internalization of  $\alpha$  1 subunit-containing GABAA receptors in cerebral cortex. *Journal of Neurochemistry.* 86: 700-708.
- KUMARI, M., TICKU, M.K., (2000). Regulations of NMDA receptors by ethanol. *Prog. Drug Res.* 54: 153-189.
- LI, S.P., PARK, M.S., JIN, G.Z., KIM, J.H., LEE, Y.L., BAHK, J.Y., PARK, T.J., KOH, P.O., CHUNG, B.C., KIM, M.O., (2005). Ethanol modulates gabab receptor expression in cortex and hippocampus of the adult rat brain. *Brain Res.* 1061(1): 27-35.

- LILJEQUIST, S., ENGEL, J., (1982). Effects of GABAergic agonists and antagonists on various ethanol-induced behavioral changes. *Psychopharmacology*. 78: 71-75.
- LIMA-LANDMAN, M.T., ALBUQUERQUE, E.X., (1989). Ethanol potentiates and blocks NMDA-activated single-channel currents in rat hippocampal pyramidal cells. *FEBS Lett*. 247: 61-67.
- LOISEAU, J., LOISEAU, P., DUCHE, B., (1990). A survey of epileptic disorders in Southwest France: seizures in elderly patients. *Ann. Neurol*. 27: 232.
- LOVINGER, D.M., (1993). Excitatory and Alcohol-Related Brain Damage. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 17: 19-27.
- LOVINGER, D.M., (1997). Alcohols and neurotransmitter gated ion channels: past, present and future. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 356:267-282
- LOVINGER, D.M., WHITE, G., WEIGHT, F.F., (1989). Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science*. 243: 1721-1724.
- LOVINGER, D.M., WHITE, G., WEIGHT, F.F., (1990). NMDA receptor-mediated synaptic excitation selectively inhibited by ethanol in hippocampal slice from adult rat. *J. Neurosci*. 10: 1372-1379.
- MAJCHROWICZ, E., (1975). Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes. *Psychopharmacologia*. 43: 245-254.
- MARESCAUX, C., VERGNES, M., DEPAULIS, A., (1992). Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg: A review. *J. Neural Transm. Suppl*. 35:37-69.
- MARROW, A.L., SUZDAK, P.D., KANANIAN, J.W., PAUL, S.M., (1998). Chronic ethanol administration alters gamma-aminobutyric acid, pentobarbital and ethanol-mediated  $^{36}\text{Cl}^-$  uptake in cerebral cortical synaptoneuroosomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 246: 158-164.
- MARTZ, A., DEITRICH, R.A., HARRIS, R.A., (1983). Behavioral evidence for the involvement of gamma-aminobutyric acid in the actions of ethanol. *Eur. J. Pharmacol*. 89: 53-62.
- MATTHEWS, D.B., SIMSON, P.E., BEST, P.J., (1995). Acute ethanol impairs spatial memory but not stimulus/response memory in the rat. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 19: 902-909.
- McQUARRIE, D.G., FINGL, E., (1958). Effects of single doses and chronic administration of ethanol on experimental seizures in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 124: 264-271.
- MELLO, L., MASUR, J., FORMIGONI, M., KIREEFF, W., CAVALHEIRO, EA., (1990). Amygdaloid kindling and kindled seizures in rats receiving chronic ethanol administration. *Epilepsy Res*. 7: 95-104.
- MESSING, R.O., CARPENTER, C.L., DIAMOND, I., GREENBERG, D.A., (1986). *Proc. Natl. Acad. Sci*. 83: 6213-6215
- MICHAELIS, E.K., (1998). Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Progress in Neurobiology* 54: 369-415.

- MICHELLETI, G., MARESCAUX, C., VERGNES, M., RUMBACH, L., WARTER, J.M., (1985). Effects of GABA mimetics and GABA antagonists on spontaneous nonconvulsive seizures in Wistar rats. In: *Epilepsy And GABA Receptor Agonists. Basic and Therapeutic Res.* L.E.R.S. Monography series, Raven Press. New York. 3: 129-137.
- MIHIC, S.J., HARRIS, R.A., (1996). Inhibition of  $\rho 1$  GABAergic currents by alcohols and volatile anaesthetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 277: 411-416.
- MIRSHAHI, T., WOODWORD, J.J., (1995). Ethanol sensitivity of heteromeric NMDA receptors: effects of subunit assembly, glycine and NMDAR<sub>1</sub> Mg<sup>2+</sup> - in sensitive mutants. *Neuropharmacology.* 34: 347-355.
- MORRISETT, R.A., SWARTZWELDER, H.S., (1993). Attenuation of hippocampal long-term potentiation by ethanol: a patch-clamp analysis of glutamatergic and GABAergic mechanisms. *J. Neurosci.* 13: 2264-2272.
- MORROW, A.L., SUZDAK, P.D., KARANIAN, J.W., PAUL, S.M., (1988). Chronic ethanol administration alters gamma-aminobutyric acid, pentobarbital and ethanol-mediated  $^{36}\text{Cl}^-$  uptake in cerebral cortical synaptoneurosome. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246: 158-164.
- NG, S.K.C., HAUSER, W.A., BRUST, J.C.M., SUSSER, M., (1988). Alcohol consumption and withdrawal in new-onset seizures. *N. Engl. J. Med.* 319: 666-673.
- NIE, Z., YUAN, X., MADAMBA, S.G., SIGGINS, G.R., (1993). Ethanol decreases glutamatergic synaptic transmission in rat nucleus accumbens in vitro: Naloxone reversal. *J. Pharmac. Exp Ther.* 266: 1705-1712
- OLSEN, R.W., (1981). The GABA postsynaptic membrane receptor-ionophore complex. Site of action of convulsant anticonvulsant drugs. *Mol. Cell. Biochem.* 39: 261-279
- PEETERS, B.W.M.M., VAN RIJN, C.M., VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., COENEN, A.M.L., (1989a). Antiepileptic and behavioral actions of MK-801 in an animal model of spontaneous absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 3: 178-181.
- PEETERS, B.W.M.M., VAN RIJN, C.M., VOSSSEN, J.H.M., COENEN, A.M.L., (1989b). Effects of GABA-ergic agents on spontaneous non-convulsive epilepsy. EEG and behavior in the WAG/Rij strain. *Life Sci.* 45: 1171-1176.
- PEETERS, B.W.M.M., VAN RIJN, C.M., VOSSSEN, J.H.M., COENEN, A.M.L., (1990). Involvement of NMDA receptors in nonconvulsive epilepsy in WAG/Rij rats. *Life Sci.* 47: 523-529.
- PEOPLES, R.W., WEIGHT, F.F., (1999). Differential alcohol modulation of GABA<sub>A</sub> and NMDA receptors. *Neuro Report.* 10: 97-101.
- PERKINS, K.L., WONG, R.K.S., (1997). The depolarizing GABA response. *Con. J. Physiol. Pharmac.* 75: 516-519.
- PETERSEN, E.N., JENSEN, L.H., HONORÉ, T., BRAESTRUP, C., KEHR, W., STEPHENS, D.N., WACHTEL, H., SEIDELMAN, D., SCHMIECHEN, R., (1984). ZK 91296, a partial agonist at benzodiazepine receptors. *Psychopharmacology.* 83: 240-248.
- PINEL, J.P.J., MANA, M.J., RENFREY, G., (1985). Contingent tolerance to the anticonvulsant effects of alcohol. *Alcohol.* 2: 495-499.

- PORTER, R.J., (1993). The absence epilepsies (review). *Epilepsia*. 34 (3): 42.
- PROCTOR, W.R., SOLDI, B.L., ALLAN, A.M., DUNWIDDIE, T.V., (1992). Ethanol enhances synaptically evoked GABA<sub>A</sub> receptor-mediated responses in cerebral cortical neurons in rat brain slices. *Brain Res.* 595: 220-227.
- PRZEWLOCKA, B., LASON, W., TURCHAN, J., BRUIN, N., VAN LUIJTELAAR, G., PRZEWLOCKI, R., COENEN, A., (1998). Anatomical and functional aspects of opioid receptors in epileptic WAG/Rij rats. *Epilepsy Res.* 29(2): 167-173
- RABOW, I.E., SHELLEY, J.R., FARB, D.H., (1995). From ion currents to genomic analysis: recent advances in GABA<sub>A</sub> receptor research. *Synapse*. 21: 189-274.
- RANDALL, R.D., LEE, S.Y., MEYER, J.H., WITTENBERG, G.F., GRUOL, D.L., (1995). Acute alcohol blocks neurosteroid modulation of synaptic transmission and long-term potentiation in the rat hippocampal slice. *Brain Res.* 701: 238-248.
- RASTOGI, S.K., TICKU, M.K., (1986). Anticonvulsant profile of drugs which facilitate GABAergic transmission on convulsions mediated by a GABAergic mechanism. *Neuropharmacology*. 25: 175-185.
- RENIER, W.O., COENEN, A.M.L., (2000). Human absence epilepsy: the WAG/Rij rat as a model. *Neurosci. Res. Comm.* 26(3): 181-191.
- REYNOLDS, J.N., PRASAD, A., MacDONALD, J.F., (1992). Ethanol modulation of GABA receptor-activated Cl<sup>-</sup> currents in neurons of the chick, rat and mouse central nervous system. *Eur. J. Pharmacol.* 224: 173-181.
- ROBERTO, M., MADAMBA, S.G., MOORE, S.D., TALLENT, M.K., SIGGINS, G.R., (2003). Ethanol increases GABAergic transmission at both pre- and postsynaptic sites in rat central amygdala neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100: 2053-2058.
- ROSSETTI, Z.L., CARBONI, S., (1995). Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.* 283: 177-183.
- SADIKOĞLU, S., (1996). Epilepsi. *Temel ve Klinik Nöroloji*, Ed.: E. Oğul. Bursa. s: 171.
- SANNA, E., SERRA, M., COSSU, A., COLOMBO, G., FOLLESA, P., CUCCHEDDU, T., CONCAS, A., BİGGIO, G., (1993). Chronic ethanol intoxication induces differential effects on GABA<sub>A</sub> and NMDA receptor function in the rat brain. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 17: 115-123.
- SAPP, D.W., YEH, H.H., (1998). Ethanol-GABA<sub>A</sub> receptor interactions: a comparison between cell lines and cerebellar Purkinje cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284: 768-776.
- SCHACHTER, S.C., YERBY, M.S., (1997). Management of Epilepsy. *Postgraduate Medicine*. 101: No 2.
- SCHUMMERS, J., BENTZ, S., BROWNING, M.D., (1997). Ethanol's inhibition of LTP may not be mediated solely via direct effects on the NMDA receptor. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 21: 404-408.

- SCORZA, F.A., ARIDA, R.M., CYSNEIROS, R.M., PRIEL, M.R., ALBUQUERQUE, M., CAVALHEIRO, E.A., (2003). The effects of alcohol intake and withdrawal on the seizures frequency and hippocampal morphology in rats with epilepsy. *Neurosci. Res.* 47: 323-328.
- SHARMA, A.C., THORAT, S.N., NAYAR, U., KULKARNI, S.K., (1991). Dizocilpine, ketamine and ethanol reverse NMDA-induced EEG changes and convulsions in rats and mice. *Ind.J. Physiol. Pharmacol.* 35: 111-116.
- SIEGHART, W., FUCHS, K., TRETTER, V., EBERT, V., JECHLINGER, M., HOGER, H., ADAMIKER, D., (1999). Structure and subunit composition of GABA<sub>A</sub> receptors. *Neurochem. Int.* 34: 379-385.
- SMAGA, S., (2003). Tremor. *American Academy of Family Physicians.* 68: 1545-152.
- SMITH, T.A.D., (2001). Type A  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA<sub>A</sub>) receptor subunits and benzodiazepine binding: significance to clinical syndromes and their treatment. *British Journal of Biomedical Science.* 58: 111-121.
- SNEAD, O.C., (1992). Pharmacological models of generalized absence seizures in rodents. *J. Neural. Transm. Suppl.* 35: 7-19.
- SNEAD, O.C., (1995). 3rd: Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann. Neurol.* 37:146.
- SNELL, L.D., TABAKOFF, B., HOFFMAN, P.L., (1993). Radioligand binding to the N-methyl-D-aspartate receptor/ionophore complex, alterations by ethanol in vitro and by chronic in vivo ethanol ingestion. *Brain Res.* 602: 91-98.
- SNELL, L.D., TABAKOFF, B., HOFFMAN, P.L., (1994). Involvement of protein kinase C in ethanol-induced inhibition of NMDA receptor function in cerebellar granule cells. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 18: 81-85.
- SOLDO, B.L., PROCTOR, W.R., DUNWIDDIE, T.V., (1994). Ethanol differentially modulators GABA<sub>A</sub> receptor-mediated chloride currents in hippocampal, cortical and septal neurons in rat brain slices. *Synapse.* 18: 94-103.
- THORAT, S.N., KULKARNI, S.K., (1991). Antagonism of caffeine-induced convulsions by ethanol and dizocilpine (MK-801) in mice. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 13: 413-417.
- TRETTER, V., EHYA, N., FUCHS, K., SIEGART, W., (1997). Stoichiometry and assembly of a recombinant GABA<sub>A</sub> receptor subtype. *J. Neurosci.* 17: 2728-2737.
- VAN DEN POL, A.N., OBRIETAN, K., CHEN, G., (1996). Excitatory actions of GABA after neuronal trauma. *J. Neurosci.* 16: 4283-4292.
- VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., ATEŞ, N., COENEN, A.M.L., (1995). Role of L-type calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats. *Epilepsia.* 36: 86-92.
- VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., COENEN, A.M.L., (1986). Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci. Lett.* 70: 393-397.
- VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., COENEN, A.M.L., (1988). Circadian rhythmicity in absence epilepsy in rats. *Epilepsy Res.* 2: 331-336.

- VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., COENEN, A.M.L., (1989). The WAG/Rij model for generalized absence seizures. In: J. Manelis et al. (eds.). *Advances in epileptology*. 17: 78-83.
- VAN LUIJTELAAR, E.L.J.M., SITNIKOVA, E., (2004). From generalized to focal absence seizures. *Epilepsi*. Cilt: 10. Sayı: 2. s.: 112-128.
- VANDER, A.J., SHERMAN, J.H., LUCIANO, D.S., (1997). Sinapslar. *İnsan Fizyolojisi*, Ed.: K. KAYMAK, 6. Baskı. İstanbul. s.: 208-211.
- VODYANOY, V., (1995). Glutamate. *Glutamate-activated ion channels*. CNS Neurotransmitters and Neuromodulators. Ed.: T.W. Stone, CRC Pres. Boca Raton, FL. p: 127-142.
- WEIGHT, F.F., LOVINGER, D.M., WHITE, G., PEOPLES, R.W., (1991). Alcohol and anesthetic actions on excitatory aminoacid-activatedion channels. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 625: 97-107
- WEINER, J.L., ZHANG, L., CARLEN P.L., (1994). Potentiation of GABA<sub>A</sub> mediated synaptic current by ethanol in hippocampal CA1 neurons: possible role of protein kinase C. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 268: 1388-1395.
- WHITE, G., LOVINGER, D.M., WEIGHT, F.F., (1990). Ethanol inhibits NMDA-activated current but does not alter GAB-activated current in an isolated adult mammlian neuron. *Brain Res.* 507: 332-336.
- WORKMAN, R.L.,SWINYARD, E.A., RIGBY, O.F., SWINYARD, C.A., (1958). Correlation between anticonvulsant activity and plasma concentration of ethanol. *J. Am. Pharmac. Assoc.* 47: 769-772
- YURTTAŞ, O., YALTKAYA, K., BALKAN, S., (1994). Nöroloji Ders Kitabı. Ankara; s.: 217-218.
- ZHUK, O.V., ZINKOVSKY, V.G., GOLOVENKO, N.Y., (2001). The pharmacodynamics of anticonvulsant and subconvulsant effects of ethanol in CBA and C57BL/6 mice. *Alcohol.* 23: 23-28.
- ZİYLAN, Y.Z., (2001). Sinir Sistemi. *Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi*, Ed.: Refik Yiğit. Nobel Tıp Kitabevleri; s.: 316-317.

## ÖZGEÇMİŞ

Gönül GÜROL, 1979 yılında İzmit’de doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İzmit’de tamamladı.

1997-2002 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü’nde lisans eğitimini tamamladı.

2003 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı.

Halen Fizyoloji Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.