



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI**

**HİPERTERMİK NÖBET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
PİLOKARPİN SONRASI STATUS MODELİNDE GABA-A İLE
ETKİ EDEN PROPOFOLÜN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE
HİPOKAMPAL NÖRONAL HASARIN MORFOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYLİN BİCAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI**

**HİPERTERMİK NÖBET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
PİLOKARPİN SONRASI STATUS MODELİNDE GABA-A İLE
ETKİ EDEN PROPOFOLÜN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE
HİPOKAMPAL NÖRONAL HASARIN MORFOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYLİN BİCAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2009

İÇİNDEKİLER

<u>İçindekiler</u>	<u>i</u>
<u>Türkçe Özet</u>	<u>ii</u>
<u>İngilizce Özet</u>	<u>iv</u>
<u>Giriş</u>	<u>1</u>
<u>Gereç ve Yöntem</u>	<u>15</u>
<u>Bulgular</u>	<u>22</u>
<u>Tartışma ve Sonuç</u>	<u>38</u>
<u>Kaynaklar</u>	<u>54</u>
<u>Tesekkür</u>	<u>65</u>
<u>Özgeçmiş</u>	<u>66</u>

ÖZET

Çalışmamızda, pilokarpin ile oluşturulan deneysel status epileptikus (SE) modelinde, epilepsi patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi ve SE tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak için, genç erişkin sıçanlara hipertermi uygulanarak febril konvülsiyon modeli oluşturulması, SE tedavisi olarak GABA-A üzerinden etki gösteren ve genel anestezi bir madde olan Propofol uygulanması ve epileptogenez sürecinde oluşacak olan mezial temporal lobun önemli bir kısmını oluşturan hipokampus ve dentat girusun morfolojik değişikliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan 30-36 gr ağırlığında 21-22 günlük 28 adet Wistar albino türü genç-erişkin erkek sıçan ile 250-350 gr ağırlığında 21 adet Wistar albino türü erişkin erkek sıçan olmak üzere toplam 49 adet sıçan kullanıldı.

Deneysel çalışma, kontrol ve tedavi grubu olmak üzere başlıca 2 grup şeklinde planlandı. İlk basamakta genç erişkin sıçanlara hipertermi (45°C) uygulanarak febril konvülsiyon gözlemlendi. Yüksek doz (380 mg/kg) pilokarpin ile deneysel SE oluşturuldu, SE'a girme oranı, SE latansı, 24 saatlik yaşam şansı ve SE tedavisi olarak genel anestezi bir madde olan Propofol uygulanması yapıldı ve tedaviye yanıt oranı değerlendirildi. Febril konvülsiyonun, pilokarpinin ve propofolun mezial temporal lobun önemli bir kısmını oluşturan hipokampus ve dentat girus üzerine olan morfolojik değişiklikleri değerlendirildi.

Sonuç olarak, hipertermi oluşturulan ve pilokarpin ile status epileptikus gerçekleştirilen deneysel hayvan modelimizde özellikle hipokampus ve dentat girusa hücre hasarına neden olduğu, kontrol grupları ile karşılaştırmalar sonucu elde edildi. Status epileptikus modelinde propofolun etkili olduğu ve hipertermi sonucu epilepsiye zemin oluşturulan deneysel modelimizde de etkili olduğu sonucuna varıldı. Epileptik nöbetlerle ilişkili

hasarların önlenmesi epileptogenezin temeline yönelik klinik yaklaşımlarla geliştirilebilir.

Anahtar kelimeler: Febril nöbet, Epileptogenez, Hipokampus, Pilocarpin, Propofol.

SUMMARY

Searching For GABA-A and Effective Propofol in the Status Model After Pilocarpin in Rats, in which Hyperthermic Attack (Febrile Convulsions) has been Established, and Morphological Evaluation of Hippocampal Neuronal Damage

Our study, we aimed at clearing epilepsy pathogenesis in ampirical status epileptikus (SE) model, established with pilocarpin, and application of hypertyhermia on yound adult rats for contributing to SE treatment methods, establishment of febrile convulsions model, application of Propofol, which is effective over GABA-A and which is a general anesthetic substance, as SE treatment, and evaluation of morphological changes in hippocampus, and dentat girus, forming a significant part of mezial temporal lob, to emerge in the course of epiloptogenesis.

Within the scope of our study, in total 49 rats, provided by Experimental Animals Upbringing and Research Center of Uludağ University, 28 of which were Wistar albino type young adult male rats of 21-22 days old, and 21 of which were Wistar albino type young male rats of 250-350 gr, were used.

Empirical study was primarily planned as 2 groups, which were control and treatment groups. At the first stage, hyperthermia was applied on young adult rats (45°C), and febrile convulsions was observed. Maximum dose (380 mg/kg) pilocarpine and empirical SE were estaslished. As SE insertion rate, SE latency, life expectancy for 24 hours, and SE treatment, Propofol application, which is a general anesthetic substance, was performed, and treatment response rate was evaluated. Merphological changes of febrile convulsions, pilocarpine, and profol on hippocampus, and dentat girus, which comprise a significant part of mezial temporal lob, were evaluated.

Finally, within the scope of our experimental animal model, comprising establishment of hyperthermia, and realization of pilocarpine and status epilepticus, it was concluded that there was cell damage in hippocampus and dentat girus as a result of comparisons made between control groups. In status epilepticus model, it was concluded that propofol was effective, and it was effective on our experimental model, where epilepsy basis was formed as a result of hyperthermia. Prevention of damage related to epileptic attacks can be developed via clinic approaches, which are epileptogenesis basis oriented.

Keywords: Febrile convulsions, Epileptogenesis , Hippocampus, Pilocarpin, Propofol.

GİRİŞ

Epilepside çağdaş fizyopatolojik gelişme düzeyine ulaşmada en önemli atılım, hiç kuşkusuz İngiliz hekimi J.Hughlings Jackson'un (1835-1911) çalışmalarıyla başlamıştır. Santral sinir sisteminin genel işlevsel özellikleri ve epilepsi kavramı konusundaki bir çok yorumu daha sonraki yıllarda gelişen nörofizyolojik yöntemlerin buluşlarıyla genellikle doğrulanmıştır (1).

Hayvanda konvulzif motor aktivitenin, daha önce ileri sürüldüğü gibi bulbustan değil, korteksten başladığını 1873 yılında açıkça gösteren Ferrier'dir. Deneysel epilepsi alanındaki bu uygulamaların ve Jackson'un klinik epilepsiler konusundaki bu katkılarının da etkisi ile insanda ilk epilepsi cerrahisi, İngiliz Nöroşirürjiyeni Victor Horsley tarafından, kafatası çökme kırığına bağlı fokal motor nöbetleri olan bir hastada, 1886 yılında başarı ile uygulanmıştır (2).

Epileptik nöbet, bazı davranışsal değişikliklerin eşlik ettiği, hipersenkron, yoğun ve anormal beyin deşarjlarıdır. Epilepsi ise, değişik etyolojilerin neden olduğu, tekrarlayıcı, genellikle spontan, epileptik nöbetlerle karakterize bir durumdur (3). Paroksizmal yüksek frekanslı veya senkron yavaş frekanslı, yüksek voltajlı elektriksel deşarjlardan kaynaklanan santral sinir sisteminin ani bir değişikliği olan bu deşarjlar serebral korteksin ve muhtemelen subkortikal yapıların herhangi bir yerinde ki uyarılabilir nöronlardan kaynaklanır (4).

Epileptogenezi anlamak için moleküler, hücresel ve nöronal devrelerin fonksiyon düzeyleri arasında meydana gelen etkileşimi bilmek oldukça önemlidir (5-10). Uyarılma-inhibisyon dengesini değiştiren herhangi bir değişiklik, potansiyel bir epileptogenik mekanizma olarak tanımlanır. Epileptogenez oluşumunun altında hangi mekanizmaların yattığı çok iyi bilinmemektedir. Ancak bu konuda sinaps dışı olaylar, hücre kaybı, değişmiş reseptör yapımı, hücresel düzeyde anatomik değişiklikler, presinaptik sonlanmadaki aşırı uyarılma ve hatalı sinaptogenez gibi belirli birçok mekanizma önerilmektedir (8, 9, 11 ,12).

Epilepsi patofizyolojisinde bugün için öne sürülen hipotezler şunlardır; a) nöronal membran hasarı (primer olarak ya iyon transportunda yada iyon kanalının özelliklerinde) b) inhibitör mekanizmalarda yetersizlik (primer olarak GABA aracılığıyla oluşan inhibisyonda yetersizlik) c) eksitatör sistemindeki aşırı aktivasyon d) eksitatör ve inhibitör fonksiyonu yöneten modülatör sistemde bozukluk (13).

Epileptogenez sürecinde sonuç olarak, beyin dokusundaki nöbet aktivitesinin sürdürülmesi veya inhibisyonunda voltaj bağımlı Na⁺ kanallarının, GABA ve glutamat sistemlerinin ve adenosin yapımının önemli bir rol oynadığı önerilmiştir (9, 14-16). GABA bir inhibitör nörotransmitter olarak görev yapar ve beyinin kilit inhibitör nörotransmitteridir (17, 18). Epilepsili hastaların beyinlerinde bu maddenin miktarının azaldığı belirtilmiştir (18, 19). Bu da inhibitör sinir hücrelerinin fonksiyonlarını normal olarak yapamamalarına yol açar ve bu yüzden de eksitatör sinir hücreleri serbest olarak görev yapmalarına yol açar (17). Bu hastalara inhibitör madde olan GABA, verilmesi mantıksal görülmektedir ve bu, epilepsiye karşı kullanılan ilaçlar üzerinde yapılan ileri çalışmaların temeline dayanan bir hipotezdir (17, 18).

Epileptik nöbetler, etiyoloji ve orijinlerine, klinik formlarına, sıklıklarına veya elektrofizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Bugün uluslararası olarak kabul edilen iki klasifikasyon sistemi kullanılmaktadır. Epileptik nöbetlerin ilk sınıflaması (ILAE, 1981), esas olarak nöbetlerin klinik formlarını ve elektroensefalografik (EEG) özelliklerini temel alarak yapılmıştır (20). Esas olarak bu sınıflamada nöbetler parsiyel ve jeneralize olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Parsiyel nöbetlerde fokal ve lokalize bir başlangıç ayırt edilirken, jeneralize nöbetler bilateral olarak başlarlar. Fokal olarak başlayan nöbetler sıklıkla ya tonik klonik yada kompleks parsiyel tipte jeneralize nöbetlere dönüşürler. Bunlar sekonder jeneralize nöbetler olarak bilinir. İkinci sınıflandırma ise epilepsi ve epileptik sendromları kategorize etmektedir (20).

Epilepsinin insidansı toplumlar arasında farklılıklar göstermekle birlikte genellikle 20-50/100 000/yıl, yaşam boyu kümülatif insidans yaklaşık %3 ve aktif epilepsi prevalansı ise 4-10/1000 olarak verilmektedir. Epilepsi nöroloji

pratiğinde erken çocukluk ve 65 yaş üzerinde en sık olarak görülmektedir. 65 yaş üzerinde ise beyin damar hastalıklarının ardından ikinci en sık hastalık olarak belirtilmektedir (21).

Dünyada yaklaşık 40 milyondan fazla epileptik hasta olup erişkinlerde klinik olarak belirgin olsun yada olmasın jeneralize nöbetlerin çoğunun fokal bir başlangıcı vardır ve bu nöbetlerin çoğunluğunu da kompleks parsiyel nöbetler (KPN) oluşturmaktadır (20,22,23). Erişkinlerde nöbetlerin yarısından fazlası parsiyel başlangıçlı nöbetlerdir. KPN'lerin insidansı adolesan ve erişkin yaşlarda artma gösterir. Mello ve arkadaşlarının (4, 24, 25) serilerinde, KPN'leri olan olguların yaklaşık üçte birinde yaşamlarının erken dönemlerinde ciddi febril konvülsiyon öyküsü saptanmıştır. Neonatal konvülsiyon, serebral felç ve kafa travması KPN'lerin gelişmesinde rol oynadığı düşünülen diğer risk faktörleridir. KPN'leri olan hastaların üçte ikisinde yaşamlarının bir dönemlerinde sekonder jeneralizasyon görülebilir ve bu nöbetler temporal lobların hipokampal alanlarında sekonder hasara yol açabilir (4).

Kompleks parsiyel nöbetlerde genellikle temporal lobta ve amigdalo-hipokampal komplekste fokus mevcuttur (4). Temporal Lob Epilepsisi (TLE)'nin Epilepsi ve Epileptik Sendromları 1989 yılında tekrar gözden geçirilip TLE'ler " lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar" başlığı altında iki alt gruba ayrılarak incelenmiştir.

- 1- Amigdalo-hipokampal nöbetlerle olan ve meziyal temporal lob yapılarından kaynaklanan temporal epilepsi [Meziyal Temporal Lob Epilepsi (MTLE)]
- 2- Meziyal temporal lob dışında kalan yapılardan kaynaklanan lateral (neokortikal) nöbetlerle birlikte olan temporal lob epilepsi.

Bu sınıflamada klinik bulgular, EEG, aile öyküsü, febril nöbet öyküsü, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) hipometabolizması gibi özellikler göz önüne alınmıştır (26).

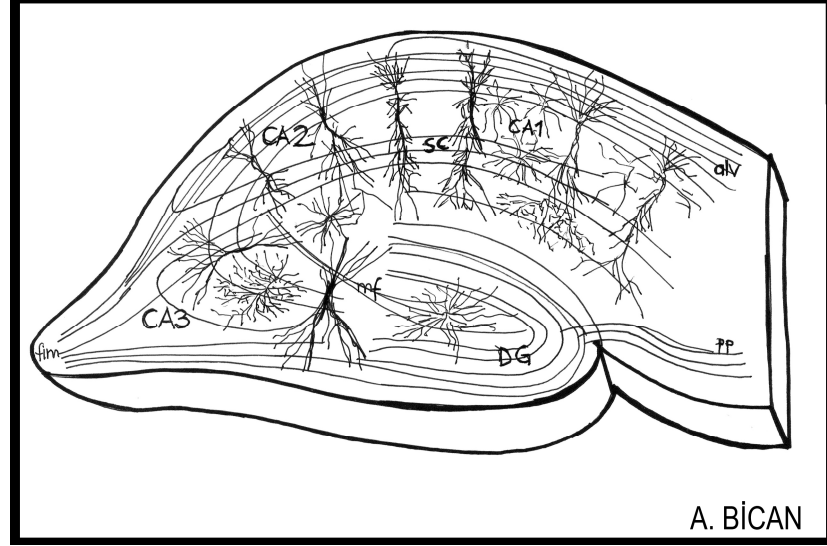
Temporal lob epilepsi erişkinlerde en sık olarak görülen epilepsi tipidir. TLE olan erişkin hastalarda görülen en yaygın patolojik lezyon meziyal

temporal yapılarda selektif nöron kaybı ve reaktif gliozis ile karakterizedir (27).

Tipik olarak TLE üç aşamada gelişir: Başlangıç hasar, latent dönem (epileptogenez) ve tekrarlayıcı nöbetler (epilepsi). Temporal lob nöbetleri ilginç semptomatolojisi nedeniyle üzerinde en çok araştırma yapılan parsiyel epilepsi türünü oluşturur. Bu hastalar hayatlarının erken dönemlerinde sıklıkla status epileptikus veya uzamış febril konvülsiyon anamnezine sahiptirler ve 5-10 yıllık latent periyod sonrası tekrarlayıcı ve antiepileptik tedaviye dirençli temporal lob nöbetleri geliştirirler. Epilepsi cerrahisi ile bu hastaların ortalama %60-80'inde tam nöbet kontrolü sağlanırken, kalan %10-20'sinde de nöbet sıklığında belirgin düzelme sağlanabilmektedir (28, 29, 30).

Hem deneysel hem de insan TLE'de epileptogenezini tetikleyen nörodejeneratif bir beyin hasarı olmaktadır. MTLE'de meziyal limbik alanlar olarak tanımlanan entorhinal korteks, hipokampus ve amigdala epileptik deşarjların kaynaklandığı bölgeler olarak bilinir ve en çarpıcı morfolojik değişimleri gösterir. Hipokampus, epilepsi ile ilişkili beyin hasarına en duyarlı yapılardan biridir. Dentat girus, Ammon boynuzu [Cornu Ammonis](CA) ve subikulumdan oluşan hipokampus, temporal lobun meziyal yüzünde yer alır. Hipokampus hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı piramidal hücre tabakası, CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüştür (Şekil-1). CA3 alanı en büyük piramidal nöronlardan oluşur. CA1 alanı ise CA2' den subikulum kadar uzanan küçük piramidal hücrelerden oluşur. Hipokampusun ana hücreleri eksitator iken, internöronlar GABA' erjiktir ve eksitator nöronların aktivitesini kontrol ederler (31). TLE'li hastalarda beyin hasarının tipik örneği meziyal temporal skleroz (MTS)'dur (32, 33). Hipokampal skleroz (HS)' da hipokampal yapıların nöronlarının kaybı, gliozisi, sinaptik reorganizasyon başlığı altında toplanan yosunsu (mossy) hücrelerinin dejenarasyonu sonucu kollateraller oluşturarak filizlenmesi (Sprouting) ve dentat hücrelerin dispersiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Genellikle hipokampal sklerozla ilişkili meziyal temporal lob epilepsisinden bahsedilmektedir (32). MTS'nin temporal lob kaynaklı nöbetlerin hem sebebi hem de sonucu olduğunu gösteren çok fazla kanıt

vardır (34). Uzamış febril konvulziyonların veya status epileptikusun neden olduğunu düşünenler vardır (33).



Şekil-1: Hipokampus piramidal nöronları.

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, çocuklarda uzamış nöbet veya komplike febril konvüzyonun MTS gelişiminde risk oluşturduğunu göstermiştir (13, 34, 35, 36, 37).

Çocukluk çağının en sık nöbetleri olan febril nöbetler altı ay-beş yaş arası çocukların % 2-5'inde görülür. Febril nöbetlerin epileptik nöbetlerle ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır. Febril nöbetler, prognoz ve profilaktik yaklaşım ile ilişkili olarak basit febril nöbet (BFN) ve komplike febril nöbet (KFN) olmak üzere iki grupta incelenir: Jeneralize, 15 dakikadan kısa süren ve aynı hastalık sırasında tekrarlamayan, postiktal nörolojik defisite yol açmayan nöbetler basit febril nöbetler (BFN) ; fokal, 15 dakikadan uzun süren ve/veya aynı hastalık sırasında tekrarlayan, Todd paralizi gibi postiktal nörolojik bulgu yaratan nöbetler ise komplike febril nöbetler (KFN) olarak adlandırılır (38, 39, 40). Genelde febril nöbetlerin % 60-70'i basit, % 30-40'ı komplike febril nöbetler olarak bildirilmektedir (40, 41, 42).

Uzayan febril nöbetler hipokampal skleroz ve meziyal temporal lob epilepsisine neden olabilmektedir. Hipokampal skleroz ile febril nöbetler arasındaki ilişki uzun yıllardan beri bilinmesi ve retrospektif çalışmalarda gösterilmesine karşın, prospektif çalışmalarda karşıt sonuçlar alınmış, kimilerinde bir ilişki gösterilirebilirken, kimilerinde gösterilememiştir. Dirençli temporal lob epilepsili olguları içeren cerrahi çalışmalarda, histopatolojik olarak kanıtlanmıştır. HS'li hastaların 1/3'ünün özgeçmişinde KFN saptanmıştır (43). Bazı araştırmacılar KFN'nin HS'ye yol açan etyolojik faktör olduğunu, bazıları ise KFN'nin gelişimsel hipokampal bir patolojinin işareti olduğunu öne sürmüşlerdir (44-50). Febril status sonrası HS geliştiği gösterilmiş (49, 50) , uzamış FN öyküsü olan dirençli temporal lob epilepsili olgularda hipokampal atrofinin daha ciddi olduğu saptanmıştır (51, 52, 53). Febril nöbet öncesinde hipokampal yapısal bir anormalliğin olabildiği, bu durumun FN ile birlikte HS'ye dönüşen bir süreçle sonuçlanabileceği bazı kanıtlara dayalı olarak öne sürülmüştür (44, 54).

Genellikle sıçanda ya da farede hipertermi uygulanarak febril nöbetler tetiklenebilir. Ortaya çıkan nöbetler limbik nöbetlerdir ve hipokampusu içine alır. Model, hayvanda 40-42 °C vücut sıcaklığının 20-30 dakika sürdürülmesi ile elde edilir. Vücut sıcaklığını arttırmak için, sıcak su banyosu, infrared lamba veya sıcak hava üflemesi yöntemleri kullanılmaktadır. EEG ile izleme özellikle yöntemin oturtulması aşamasında önemlidir ve limbik yapılara, özellikle hipokampusa yerleştirilen kayıt elektrotları ile hipertermi sırasındaki diken aktivitesi izlenir. Yetişkin hayvandan daha ziyade yavru ve genç erişkin sıçanlar kullanılır (55).

MTLE'de bozulan GABA-A (Gamma Aminobütirik asit) reseptör fonksiyonu GABA-A reseptörünün sorumlu olduğu GABA afinitesi kanal biyofizik karakteristiklerinin etkilenmesine neden olur. İnsan epileptik doku örneklerinde birkaç GABA-A reseptörünün değişik ekspresyon düzeylerinin olduğu gösterilmiştir (56). Pilocarpin ve kainik asit modellerinde de subünit değişimleri hipokampusta tespit edilmiştir (57).

İlginç hipotezlerden birisi de " durağan (dormant) hücre" hipotezidir. Buna göre yosunsu (mossy) hücre kaybı sonrasında GABAerjik hücreler

durağan hale gelir ve inhibe olmayan granül hücrelere dönüşürler. Bu hipotez daha sonraları başka çalışmalar ile de desteklenmiştir (58).

GABA reseptörlerinin dışında GABA taşıyıcılar da (transporter'larda) epilepside bozular. İnsan MTLE dokularında GABA taşıyıcı seviyeleri düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada epileptojenik hipokampusta K⁺ uyarısı ile GABA salınımı artmıştır oysa glutamat ile indüklenen Ca⁺⁺ bağımsız GABA salınımı azalmıştır. Ancak bu bulguların sebep mi sonuç mu olduğu şu an bilinmemektedir (59).

GABAA reseptör antagonizması veya m-opioid reseptör aktivasyonu (ara nöron terminallerinde GABA salınımını bloke eder) ile iktal deşarjları ortaya çıkarırken gene GABA reseptörleri aracılığı ile gelişen interiktal olaylar kaybolur (60).

Status Epileptikus (SE), 30 dakikadan uzun süren nöbet aktivitesi, yada nöbetler arasında bilinç açılması olmaksızın 30 dakika içinde nöbetlerin tekrar etmesi şeklinde tanımlanmıştır (61). Yakın zamanlarda ise SE, jeneralize, konvülfik nöbetlerin 5 dakikadan daha fazla sürmesi veya 2 veya daha fazla atakta hastanın önceki bilinç durumuna dönememesi durumu olarak tanımlanırken (62), Dirençli Status Epileptikus konvansiyonel antiepileptik ilaç tedavisine rağmen, iki saatten fazla süren nöbetlerin olması veya saatte iki veya daha fazla nöbetin olduğu ve nöbet aralarında bilincin bazal değerlere dönmediği tablo olarak tanımlanmaktadır (63). SE, ABD'de yıllık insidans 60000-160000 arasında değişmektedir (64) Bu vakalar her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık süt çocuğu, küçük çocuklar ve yaşlılarda rastlanılmaktadır. Vakaların %21' i hayatın ilk yılında, %64' ü ise ilk beş yaşta görülmektedir (65).

SE fizyopatolojisi hakkında bir çok mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar; a) SE sırasında hipokampusun devamlı olarak aktive edilmesi, b) hipokampusta GABA aracılığı ile ortaya çıkan inhibitör sinaptik geçişin blokajı, c) SE'un devam etmesinde glutamaterjik eksitatör sinaptik geçişin varlığıdır (66).

Çocuklarda ve erişkinlerdeki uzamış nöbetlerin, hipokampusu ve diğer medial temporal yapıları hasara uğrattığı ve bu hasarın da temporal lob

nöbetlerinin kaynağı olduğu iyi bilinmektedir (61). Nöbet aktivitesinden; GABA'erjik, glutamaterjik/aspartaterjik ve kolinerjik olmak üzere 3 nörotransmitter sistem sorumlu gözükmektedir (67).

Major inhibitör nörotransmitter olan GABA epileptik nöbetin sınırlandırılmasında önemli rol oynamaktadır (68, 69). TLE' li hastalarda yapılan çalışmalarda, Beyin omirilik sıvısında (BOS), GABA bağlanmasında önemli bir düşme saptanırken epileptik fokusun distalindeki beyin bölgesinde ise bu anlamlı düşme saptanmamıştır. Ancak yapılan başka çalışmalarda da doku GABA aktivitesi ve konsantrasyonunda önemli değişiklik gözlenmemiştir (69).

SE' de Li-Pilokarpin modeli ilk kez 1986 yılında Jope ve arkadaşları tarafınca tanımlanmış olup, oluşan limbik nöbetler ve SE' nin davranışsal, elektrografik ve nöropatolojik bulguları oldukça iyi tanımlanmıştır (70).

Cavalheiro ve Leite Wistar türü sıçanlarda 380 mg/kg intraperitoneal pilokarpin ile SE oluşturmuşlar ve pilokarpin enjeksiyonunda 4-44 gün sonra, haftada 2-4 kere olan Spontan Rekürren Nöbetlerin geliştiğini gözlemlemişlerdir (71, 72, 73). Beyinlerin morfolojik incelenmesinde hipokampus, talamus, amigdaloid kompleks, piriform ve entorhinal korteks, neokorteks ve substantia nigra nöronal hasar saptanmış ve bu yapısal lezyonların spontan rekürren nöbetlerin tetikleyebileceği ve kronik epilepsi gelişimine neden olabileceği ileri sürülmüştür (71, 72).

Pilokarpin ile oluşturulan SE' ta EEG değişiklikleri, teta ritminde belirgin artma ve hipokampusta izole dikenler, hipokampal ve kortikal aktivitelerin senkronizasyonu ve izole elektrografik nöbetler şeklinde tanımlanmıştır (74).

Mello ve arkadaşları (75) erişkin Wistar türü sıçanlarda 320-350 mg/kg intra peritoneal (i.p.) pilokarpin ile oluşturdukları SE modelinde bir tek jeneralize tonik klonik nöbetin bile uzun süreli morfolojik değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir Cavalheiro ve arkadaşları (71) sıçanlarda pilokarpin ile oluşturdukları SE' u takiben 14-15. günlerde hipokampus, talamus, amigdaloid kompleks, piriform ve entorhinal kortekste saptanan yapısal hasarın geliştiğini göstermişlerdir.

Pilokarpin ile oluşturulan nöbet modeli histopatolojik açıdan insanlardaki TLE ile benzerlik göstermektedir. Bu metotla oluşturulan nöbet modeli TLE'ni önleyici ve tedavi edici yaklaşımların belirlenmesinde yararlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir (76). Sıçanlarda lityum-pilokarpin ile oluşturulan nöbet aktivitesinin başlaması, yaygın olarak kullanılan birçok antikonvülzan (fenobarbital, diazepam, fenitoin ve karbamazepin gibi) ile önlenemekte fakat SE başlangıcından sonra verildiğinde bu ilaçlar çok fazla etkili olmamaktadır (77).

Genç ve yetişkin sıçanlarda Li-Pilokarpin ile yapılan çalışmalar genç sıçanlarda, SE'den sonra oluşan beyin hasarı ve ölüm oranının daha az olduğunu göstermiştir. Histopatolojik değişiklikler yetişkin sıçanlarda neokorteks, entorhinal korteks, piriform korteks, hipokampus, striatum ve substantia nigra da belirgin iken, genç sıçanlarda nöronal hasar daha az olup özellikle striatum da sınırlı kalmıştır (78, 79). Ayrıca Wasterlain ve arkadaşları immatür sıçanlarda SE' den sonra iskemik hücre nekrozunun oluşmadığını göstermişlerdir (68).

DeneySEL olarak hipokampusta lezyon oluşturarak TLE' ne benzer nöbet modelleri geliştirilmiştir. Bunlar, jeneralize limbik nöbetlerdir. Primatlarda ve rodentlerde bicuculline ve kainate gibi konvülzanların amigdala ya da hipokampusa fokal intraserebral enjeksiyonu veya pilokarpinin (yüksek dozları tek başına ya da daha düşük dozları lityum tuzları ile kombine edilerek) sistemik verilmesi ile limbik nöbetler oluşturulabilmektedir (80, 81, 82). Sık olarak tekrarlayan hipokampal nöbetlerin ve status epileptikusun CA1 alanında önemli derecede nöron hasarı yaptığı fakat sonradan ortaya çıkan aralıklı nöbetlerin hipokampusta ilerleyici nöron kaybına yol açmadığı gösterilmiştir (83).

Hasarlanmaya karşı, CA1-CA3 piramidal ve dentat hilar hücreler gibi bazı hücreler duyarlı iken, CA2 nöronlar ve dentat granüler hücreler gibi hücreler ise dirençlidirler (82, 83, 84, 68). Hasarlanmaya karşı bu duyarlılık farkı hücrelerin tipine, fizyolojik özelliklerine, membran ve sitoplazmik proteinlerine ve gelişim derecelerine bağlıdır (68).

Pentylentetrazol (PTZ) veya L-allylglycine' nin neden olduğunu nöbetin 2. saatinde CA1 nöronlarının mitokondrilerinde, CA3 bazal dendritlerde ve bazı CA1, CA3 ve dentat hilar hücre gövdelerinde Ca⁺⁺ birikimi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Tanaka ve arkadaşlarının yaptıkları autoradyografik çalışmada da, intraamigdaloid KA enjeksiyonundan sonra ortaya çıkan limbik nöbetten 2 saat sonra hipokampal CA3 bölgesinde, lateral septal nükleusta ve talamik retiküler nükleusta Ca⁺⁺ birikimini saptamışlardır (68).

SE, her tür epileptik nöbetler ortaya çıkabilmekle birlikte en sıklıkla jeneralize-konvülsif SE rastlanmaktadır (85, 86). SE tedavisi ile ilgili çeşitli protokoller mevcuttur. Genel olarak intravenöz benzodiazepin ile birlikte fenitoin infüzyonu birinci basamak tedavisidir. Çoğu hasta bu tedaviye cevap verir. Bu tedaviye cevap vermeyen olgular refrakter SE olarak kabul edilir. Bu hastalara fenobarbital infüzyonu, propofol ve midozolam infüzyonu gibi çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. İntravenöz valproat kullanımı yakın zamanlarda devreye girmiştir (87).

Li-Pilokarpin ile oluşturulan status modelinde diazepamın nöbetleri önlediği gösterilmiştir (88, 89). Olney ve ark. pilokarpinden 60 dakika sonra 20 mg/kg uygulanan diazepamın Li-Pilokarpin neden olduğu nöbeti durdurduğunu bildirirken buna zıt olarak Morriset ve arkadaşları aynı dozda diazepamın SE' de etkili olmadığını bildirmişlerdir (67, 89, 90).

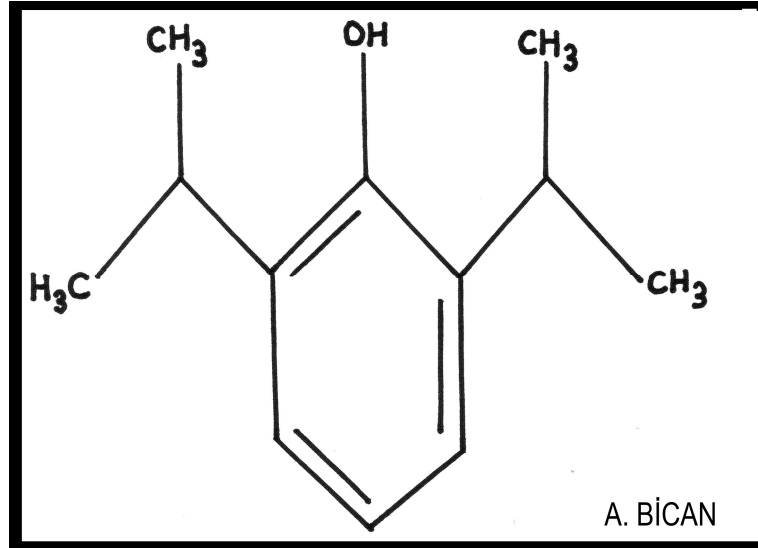
Veterans Affairs'in 1998 yılındaki ortak çalışmaları ile San Francisco Acil Tıp Servisinin 2001 yılındaki çalışmalarında SE'de nöbetlerin sonlandırılmasında kanıta dayalı olarak ilk basamak tedavi yaklaşımları karşılaştırılmıştır (91, 92). Veterans Affairs ortak çalışmasında jeneralize SE tedavisinde dört tedavi seçeneği karşılaştırılmıştır. Lorazepam 0,1 mg/kg ile %64,9, fenobarbital 18 mg/kg ile % 58,2, diazepam 0,15 mg/kg yükleme dozunu takiben 18 mg/kg fenitoin ile % 55,8 ve fenitoin 18 mg/kg ile % 43,6 oranında nöbetlerin sonlandığı bildirilmiştir. (91, 92).

Veterans Affairs ortak çalışmasında; jeneralize konvülsif SE hastalarının % 55'inin birinci basamak tedaviye cevap vermediği, ikinci ilk basamak tedaviye (lorazepam, diazepam, fenitoin, ya da fenobarbital)

cevabın % 7 ve üçüncü ilk basamak tedaviye cevabın % 2,3 olduğu, bununla birlikte lorazepam ve fenitoin tedavisine cevap vermeyen SE'li olgularda tedaviye fenobarbital ilave edilmesi ile ancak % 5 olguda olumlu cevap alınabildiği bildirilmiştir (91, 93).

Dirençli Status Epileptikus (DSE) tedavisi için midazolam, propofol, yüksek doz tiopental ya da pentobarbital, iv valproat, topiramet, tiagabin, ketamin, izofluran ve iv lidokain gibi pek çok ajan kullanımı tavsiye edilmiş olmasına karşın konuyla ilgili prospektif klinik çalışmalar olmadığı için tedavi protokollerinin oluşturulması oldukça zordur (93). Bununla birlikte sürekli Elektroensefalografi (EEG) monitörizasyonu eşliğinde midazolam ya da propofol infüzyonu tercih edilen tedavi yöntemlerindedir (94,95). Her iki ajanın da DSE'li vakalarda nöbetlerin kontrolünde etkili oldukları gösterilmiştir (63,96).

Propofol, alkil fenol (2,6- diisopropilfenol) olup barbitürat, steroid ve eugenol grubuna girmeyen, anestezi indüksiyon ve idamesinde intravenöz kullanıldığı gibi yoğun bakım ünitesinde sedasyon amacıyla sıkça kullanılmaktadır (97) (Şekil -2).



Şekil-2: Propofolün kimyasal yapısı

Propofol GABA reseptörlerini doğrudan etkileyen geniş etkili santral sinir sistemi (SSS) depresanıdır. Yükleme dozu 2 mg/kg, idame ise 6-12 mg/kg/saat (ortalama 7,5 mg/kg/saat) şeklinde verilir. 12-24 saat devam edilir. Bir GABA-A antagonistidir (97, 98).

Propofol bolus ya da infüzyon şeklinde verildiğinde intrakranial basıncı ve serebral perfüzyon basıncını dozla bağlantılı olarak düşürmektedir. Serebral basınçtaki düşme, ortalama arter basıncındaki düşme ile uyumludur ve otonom regülasyon sınırları içerisinde kalır (99, 100).

Bolus enjeksiyonu takiben propofolün kan konsantrasyonu hızla düşer. Propofol oldukça lipofilik bir ajandır ve bunun sonucunda hızla beyin ve diğer dokulara dağılır. Şayet bolusu takiben infüzyona başlanırsa başlangıçta kan konsantrasyonu hızla daha sonra yavaşlayarak artar ve sonuçta sabit bir kan konsantrasyonuna ulaşır (101).

Propofol yüksek klirens hızı nedeniyle hepatik kan akımını aşar. Bu da propofolün metabolizmasının ve eliminasyonunun ekstrahepatik olduğunu gösterir. Majör metabolitleri; propofol glukronid, 2-6 diisopropil 1,4 guinalin glukronid ve sulfat konjugatları olup, yarılanma ömürleri 7-20 saattir ve hiçbirinin farmakolojik önemli bir aktivitesi yoktur. Propofolün %0.3'ü değişmeden atılır (102, 103).

Propofolün yağda çözünme oranı yüksektir. Uzun infüzyonları takiben kandan hızla çekilir. Bu farmakokinetik yapı uzun süren infüzyonlardan sonra propofol konsantrasyonunda hızlı düşüş yapar. Subhipnotik dozları barbitürat ve inhalasyon ajanlarında olduğu gibi şuur bulanıklığı yapmaz (104).

Propofol sedatif olarak midazolama göre avantajlıdır. Çünkü sedasyon hızla elde edilir ve şuur hızla geri gelir. Bu özelliğinden dolayı da yoğun bakımdaki hastaların nörolojik muayenelerine kolaylıkla izin verir. Propofol ile kan beyin konsantrasyonu dengesi 1-4 dakika (dk.) midazolam ile 2-4 dk da sağlanır (105).

Deneysel çalışmalar, propofolün güçlü antikonvülzan özelliğe sahip olup dirençli SE olgularının kontrolünde çok etkili bir ajan olduğunu ortaya koymuştur (63, 96, 99). Propofol büyük ölçüde lipofilik olup geniş dağılım

hacmine sahiptir. Bu özelliğiyle SSS'den hızlı alınma ve eliminasyona uğramaktadır. Bu farmakolojik özelliğinden dolayı etkisi hızlı başlamakta ve infüzyonu sonlandırıldığında da etkisi hızla kaybolmaktadır. Propofol glukronid ve sülfat konjugasyonu ile metabolize edilir ve uzun süreli infüzyonunda birikim olmaz. Kolaylıkla titre edilebilir. Önerilen doz; 3–5 mg/kg yükleme dozunu takiben EEG'deki nöbet baskılama durumuna göre 30–100 µg/kg/dk infüzyon dozunun titre edilmesidir (93).

Propofolün 40 milyondan fazla hastada güvenle kullanıldığı rapor edilmiştir. En önemli yan etki "Propofol İnfüzyon Sendromu" diye isimlendirilen, nadir ama ölümcül olan, daha çok çocuk olgularda uzun süre (>48 saat) ve yüksek dozlarda (>4 mg/kg/saat) kullanımı sırasında ortaya çıkabilen; ağır metabolik asidoz, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps ile karakterize bir durumdur (100,101). Bunun yanı sıra erişkinlerde propofolün kısa veya uzun süreli (> 48 saat) kullanımının güvenilirliği ve etkinliği çeşitli randomize klinik çalışmalarla ispatlanmıştır (102, 103).

Epileptik beyin hasarının orijini uzun yıllardır tartışılmaktadır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, SE'u takiben oluşan beyin hasarının iskemik ve hipoglisemik değişikliklerle bazı benzerlikleri olduğunu göstermektedir (104). Epileptik nöbetlerde metabolizma hızının belirgin olarak arttığı, sistemik asidozun buna eşlik ettiği gösterilmiştir. SE' u takiben oluşan beyin hasarının en önemli nedeninin aşırı nöronal deşarjlar olduğu bildirilmiştir (83). İskemik hücre değişiklikleri SE' dan birkaç saat sonra kortekste, talamusta, hipokampusta ve serebellumda teşhis edilebilmektedir.

Epileptik beyin hasarında hipokampal sklerozun bilinen önemine rağmen, daha sonraki çalışmalar epileptik hastalardaki nöron kaybının hipokampal piramidal hücrelerle sınırlı kalmadığını, neokorteksi (3,5,6. tabakalar) ve serebellumda purkinje hücrelerini, talamik, amigdaloid nukleusları da kapsadığını göstermektedir (83).

Epileptojenik dokunun cerrahi rezeksiyonu yapılan epilepsili hastalarda en belirgin anormallikler hipokampusta gözlenmiştir. Özellikle

temporal lob orijinli nöbetleri olan uzun süreli epilepsi hastalarda hem hipokampal skleroz hem de Meziyal Temporal Skleroz karakteristik bulgulardır (34, 35, 58).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan 30-36 gr ağırlığında 21-22 günlük 28 adet Wistar albino türü genç-erişkin erkek sıçan ile 250-350 gr ağırlığında 21 adet Wistar albino türü erişkin erkek sıçan olmak üzere toplam 49 adet sıçan kullanıldı. Çalışmanın yapılabilmesi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Hayvanlar sabit ısı bir odada (20-21 °C), 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık periyodunda, 4-6 tanesi bir kafeste olacak şekilde, yiyecek ve su alımları serbest bırakılarak tutuldu.

Deneysel çalışma, kontrol ve tedavi grubu olmak üzere başlıca 2 grup şeklinde planlandı.

Kontrol Grupları

- 1. Grup:** Sağlıklı kontrol : Sadece intraperitoneal (i.p.) serum fizyolojik (Hipertermi yok, propofol yok).
- 2. Grup:** Hipertermi oluşturulan sıçanlar. (Hipertermi var serum fizyolojik var)
- 3. Grup:** Hipertermi yok. Pilocarpin ve serum fizyolojik yapıldı.
- 4. Grup:** Hipertermi oluşturulan sıçanlarda pilocarpinle nöbet ve serum fizyolojik yapıldı.

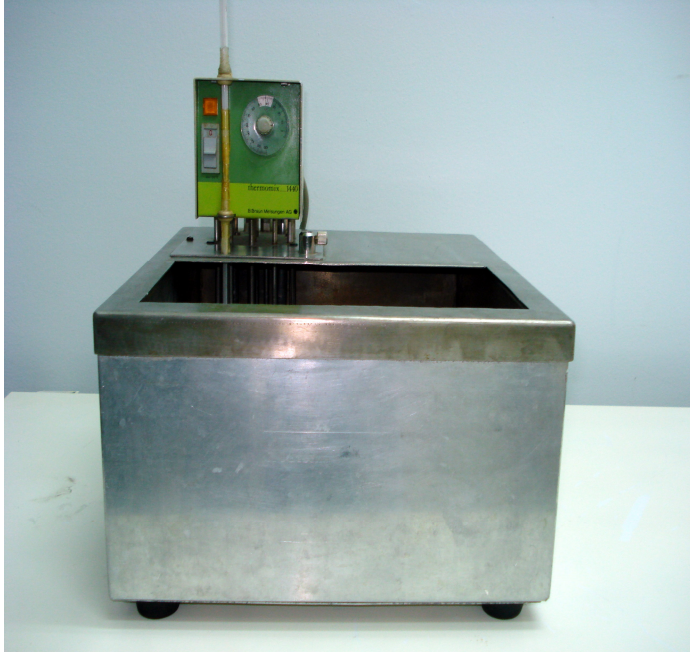
Tedavi Grupları

- 5.Grup:** Hipertermi ve propofol uygulandı.
- 6.Grup :** Pilocarpin ve propofol uygulandı.
- 7.Grup:** Hipertermi, pilocarpin ve propofol uygulandı.

Hipertermi Protokolü

Hipertermi uygulanacak sıçanlar, doğumdan sonra 21. günden itibaren, iki günde bir olmak üzere toplam 10 kez tekrarlayan febril nöbetlere maruz bırakıldı. Deneysel febril nöbet uygulaması 30x30x60 cm

büyükliğünde sıcak su banyosunda gerçekleştirildi (Şekil-3). Sıcak su banyosunda, yavru sıçanlar ayaya kalktıklarında, kafaları dışarıda kalacak seviyede su doldurularak suyun ısı 45 °C'ye getirildi ve deney süresince su sıcaklığı sabit tutuldu. Bu sıcaklığın bir saatten daha kısa sürelerde deri hasarına yol açmadığı bildirilmiştir (106). Sıçanlar suyun içerisinde, hareketleri engellenmeyecek şekilde, en çok dört dakika ya da nöbet başlangıcına dek tutuldu. Nöbet başlangıcının ilk belirtileri görüldüğünde, hayvanlar sudan hemen çıkartılıp pleksiglas gözlem kafesine alındı. Sıçanların vücut sıcaklıkları, sıcak su uygulaması öncesi ve nöbet başlangıcında bir rektal prob (SKT 100B, MP 100 data acquisition and analysis system, Biopac Systems Inc. CA, ABD) ile ölçüldü. Nöbet latansı, hayvanların suya temas ettikleri an ile nöbet başlangıcının ilk belirtileri arasındaki zaman olarak belirlendi. Nöbet süresi ise, nöbet başlangıcından hayvanların bilinçli göründükleri ve hareketlendikleri ana kadar geçen zaman olarak hesaplandı. Sıçanlar gözlem süresinin hemen ardından kurularak kafeslerine geri konuldu.



Şekil-3: Hipertermi banyosu

Nöbet şiddeti 0-4 arasında derecelendirilen bir skalaya göre değerlendirildi:

0.Konvulsif davranış yok;

1. fasyal klonus;

2. ön ekstremitte klonusları;

3. Şaha kalkma hareketi;

4. Şaha kalkma ve dengenin kaybolup hayvanın bir tarafı üzerine düşmesi (106).

Hipertermi uygulanan sıçanlar 250-350 gr. ağırlığına gelebilecekleri süreye kadar Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nde rutin şartlarda geçirdiler. Bu dönem içinde takip edilen sıçanlarda nöbet olmadığı görüldü.

Elektrokortikografileri (ECoG) Kayıtları

Beyin elektiriksel aktivitesinin değerlendirilmesi amacı ile her gruba ait deney hayvanlarının elektrokortikografileri (ECoG) kayıtları alındı. ECoG kayıtlarının alınabilmesi amacı ile deney hayvanlarına yedi gün öncesinden epidural elektrodlar yerleştirildi. Elektrotların yerleştirilme işlemi öncesi, deney hayvanları 50mg/kg intraperitoneal tiopental sodyum ile anestezi altına alınarak, kafatası derisi % 10 polivinilpirolidonyot antiseptik solüsyonu ile temizlendi ve uzunluğunu üç santimetre olmak üzere bregmayı açığa çıkaracak şekilde orta hattan sagittal olarak diseke edildi. Epidural elektrodlar bregmaya göre +10 mm anterior, \pm 1mm ve -2.5mm posterior, 3.5mm lateral stereotaksik koordinatlarına yerleştirildi (107, 108). Vidalar (0.8x1/83.2mm) açılan deliklere uygun vida tutucu (SD-1, Plastics One, USA) ile yerleştirildikten sonra epidural elektrot uçları (MS333/2A, Plastics One, USA) vidalara takıldı. Elektrotlar ve vidalar kafa arasına dental sement ile tespit edildi. Ve kafa derisi 4/0 cerrahi iplikle dikildi. Cerrahi işlem sonrası deney hayvanları sağaltım için kafeslerine bırakıldı.

ECoG kayıtları için ; 335-340/3 TT3C kablosu ile MP150 (Biopac systems Inc., CA, USA) sistemine bağlantısı yapıldı ve amplifikasyonda bioelektrik amplifikatör modülü (EEG100C, Biopac Inc., CA, USA) kullanıldı. ECoG kayıtları özel plastik ve şeffaf bir kafes (30x30x35 cm) içerisinde yapıldı. ECoG kayıtları sırasında primer somatosensoriyal kortekse yerleştirilen elektrod ve referans olarak ipsilateral frontal elektrot kullanılırken, kontralateral frontal elektrod toprak olarak kabul edildi. Biyoelektrik amplifikatör modülüne gönderilen sinyal 0,5 Hz “low pass” ve 130Hz “high pass” filtreleri ile filtrelenerek güç kaynağından kaynaklanan ve kas hareketleri nedeni ile oluşan artefaktlar minimize edildi. Beyin elektriksel aktivitesi en az 20 dk boyunca kaydedildi ve dijitalize edilen analog sinyal tüm spektral aralıkta ve önceden seçilmiş frekans bantları aralıklarında (alfa 8-13; beta 13-30; teta 4-8) saniyede 2500 örnek hızında monitorize edildi (AcqKnowledge 3.7). Veriler kayıt esnasında ve sonrasında artefaktlar açısından tarandı.

Status Epileptikus Protokolü

3-4-6 ve 7. gruptaki toplam 28 sıçana 380 mg/kg i.p. pilokarpin HCl (Sigma-Chemical Co., St. Louis) serum fizyolojik ile 0.2 mm' lik bir hacimde sulandırılarak i.p. olarak enjekte edildi. Nöbet öncesi ve sonrasında elektrokortikografi (ECoG) kayıtları alındı. 3. gruptaki toplam 7 adet sıçanın öncesinde hipertermi uygulanmayan ve i.p. pilokarpin sonrası yalnızca i.p. serum fizyolojik uygulandı. 4. gruptaki toplam 7 adet sıçan daha öncesinde hipertermi uygulanan grupta olup, i.p. pilokarpin sonrası yalnızca i.p. serum fizyolojik uygulandı. 6. gruptaki toplam 7 adet sıçanın öncesinde hipertermi uygulanmayan ve i.p. pilokarpin sonrası i.p. propofol (Propofol %1 Fresenius, 200 mg amp, Fresenius Kabi, İsveç) uygulandı. 7. gruptaki toplam 7 adet sıçan daha öncesinde hipertermi uygulanan grupta olup, i.p. pilokarpin sonrası i.p. propofol uygulandı.

Ayrıca, hiperterminin ve propofolün elektrografik, davranışsal ve histopatolojik etkilerini gösterebilmek amacıyla 1.gruptaki toplam 7 adet sıçana yalnızca i.p. serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı . 2. gruptaki toplam 7

adet sıçana hipertermi sonrası yalnızca i.p. serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı.5. gruptaki toplam 7 adet sıçana sadece hipertermi ve propofol uygulandı.

SE başlangıcı, ECoG'de en az 30 dakika süreyle devam eden epileptiform aktivitenin ilk olarak gözleendiği zaman kabul edildi. Grublardaki tüm sıçanlar, SE'a girme oranı, SE latansı ve 24 saatlik yaşam şansı bakımından izlendi. Pilokarpın uygulanmasından 15 dakika önce ve enjeksiyondan sonra 90 dakika süreyle, ayrıca enjeksiyonun 24. saatinde sıçanlardan tekrar 15 dakika süreyle ECoG kayıtları alındı. Kayıtlar sırasında davranışsal değişiklikler gözleendi.

Sıçanlarda Gözlenen Davranışsal Bulguların Skorlanması

Sıçanların davranışsal bulguları, Janusz ve ark. tarafınca geliştirilen davranış skalasına göre skorlandı (109) (Tablo-1).

Tablo-1: Deneysel status epileptikus oluşturulan sıçanların nöbet davranışlarının skorlanması

SKOR	DAVRANIŞ
0	Normal davranış
1	Tremor ve limbik otomatik hareketler
2	Baş sallama ve/veya ıslak köpek silkinmesi
3	Arka ayaklar üzerinde dkilme ile birlikte limbik ön ayak klonusu
4	SE (en az 60 dakika süren devamlı nöbetler) ve/veya tonik-klonik nöbetler
Ek puan	
+2	Pilokarpın uygulamasından sonra 30 dakika içinde ölüm
+1	Pilokarpın uygulamasından sonra 31-180 dakika içinde ölüm

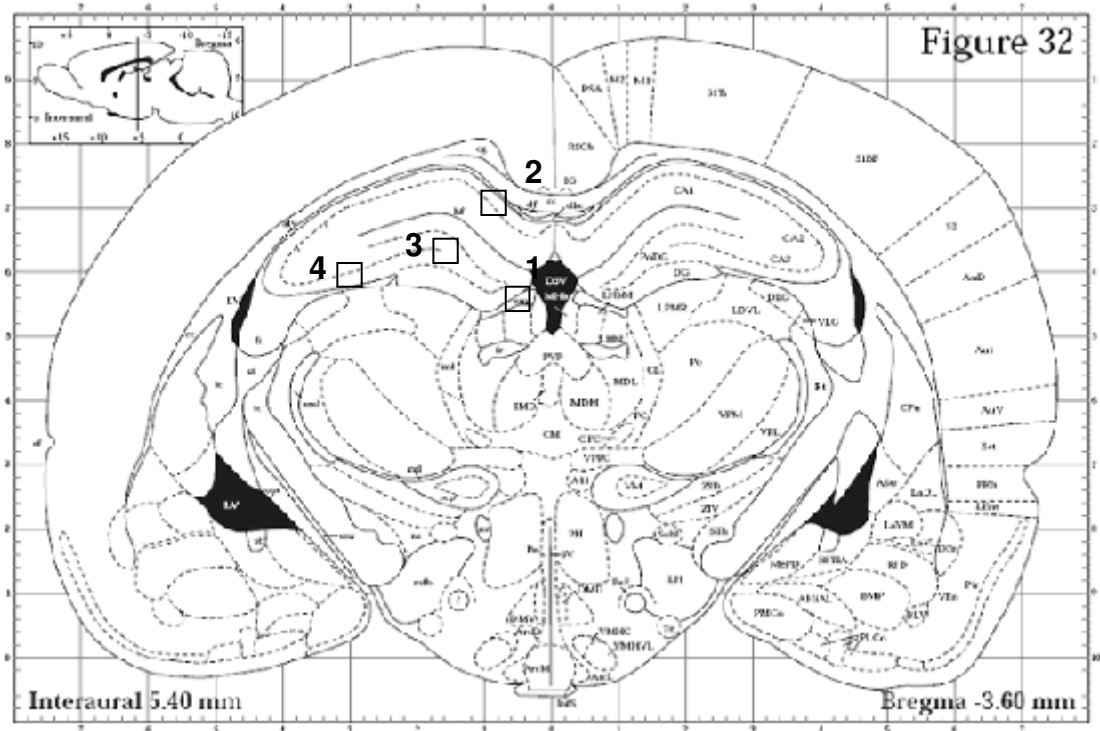
Propofol Uygulaması

Tedavi grubunda olan 5. 6. ve 7. gruplara propofol uygulandı. 6. ve 7. grupta propofol öncesi pilokarpın uygulanıp ve sıçanların ECoG kaydı

yapıldı. Status sonrası yükleme dozu olarak 1mg/kg;intraperitoneal olarak uygulandı. Tekrarlama 2 mg/kg boluslar nöbetler durana kadar 5 dakikada bir, toplam 10 mg/kg toplam maksimal yükleme dozuna ulaşana dek tekrarlandı. Nöbetler durdurulduktan sonra 6 saat ara ile 24 saate tamamlanmak üzere 2 mg/kg'dan başlanarak 0.5 mg/kg yavaş doz azaltılarak uygulandı.

Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için tüm sıçanlar 0.2 M fosfat tamponlu % 4 paraformaldehit fiksatif ile kardiak yoldan perfüzyon yolu ile fikse edilerek dekapite edildi. Çıkarılan beyinler aynı fiksatif içerisinde 48 saat bekletilip, seri alkoller ve ksilden geçirilerek parafine gömüldü. Parafine gömülerek elde edilen bloklarda 7 mikron kalınlığında koronal kesitler alındı. Koronal kesitler hipokampusu içerecek şekilde Paxinos &Watson (110) atlasına göre bregmanın 2.8 posteriorundan itibaren alındı ve her beşinci kesit cresyl violet boyama yöntemi ile boyandı (Şekil-4). Boyama yönteminde, % 100 etanol, ksilen, %100 etanol, %70 etanol, %50 etanol, distile su serilerinden geçirilen kesitler cresyl violet ile 5 dakika muamele edildi. Takiben distile su, %50 etanol, %70 etanol, %100 etanol ve ksilen aşamalarından geçirilerek kapatıldı. Elde edilen preparatlar hipokampal CA1, CA3, CA4 ve dentat girus alanları dikkate alınarak piramidal nöron hasarı açısından incelendi



Şekil-4: Paxinos & Watson (110) atlasında bir sıçanın sağ ve sol hipokampususun görünümü. 1, DG; 2, CA1; 3, CA4; 4, CA3

Hipokampal hücre kaybı, Turski ve ark.nın 1984 yılında tanımladığı bir skalaya göre skorlandı (80). Bu skala ; 0: normal histoloji, hasar yok, 1: hafif nöron hasarı, 2: ılımlı nöron hasarı, 3: nöronların hemen tamamında total hasarı göstermektedir. Deney gruplarını bilmeyen nöropatolog tarafından, kontrol, tedavi grubundaki 24 saat yaşayabilen ve beyinleri çıkarılan toplam 49 sıçanda nöron hasarı bu skalaya göre skorlandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart hata , medyan , minimum ve maksimum değerleri ile birlikte verilmiş kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile verilmiştir. Değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında normallik testleri ve grup başına düşen denek sayısı göz önüne alınmış ve nonparametrik testler tercih edilmiştir. Karşılaştırmalarda Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

BULGULAR

Çalışmamızda yüksek doz (380 mg/kg) pilokarpin ile oluşturulan deneysel status epileptikus (SE) modelinde, epilepsi patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi ve SE tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak için, genç erişkin sıçanlara Hipertermi (45°C) uygulanarak febril konvülsiyon modeli oluşturuldu. SE'a girme oranı, SE latansı, 24 saatlik yaşam şansı ve SE tedavisi olarak GABA-A üzerinden etki gösteren ve genel anestezi bir madde olan Propofol uygulanması yapıldı ve tedaviye yanıt oranı değerlendirildi. Febril konvülsiyonun, pilokarpin ile oluşturulan deneysel status epileptikusun ve tedavi amaçlı kullanılan propofolun mezial temporal lobun önemli bir kısmını oluşturan hipokampus ve dentat girus üzerine olan morfolojik değişiklikleri değerlendirildi.

Çalışmanın ilk basamağında hipertermi uygulanan hem kontrol hemde tedavi grubundaki genç erişkin sıçanların nöbet şiddeti ortalaması 1.96 (1-3) olarak sonuçlandı (Tablo-2,3).

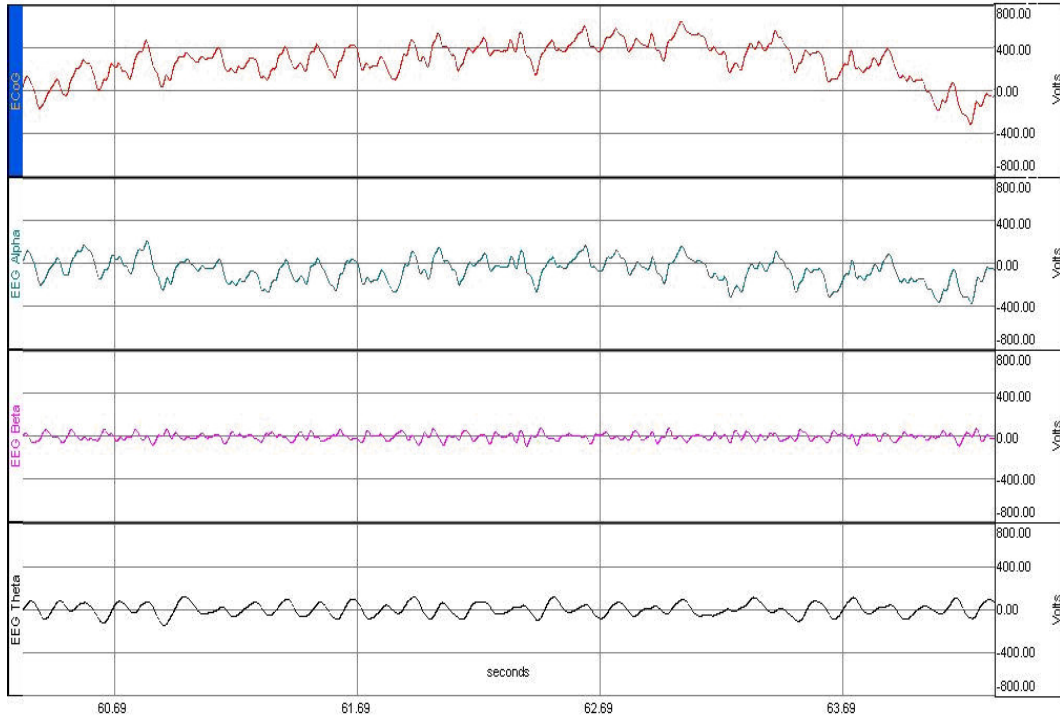
Tablo-2: Kontrol grubu hipertermi nöbet şiddeti.

Kontrol 2.grup Denek no	Nöbet şiddeti (Hipertermi)	Kontrol 4.grup Denek no	Nöbet şiddeti (Hipertermi)
1.denek	1	1.denek	3
2. denek	2	2.denek	2
3. denek	2	3.denek	2
4.denek	2	4.denek	2
5.denek	1	5.denek	1
6.denek	3	6.denek	2
7.denek	3	7.denek	3

Tablo-3: Tedavi grubu Hipertermi nöbet şiddeti

Tedavi 5.grup Denek no	Nöbet şiddeti (Hipertermi)	Tedavi 7. grup Denek no	Nöbet şiddeti (Hipertermi)
1.denek	1	1.denek	1
2.denek	2	2 .denek	2
3.denek	2	3.denek	3
4.denek	3	4.denek	2
5.denek	1	5.denek	2
6.denek	1	6.denek	1
7.denek	3	7.denek	2

Kontrol ve tedavi grubu olmak üzere tüm alt gruplara işlemler öncesi beyin elektiriksel aktivitesinin değerlendirilmesi amacı ile elektrokortigografileri (ECoG) kayıtları alındı. Hipertermi uygulanan gruptaki sıçanlarda dahil olmak üzere tüm gruplarda işlem öncesinde normal elektrokortikografi kaydı alındı (Şekil-4).



Şekil- 4 : Normal EEG

Kontrol grubundan 3. ve 4. grup ile tedavi grubundan 6. ve 7. gruba pilokarpin uygulandı ve Janusz ve arkadaşları (109) tarafınca geliştirilen davranış skalasına göre 4 puan olarak skorlandı ve SE'a giren sıçanlarda izole spike'lara rastlandı (Tablo-4, 5, 6, 7) (Şekil-5).

Pilokarpin uygulanan kontrol ve tedavi grubunda status epileptikus latansı 27.25 (16-41) dakika olarak sonuçlandı.

Tablo-4: Kontrol 3. grup pilokarpin ile status epileptikus sonuçları

Denek no Kontrol 3.grup	Status epileptikus	Status epileptikus latansı	24saatlik yaşam şansı	Davranışsal nöbet skoru
1	+	29 dk	sağ	4
2	+	23 dk	sağ	4
3	+	30 dk	Sağ	4
4	+	41 dk	Sağ	4
5	+	20 dk	Sağ	4
6	+	34 dk	Sağ	4
7	+	27 dk.	Sağ	4

Tablo-5: Kontrol 4. grup pilokarpin ile status epileptikus sonuçları

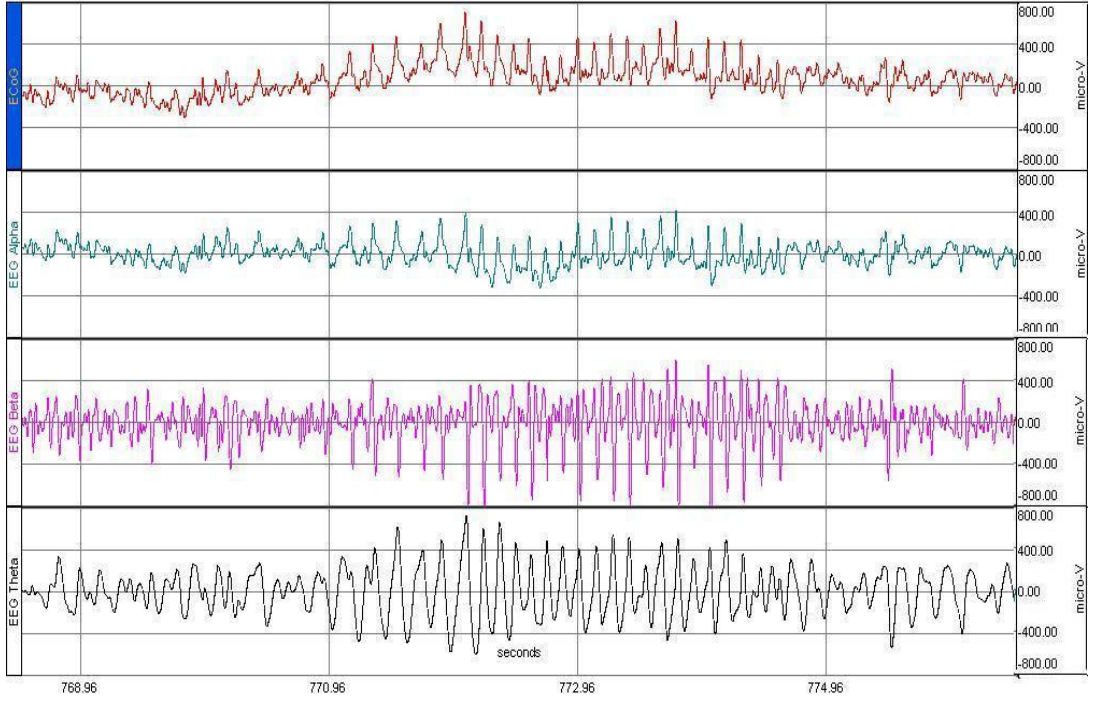
Denek no Kontrol 4.grup	Status epileptikus	Status epileptikus latansı	24saatlik yaşam şansı	Davranışsal nöbet skoru
1	+	26 dk	Sağ	4
2	+	19 dk.	Sağ	4
3	+	30 dk.	Sağ	4
4	+	27 dk	Sağ	4
5	+	32 dk.	Sağ	4
6	+	29 dk.	Sağ	4
7	+	19 dk.	Sağ	4

Tablo-6 : Tedavi 6. grup pilokarpin ile status epileptikus sonuçları

Denek no Tedavi 6.grup	Status epileptikus	Status epileptikus latansı	24 saatlik yaşam şansı	Davranışsal nöbet skoru
1	+	33 dk.	Sağ	4
2	+	31 dk.	Sağ	4
3	+	24 dk.	Sağ	4
4	+	25 dk.	Sağ	4
5	+	31 dk.	Sağ	4
6	+	28 dk.	Sağ	4
7	+	27 dk.	Sağ	4

Tablo-7: Tedavi 7. grup pilokarpin ile status epileptikus sonuçları

Denek no Tedavi 7.grup	Status epileptikus	Status epileptikus latansı	24 saatlik yaşam şansı	Davranışsal nöbet skoru
1	+	31 dk.	Sağ	4
2	+	20 dk.	Sağ	4
3	+	24 dk.	Sağ	4
4	+	30 dk.	Sağ	4
5	+	32 dk.	Sağ	4
6	+	25 dk.	Sağ	4
7	+	16 dk.	sağ	4



Şekil-5: Pilocarpin sonrası EEG'de epileptik aktivite (spike)

Tedavi olarak propofol uygulaması 6. ve 7. gruptaki sıçanlara pilocarpin ile deneysel status oluşturulduktan sonra yapıldı. 5. gruptaki sıçanlara da propofol uygulandı ancak öncesinde deneysel status oluşturulmamıştı. Status sonrası yükleme dozu olarak 1mg/kg propofol ;intraperitoneal olarak uygulandı. Tekrarlama 2 mg/kg boluslar nöbetler durana kadar 5 dakikada bir, toplam 10 mg/kg toplam maksimal yükleme dozuna ulaşana dek tekrarlandı. Nöbetler durdurulduktan sonra 6 saat ara 24 saate tamamlanmak üzere 2 mg/kg'dan başlanarak 0.5 mg/kg yavaş doz azaltılarak uygulandı. Toplam 14 sıçanın status sonrası propofol yanıtı değerlendirildi. Klinik gözlem olarak nöbeti durdurulamayan deney hayvanı olmadı. Elektrografik nöbet aktivitesinin baskılandığını supresyon burst paterninin görülmesiyle tanımlandı ve 24. saatte tekrar EEG çekimi yapıldı ve nöbet aktivitesinin olmadığı görüldü (Şekil-6, Şekil-7). Propofol yanıtı 11 (6-40) dakika olarak sonuçlandı. Nöbeti durdurmak için ortalama 2.4 (2-8) doz uygulandı. Bir deney hayvanında 8 doz tekrar yapıldıktan sonra nöbet kontrol altına alındı. 2 deney hayvanında 4 saat sonra nöbetleri tekrar edince yükleme olarak 1mg/kg propofol ; intraperitoneal olarak uygulandı ve 5

dakika sonra bir kez tekrarlama 2 mg/kg bolus verildi ve nöbet durduruldu. (Tablo-8, 9) 6. ve 7. gruplar arasında propofole yanıt açısından istatistiksel farklılık olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$).

Tablo 8: Tedavi 6. grupta pilokarpin sonrası oluşan status epileptikusa yönelik propofol tedavisinin sonuçları

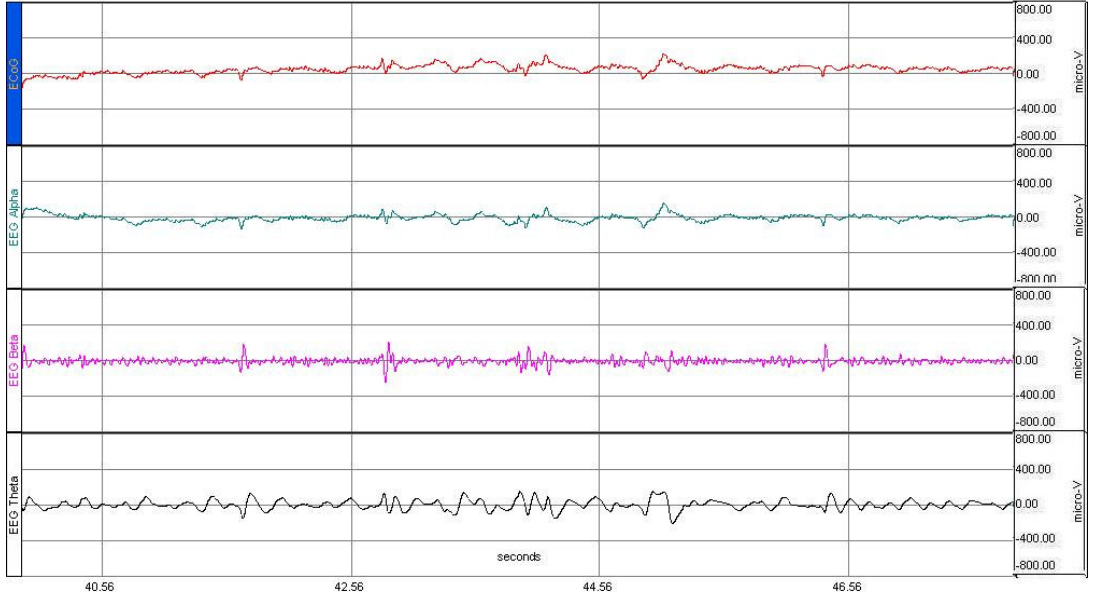
Denek no Tedavi 6.grup	Propofol uygulama *(doz)	Propofol yanıtı (dakika)	Ek doz uygulama
1	2	6 dk.	(-)
2	2	8 dk.	(-)
3	2	10 dk.	(-)
4	2	12 dk.	(+)
5	2	7 dk.	(-)
6	2	7 dk.	(-)
7	2	10 dk.	(-)

*Propofolun yükleme dozundan sonra uygulanan ve 5 dakika ile tekrar edilebilen 2 mg/kg'lık tedavi dozları

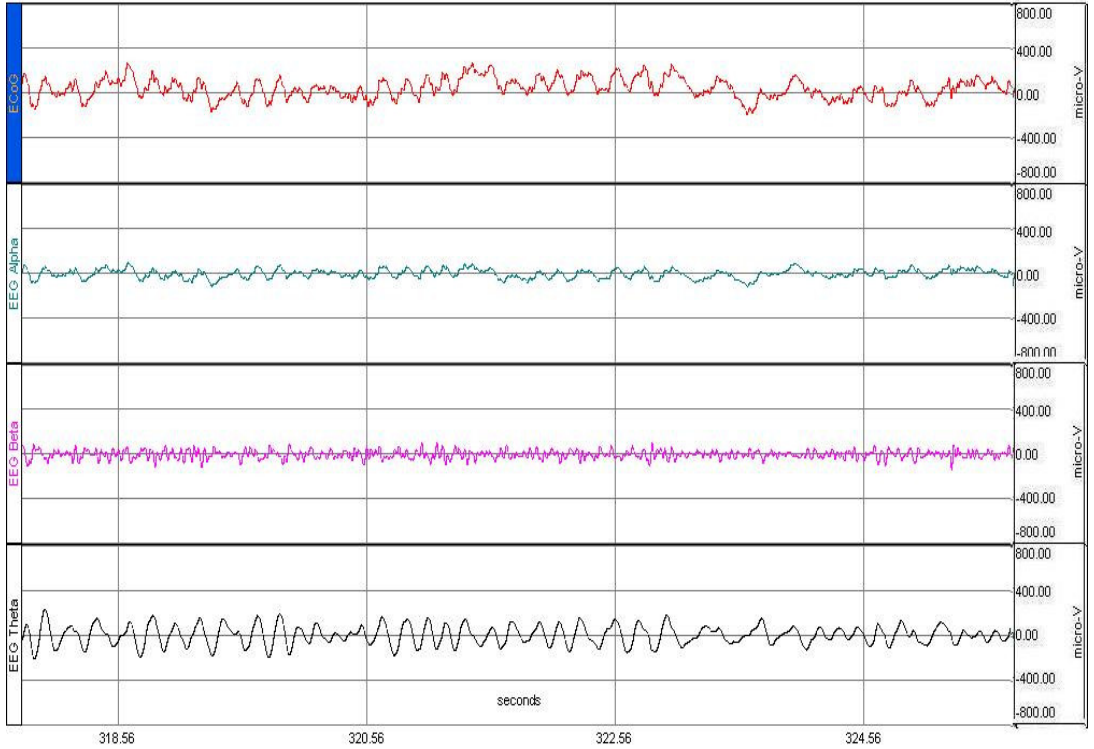
Tablo-9: Tedavi 7. grupta pilokarpin sonrası oluşan status epileptikusa yönelik propofol tedavisinin sonuçları

Denek no Tedavi 7.grup	Propofol uygulama *(doz)	Propofol yanıtı (dakika)	Ek doz uygulama
1	2	7 dk.	(-)
2	2	11 dk.	(-)
3	2	9 dk.	(-)
4	2	10 dk.	(-)
5	8	40 dk.	(+)
6	2	8 dk.	(-)
7	2	9 dk.	(-)

* Propofolun yükleme dozundan sonra uygulanan ve 5 dakika ile tekrar edilebilen 2 mg/kg'lık tedavi dozları



Şekil-6: Pilocarpin uygulandıktan sonra Status epileptikus gözlenen sıçana tedavi amaçlı propofol uygulaması sonrası 1.saatte EEG'de baskılanmış epileptik aktivitesi.



Şekil-7: Pilocarpin ile status oluşturulan ve propofol ile nöbetleri durdurulan sıçanın 24. saatteki kontrol normal EEG' si.

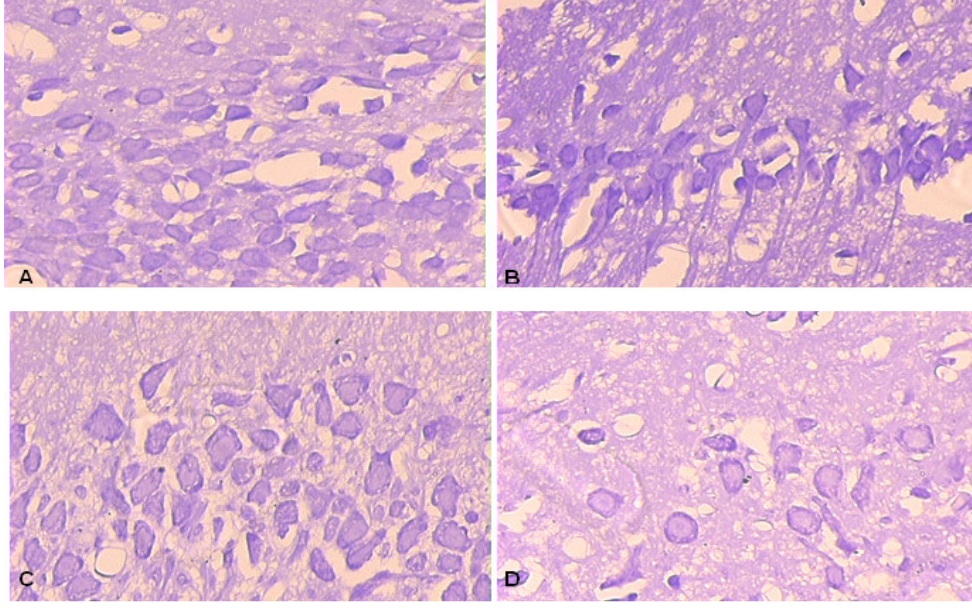
Tüm gruplarda sağ ve sol hipokampal bölgelerde nöron hasarı anlamlı farklılık göstermediğinden hipokampal CA1, CA3, CA4 ve dentat girus alanlarındaki nöronal hasar birlikte değerlendirildi ($p>0.05$) (Tablo-10). Kontrol grubu olan ve hipertermi ile ilaç tedavisi uygulanmayan Grup 1' deki sıçanların histopatolojik görünümü şekil 8' de gösterilmiştir.

Tablo-10: Tüm gruplardaki sıçanların sağ ve sol hipokampus CA1, CA2, CA3 ve dentat girus (DG) bölgelerinin histopatolojik değerlerinin istatistiksel sonuçları.

LOB	CA1 1-2-3	CA3 1-2-3	CA4 1-2-3	Dentat Girus 1-2-3
SAĞ ÖLÇÜMLER	10.4769±0.10925	10.8737±0.08797	9.9394±0.42412	14.8266±0.17069
	1.4002±0.04620	1.2633±0.09462	1.2970±0.06246	1.4408±0.09310
	1.0659±0.06006	1.2447±0.11875	1.2407±0.04225	1.1048±0.1090
SOL ÖLÇÜMLER	10.4778±0.10783	10.8639±0.08169	10.1024±0.40853	15.5237±0.26815
	1.3440±0.03143	1.1006±0.05920	1.2611±0.05650	1.4067±0.06066
	1.0455±0.06751	1.6052±0.05514	1.1333±0.02290	1.1244±0.01452
İstatistiksel sonuç	*$p>0.05$	*$p>0.05$	*$p>0.05$	*$p>0.05$

*İstatistiksel farklılık bulunmadı.

G1



A, DG; B, CA1; C, CA3; D, CA4

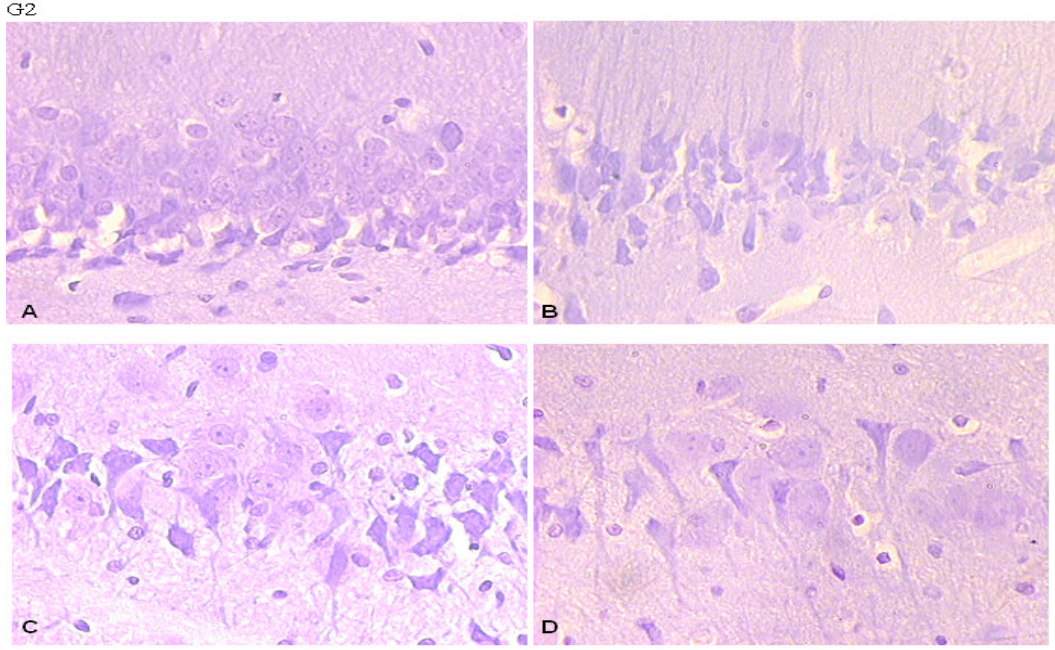
Şekil-8: Kontrol 1. gruptaki sıçanların histopatolojik görünümü.

Sağlıklı kontrol grubuna göre Hipertermi uygulanan kontrol 2. grubu sıçanların CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p < 0.05$)(Tablo-11) (Şekil-9).

Tablo-11: Hipertermi uygulanan kontrol 2. grubu sıçanların CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinin istatistiksel sonuçları

KONTROL 2.GRUP	CA1 1-2-3	CA3 1-2-3	CA4 1-2-3	Dentat Girus 1-2-3
Ölçümler	10.5808±0.03353	10.8683±0.09764	11.9733±0.09057	14.6475±0.05483
	1.9208±0.06092	4.4367±0.07332	4.3200±0.8016	3.8392±0.03032
	1.5642±0.02234	2.7567±0.01537	4.5875±0.62691	4.9175±0.91595
İstatistiksel sonuç	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$

*İstatistiksel anlamlı farklılık saptandı.



A, DG; B, CA1; C, CA3; D, CA4

Şekil-9: Kontrol 1. guptaki sıçanların histopatolojik görünümü

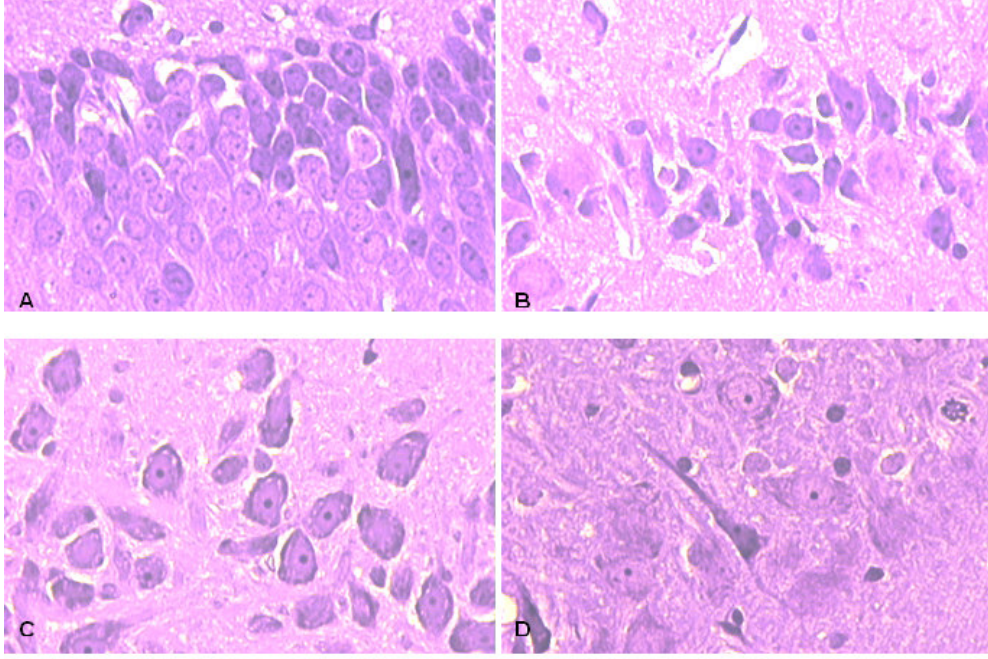
Sadece pilokarpin ile deneysel status oluşturulan kontrol 3. grup sıçanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo-12) (Şekil-10).

Tablo-12: Sadece pilokarpin ile deneysel status oluşturulan kontrol 3. grup sıçanların CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinin istatistiksel sonuçları

KONTROL 3.GRUP	CA1 1-2-3	CA3 1-2-3	CA4 1-2-3	Dentat Girus 1-2-3
	10.5257±0.00631	10.6507±0.00071	11.8250±0.01345	14.5721±0.01123
Ölçümler	1.7771±0.00723	4.2721±0.01123	4.4314±0.01127	3.8200±0.03096
	1.5121±0.00461	2.7471±0.00376	6.0836±0.02604	7.0371±0.02837
İstatistiksel sonuç	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$

*İstatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

G3



A, DG; B, CA1; C, CA3; D, CA4

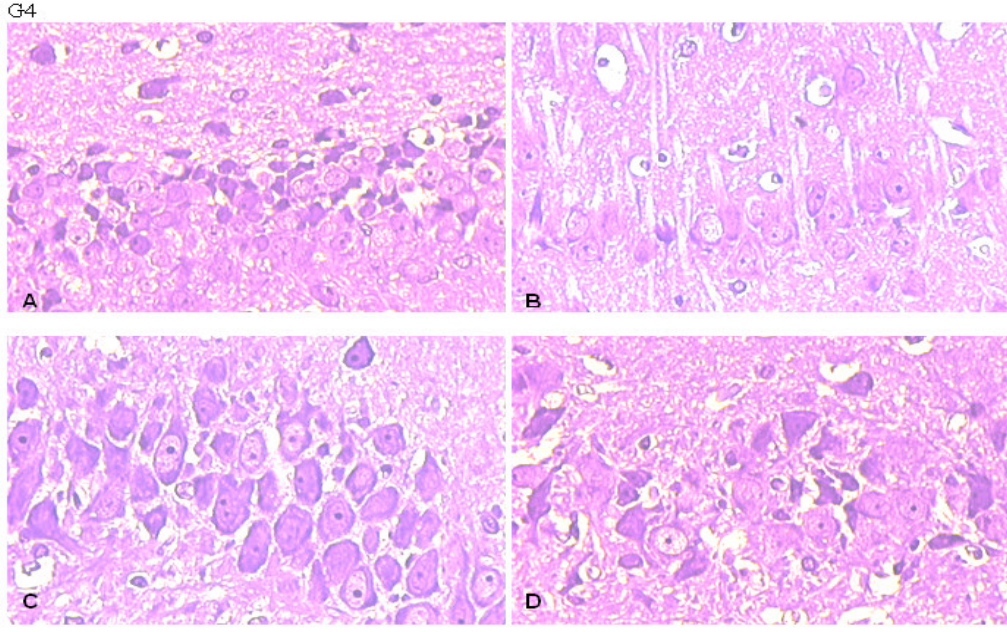
Şekil-10: Kontrol 3. gruptaki sıçanların histopatolojik görünümü

Hipertermi uygulanan grupta sadece propofol uygulanan kontrol 4. grupta histopatolojik değerlendirmesinde CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo-13) (Şekil-11).

Tablo-13: Hipertermi ve pilokarpin ile deneysel status oluşturulan kontrol 4. grup sıçanların CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinin istatistiksel sonuçları

KONTROL 4.GRUP	CA1 1-2-3	CA3 1-2-3	CA4 1-2-3	Dentat Girus 1-2-3
Ölçümler	10.5921±0.05393	10.6500±0.00289	12.0050±0.12373	14.6321±0.02350
	1.8179±0.03913	4.3371±0.04504	4.3779±0.02193	3.8064±0.03941
	1.5300±0.01535	2.7921±0.02335	5.3557±0.51267	5.9207±0.74896
İstatistiksel sonuç	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$

*İstatistiksel anlamlı farklılık saptandı.



A, DG; B, CA1; C, CA3; D, CA4

Şekil-11: Kontrol 4. guptaki sıçanların histopatolojik görünümü

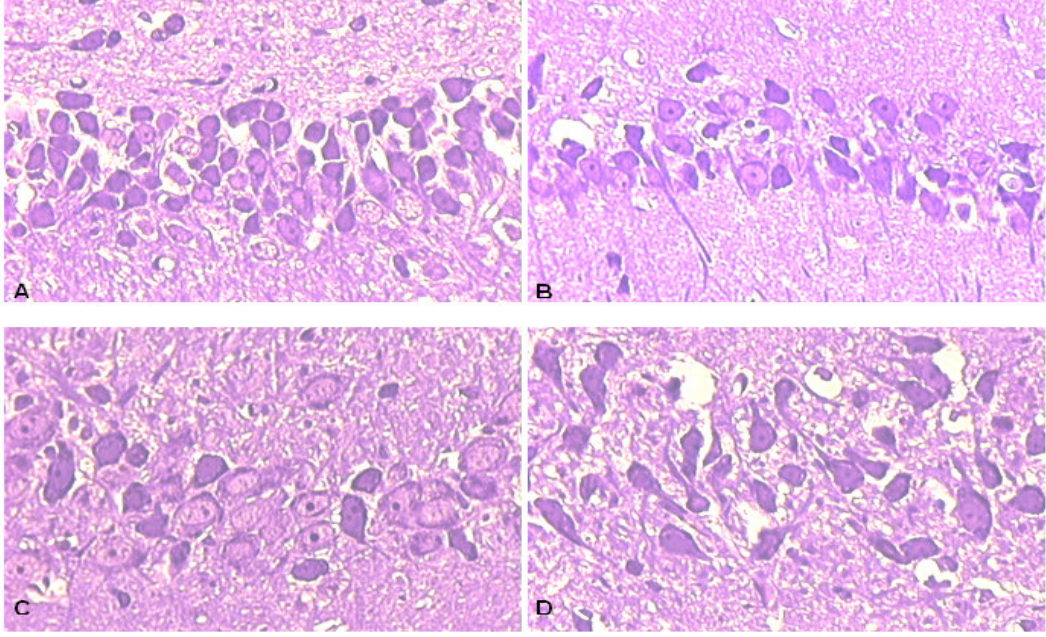
Tedavi gruplarından hipertermi uygulanıp propofol tedavisi ile takip edilen 5. grupta CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo-14) (Şekil-12).

Tablo-14: Hipertermi ve propofol uygulanan 5. grupta CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinin istatistiksel sonuçları

TEDAVİ 5.GRUP	CA1 1-2-3	CA3 1-2-3	CA4 1-2-3	Dentat Girus 1-2-3
Ölçümler	10.6929±0.24533 1.8557±0.06706 1.4914±0.01344	10.4029±0.15282 4.3500±0.04673 2.9529±0.17497	12.0771±0.18944 4.2414±0.09848 4.8386±0.60507	14.7943±0.16151 3.7757±0.09547 5.4357±0.77485
İstatistiksel sonuç	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$

*İstatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

G5



A, DG; B, CA1; C, CA3; D, CA4

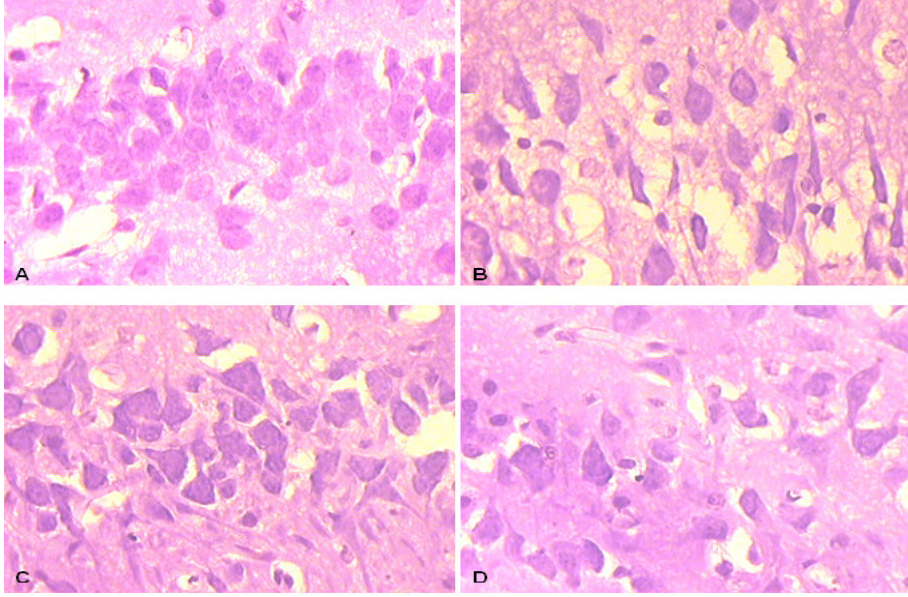
Şekil-12: Tedavi 5. guptaki sıçanların histopatolojik görünümü

Tedavi gruplarından pilokarpin ile deneysel status oluşturulan 6. grup değerlendirmesinde CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo-15) (Şekil-13).

Tablo-15: Pilokarpin uygulanan 6. gruptaki sıçanların CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinin istatistiksel sonuçları

TEDAVİ 6.GRUP	CA1 1-2-3	CA3 1-2-3	CA4 1-2-3	Dentat Girus 1-2-3
Ölçümler	10.5757±0.02606	10.6450±0.10730	12.6193±0.29482	14.3900±0.0721
	2.0121±0.08997	4.4014±0.19417	4.8393±0.19737	7
	1.6864±0.07872	2.6757±0.02800	4.9079±0.43501	3.8621±0.05647 4.5964±0.85804
İstatistiksel sonuç	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$

*İstatistiksel anlamlı farklılık saptandı.



A, DG; B, CA1; C, CA3; D, CA4

Şekil-13: Tedavi 6. guptaki sıçanların histopatolojik görünümü

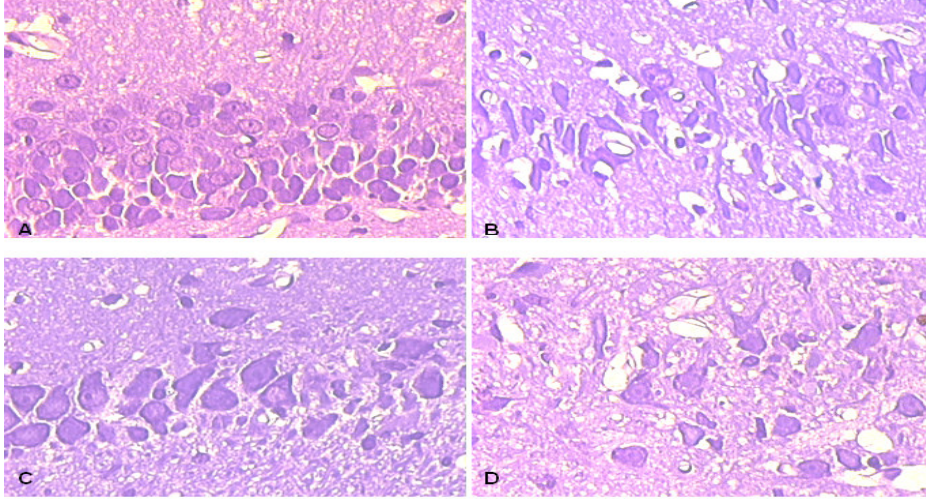
Tedavi gruplarından Hipertermi sonrası pilokarpin ile deneysel status oluşturulan 7. grup değerlendirmesinde CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo-16) (Şekil-14).

Tablo-16: Hipertermi sonrası pilokarpin ile deneysel status oluşturulan 7. grup sıçanların CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinin istatistiksel sonuçları

TEDAVİ 7.GRUP	CA1 1-2-3	CA3 1-2-3	CA4 1-2-3	Dentat Girus 1-2-3
Ölçümler	10.4036±0.07860 1.8550±0.03897 1.6357±0.06848	11.4850±0.49531 4.3050±0.02554 2.3907±0.20495	12.0414±0.14448 4.2800±0.07537 5.2279±0.36826	14.2936±0.13183 3.8907±0.04275 6.7829±0.17767
İstatistiksel sonuç	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$	* $p < 0.05$

* İstatistiksel anlamlı farklılık saptandı

G7



A, DG; B, CA1; C, CA3; D, CA4

Şekil-14: Tedavi 7. guptaki sıçanların histopatolojik görünümü

İstatistiksel çalışmalarda kontrol grubu dışında 7. grubun 2,3,4,5 ve 6. gruplar arası değerlendirmede CA1, CA3, CA4 ve dentat girus histopatolojik değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p < 0.05$). Tablo-17' de Tüm grupların histopatolojik değerlendirmelerinin istatistiksel sonuçları verilmiştir.

Tablo 17: Tüm grupların histopatolojik değerlendirmelerinin istatistiksel sonuçları verilmiştir.

grup		ca1_1	ca1_2	ca1_3	ca3_1	ca3_2	ca3_3	ca4_1	ca4_2	ca4_3	dg1_1	dg1_2	dg1_3
KONTROL 1.GRUBU	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Mean	10,47857	1,372143	1,055714	10,87071	1,182857	1,425714	10,02286	1,279286	1,188571	15,175	1,423571	1,115
	Std. Error of Mean	0,105293	0,034793	0,058334	0,078243	0,068512	0,065433	0,390767	0,055778	0,026563	0,196977	0,067865	0,009698
	Median	10,39	1,36	1	10,815	1,165	1,37	9,63	1,33	1,175	15,37	1,43	1,12
	Minimum	10,305	1,235	0,97	10,645	0,9	1,275	8,935	1	1,1	14	1,2	1,08
	Maximum	11,1	1,485	1,4	11,175	1,435	1,705	11,9	1,42	1,29	15,48	1,69	1,15
KONTROL 2.GRUBU	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	10,58083	1,920833	1,564167	10,86833	4,436667	2,756667	11,97333	4,32	4,5875	14,6475	3,839167	4,9175
	Std. Error of Mean	0,033527	0,060915	0,022339	0,097644	0,073322	0,015366	0,090569	0,080156	0,626914	0,054829	0,030315	0,915951
	Median	10,55	1,885	1,5525	10,8675	4,4125	2,735	11,895	4,41	4,6975	14,63	3,8775	4,9675
	Minimum	10,475	1,805	1,52	10,65	4,28	2,725	11,845	4,075	3,08	14,53	3,74	2,805
	Maximum	10,68	2,18	1,655	11,09	4,69	2,805	12,415	4,475	5,985	14,835	3,895	6,965
KONTROL 3.GRUBU	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Mean	10,52571	1,777143	1,512143	10,65071	4,272143	2,747143	11,825	4,431429	6,083571	14,57214	3,82	7,03714
	Std. Error of Mean	0,006308	0,007226	0,004611	0,000714	0,011226	0,003757	0,013452	0,011271	0,026043	0,011226	0,030957	0,028363
	Median	10,515	1,765	1,515	10,65	4,285	2,755	11,835	4,415	6,115	14,585	3,825	7,035
	Minimum	10,515	1,765	1,485	10,65	4,205	2,735	11,745	4,41	5,985	14,53	3,65	6,965
	Maximum	10,55	1,805	1,52	10,655	4,285	2,755	11,845	4,475	6,155	14,605	3,895	7,19
KONTROL 4.GRUBU	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Mean	10,59214	1,817857	1,53	10,65	4,337143	2,792143	12,005	4,377857	5,355714	14,63214	3,806429	5,92071
	Std. Error of Mean	0,053927	0,039125	0,015353	0,002887	0,045038	0,023347	0,123727	0,021927	0,512666	0,023499	0,039411	0,748964
	Median	10,515	1,765	1,515	10,65	4,285	2,755	11,835	4,415	6,115	14,585	3,825	7,035
	Minimum	10,485	1,73	1,48	10,635	4,21	2,755	11,735	4,26	3,335	14,585	3,58	3,015
	Maximum	10,815	1,985	1,6	10,66	4,535	2,885	12,52	4,415	6,285	14,73	3,905	7,26
TEDAVI 5.GRUBU	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Mean	10,69286	1,855714	1,491429	10,40286	4,35	2,952857	12,07714	4,241429	4,838571	14,79429	3,775714	5,43571
	Std. Error of Mean	0,24533	0,067059	0,013439	0,152822	0,046726	0,174969	0,189438	0,098481	0,605069	0,161512	0,095471	0,774844
	Median	10,515	1,765	1,515	10,65	4,285	2,755	11,835	4,415	6,115	14,585	3,825	7,035
	Minimum	10,32	1,765	1,44	9,55	4,25	2,755	11,835	3,865	2,8	14,585	3,465	2,83
	Maximum	12,15	2,25	1,515	10,65	4,53	4	13,2	4,415	6,115	15,75	4,2	7,035
TEDAVI 6.GRUBU	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Mean	10,57571	2,012143	1,686429	10,645	4,701429	2,675714	12,61929	4,839286	4,907857	14,39	3,862143	4,59642
	Std. Error of Mean	0,026059	0,089966	0,078723	0,107299	0,194167	0,027997	0,294815	0,197374	0,435005	0,072169	0,056472	0,85803
	Median	10,55	2,05	1,7	10,65	4,68	2,65	12,605	4,75	4,3	14,3	3,825	3
	Minimum	10,515	1,765	1,515	10,3	4,26	2,58	11,835	4,415	3,6	14,1	3,7	2,65
	Maximum	10,7	2,3	2,1	11	5,7	2,755	13,5	5,9	6,125	14,585	4,1	7,035
TEDAVI 7.GRUBU	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Mean	10,40357	1,855	1,635714	11,485	4,305	2,390714	12,04143	4,28	5,227857	14,29357	3,890714	6,78285
	Std. Error of Mean	0,078602	0,038975	0,068482	0,495313	0,025542	0,204949	0,144485	0,075372	0,368261	0,131827	0,042754	0,17766
	Median	10,515	1,805	1,545	10,815	4,285	2,66	11,835	4,365	5,375	14,415	3,825	7,035
	Minimum	10,1	1,765	1,515	10,65	4,235	1,6	11,785	4	3,9	13,8	3,8	6,1
	Maximum	10,55	2	1,9	13,4	4,4	2,755	12,6	4,475	6,115	14,585	4,09	7,155

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsanlarda epileptogenez çalışmaları çok güç ve etik olmadığından epileptogenezin hayvan modelleri bilimsel ilerleme için çok gereklidir. Epileptogenez terimi, klinik belirti ile birlikte ya da herhangi bir klinik belirti olmaksızın elektroensefalografik olarak nöbet aktivitesinin kayıtlandığı, tekrarlayıcı olarak yeterli sayıda nöronun ateşlenmesine bağlı olarak nöbet aktivitesinin oluşması olarak ifade edilir (111).

Epileptogenez bir beyin hasarı sonrası beyindeki hücrel ve moleküler değişiklere bağlı olarak eksitabilitenin artması ve tekrarlayıcı spontan nöbetlerin görölmesi olarak tariflenebilir. Halen epileptogenezin moleküler mekanizmalarının etyoloji ile ilişkisi, epileptogenez sırasında nöronal ağdaki değişiklik spektrumunun farklı klinik etyolojiler sonucu aynı olup olmadığı, epileptogenezin benzer olmadığı gibi önemli sorulara yanıt aranmaktadır (111,112). İnsanlarda epilepsi gelişiminin yüksek insidansı immatür beyinde olan nöbetlerin yarattığı etki ile beyin bir yandan normal gelişimini tamamlarken bir yandan da epilepsi sonucu oluşan hasarın epileptogenezi sürdürmesiyle sonuçlanmaktadır (113).

Nöronların elektriksel aktivitesi uyarı ile inhibisyon arasında bir denge oluşmasıyla karakterizedir ve bu denge hücrel düzeyde iyon kanalları ile sinaps ve sinaps dışı olaylar için geçerli geri beslenme mekanizmaları sayesinde kurulur. Nöronal zarda herhangi bir uyarının başlaması için, özellikle GABAerjik inhibitör sonlanmalardaki aktivasyonun direkt olarak baskılanması veya voltaj kapılı iyon kanallarının engellenmesi gerekir ve sonuçta nöronal uyarılma ile inhibisyon arasındaki denge uyarılma yönünde bozulabilir. Normal bir beyinde uyarıcı ve inhibe edici mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması en azından nöronal uyarılabilirlikte meydana gelen bir artış sonucu epileptogeneze yol açan mekanizmaların tetiklenmesine yol açabilir (111).

İnsan epilepsisinde olduğu gibi deneysel epilepsi modellerinde de hipokampus özellikle ilgi çekici olmuştur. CA1 ve CA3 piramidal hücreler, uzamış nöbet aktivitesinden çok etkilenmektedir. Bu hücrelerin, glutaminerjik ve/veya aspartaterjik afferentleri ile yoğun inervasyonları olup, eksitotoksik fenomene oldukça duyarlıdır (114). Ayrıca limbik nöbetlerin yayılması ve durmasında hipokampus önemli role sahiptir (115, 116).

Epilepsi ile medial temporal lob yapılarındaki nöron kaybı arasındaki ilişki yüzyıldan daha fazla bir zamandır bilinmektedir. Lezyonun nedeni açık olmamakla birlikte patolojik bulgulardan birisi hipokampal sklerozdur (11, 12, 67,117).

Bazı çalışmalarda TLE hastalarında dentat girusdaki hücre kaybı ve reorganizasyon incelenmiştir. Bu "yeniden yapılanma" abartılı dallanmış granül hücre aksonları içerir. Bu aksonlar granül hücrelere veya kendi kendini besleyen eksitasyon yollarında yer alan moleküler tabakalara projekte olurlar. Bunun bir sonucu olarak anormal deşarjlara sebep olabilmektedirler (118).

Epileptogenez için klasik teori nöral ağlarda azalan inhibisyon neticesinde gelişen hipereksitabilite üzerine dayanır. Bu görüşü destekleyen bulgular olarak MTLE hastalarının hipokampuslarında hücre hasarı ve abartılı dallanma artışına ilave olarak GABA-A reseptörlerinde ve GABA-A alt ünitelerinde azalmadır (60). Buna ilave olarak Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmalarında GABA-A reseptörlerinin benzodiazepin bağlanma noktalarında azalma gösterilmesi teoriyi destekler (60,118). Ancak bu değişimlerin Hipokampal Sklerozda nöronal kayba ikincil olarak geliştiğini kabul edenler de vardır.

Hipokampusta GABAerjik ara nöron kaybı da rapor edilmiştir. Daha yakın tarihlerde ise MTLE hastalarının hipokampuslarında ve dentat giruslarında "Chandler" hücrelerinin yeniden organize olduğu ancak subikulumda değişmediği gösterilmiştir (115). Chandler hücreleri aksonları kortikal piramidal hücrelerin ve dentat girus granüler hücrelerin aksonlarının başlangıç segmentleri ile sinaps yapan özel bir tür ara nöronlardır. Ayrıca bu tip bir dokuda GABAerjik hücrelerin görece daha fazla yaşamda kaldığı ve

artan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi ile hücresel dallanma ve yeni hücre oluşumunun desteklendiği gösterilmiştir (116). Bu önemli bulgu azalmış inhibisyonun limbik ağ hipereksitabilitesi için gerekli şart olmadığını göstermiştir (119,120).

Kandling veya sistemik kainik asit modellerinde MTLE ve HS olgularındakine benzer hilar hücrelerde aşırı azalma ve dentat girusda yeniden organizasyon saptanır. Bu histolojik bulgulara rağmen ara nöronlar hasar görmemiştir ve GABA üretebilir olduğu gözlenmiştir. Ancak bazı TLE modellerinde GABA inhibisyonu değişebilir. Örneğin elektriksel kindling modellerinde sıçanlarda (ratlarda) azalan GABA-A reseptör fonksiyonu gösterilmiştir (121). Bu bulgunun tekrar gözden geçirilmesi ile GABAerjik fonksiyonda global bir azalma olmadığı daha çok ontogenetik immatür GABA reseptör ekspresyon paterninin ortaya çıkmasının bundan sorumlu olabileceği kabul görmüştür. Tüm bu çalışmalar GABA'nın aracılık ettiği inhibisyonun azaldığını ve moleküler ve nöronal ağ düzeyinde plastik yeni düzenlemelerin olduğunu göstermiştir.

MTLE'de bozulan GABA-A reseptör fonksiyonu GABA-A reseptörünün sorumlu olduğu GABA afinitesi kanal biyofizik karakteristiklerinin etkilenmesine neden olur. İnsan epileptik doku örneklerinde birkaç GABA-A reseptörünün değişik ekspresyon düzeylerinin olduğu gösterilmiştir (55). Pilocarpin ve kainik asit modellerinde de subünit değişimleri hipokampusta tespit edilmiştir (57).

MTLE'li hastalarının öykülerinde febril nöbet bulunması nöronal göçte bozulma olasılığını gösterir. MTLE doku parçaları incelendiğinde granüler hücre tabakasının normalden fazla olduğu ve bu nöronların önemli bir kısmının uzamış bipolar form kazandığı gözlenmiştir. Önemli olan nokta polimorf hücre yayılması bu nöronların afferent ve efferent bağlantılarında önemli fonksiyonel değişimler yaratabilir. Böylelikle MTLE de hipokampal formasyonda bozulmuş devreler ortaya çıkar. (122, 123).

Temporal lobektomi uygulanan hastalarının yaklaşık yarısında MTS tek anormallik olarak bulunmuş ve bu patolojik değişiklikte birlikte hastalarda önemli derecede artmış febril konvülsiyon öyküsü yapılan çalışmalarda dikkat

çekmiştir. Erken çocukluk çağında ateşin provoke ettiği nöbetler SE ve temporal lob epilepsisi gelişmesine neden olabilmektedirler (124). Yaşamın erken dönemlerinde oluşan nöbetler hipokampal skleroza ve sonuçta TLE neden olduğu çok çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Uzamış febril nöbetlerin zaman içerisinde nöronal aksonal terminallerinin anormal büyümesine ve Mossy liflerinde filizlenme yaratarak hipokampus içinde yeni sinapsların ve yineleyen devrelerin oluşmasına neden olduğu gözlenmiştir (125, 126, 127).

Epilepsi riski için en önemli faktör febril nöbetin komplike olmasıdır (39,128). Rochester çalışma grubu 24 yaşına kadar takip edilen basit febril nöbetli olguların % 2.4'ünde epilepsi riski tespit ederken; bu oranı komplike nöbetlerin üç bulgusundan (fokal, uzun süreli, 24 saat içinde tekrarlama) biri varsa % 6.8, ikisi varsa % 17-22, üçü de varsa % 50 olarak vermektedir (129).

Bazı febril nöbet tipi ve özelliklerinin gelişen epilepsinin tipi ile ilişkili olduğu savunulmaktadır (130). Özellikle bu ilişkinin uzamış lateralize febril nöbetlerle mezial temporal skleroz arasında sıklıkla görüldüğü iddia edilmekle birlikte, konu hakkında tartışmalar halen devam etmektedir (39, 131). Falconer ve arkadaşları (132) tedaviye dirençli temporal lob epilepsi cerrahi serisini incelediğinde, en sık rastlanan patolojinin mezial temporal skleroz olduğunu ve bu grubun % 30'unda epilepsinin etyolojisinden sorumlu tutulabilecek, uzamış febril nöbet hikayesi gördüklerini bildirdiler. Nöbeti tetikleyen faktörün, ateşin yükselme hızından çok, vücut ısısının eriştiği en yüksek düzey olduğu gösterilmiştir (133, 134). Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda hiperterminin hipokampusta epileptiform aktiviteyi uyardığı, nöronal migrasyon defekti oluşturulan farelerde hiperterminin de nöbet oluşturduğu gözlenmiştir (135, 136) Hayvan deneylerinde elde edilen bulgulara benzer şekilde, FN'li bazı olgularda nöbet öncesi nöro-gelişimsel bir hipokampal patolojinin varlığını gösteren kanıtlar saptanmıştır bu hipokampal patolojinin ateşe duyarlılık oluşturması sonucu FN'nin ortaya çıktığı öne sürülmüştür (135, 44, 45). Bizim çalışmamızda da Jiang ve arkadaşlarının (106) sıçanlarda oluşturdukları hipertermi modeli uygulandı. Sıçanlar gün aşırı 45 °C'de en çok 4 dakika tutuldu ve model olarak komplike

febril nöbet oluşturuldu. Hipertermi uygulanan hem kontrol hemde tedavi grubundaki hayvanların nöbet şiddeti ortalaması 1.96 (1-3) olarak sonuçlandı. Bu sonucumuz Klauenberg ve arkadaşlarının (137) yaptığı çalışma ile uyumlu bulundu.

Hipokampal skleroz dirençli temporal lob epilepsili olguları içeren cerrahi çalışmalarda, histopatolojik olarak kanıtlanmıştır. HS'li hastaların 1/3'ünün özgeçmişinde Komleks Febril Nöbet saptanmıştır.(43). Bazı araştırmacılar KFN'nin HS'ye yol açan etyolojik faktör olduğunu, bazıları ise KFN'nin gelişimsel hipokampal bir patolojinin işareti olduğunu öne sürmüşlerdir (44-51). Febril status sonrası HS geliştiği gösterilmiş (49, 51), uzamış FN öyküsü olan dirençli temporal lob epilepsili olgularda hipokampal atrofinin daha ciddi olduğu saptanmıştır (52, 53). Febril nöbet öncesinde hipokampal yapısal bir anormalliğin olabildiği, bu durumun FN ile birlikte HS'ye dönüşen bir süreçle sonuçlanabileceği bazı kanıtlara dayalı olarak öne sürülmüştür (44, 54, 138).

Çalışmamızda hipertermi uygulanan sıçanlarda CA1, CA3, CA4 ve dentat girusta hiçbir işlem uygulanmayan kontrol sıçanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı nöron kaybı olduğunu ve hipertermi modeli olarak oluşturulan komplike febril konvülsiyonun MTS ve HS açısından bir neden olabileceğini düşündürmektedir.

GABA-A reseptörlerinin benzodiyazepinlere yanıtı olarak ortaya çıkan antikonvulsan etkinin ısıya bağımlı olması ve sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan hipertermik nöbetlerde GABA-A reseptörlerinde fonksiyon bozukluğunun rol oynadığının gösterilmiş olması önemli bir bulgudur (139).

Status epileptikus, hızlıca beyin hasarı ve ölüme neden olması nedeniyle acil nörolojik bir durumdur. SE' nin tanımlanması için gerekli minimum süre henüz tanımlanmamış olup, birçok klinik çalışmada göreceli, değişken süreler kabul edilmiştir. SE, 30 dakikadan uzun süren nöbet aktivitesi, yada nöbetler arasında bilinç açılması olmaksızın 30 dakika içinde nöbetlerin tekrar etmesi şeklinde tanımlanmıştır (61). Yakın zamanda ise SE, jeneralize, konvülzif nöbetlerin 5 dakikadan daha fazla sürmesi veya 2 veya daha fazla atakta hastanın önceki bilinç durumuna dönememesi durumu

olarak tanımlanmıştır (62). SE; infant, genç çocuk ve ileri yaşta daha fazla görülmekte olup SE'un başta gelen nedenleri çocuklarda ateş, enfeksiyon, ilaç değişikliği, metabolik değişiklikler iken yetişkinlerde ise strok, ilaç değişikliği ve alkol-diğer ilaçlar şeklinde sıranalabilir (20). Hipotansiyon (13, 22), hipoksi, hipoglisemi, hiperpireksi (68), laktik asidoz, CO2 narkozu, hiperkalemi, şok, kardiyak aritmi, pulmoner ödem, akut renal tubuler nekrozis, aspirasyon pnömonisi, lökositoz ve beyin omurilik sıvısı (BOS) nda pleositoz SE' nin en sık görülen ciddi komplikasyonlarından (71). Hastalar bu komplikasyonlardan veya nöbet sırasında oluşan yaralanmalardan kaybedilir ki, Towne ve arkadaşlarına (22) göre SE' nin mortalite oranı %20-30 dur.

SE, epileptik beyin hasarı, nörolojik/bilişsel bozukluklar ve spontan rekürrent nöbetlere neden olmaktadır (36). Epileptik hastaların beyinlerindeki nöropatolojik değişiklikler ilk kez 100 yıl kadar önce tanımlanmıştır. 1825 yılında 18 epileptik hastada yapılan otopsi çalışmasında, inspeksiyon ile 6 hastada hipokampal skleroz, 2 hastada hipokampal yumuşama olmak üzere 8 hastada hipokampal anormalite, 4 hastada da serebellar yumuşama saptanmıştır. 1964 yılında SE sonrası ölen 11 çocukta yapılan postmortem çalışmada CA1 'in daima, end foliumun (CA3, dentat hilus) ise sıklıkla etkilendiğini, 11 hastanın 9' un da talamusta, 6' sını da amigdala ve 5' in de de serebellumda iskemik nöronal değişiklikler olduğunu bildirmiştir. SE esnasında veya SE'den kısa bir süre sonra ölen 20 hastada yapılan bir çalışmada ise hipokampusun belirgin bir şekilde etkilendiğini, özellikle de CA1'de tam nöronal kayıp ile karakterize akut serebral değişiklikler gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda ise hipokampustaki CA1 ve CA3 piramidal hücre tabakası, end folium, amigdala, talamus, piriform korteks, serebellumdaki purkinje hücreleri, corpus striatum ve orta serebral kortikal tabakada sinir hücrelerinde destrüksiyon olduğunu göstermişlerdir (68). Ayrıca nöbet süresi uzadıkça, beyin hasarının derecesi de artmaktadır (25, 68).

SE' de Li-Pilokarpin modeli ilk kez 1986 yılında Jope ve arkadaşları (70) tarafınca tanımlanmış olup, oluşan limbik nöbetler ve SE' nin davranışsal, elektrografik ve nöropatolojik bulguları oldukça iyi

tanımlanmıştır. Deneysel SE modelinde SE' un ciddi beyin hasarına ve 24 saat içinde yüksek mortalite oranına neden olduğu, genellikle ölüme sonuçlandığı bildirilmiştir (77, 88).

SE, özellikle hipokampal CA3 piramidal hücrelerde ciddi nöronal kayba neden olmaktadır ki, bu bölge özellikle daha fazla glutamat reseptörlerine sahiptir. Yapılan çalışmalar SE' de nöronal nekrozun histolojik bulguların önce Ca⁺⁺ birikiminin başladığını göstermiştir (68). Mello ve arkadaşları da (75) i.p 320-350 mg/kg pilokarpin ile oluşturdukları SE modelinde tek bir jeneralize tonik-klonik nöbetin bile uzun süreli morfolojik değişikliklere neden olabileceğini göstermişlerdir .

Ayrıca pilokarpinin neden olduğu SE ' de nöronal hasar önce dentat granül hücreler ve hilusta, SE' den 24-48 saat sonrada CA3-CA1 nöronlarında saptanırken, buna zıt olarak KA uygulananının neden olduğu nöronal hasar ise önce CA3 ve hilar bölgedeki nöronlarda daha sonra da, CA1 nöronlarında görünmektedir (140).

Rice ve arkadaşları (141) sıçanlarda yüksek doz pilokarpin uygulaması ile oluşan epileptik nöbette dorsal hipokampusta CA1 nöron sayısında %15 azalma saptarken, CA3 nöron sayısında önemli bir değişiklik olmadığını, ayrıca pilokarpinden önce nonkompetatif NMDA antagonisti olan MK-801 uygulamasının, CA1 nöron sayısındaki azalmaya önlediğini bildirmişlerdir .

Yüksek doz pilokarpin ve Li-Pilokarpinin birlikte uygulaması ile oluşturulan epileptik nöbetler, nöropatolojik hasar, spontan rekürren nöbetlerin oluşumu ve çeşitli antikonvulzan ajanlara dirençli olmaları nedeniyle insan TLE'ye benzemektedir (25, 73, 71, 76, 46). Bu özellikleri nedeniyle bu çalışmada deneysel epilepsi modeli oluşturmak için Pilokarpin modeli tercih edildi.

Turski ve Cavalheiro (71, 74, 80, 81) sıçanlarda 100-400 mg/kg i.p olarak kolinerjik muskarinik agonist olan pilokarpin uyguladıkları çalışmada şu sonuçları elde etmişlerdir: 100 mg/kg pilokarpin uygulanan grupta orta derecede tremor dışında hiçbir davranış değişikliği gözlenmezken, 300-325 mg/kg pilokarpin uygulanan grupta pilokarpin enjeksiyonundan 5-10 dakika sonra sıçanlarda akinezi, tüm vücutta tremor, piloreksiyon, kaşınma, ataksik

yalpalama, fasial otomatizma, çiğneme hareketi, salivasyon, motor limbik nöbetler, ön ayak klonusu, arka ayaklar üzerinde dikilme ve düşmeyi takiben enjeksiyondan 30-45 dakika sonra genellikle 24 saatte ölümlü sonuçlanan SE gelişmiştir. EEG değişiklikleri, teta ritminde belirgin artma, hipokampusta izole dikenler, hipokampal ve kortikal aktivitelerin senkronizasyonu, izole elektrografik değişiklikler ve SE olarak tanımlanmış olup, aktivite değişikliklerinin önce hipokampusta başlayıp daha sonra hızlıca kortekse yayıldığı saptanmıştır (74). Nöropatolojik değişiklikler doza bağlı olarak değişmekte olup, 100mg/kg pilokarpin uygulanan grupta hiç nöropatolojik değişiklik saptanmazken, 300-325 mg/kg pilokarpin uygulanan grupta ise hipokampal formasyonun özellikle superior bölgesi, lateral-dorsomedial-rhomboideus talamik nükleus, amigdala, olfaktor korteks, ve substantia nigra ışık mikroskopisi ile ciddi beyin hasarı saptanmıştır. Elektron mikroskopunda ise nöronal hücre gövdesi ve dendritlerde şişme veya vakuoler yoğunlaşma, astroglial elementlerde dilatasyon gözlenmiştir (81). Bu bulgularda kolinerjik reseptörlerin aşırı stimülasyonunun nöbet ve nöbet ilişkili beyin hasarı ile sonuçlandığını desteklemektedir (80).

Pilokarpin ile oluşturulan SE' ta EEG değişiklikleri, teta ritminde belirgin artma ve hipokampusta izole dikenler, hipokampal ve kortikal aktivitelerin senkronizasyonu ve izole elektrografik nöbetler şeklinde tanımlanmıştır (74).

Çalışmamızda, 380 mg. pilokarpin uygulanarak oluşturulan epilepsi modelinde; pilokarpin uygulanan 3. 4. 6 ve 7. grupta % 100 EEG değişikliğinin eşlik ettiği SE oluştu. Çeşitli yayınlarda 300-400 mg/kg pilokarpin enjeksiyonunun % 83-100 oranında jenerilize konvulzif SE'e neden olduğu bildirilmiştir (25, 88, 90). Çalışma gruplarındaki sıçanlarda SE latansı, 27.25 (16-41) dakika olarak bulundu. Bu bulgularımız literatürlere uygunluk göstermektedir (25, 76). Ayrıca daha önce Bora ve arkadaşları tarafınca yapılan, Li-Pilokarpin uygulaması ile oluşturulan SE modelinde, SE latansı ortalama 29.2 (24-38) dakika olarak bulunmuştu (142, 143).

Smolders ve arkadaşları (114) intrahipokampal pilokarpin uygulaması ile oluşturdukları nöbet modelinde mikrodializ yöntemi ile glutamat, GABA ve

dopamin düzeylerini ölçmüşlerdir. Pilokarpin uygulaması sırasında, hipokampal glutamat, GABA ve dopamin salınımında önemli derecede azalma, pilokarpin uygulamasından sonra da deney sonuna kadar ekstraselüler hipokampal glutamat, GABA ve dopamin salınımında % 200-500 gibi önemli derecede artma saptamışlardır. Epileptik hastalarda yapılan çalışmaların sonuçları oldukça farklıdır. İnsanlarda epileptik fokusta glutamat, glisin ve GABA düzeyinde artma, aspartat, glutamin ve taurin düzeylerinde değişiklik saptanamamışken (144); aspartat ve glutamat düzeylerinde artma, GABA, taurin ve glisin düzeylerinde ise değişiklik olmadığı görülmüştür. Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalar da epileptik fokusta GABA ve taurin düzeyinde azalma (145); primer jeneralize epilepsili hastalarda, BOS' da GABA düzeyinde azalma, aspartat ve glutamat düzeyinde artma ; plazma glutamat seviyesinde de artma rapor edilmiştir (69,146,147).

SE' nin insanlarda ve elektriksel-kimyasal ajanlarla oluşturulan deneysel hayvan modellerinde epileptik hasara karşı duyarlılık açısından; somatostatin içeren hilar internöronlar > CA3 nöronları > CA1 nöronları > dentat granüler hücreleri > GABA veya glutamik asit dekarboksilaz (GAD) içeren nöronlar şeklinde sıralanabilir (68).

Genç ve yetişkin sıçanlarda Li-Pilokarpin ile yapılan çalışmalar genç sıçanlarda, SE'den sonra oluşan beyin hasarı ve ölüm oranının daha az olduğunu göstermiştir. Histopatolojik değişiklikler yetişkin sıçanlarda neokorteks, entorhinal korteks, piriform korteks, hipokampus, striatum ve substantia nigra da belirgin iken, genç sıçanlarda nöronal hasar daha az olup özellikle striatum da sınırlı kalmıştır (78, 79). Ayrıca Wasterlain ve arkadaşları (68) immatür sıçanlarda SE' den sonra iskemik hücre nekrozunun oluşmadığını göstermişlerdir.

Hasarlanmaya karşı, CA1-CA3 piramidal ve dentat hilar hücreler gibi bazı hücreler duyarlı iken, CA2 nöronlar ve dentat granüler hücreler gibi hücreler ise dirençlidirler (68, 84, 85). Hasarlanmaya karşı bu duyarlılık farkı hücrelerin tipine, fizyolojik özelliklerine, membran ve sitoplazmik proteinlerine ve gelişim derecelerine balıdır (71).

Pentylentetrazol (PTZ) veya L-allylglycine' nin neden olduğu nöbetin 2. saatinde CA1 nöronlarının mitokondrilerinde, CA3 bazal dendritlerde ve bazı CA1, CA3 ve dentat hilar hücre gövdelerinde Ca⁺⁺ birikimi olduğu gösterilmiştir. Otoradyografik çalışmada da, intraamigdaloid KA enjeksiyonundan sonra ortaya çıkan limbik nöbetten 2 saat sonra hipokampal CA3 bölgesinde, lateral septal nükleusta ve talamik retiküler nükleusta Ca⁺⁺ birikimini saptamışlardır (147).

Major inhibitör nörotransmitter olan GABA (68, 69), epileptik nöbetin sınırlandırılmasında önemli rol oynamaktadır. TLE' li hastalarda yapılan çalışmalarda, BOS GABA bağlanması önemli bir düşme saptanırken epileptik fokusun distalindeki beyin bölgesinde ise bu anlamlı düşme saptanmamıştır. Ancak yapılan başka çalışmalarda da doku GABA aktivitesi ve konsantrasyonunda önemli değişiklik gözlenmemiştir (69).

Cavalheiro ve Leite (71,72,73) Wistar türü sıçanlarda 380 mg/ kg i.p pilokarpin ile SE oluşturmuşlar ve pilokarpin enjeksiyonunda 4-44 gün sonra, haftada 2-4 kere olan Spontan Rekürren Nöbetlerin geliştiğini gözlemlemişlerdir. Beyinlerin morfolojik incelenmesinde hipokampus, talamus, amigdaloid kompleks, piriform ve entorhinal korteks, neokorteks ve substantia nigra nöronal hasar saptanmış ve bu yapısal lezyonların Spontan Rekürren Nöbetleri tetikleyebileceği ve kronik epilepsi gelişimine neden olabileceği ileri sürülmüştür (71, 72).

SE, deneysel hayvan modeli ile ortaya çıkan tablonun, akut nöbetlerin ardından hipokampusta hasarlanma, buna eşlik eden "mossy" liflerinin filizlenmesi, nöronal yeniden yapılanma, davranışsal anormallikler şeklindeki belirtileri ile insanda görülen temporal lob epilepsi modelini iyi taklit ettiği kabul edilir(118, 148).

Çalışmamızda Pilokarpin ile oluşturulan SE modelinde CA1, CA3, CA4 ve dentat girusun morfolojik incelemesinde kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık saptandı. SE'un TLE modeli olan Pilokarpin ile oluşturulan bizim çalışmamızda MTLE-HS açısından anlamlı olduğu sonucuna varıldı.

Li-Pilokarpin ile oluşturulan nöbeti diazepamın önlediği gösterilmiştir (87,88). Olney ve arkadaşları (67) pilokarpinden 60 dakika sonra 20 mg/kg uygulanan diazepamın Li-Pilokarpin neden olduğu nöbeti durdurduğunu bildirirken buna zıt olarak Morriset ve arkadaşları (89,90) aynı dozda diazepamın SE' de etkili olmadığını bildirmişlerdir.

GABA, major inhibitör nörotransmitter olup glutam atın salınımını azaltarak, glutamatın salınım ve/veya transmisyonunu modüle edici ve eksitatör aktivitenin yayılımını önleyici etkisi gösterilmiştir (13).

Khan ve arkadaşları (149) yaptıkları çalışmada intrahipokampal pilokarpin uygulaması ile oluşan nöbet sırasında mikrodializ yöntemi ile hipokampal ve serebellumdaki ekstraselüler amino asit düzey değişikliklerini araştırmışlardır. Pilokarpin uygulaması ile hipokampus diyalizat konsantrasyonunda, glutamatta %12, aspartatta %36 ve GABA konsantrasyonunda da %2 azalmaya neden olurken, pilokarpin perfüzyonu bittikten sonra çalışmanın sonunda ise GABA konsantrasyonunda %240, glutamat konsantrasyonunda %230 artma, aspartat konsantrasyonunda ise değişiklik olmadığı saptanmıştır. SE sırasında ,ipsilateral ve kontrateral serebellumdaki diyazilat konsantrasyonunda ise glutamat, aspartat ve GABA konsantrasyonunda önemli artış (%172-242) gözlenmiş, ancak çalışmanın sonunda glutamat, aspartat ve GABA diyazilat konsantrasyonu bazal değerine geri dönmüştür. Ayrıca pilokarpin uygulamasından önce 7 gün boyunca i.p 15 mg/kg/gün fenobarbital uygulanmış ve bu grupta hiçbir sıçanda limbik nöbet gözlenmemiştir. Pilokarpin uygulaması, ekstraselüler hipokampal diyazilat düzeyinde aspartat konsantrasyonunda %19, glutamat konsantrasyonunda %9 ve GABA konsantrasyonunda ise %26 düşmeye neden olurken , ipsilateral serebellumda ise aspartat, glutamat ve GABA konsantrasyonunda değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca pilokarpin uygulamasından önce 10 mM fenobarbital uygulaması sonucunda hiçbir sıçanda limbik nöbet gözlenmemiştir. Bu grupta hipokampusta, glutamat konsantrasyonunda % 453 ve aspartat konsantrasyonunda da %294 artış saptanırken, GABA konsantrasyonunda değişiklik saptanmamıştır. İpsilateral serebellumda da hiçbir aminoasit konsantrasyonunda değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular pilokarpin

uygulanımından sonra, deney sonuna kadar artış gösteren glutamat düzeyinin nöbetin devamı ve yayılımında anahtar rol oynayabileceğini ve kolinerjik sistemin , nöbetin başlangıcı ve devamından sorumlu olacağı hipotezini desteklemektedir. GABA konsantrasyonundaki artış ise kompensatuar mekanizmada rol oynayabilir. Serebellumdaki aminoasit değişiklikleri, pilokarpin uygulanmasından çok epileptik nöbetle ilişkilidir. Çünkü antikonvülzan ajanlarla nöbetler ortadan kalktığında serebellumda amino asit konsantrasyonlarında değişiklik saptanmamıştır .

Pilokarpin ile oluşturulan nöbet modeli histopatolojik açıdan insanlardaki TLE ile benzerlik göstermektedir. Bu metotla oluşturulan nöbet modeli TLE'ni önleyici ve tedavi edici yaklaşımların belirlenmesinde yararlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir (76). Sıçanlarda lityum-pilokarpin ile oluşturulan nöbet aktivitesinin başlaması, yaygın olarak kullanılan bir çok antikonvülzan (fenobarbital, diazepam, fenitoin ve karbamazepin gibi) ile önlenilmekte fakat SE başlangıcından sonra verildiğinde bu ilaçlar çok fazla etkili olmamaktadır (77). Pilokarpin ile oluşturulan nöbetler, çeşitli antikonvülzanlara dirençli olmaları nedeniyle insan TLE' ne benzer özelliklere sahiptirler.

Dirençli Status Epileptikus (DSE) tedavisi için midazolam, propofol, yüksek doz tiopental ya da pentobarbital, iv valproat, topiramet, tiagabin, ketamin, izofluran ve iv lidokain gibi pek çok ajan kullanımı tavsiye edilmiş olmasına karşın konuyla ilgili prospektif klinik çalışmalar olmadığı için tedavi protokollerinin oluşturulması oldukça zordur (93). Bununla birlikte sürekli EEG monitörizasyonu eşliğinde midazolam ya da propofol infüzyonu tercih edilen tedavi yöntemlerindedir (94, 95). Her iki ajanın da DSE'li vakalarda nöbetlerin kontrolünde etkili oldukları gösterilmiştir (63, 96).

Ohmori ve arkadaşlarının (150) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada propofolün antikonvülzan etkisiyle hipokampal bölgeden kaynaklanan epileptiform aktiviteyi inhibe ettiği gösterilmiştir.

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada propofolün epileptik deşajları baskıladığı ve klinik olarak da nöbet davranışlarında nöbetin durduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada propofolün nöbetleri durdurma zamanı olarak 6

dakika olarak tespit edilmiş ve nöbetlerin sonraki takiplerde devam etmediği belirtilmiş (151).

Deneysel status oluşturulan bir çalışmada propofol subanestetik dozlarda kullanıldığında statusu önlediği ve 3 saat süreyle nöbetin tekrarlamadığı tespit edilip propofolun refraktör status epileptikusun tedavisinde kullanılabildiği belirtilmiştir (152).

Propofolun diğer benzodiazepinlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada propofolun hızlı etki gösterdiği ancak % 19-33 oranında relapslara neden olduğu ve bu açıdan tekrarlayan dozların tedavi açısından faydalı olabileceği belirtilmiş (153).

Bizim çalışmamızda propofolun uygulanması sonrası EEG'de epileptik deşarjları baskıladığı, klinik olarak nöbet davranışlarında nöbetin durduğu gözlemlendi. Propofolun nöbetleri durdurma zamanı 11 (6-40) dakika olarak sonuçlandı. Bu sonuç literatüre göre daha uzun idi. 2 deney hayvanında 4 saat sonra nöbetleri tekrar etmesi üzerine yükleme olarak 1 mg/kg propofol intraperitoneal olarak uygulandı ve 5 dakika sonra bir kez tekrarlama 2 mg/kg bolus verildi ve nöbet durduruldu. Çalışmamızda % 14.3 oranında relaps olduğunu ve bunun literatürde yapılan çalışmalara göre daha düşük olduğunu ve bunda çalışmamızda tekrarlayan dozların uygulanması sonucu olduğunu düşündük.

Epileptik nöbetlerle vücut ısısı arasındaki yakın ilişkinin varlığını gösteren bir çok kanıt vardır. Örneğin yüksek ateş çocuklarda sıklıkla nöbetleri provoke etmektedir. Epileptik nöbetler özellikle neokorteks, hipokampus ve talamusu etkileyerek selektif nöron hasarına yol açmaktadır. Beyin ısısında 2-3 °C azalmanın (hafif hipotermi) selektif olarak duyarlı nöronlardaki iskemik hasarı azaltabileceği bildirilmiştir (154, 155). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda eksitotoksik beyin hasarı ve hipoksik hipokampal hasarın beyin ısısındaki değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (156). Temperaturün artırılması ile birlikte elektrofizyolojik epileptiform aktivitenin de arttığı, hipotermi ise iktal deşarjları azalttığı deneysel çalışmalarla ortaya konulmuştur (157). Genellikle febril konvülzyonların çoğunun selim karakterde olduğu kabul edilirse de, halen uzamış ateşli

nöbetlerin beyin hasarına veya nörolojik sekellere sebep olabileceği konusunda görüşler vardır (158).

Johan Lundgren ve arkadaşları (154) sıçanlarda flurothyl ile oluşturdukları SE' ta epileptik beyin hasarına hipotermi ve hiperterminin etkilerini araştırmışlardır. 45 dakika süren SE'u takiben hipotermimin (32.5°C) neokorteks ve globus pallidusta epileptik nöron hasarını iyileştirdiğini, hiperterminin (41 °C) ise hasarı arttırdığını göstermişlerdir.

Deneysel çalışmalarda olduğu gibi insanlarda da vücut ısısı ile epileptik nöbetler arasında yakın bir ilişki olduğu gözlenmiştir (158,159). Liu ve arkadaşlarının (155) sıçanlarda kainik asit (KA) ile oluşturulan nöbetler ve nöbetle ilişkili beyin hasarına vücut ısısının etkisini araştırdıkları bir çalışmada, 28°C de hipotermi sırasında 12 mg/kg KA verilmesinden sonra nöbet duyarlılığı ve hipokampal hasar üzerine hipotermimin etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hipertermi nöbet aktivitesini ve hipokampal hücre hasarını önemli derecede arttırmış, vücut ısısı 42°C' ye yükseltildikten sonra KA verilen sıçanlarda 2 saat içinde tonik nöbetlerle ölmüşlerdir.

Çalışmamızda, nöropatolojik hasar yönünden insan TLE'ne benzerliği ve çeşitli antikonvülzanlara dirençli olmaları nedeniyle deneysel epilepsi oluşturmak için yüksek doz (380 mg/kg) pilokarpin modeli tercih edilmiştir.

Yüksek doz pilokarpin modelinde SE'un ciddi beyin hasarına ve 24 saat içinde yüksek mortalite hızına neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (77). Statusu başlatan nörofizyolojik olaylar silsilesinin izole nöbetleri başlatan olaylardan farklı olmadığı genel kabul görmektedir. Patofizyolojiyi aydınlatmak için deneysel çalışmalar yol göstericidir. Deneysel olarak çalışılan fokal status modeli sıçandaki limbik statustur. Nöbetlerin başlamasının eksitatuvar ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşması muhtemeldir. Bu durum anormal nöral impulslarının ortaya çıkmasına neden olur. Epileptogenezde eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulması ile ilgili hipotez GABAerjik fonksiyonların azaldığı şeklindedir. GABA inhibitör nörotransmitter maddeler içinde en önemlisidir nöbeti sonlandırmada anahtar rol oynar. Epileptik hayvan ve

insanda GABAerjik nöronal transmisyonun blokajı, artmış eksitasyonun yolunu açar. Aynı bulgular nöbetler ve SE için de geçerlidir. Dentat granül hücreler üzerindeki GABAA reseptörlerinin elektrofizyolojik özellikleri ile ilgili çalışmalar burada, nöbetlerin süresi uzadıkça, reseptörlerin diazepama (DZP) duyarlılığında belirgin bir değişim gözlenmesi şeklindedir. Bu durum nöronal plastisitenin SE'da da geçerli olduğunu düşündürmektedir. SE'da yapılan postmortem çalışmalar temporal loblarda ileri derecede nöronal hasarın varlığını göstermiştir (157).

Çalışmamızda, hipertermi uygulanan ve propofol ile tedavi edilen ve edilmeyen sıçanların CA1, CA3, CA4, dentat girus alanlarındaki nöron hasarı karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı. Lundgren ve arkadaşları (154), çalışmalarında flurotyl ile oluşturulan SE'un neden olduğu beyin hasarının, ılımlı hipotermi (32.5°C) ile azaltılabileceğini göstermişlerdir. Zhan Liu ve arkadaşları (155) da, normal vücut ısısında kainik asit verilen sıçanlarda hipokampusta oldukça fazla nöron kaybı gözlememişlerdir.

Bu sonuçlar göstermektedir ki; vücut ısısı, epileptik nöbetlerin ve bunlarla ilişkili nöron hasarının oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, febril nöbetlerin ve hipokampal nöron hasarını oluşturmada etkili olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak ;

1-Hipertermi uygulanan sıçanlarda CA1, CA3, CA4 ve dentat girusta hiçbir işlem uygulanmayan kontrol sıçanlarla karşılaştırmada istatistiksel olarak nöron kaybı olduğunu ve hipertermi modeli olarak oluşturulan kompil febril konvülsiyonun MTS ve HS açısından bir sebep olabileceğini düşündürmektedir.

2-Çalışmamızda, 380 mg. pilokarpin uygulanarak oluşturulan epilepsi modelinde; pilokarpin uygulananların hepsinde EEG değişikliğinin eşlik ettiği SE oluştu.

3-Çalışma gruplarındaki sıçanlarda SE latansı, 27.25 (16-41) dakika olarak bulundu.

4-Pilokarpin ile oluşturulan SE modelinde CA1, CA3, CA4 ve dentat girusun morfolojik incelemesinde kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık saptandı.

5-Propolun uygulanması sonrası EEG'de epileptik deşarjları baskıladığı, klinik olarak nöbet davranışlarında nöbetin durduğu gözlemlendi. Propofolun nöbetleri durdurma zamanı 11 (6-40) dakika olarak sonuçlandı.

6- Hipertermi uygulanan ve propofol ile tedavi edilen ve edilmeyen sıçanların CA1, CA3, CA4, dentat girus alanlarındaki nöron hasarı karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı.

Sonuç olarak, hipertermi oluşturulan ve pilokarpin ile status epileptikus gerçekleştirilen deneysel hayvan modelimizde özellikle hipokampus ve dentat girusta hücre hasarına neden olduğu, kontrol grupları ile karşılaştırmalar sonucu elde edildi. Status epileptikus modelinde propofolun etkili olduğu ve hipertermi sonucu epilepsiye zemin oluşturulan deneysel modelimizde de etkili olduğu sonucuna varıldı. Bu alanda çok az sayıda çalışma olduğundan epilepsi ve hipertermi, status epileptikus tedavisinde propofol uygulaması üzerinde durulması gereken bir konu gibi gözükmemektedir. Epileptik nöbetlerle ilişkili hasarların önlenmesi epileptogenezin temeline yönelik klinik yaklaşımlarla geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Jackson JH. Selected Writings. In: Taylor J, Holmes G, Walshe FMR, eds, Nijmegen: Arts and Hoeve; 1996.
2. Engel J Jr. Seizures and epilepsy. Philadelphia; F.A. Davis Company, 1989 . 536.
3. Guberman A, Bruni J: Essentials of clinical epilepsy. Terminology. Second edition, 1999 .
4. Adams RD, Victor M, Ropper AH: Principles of neurology. Epilepsy and other seizure disorders. USA: Betler graphics; 1997.
5. Diane M, Papazian and Bezanilla F. Voltage-depented activation of ion channels. Delgado-Escueta A.V., Wilson W.A., Olsen R.W. and Porter R.J., eds. Advences in neurology, Jasper's Basic Mechanism of the Epilepsies. Vol. 79 3rd. edition. Philadephia: Lippincott Williams Wilkins; 1999. 481-493.
6. Prince DA, Epileptogenic Neurons and Circuits, Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. A.V. Delgado-Escueta, W.A.Wilson, R.W.Olsen, and R.J. Porter, ed. Advences in Neurology, Vol. 79.3rd. edition. Philadephia: Lippincott Williams Wilkins; 1999. 665-84.
7. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. Neurology, 2002; 59: 21-26.
8. Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. Lancet Neurol, 2003;2: 33-42.
9. Avoli M,Louvel J, Pumain R and et. Cellular and molecular mechanism of epilepsy in the human brain. Prog Neurobiol, 2005;77: 166-200.
10. Stefan H, Lopes da Silva FH, Loscher W, et. all. Epileptogenesis and rational therapeutic strategies. Acta Neurol Scand, 2006; 113:139-155.
11. Clark S, Wilson WA. Mechanism of Epileptogenesis, Jasper's Basic Mechanism of the Epilepsies. Delgado-Escueta A.V., Wilson W.A., Olsen R.W. and Porter R.J., eds. Advences in neurology, Jasper's Basic Mechanism of the Epilepsies. Vol. 79.3 edition. Philadephia: Lippincott Williams Wilkins, 1999; 607-30.
12. Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J, ve et.all.Subregional pathology of the amigdala kompleks and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. J. Neuropathol Exp Neurol, 2000; 59: 907-20.
13. Holmes GL: Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. Epilepsia, 1997; 38 : 12-30.
14. 14-Wilson W.A. Stasheff S, Swartzzwelder S et. all. The role of NMDA receptors in in vitro epileptogenesis. Epilepsy Res Suppl, 1992; 8: 157-65.

15. Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ et.al. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *Eur J Neurosci*, 2002; 15: 499-508.
16. Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Mosche SL. *Models of Seizures and Epilepsy*. New York : Elsevier Academic Press; 2006.
17. Dam, Mogens and Gram, Lennart : *Epilepsy Prejudice and Fact* :Translated into English by Priscilla Mouritzen, Denmark : Printed by B.J. ; 1985.
18. Loiseau, P. Et al : Double-Blind, Placebo-Controlled study of Vigabatrin in Drug-resistant Epilepsy. *Epilepsia*, 1986; 27 : 115-20
19. Airaksinen, Elia M. : Uptake of taurine, GABA, 5-HT and Dopamine by blood platelet in progressive Myoclonus Epilepsy. *Epilepsia*, 1979; 20 : 503-10
20. Hauser WA, Annegers JF, Kurtland LT: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 1993; 34: 453-68,.
21. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Current opinion in neurology* 1999; 12:177-82.
22. Rowland LP: *Meritt's neurology*. Epilepsy. Tenth edition, 2000; 813-33.
23. Simonoto M: A pathogenetic hypothesis of temporal lobe epilepsy. *Pharmacological research*, 1993; 27: 217-25.
24. Gastaut H, Gastaut JL: Relative frequency of different types of epilepsy: A study employing the classification of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1975; 16: 457-61.
25. Mello LEAM, Cavalheiro EA, Tan AM. Kupfer WR, Pretorius JK, Babb TL, Finch DM: Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy. Cell loss and mossy fiber sprouting. *Epilepsia*, 1993; 34 : 985-95.
26. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989; 30: 389-99.
27. Van Paesschen W, Reversz T, Duncan JS, King MD, Connolly A: Quantitative neuropathology and quantitative magnetic resonance imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 1997; 42: 756-66,
28. Engel, J, Pedley TA. *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. New York : Lippincott-Raven Press; 1987.
29. Blume W.T., Girvin, J.P., 1997. Altered seizure patterns after temporal lobectomy. *Epilepsia*, 38;1183-87.
30. Lüders. H.O., *Epilepsy Surgery*. New York : Raven Press; 1992.
31. Barry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous System. In: Williams PL, editor, *Gray's Anatomy*. 38 th Edition. London : Churchill Livingstone; 1995: 1121-25.
32. Wieser HG. ILAE commissions report; Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis .*Epilepsia*; 2004; 45 : 695-714.
33. Jackson GD, McIntosh AM, Briellmann RS et. Al. Hippocampal sclerosis studied in identical twins. *Neurology*; 1998; 51: 78-84

34. Liu Z, Mikati M, Holmes GL: Mesial temporal sclerosis; pathogenesis and significans. *Pediatr neurol*; 1995 ;12:5-16.
35. Holmes GL: Do seizure cause brain damage ?. *Epilepsia*; 1991; 32 : 14-28.
36. Lohtman EW, Bertram EH: Epileptogenic effects of status epilepticus .*Epilepsia*: 1993; 34: 59-70.
37. Nagao T, Alanso A , Avoli M: Epileptiform activity induced by pilocarpine in the rat hippocampal-entorhinal slice preparation. *Neuroscience*; 1996; 72: 399-408.
38. Sankar R, Kohn S, Wu J, et.all. Paroxysmal disorders. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, ed. *Child Neurology*. 7.th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 857-942
39. Camfield P, Camfield C, Kurlleman G. Febrile seizures. Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassirani CA, Wolf P, ed. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3.edition. Malaysia: John Libbey& Co Ltd; 2002: 145-152.
40. Nelson KB, Ellenberg JH. Febrile seizures. In: Dreifuss FE, editor. *Pediatric epileptology. Classification and management of seizures in the child*. Boston: John Wright; 1983:173-98.
41. Berg AT, Steinschneider M, Kang H, Shinnar S. Classification of complex features of febrile seizures: interrater agreement. *Epilepsia*, 1992; 33: 661-66.
42. Depiero AD, Teach SJ. Febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:384-7. 14. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*, 1996;37:126-33.
43. Falconer MA. Genetic and related aetiological factors in temporal lobe epilepsy. A review. *Epilepsia*, 1971;12:13-31.
44. Vernet O, Farmer JP, Montes JL, Villemure JG, Meagher-Villemure K. Dysgenetic mesial temporal sclerosis: an unrecognized entity. *Childs Nerv Syst*, 2000; 16: 719-23.
45. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2001; 56: 166-72.
46. Wallace SJ. Spontaneous fits after convulsions with fever. *Arch Dis Child*,1977; 52 :192-6.
47. Kuks JB, Cook MJ, Fish DR, Stevens JM, Shorvon SD. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet*, 1993; 342: 1391-94.
48. Tarkka R, Paakko E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology*, 2003; 60: 215-18.
49. Sokol DK, Demyer WE, Edwards-Brown M, Sanders S, Garg B. From swelling to sclerosis: acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure. *Seizure*, 2003; 12: 237-40.
50. VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol*, 1998; 43: 413-26.

51. Tien RD, Felsberg GJ. The hippocampus in status epilepticus: demonstration of signal intensity and morphologic changes with sequential fast spin-echo MR imaging. *Radiology*, 1995; 194:249-56.
52. Trenerry MR, Jack CR Jr, Sharbrough FW, Cascino GD, Hirschorn KA, Marsh WR, et al. Quantitative MRI hippocampal volumes: association with onset and duration of epilepsy, and febrile convulsions in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res*, 1993; 15: 247-52.
53. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology*, 1993; 43: 1083-87
54. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Dohring W, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology*, 1998; 50: 909-17.
55. Baram TZ, Gerth A, Schultz L. Febrile seizures: an appropriate-aged model suitable for long-term studies. *Dev Brain Res*, 1997; 98: 265-70.
56. Cossart R, Dinocourt C, Hirsch JC et.al. Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nat. Neurosci*, 2001; 4: 52-62.
57. Friedman LK, Pellegrini-Giampetro DE, Sperber EE, et.al. Kainate-induced status epilepticus alters glutamate and GABA A receptor gene expression in adult rat hippocampus: an in situ hybridization study. *J.Neurosci*, 1994; 14: 2697-2707.
58. Sloviter RS. Permanently altered hippocampal structure excitability and inhibition after experimental status epilepticus in the rat. The "dormant basket cell" hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 1991; 1 :41-66.
59. During MJ, Ryder KM, Spencer DD, et.al. Hippocampal GABA transporter function in temporal lobe epilepsy. *Nature*, 1995; 376: 174-77.
60. McDonald JW, Garafalo E, Hood T, et.al. Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 1991; 29: 529-41.
61. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: *Neurology in clinical practice*, in Bradley WG (ed): *The epilepsies*. Second edition, USA; 1996; 1625-54.
62. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999 ; 40(1):120-2.
63. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, et al. Propofol and Midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 2001; 42: 380-86.
64. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, et. all. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*, 1998; 50: 735-41.

65. DeLorenza RJ, Pellock JM, Towne AR, et.al. Epidemiology of status epilepticus. *J. Clin Neurophysiol*, 1995; 12: 316-25.
66. McDonald RL and Jaideep Kapur: Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia*. 1999; 40: 9-20.
67. Olney JW, Collins RC, Sloviter RS: Excitotoxic mechanisms of epileptic brain damage. *Advances in neurology*, 1986; 44: 857-77.
68. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R: Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*. 1993; 34: 37-53.
69. Griffith NC, Cunningham AM, Goldsmith R, Bandler R: Interictal behavioral alterations and cerebrospinal fluid amino acid changes in a chronic seizure model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1991; 32: 767-77.
70. Jope RS, Morrisett RA, Snead OC. Characterization of lithium potentiation of pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Exp Neurol*, 1986; 91: 471-80.
71. Cavalheiro EA, Leite JP, Bortoloto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L: Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia*, 1991; 32 : 778-82.
72. Leite JP, Bortoloto ZA, Cavalheiro EA: Spontaneous recurrent seizures in rats: an experimental model of partial epilepsy. *Neuroscience-behavioral reviews*, 1990; 14: 511-17.
73. Cavalheiro EA, Fernandes MJ, Turski L, Naffah-Mazzacoratti: Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acids and monoamine determination in the hippocampus. *Epilepsia*, 1994 ; 35: 1-11.
74. Cavalheiro EA, Santos NF and Priel MR: The pilocarpine model of epilepsy in mice. *Epilepsia*, 1996; 37: 1015-19.
75. Mello LEAM, Covolan L: Spontaneous seizures preferentially injure interneurons in the pilocarpine model of chronic spontaneous seizures. *Epilepsy Research*, 1996; 26: 123-29.
76. Turski L, Cavalheiro EA, Sieklucka-Dziuba M, Ikonomidou-Turski C, Czuczwar SJ, Turski WA: Seizures produced by pilocarpine: Neuropathological sequelae and activity of glutamate decarboxylase in the rat forebrain. *Brain Res*, 1986; 398: 37-48.
77. Morrisett RA, Jope RS, Snead OC: Effects of drugs on the initiation and maintenance of status epilepticus induced by administration of pilocarpine to lithium-pretreated rats. *Exp Neurol*, 1987; 97: 193-200.
78. Hirsch E, Baram TZ, Snead OC: Ontogenic study of lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Brain research*, 1992; 583: 120-26.
79. De Bruin VMS, Marinho MMF, De Sousa FCF, Viana GSB: Behavioral and neurochemical alterations after lithium-pilocarpine administration in young and adult rats: a comparative study. *Pharmacology biochemistry and behavior* , 2000; 65: 547-51.

80. Turski WA, Cavalheiro EA, Bortolotto ZA, Mello LM, Schwartz M, Turski L: Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral electroencephalographic and morphological analysis. *Brain Res*, 1984 ; 321: 237-53.
81. Turski L, Ikonimiou C, Turski WA, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA: Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: A novel experimental model of intractable epilepsy. *Synapse*, 1989; 3: 154-71.
82. Honchar MP, Olney JW, Sherman WR: Systemic cholinergic agents induce seizures and brain damage in lithium-treated rats. *Science*, 1983; 220: 323-25.
83. Adams JH, Duchen LW: Greenfields neuropathology. Pathogenesis of epileptic brain damage. London, fifth edition; 1992: 156-73.
84. Blumcke I, Suter B, Behle B, Kuhn R, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD: Loss of hilar mossy cells in ammon's horn sclerosis. *Epilepsia*, 2000; 41: 174-80.
85. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol*, 2008; 38: 377-90.
86. The epilepsies: Tresche W.H. and Cesse-R.P. In: *Neurology in Clinical Practise*, eds: Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Mersden C.D. Volume 2. third edition, Burtter Worth/ Heinemann, Boston, 2000; 1745-80
87. Meierked H, Boon p, Engelsen B, Göcke K, Shorvan S, Tinupar P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006; 13: 445-50 .
88. Xu-Guang Gao, Yang Liu, Xian-Zeng Liu .Treatment of late lithium-pilocarpine-induced status epilepticus with diazepam. *Epilepsy Res.*, 2007; 74:126-30.
89. Walton NY, Treinman DM: Response of status epilepticus induced by lithium and pilocarpine to treatment with diazepam. *Experimental neurology*, 1998: 101: 267-75.
90. Morrisett RA, Jope RS, snead CN: Effects of durgs on the initiation and maintenance of status epilepticus induced bu administration of pilocarpine to lithium-pretreated rats. *Experimental neurology*, 1996; 97: 193-200.
91. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY. Acomparision of four treatmentsfor generalized convulsive status epilepticus: Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*,1998; 339: 792-98.
92. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*, 2001; 30; 631–7.
93. Marik PE and Varon J. The Management of Status Epilepticus. *CHEST*, 2004; 126: 582-91.
94. Mayer SA, Claassen J, Lokin J et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome, *Arch Neurol*,2002; 59: 205-10.

95. Classen J, Hirch LJ, Emerson RG, et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*, 2002; 43:146-53.
96. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia*, 1998; 39:18-26.
97. Smith I, White PF, Nathanson M, et al. Propofol: an update on its clinical use. *Anesthesiology*, 1994; 81:1005-43.
98. Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology*, 1993; 79: 781-88.
99. Morgan GE, Mikhail MS. *Nonvolatile Anesthetic Agents*. Clinical Anesthesiology, 3th Edition. Appleton & Lange, Stamford; 2002: 173-74.
100. Stephan H, Sonntag H. Effect of propofol on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist* , 1987; 36: 60-65.
101. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, O'Meeghan R, Dulaney E, Skaar DJ. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia*, 1998; 39: 18- 28.
102. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*, 1998; 88: 1170-82.
103. Vree TB, Baars AM. High performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *Chromatogr. Biomed*, 1987; 417: 458-64.
104. Vuyk J, Mortens MJ, Glofsen E, Bovill JG. Opioid selection affects the propofol concentration that assures both adequate anesthesia and a rapid recovery. *Anesthesiology*, 1996; 85: 345.
105. Teh J, Short TG, Wong J, Tan P. Pharmacokinetic interactions between midazolam and propofol: an infusion study. *Br J Anaesth*, 1994; 72: 62-65.
106. Jiang W, Duong TM, de Lanerolle NC. The neuropathology of hyperthermic seizures in the rat. *Epilepsia*, 1999; 40: 5-19.
107. Stienen PJ, Haberham ZL, van den Brom WE, de Groot HN, Venker-Van Haagen AJ, Hellebrekers LJ. Evaluation of methods for eliciting somatosensory-evoked potentials in the awake, freely moving rat. *J Neurosci Methods*, 2003 ;126: 79-90.
108. Stienen PJ, van den Brom WE, de Groot HN, Venker-van Haagen AJ, Hellebrekers LJ. Differences between primary somatosensory cortex- and vertex-derived somatosensory-evoked potentials in the rat. *Brain Res*, 2004 ; 1030 : 256-66.
109. Janusz W, Kleinrok Z: The role of the central serotonergic system in pilocarpine-induced seizures: receptor mechanism. *Neurosci res*, 1989; 7: 144-53

110. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotactic Coordinates. 6th Edition. Academic Press; 1998. Figure: 32.
111. Najm IM, Janigro D, Babb TL. Mechanisim of epileptogenesis and experimental models of seizures. Elaine Wylie, ed. The treatment of Epilepsy: Principles and practices. 3.edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philedephia, 2001: 33-44.
112. Pitkanen A, Kharatishvilli I, Karhunen H, et. All. Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia*, 2007; 48: 13-20.
113. F.A Lado, R. Sankar, D. Lowenstein and S.L. Moshe. Age-depented consequences od seizures: Relationship to seizures frequency, brain damage and circuitry reorganization. *MRDD Research Rewiews*, 2000; 6:242-52.
114. Smolders I, Khan GM, Manil J, Ebinger G, Michotte Y: NMDA receptor-mediated pilocarpine-induced seizures: characterization in freely moving rats by microdialysis. *British journal of pharmacology*, 1997; 121: 1171-79.
115. Arellano JI, Munoz A, Ballesteros-Yanez I et all. Histopatology and reorganization of chandler cells in the human epileptic sclertic hippocampus. *Brain*, 2004; 127: 45-64.
116. Babb TL, Pretorius JK, Kupfer WR et all. Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *J. Neurosci*, 1989; 9: 2562-74.
117. Sagar HJ, Oxbury JM: Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol*, 1987; 22: 334-40.
118. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, et all. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol*, 1989; 26; 321-30.
119. Savic I, Roland P, Sedvall F, et all. In vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet*, 1988; 2: 863-66.
120. Avoli M, Mattia D, Oliver A. A window on the physiopathogenesis of seizures in patients with cortical dysplasia. *Adv. Exp Med Biol*, 2002; 497: 123-32.
121. Titaluer MN, Kamphuis W, Pool CW et all. Kindling induces time dependent and regional specific changes in the (3H) muscimol binding in the rat hippocamous; a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience*, 1994; 58: 817-26.
122. Blümke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis; a maldevelopmental disorder associated with Temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol*. 2002; 12:199-211.
123. Blümke I, Beck H, Lie AA et all. Moleculer neuropathology of human mesial temporal lobe epielepsy. *Epilepsy Res*, 1999; 36:205-23.
124. Sagar HJ, Oxbury JM: Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol*, 1987; 22: 334-40.

125. Roland A. Bender, C. Dube, R. Gonzalez-Vega, E.W. Mina and T. Z. Baram. Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis in an animal model of prolonged febrile seizures. *Hippocampus* 2003; 13: 399-412.
126. C. C Huang, Y.c. Chang. The long term effects of febrile seizures on the hippocampal neuronal plasticity- Clinical and experimental evidence. *Brain & Development*, 2009; 31:383-87
127. Dube C. Chen K, Eghbal-Ahmadi M, Brunsin K, Soltesz I, Baram TZ. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Ann. Neurol.* 2000; 47:336-344
128. Knudsen FU. Febrile seizures: Treatment and prognosis. *Epilepsia*, 2000; 41: 2-9.
129. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB et. all Factors pronostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N. Engl J Med*, 1987; 316: 493-98
130. Saltık S, Angay A, Özkara Ç et all. A retrosprctive analysis of patients with febrile seizures followed by epilepsy. *Seizure*, 2003; 12: 211-16 .
131. Verity CM. Do seizures damage the brain ? The epidomiologic evidence. *Arch Dis Child*, 1998; 78: 78-84.
132. Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JA. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 1964; 10: 233-48
133. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile 176 *Epilepsi* 2004; Cilt 10, Sayı 3.
134. Rantala H, Uhari M, Hietala J. Factors triggering the first febrile seizure. *Acta Paediatr*, 1995; 84: 407-10.
135. Tancredi V, D'Arcangelo G, Zona C, Siniscalchi A, Avoli M. Induction of epileptiform activity by temperature elevation in hippocampal slices from young rats: an in vitro model for febrile seizures. *Epilepsia*, 1992; 33: 228-34.
136. Germano IM, Zhang YF, Sperber EF, Moshe SL. Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Epilepsia*, 1996; 37: 902-10.
137. Klauenberg BJ, Sparder SB. A kindling-like effect induced by repared exposure to heated water in rats. *Epilepsia*, 1984; 25: 292-301
138. Grunewald RA, Farrow T, Vaughan P, Rittey CD, Mundy J. A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2001; 71: 638-42.
139. Fukuda M, Morimoto T, Nagao H, Kida K. The effect of GABAergic system activity on hyperthermia- induced seizures in rats. *Brain Res Dev Brain Res*, 1997; 104: 197-9.
140. Covolan L, Mello LEAM: Temporal profile of neuronal injury following pilocarpine or kainic asit-induced status epilepticus. *Epilepsys research*, 2000; 39: 133-152.

141. Rice AC, Delorenzo RJ: NMDA receptor activation during status epilepticus is required for the development of epilepsy. *Brain research*, 1998; 782: 240-47.
142. Bora İ, Çelik S, Bakar M, Gürün S: Lityum-Pilpkarpin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde atropin ve diazepamın klinik ve elektrofizyolojik etkileri: *Türk Nöroloji Dergisi*, 1995; 4:190-94.
143. Bora İ, Çelik S, Bakar M, Gürün S: Lityum-Pilpkarpin ile oluşturulan deneysel epilepsi modeli üzerine bir NMDA antagonisti MK-801'in antikonvülsif etkisinin klinik ve elektrofizyolojik olarak araştırılması. *Epilepsi*, 1996; 2: 34-39.
144. Labiner DM, Yan CC, Weinand ME, Huxtable RJ: Disturbances of amino acids from temporal lobe synaptosomes in human complex partial epilepsy. *Neurochemical research*, 1999; 24, : 1379-83
145. Hiramatsu M, edamatsu R, Suzuki S, Shimada M: Regional excitatory and inhibitory amino acids levels in epileptic EI mouse brain. *Neurochemical research*, 1990; 15, : 821-25.
146. Thomas RJ: Excitatory amino acids in health and disease. *J Am Geriatr Soc*, 1995; 43: 1279-89.
147. Sato K, Morimoto K, Hiramatsu M, Mori A, Otsuki S: Effects of a noncompetitive antagonist (MK-801) of NMDA receptors on convulsions and brain amino acid level in EI mice. *Neurochemical research*, 1989; 14: 741-44.
148. Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci*, 1995; 16: 33-37.
149. Khan GM, Smolders I, Lindekens H, Manil J, Ebinger G, Michotte Y: Effects of diazepam on extracellular brain neurotransmitters in pilocarpine-induced seizures in rats. *European journal of pharmacology*, 1999; 373: 153-61.
150. Ohmori H, Sato Y, Namiki A. The anticonvulsant action of propofol on epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Anesth Analg*, 2004; 99:1095-1110.
151. P.L.De Riu, V. Petrucci, C. Testa, M. Mulas, F.Melis, M.A. Caria and O.Mameli. Propofol anticonvulsant activity in experimental epileptic status. *British Journal of Anaesthesia*, 1992; 69: 177-81.
152. Holtkamp M, Tong X, Walker MC. Propofol in subanesthetic doses terminates status epilepticus in a rodent model. *Ann Neurol*, 2001; 49: 260-63.
153. Parviainen I, Kälviäinen R, Ruokonen E. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: pros and cons. *Neurol Res*, 2007; 29: 667-71.
154. Lugren J, Smith ML, Blennow G, Siesjö BK: Hyperthermia aggravates and hypothermia ameliorates epileptic brain damage. *Exp Brain Res*, 1994; 99: 43-55.
155. Liu Z, Gatt A, Mikati M, Holmes GL: Effect of temperature on kainic acid-induced seizures. *Brain Research*, 1993; 631: 51-58.

156. Van Gassen KL, Hessel EV, Ramakers GM, Notenboom RG, Wolterink-Donselaar IG, Brakkee JH, Godschalk TC, Qiao X, Spruijt BM, van Nieuwenhuizen O, de Graan PN Characterization of febrile seizures and febrile seizure susceptibility in mouse inbred strains. *Genes Brain Behav*, 2008; 7: 578-86.
157. Tancredi T, Arcangelo D. Induction of epileptiform activity by temperature elevation in hippocampal slices from young rats, an ivitro model for febril seizures? *Epilepsia*, 1992; 33: 228-34.
158. Maytal J, and Shinnar S: Febrile status epilepticus. *Pediatrics*, 1990; 86: 611-16.
159. Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, et al. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia*, 2000; 41: 981-91.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanması sırasında gösterdiği yakın ilgi ve değerli katkılarından dolayı danışman hocam sayın Prof. Dr. İbrahim BORA'ya, uzmanlık eğitimim sırasında her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Erhan Oğul, Prof. Dr. Ö.Faruk Turan, Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu, Prof.Dr. Mustafa Bakar ve Doç. Dr. Necdet Karlı ile Uzm. Dr. Sevda Erer Özbek ve Uzm. Dr. Özlem Taşkapılıoğlu'na teşekkür ederim. Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Kasım Özlük, Prof. Dr. Güldal Güleç, Prof. Dr. Levent Büyükuysal'a, çalışmalarımın büyük bir bölümünü gerçekleştirdiğim Anatomi Anabilim Dalı'nda olanaklarından yararlanmamı sağlayan sayın Doç. Dr. Ayberk Kurt ve Uzm. Dr. M.İlker Kafa'ya, sonsuz desteklerini hissettiğim ve içten katkılarıyla tezimin tüm aşamalarında yardımlarını gördüğüm teknisyenlerimiz Filiz Yılmaz, Yusuf Umur Ocaklı ve Sefer Sert'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince rotasyonda bulunduğum, Psikiyatri Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji'si, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Nöroloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma, Nöroloji kliniği hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Ayrıca tüm eğitim ve öğretim hayatım süresince yardımlarını benden esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan , asistanlığımın zor ve yorucu dönemlerini destekleriyle aştığım, beni anlayış ve sabırla karşılayan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Bursa'da doğdum. İlköğretimimi Hürriyet İlkokulu'nda , ortaokul ve lise öğrenimimi Bursa Cumhuriyet Lisesinde tamamladım. 1994 yılında Osmangazi Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimimi 1997 yılında yatay geçiş yaparak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde devam ettim ve 2000 yılında bitirdim. 2003 yılında Uludağ Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak başladım ve 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime devam ettim.