



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİLEPSİDE AĞRI DUYARLILIĞININ
GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLAR
KULLANILARAK İN-VİVO ve İN-VİTRO
İNCELENMESİ**

Sibel VELİOĞLU

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON - 2016



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİLEPSİDE AĞRI DUYARLILIĞININ
GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLAR
KULLANILARAK İN-VİVO ve İN-VİTRO
İNCELENMESİ**

Sibel VELİOĞLU

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON - 2016

ONAY

Bu tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Ahmet AYAR

Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Sibel VELİOĞLU'nun hazırladığı “**Epilepside Ağrı Duyarlılığının Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar Kullanılarak İn-Vivo ve in-Vitro İncelenmesi**” başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak Kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. Ahmet AYAR

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet AYAR

Prof. Dr. Ersan KALAY

Doç. Dr. Mukadder OKUYAN

Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

Doç. Dr. Fatih M. GÖKÇE

Tarih: / /2016

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../... /..... Tarih ve Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

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

/ /2016

Sibel VELİOĞLU, MD

ADAMA

Doktora tezimi, doktora eğitimim ve tezimin deneysel çalışmaları süresince bana her açıdan destek olan eşim Ömer ve kızlarım Begüm ve Bürke'ye ve cismen yanımda olmasa da tüm bilimsel çalışmalarım boyunca bana manevi destek verdiğiğine inandığım rahmetli annem Fevziye Kalaycıoğlu'na adıyorum.

Sibel K. VELİOĞLU

TEŐEKKÖR

Doktora eğitimime başladığım günden itibaren çalışmalarımda destek olan ve her tÖrlÖ kolaylığı sağlayarak yol gÖsteren tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ahmet Ayar'a, deneysel epilepsi laboratuvarını deneysel çalışmalarımı yapabilmem için bana açan ve cerrahi uygulamalar esnasında birebir bana rehberlik eden sayın Prof. Dr. Mehmet Yıldırım'a, tezimin deneylerini yaparken bana eşlik eden ve deneyleri kolayca yÖrÖtmem de benimle tÖm deneyler boyunca birebir çalışan değerli Uzman Öznur Gedik'e, tezimin başlangıcında deney hayvanlarını bizlerle bilimsel paylaşmaya açan Doç. Dr. ErgÖn Eyol'a ve ilk deneyler sÖresince elektrodların benimle paylaşan ve destek olan Doç. Dr. Deniz şahin'e, deneysel çalışmalarım esnasında dÖnem dÖnem bana katkıda bulunan sayın Mukadder Okuyan'a, tez kitapçığını hazırlamak aşamasında gerek resimlerin ve bazı şekillerin dÖzenlemesi, kitapçığın teknik desteğinin sağlanmasında bana yardımcı olan sayın Dr. Demet şeker ve eşi Fatih şeker'e tezimin istatistiklerini yaparak bana destek olan sevgili arkadaşım Gamze an'a en içten teőekkÖrlerimi ve minnet duygularımı ifade etmekten mutluluk duyarım.

Prof. Dr. Sibel VELİÖĞLU, MD

Bu doktora tezi alışması 1001- TÖBİTAK-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programınca 214S/206 numaralı ve "Epilepside ağrı duyarlılığının genetik absans epilepsili sıçanlarda kullanılarak in-Vivo ve in-Vitro incelenmesi" başlıklı proje ile TÖBİTAK tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İç kapak sayfası	
ONAY	ii
BEYAN	iii
ADAMA	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	xi
KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ	xii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Ağrı	7
4.1.1. Nosisepsiyon	7
4.1.2. Ağrının Sınıflandırılması	8
4.1.3. Ağrının Ana Tipleri	8
4.1.4. Ağrının Tipleri	8
4.1.5. Ağrıda Periferik ve Santral Mekanizmalar	8
4.2. Epilepsi	35
4.2.1. Aşırı Nöronal Uyarılma ve Epileptogenez	37
4.2.2. Epilepsi Nöbet ve Sendrom Tanımlamaları ve Sınıflandırılmaları	37
4.2.3. İdyopatik (Genetik) Jeneralize Epilepsiler ve Absans Nöbetler	45
4.2.4. Epilepsi Tanısında Elektroensefalografi	50
4.2.5. Jeneralize (Genetik) Absans Epilepsilerinin Hayvan Modelleri	53
4.2.6. WAG/Rij'ler İçin Kontrol Olarak Wistarlar	57
4.2.7. Epilepside Ağrıya Duyarlılık	57
5. GEREÇ ve YÖNTEM	59
5.1. Deney Hayvanları:	59
5.1.1. Bağımsız (BS) Gruplar	60

5.1.2. Bağımlı (B) Gruplar	61
5.2. Cerrahi, EEG Kaydı, Ağrı Duyarlılığı Ölçümü Teknikleri	63
5.2.1. Cerrahi İşlem ve EEG Elektrodlarının İmplantasyonu	63
5.2.2. Elektrofizyolojik Kayıt v senkronize Video-EEG monitörizasyon işlemi	65
5.2.3. In Vivo Termal Plantar Analjezimetre ile Ağrı Eşiğinin Belirlenmesi (Davranışsal Ağrı Testi)	66
5.2.4. EEG: İnteriktal ve İktal Evrenin Saptanması	67
5.3. Dorsal Kök Gangliyonu (DKG) Hücre Kültürü Protokolü	70
5.4. Hücre İçi Kalsiyum Görüntüleme ve Görüntü Analizleri	70
5.5. İstatistiksel değerlendirme	72
6. BULGULAR	73
6.1. Elektrod Cerrahisinin Etkisinin Değerlendirilmesi	73
6.1.1. Bağımsız Gruplarda Cerrahisinin AE Üzerine Etkisi	73
6.1.2. Bağımlı Gruplarda Cerrahisinin AE Üzerine Etkisi	73
6.2. Epilepsili sıçanların AE'lerinin kontrolleri ile karşılaştırılması	78
6.2.1. Bağımsız Gruplarda AE	78
6.2.2. Bağımlı Gruplarda AE	78
6.3. İktal Ağrı Eşiği (İAE) Değerleri ve İnteriktal AE Değerleri ile Karşılaştırılması	82
6.4. Sıçan DKG Hücrelerinde KCl ile Nonspesifik Membran Depolarizasyonu ile İndüklenen Hücre İçi $[Ca^{2+}]_i$ Artışı	83
7. TARTIŞMA	85
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	96
9. KAYNAKLAR	98
ETİK KURUL ONAYI	108
ÖZGEÇMİŞ	109

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Talamusun fonksiyonel olarak sınıflanmış çekirdekleri	24
Tablo 2. Epilepsi nöbetlerinin klinik sınıflaması (ILAE 1981)	38
Tablo 3. Epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması (ILAE 1989)	39
Tablo 4. Nöbetler ve epilepsilerin düzenlenmesinde gözden geçirilmiş terminoloji için ILAE önerisi (ILAE 2010)	41
Tablo 5. Elektroklinik sendromların örnekleri ve diğer yaşa göre düzenlenmiş epilepsiler (ILAE 2014).	44
Tablo 6. Elektroensefalografide diken ve keskin dalgaların özellikleri	51
Tablo 7. Bağımsız gruplarda epilepsililerin (Bağımsız Wag/Rij) ve epilepsisiz kontrollerin ağrı eşiği bakıldığındaki ağırlıkları	63
Tablo 8. Bağımlı gruplarda denek (Bağımlı Wag/Rij) ve kontrollerin ağrı eşiği bakıldığındaki ağırlıkları	63
Tablo 9. Bağımsız gruplarda cerrahi öncesi ve sonrası ağrı eşiği değerleri	74
Tablo 10. Bağımlı gruplarda cerrahi öncesi ve sonrası ağrı eşiği değerleri	74
Tablo 11. Bağımsız grup epilepsili ve kontrol sıçanların ae'lerinin karşılaştırılması	78
Tablo 12. Bağımlı gruplarda 2 ve 8 aylık dönemlere göre ağrı eşiği karşılaştırılması	79
Tablo 13. İki aylıkken alınan AE değerlerinin 8 aylıkken ölçülen ae değerleri ile karşılaştırılması	80
Tablo 14. İktal ve interiktal termal ağrı eşiği değerlerinin karşılaştırılması	83
Tablo 15. Hücre içi $[Ca^{2+}]_i$ yanıtları	83

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Sinir sonlanmaları	10
Şekil 2. Omurilik enine kesiti ve dorsal kök gangliyonunun anatomik yeri	11
Şekil 3. Primer afferent aksonlar	11
Şekil 4. Ağrı algısının periferden merkeze dört aşama ile gerçekleşmesi	12
Şekil 5. Ağrı iletiminde dual yolak	14
Şekil 6. Enine kesitte spinal kord, çekirdek ve kolumnalar	16
Şekil 7. Dorsal kök gangliyonu ve arka boynuz nöronları	17
Şekil 8. Melzack ve Wall'ın Kapı Kontrol Teorisinin şematik çizimi	18
Şekil 9. Spinal kord dorsal boynuzunda hızlı ve yavaş ağrı liflerinin organizasyonu	20
Şekil 10. Neospinotalamik ve paleospinotalamik traktusların kortekse yolculuğu	20
Şekil 11. Talamusdan kortekse yolculuk	21
Şekil 12. Neospinotalmik ve paleospinotalamik traktuslar	22
Şekil 13. Talamusun antero posterior yerleşimi	24
Şekil 14. Sol talamusun posterolateral görünümü	25
Şekil 15. Talamusun çekirdek grupları	25
Şekil 16. Talamus retiküler nükleusunun yerleşimi ve kortikal bağlantıları	26
Şekil 17. Ağrının duyuşal- diskriminatif bileşenine özelleşmiş olan merkezler olan S1 ve S2'nin talamus ile bağlantısının şematik görüntüsü	28
Şekil 18. Periferden gelen bilginin işlenmesi	29
Şekil 19. Ağrıda rol alan kortikal alanlar	29
Şekil 20. Ağrıda erken saptama, tanıma, erken reaksiyon ve değerlendirme	30
Şekil 21. Kronik ağrıda anatomik yerlerine göre santral nörotransmitterlerin şematik gösterimi ve anterior ve posterior insüler korteks	31
Şekil 22. Ağrının şiddeti ile affektif bileşenlerinin işlenmesinin şematik ifadesi	32
Şekil 23. Ağrı modülasyonu	34
Şekil 24. Ağrı ile ilişkili santral bağlantılar	35
Şekil 25. Jeneralize absans epilepsinin mekanizması ile öne sürülen beş teori	48
Şekil 26. Kortikokortikal ve kortikotalamik bağlantılar	49
Şekil 27. Diken dalga deşarj kompleksi için örnek EEG	52
Şekil 28. Dalmanın eşlik ettiği EEG örneği	53

Şekil 29. Yirmibeş yaşında bir hastada EEG örneği	53
Şekil 30. Sekiz aylık WAG/Rij sıçanda EEG örneği	55
Şekil 31. Sekiz aylık bir WAG/Rij sıçanda EEG örneği	55
Şekil 32. İki aylık WAG/Rij sıçanda EEG örneği	56
Şekil 33. Bağımsız gruplarda cerrahinin ağrı eşiği üzerine etkisi	75
Şekil 34. Bağımlı gruplarda cerrahinin ağrı eşiğine etkisinin grafik olarak gösterimi	76
Şekil 35. Tüm gruplarda ağrı eşiği sonuçlarının şematik özeti	77
Şekil 36. Bağımlı gruplarda yaş ile ağrı eşiğindeki değişim	81
Şekil 37. Bağımlı gruplarda yaş ile ağrı eşiğindeki değişimin grafikte gösterimi	82



RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 1. Dört günlük kültürdeki dorsal kök gangliyonu nöronları	14
Resim 2. İki aylık WAG/Rij sıçanlarda uzun süreli simultane Video-EEG kaydı	61
Resim 3. Elektrod yerleştirme	65
Resim 4. Senkronize Video-EEG	66
Resim 5. Termal plantar analjezimetre	67
Resim 6. İnteriktal ve iktal evrelerin tespiti esnasından birer örnek	68
Resim 7. İktal ağrı eşiği kayıtlamasından bir EEG trasesi örneği	69
Resim 8. Sekiz aylık WAG Rij sıçanlardan izole edilen DKG hücrelerinin görünümü	71
Resim 9. Wistar sıçandan KCl ile tetiklenen $[Ca^{2+}]_i$ düzeyleri örneği	84

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ASK	: Anterior singulat korteks
AE	: Ağrı eşiği
AMPA	: α (alfa) –amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit
BK₂	: Bağımlı Kontrol iki aylık
BK₈	: Bağımlı Kontrol sekiz aylık
BW₂	: Bağımlı Wag/Rij iki aylık
BW₈	: Bağımlı Wag/Rij sekiz aylık
BSW₈	: Bağımsız Wag/Rij sekiz aylık
BSK₈	: Bağımsız Kontrol sekiz aylık
CGRP	: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (Ing: Calcitonin gene related peptide)
ÇDDK	: Çoklu Diken Dalga Kompleksi
DBAE	: Duruma Bağlı Ağrı Eşiği
DBĞAE	: Durumdan Bağımsız Ağrı Eşiği
DDD	: Diken Dalga Deşarjı
DDDK	: Diken-Dalga Deşarj Kompleksi
dk	: Dakika
DKG	: Dorsal Kök Gangliyonu
DNIC	: Diffüz Noksiyüs İnhibitör Kontrol
EEG	: Elektroensefalogram
GABA	: Gamma-amino butirik asit
IC	: İnsüler korteks
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi)
IASP	: International Association for the Study of Pain (Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği)
ICHD	: Baş ağrı Rahatsızlıklarının Uluslararası Sınıflandırılması (Ing: The International Classification of Headache Disorders)
IHS	: Uluslararası Baş ağrısı Birliği (The International Headache Society)
İAE	: İktal Ağrı Eşiği
İİAE	: İnteriktal ağrı eşiği

İİTE	: İktal İnteriktal Tanımlanamayan Evre
İİED	: İnteriktal Diken Dalga Deşarjı
i.p.	: İnteraperitoneal
NMDA	: N-Metil-D-Aşpartat
NRM	: Nukleus Rafhe Magnus
PAG	: Peri Aquaduktal Gri cevher
Post-op	: Postoperatif
Pre-op	: Preoperatif
RVM	: Rostro Ventral Medulla
SG	: Substantia Gelatinoza
SS	: Standart Sapma
SSS	: Santral Sinir Sistemi
S1	: Somatosensoriyal kortek 1
S2	: Somatosensoriyal korteks 2
TLE	: Temporal lob epilepsisi
VPL	: Ventro postero lateral
VPM	: Ventro postero medial
WR	: WAG/Rij

Simgeler

Hz	: Hertz
δ	: Delta
β	: Beta
γ	: Gamma

1. ÖZET

Epilepside Ağrı Duyarlılığının Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar Kullanılarak İn-Vivo ve in-Vitro İncelenmesi

Epilepsiyi karakterize eden spontan nöbetleri oluşturan fizyopatolojik süreç nöronların uyarılabilme eşiğindeki çoğu kez nedeni bilinmeyen düşmedir. Ancak nöronları aniden anormal aşırı elektiriksel deşarja yönelten patofizyolojik mekanizmalar halen net olarak anlaşılamamıştır. İnteriktal dönemde sakin görülen bu nöronların aslında normal nöronlardan farklı olması akla uygun görünmektedir. Epilepsilerin sıklıkla birlikte bulunduğu komorbid durum başağrıları ve ağrılı sendromlardır. Bu komorbiditenin sebebi ise henüz bilinmemektedir. Diğer taraftan epilepside interiktal dönemde ağrıya duyarlılık konusunda bilimsel bir araştırma olmadığı görülmektedir. Eğer epilepsili hayvanlarda kontrollerine oranla fizyolojik ağrı algılanmasında farklılıklar saptanırsa, interiktal dönemde sakin gözüken kortiko-talamik ağlarda aslında canlının bazı fizyolojik yanıtlarının normalden sapmasına yol açan bir değişimin de olduğu öne sürülebilir. Bu doktora tezinde genetik absans epilepsili sıçanlar kullanılarak epilepside interiktal ağrı eşiğinin kontrolleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Deneyler için 2 grup oluşturulmuştur. Bağımsız grupta 8 adet erkek epilepsi gelişmiş 8 aylık WAG/Rij sıçanın ağrı eşik değerleri, 8 adet yaş ve cins aynı olan epilepsisi olmayan Wistar sıçanları ile karşılaştırılmıştır. Bağımlı grupta ise deneylere sıçanlar epilepsi gelişmeden önce 2 aylıklarken başlanıp, aynı hayvanlarda epilepsi geliştikten sonraki dönemde (8 aylık) ölçümler tekrarlanmıştır. Bağımlı grupta 12 adet erkek WAG/Rij ve 11 adet yaş ve cins aynı olan kontrol Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Tüm sıçanlara genel anestezi sonrası stereotaksik cihaz ile epidural olarak 2 adet aktif tripolar EEG elektrodu sol hemisfer frontal ve pariyetal kortekslere ve referans elektrod ise orta hat serebellumun üzerine yerleştirilerek en az 10 gün iyileşmeleri beklendikten sonra interiktal ağrı eşiği ölçümleri yapılmıştır. Ağrı eşiği değerleri uyanık hareketli sıçanlarda senkronize video-EEG monitorizasyon sistemi kullanılarak interiktal evre belirlenerek ölçülmüştür. Ağrı eşiği ölçümü ise in vivo termal plantar analjezimetre ile yapılmıştır. Sağ ve sol arka ayaklardan, en az 15 dk aralıklı 2 şer kez alınan eşik değerlerinin ortalamaları alınarak ağrı eşiği latansları belirlenmiştir. WAG Rij ve Wistar sıçanlar arasında ağrı duyarlılığı arasındaki olası farka, peripheral nosiseptörlerin olası katkısını irdelemek üzere dorsal kök gangliyon (DKG) nöronları, enzimatik işlem ve mekanik uygulamalarla ayrıştırılarak cam lamellere

ekilerek ve kalsiyuma duyarlı flüoresan boya olan fura-2 AM (1 uM) ile yüklenerek bakılmıştır. Her bir nöronun hücre içi kalsiyum yanıtları oransal esaslı standart flüoresan kalsiyum görüntüleme tekniği ile hesaplanmıştır. Kalsiyum yanıtları membran depolarizasyonu (hücre dışına 30 mM KCl ekleyerek) ile uyarılmıştır. Bağımsız gruplardaki latans değerleri, 8 aylık epilepsili sıçanların interiktal ağrı eşiğinin kontrollerine oranla anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir [sırası ile 3, 0 ve 4, 5 sn (P=0,001)]. Bağımlı gruplarda ağrı eşiği değerleri, sıçanlar hem epilepsinin henüz gelişmediği 2 aylıklarken [sırası ile epilepside ve kontrolde, 2,7 ve 3,1 sn (P=0,036)] hem de epilepsi geliştikten sonra 8 aylıklarken [sırası ile epilepside ve kontrolde, 2,8 ve 3,9 sn (P=0.00014)] epilepsisiz kontrollerine oranla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. KCl ile membrane depolarizasyonu hücre içi serbest kalsiyum düzeyinde anlamlı artışa yol açmış ancak, Wistar ve WAG/Rij sıçanlardan izole edilen DKG hücrelerinin membrane depolarizasyonuna cevaben bu kalsiyum artışları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu bulgular genetik absans epilepsili sıçanların nöbetsiz dönemde ağrıya karşı aşırı uyarılabilir olduklarını ve aşırı uyarılabilirliğin DKG düzeyinde olmadığını göstermesi açısından önemli görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, ağrı eşiği, ağrı, genetik absans epilepsi, WAG/Rij, deneysel epilepsi, dorsal kök gangliyonu, kalsiyum sinyal görüntüleme

2. SUMMARY

An In vivo and In Vitro Investigation of Pain Sensitivity in Epilepsy Using Genetic Absence Epileptic Rats

The physiological process that constitute the characteristic spontaneous seizures of epilepsy is due to lowering of excitability threshold of the neurons often without any obvious cause. The pathophysiological mechanisms that leads to the sudden onset of excess neuronal electrical discharge is still not fully understood. It is conceivable that these neurons that seems silent during interictal period are actually different than normal neurons. Headaches and painful syndromes are common co-morbidities with epilepsy. The reasons for these co-morbidities are still not known. On the other hand there is no study addressing interictal pain sensitivity in epilepsy. If the epileptic experimental animals has an altered pain sensitivity, it can be proposed that there could be a change in normally silent cortico-thalamic circuits causing deflection of some physiological responses. In this PhD thesis it was aimed to investigate the interictal pain sensitivity in epilepsy by using genetic absence epilepsy rats in comparison with the controls. Two experimental groups were formed. Independent group was consisted of 8 male epileptic 8 month WAG/Rij rats while 8-age and gender-matched Wistar without epilepsy served as control. In the dependent group, experiments were started before epileptic seizure manifestation when the rats were 2 months old and the measurements were repeated when they were epileptic at (8 months old). In the dependent group there were 12 male WAG/Rij and 11 age and gender-matched control Wistar rats. Permanent cortical electrodes, 2 active EEG electrodes to left frontal and the reference electrode to mid-line cerebellum was implanted under general anesthesia using stereotaxic frame and interictal pain threshold measurements were performed following 10 days recovery from electrode surgery. Interictal, as confirmed by synchronized video EEG monitorization, pain threshold measurements were performed when the animals were awake and freely moving. In vivo pain threshold values were determined by using thermal plantar analgesiameter. Pain threshold values were determined by averaging the 2 measurements from right and left hind-paw by 15 minutes intervals. For assessment of possible contribution of peripheral nociceptors in pain sensitivity among WAG/Rij and Wistar rats, dorsal root ganglion (DRG) neurons were cultured on glass coverslips following enzymatic digestion and mechanical agitation, and loaded with the calcium sensitive dye fura-2 AM (1 uM). Intracellular calcium responses in

individual DRG neurons were quantified by using standard fura-based ratiometric calcium imaging technique. Ca^{2+} responses to membrane depolarisation (stimulation with 30 mM extracellular KCl) were assessed. The pain latency values of 8 month-old epileptic rats in the independent group significantly lower than their respective controls [3,0 vs 4,5 sec ($P=0,001$), respectively]. In the dependent group of rats, pain threshold values of WAG/Rij rats were significantly lower than controls at both when they were non-epileptic at 2 months [epileptic vs. control: 2,7 and 3,1 sec ($P=0,036$)] and at 8 months when they were epileptic [[epileptic vs. control, 2,8 and 3,9 sec ($P=0.00014$)]. Membrane depolarisation with KCl caused significant increases in free intracellular calcium; there was no significant difference between depolarisation-induced intracellular calcium changes of DRG neurons from Wistar and WAG Rij rats. These results are of importance to demonstrate that pain sensitivity of genetic absence epileptic rats is higher but the sensitivity is not caused by DRG neurons.

Key Words: Epilepsy, pain threshold, pain, genetic absence epilepsy, WAG/Rij rats, experimental epilepsy, dorsal root ganglia, calcium signal imaging

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, sürekli olarak epilepsi nöbetleri oluşturmaya yatkınlıkla karakterize olan bir beyin hastalığıdır (1). Epilepsiler, geniş bir spektrumda yer alan bir çok epilepsi sendromunu içermektedirler. Hastalığın kliniği spontan olarak tekrarlayan epilepsi nöbetlerinin varlığı ile karakterizedir. Epilepsi nöbetleri ise bir grup nöronun aniden ortaya çıkan, hipersenkron anormal aşırı elektriksel deşarjları sonucu, o nöronların normalde yaptıkları görevlerden saparak geçici bir disfonksiyonu sonucu oluşan klinik tablodur. Santral sinir sistemindeki (SSS) nöronlar arasında var olan eksitator ve inhibitor fenomenlerin arasındaki denge eksitasyon yönüne kayarak bir epilepsi nöbeti gelişmektedir. Yani nöronların uyarılabilme eşiği düşmektedir. Ancak, bu nöron topluluğunun interiktal dönemde (bazı sekonder epilepsiler haricinde) gayet normal fonksiyonlarını yaparlarken, birden bire anormal aşırı elektirksel deşarja yönelten şeyin ne olduğu konusundaki patofizyolojik mekanizmalar halen net olarak anlaşılammıştır. Günümüz bilimsel verileri ışığında öne sürülen epileptogenez mekanizmaları bu noktada açıklayıcı olmaya çalışmakta ve halen bu konudaki bilimsel çalışmalar bilinmeyenleri çözümüleme sürecini yaşamaktadırlar (2, 3).

Ağrıya aracılık eden hücresel mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Santral ve periferik sinir sistemin işlev bozukluğu, nosiseptif sürece olan eşiğin değişmesine yol açabilir. İteriktal döneme ait saptanabilecek bir farklılık, ağrı süreçleri ve epileptogenez süreçlerinin santral seviyedeki döngülerinin keştiği anatomik ve/veya fizyopatolojik süreçler hakkında bilgi sağlayabilir. O halde ağrının algılanmasında epilepsili deneklerde kontrollerine göre fark olup olmaması, yani hipereksitabl beyinin ağrı algılanmasını değiştirdiği veya değiştirmedeği sonucu, ağrıda etkili olabilecek santral mekanizmalar ve epilepside interiktal dönemdeki olası süreçler için yapılacak ileri çalışmalara kapı açabilir.

İdyopatik epilepsili kemirgen modellerinin özelliklerine bakıldığında, interiktal dönemdeki cevapların oldukça normal olduğu görülmektedir (4). İktal dönem, birçok elektro-nörofizyopatolojik süreçlerin yanısıra, sistemik patolojik süreçlerin de işin içine karıştığı bir süreçtir ve ağrı duyarlılığını etkilemesi beklenir. İteriktal dönemde ölçülen ağrı yanıtlarındaki olası bir farklılık, epilepsili canlıları normallerden ayıran henüz bilmediğimiz bir patofizyolojik sürece ışık tutabilir. Bu amaçla, özellikle interiktal

süreçlerdeki ağrı yanıtılığı ölçülmesi akla uygun gözükmektedir. Epileptogenez mekanizmaları göz önüne alınırsa, epilepsili beyinin interiktal dönemde bilmediğimiz mekanizmalarla -olası nörotransmitter veya iyon kanalları düzeyinde- her an uyarılmaya hazır, normalden farklı bir süreç içinde olması beklenen bir durumdur. İşte tam da bu noktada, interiktal dönemde de var olabilecek olası patolojik sürecin varlığına ışık tutmak belki de epilepsinin patofizyolojik mekanizmalarının aydınlatılmasına da katkıda bulunabilir.

Bu tez çalışmasının amacı epilepsili hayvanlarda interiktal dönemdeki ağrı duyarlılığının kontrollerine oranla değişip değişmediğinin araştırılmasıdır.



4. GENEL BİLGİLER

Epilepsi, en sık rastlanılan kronik nörolojik hastalıklardan biri olup, yaklaşık prevalansı %0.2-5 arasında değişmektedir (5-7). Hastalık her yaşta başlayabilir ve hastaların yaşamında belirgin fiziksel, sosyal ve emosyonel sınırlamalara yol açar. Bu sınırlamaların başlıca sebebi epilepsi nöbetleridir. Ancak, interiktal dönemde epilepsi hastalığından kaynaklanan fiziksel, sosyal ve emosyonel sorunların da bu sınırlamalara katkısı büyüktür (8, 9). Bunlar arasında nöropsikiyatrik rahatsızlıklar ve ağrılı tablolar epilepsili hastalarda, epilepsili olmayanlara oranlara daha sıklıkla bildirilmektedir (10-13). Epilepsi hastalarındaki komorbiditeyi bilmenin her iki hastalığa da yaklaşımda ek yararlar sağlayacağı gerçeğine paralel olarak, epilepsi hastalarının bazı fizyolojik yanıtlarının (örneğin ağrı yanıtları) hastalığa bağlı değişim gösterip göstermediğinin tespiti de hem epilepsinin ve hem de fizyolojik ve/veya fizyopatolojik ağrı davranışı ve bu davranışların ortaya çıkmasında rol alan mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.

4.1. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (International Association for the Study of Pain (IASP)) Taksonomi Komitesi tarafından 1979 yılında yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, var olan veya olası bir doku hasarına eşlik eden, insanın geçmişteki deneyimleri ile de ilgili, sensoryal ve emosyonel, hoş olmayan bir duygudur (14, 15). Ağrı her zaman subjektiftir. Ağrı, kapsülsüz sinir sonlarının aktivasyonu sonucu oluşur (Şekil 1A ve Şekil 1B). Bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp, santral sinir sistemine (SSS) götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda entegre edilmesi, bu zararlı tehdidin (noxious uyarı) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesi ile oluşan kompleks duyusal ve emosyonel bir deneyimdir.

4.1.1. Nosisepsiyon

Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Akut ağrı, daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, şiddet ve zaman bakımından yakın ilişki vardır.

4.1.2. Ağrının Sınıflandırılması

4.1.3. Ağrının Ana Tipleri

Ağrı 2 ana tipe ayrılabilir:

Hızlı ağrı ve yavaş ağrı. Hızlı ağrı, bir ağrı uyarısından 0,1 sn kadar sonra hissedilir. Deriye iğne batması, bir bıçakla kesilmesi veya akut yanıklar buna birer örnektir. Yavaş ağrı ise 1 saniye veya daha uzun bir süre sonra başlar ve saniyeler veya dakikalar sonra yavaşça artış gösterir. Genellikle doku yıkımı ile birlikte dir.

4.1.4. Ağrının Tipleri

Ağrı fizyolojik veya akut ağrı ve patolojik veya kronik ağrı olarak sınıflandırılır. Fizyolojik veya akut ağrı ani başlar ve iyileşme süresince devam eden ağrıdır. İyi ağrı olarak bilinir. Önemli koruyucu bir mekanizma olarak görev yapar. Çekme refleksi ağrının bu koruyucu rolünün bir örneğidir.

Patolojik veya kronik ağrı: İnflamatuar ağrı ve nöropatik ağrı bu başlık altında irdelenirler. Nöropatik ağrı sinir zadenlenmesinden kaynaklanan ağrıdır. Kötü ağrı olarak isimlendirilir. Çünkü bir yaralanmadan iyileştikten uzun bir süre sonra kalıcı olarak devam eder.

4.1.5. Ağrıda Periferik ve Santral Mekanizmalar

Vücudun somatik segmentlerinden gelen hemen hemen tüm duyuşal bilgiler spinal sinirlerin arka kökleri ile omuriliğe girerler. Duyuşal sinyaller, omuriliğe giriş noktasından itibaren beyne doğru alternatif 2 duyuşal yoldan biri ile taşınırlar. 1) dorsal kolon-medyal lemniskal sistem veya 2) anterolateral sistem. Bu iki sistem talamus düzeyinde tekrar kısmen birleşirler. Dorsal kolon-medyal lemniskal sistemle sinyaller, beyin medullasına doğru başlıca omuriliğin *dorsal kolonunda* taşınır. Sinyaller medullada sinaps yaptıktan ve karşıya geçtikten sonra, mediyal lemniskus yolu ile beyin sapından talamusa devam ederler. Diğer taraftan, anterolateral sistemde sinyaller, arka köklerle omuriliğe girer girmez, spinal gri cevherin dorsal boynuzunda sinaps yapar ve sonra karşıya geçerek omuriliğin ön ve yan kolonlarında yukarı çıkarlar (Şekil 2). Anterolateral sistemde, aşağıda detaylandırılacağı gibi, dorsal sistemde olmayan, ağrı, sıcaklık, soğuk ve kaba dokunma duyuları gibi duyuşal modaliteler taşınır.

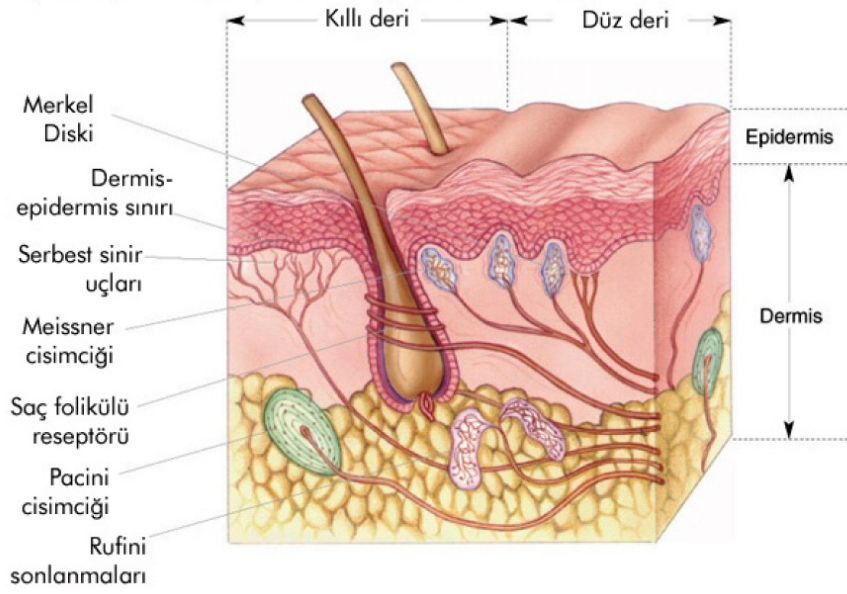
Ağrı nörofizyolojisi periferik ve santral mekanizmalar olarak ikiye ayrılabilir:

4.1.5.1. Periferik mekanizmalar

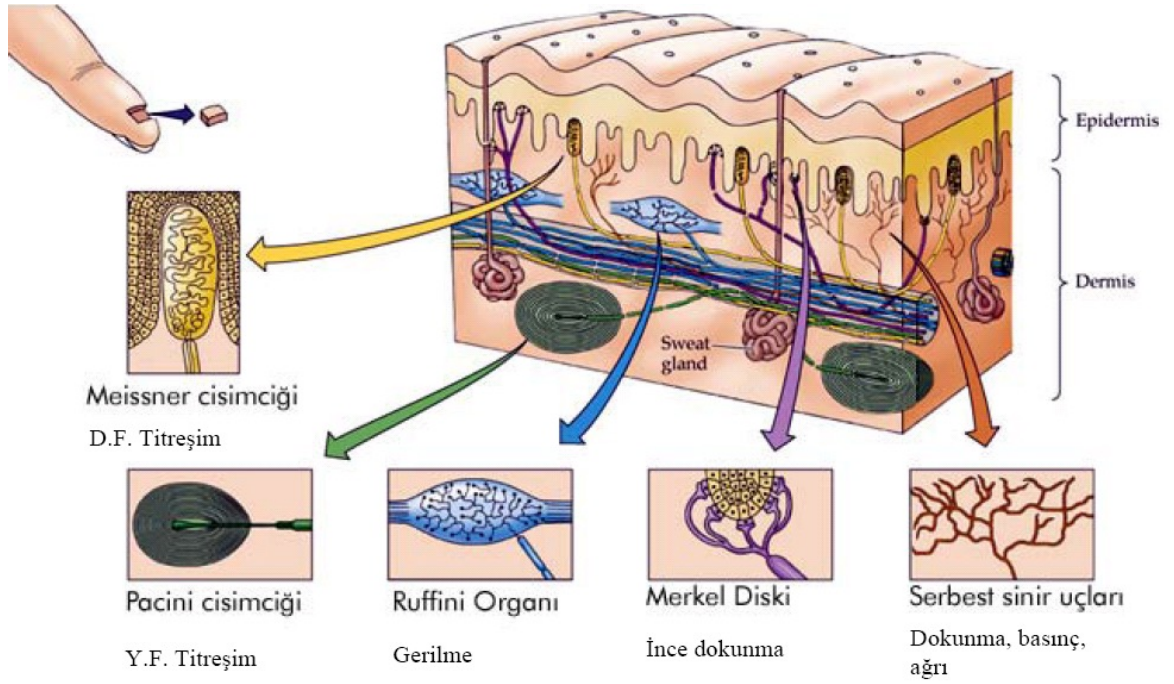
Primer afferentlerin iki grubunu oluşturan küçük çaplı miyelinli A-delta ($A\delta$) ve miyelinsiz C lifleri, derinin ve derin somatik ve visseral yapıların sinirlerinde bulunup, çoğu maksimum olarak sadece şiddetli (ağrılı) uyarana yanıt verirler (Şekil 1-3). Bu sebeple primer afferent nosiseptörler (ağrı reseptörleri) olarak adlandırılırlar. Nosiseptörler, ağrılı uyarının reseptörü olarak rol oynayan hücreler grubudur. Nosiseptörlerden gelen impulslar (ağrı) 2 tip lif aracılığı ile iletilir. Bunlar, ince myelinli A-delta ($A\delta$) ve miyelinsiz C lifleridirler. A-delta lifleri 12-30 m/sn ve C lifleri ise 0.5-2 m/sn hızındadırlar (Şekil 2-3). Primer afferent nosiseptörlerden her biri birkaç farklı ağrılı uyarana tipine (polimodal) yanıt verebilirler. Çoğu nosiseptörler çimdikleme, sıcak gibi intents mekanik uyarana ve irrite edici kimyasalların uygulanmasına yanıt verirler.

Miyelinli A delta lifleri hızlı ileten liflerdir (20 m/sn). Mekanik uyarının yanı sıra % 20-50 oranında ısıya karşı da hassastırlar. Isıya hassas A delta nosiseptörleri 45-57 derecedeki ısıya cevap verirler. Bu nedenle mekano-termal nosiseptörler adını alırlar. Bu nosiseptör sensitizasyona uğrar. Sensitizasyon reseptörün tekrarlanan uyarana karşı duyarlılığının artmasıdır. Termal reseptörler çeşitli ısıdaki sıcak ve soğuk noksiyus uyarana hassasdırlar. Termal uyarana yanıt verecek olan spesifik nosiseptör çeviricileri vardır bunlar termal uyarana yanıt veren sinir sonlanmalarıdır. İlk keşfedileni TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 = kapsaisin reseptörü= vanilloid reseptörü) dir ve sıcak uyarana oluşan ağrıya hassastır (42 derece) (16, 17). Ilık ve sıcak arasındaki ısı ise birden fazla TRP (transient receptor potential cation channels) kanalları aracılığı ile çevrilir. Bu kanalların herbiri C-terminallarinde temsil edilir. Tüm bu kanallar arasındaki ilişkiler ve ısı düzeyinin nasıl tespit edilebildiği ve belli bir noktadan sonra ağrı olarak algılanabildiği bilinmemektedir. Soğuk uyarana TRPM8 [transient receptor potential cation channel subfamily M member 8 = soğuk ve mentol reseptör 1 (CMR 1)] kanalları ile sağlanır (18). Bunun C-terminallari ısıya duyarlı TRP lardan farklıdır. Bu kanal soğuk uyarana ile ilişkili olmakla birlikte, yoğun soğukun saptanmasında nasıl katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Soğuk bir uyarana ilgili ilginç olan bilgi de, ağrı devam ettiği sürece taktil duyusunun ve motor fonksiyon bozukluğunun bozulmasıdır. Bir grup araştırmacı mentol gibi bir soğutucu ajan uygulamanın veya çevre ısısının 26 derecenin altına düşmesinin TRPM8' i aktive ettiğini öne sürmüştür (19).

A

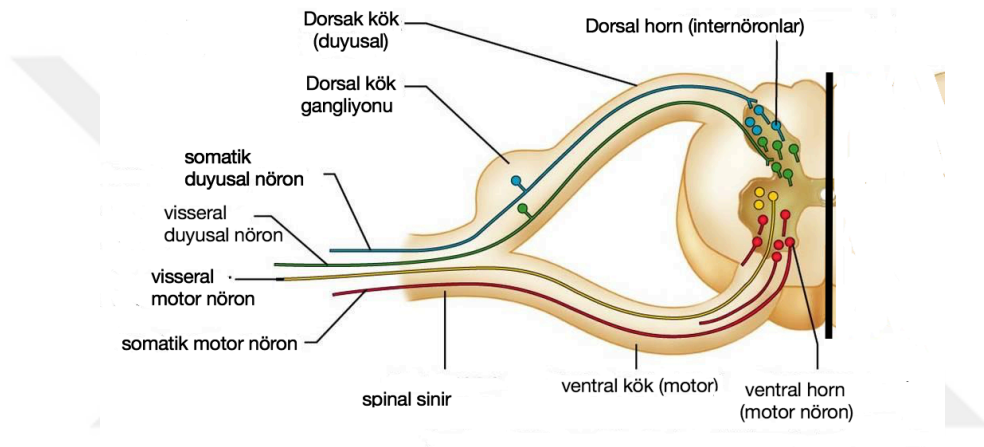


B

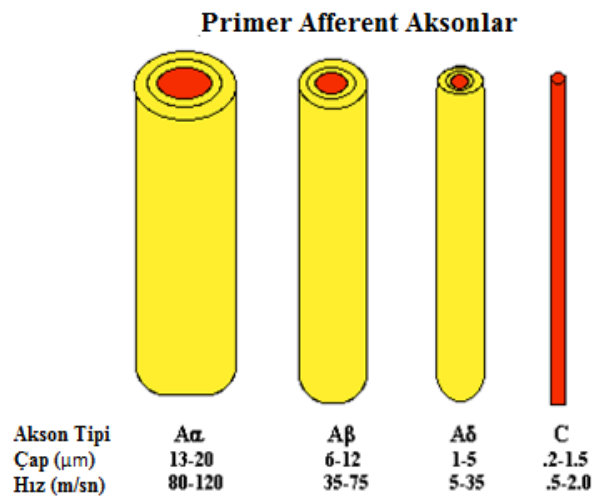


Şekil 1. Sinir sonlanmaları. A) Sinir sonlanması (20), B) İşlevlerine göre sinir sonlanması (21)

Miyelinsiz C liflerinin ileti hızı 2m/sn kadardır. İnsanda C liflerinin tümüne yakınının nosiseptör özelliği taşıdığı sanılmaktadır. C lifleri polimodal özellik gösterirler. Yani, yalnızca mekano-termal uyarılara değil, kimyasal uyarılara karşı da duyarlıdır. Nosiseptör alanları küme şeklinde değil, dağınıktır. C nosiseptörleri de sensitizasyon gösterirler. Artmış periferel ağrı duyarlılığı (sensitizasyon), deri, kas, eklemler ve iç organlar gibi periferel yapılarda yer alan ve periferel sinirler aracılığı ile bu duyuşal uyarıları merkezi sinir sistemine (omurilik ve beyin) ileten “periferel nosiseptif sinir uçlarının” uyarı eşiğinin düştüğü ve/veya duyuşal uyarılara cevap ların abartılı olarak gerçekteştiği durumlardır.



Şekil 2. Omurilik enine kesiti ve dorsal kök gangliyonunun anatomik yeri



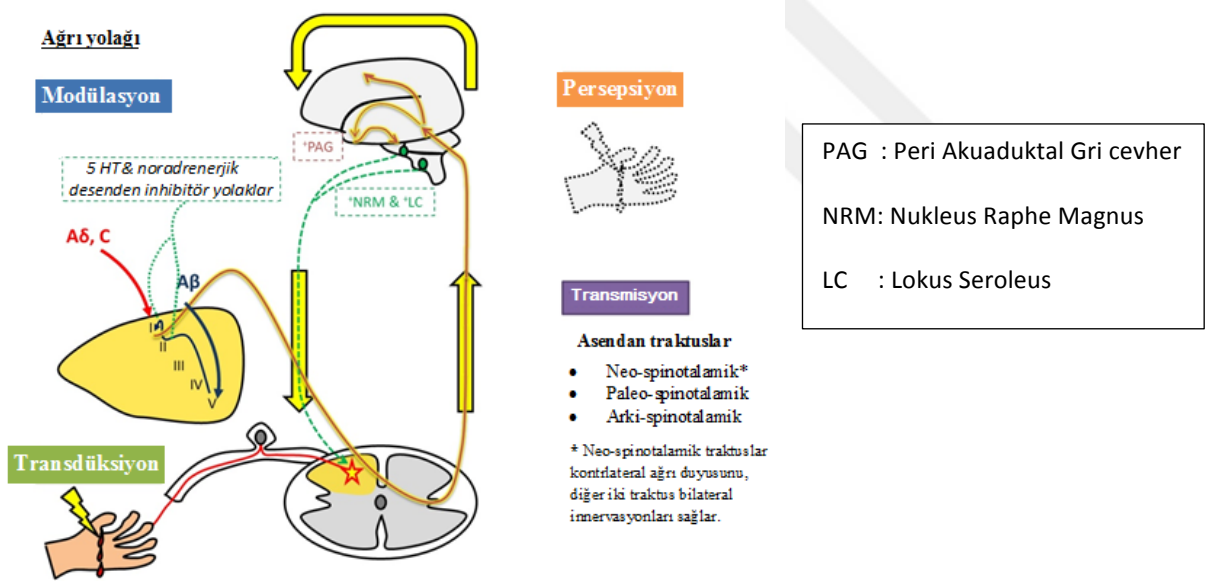
Şekil 3. Primer afferent aksonlar (22)

4.1.5.2. Ağrının algılanması

Ağrı reseptörlerini 3 tip uyarana uyarır. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılardır. Hızlı ağrı, mekanik ve termal tipteki uyarılarla oluşturulur. Yavaş ağrı her üç tip uyarınca da oluşturulur.

Ağrı algılanması periferden merkeze kadar dört aşama ile gerçekleşir: Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon. Transdüksiyon ve transmisyon periferde, modülasyon spinal kordda, persepsiyon ise daha üst merkezlerde gerçekleşir (Şekil 4).

Transdüksiyon, duysal bir reseptörün belirli bir uyarana cevap verme işlevini bir enerji biçiminden diğer bir enerji biçimine dönüştürmesidir. Örneğin mekanik, kimyasal ve termal bir uyarana nosiseptörleri etkilediğinde, bu uyarılar elektrik enerjisine dönüştürülür. Bu olaya transdüksiyon adı verilir.



Şekil 4. Ağrı algısının periferden merkeze dört aşama ile gerçekleşmesi (23)

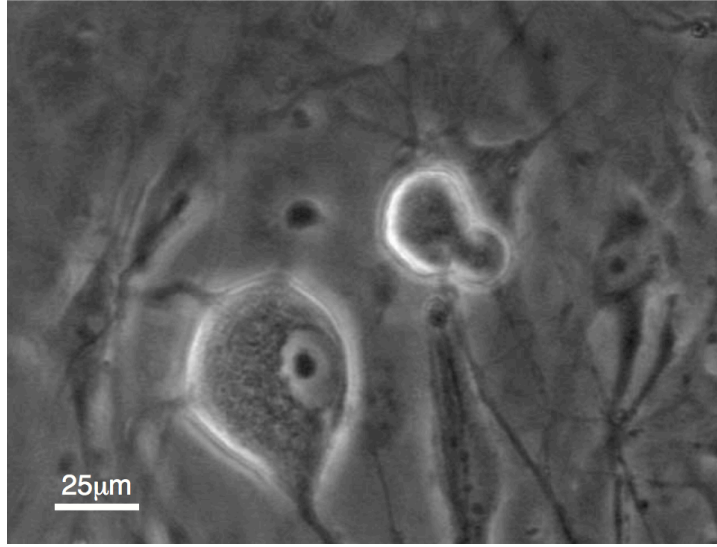
Transmisyon ise ilgili yapılardaki kodlanmış bilginin merkezi sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyon, yani iletimin ilk aşamasında iletim spinal korda kadardır. Spinal kordda primer afferentlerin aktivitesi ağrı mesajını beyne ileten spinal nöronları harekete geçirir. Modülasyon, ağrılı uyarının spinal kord düzeyinde değişime uğramasıdır. Persepsiyon ise merkezi sinir sistemine iletilen uyarının ağrı olarak algılanması aşamasıdır (24, 25).

Dorsal kök gangliyonu (DKG)

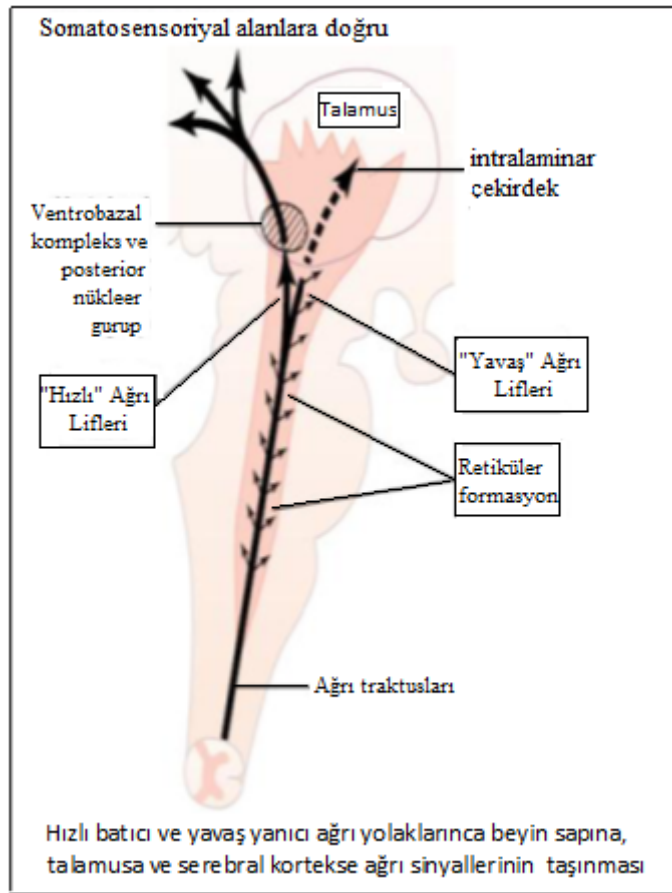
DKG duyuşal nöron gruplarını kapsamaktadır. DKG nöron kültürlerindeki nöronlar, in vivo olarak nosiseptörlerle benzer karakteristikleri paylaşabilirler ve sıklıkla duyuşal süreç boyunca noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye transdüksiyonunun altında yatan iyon kanallarının araştırılmasında kullanılır (26). Nosiseptif sinir terminallerinin membranlarından iyonik akımları kayıtlamak, mikroelektrodlarla giriş için onlar çok küçük olduklarından dolayı (<1 µm) olanaklı değildir. Alternatif yaklaşım, DKG'undaki duyuşal nöronların hücre gövdelerinden kayıt almaktır. DKG, sinirlerin spinal korda ulaştıkları noktadan hemen önce vertebral kanal içinde yerleşmiştir. Duyusal işlem boyunca aksiyon potansiyelleri DKG boyunca geçiş yaparlar. DKG'nin somatik membranında eksprese edilen iyon kanallarının, aynı zamanda sinir terminallerinde de eksprese edildiği kabul edilir ve bu sebeple de DKG nöronları periferik sinir terminalinin bir hücresel modeli olarak rutinde kullanılmaktadır (27-29). DKG nöronları tipik olarak hücre gövde büyüklüklerine göre küçük, orta ve geniş olarak 3 ana gruba ayrılırlar (Resim 1). Genelde, hücre gövde çapları 30 µm den düşük olan DKG nöronları nosiseptörler olarak kabul edilirken, geniş çaplı nöronlar (>30 µm) non-nosiseptörler olarak kabul edilirler. Noksiyus bilgiyi ileten myelinsiz C lifleri küçük hücre gövdelerinden, noksiyus olmayan bilgiyi ileten myelinli A-alfa ve A-beta lifleri ise geniş hücre gövdeli nöronlardan çıkarlar. Nosiseptif de olabilen A-delta lifleri küçük ve büyük hücrelerin arasında kalan boyuttaki hücre gövdeleri içeren nöronlardan çıkarlar.

Ağrı iletimindeki yolaklar

SSS'ye ağrı sinyallerinin iletiminde dual yolak vardır. Bu iki yolak esas olarak ağrının iki tipi ile ilişkilidir: ***Hızlı-keskin ağrı yolağı*** ve ***Yavaş-Kronik ağrı yolağı***. Hızlı ağrı, bir ağrı uyarısından 0,1 sn kadar sonra hissedilir. Deriye iğne batması, bir bıçakla kesilmesi veya akut yanıklar buna birer örnektir. Yavaş ağrı ise 1 saniye veya daha uzun bir süre sonra başlar ve saniyeler veya dakikalar sonra yavaşça artış gösterir. Genellikle doku yıkımı ile birlikte (Şekil 5). Bu noktada verilen bu noksiyüs uyarılarda her ikisinin de hissedildiğinin ancak birinin daha önce diğerinde az gecikmeyle hissedildiğinin bilinmesi önemlidir (30)



Resim 1. Dört günlük kültürdeki dorsal kök gangliyonu nöronları. Üç ayrı boyuttaki hücre gövdeleri izlenmekte (Pasmore GM, 2005'den alıntı) (26)



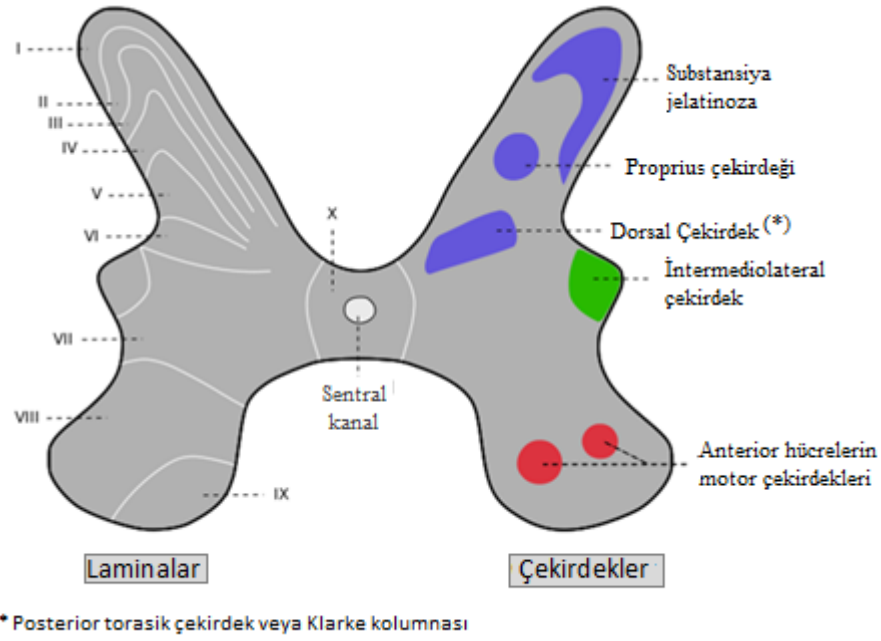
Şekil 5. Ağrı iletiminde dual yolak (30)

4.1.5.3. Santral Mekanizmalar

Spinal kord

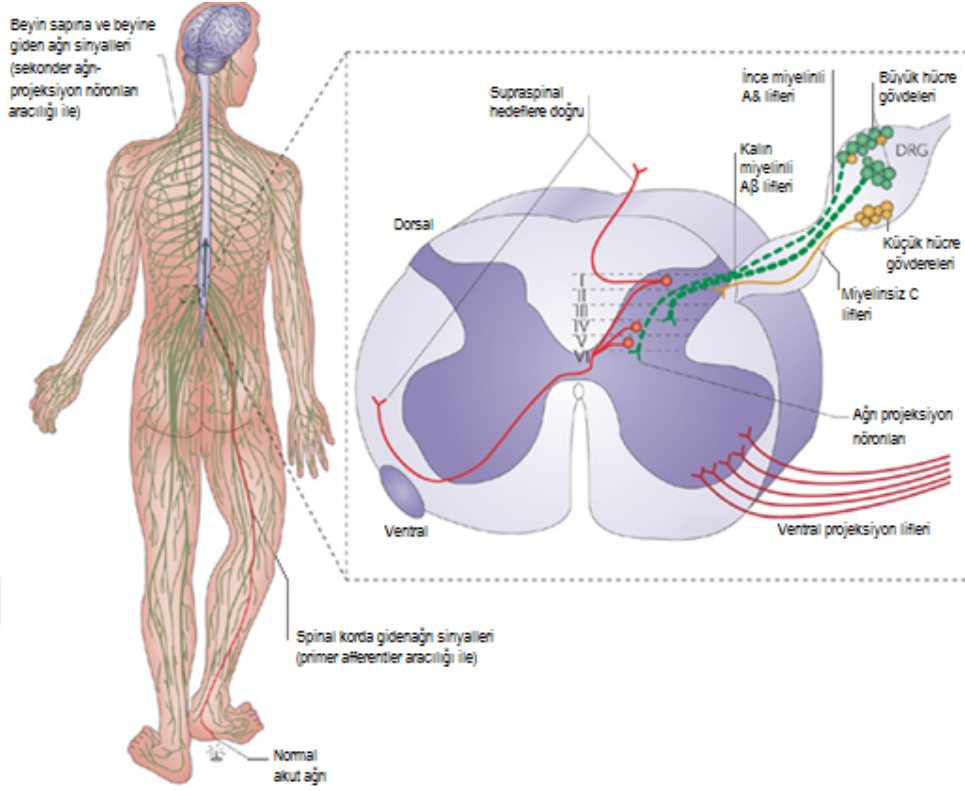
Merkezi sinir sistemi periferik sinir sistemine göre daha karmaşık bir yapı göstermektedir. Merkezi sinir sistemi ile ilgili bilgiler daha azdır. Primer afferentler çok dar bir alanı kapsarken merkezi sinir sistemi nöronları çok geniş bir algılama alanına sahiptir (31). Merkezi sinir sistemi nöronlarının ağırlı uyarana cevabı farklıdır. Genel olarak primer afferent nöronlar spinalkordda aynı tarafta ve arka köklerde sonlanırlar. Buna karşın bir kısım afferent lifler karşı tarafa geçebilir. Dorsal rizotomiden sonra ağrının tekrar ortaya çıkmasının primer afferent nöronların bir kısmının ön köklerle spinal korda girmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Geçmişte spinal kord, ağırlı uyarının iletiminde yalnızca bir durak olarak kabul edilirdi. Bugünkü bulgular ışığında ağırlı uyarın iletiminin modülasyonunun önemli ölçüde spinal kordda gerçekleştiği bilinmektedir.

Merkezi sinir sistemi ve periferik afferentler arasındaki ilk durak primer afferentler ve spinal kord nöronları arasındaki sinapslardır. Bu sinapslarda periferden gelen bilginin iletiminde önemli rol oynayan nörotransmitterler vardır. Spinal kordun gri maddesi rostro kaudal ekseninde uzanan tabakalı bir yapıya sahiptir. 1854 yılında Rexed tarafından ilk kez tanımlanan bu laminer yapı çeşitli mekanik, termal ve kimyasal ağırlı uyarınların farklı laminalarda sonlanması açısından önemlidir. Genel olarak primer afferent nöronlar spinal kordda aynı tarafta ve dorsal boynuzda sonlanırlar. Ağırlı uyarın iletiminin modülasyonunun önemli ölçüde spinal kordda gerçekleştiği bilinmektedir. Klasik bilgilere göre, miyelinsiz lifler spinal korda arka boynuzun yanından girerek lamina 1 ve lamina 2'de sonlanırlar. Miyelinli kalın lifler ise lamina 3 ve daha derinlere ulaşırlar. Bazı A delta ve C aksonlarının lamina 1 ve lamina 2'de sonlanmak üzere ön boynuzdan da girdiği bilinmektedir. Lamina 2 ve lamina 3 beraberce “substansiya jelatinoza” adını alır. Spinal kordda ağırlı uyarın algılanmasında genellikle lamina 1, 2, 3 ve 5 etkin olmaktadır (Şekil 6) (30).



Şekil 6. Enine kesitte spinal kord, çekirdek ve kolumnalar (32)

Primer afferent nosiseptörler doğrudan spinal kord arka boynuzuna gelmekte ve burada üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar projeksiyon nöronları, eksituar nöronlar ve inhibitör nöronlardır. Bu nöronların her biri ağrı algılanmasında önemli rol oynamaktadır (Şekil 7) (33). Projeksiyon nöronları, nosiseptif bilgiyi daha üst merkezlere iletmekle görevli nöronlardır. Eksituar nöronlar, ağrılı uyarıyı ya projeksiyon nöronlarına ya da spinal refleksleri uyaran motor nöronlara iletmekle görevli nöronlardır. İnhibitör nöronlar, nosiseptif uyarının kontrolünde rol oynamaktadır. Lamina 1'de bulunan ve nosiseptif primer afferentler tarafından uyarılan nöronlara nosiseptif spesifik ya da yüksek eşik değerdeki nöronlar adı verilmektedir. Lamina 1'de ayrıca nosiseptif düşük eşik değerde mekanoreseptörler de vardır (34).

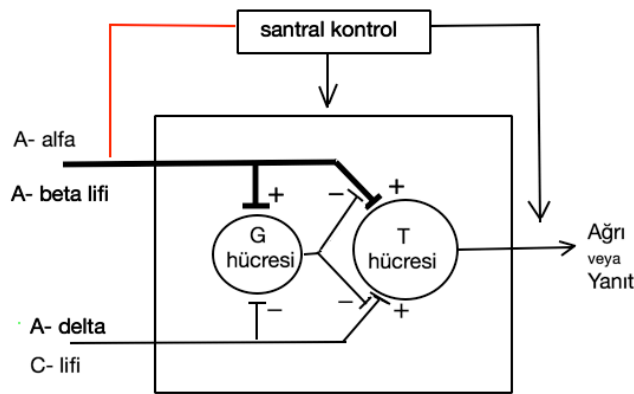


Şekil 7. Dorsal kök gangliyonu ve arka boynuz nöronları (33)

Nosiseptif bir uyarının tekrarlanan uyarılar şeklinde uygulanması sonucu, tek bir uyarının oluşturduğu ağrıdan daha şiddetli bir ağrı oluştuğu bilinmektedir. Bu duruma temporal summasyon adı verilir. Temporal summasyon daha çok C liflerinin sorumluluğunda kabul edilmekle birlikte C liflerini sensitize etmeyen şiddetli uyarılarla da görülebilir. Miyelinli A delta lifleri uyarıldığında keskin, iğne batması şeklinde bir ağrı duyulur (35). Bu ağrı lokalize ve çok kısa sürelidir. C lifleri uyarıldığında ise künt, yanma tarzında bir ağrı ortaya çıkmaktadır. Bu ağrı daha az lokalize olan, hatta yayılan ve daha uzun devam eden ikinci bir ağrı tipidir ((35). Miyelinli lifler spinalkord düzeyinde hem inhibitör, hem de eksitator olarak etki göstermektedir. Miyelinli nosiseptörlerden gelen uyarı daha hızlı iletildiği için spinal korda daha erken ulaşmakta, projeksiyon hücrelerini uyararak birinci cins ağrıya neden olurken inhibitör nöronları aktive etmektedir (35). Miyelinli A delta nosiseptörlerinin aktivasyonu ile kuvvetli bir inhibisyon ortaya çıkmaktadır. Kapı kontrol teorisinin temelini de bu veriler oluşturmaktadır (35).

Kapı kontrol teorisi

Kapı kontrol teorisinde miyelinli ve miyelinsiz lifler arasındaki interaksiyonun spinal kordda; substantia jelatinozada (SG), lamina 3 inhibitör nöronları ve arka boynuz ağrı transmisyon nöronlarında meydana geldiği ileri sürülmüştür. Hem miyelinli hem miyelinsiz primer afferentler ağrı transmisyon nöronları üzerinden doğrudan eksitatuvar etki gösterirler. SG nöronları her iki tip primer afferent için inhibitör etki gösterirler. Böylelikle presinaptik olarak ağrı transmisyon hücrelerine iletinin (T hücreleri) gelmesini engellemektedirler. Miyelinli afferentler SG inhibitör nöronlarını eksite ederek T hücrelerine girişi azaltmakta ve ağrıyı inhibe etmektedir. Bu olgu kalın miyelinli liflerin (A-alfa ve A-beta = mekanoreseptif lifler) selektif olarak uyarılmasının analjezi oluşturması ile gösterilmiştir. Teoriye göre T hücrelerinin spinotalamik traktusun hücreleri olduğuna inanılır. T hücreleri SSS tarafından algının ağrı olarak yorumlanmasına yol açan nöral mekanizmaları aktive etmektedir. Kapı hücresi (Gate cell veya G cell) (G hücresi) (orginal olarak SG'nin hücreleri olduğu düşünülür), T hücrelerine gidecek olan afferent yoladaki (hem geniş hem de küçük çaplı liflerle gelen) aktiviteyi T hücrelerine varmadan önce inhibe etme kapasitesine sahiptir. G hücre aktivitesi, geniş ve küçük çaplı primer afferent liflerin ikisi tarafından modüle edilir. Kapı kontrol mekanizması üzerine olan kortikal ve subkortikal etkilere "santral kontrol" adı verilmektedir (35) (Şekil 8).



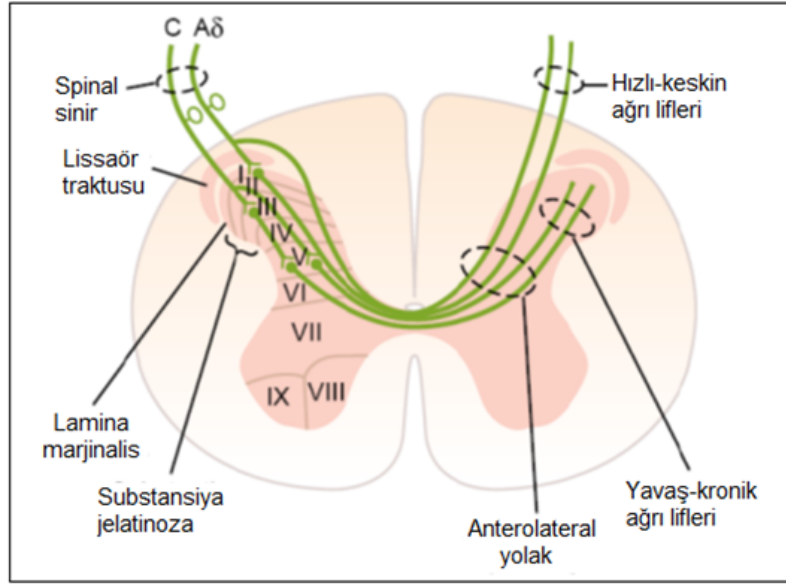
Created by Paint X

Şekil 8. Melzack ve Wall'ın kapı kontrol teorisinin şematik çizimi (30)

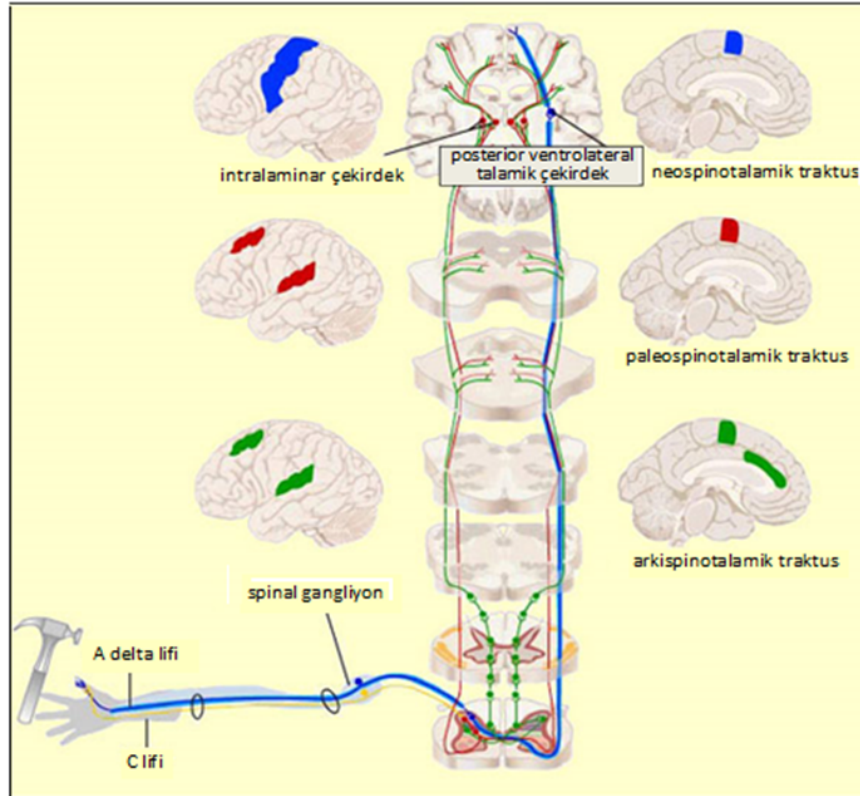
Teoriye göre miyelinsiz nosiseptörlerin harekete geçmesi inhibitör substansiya jelatinoza (SG) nöronunu inhibe etmekte ve transmisyon hücrelerinin (T hücreleri) çalışmasını sağlamaktadır. Bu durum miyelinsiz afferentlerin iki türlü etkili olduğunu, yani hem sinaptik eksitasyona hem de indirekt eksitasyona yol açtığını göstermektedir. 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen “*Kapı Kontrol Teorisi*” 1988-89 da yeniden gözden geçirilmiştir. Temporal sumasyon mekanizmasının da açıklanmaya çalışıldığı bu yeni teoriye göre, miyelinli input ve inhibitör etki azalınca miyelinsiz liflerin karşı konulamayan etkisi T hücrelerinde aktivasyona neden olmakta ve bu da ağrı şiddetinin artmasına ve uzamasına yol açmaktadır (36).

Ağrılı olmayan uyarının ağrıya yol açması (allodini) uzun süre nörofizyolojik çalışmaların en önemli parçasını oluşturmuş ve arka boynuzda bulunan “*Wide Dynamic Range Neurons- WDR*” olarak isimlendirilen nöronların bu mekanizmada önemli bir rolü olduğu bulunmuştur. Bu araştırmalar sırasında arka boynuzdaki nörotransmitter ve nöroregülatuar maddelerin sensitizasyondaki rolü de ortaya konarak özellikle N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri ile glutamat, P maddesi, nörokinin A ve CGRP nin etkileri ortaya konmuştur. Sürekli ağrılı uyarın hem miyelinli hem de miyelinsiz lifleri sensitize etmektedir. Nosiseptörlerin sensitizasyonu sonucu allodini ortaya çıkar. Başlangıçta eksite olmayan afferentlerin daha sonra hassas hale geldiği bilinmektedir. “*Wind-up*” fenomeni olarak adlandırılan bu durum santral sensitizasyondan başka bir şey değildir. Bu fenomen preemtif analjezi kavramının doğmasına yol açmıştır.

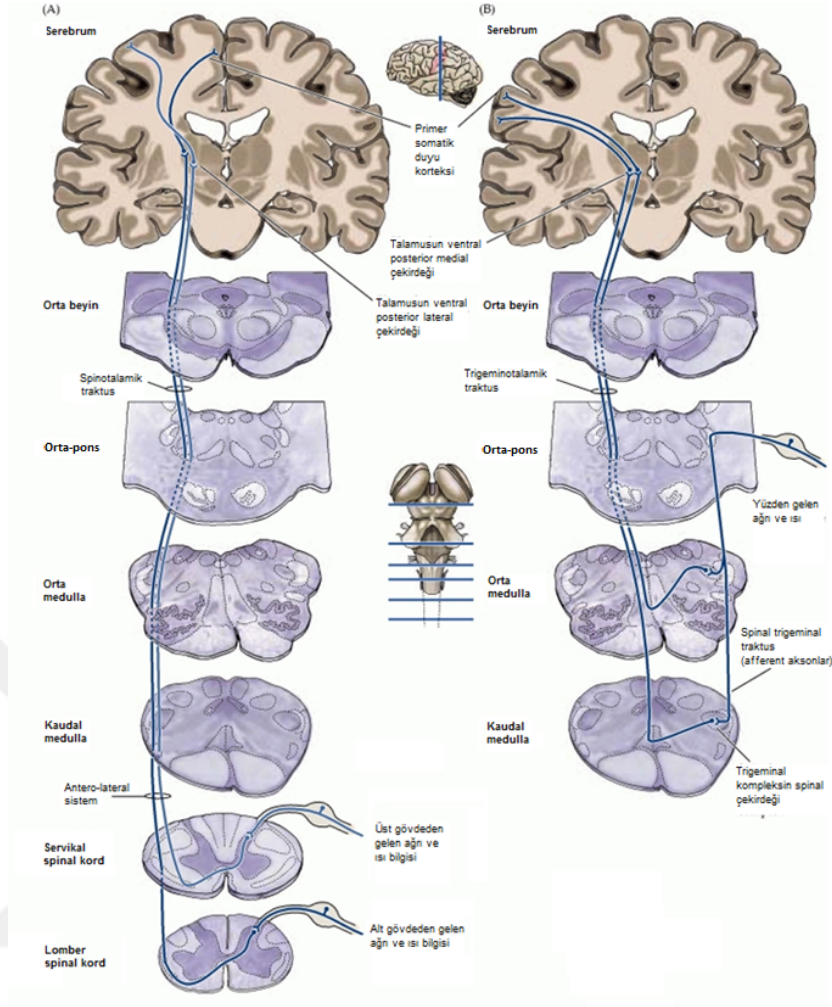
Ağrılı uyarınlar periferden miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri ile arka köklerdeki spinal ganglionlardaki birinci nörona gelirler. Buradan önemli bir bölümü substansiya jelatinozadaki ikinci sıra nöronlara taşınırlar (Şekil 7-12). Substansiya jelatinozada bulunan ikinci nöronun aksonları spinal kord düzeyinde karşı tarafa geçerek beyaz cevherin ön yan funikulusunda (spinal kord ve beyin sapında) seyreden iki çıkan ağrı yolağını oluştururlar (37). Bunlar neospinotalamik trakt ve paleospinotalamik traktuslardır.



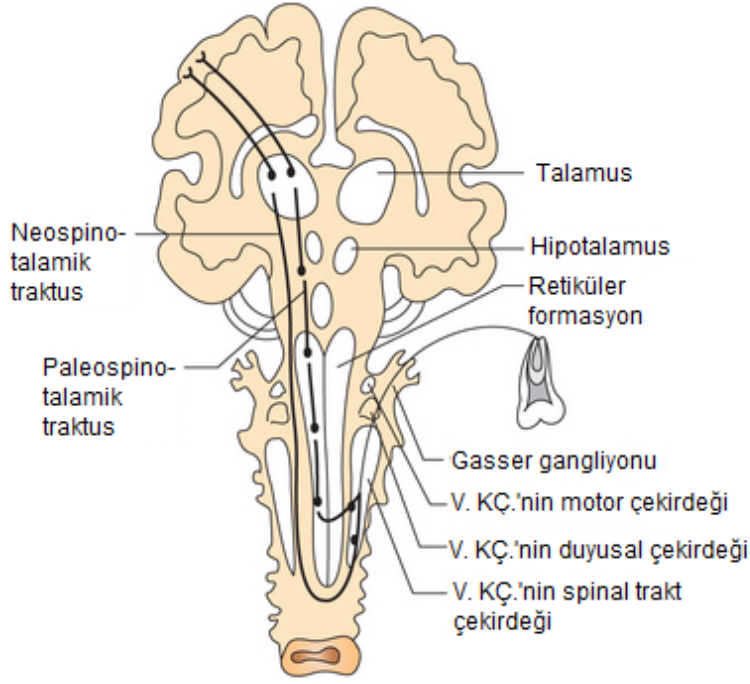
Şekil 9. Spinal kord dorsal boynuzunda hızlı ve yavaş ağrı liflerinin organizasyonu (30)



Şekil 10. Neospinotalamik ve paleospinotalamik traktusların kortekse yolculuğu (38)



Şekil 11. Talamusdan kortekse yolculuk (37)



Şekil 12. Neospinotalmik ve paleospinotalmik traktuslar (39). Neospinotalmik ve paleospinotalmik traktusların trigeminal sinir üzerinden gösterimi ve kortekse yolculuk

Hızlı ağrı, esas olarak mekanik ve akut termal ağrıyı A-delta lifleri aracılığından sonra neospinotalmik trakt ile iletilir. Bu lifler esas olarak dorsal boynuz lamina 1'de (Lamina marjinaliste) sonlanır ve neospinotalmik traktusun ikinci-sıra nöronlarını uyarırlar (Şekil 7-12). Neospinotalmik traktusun birkaç lifi beyin sapının retiküler alanında ve çoğu lifi de kesintiye uğramadan talamusda sonlanır (Şekil 9-12). A-delta liflerinin nörotransmitteri glutamattır.

Kronik-yavaş ağrı, paleospinotalmik yolak ile götürülür. Periferik lifler spinal kordda dorsal boynuzunun Lamina II ve III'ünde (substansiya jelatinoza) sonlanır (Şekil 7-9). Çoğu sinyaller daha sonra lamina V 5' e dahil olmadan önce dorsal boynuz içindeki bir veya daha fazla kısa lif nöronlarının aracılığı ile geçiş yaparlar. Serideki son nöronlar, çoğunlukla hızlı ağrı yolağından gelen liflere katılarak uzun aksonlarla yükselirler (Şekil 9). C liflerinin spinal kordda sonlanan terminallerinden hem glutamat hem de substans P salgılanır. Glutamatın etkisi hızla başlar ve sadece birkaç mili saniye sürer. P maddesi çok daha yavaş salınır, konsantrasyonu saniye veya dakikalar içerisinde giderek artar.

Neospinotalmik yol, ağrının yer, şiddet, zaman gibi boyutları ile algılanmasında ve paleospinotalmik yol ise ağrının affektif ve otonom komponentlerinin başka bir deyişle

ağrının ızdırıp verici özelliğinin anatomik temelini oluşturulmasında rol oynar. Bu yollarla ağrının yer, şiddet, zaman gibi boyutları, affektif ve otonom komponentlerinin oluşumu modüle edilmektedir (Şekil 10, 11). Sonuçta ağrı iletiminde rol alan supraspinal sistemler, spinotalamik traktus aksonları talamik çekirdeklere belirli bölgelerde sonlanmakta ve buradan farklı korteks bölgelerine uzanmaktadır.

Talamus

Talamusun genel organizasyonu anlamında anatomisi

Talamus subkortikal alanlar ile korteks arasında bir durak gibi rol oynar. Koku hariç bütün duyuşal sinyalleri alıp bunları korteksteeki ilgili alana ileten çekirdeklere sahiptir. Talamus bilgiyi sadece iletmez, aynı zamanda işlemde de geçirir. Nosiseptif bilgiyi bütünleştiren ve birleştiren bir merkezdir. İşte bu bütünleştirme ve birleştirme ağrı modülasyonunda belirleyici bir rol oynamaktadır.

Talamusun çekirdekleri fonksiyonel olarak 5 kategoriye bölünürler (Tablo 1). Talamus üçüncü ventrikülün üst kısmını çevreler ve lateral olarak internal kapsüladan eksternal medüller lamina ile ayrılmıştır. Talamusun çekirdek grupları bir internal medüller lamina ile anterior, medial ve lateral çekirdek kitlelerine ayrılır (Şekil 13-16). Her bir çekirdek topluluğu bireysel çekirdekleri içerir (Şekil 13-15).

Anterior grup:

- Anterior çekirdek (dekleratif bellek sistemi)

Medial grup:

- Dorsomedial çekirdek (DM) (emosyonel sistem)

Lateral grup:

- Ventral posterior lateral (VPL) ve medial çekirdek (VPM) (genel duyu)
- Medial (MGN) ve lateral (LGN) geniculate çekirdekler (işitme ve görme)
- Ventral anterior (VA) ve ventral lateral (VL) çekirdekler (motor fonksiyon)
- Pulvinar (assosiasyon korteksi ile ilişkili olan net anlaşılammış çekirdek)

Medullary lamina:

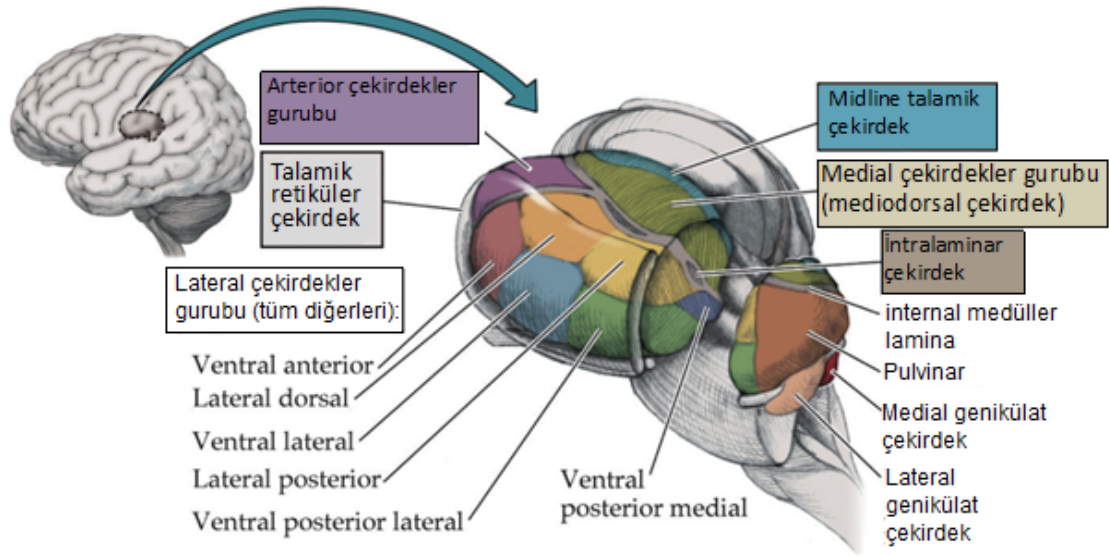
- İntralaminar çekirdekler (sentromedian çekirdeği içerir)

External medullary lamina:

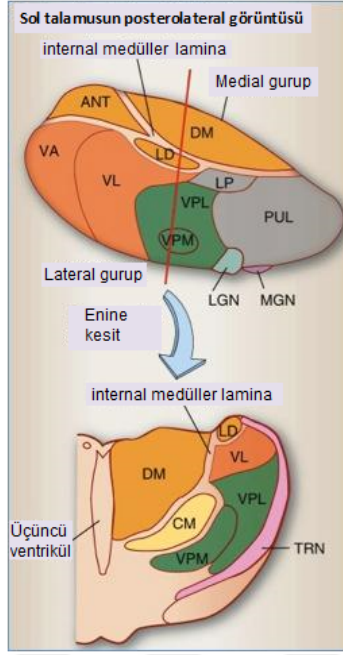
- Retiküler çekirdek (40)

Tablo 1. Talamusun fonksiyonel olarak sınıflanmış çekirdekleri

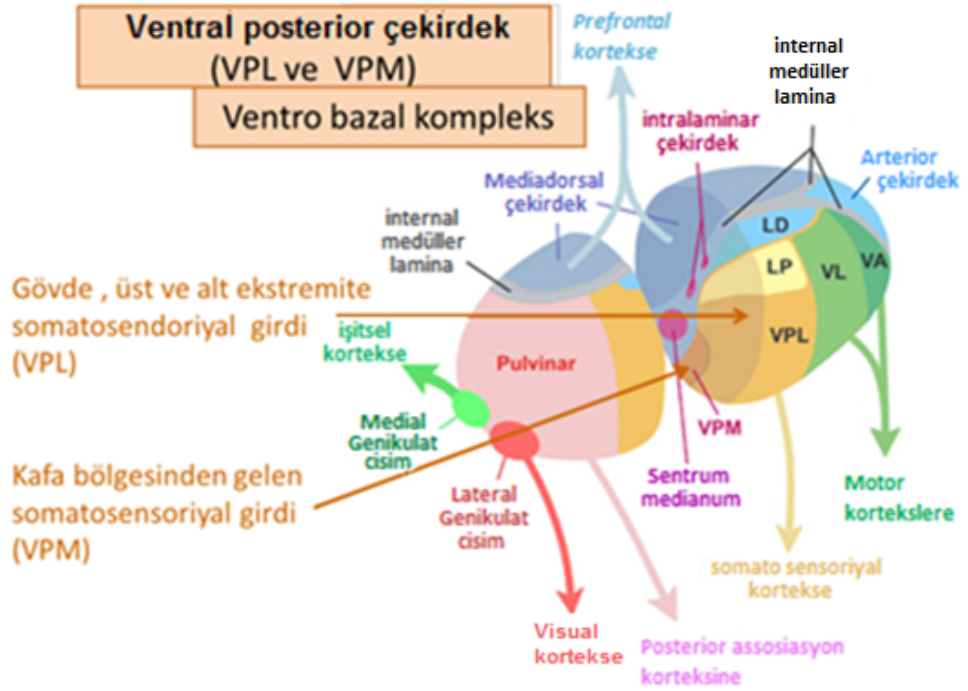
1	Spesifik Duyusal Rôle Çekirdekleri Primer duyusal korteks alanlarına iyi tanımlanmış bir yolla projekte olur
2	Spesifik Kortikal Rôle Çekirdekleri İyi tanımlanmış subkortikal alanlardan girdi alır ve spesifik kortikal alanlara projekte olur
3	Assosiasyon Çekirdekleri Çoklu kaynaklardan girdi alır ve korteksin assosiasyon alanlarına projekte olur
4	Non-spesifik Orta Hat ve İntralaminer Çekirdekleri Beyin sapı retiküler formasyonundan girdi alır ve ayık bilinçliliğin sürdürülmesinde önemlidir
5	Subkortikal Çekirdekler Diğer talamik çekirdeklerden gelen çıktılarının modifikasyon ve integrasyonu



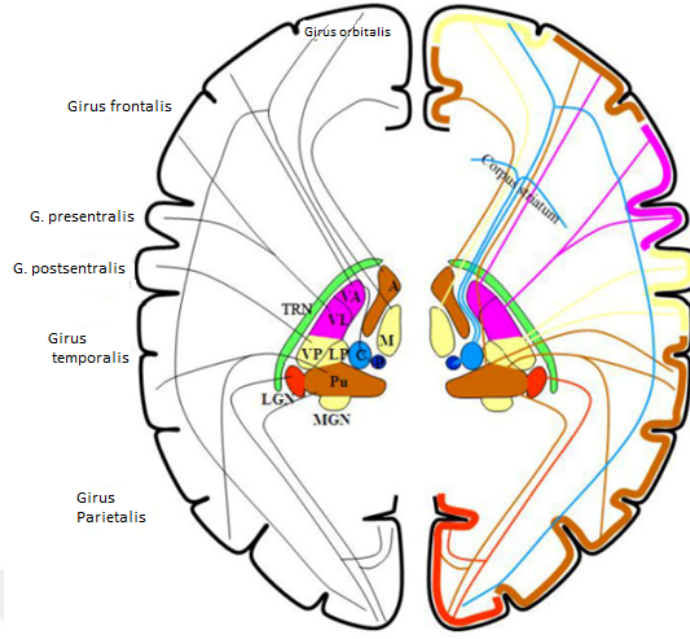
Şekil 13. Talamusun anteroposterior yerleşimi (41)



Şekil 14. Sol talamusun posterolateral görünümü (42)



Şekil 15. Talamusun çekirdek grupları (43)



Şekil 16. Talamus retiküler nükleusunun yerleşimi ve kortikal bağlantıları (40)
 TRN: Talamusun retiküler çekirdeği; VA: Ventral anterior; VL: ventral lateral;
 VP: Ventral posterior; LP: Lateral posterior; Pu: Pulvinar; LGN: Lateral genikülat çekirdek; MGN: Medial Genikülat çekirdek

Talamusun ağrıdaki bilinen rolü

Talamus dokunma ve propriosepsiyon duyularını primer somatosensör kortekse ulaştıran bir röledir (Şekil 16). Talamusun ventral posterior lateral (VPL) çekirdekleri gövde, üst ve alt ekstremiteler somatosensoryal girdilerini, ventral postero medial (VPM) çekirdekleri ise kafa bölgesinden gelen somatosensoryal girdileri alırlar (Şekil 11-16).

Aksonların talamus içindeki dağılımı da farklılık göstermektedir. Medial talamustaki hücrelerin yarısından fazlasının ağırlı uyarana hassas olduğu gösterilmiştir. Bunlar vücudun bir yarısını kapsayacak kadar geniş bir alandan uyarı alırlar. Bu bölgeden gelen projeksiyonların bazal ganglion, prefrontal ve motor kortekse, somatosensoryal ve vizüel kortekse uzandığı bilinmektedir. Ağırlı uyarının iletimindeki ventrobazal ve medial bölgelerin belirgin önemi vardır. Santral lateral çekirdek ise spinal gri maddenin daha derinlerinden gelen uyarıları alır. Bu uyarılarda beyin sapı retiküler formasyonunun önemi vardır. Spinotalamik traktus nöronlarının büyük kısmı beyin sapı retiküler formasyonuna dal verirler. Talamusla beyin sapı arasında belirgin bir bağ olduğu düşünülmektedir. Ağrı iletiminde beyin sapının da önemli rolü olduğu bilinmektedir.

Medüller retiküler formasyonun bir ara istasyon olduğu sanılmaktadır. Medüller retiküler nöronlar ventrolateral funikulus içinde seyreden spinal sistemlerden gelen uyarıları alırlar. Lateral retiküler çekirdek, nukleus giganto selularis, nukleus rafe magnus ve nukleus lokus seruleus periferik ağrılı uyarının değerlendirilmesinde önemli rol oynadıkları gibi inen kontrol sisteminde de yer alırlar. Mezensefalik formasyon retikularis bölgesindeki nöronlar bütün vücuttan uyarıyı alırlar. Talamusun üç büyük çekirdeğinin, posterior nuklear kompleks, ventrobazal nuklear kompleks ve medial intralaminer nuklear kompleksin ağrılı uyarının algılanmasında rol oynadıkları düşünülmektedir.

Korteks

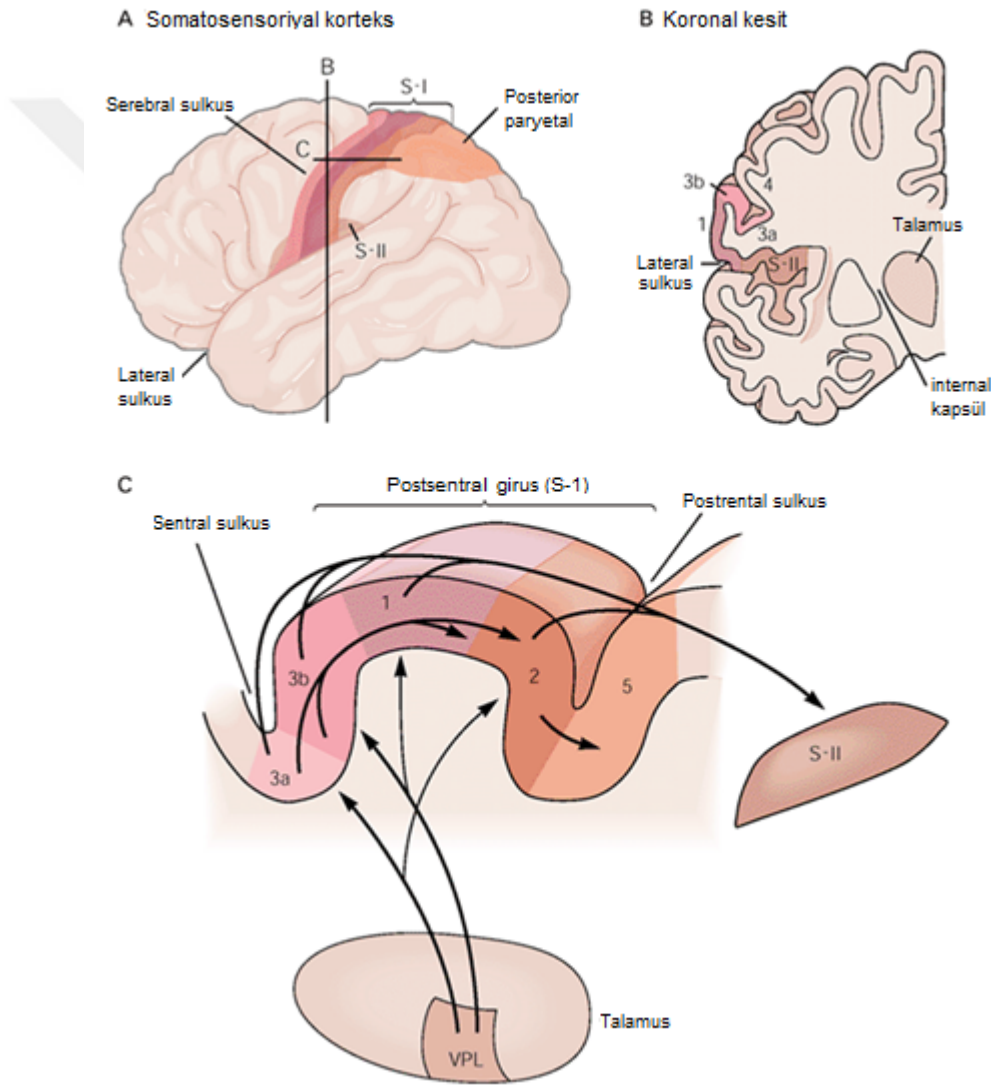
Ağrılı uyarının değerlendirilmesinde korteksin önemli rol oynadığı, özellikle somatosensoryal korteksin yeri olduğu düşünülmektedir (Şekil 17-19). Kortekste iki işlev ortaya çıkmaktadır:

1. Ağrılı uyarının duyulması ve algılanması
2. Ağrıya karşı reaksiyon

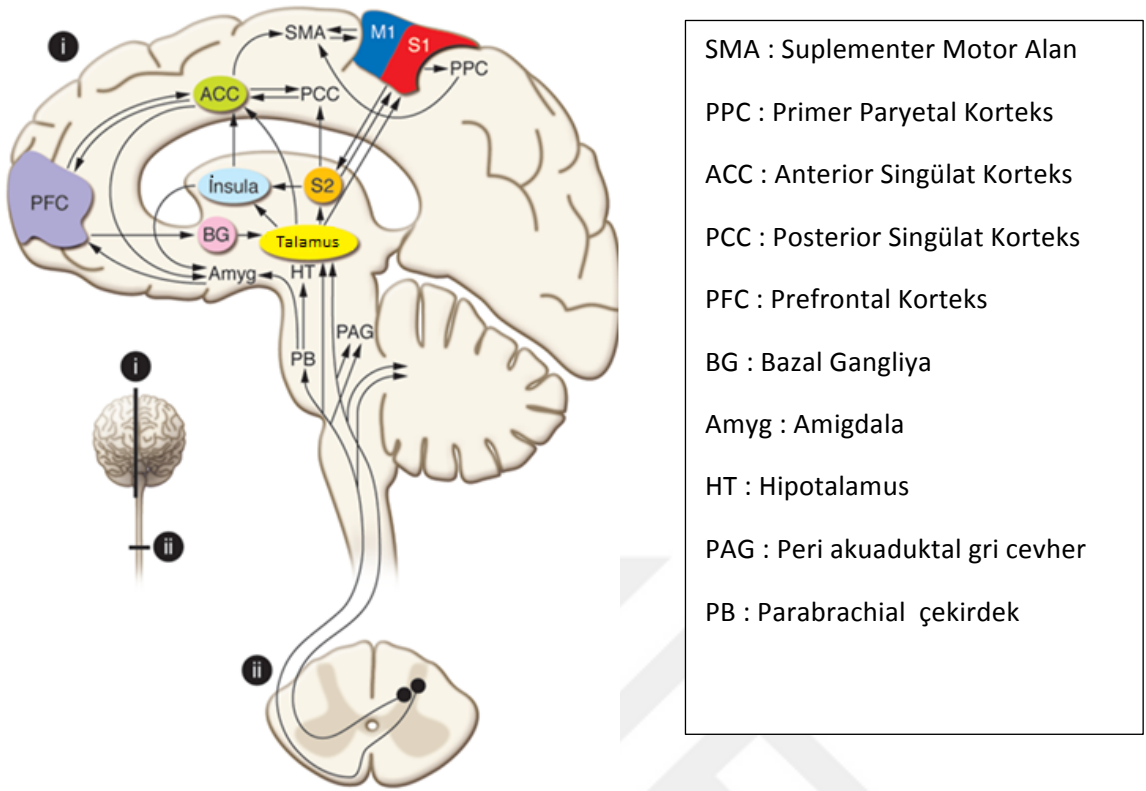
Ağrının bilinçli olarak algılanması, korteksin tamamını kapsayan bir beyin etkinliğine bağlıdır. Primer (S1) ve sekonder (S2) somatosensoryal alanlar üç büyük spinal sistemden bilgi almaktadırlar (Şekil 9-11,17-19). Ağrılı uyarının algılanması doku hasarının yanısıra, bu bilginin taşınmasındaki modifikasyona bağlıdır. Bu olayda kişisel özellikler önemli rol oynamakta ve ağrı duyusu, kişinin geçmişteki deneyimleri ve kişilik yapısı ile ilgili olarak algılanmaktadır.

Geleneksel olarak ağrının beyinde işlenmesi iki kognitif alana göre yapılır. Bunlar duyuşal diskriminatif alan ki spinotalamik traktusdan girdiler alırken, diğeri ise affektif-motivasyonel alan olup spinoretiküler traktusdan girdiler almaktadır. S1 ve S2 gibi yüksek serebral merkezler, ağrının duyuşal-diskriminatif (ayırt edici) bileşenine, anterior singulat korteks (ACC) ve insular korteks (IC) gibi limbik yapıları içeren alanlar da ağrının motivasyonel ve affektif bileşenine özelleşmiş korteks alanlarıdır (Şekil 13-15,17-19) (44). Bu merkezler nosiseptif uyarının lokalizasyonu, şiddeti ve tüm diğeri karakteristikleri hakkında en doğru bilgiyi almayı sağlarlar. Primer somatosensoryal korteksin (S1) hasarlanması nosiseptif uyarının lokalizasyonu ve intensitesi hakkındaki spesifikitenin kaybına yol açar. Somatosensoryal korteks hasarları bazen karşı yarıda hiperaljeziye de yol açar. Sekonder (S2) somatosensoryal korteks, S1'den daha az spesifik olmakla

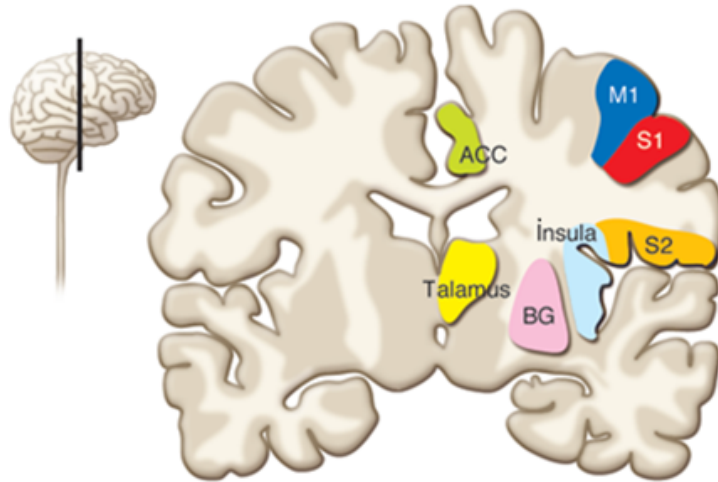
birlikte, lokalizasyonun duyuşal-diskriminatif bileşeninde ve nosiseptif uyarının özelliklerini değerlendirmede önemli role sahip olduğu düşünölmektedir. Reseptif alanı değişebilir olabilmekte ve genellikle bilateral boyutlandırmada rol alabilmektedir. Hemisferetomi yapılan epilepsi hastalarında karşı bacağın uyarılması, o bacakla aynı tarafta S1 korteksinin aktivasyonuna neden olduğu görölmüştür. Bu kortikal reorganizasyon somatosensoriyal korteksin kesin olan plastisitesinin oluşturulmasında S1 ve S2 nin arasındaki varlığa işaret etmektedir.



Şekil 17. Ağrının duyuşal- diskriminatif bileşenine özelleşmiş olan merkezler olan S1 ve S2'nin talamus ile bağlantısının şematik görüntüsü (45)



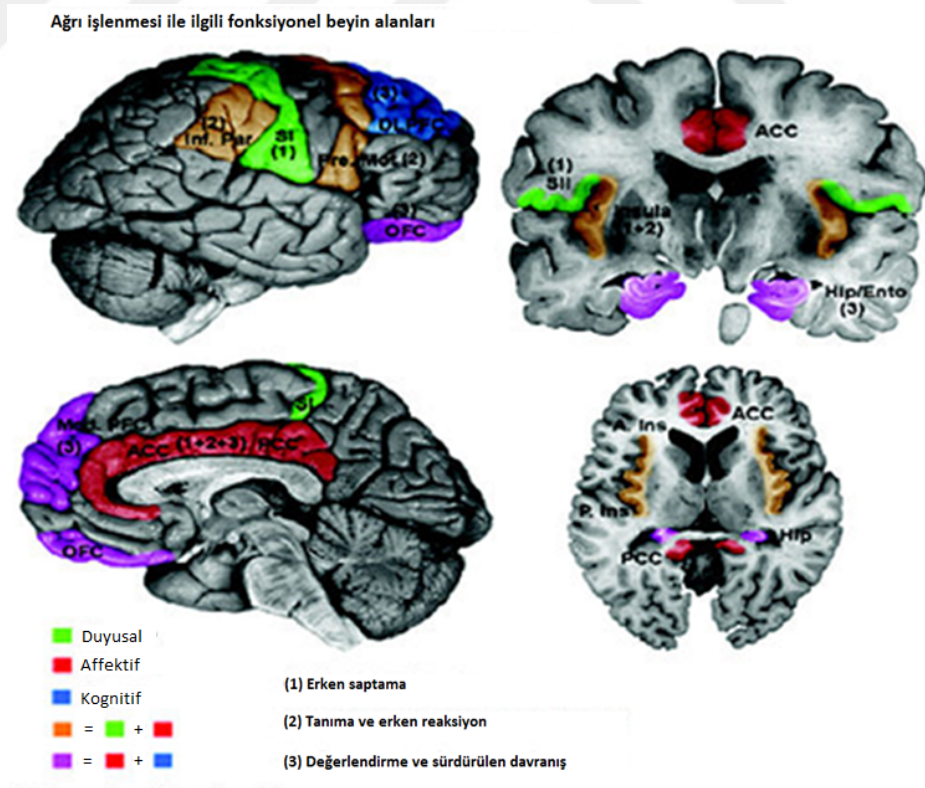
Şekil 18. Periferden gelen bilginin işlenmesi (44)



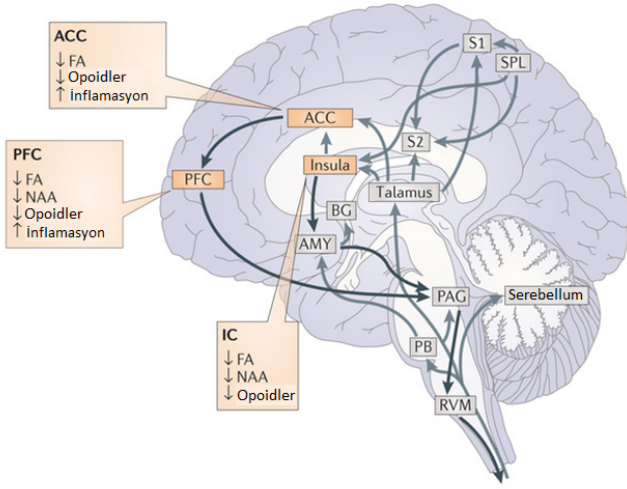
Şekil 19. Ağrıda rol alan kortikal alanlar (44)

Anterior singulat korteks ve insüler korteks gibi ağrının emosyonel (motivasyonel ve affektif) değerlendirilmesinde özelleşmiş, limbik sistemin bu iki önemli bileşeni ağrıda motivasyonel ve affektif bileşenin olgunlaştırılmasında rol oynarlar (Şekil 16, 20-22). Tüm vücuda kapsayan geniş bir reseptif alanı vardır. ACC ve IC genel ve introseptif duylarda rol alırlar. IC, ağrı ile ilişkili olan kortikal yapılarla (S1, S2, Singüler korteks) kontakt halinde olan çeşitli noktalara sahiptir. IC aynı zamanda Amigdala ve perirhinal korteks gibi limbik yapılarla da ilişki halindedir (Şekil 16, 20-22) (46, 47). Bu ilişki ağrının affektif bileşeninde önemli rolünün göstergesidir. Vücudun noksiyus uyarımı boyunca bazı limbik yapılar aktive edilmektedirler. Uyarı midline ve intralaminer talamik nükleuslar aracılığından sonra, limbik kortekse, Periaquaduktal Gri cevhere (PAG), amigdalaya ve ACC'ye projekte olurlar. Bu medial olaral lokalize olan yapıların tümüne birden “medial ağrı sistemi” denilmektedir (Şekil 16, 20-22).

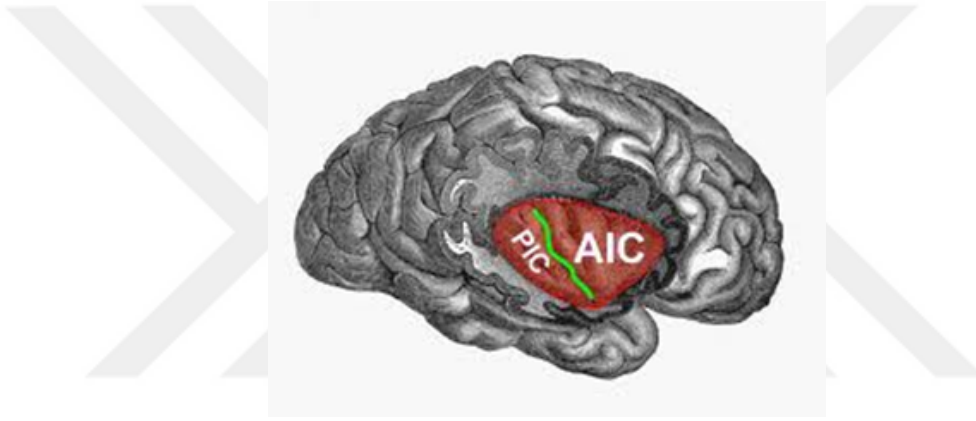
Anterior insula iki ağrı sistemi arasında uzanarak, duysal kodlama, vücut durumunun değerlendirilmesi ve otonomik regülasyonu da içerecek şekilde her iki ağrı sistemi arasındaki işlemlerin bağlantılarını sağlamakta ilişkilidir (Şekil 16, 20-22)



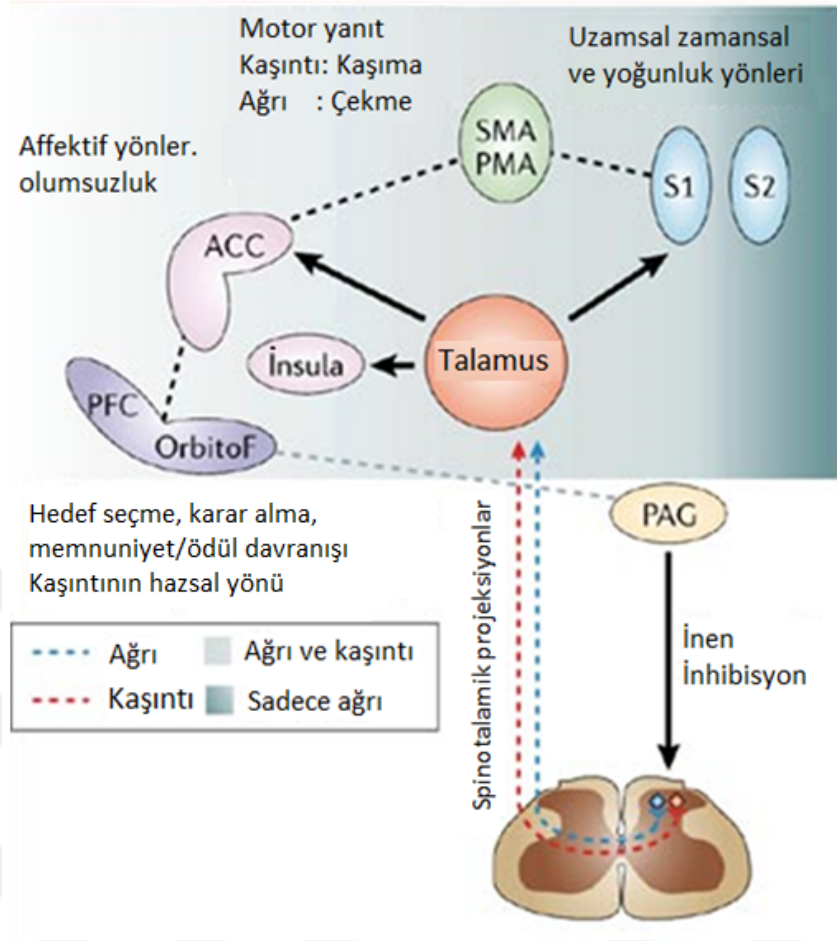
Şekil 20. Ağrıda erken saptama, tanıma, erken reaksiyon ve değerlendirme (48)



Kronik ağrılı hastalarda bölgelere göre artmış ve azalmış bulunanlar
 (FA: fractional anisotropy, NAA: N-asetil aspartat)
 Bushnell MC. *Nature Reviews Neuroscience*.2013



Şekil 21. Kronik ağrıda anatomik yerlerine göre santral nörotransmitterlerin şematik gösterimi ve anterior ve posterior insüler korteks (46) AIC: Anterior insüler korteks, PIC: Posterior insüler korteks. PFC: Prefrontal korteks, PAG: Periakuaduktal gri cevher, BG: bazal gangliya, AMY: Amigdala, PB: Parabrakial nukleus, RVM:RostroVentral Medulla



Şekil 22. Ağrının şiddeti ile affektif bileşenlerinin işlenmesinin şematik ifadesi (47)
ACC: Anterior singüler korteks, PFC: Prefrontal korteks, PAG: Periaquaduktal gri cevher, SMA: suplemental motor alan, PMA: Primer motor alan

4.1.5.4. Ağrı Modülasyonu ve Endojen Mekanizmaları

Ağrı modülasyonunun endojen mekanizmaları, ağrı ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Nosisseptif bilgi SSS'nin tüm düzeylerinde modüle edilmektedir. Bu modülasyon nosisseptif yanıtı artıracak şekilde eksitator olabileceği gibi, analjezi yaratacak şekilde inhibitör de olabilmektedir. Endojen mekanizmalar çok çeşitli ve çok fazla sayıda nörotransmitteri kullanırlar. Örneğin serotonin ve norepinefrin, normalde ağrının inhibitör endojen mekanizmaları ile ilişkili iken, bazen eksitator rol de oynayabilirler (36).

Benzer uyarılar/hasarlar sonunda oluşan ağrı farklı koşullarda ve farklı bireylerde önemli ölçüde değişkendir. Örnek, atletlerde yarış esnasında kırıklarda bile çok az ağrı oluşur. Ağrının dineceği telkini bile önemli düzeyde analjezik etkiye sahiptir. Diğer yandan birçok hasta küçük yaralanmaları korkutucu ve dayanılmaz bulur ve ağrılı bir

uyaran olmadan ağrı beklentisinin ağrıyı indüklediği gösterilmiştir. Beklenti ve başka psikolojik değişkenlerin algılanan ağrı şiddeti üzerinde güçlü etkisi, ağrı iletim yollarının aktivitesini modüle edebilen beyin devrelerinin varlığını düşündürür (49, 50).

Son yıllarda, kronik durumlarda belli sinir impuls iletimi mekanizmalarının ne kadar kompleks olduğunu gösterir çalışmalar yapılmıştır. Örneğin GABAerjik cevaplar normalde nosisepsiyonda inhibitör rol oynamasına rağmen belli durumlar altında eksitatör olabilmektedirler (51). Ağrının dinamik bir süreç olduğunu gösteren bu durumun varlığını, opioid-indüklü hiperaljezi fenomeni örneği ile de zaten bilmekteyiz.

Endojen mekanizmalar nosiseptif afferentlerin SSS'inin 3 düzeyindeki inhibisyonuna göre irdelenirler.

1. Spinal Mekanizmalar: Lokalize etki üretirler
2. İnen inhibitör kontroller: Diffüz etki üretirler
3. Yüksek merkezlerin mekanizmaları: Duruma bağlı olarak diffüz veya lokalize olabilirler

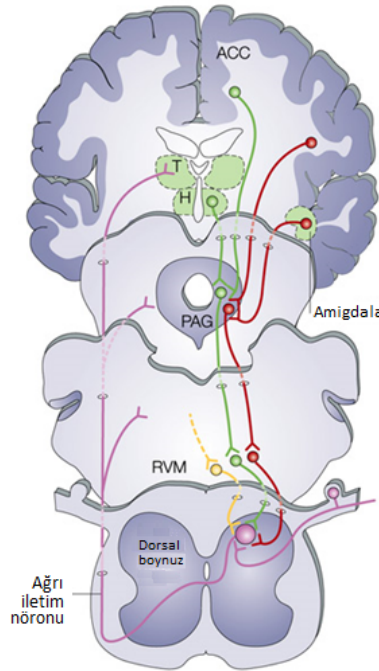
Spinal Mekanizmalar

1965 yılında Melzack ve Wall, “ Kapı Kontrol Teorileri” ile spinal mekanizmaya açıklık getirmeye çalışmışlardır (35). Buna göre geniş çaplı A-Beta ($A-\beta$) liflerinin uyarılması, dorsal horn substansia jelatinozasında (Lamina II) bulunan inhibitör ara nöronları aktive eder. Bu nöronlar da A-Delta ($A\delta$) ve C lifleri üzerine inhibitör etki yaparak ağrı duyusunu inhibe ederler (Şekil 8).

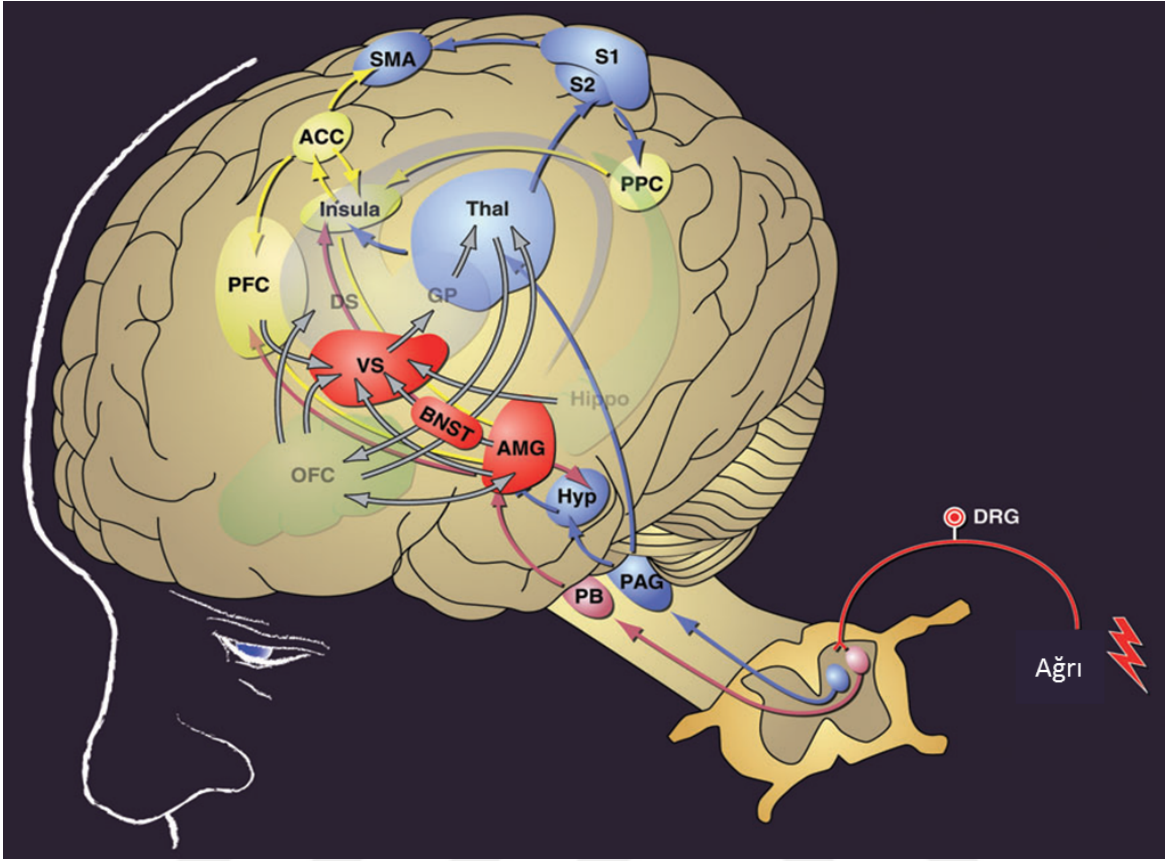
İnen İnhibitör Mekanizmalar (Diffüz Noksiyus İnhibitör Kontrol)

Kapı kontrol teorisinden birkaç yıl sonra Reynolds beyin sapının bir bölgesinin, PAG in cerrahi olarak uyarılmasının başka bir analjezi yapılmaksızın sıçanlarda yeterli analjeziye neden olduğunu göstermiştir (52). Arkasından Rostro Ventral Medullanın (RVM) noksiyus stimulasyon süresince ağrı modulasyonundaki rolü dökümanite edilmiştir (53, 54). PAG ve Nukleus Rafhe Magnus (NRM), inen seratonerjik (PAG) ve noradrenerjik (NRM) traktusların kaynaklarıdır. Bu traktuslar spinal korddaki enkefalinerjik internöronlar üzerine etkili olurlar ve nosiseptif afferentlerin aktivitelerini azaltarak analjezik yanıt sağlarlar (Şekil 17-23) (55, 56). Diffüz noksiyus inhibitör kontrol (DNIC) Modeli 1970' lerin sonunda önerilmiştir (57). Ağrılı uyarı takiben nosiseptif

bilgi yüksek merkezlere spinoalamik trakt ile iletilmesine ek olarak, beyin sapındaki bazı merkezlere de (PAG, NRM) afferent mesajlar gönderilmektedir. Bu merkezler de çeşitli spinal segmentlere inhibitör mesajlar göndererek diffüz inhibisyona neden olmaktadır. Rodent çalışmaları DNIC mekanizmalarının kaudal medulla yapılarını kullandığını, PAG'den gelen inputlara gereksinim duymadıklarını göstermiştir (58). Nositif uyarı, ilişkili spinal segmentteki nositif nöron havuzunu aktive ederken, vücut istirahatini sağlayan diğer spinal nositif nöronları inhibe etmektedir. DNIC, multireseptif nöronların aktivitesini azaltma yolu ile nositif uyarı sonucu harekete geçirilen özel nöronların zeminde var olan seslerini ve hareketliliklerini azaltmaktadır. Bu hipoteze göre, ağrı, eksitör süreç tarafından tümü ile tetiklenmemekte, aksine eksitör ve inhibitör nöron aktivitesi arasındaki karşıt bir algının etkisi ile şekillenmektedir. Bu model, şiddetli bir uyarınca oluşturulan ağrının generalize inhibisyonunun nasıl oluştuğu hakkında da iyi bir açıklama getirmektedir.



Şekil 23. Ağrı modülasyonu. Ağrı modülasyonunda rol alan inen seratonerjik ve noradrenerjik sistemler ve ilişkili alanlar (55)



Şekil 24. Ağrı ile ilişkili santral bağlantılar. Mavi çizgiler, ağrının hızlı iletimini göstermekte, spinothalamik traktustan amigdalaya gidiş. Pembe çizgiler ağrının hızlı iletimi ile ilgilidir ve spinal-parabrakial-amigdala yolu ile direkt olarak amigdalaya varışı temsil etmektedir. Yeşil renk ağrının daha yavaş kognitif işleniş hakkında fikir vermeye çalışmaktadır (56). ACC: anterior cingulate cortex; AMG: amigdala; BNST: bed nucleus of the stria terminalis; DRG: dorsal root ganglion; DS: dorsal striatum; GP: globus pallidus; Hippo: hippocampus; Hyp: hypothalamus; Insula: insular cortex; OFC: orbitofrontal cortex; PAG: periaqueductal grey; PB: parabrachial nucleus; PFC: prefrontal cortex; PPC: posterior parietal cortex; S1, S2: somatosensory cortex; SMA: supplementary motor area; Thal: thalamus; VS: ventral striatum

4.2. Epilepsi

Epilepsiler, geniş bir spektrumda yer alan farklı etyolojik faktörlerin rol oynadığı, bir çok epilepsi sendromunu içermektedir. Prevelansı 2.7-17.6/ 1000 ve insidansı ise 16-51/100.000 olarak bildirilmektedir (59). Epilepsilerin kliniği, spontan olarak tekrarlayan epilepsi nöbetlerinin varlığı ile karakterize olur. Epilepsi nöbetleri ise bir grup nöronun aniden ortaya çıkan, hipersenkron anormal aşırı elektrikselsel deşarjları sonucu, o nöronların normalde yaptıkları görevlerden saparak geçici bir disfonksiyonu sonucu oluşan klinik

tablodur. SSS'indeki nöronlar arasında var olan eksitator ve inhibitor fenomenlerin arasındaki denge eksitasyon yönüne kayarak bir epilepsi nöbeti gelişmektedir. Epilepsi nöbeti bir şekilde nöronların uyarılabilme eşiğinin düşmesi sonucu gelişmektedir. Ancak, bu nöron topluluğunun interiktal dönemde (bazı sekonder epilepsiler haricinde) gayet normal fonksiyonlarını yaparlarken, birden bire anormal aşırı elektiriksel deşarja iten şeyin ne olduğu konusundaki patofizyolojik mekanizmalar halen net olarak anlaşılamamıştır. Epileptogenez mekanizmaları bu noktada açıklayıcı olmaya çalışmakta ve halen bu konudaki bilimsel çalışmalar bilinmeyenleri çözömlene sürecini yaşamaktadırlar.

Epilepsiyi, beynin sürekli nöbet oluşturmaya yatkınlığı olarak tanımlamak yanlış olmaz. Sonuçta, altta yatan bir sürece bağlı olarak tekrarlayan epilepsi nöbetlerinin varlığı ile karakterizedir. Klasik olarak tanım, herhangi bir uyaran faktör olmaksızın, kendiliğinden (spontan) 24 saatten uzun aralıklarla olmak üzere tekrarlayan en az iki epilepsi nöbeti ile şekillenen klinik durumdur. Burada dikkat edilmesi gereken iki konu vardır, birincisi 24 saat içinde yaşanan nöbetlerin tek nöbet olarak kabul edildiği ve tekrarlayıcı olması için bu süreden uzun aralıklarla en az iki nöbetin oluşması gerektiği, ikincisi ise epilepsideki nöbetlerin uyarıcı bir nedenden oluşmamış (unprovake) olması yani kendiliğinden (spontan) olması gerekmektedir. Ancak, 2014 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy) (ILAE) epilepsi tanımında bir düzenlemeye giderek epilepsiyi aşığıdaki 3 şarttan en az birini içeren bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır (1):

- a. 24 saatten uzun aralarla tekrarlayan en az iki tetiklenmemiş (unprovake) nöbetin (veya refleks nöbetin) olması;
- b. Bir tetiklenmemiş nöbet (veya refleks nöbet) ve gelecek 10 yıl içinde oluşabilecek iki tetiklenmemiş (unprovake) nöbetten sonra genel nöbet rekürrensine benzer (en az %60) gelişebilecek nöbetlerin olma olasılığı;
- c. Bir epilepsi sendromu tanısı olması.

Bu son ILAE resmi raporu, epilepsileri ne zaman duruldu kabul edebilmek için önerilen kriterleri de bildirmektedir. Buna göre epilepsilerin, yaşa bağlı epilepsi sendromu olan ancak o sendrom için geçerli yaşı doldurmuş olan veya son 10 yıldır nöbetsiz olup son 5 yıldır da anti epileptik ilaç (AEİ) kullanmayan hastalarda dindiğinin (bulguların ortadan kalktığı) kabul edilmesi gerektiği önerilmektedir.

Dinmek, remisyon veya tam tedavi ile eş anlama gelmemektedir. Klinik pratikte bu konuyla ilgili farklı tanımlamalar kullanılabilir (1).

4.2.1. Aşırı Nöronal Uyarılma ve Epileptogenez

Beynin fonksiyonel aktivitesi, uyarılma ve inhibisyon arasındaki karşılıklı etkileşiminin sonucunda ortaya çıkar. Nöronal ağdaki senkronizasyonun uyarı ve inhibisyon arasındaki bir denge ile gelişen sinaptik aktiviteye bağımlı olduğu düşünülmektedir. Nöronal elektiriksel aktivitenin başlıca glutamat ve gama amino bütirik asit (GABA) olmak üzere birçok nörotransmitter veya nöromodülatör tarafından düzenlendiği ve bu düzenleyici maddelerin iyon kanalları üzerine etki yaparak başta nöronal uyarılabilirlik ve inhibisyon olmak üzere birçok nöronal özelliği ve aktiviteyi değiştirebildiği bilinmektedir (60, 61).

Epileptogenez, hasar yapıcı bir zedelenme sonrasında veya nedeni bilinmeyen bir şekilde beyinde moleküler ve hücresele değişiklerle giden, bunun sonucunda da spontan tekrarlayıcı nöbetlerin gelişmesine yol açan beyinin artmış eksitabilitesini tanımlayan bir fenomen şeklinde tanımlanabilir. Epileptogenez, sinir sistemi dokusunda bu dokuları spontan nöbetlere yatkın yapabilecek nöropatolojik değişiklikler demektir. Bu değişiklikler, bir seri genetik veya çevresel hasarlara cevap olarak oluşan moleküler, hücresele veya nöronal ağ farklılaşmalarını içerir. Bu durum da ya sinaptik eksitasyonu artırmak ya da inhibisyonu azaltmak yolu ile nöbetlere yatkınlığı oluşturur (61).

Uyarılma-inhibisyon dengesini değiştiren herhangi bir değişik potansiyel bir epileptojenik mekanizma olarak tanımlanır. Epileptogenez bugün için bildiğimiz ve öne sürülen mekanizmalar arasında belirli sinaps dışı olaylar, hücre kaybı, değişmiş reseptör yapımı, hücresele düzeyde yapısal değişiklikler, presinaptik sonlanmadaki aşırı uyarılma ve hatalı sinaptogenez sayılabilir. Beyin dokusundaki nöbet aktivitesinin sürdürülmesi ve inhibisyonunda voltaj bağımlı Na^+ kanallarının, GABA ve glutamat sistemlerinin ve adenosin yapımının önemli rolü vardır (60).

4.2.2. Epilepsi Nöbet ve Sendrom Tanımlamaları ve Sınıflandırılmaları

Epilepsiler, klasik sınıflamaları temel alarak tanımlarsak, jeneralize ve fokal epilepsiler olarak iki ana gruba ayrılırlar (Tablo 2) (ILAE, 1981). Etyolojik olarak da epilepsiler idiyopatik ve semptomatik olarak bir diğer aksda sınıflanmaktadır (Tablo 3) (ILAE 1989).

Tablo 2. Epilepsi nöbetlerinin klinik sınıflaması (ILAE 1981)

I. Parsiyel Nöbetlerin Sınıflaması	
A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yok)	
1. Motor belirtilerle giden	
a. Fokal motor nöbetler b. Yayılan motor nöbetler (Jacksonien) c. Versif	d. Postürel e. Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)
2. Somatosensoriyel veya özel duysal belirtilerle giden	
a. Somatosensoriyel c. İşitsel e. Tat	b. Görsel d. Koku f. Vertijinöz
3. Otonomik belirti ve bulgularla giden (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)	
4. Psşik belirtilerle giden	
a. Disfazik b. Dismnezik (deja vu, jema vu) c. Bilişsel	d. Afektif e. İllüzyonlar f. Yapılanmış halüsinasyonlar
B. Kompleks parsiyel nöbetler	
1. Basit parsiyel başlangıç sonrasında bilincin kaybolması	
a. Basit parsiyel özellikleri takiben bilinç kaybı	b. Otomatizmalarla birlikte
2. Başlangıçta bilinç kaybının olması	
a. Sadece bilinç kaybının varlığı	b. Otomatizmalarla birlikte
C. Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler	
1. Basit parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi 2. Kompleks parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi 3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete	
II. Jeneralize Nöbetlerin Sınıflaması	
A. Absans nöbetler	
1. Tipik absans nöbetler	2. Atipik absans nöbetler
B. Miyoklonik nöbetler C. Klonik nöbetler D. Tonik nöbetler E. Tonik-klonik nöbetler F. Atonik (astatik) nöbetler	
III. Sınıflandırılmayan Nöbetler	

Tablo 3. Epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması (ILAE 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar	
A. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) 1. Sentrot temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi 2. Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi 3. Primer okuma epilepsisi	
B. Semptomatik 1. Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası (Kojewnikow Sendromu) 2. Temporal lob epilepsi 3. Frontal lob epilepsi	
4. Parietal lob epilepsi 5. Oksipital lob epilepsi 6. Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar	
C. Kriptojenik	
II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar	
D. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) 1. Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları 2. Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi 3. Çocukluk çağı absans epilepsi (piknolepsi) 4. Jüvenil absans epilepsi 5. Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal) 6. Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi 7. Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler 8. Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler	
E. Kriptojenik veya semptomatik 1. West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe) 2. Lennox-Gastaut sendromu 3. Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi 4. Miyoklonik absanslı epilepsi	
F. Semptomatik 1. Nonspesifik etyoloji a. Erken miyoklonik ensefalopati b. Erken infantil epileptik ensefalopati (supression-burst ile) c. Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler 2. Spesifik sendromlar	
III. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler	
G. Hem jeneralize ve hem de fokal konvülsiyonlu epilepsiler 1. Yenidoğan konvülsiyonları 2. Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi 3. Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi 4. Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu) 5. Diğer belirlenemeyen epilepsiler	
H. Net jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar	
IV. Özel sendromlar	
1. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle) 1. Febril konvülsiyonlar 2. İzole nöbet veya izole status epileptikus 3. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler (alkol, ilaçlar, eklampsi, nonketotik hiperglisemi)	

Son yıllarda ILAE sınıflama komisyonunca aralıklı olarak önerilen nöbet ve sendrom sınıflamaları çalışmaları, epilepsi ile ilgili artan bilgi birikimleri sonucu kaçınılmaz olmuştur (3, 62-66). Bunun sonunda hem epilepsinin tanımı yenilenmiş, hem de fokal ve jeneralize epilepsi kavramları tartışmaya açılarak, yeni sınıflama önerileri getirilmiştir (62-64) (Tablo 4-5). Buna göre terminolojide yapılan en büyük değişiklik, epilepsileri etyolojik olarak sınıflandırırken kullanılan “İdiyopatik”, “Semptomatik” ve “Kriptojenik” terimlerinin yerine, sırası ile “Genetik”, “Yapısal/ Metabolik/ İmmün” ve “Bilinmeyen” kelimelerinin önerilmesi olmuştur (Tablo 4).



Tablo 4. Nöbetler ve epilepsilerin düzenlenmesinde gözden geçirilmiş terminoloji için ILAE önerisi (ILAE 2010)

Nöbetlerin Sınıflandırılması		
<p>Jeneralize Nöbetler (<i>Bilateral olarak yayılmış ağların içinden yükselen ve hızla içiçe geçen</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tonik Klonik -Absans <ul style="list-style-type: none"> Tipik Absans Spesifik Görünümlü Absans Myoklonik Absans Göz Kapağı Myoklonisi Atipik Absans -Klonik -Tonik -Atonik -Myoklonik <ul style="list-style-type: none"> Myoklonik Myoklonik - atonik Myoklonik – tonik 	<p>Fokal Nöbetler (<i>Bir hemisphere sınırlı olan ağlardan kaynaklanır</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aşağıdaki bir veya daha fazla görünümle karakterizedir: <ul style="list-style-type: none"> Aura Motor Otonomik Farkındalık/Cevaplılıkta değişme (<i>Diskognitif</i>) veya korunma -Bilateral Konvülfif nöbete ilerleyebilir 	<p>Bilinmeyen (<i>Fokal, Jeneralize veya her ikisi olarak nitelendirilecek kadar yetersiz kanıt olması</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Epileptik Spazm -Diğer
Terminoloji ve Kavramlardaki Değişiklikler		
Yeni Terim ve Kavram	Örnekler	Eski Terim ve Kavram
Etyoloji		
Genetik: <i>Genetik defekt hastalığın ana semptomu olan nöbetler ve epilepsiye direkt katkıda bulunur</i>	<i>Kanalopatiler, Glut 1 Eksikliği vb</i>	İdyopatik: <i>Olasılıkla genetik</i>
Yapısal- Metabolik: <i>Beyinin yapısal veya metabolik rahatsızlığınca neden olunur</i>	<i>Tubero Skleroz, Kortikal Malformasyonlar</i>	Semptomatik: <i>Beyinin bilinen veya olası bir rahatsızlığına ikincil</i>
Bilinmeyen: <i>Neden bilinmemekte, genetik, yapısal veya veya metabolik olabilir</i>		Kriptojenik: <i>Olasılıkla semptomatik</i>
Terminoloji	Bundan Sonrası İçin Önerilmeyen Terimler	
Kendini-sınırlayan: <i>Zamanla kendiliğinden kaybolma eğilimde olan</i> İlaça cevaplı (Pharmacoresponsive): <i>Medikasyonla yüksek oranda kontrol edilebilmesi olası</i>	Benign Katastrofik	
Fokal Nöbetler: <i>Nöbet semiyolojisi subjektif (auralar), motor, otonomik ve diskognitif görünümlere göre tanımlanılan</i>	Kompleks parsiyel Basit parsiyel	
Bir bilateral konvülfif nöbete ilerleyiş: <i>Örneğin, tonik, klonik, tonik-klonik</i>	Sekonder Jeneralize	

Tablo 4. (Devam)

Tanısal Özelliklerine Göre Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsilerin Gruplanması				
Elektroklinik Sendromlar				
Sendromların nasıl düzenlenebileceğinin bir örneği: Tipik başlama yaşına göre düzenlenmiş*				
Neonatal Yenidoğan Dönemi	İnfansi Süt Çocukluğu	Çocukluk	Adölesan-Erişkin	Değişken Başlama Yaşı
-Benign Neonatal Nöbetler [^]	-Febril nöbetler [^] , febril nöbetler plus (FS+)	-Febril nöbetler [^] , febril nöbetler plus (FS+) -Erken başlangıçlı çocukluk çağının oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos sendromu)	-Juvenil Absans Epilepsisi(JAE) -Juvenil Myoklonik Epilepsisi (JME)	-Değişken foküslü familiyal fokal epilepsy(çocukluktan erişkenliğe kadar)
-Benign familiyal neonatal epilepsy (BFNE)	-Benign süt çocukluğu epilepsisi	-Myoklonik atonik (önceden astatik) nöbetli epilepsi	-Sadece Jeneralize tonik-klonik nöbetle giden epilepsi	-Progresif myoklonik epilepsiler(PME)
-Ohtahara Sendromu	-West Sendomu	-Çocukluğun absans epilepsisi (CAE)	-İşitsel görünümlü Otozomal dominant epilepsy (ADEAF)	-Refleks epilepsiler
-Erken Myoklonik Ensefalopati (EME)	-Dravet Sendromu -Süt çocukluğunun Myoklonik Epilepsisi(MEI) -Nonprogresif hastalıklardaki Myoklonik ensefalopati -Migrating fokal nöbetlerle giden süt çocukluğu epilepsisi	-Sentrotemporal dikenli benign epilepsy (BECTS) -Otozomal Dominant Nokturnal Frontal lob epilepsisi (ADNFLE) -Geç başlangıçlı çocukluğun oksipital epilepsisi (Gastatut tipi) -Myoklonik absanslı epilepsy -Lennox-Gastaut sendromu (LGS) -Uykuda devamlı diken- ve-dalga ile giden epileptic ensefalopati (CSWS)+ -Landau-Kleffner sendromu (LKS)	-Diğer familiyal temporal lob epilepsileri	

*Elektroklinik sendromların düzenlenmesi etyolojiyi yansıtmamaktadır. ^ Geneskel olarak epilepsi tanısı almazlar. + ESSES (Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep): Yavaş uykuda elektiriksek status epileptikus olarak da anılır.

Tablo 4. (Devam)

Özel Durumlar/Cerrahi sendromlar	Sendromik Olmayan Epilepsiler**	
<ul style="list-style-type: none">• Hipokampal Sklerozisli Mesial temporal lob epilepsi• Rasmussen sendromu• Hipotalamik Hamartomlu Jelastik nöbetler• Hemikonvulziyon-hemipleji-epilepsi	Yapısal-Metabolik nedenlerce oluşturulan ve bu nedenlere bağlanan epilepsiler -Kortikal gelişimsel malformasyonlar(hemimegalensefali, hetereotopiler,vb) -Nörokütanöz sendromlar (tuberoskleroz kompleksi, Sturge-Weber, vb) -Tümör, enfeksiyon, Travma, Anjiom, Antenatal ve perinatal zedelenme, inme, vb	Bilinmeyen nedenli epilepsiler

Tablo 5. Elektroklinik sendromların örnekleri ve diğer yaşa göre düzenlenmiş epilepsiler (ILAE 2014). (ILAE 2014; 2010 sınıflamasından modifiye edilmiştir)

Yenidoğan Dönemi Kendi kendini sınırlayan yenidoğan nöbetleri Kendi kendini sınırlayan ailevi yenidoğan nöbetleri Erken miyoklonik ensefalopati Ohtahara sendromu
Bebeklik (Başlangıcı 2 Yaşından Küçük) Febril nöbetler Febril nöbetler artı Fokal nöbet migrasyonu ile infant epilepsisi West syndrome Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi Kendi kendini sınırlayan süt çocuğu epilepsisi Kendi kendini sınırlayan ailesel süt çocuğu epilepsisi Dravet sendromu Progresif olmayan hastalıklarda miyoklonik ensefalopati
Çocukluk Febril nöbetler Febril nöbetler artı (FS +) Erken başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos tipi) Miyoklonik atonik (daha önce astatik) nöbetli epilepsi Kendi kendini sınırlayan sentrotemporal dikenli epilepsi Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi) Çocukluk çağı Absans Epilepsisi Miyoklonik absanslı epilepsi Lennox-Gastaut sendromu Uykuda devamlı diken -dalga ile giden epileptik ensefalopati Landau-Kleffner sendromu
Ergenlik - Yetişkin Juvenil absans epilepsisi Juvenil miyoklonik epilepsi Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepsi İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi Diğer ailesel temporal lob epilepsileri
Ailesel Epilepsi Sendromları Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi Febril nöbet artı jeneralize epilepsi

Klasik olarak epilepsi nöbetleri, eğer nöbet başlangıcı serebral korteksin bir bölgesinde sınırlanmış ise parsiyel (yeni terminoloji ile fokal), beyinin tüm bölgelerini eş zamanlı tutar ise jeneralize olarak sınıflandırılmaktadır. Parsiyel nöbetler genellikle beyin yapısal anormallikleriyle ilişkilidir, aksine jeneralize nöbetler genellikle daha yaygın bir dağılımdaki hücresele, kimyasal veya yapısal anormalliklerden kaynaklanabilmektedir.

Son tanımlamalarda fokal nöbetlerin, lokalize bir ağıdan dönen senkronize deşarjlardan kaynaklanan nöbetler olduğu şeklinde tanımlanması önerisi getirilmiştir. Buna göre fokal nöbetler bir hemisfere sınırlı ağlar içinden kaynaklanabilir, bir bölgeye lokalize olabilir veya daha geniş bir alana yayılabilir. Fokal nöbetler subkortikal yapılardan kaynaklanabilir. Her bir nöbet tipi için tutarlı olan iktal başlangıç aynı hemisfere veya karşı hemisfere yayılabilir. Fokal nöbetler kendi semiyolojisi (özellikleri) ile tanımlanabilir. Nöbet oluşumunda veya yayılmasında bu bölgesel ağlar klinik semiyolojiyi yansıtır olabilir ve bu bölgeler tesbit edilebilir veya edilemeyebilirler. Nöbetin klinik özellikleri nöbetin başladığı ve yayıldığı bu ağları tanımlamada önemli rol oynar. Bazı özellikler ilişkili hemisferin bazıları ise ilişkili bölgenin (lobun) tanınmasına olanak sağlar (63).

Jeneralize nöbetler ise tanım gereği her iki serebral hemisferden eş zamanlı çıkar ancak şu an için hızlı sekonder jeneralizasyon öncesinde nöbeti başlatan fokal bir anormal aktivite bölgesini tamamen dışlamak mümkün değildir ve jeneralize nöbetlerin aslında geniş bir ağıdan dönen fokal başlangıçlı olabileceği de düşünülmektedir. Bu nedenle jeneralize nöbetler pratik olarak tesbit edilebilen bir fokal başlangıç olmayan bilateral klinik ve elektrofizyolojik olaylar olarak tanımlanır (67). Son yıllarda ILAE' nin jeneralize nöbetler için tanımlaması ise şu şekilde önerilmiştir: bilateral olarak dağılmış yaygın bir ağın içindeki bir noktadan kaynaklanan ve hızlıca yayılan nöbetler olduğu şeklinde tanımlanması önerisi getirilmiştir. Bu bilateral ağlar, kortikal ve subkortikal yapıları içerebilir, ama tüm korteksi içermez. Nöbet başlangıçları lokalize görünebilmesine rağmen, konum ve laterizasyon bir nöbetten diğerine tutarlı değildir. Jeneralize nöbetler asimetric olabilir.

4.2.3. İdyopatik (Genetik) Jeneralize Epilepsiler ve Absans Nöbetler

İdyopatik jeneralize epilepsiler, genel olarak epilepsinin patofizyolojik olarak tanımının tam da yerini bulduğu ve hipereksitabil beyini temsil eden epiloptogenez mekanizmalarının rol oynadığına inanılan epilepsi grubu olarak epilepsi mekanizmalarını

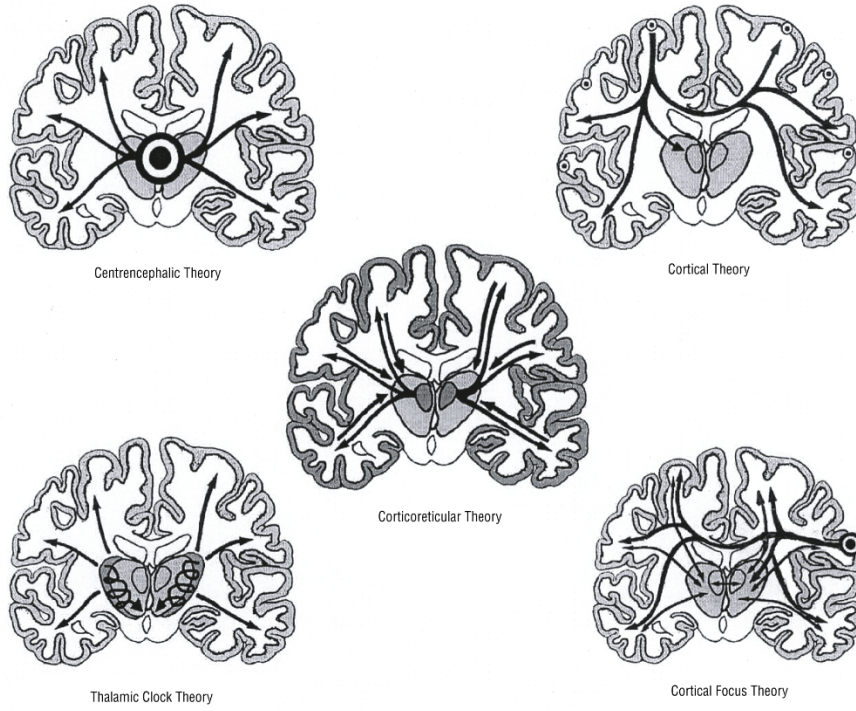
açığa çıkarmada çalışılabilecek örnek sendromlardır. İdyopatik (genetik) Jeneralize epilepsiler (İJE) içinde insanda çocukluk çağının absans epilepsileri iyi bilinen bir epileptik sendromdur. Çalışmalar, absans nöbetlerin iki hemisferin kortikal talamik alanlarını içine alan spesifik bir nöronal ağdan doğduğunu göstermektedir. Bu talamo-kortikal döngü ön beyin ve beyin sapından gelen çeşitli spesifik inhibitör ve eksitatör sistemlerin kontrolü altındadır.

Tipik absans nöbetleri ani başlar, ani sonlanırlar ve EEG'de bilateral simetrik, senkron 3 Hz ritmik diken-dalga deşarjları eşlik eder (68, 69). Genel olarak İJE'lerde ortaya çıkan bir nöbet tipidir. Tipik absanslı epilepsiler, İJE'ler arasında yer alan ve başlıca tipik absans nöbetleri ile seyreden, başlangıç yaşı, eşlik eden diğer nöbet şekilleri, seyir ve prognoz, tedaviye yanıt bakımından farklılıklar gösteren geniş bir epilepsi grubunu oluştururlar. Bunlar epilepsiler arasında görülme sıklıklarına göre çocukluğun absans epilepsisi (ÇAE), Jüvenil absans epilepsi (JAE) ve çok nadir görülen myoklonik absanslı epilepsidir.

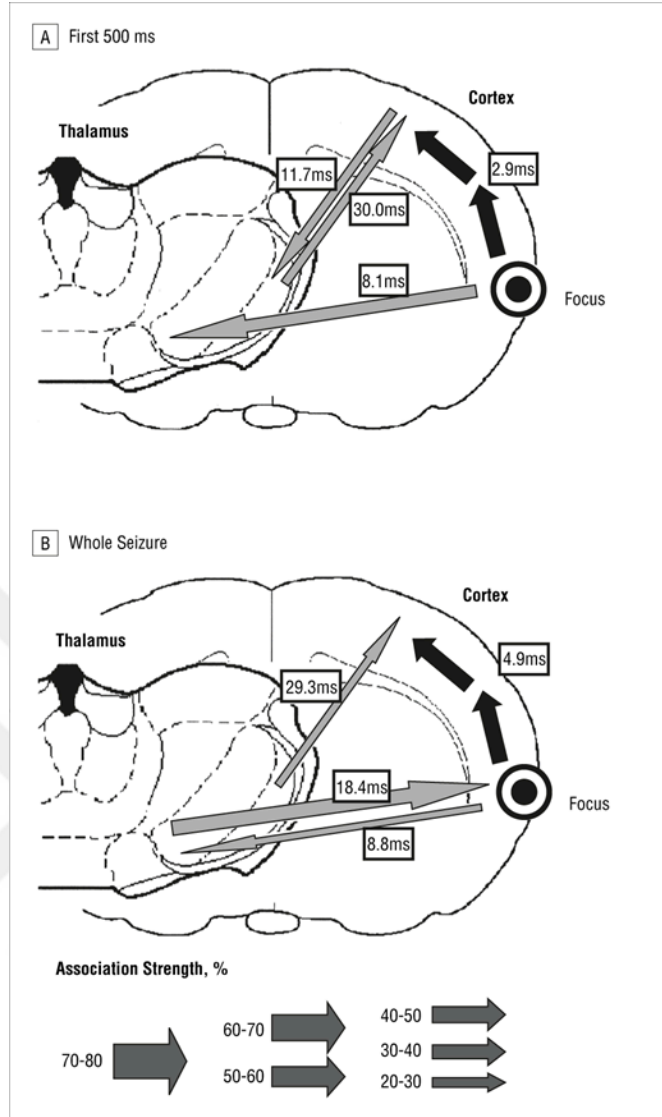
4.2.3.1. Absans nöbetlerin kabul edilen patofizyolojik mekanizması

Jeneralize non-konvulzif absans nöbetleri EEG'de bilateral senkron diken dalga deşarjlarıyla (DDD) eşzamanlı ortaya çıkan davranışsal duralama ile karakterizedirler. Çeşitli beyin bölgelerinden ve deneysel oluşturulmuş lezyonlardan elde edilen kayıtlar, DDD'lerin oluşumunda korteks, talamusun retiküler nükleusu ve relay nükleusunun ana bir rol oynadığını göstermiştir. Ne korteks ne de talamus tek başlarına DDD'leri oluşturamamaktadırlar. Bu durum her iki yapının DDD'lerin oluşumunda ortak hareket ettiklerini göstermektedir. Farmakolojik veriler hem inhibitör hem de eksitatör nörotransmisyonun absans nöbetlerin oluşturulmasında ve kontrol edilmesinde rol oynadığını desteklemektedir. DDD'lerin oluşturulmasının, inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengesizliğe bağlı aşırı bir kortikal eksitabilitenin mi yoksa inhibitör GABAerjik mekanizmaların kontrolü altındaki anormal intirinsik nöronal özelliklere bağlı aşırı talamik ossilasyonların mı bir sonucu olduğu hala açıklığa kavuşmamıştır. Talamo-kortikal aktivite çeşitli monoaminerjik ve kolinerjik projeksiyonlarca düzenlenmektedir. Bu farklı asenden girdilerin aktivitesindeki bir değişim korteks ve talamus arasındaki fonksiyonel durumun geçici olarak bozulmasına yol açabilir ve DDD'leri oluşturabilir (70).

Absans nöbetler, tüm beyini aynı anda etkileyen ve aniden ortaya çıkan, nöbetlerin primer jeneralize formu olarak sınıflanmakla birlikte (71), son yıllarda absans nöbetleri de dahil olmak üzere, nöbetlerin karakteristikleri daha da anlaşılır kılınmaya başlamıştır. Buna göre “sistem epilepsileri “ terimi ortaya atılarak, beyin nöronal ağrının içinde hızlı bir iletişim kurulması ile döngü oluşturularak nöbetlerin oluştuğu ve buna bağlı epilepsilerin oluşabileceği öne sürülmektedir (64, 72, 73). Absans epilepsisinin mekanizması üzerine zaman içinde günümüze dek birden fazla teori öne sürülmüştür (74-81) (Şekil 25). En yeni olarak absans nöbetlerin ani ve umulmadık bir anda ortaya çıkmadığı öne sürülerek, somatosensoriyal korteksin en yüksek ve en erken bir ön aktivite gösterdiği saptanmıştır. Kaudal retiküler talamik nükleusun (RTN) pre-iktal (“*decoupling*”) bağlantı göstermesinin diken-dalga deşarjlarının oluşmasında neden olabileceği öne sürülmektedir. Posterior nükleus (Po), somatosensoriyal korteksin primer talamik eşi olmakta ve diken-dalga deşajları oluşturacak olan kortiko-talamo-kortikal ossilasyonları yaratacağı öne sürülmektedir (74, 82, 83) (Şekil 13-15, 17-19, 25, 26).



Şekil 25. Jeneralize absans epilepsinin mekanizması ile öne sürülen beş teori. Solda talamik teoriler: Penfield ve Jasper'ın sentrensefalik teorisi (Penfiels and Jasper) ve Buzsaki 'nin Talamik saat teorisi. Sağda kortikal teoriler temsil edilmektedir: Bancaud, Lüders ve arkadaşları ve Niedermeyer'in kortikal teorisi ve Meeren ve arkadaşlarının Kortikal odak teorisi. Ortada Gloor'un kortikoretiküler Teorisi (74)



Şekil 26. Kortikokortikal ve kortikotalamik bağlantılar. Meeren ve ark.'ın 2002'deki çalışmalarında nonlinear assosiasyon analizi ile WAG/rij sıçanlarda saptadıkları spontan absans nöbetler süresince kortikokortikal (siyah oklar) ve kortikotalamik (gri oklar) karşılıklı bağlantıların şematik ifadesi. Okların kalınlığı bağlantının ağırlığını, yönü lagging tarafa yönelimi göstermektedir. A: nöbetin ilk 500 msn'si. Somato sensoriyal korteksin üst dudak ve burun bölgesinde (perioral bölge) bir kortikal odak bulundu. Bu fokal alana sırası ile arka ayak alanı 2,9 msn gecikme ile bulundu. İlgili talamo kortikal bağlantı ile ilişkili olarak, kortikal odak 8,1 msn lik bir gecikme ile talamik ventroposterior medial çekirdek ile bağlantı kurdu. B, tüm nöbet. İlk 500 msn süresince de olduğu gibi aynı kortikal odak bulundu. İlk 500 msn ile karşılaştırıldığında, kortikotalamik eşleşmenin yönü değişiyorken, aynı zamanda kortikal odaktan nonfokal kortikal bölgelere doğru zamansal gecikme arttı (74).

4.2.4. Epilepsi Tanısında Elektroensefalografi

Elektroensefalografi (EEG), saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla serebral biyoelektiriksel aktivitenin kayıtlanması temeline dayanan bir nörofizyolojik tanı yöntemidir. EEG aktivitesinin kaynağı, kortikal piramidal hücrelerin postsinaptik potansiyelleridir. EEG klinik olarak epileptik bozukluk şüphesi olanlarda epilepsi tanısının konulmasında, epilepsi tanısı kesin olan hastalarda epileptik sendrom ve nöbeti sınıflandırmada, uygun tedavi planı ile prognoz için yol gösterici olarak ve hastalığın gidişatını izlemek için kullanılan en önemli laboratuvar yöntemidir.

EEG’de saptanacak olan epileptiform deşarjların (diken, keskin ve diken-dalga deşarj kompleksleri) belirlenmesi tanı açısından oldukça önemlidir (Tablo 6). İnteriktal epileptiform anormallikler, fokal veya jeneralize olabilen, tek ya da çoklu diken ve keskin dalgaları genel olarak yavaş dalgaların takip ettiği EEG’de saptanan patolojilerdir. İnteriktal diken veya keskin dalgalar; paroksizmal depolarizasyon şifti sonrası devam eden hiperpolarizasyon ile hipersenkron nöronal ateşlenme ile ilişkili eksitatör ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin toplamını temsili eder. Absans epilepsiler gibi çoğu jeneralize epilepside jeneralize nöbetler esnasındaki iktal epileptiform anomaliler interiktal epileptiform anomaliler morfolojik olarak benzerdir. Bu benzerlik absans nöbetlerde oldukça tipiktir. Örneğin diken-dalga deşarj kompleksleri interiktal olabileceği gibi (genellikle kabul edilen 5 sn den kısa iseler genellikle klinik olarak absans nöbete eşlik etmedikleri şeklindedir), 5 sn’den uzun sürdüklerinde sıklıkla absans nöbete eşlik ederler ve iktal bir bulgu olarak kabul edildirler. Diken-dalga bulguları interiktal nöbetler gibi epileptiform deşarjlar görüldüğü alana bağlı olarak fokal, lateralize ve jeneralize olabilir, bu bulgular nöbet ve epilepsi sendromu hakkında bilgi verir.

Tablo 6. Elektroensefalografide diken ve keskin dalgaların özellikleri

- Deşarj paroksizmaldir, açık bir şekilde zemin ritmi aktivitesinden ayırt edilir
- Deşarj, diken veya keskin bir konturla sonuçlanan birkaç milisaniyeden fazla süreyle ortaya çıkan tipik olarak polaritede ani bir değişiklik gösterir
- Süre 200 milisaniyeden (ms) kısadır
 - 20-70 ms arasında diken dalga
 - 70-200 ms keskin dalga adlarını alır
- Deşarjın fizyolojik bir alanı vardır. Birden çok elektrotta kaydedilir ve bir voltaj gradienti vardır
- Diken ve keskin dalgalar tipik olarak negatif polariteye sahiptir
- Diken ve keskin dalgalar sıklıkla yavaş bir dalga tarafından takip edilir

Epilepsili erişkin bireylerde yapılan çalışmalarda ilk rutin interiktal EEG'nin tipik epileptiform anomaliyi saptama olasılığının % 29 ve % 55 arasında değiştiği bildirilmektedir (84). Epilepsili hastanın EEG'sinin normal olması epilepsi tanısını dışlamaz. Unutulmamalıdır ki, birçok epilepsili hasta sürekli normal interiktal EEG bulgusu gösterebilir.

İnteriktal epileptiform deşarjlar (İİED) fokal ve jeneralize İİED olarak iki başlıkta incelenirler. Fokal İİED'ler, diken ve keskin dalgalarıdır. Diken ve keskin dalgaların, nonpileptiform anomalilerden, benign EEG değişkenlerinden ve artefaktlardan ayırt edilebilmesi tanı için önemlidir (Tablo 6) (85). Jeneralize İİED'ler ise, diken-dalga deşarj kompleksi (DDK) ve çoklu diken-dalga deşarj kompleksleridirler (ÇDDK).

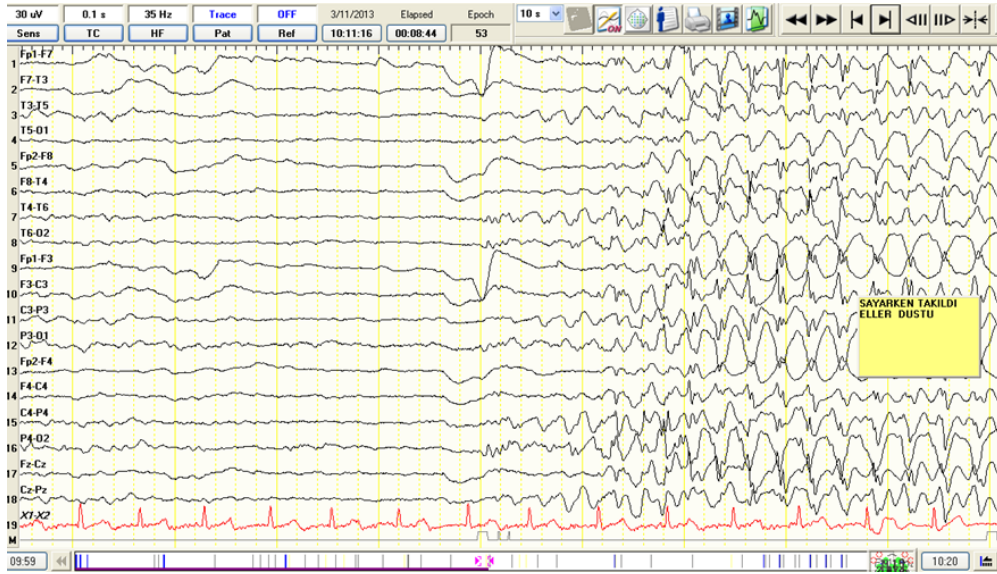
Jeneralize deşarjlar, sıklıkla midfrontal bölgelerde yüksek amplitüdü olan, genellikle bilateral senkron simetrik, maksimum amplitüdün hemisferler arasında şift yaptığı diken-dalga veya çoklu diken-dalga deşarj kompleksleridirler. Primer jeneralize epilepsilerde diken-dalga, ikili ve daha nadiren üçlü ve çok nadiren çoklu diken-dalga deşarj kompleksleri şeklindedirler. DDK'ların frekansı idyopatik sendromlarda 3 Hz (tipik veya klasik) veya 4-6 Hz (atipik), semptomatik veya kriptojenik sendromlarda genellikle 2,5 Hz'den küçük olurlar. Tipik absans epilepsilerde tipik olarak 3 Hz diken-dalga morfolojisinde olup, sıklıkla hiperventilasyonla tetiklenme eğilimi gösterirler. DDK'ların süresi ise jeneralize epilepsi sendromunun temelinde değişmek koşulu ile 1-20 sn arasında değişen süreli olabilirler.

Myoklonik epilepsilerde (gerek primer ve gerekse de progresif formlarında) sıklıkla çoklu diken-dalga deşarj kompleksleri şeklinde olup aralıklı ışık uyararla tetiklenme eğilimi gösterirler.

Jeneralize deşarj kompleksleri interiktal bulgu olarak ortaya çıkmaları yanında, iktal epileptiform anomali olarak gerek absans ve gerekse de myoklonik nöbetlere eşlik edebilirler.

4.2.4.1. Absans Nöbetlerde ve/veya Epilepsilerinde Elektroensefalografi

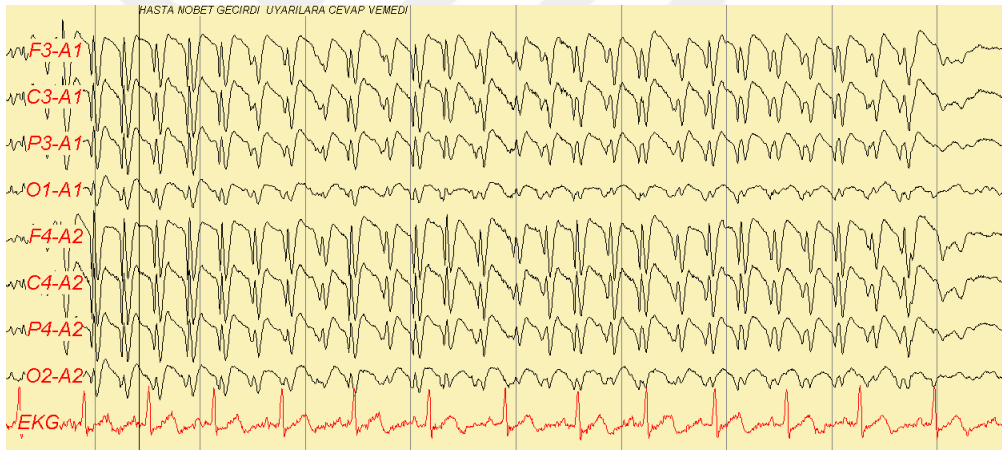
İnsanda sıklıkla 4-16 yaşları arasında rastlanan bir patern olan 3 Hz diken-dalga kompleksi (klasik diken-dalga kompleksi) çocukluk çağının petit mal absans epilepsisi sendromunda en tipik ve en belirgindir. Genellikle 5 sn'den daha uzun süreli olduğunda kinik olarak absans eşlik ederken, 5 sn'den daha kısa süreli 3 Hz DDK'lar subklinik deşarjlardır (Şekil 27-28). Üç Hz DDK ile hiperventilasyon arasındaki ilişki çocukluk çağı absans epilepsilerinde en belirgin olup, bu ilişki yavaş ve hızlı diken dalga formlarında daha zayıftır veya yoktur. Başlangıçta tam 3 Hz hızında değillerdir. Önce hızlı başlar ve daha sonra kademeli olarak boşalımın sonun doğru hızları azalır (4 Hz→3,5 Hz→ 3 Hz →2,5 Hz).



Şekil 27. Diken dalga deşarj kompleksi için örnek EEG. 10 yaşında kız çocuk, klinik dalmanın eşlik ettiği 3-3.5 Hz diken dalga deşarj kompleksi



Şekil 28. Dalmanın eşlik ettiği EEG örneği. 10 yaşında kız çocuk, klinik dalmanın eşlik ettiği 3-3,5 Hz diken dalga deşarj kompleksi



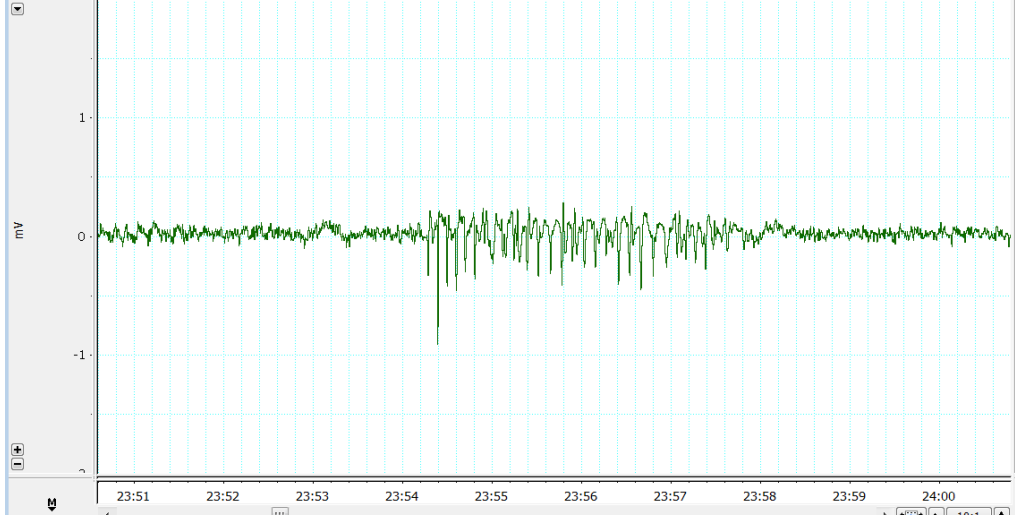
Şekil 29. Yirmibeş yaşında bir hastada EEG örneği. Primer jeneralize (absans) epilepsili kadın hastanın EEG örneği

4.2.5. Jeneralize (Genetik) Absans Epilepsilerinin Hayvan Modelleri

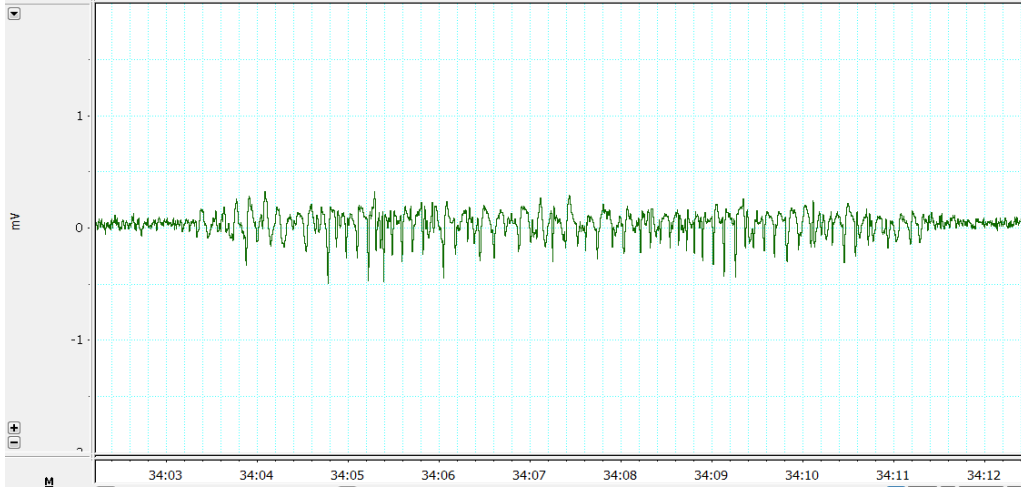
Absans tipi nöbet ve/veya Jeneralize genetik epilepsi kriterlerini taşıyan ve en sık kullanılan deneysel modeller arasında, spontan diken ve yavaş dalga deşarjlı genetik hayvan modelleri olan GAERS (Genetic Absence Epileptic Rats from Strasbourg) ve WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo from Rijswijk) cinsi sıçanlar sayılabilir (86-88). WAG/Rij sıçanlar, wistar sıçanların kardeşleri ile eşleştirilme (inbred) yolu ile üretilerek genetik absans epilepsi yatkınlığı oluşturulan soylarıdır. WAG/Rij sıçanların epilepsisiz (normal) benzerleri normal (outbred) Wistarlardır.

WAG/Rij soyu sıçanlar absans epilepsinin genetik bir modeli olarak insandaki absans epilepsisinin benzer fenotipini, mahmurlaşma döneminde ve hafif-yavaş uyku gibi sakin davranışsal dönem boyunca diken-dalga deşarj (DDD) sıklığı, uyku deprivasyonu ile DDD'ların provoke olması, absans nöbetlerin EEG bulguları esnasında istemli hareket yeteneğinde ve cevahlılık düzeyinde azalma, antiepileptik ilaçlara cevap, beyin sapı ve ön beyin yapılarınca modüle edilen kortiko-talamo-kortikal döngünün tutulumu gibi bulgularla göstermektedirler (89). Bunun yanı sıra, insan ve sıçanlardaki absans nöbetlerinin arasında, nöbet frekansı (çocukta 2,5-4 Hz, sıçanlarda 7-11 Hz) ve başlangıç yaşı (çocukluk çağı (GAERs) veya puberte sonrası (WAG/Rij)) gibi farklılıklar vardır. Ek olarak tipik çocukluk çağı absans epilepsili çoğu çocuğun nöbetleri pubertede remisyona girerken, sıçanlarda zaman içinde nöbetlerde insandaki dirençli absans epilepsi formuna benzer şekilde bir artış görülür (Şekil 26-31)

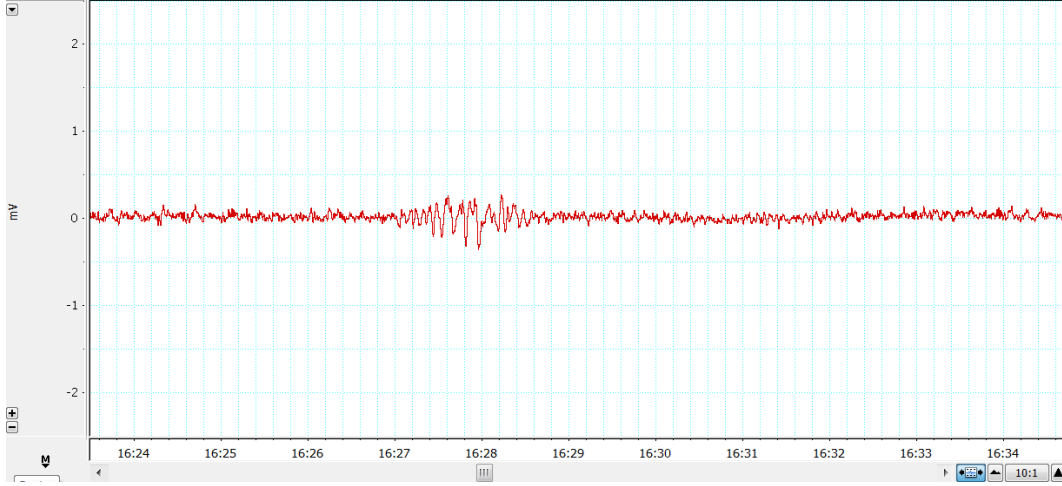
WAG/Rij sıçanlardaki DDD'ları yaşa bağımlı olarak gelişirler. Absans epilepsinin ilk EEG bulgusu 2-3 aylıkken gelişir, daha erken yaşlarda görünmezler (88). Hastalık başlangıç evresinde, DDD'ları 1-2 sn süreli, 5-6 Hz, daha küçük amplitüdü ve dikenler daha ziyade keskin morfolojisindedirler (Şekil 27). Daha sonra yaş ile birlikte DDD'larının sayısı ve süresi artar. 5- 6 ay civarında genel kabul olarak tüm (erkek ve dişi) WAG/Rij sıçanlar EEG'de ortalama yaklaşık 5 sn süreli (1-30 sn), saatte 16-20 deşarj olacak şekilde DDD larını gösterirler (88, 90). Bu dönemde artık diken-dalga deşarjlarının frekansı 7-10 Hz civarındadır (Şekil 30-31) (89). Bu insandakinden (genellikle 3 Hz) oldukça yüksek bir frekansıdır. İnsanda absans epilepsisinde olduğu gibi bu diken-dalga deşarjları boyunca hafif davranışsal farklılıklar görülür. Bu nöbetlerde fasiyal myoklonik jerkler, bıyıklarda titremeler, solunumda hızlanma, başta sallanma ve sıklıkla gözde oynamalar izlenir. Mahmurlaşma, hafif yavaş-dalga uykusu ve REM uykusu gibi uyku evreleri deşarjların en sık görüldüğü evrelerdir. %80'inden fazlasında, diken-dalga deşarjları hayvan hareketsiz ve pasif uyanıklılık boyunca veya hafif yavaş-dalga uykusunda iken görülürler (89).



Şekil 30. Sekiz aylık WAG/Rij sıçanda EEG örneği. Yaklaşık dört saniye süreli 9-10 Hz diken dalga deşarj kompleksi



Şekil 31. Sekiz aylık bir WAG/Rij sıçanda EEG örneği. Yaklaşık 9 sn süreli 9-10 Hz diken dalga deşarj kompleksi



Şekil 32. İki aylık WAG/Rij sıçanda EEG örneği. Yaklaşık bir saniye süreli, 5-6 Hz, daha düşük amplitüdü ve daha az keskin morfolojiye sahip deşarjlar

Kortiko-talamo-kortikal ağlar içerisinde doğan diken ve dalga deşarjları, absans epilepsinin elektroensefalografik biyo-belirtecidir. Sysoeva ve ark'ları DDD'lerin başlangıcının, devam etmesinin ve sonlanmasının mekanizmalarını çözümlenmek amacı ile neokorteks ve çeşitli fonksiyonel olarak farklı talamik çekirdeklerin arasındaki karşılıklı ilişkilerin yönlülüğünün ve dinamiklerinin analizlerini kullanarak bir çalışma yapmışlardır (91). Metodlarında, 16 erkek WAG/Rij sıçanın lokal-alan potansiyel kayıtlamalarını, somatosensoriyal korteksin 4 ve 6. tabakalarına, rostral ve kaudal retiküler talamik çekirdeklere (rRTN ve cRTN), ventral postero medial (VPM), anterior (ATN) ve posterior (PO) talamik çekirdeklere yerleştirdikleri elektrodlarla sağlamışlardır. DDK'nın başlangıcından önceki, sonraki, DDK'nın bitiminden önceki ve sonraki 3 sn'lik epoklar, yeni geliştirilmiş olan zaman-varyant adaptasyonlu nonlinear Granger Causality (time-variant adapted nonlinear Granger causality) ile analiz edilmiş. Sonuçta nöbetten 2 sn kadar önce kortiko-kortikal çiftler arasında DDK başlangıcına doğru olan eşleşmede kademeli bir artış olduğu gözlenmiş. Bu çalışmadaki önemli çıkarımlar olarak, 1. preiktal iki sn içerisinde, DDD'lere doğru eşleşmede (bağlanmada = coupling) kademeli bir artış olması, 2. nöbet başlangıcının 1 sn'den daha uzun süreli bir bağlanma (eşleşme) (coupling) azalması ile karakterize olması, sonuncu olarak da 3. DDK'ların sonuna doğru, çok çok daha fazla kanal çiftleşmeleri, eşleşmelerinde bir artış olması öne sürülmüştür. Korteks, talamus ve kaudal retiküler çekirdek (cRTN) arasında ve intratalamik bağlantılar bir kez ossilasyona başladılar mı bağlantı gücü azalmakla birlikte, korteksin cRTN üzerine etkisinin devam ettiği ifade edilmektedir (91).

4.2.6. WAG/Rij'ler İçin Kontrol Olarak Wistarlar

Sıklıkla hayvan modelleri bir *wild* tipi veya bir diğer inbred kontrol soyu veya özel bir "line" ile karşılaştırılır. Kontrol soylarına göre epilepsiye ek olarak ağrı eşiğinde normalden sapma olup olmadığı bu şekilde doğru saptanabilir. Uygun kontrol soyunu kullanmak çok önemlidir. Bu nedenle WAG/Rij sıçanların inbreed edilerek üretildikleri aynı ata soyu olan Wistar Albino sıçanları kontrol olarak seçmeyi planladık. İdeal olan, kontrollerin WAG/Rij sıçanlara benzer genetik zemini olup absans epilepsi semptomları olmayan WAG/Rij sıçan kolonisi olmasıdır. Ancak, diken-dalga deşarjı olmayan WAG/Rij yoktur. Bu sebeplerle çalışmada sadece absans epilepsisi olan WAG/Rij sıçanlar ve herhangi bir nöbet bozukluğu olmayan Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Bir diğer deyişle, çalışmada kullanılan non-epileptik kontroller selektif olarak kardeş çiftleştirilmesi yapılarak elde edilmemiş (bredlenmeyip) ancak fenotip olarak nöbetsiz olan sıçanlardır.

4.2.7. Epilepside Ağrıya Duyarlılık

Epilepside ağrı, literatür ve temel kitaplara gözönüne alındığında, bilgilerin sıklıkla migren epilepsi ilişkisi, epilepsi hastalarında preiktal ve postiktal baş ağrıları, nadir olsa da bir iktal bulgu olarak (iktal ağrı) ağrı konuları kapsamında irdelendiği görülmektedir. Epilepsili kişilerin ağrıya duyarlılığının ne kapsamda olduğu konusunda bilimsel bir araştırma olmadığı görülmektedir.

Çalışmada primer hedef interiktal dönemdeki ağrıya duyarlılık ölçümü olmuştur. İdyopatik epilepsili kemirgen modellerinin özelliklerine bakıldığında, interiktal dönemdeki cevapların oldukça normal olduğu görülmektedir (4). İktal dönem, birçok elektro-nörofizyopatolojik süreçlerin yanısıra, sistemik patolojik süreçlerin de işin içine karıştığı bir tablo olduğundan, bu dönemde ağrı eşiğini ölçmenin aydınlatıcı bilgilere ulaşmada yardımcı olamayacağını düşündürmüştür. Oysa, interiktal dönemde ölçülen ağrı yanıtlarında farklılık gözlenirse, bu farklılığın nöbetin direk etkisinden bağımsız, bireyi epileptojen kılan mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Çünkü, epileptogenez mekanizmaları göz önüne alınırsa hiper eksitabil ya da aşırı uyarılma potansiyeline sahip bir beyin söz konusudur. Epilepsiye sahip beyinin interiktal dönemde bilmediğimiz mekanizmalarla- belki de nörotransmitter veya iyon kanalları düzeyinde- her an uyarılmaya hazır, normalden farklı bir süreç içinde olması beklenen bir durumdur.

İşte tam da bu noktada, bu çalışma ile interiktal dönemde de var olabilecek olası patolojik sürecin varlığına ışık tutulması planlanmıştır.

Eğer jeneralize epilepsi olduğunu bildiğimiz (jeneralize santral hipereksitabiliteli) hayvanlarda kontrollerine oranla fizyolojik ağrı algılanmasında farklılıklar saptanırsa, interiktal dönemde sakin gözüken kortiko-talamik ağda aslında canlının bazı fizyolojik yanıtlarının normalden sapmasına yol açan bir değişimin de olduğu öne sürülebilecektir.



5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak planlanmış ve aynı Anabilim dalı laboratuvarlarında yürütülmüştür.

Tüm deneysel işlemler için, Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alınmış (Etik Kurul Dosya no 2013/37; Tarih 11.06.2013; Toplantı no: 2013/10; Karar no: 5) ve etik kurul ilkelerine uygun olarak deneyler gerçekleştirilmiştir. Tüm protokollerde bilinçli (anestezi altında olmayan) deney hayvanlarında deneysel ağrı araştırmaları için etik standartlar kılavuzu dikkate alınmıştır (92, 93).

5.1. Deney Hayvanları

Dokuz adet dişi, 6 adet erkek WAG/Rij sıçan Charles River Laboratuvarı'ndan (Laboratories, Research Models an Services, Germany GmbH) temin edilmiştir. Çalışmaya yetecek sayıda çoğaltılmıştır. Kontrol grubunu oluşturan epilepsisi olmayan Wistar sıçanlar KTÜ Cerrahi Uygulama Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Hayvanların laboratuvara adaptasyonu ve üretimleri sonucunda bağımsız ve bağımlı olmak üzere 2 grup oluşturulmuştur.

Bağımsız gruptaki sıçanlara sadece 8 aylıkken, bağımlı gruptakilere ise 2 aylık ve 8 aylık olduklarında olmak üzere 2 şer kez ağrı eşiği ölçümleri uygulanmıştır. Bağımlı ve bağımsız gruplarda postoperative dönemde komplikasyonlar ve/veya uzun dönem takipteki sorunlar nedeniyle hayvan kaybı durumunda yeni hayvanlar eklenerek "n" sayısına ulaşılmıştır.

Tüm gruplarda deney ve kontrol hayvanlarına aynı şartlar paylaştırılmıştır (nakil, aynı büyüklükte kafes, barınma vb). Cerrahi öncesi her kafeste 4-5 sıçan olacak şekilde, hayvanların buldukları ortamın sıcaklığı 22-25 °C arasında sabit olacak şekilde 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda tutulmuşlardır. Beslenmeleri standart pelet halindeki sıçan yemleri ve musluk suyuyla sağlanmıştır.

Kontroller ve deney hayvanlarına ardışık olarak olacak şekilde cerrahi öncesi ağrı eşiği, cerrahi (elektrod yerleştirme), EEG kaydı ve cerrahi sonrası ağrı eşiği ölçüm işlemleri yaklaşık 20-30 günlük süreçlerde gerçekleştirilmiştir.

Tüm sıçanlar cerrahiye kadar 4-5 hayvan bir kafeste, cerrahiden sonra her kafeste tek hayvan olacak şekilde barındırılmışlardır. Deneyler öncesi tüm hayvanlar her kabinde 2 şer hayvan olmak üzere 1 hafta plantar test cihazında tutulmuşlar, cerrahi sonrası ise AE bakılmadan önce en az 20 dk her kabinde bir hayvan olacak şekilde plantar test cihazına adaptasyonları sağlanmıştır. Hayvanlar tüm deneyler boyunca aynı odada barındırılmışlardır. Cerrahi öncesi ve sonrası olmak üzere tüm sıçanların ağırlıkları ölçülmüş ve kayıtlanmışlardır. Cerrahi sonrası hayvanların ağrı eşiği ölçümleri için en az 8 en uzun 12 gün iyileşmeleri beklenilmiştir ve ondan sonra ölçümler alınmıştır [postoperatif (postop) olarak isimlendirilecektir].

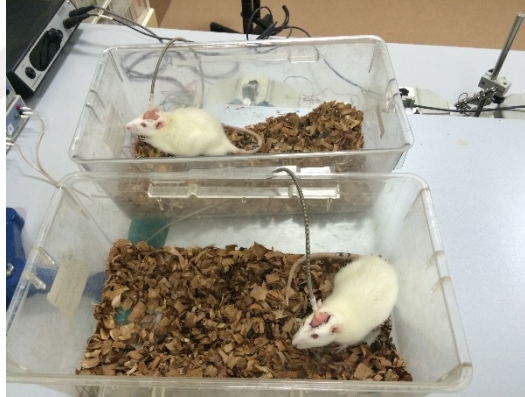
Tüm sıçanlara cerrahinin etkisini görmek amaçlı operasyondan önce de [preoperatif (preop) olarak isimlendirilecektir] ağrı eşiği bakılmış değerler tablolar ve grafikler halinde verilmiştir. Epilepsili sıçanlarda preoperatif bakılan ağrı eşiği değerleri “iktal-interiktal tanımlanamayan evre (İİTE)” başlığı altında verilmiştir. Cerrahi öncesi ve sonrası AE ölçüm değerlerinin yorumlanması ancak epilepsisi olmayan kontrol sıçanlarda (Wistar) ve henüz epilepsi gelişmemiş dönemlerinde bakılan epilepsili sıçanlar için bir yorumlama problemi oluşturması beklenmezken, 8 aylık epilepsili sıçanlar için beklenmiştir. Çünkü epilepsili sıçanlarda cerrahi öncesi (elektrod öncesi) bakılan değerlerin iktal ya da interiktal mi olduğunun bilinmesi olanaksızdır. Bu sebeple epilepsi gelişmiş sıçanlarda bu değerler üzerinden yapılan yorumların İAE ve İİAE ayrımı yapılamaksızın sağlanan AE değerler olduğu gerçeği göz önünde bulundurularak yorumlamalar yapılmıştır. Bu sebeple tartışma ve sonuçta İİAE değerleri için “duruma bağlı AE (DBAE)”, “iktal-interiktal tanımlanamayan evre” deki ağrı eşiği değerleri için ise “durumdan bağımsız AE (DBĞAE)” nitelendirilmesi yapılmıştır.

5.1.1. Bağımsız (BS) Gruplar

Bağımsız (BS) gruptaki hayvanlar 8 adet 8 aylık WAG/Rij (BSW) ve bu sıçanlarla aynı zaman diliminde (mevsimsel olarak) doğmuş ve büyütülmüş ve aynı zaman diliminde (mevsimsel olarak) ve aynı yaşta (8 aylık) ağrı eşik ölçümleri yapılmış epilepsisi olmayan Wistar cinsi 8 adet kontrol grubu sıçandan [Bağımsız Kontrol (BSK)] oluşmuştur. Ağrı eşiği bakıldığındaki ağırlıkları WAG/Rij’ler için ortalama 280 ± 28 (243-306), kontrollerde ise 321 ± 24 (286-360) gram olarak ölçüldü (Tablo 7).

5.1.2. Bağımlı (B) Gruplar

Bağımlı gruplarda deneylere, epilepsili hayvanlar için epilepsi nöbetleri gelişmeden önce 2 aylıklarken başlanmış, aynı yaşlardaki kontrol hayvanlarında da aynı dönemde ağrı eşiği ölçümleri yapılmıştır. Bu hayvanlar yaklaşık 6 ay takip edilerek epilepsi geliştikten sonra da 8 aylıklarken deneyler tekrarlanmıştır. Aynı şekilde kontrol grubundaki sıçanlar da 6 ay süresince, epilepsili hayvanlarla aynı ortamlarda ve aynı şartlarda yetiştirilerek 8 aylık olduklarında, aynı zamansal dilimde olacak şekilde ağrı eşiği ölçümleri yapılmıştır. Bağımlı gruplarda tüm hayvanlara 2 kez cerrahi yapılarak elektrodlar takılmış ve ağrı eşiği ölçümleri yapılmıştır. Tüm 2 aylık WAG/Rij'ler ağrı eşiği bakılmadan bir gün önce video-EEG monitörizasyonu ile test edilmiş ve absans nöbetlerinin tipik olarak henüz gelişmediklerinden emin olunması için, en az 24 saat kayıtları sürekli monitörize edilmiş, gerek semiyolojik olarak absans nöbet ve gerekse de elektroensefalografik olarak absans nöbet ile uyumlu iktal deşarjlarının olmadığı tespit edilmiştir (Resim 2).



Resim 2. İki aylık WAG/Rij sıçanlarda uzun süreli simultane Video-EEG kaydı

Bu deneyler için 17 adet erkek WAG/Rij cinsi genetik absans epilepsili (GAE) ve 12 adet epilepsili olmayan erkek Wistar cinsi kontrol sıçanlar ile deneylere başlanmıştır. Deneyler, epilepsi gelişimi öncesi 2 aylık iken 2-10 Şubat 2015 tarihleri ve epilepsi geliştikten sonra 8 aylık olduklarında 3-15 Ağustos 2015 tarihlerinde olmak üzere 2 ayrı dönemde yapılmıştır. Bu 6 aylık süre zarfında 17 adet WAG/Rij'dan 12 tanesi ve 12 adet Wistarın ise hepsi sağlıklı olarak 8. aya ulaşabilmiş, ancak 1 kontrol 8. aydaki cerrahi sonrası ex olması sebebi ile 11 kontrolle deneyler sonuçlandırılabilmiştir.

Sonuçta 8. ayda epilepsili 17 hayvandan 5 (% 30) tanesi ve epilepsisi olmayan 12 kontrolden 1 tanesi (% 8) çalışmayı tamamlayamamışlardır. Sekiz ay boyunca takip edilecekleri ve 2 kez cerrahi geçirecekleri için bağımlı gruptaki hayvan sayıları nispeten yüksek tutulmuş, nitekim hastalığa sahip hayvanlarda fire oranı tahmin edildiği üzere daha fazla olmuştur.

Bağımlı grup WAG/Rij sıçanlardan, 2 aylıkken takılmış olan kafatası elektrodları düşmeyen 11 sıçana anestezi uygulanarak, kafataslarındaki elektrodların çıkarılması cerrahisi 26 Mayıs 2015 tarihinde hayvanlar yaklaşık 5 aylıkken uygulanmıştır. Bağımlı kontrol grubunda ise şam grubu olmaları sebebi ile 2 aylıklarken WAG/Rij'lere uygulandığı gibi anestezi altında cerrahi ile kafataslarına aynı sayıda burn hol açılıp vida yerleştirme yapılmış, elektrod koyulmaksızın akriliklenmişlerdir. Bu yüzden, denek grubu için Mayıs 2015 de yapılan elektrod çıkarma işlemi bu gruba uygulanmamıştır. Bu kontrol grubu 8 aylık olduklarında (Ağustos 2015) 12 Wistar sıçandan 10'unda akrilikleri düşmediği için sadece anestezi verilip, saçlı deriye akriliklerin etrafına insizyon yapılmış, vidaları ile birlikte akrilikleri düşmüş olan diğer 2 hayvana anestezi sonrası cerrahi esnasında tekrardan vida takılıp yeniden akrilik uygulanmıştır. Tekrar akriliklenen bu 2 kontrolden bir tanesi postoperatif ex olması sebebi ile kontrol grubunda 12 hayvanla başlanıp 11 hayvanla deneyler tamamlanabilmiştir. Sonuçta kontrol grubuna da 2 ayrı dönemde denek grupları gibi anestezi verilip kafataslarına cerrahi işlem uygulaması yapılmıştır.

Sonuçta bağımlı gruplarda deneyler, 12 adet Wag/Rij cinsi genetik absans epilepsili (GAE) sıçana ağrı eşiği ölçümleri henüz epilepsi gelişmemiş oldukları yaşlarda [2 aylık Bağımlı WAG/Rij (BW₂)] ve epilepsi geliştikten sonra [8 aylık Bağımlı WAG/Rij (BW₈)] olmak üzere iki ayrı dönemde yapılmıştır. Aynı şekilde deneklere kontrol olan epilepsisiz 11 adet Wistar cinsi sıçanlara da 2 aylık ve 8 aylıklarken [İki aylık Bağımlı Kontrol (BK₂) ve 8 aylık Bağımlı Kontrol (BK₈)] deneklerle eş zamanlı olmak üzere (aynı tarihlerde en uzun 2 gün ara vermek koşulu ile ki deney koşulları ancak bu şekilde olanaklı olabilmektedir) ağrı eşiği ölçümü yapılmıştır.

Bağımlı grup WAG/Rij (BW) ve kontrol (BK) hayvanlarının ağrı eşiği ölçümleri yapıldığı esnasındaki kiloları 2 aylık (BW₂/ BK₂) iken sırası ile ortalama 145±20 ve 156±12 gram ve 8 aylıkken (BW₈/BK₈) 302±27 ve 362±30 gram olarak ölçüldü (Tablo 7-8). Tablo 8'de görüldüğü üzere, 2 aylık iken epilepsili sıçanlarla aynı yaştaki kontrol

sıçanlar arasında anlamlı kilo farkı yokken, 8 aylık olduklarında epilepsili sıçanlar kontrollerine oranla anlamlı olacak düzeyde daha az kilolu bulundular.

Tablo 7. Bağımsız gruplarda epilepsililerin (Bağımsız WAG/Rij) ve epilepsisiz kontrollerin ağırlık eşliği bakıldığındaki ağırlıkları

	BSW ₈ (n=8)	BSK ₈ (n=8)	P
	Min-Mak	Min-Mak	
	Ort ±SS	Ort ±SS	
Ağırlık (gram)	243-306/ 280±28	286-360/ 321±24	0.008**

BSW₈:8 aylık Bağımsız Wag/Rij; BSK₈: 8 aylık Bağımsız Kontrol;

Tablo 8. Bağımlı gruplarda denek (Bağımlı WAG/Rij) ve kontrollerin ağırlık eşliği bakıldığında ağırlıkları

	BW ₂ (n=12)	BK ₂ (n=11)	BW ₈ (n=12)	BK ₈ (n=11)	P
	Min-Mak (Ort ±SS)	Min-Mak (Ort ±SS)	Min-Mak (Ort ±SS)	Min-Mak (Ort ±SS)	
Ağırlık (gram)	116-182 145±20*	137-180 (156±12)*	260-344 (302±27)**	303-408 (362±30)**	0,13* 0.001**

BW2: 2 aylık Bağımlı WAG/Rij; **BK2:** 2 aylık Bağımlı Kontrol; **BW8:**8 aylık Bağımlı Wag/Rij; **BK8:** 8 aylık Bağımlı Kontrol; **ort±s:** ortalama±standart sapma. *, **: denek ve kontrollerin ağırlık karşılaştırmalarının p değerleri.

5.2. Cerrahi, EEG Kaydı, Ağrı Duyarlılığı Ölçümü Teknikleri

5.2.1. Cerrahi İşlem ve EEG Elektrodlarının İmplantasyonu

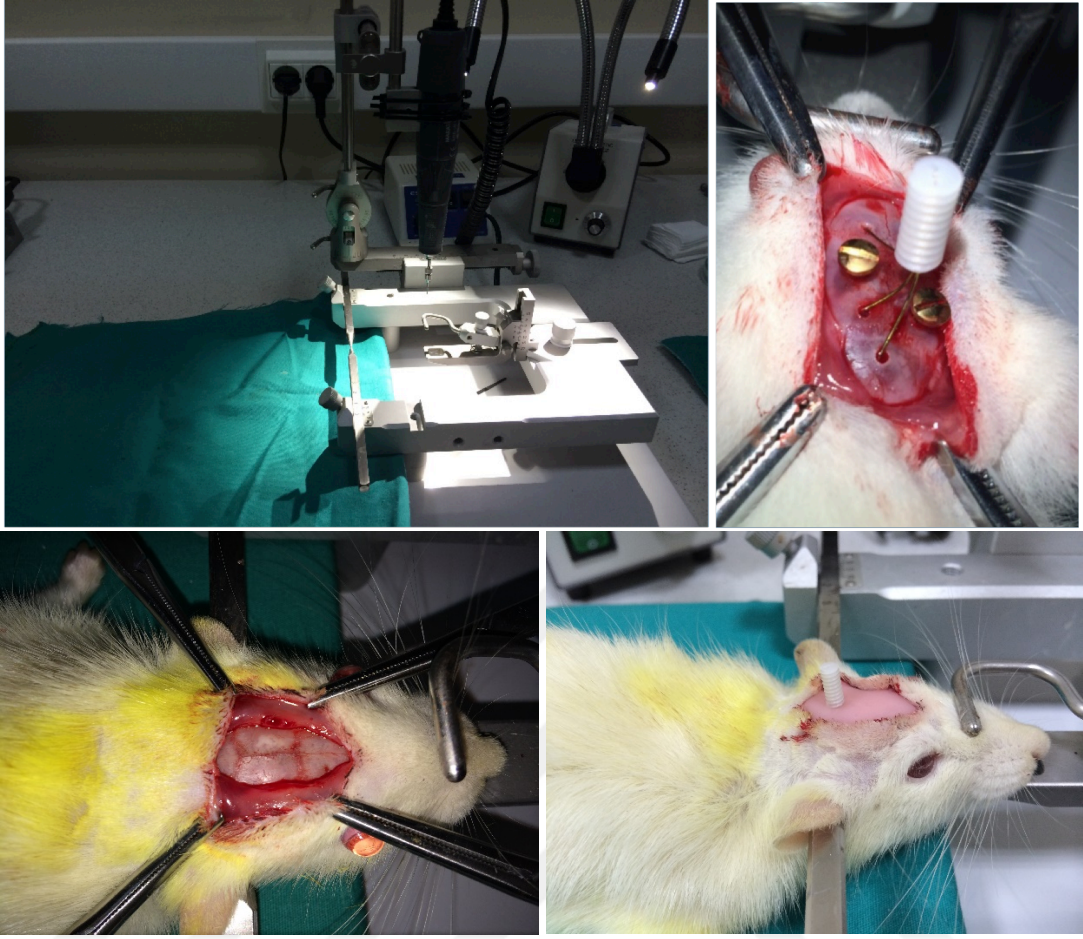
Cerrahi işlemden yaklaşık 12 saat önce aç bırakılan WAG/Rij sıçanlar, ketamin hidroklorür (90 mg/kg) / ksilazin hidroklorür (10 mg/kg) kombinasyonunun intraperitoneal enjeksiyonu ile anesteziye alındı. Genel anestezi sağlandıktan sonra sıçanın kafası stereotaksik cihaza sabitlendi (Stoelting Instruments, Wood Dale, IL, USA). Hayvanın kafa derisi bistüri ile rostro-kaudal ekseninde orta hattın yaklaşık 3 cm insize edilerek gerekli ekartasyon sağlandı. Bir mikromotor (Marathon multi 600, Saeyang Microtech) yardımı ile

Bregma görünür hale getirildikten sonra, 2 adet paslanmaz çelik vida EEG elektrotunu ve akriliği kafatasına sabitlemek için, iki hemisfer üzerine birer tane olacak ve kortekse bası yapmayacak şekilde epidural olarak yerleştirildi. EEG elektrotunu (Plastic One Products Company, MS333/2A, ABD) yerleştirmek için kranium üzerinde aşağıda belirtilen koordinatlara mikromotor yardımı ile delikler açıldı. Tripolar EEG elektrotunun uçları bu alanlara epidural olarak yerleştirildikten sonra akrilik ile elektrot kranium üzerine sabitlendi.

İki aylık WAG/Rij sıçanlarda elektrotların sol hemisfer için yerleşim koordinatları şu şekilde belirlendi: Aktif elektrotlardan bir tanesi sol frontal korteks üzerine (AP +2.0 mm; L +2.0 mm), ikinci aktif elektrot sol paryetal korteks üzerine (AP -6.0 mm; L +3.0 mm), referans elektrot ise Lamda'nın 2 mm posteriyoruna, serebellum üzerinde orta hatta yerleştirildi (94).

Altı ayını tamamlamış WAG/Rij sıçanlarda elektrotların sol hemisfer için yerleşim koordinatları şu şekilde belirlendi: Aktif elektrotlardan bir tanesi sol frontal korteks üzerine (AP + 2.0 mm; L +3.5 mm), ikinci aktif elektrot sol paryetal korteks üzerine (AP -6.0 mm; L + 4.0 mm), referans elektrot ise Lamda'nın 2 mm posteriyoruna serebellum üzerinde orta hatta yerleştirildi (Paxinos ve Watson, 1998) (Resim 3).

Elektrotlar akrilik ile sabitlendikten sonra insizyon bölgeleri % 10 iyot çözeltisi ile temizlendi ve hayvanlar ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi. EEG kaydı öncesinde hayvanların en az 8 gün boyunca iyileşmeleri beklendi.

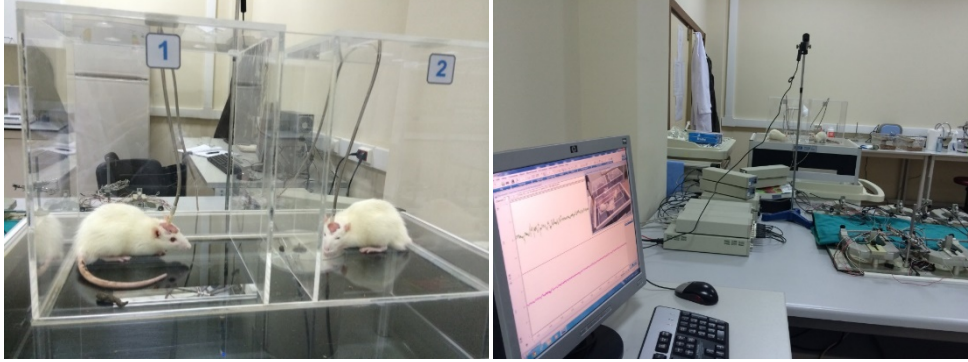


Resim 3. Elektrod yerleştirme

5.2.2. Elektrofizyolojik Kayıt ve Senkronize Video-EEG Monitörizasyon İşlemi

EEG kaydı 16 kanallı elektrofizyolojik veri kazanım ünitesi (PowerLab 16/35, AD Instruments, Sidney, Avustralya) kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir hayvan tek bir gözlem kafesinde olacak şekilde, hayvanlar pleksiglas gözlem kafesine yerleştirildikten sonra sabit EEG elektroduna EEG kablosu bağlanarak hayvanların ortam ve kablolarla alışmaları beklendi. Habitüasyon sonrasında WAG/Rij sıçan serbest hareket ederken EEG kablosunun bağlandığı preamplifikatör (ML136 Animal Bio Amp, AD Instruments, Sydney, Australia) yardımıyla güçlendirilen EEG sinyalleri PowerLab veri kazanım ünitesine aktararak dijital hale getirildi, anlık olarak monitörize edildi ve analiz için veriler otomatik olarak kaydedildi. EEG sinyalleri donanımsal ve yazılımsal filtreler yardımı ile 0.1-100 Hz aralığında ve 1024 Hz örnekleme hızında kaydedildi. Sıçanların EEG kayıtları için PowerLab 16/35 veri kazanım ünitesi ile birlikte çalışan LabChart Pro v7.3.7 (AD Instruments, Sydney, Australia) yazılımı kullanıldı.

Bu yazılımın video-EEG monitorizasyon özelliği kullanılarak, bilgisayara bağlı yüksek çözünürlüklü kamera ile alınan video görüntüsünün EEG ile senkronizasyonu sağlandı (Resim 4).



Resim 4. Senkronize Video-EEG

5.2.3. In Vivo Termal Plantar Analjezimetre ile Ağrı Eşiğinin Belirlenmesi (Davranışsal Ağrı Testi)

Termal plantar analjezimetre testi, deney hayvanlarında ağrı eşiğini belirlemede geçerli ve hassas bir yöntemdir (95).

Termal Plantar Analjezimetre cihazı yanları plastik saydam bariyerlerle hayvanların dışarı çıkmasını engellenecek şekilde kapatılmış, hayvanın arka ayak pençelerinin plantar yüzeylerinin ortasına odaklanmak üzere ayarlanabilecek hareketli infrared ışık demeti şeklinde aşağıdan radyan ısı uygulanabilen ve fareler pençelerini çektikleri anda ısı uygulamasını otomatik olarak sonlandıran ve böylece deney hayvanının ısı uyarımına vermiş olduğu cevabın latensi ölçülerek ağrı eşiğinin tespitine yönelik bir termal akut ağrı modelidir (95). Çalışmada sıçanlar için uygun büyüklükteki Termal Plantar Analjezimetre (PWAM0903 Plantar Test, MAY, Commat Ltd, Ankara) kullanılmıştır (Resim 5).

Deneylerden önce hem epilepsili sıçanlar hem de kontrol sıçanlar 1 hafta süreyle Termal Plantar Analjezi metre cihazına bırakılarak, bütün hayvanların deney şartlarına alışmaları sağlanmıştır. Deney günü sıçanlar Termal Plantar Analjezimetre cihazına tek olarak yerleştirilip EEG kablosu aracılığı ile serbest hareket etmelerine olanak verilecek şekilde, deneye başlamadan en az 20 dk önceden elektrod takılı olarak ortama alışmaları sağlanmıştır. Radyan ısı kaynağı farelerin pençelerini yaklaşık 5-6 sn sonra çekecekleri şiddete ayarlanıp Power %50 olarak ve doku zedelenmesini önlemek için cut-off süresi 20 sn olarak belirlenmiştir.

Sıçanların radyan ısı uygulamasına cevaben ekstremitelerini hızla çekmeleri veya yalama gibi ağırlı davranışlarına kadar geçen süre saniye cinsinden cihaz tarafından otomatik olarak kayıt edilmiştir.



Resim 5. Termal plantar analjezimetre

Bütün antinosiseptif testler 08:30 ve 19:00 saatleri arasında, gerçekleştirilmiştir. Uygulamadan 15 dk önce beslenmişlerdir. Testin uygulanması esnasında ortamın sessizliğine özen gösterilerek ve hayvan 20 sn içerisinde cevap vermediği takdirde doku hasarını önlemek amacıyla, ısı uygulaması sonlandırılacak ve bu hayvanlar çalışmaya dahil edilmeyecek şekilde protokol kabul edilmiş, ancak tüm hayvanlar 20 sn içerisinde yanıt vermişlerdir.

Her hayvan için ağrı eşiği değerlerinin belirlenmesi metodu

Her hayvan plantar analjezimetre cihazına alınıp adaptasyon süresi için beklenildikten sonra sırası ile sağ, sol, sağ ve sol arka ayak olacak şekilde her patiden 2 şer kez olmak üzere ölçümler yapıldı. Habitüasyonu önlemek için her ölçümden sonra en az 15 dk beklenerek diğer ölçüme geçildi ve aynı ayağa arka arkaya bakılmayarak sağ ve sol şeklinde bir sıralamaya uyuldu. Her hayvan için kabul edilen ağrı eşiği değeri, 4 kez alınan ağrı eşiği ölçüm değerinin ortalaması hesaplanarak belirlendi.

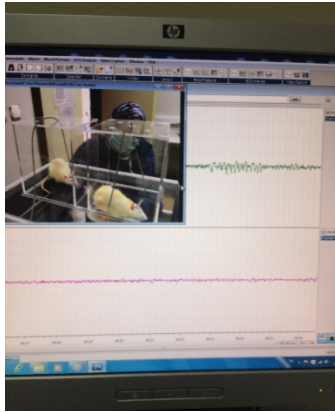
5.2.4. EEG: İnteriktal ve İktal Evrenin Saptanması

Öncelikle laboratuvarımız standartlarını belirlemek amacı ile WAR/Rij cinsi genetik absans epilepsili sıçanlar için kabul edilmiş standart EEG bulguları, bizim laboratuvarımızda geliştirilen WAG/Rij lar için de benzer olduğu, 24 saatlik 6 sıçandan alınan uzun süreli kayıtlarda tespit edildiler. Buna göre, 7-11 Hz diken dalga deşarj kompleksleri ile karakterize iktal EEG bulguları tespit edildi. Bu deşarj kompleksleri ortalama 5 sn (1- 30 sn) süreli (yaklaşık 1-5 dk da bir tekrarlayarak) yaklaşık saatte 16-20

kez ortaya çıktıkları tespit edildi. Ortaya çıkış sıklıkları sakin durdukları ve/veya mahmurlaşma dönemlerde artış göstermiştir. Deşarj komplekslerine iktal nöbet semiyolojisinin (bıyıklarda titreme vb) zaman zaman eşlik ettiği ve zaman zamanda eşlik etmediği gözlenmiştir (Genetik Absans epilepsili hayvanlardaki genel standartlarla benzer şekilde). Bu sebeple nöbetsiz evre (interiktal evre) diken-dalga deşarj komplekslerinin (DDK) izlenmediği dönemler olarak değerlendirilip, uyarın bu dönemlerde verilmiştir.

5.2.4.1. İnteriktal Ağrı Eşiği Testinin Başlatılıp Sonlandırılması

Önce WAG/Rij sıçanlar ve sonra kontrol Wistarlar plantar test cihazına alınarak interiktal ağrı eşiği (İİAE) test edilmiştir. AE ölçümleri iki araştırmacı (Dr. Sibel Velioglu ve Uzman Biyolog Öznur Gedikli) ile gerçekleştirilmiştir. Uyarılar, EEG’de Diken-dalga deşarjlarının (DDD) gözlenmediği interiktalde evrede verilmiştir. DDD’ler EEG de deneyimli uzman nörofizyolog olan araştırmacı tarafından vizüel olarak değerlendirilmek süreti ile tespit edilmiştir. Bir araştırmacı Plantar test cihazının başında uyarın verme ve takiben AE süresini belirleme işlemini yaparken, o esnada diğer araştırmacı sıçanların EEG dalgalarının senkronize video-EEG ile kayıtlanması, interiktal ve iktal evrenin saptanıp AE nin verilme anının belirlenmesi işlemini gerçekleştirmiştir (Resim 6).



Resim 6. İnteriktal ve iktal evrelerin tespiti esnasından birer örnek

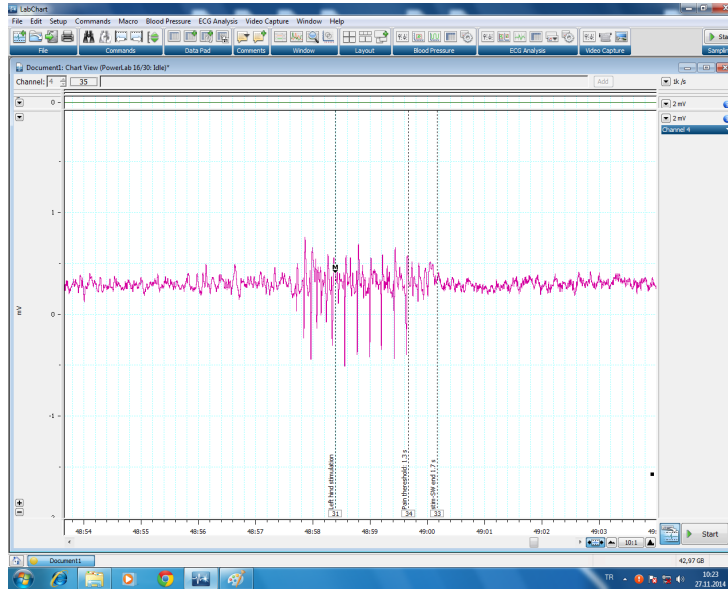
5.2.4.2. İktal Ağrı Eşiği Testinin Başlatılıp Sonlandırılması

Bu çalışmanın hedefi olan interiktal ağrı eşiği ölçümü (AEÖ) yanısıra, epilepsili sıçanlara ayrı bir günde de aynı hayvanlara iktal ağrı eşiği de bakılmıştı (Resim 7). İktal dönemin tespiti ve esnada ağrı eşiği bakılması şu şekilde gerçekleştirilmiştir: EEG trasesinde iktal deşarjın başlangıcının gözlenmesi ile uyarın başlatılmıştır. İktal deşarjın

başlangıcı, ritmik diken-dalga aktivitesi ile takip edilen, zemin aktivitesinin amplitüdünden en az 2 kat daha yüksek amplitüdü ilk diken veya keskin-dalga ortaya çıkışı olarak kabul edilmiştir.

İktal DDK inin başlaması ile uyarının verilmesi arasında geçen süre 0,3-1 sn sürmüştür. Ritmik diken dalga aktivitesi ile takip edilen ilk diken dalga veya keskin-dalga gözlenmesini takiben, deşarjının iktal olmama olasılığı göz önünde bulundurularak eğer ddk süresi 0,5 sn ve daha kısa süreli ise verilen uyarın geçersiz kabul edilmiştir (0,5 sn'den kısa süreli DDK lerinin iktal olmama olasılığı göz önüne alınarak). Deney daha uzun süreli DDK saptanmak üzere tekrarlanmıştır. Habitüasyonu engellemek için geçersiz kabul edilen son uyarıdan sonra en az 15 dk beklenmiştir.

Cerrahi uygulamanın hayvan davranışlarında oluşturabilecek olası farklılıktan doğabilecek hataların düzeltilmesi amacı ile deneklerde ve kontrollerde hem cerrahi öncesi hem de cerrahi sonrası AEÖ testleri yapılmış, birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Ancak, epilepsili sıçanlarda cerrahi öncesi alınan kayıtların olası hata oranlarının yüksek olacağı göz önünde bulundurulduğunda (interiktal mi yoksa iktal mi?), epilepsili hayvanların cerrahi öncesi ve sonrası AE değerlerinin karşılaştırılmaları bu çalışmanın bias oluşturacak sonuçlarından biri olarak kabul edilmiştir.



Resim 7. İktal ağırı eşiği kayıtlamasından bir EEG trasesi örneği. İktal ağırı eşiği ölçümü esasından latansın diken-dalga deşarj kompleksinin süresinden kısa olduğu saptanan bir WAG/Rij sıçandan örnek

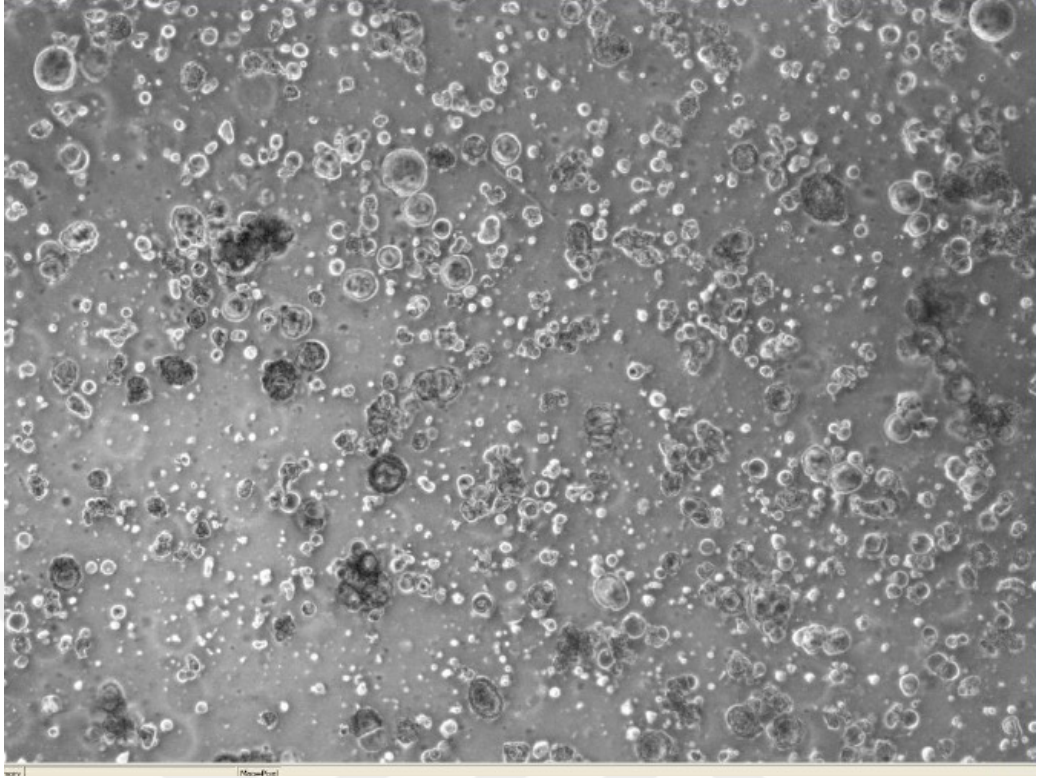
5.3. Dorsal Kök Gangliyonu (DKG) Hücre Kültürü Protokolü

Bu proje çalışmasında kullanılan sıçan DKG sinir hücrelerinin primer kültürü daha önce ayrıntılı olarak yayınlanmış protokole göre hazırlandı (96, 97). Bu amaçla, Wistar ve WAG/Rij sıçanlar dekapite edildi ve ardından uygun bir makasla vertebral kolon ayrıldı, kaudal uçtan başlayarak boyuna kadar spinal kolonun içi yaylı küçük bir makasla açıldı. Dorsal kök gangliyonları, diseke edilerek, enzimatik ve mekanik yöntemlerle izole edilerek tek hücrelere ayrıştırıldı. Ayrıştırılan DKG'ları fosfat tamponlu salin (PBS) içerisinde iki kez yıkandı. Ardından, 13 dakika kollajenaz (1.25 mg/ml, kültür vasatında, Sigma), 6 dakika da tripsin (2.5 mg/ml, Sigma) ile enzimatik işleme tabi tutuldu. Ardından DNAz (Sigma) ilave edilerek ucu daraltılmış bir Pastör pipeti aracılığı ile mekanik ayrıştırmaya tabi tutuldu. Kaplı lameller (hücre dışı geliştirme matriksi, poli-d-lizin ve laminin ile kaplanmış 12 mm çapındaki cam lameller, BD BioCoat, ABD) üzerine ekilen hücre süspansiyonu 200 ng/ml sinir büyütme faktörü (NGF 2.5 S, Sigma) eklenerek, %5 CO₂ ve %95 O₂ karışımı içeren nemli bir inkübatörde inkübe edildi.

5.4. Hücre İçi Kalsiyum Görüntüleme ve Görüntü Analizleri

Hücrelerin fura-2AM ile yüklenmesi (flüoresan işaretleme)

İzole edilen ve lamellere ekilen hücreler, en az 4-6 saat inkübe edildikten ve lamel üzerine iyice yapışması sağlandıktan sonra kalsiyum görüntüleme deneylerinde kullanıldı. Hücrelerin aksonal ve dentritik uzantılar geliştirmesi flüoresan kalsiyum görüntüleme hesaplamalarını etkileyebileceği için görüntüleme deneylerinde genelde 1 günlük hücreler kullanıldı (Resim 8).



Resim 8. Sekiz aylık WAG Rij sıçanlardan izole edilen DKG hücrelerinin görünümü (Kültürde 3 Saat). CCD-kamera atışmanı aracılığı ile çekilen fotoğrafta sıçan DKG sinir hücrelerinin aydınlık alan görünümü

Hücreler fura-2-AM (5 μ M, Molecular Probes, İngiltere) ile oda sıcaklığında bir saat inkübe edilerek flüoresan boya yüklemesi yapıldı. Yüklemeyi takiben hücreler 20 dakika içerisinde NaCl-esaslı hücre dışı solüsyonu [135 mM NaCl, 5.9 mM KCl, 1.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 11.5 mM glikoz, 11.6 mM HEPES (ozmolarite 310 - 320 mOsm, sukroz)] ile en az üç kez daha yıkanarak, hücre dışındaki flüoresan boya uzaklaştırıldı ve fura-2'nin de-esterifikasyonu sağlandı ve kalsiyum görüntüleme deneyleri bu bileşimdeki kayıt solüsyonu kullanılarak gerçekleştirildi.

Flüoresan [Ca⁺²]_i Görüntüleme

Kalsiyum duyarlı flüoresan boya ile yüklenen hücreleri içeren lameller, mikroinkübasyon kayıt çemberine aktararak, mikroinkübasyon-perfüzyon sistemi aracılığıyla NaCl-esaslı hücre dışı solüsyonu ile kayıt çemberine ince silikon hortum ile bağlantılı, açma kapaması bilgisayar kontrollü, akım hızı yer çekimine göre ayarlanan ilaç uygulama/perfüzyon sistemi sürekli perfüze edildi ve floresan ataçmanlı AxioObercer ters mikroskop altında gerektiğinde göz ile değerlendirildi. Bütün deneyler oda sıcaklığında (\approx

22°C) gerçekleştirildi ve bütün deneysel işlemler hücrelerin flüoresan işaretleyici ile yüklenmesinden maksimum bir saat içerisinde gerçekleştirildi. Flüoresan boyanın ışığa maruz kalarak ağarmasını sınırlandırmak için optimum pozlama zamanı (exposure time) belirlendi ve bilgisayar kontrollü filtre sürücüsündeki perde (shutter) donanımı aracılığı ile görüntü alınmadığı zamanlarda flüoresan işaretlenmiş hücrelerin ışık maruziyeti önlendi.

Flüoresan görüntüleri, fura-2 floresanı, bir Xenon ışık kaynağından (VisiChrome High Speed Polychromoter System, Almanya) gönderilen UV ışınının hızlı bir otomatize filtre sürücüsüne yerleştirilen fura-2 filtre seti 340 ve 380 nm filtrelerden gönderilerek mikroskop optikleri (Zeiss, Almanya) aracılığı dual eksitasyon ve 510 nm'de emisyon gerçekleştirildi. Flüoresan görüntüleri yüksek hızlı soğutmalı dijital bir CCD kamera (Cool SNAP_{EZ}, Photometrics, Tucson, AZ) aracılığı ile veri kazanım-yazılım programı aracılığı ile bilgisayar hafızasına kayıt edildi.

5.5. İstatistiksel değerlendirme

Tüm gruplarda ağrı eşiği değerlerinin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov Z testi ile değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda AE değerleri Smirnov Z test ile normal dağılımaktaydı. Bağımlı gruplarda aynı hayvanın 2 aylık ve 8 aylık değerlerinin karşılaştırılmaları ve aynı hayvanın preoperatif ve postoperatif AE değerlerinin karşılaştırmaları için Paired-Samples T Test kullanıldı. Epilepsili sıçanların değerlerini kontrol sıçanların değerleri ile karşılaştırılmasında da student's test kullanıldı. Sonuçlar eğer $P < 0,05$ ise anlamlı kabul edildiler.

İktal ağrı eşiği bağımsız gruptaki 8 hayvandan 7 tanesine, bağımlı grubun ise tümüne (12 sıçan) bakılabildi. Bu durumda 19 hayvana ait iktal ve interiktal ağrı eşiği değerleri karşılaştırılırken normal dağılıma uyup uymadıkları bu 19 hayvanın değerleri üzerinden tekrar bakıldı ve normal dağılıma uydukları tespit edildikten sonra istatistiksel değerlendirmeye alındılar.

Tüm gruplarda epilepsili sıçanlar için preoperatif bakılan değerler, iktal veya interiktal dönem bilinmeden bakılan (İİTE) AE değerlerini, postoperatif bakılanlar ise interiktal AE değerlerini vermektedir.

6. BULGULAR

6.1. Elektrod Cerrahisinin Etkisinin Değerlendirilmesi

6.1.1. Bağımsız Gruplarda Elektrod Cerrahisinin AE Üzerine Etkisi

Bağımsız gruplarda (sadece 8 aylık iken olmak üzere bir kez cerrahi yapılan) cerrahi sonrası AE değerleri cerrahi öncesine göre epilepsili sıçanlarda anlamlı [sırası ile preoperatif, postoperatif ortalama: 4,1 ve 3,0 sn ($P=0,006$)], kontrol sıçanlarda ise anlamlı olmayacak düzeyde [sırası ile preoperatif ortalama: 4,9 ve 4,3 sn ($P=0,202$)] düşme göstermiştir (Tablo 9-10 ve Şekil 33). Bu sonuç, cerrahi uygulamanın bağımsız grupta sağlıklı hayvanlarda AE üzerine etki yapmazken, epilepsili sıçanlarda cerrahi öncesine göre AE değerlerini düşürdüğünü göstermiştir.

6.1.2. Bağımlı Gruplarda Elektrod Cerrahisinin AE Üzerine Etkisi

Bağımlı gruplarda (2 ve 8 aylık iken iki ayrı yaş döneminde olmak üzere iki kez cerrahi yapılan) preop ve postop AE değerleri Tablo 10 ve Şekil 34'de görülmektedir. Epilepsili ve kontrol sıçanlarda 2 aylıkken yapılan cerrahi uygulama AE değerleri üzerinde anlamlı değişikliğe neden olmazken [epilepsili sıçanlar için sırası ile preop ve postop ortalama AE değerleri: 3,1 ve 2,7 sn ($P=0,06$) ve kontrol sıçanlar: 3,0 ve 3,1 sn ($P=0,809$)], aynı sıçanlar 8 aylık olduklarında cerrahi uygulama hem epilepsili hem de sağlıklı sıçanlarda anlamlı düzeyde AE değerlerinde düşmeye yol açmıştır [Epilepsili sıçanlar için sırası ile preop ve postop ortalama AE değerleri: 3,9 ve 2,8 sn ($P=0,0001$) ve kontrol sıçanlar: 4,4 ve 3,9 sn ($P=0,004$)].

Tablo 9. Bağımsız gruplarda cerrahi öncesi ve sonrası ağrı eşiği değerleri

	BSW ₈ (n=8)		P	BSK ₈ (n=8)		P
	Ort ± SS (min- mak)			Ort ± SS (min-mak)		
	Pre-op **	Post-op İİ		Preo-op	Post-op	
Ağrı eşiği (sn)	4,1±0,6 (3,4-4,9)	3,0±0,7 (2,1-4,5)	0,006*	4,9±1,1 (2,7-5,9)	4.3±0,8 (3,1-5,5)	0,202

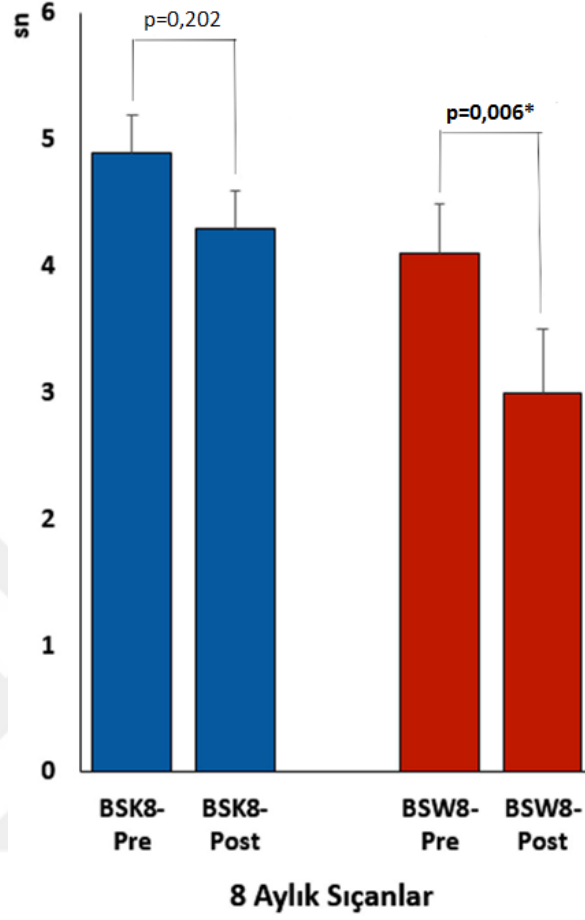
BSW₈: 8 aylık Bağımsız WAG/Rij; BSK₈: 8 aylık Bağımsız Kontrol ; **: tanımlanamayan evre; İİ: interiktal evre

Tablo 10. Bağımlı gruplarda cerrahi öncesi ve sonrası ağrı eşiği değerleri

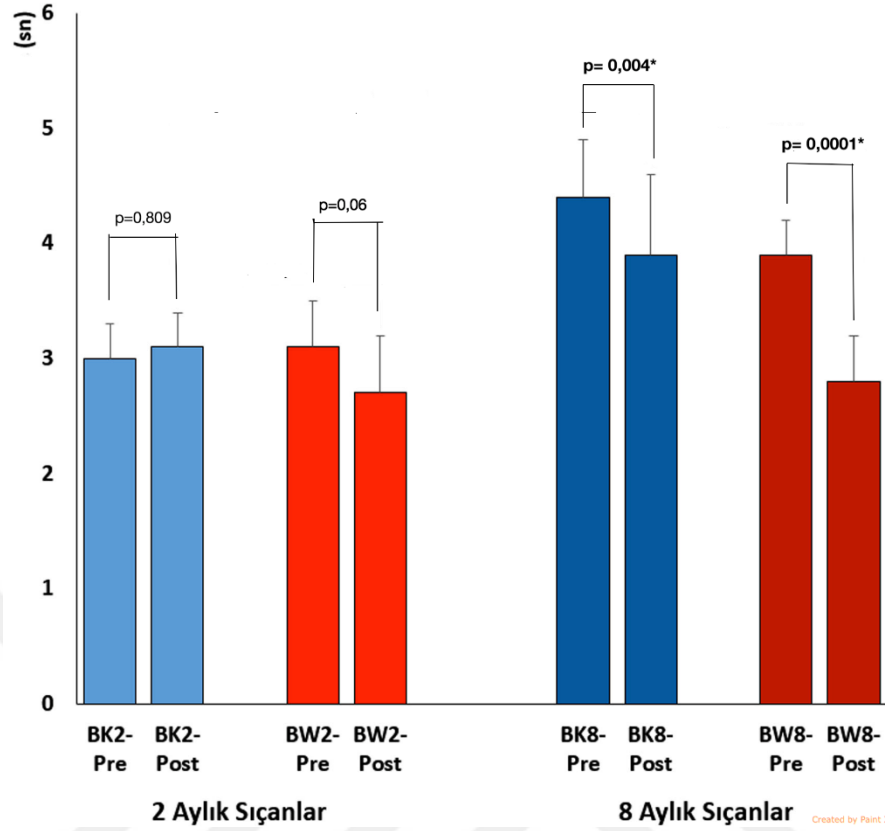
	BW ₂ (n=12)		BK ₂ (n=11)		BW ₈ (n=12)		BK ₈ (n=11)	
	Ort ± SS (min-mak) P=0,06		Ort ± SS (min-mak) P=0,809		Ort ± SS (min-mak) P=0,0001*		Ort ± sS (min-mak) P=0,004*	
	Pre-op	Post-op	Preo-op	Post-op	Pre-op **	Post-op İİ	Pre-op	Post-op
Ağrı eşiği (sn)	3,1±0,4 (2,4-3,6)	2.7±0,5 (2,1-3,6)	3.0±0,3 (2,7-3,6)	3,1±0,3 (2,4-3,5)	3,9±0,3 (3,4-4,3)	2,8±0,4 (2,3-3,4)	4,4±0,5 (3,6-5,5)	3,9±0,7 (2,9-5,6)

BW₂: 2 aylık Bağımlı WAG/Rij; BK₂: 2 aylık Bağımlı Kontrol; BW₈:8 aylık Bağımlı WAG/Rij; BK₈: 8 aylık Bağımlı Kontrol; *: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık; **: tanımlanamayan evre; İİ: interiktal evre

Bağımsız Gruplarda Ağrı Eşiği

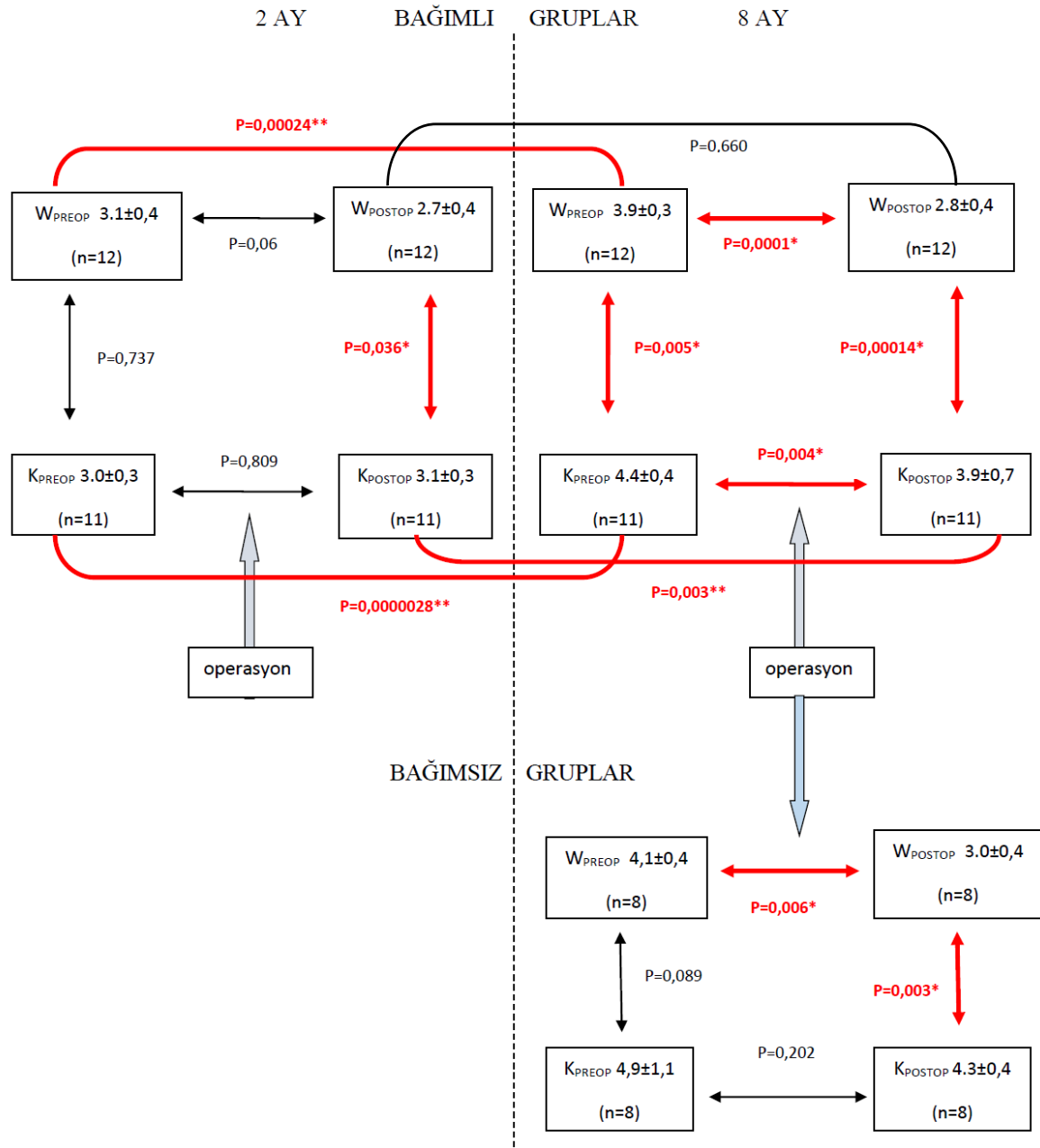


Şekil 33. Bağımsız gruplarda cerrahinin ağrı eşiği üzerine etkisi. BSK8: 8 aylık bağımsız kontrol; BSW8: 8 aylık bağımsız WAG/Rij; Pre: cerrahi öncesi; post: cerrahi sonrası



Şekil 34. Bağımlı gruplarda cerrahinin ağrı eşiğine etkisinin grafik olarak gösterimi. BK2: 2 aylık bağımlı kontrol; BW2: 2 aylık bağımlı WAG/Rij; BK8: 8 aylık bağımlı kontrol; BW8: 8 aylık bağımlı WAG/Rij; Pre: cerrahi öncesi; post: cerrahi sonrası; * anlamlı farklılık

Bu hayvanlar 8 aylık olduklarında yapılan ikinci cerrahi bu kez kontrol sıçanlarda da, bir kez cerrahi geçiren kontrol sıçanların aksine ağrı eşik değerlerinde anlamlı düzeyde düşmeye yol açmıştır (Tablo 10). Bir kez de olsa cerrahi geçirmek epilepsili sıçanlarda ağrı eşiğini düşürürken, sağlıklı sıçanlarda tek cerrahi uygulama ağrı eşiği üzerine etkili olmazken 2 kez cerrahi kontrollerde de anlamlı düzeyde AE değerlerinde düşmeye yol açmıştır. Ayrıca sonuçlar iki kez cerrahi geçiren epilepsili sıçanlarda ise ikinci cerrahi işlemin eşik değeri tek cerrahiye oranla çok daha fazla anlamlılık düzeyinde olmak üzere düşürdüğünü göstermiştir (Sırası ile tek ve ikinci kez cerrahi uygulamalardaki AE değer düşmesinin anlamlılık düzeyleri P=0,006 ve P= 0,0001) (Şekil 35).



Şekil 35. Tüm gruplarda ağrı eşiği sonuçlarının şematik özeti.

*: ağrı eşiğinde anlamlı düşme;

** : ağrı eşiğinde anlamlı yükselme;

W_{PREOP}: Wag/Rij preoperatif ağrı eşiği; W_{POSTOP}: WAG/Rij postoperatif ağrı eşiği; K_{PREOP}: Kontrol preoperatif ağrı eşiği; K_{POSTOP}: Kontrol postoperatif ağrı eşiği

6.2. Epilepsili Sıçanların AE'lerinin Kontrolleri ile Karşılaştırılması

6.2.1. Bağımsız Gruplarda AE

8 aylık epilepsili sıçanların ağrı eşiği değerlerinin kontrolleri ile preoperatif ve post operatif dönemlerde ayrı ayrı karşılaştırılmaları Tablo 11'de görülmektedir. 8 aylık epilepsili sıçanların interiktal (postop) ağrı eşik değerleri kontrollerine oranla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur [sırası ile 3,0 ve 4,5 sn (P=0,001)] (Şekil 35). Preoperatif (İİTE) dönemde ise ağrı eşiği kontrollerinden farklı olmadığı görülmüştür (sırası ile epilepsili sıçanlar ve kontroller için preoperatif ortalama: $4,1 \pm 0,4$ ve $4,9 \pm 1,1$ sn (P=0,089) .

Tablo 11. Bağımsız grup epilepsili ve kontrol sıçanların AE'lerinin karşılaştırılması

Pre-op AE (sn)		Post-op AE (sn)	
P= 0,089		P= 0,003*	
BSW ₈ (n=8)**	BSK ₈ (n=8)	BSW ₈ (n=8) ⁱⁱ	BSK ₈ (n=8)
Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
(min-mak)	(min-mak)	(min-mak)	(min-mak)
4,1±0,6	4,9±1,1	3,0±0,7	4,3±0,8
(3,4-4,9)	(2,7-5,9)	(2,1-4,5)	(3,1-5,5)

BSW₈: 8 aylık Bağımsız WAG/Rij; BSK₈: 8 aylık Bağımsız Kontrol; *: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık; **: tanımlanamayan evre; ⁱⁱ: interiktal evre

6.2.2. Bağımlı Gruplarda AE

Sıçanlar 2 aylıklarken bakılan AE değerleri, elektrod cerrahisi öncesinde kontrollerinden anlamlı düzeyde farklılık göstermezken (sırası ile epilepsi ve kontrollerde $3,1 \pm 0,4$ ve $3,0 \pm 0,3$ sn (P=0,737), cerrahi sonrası termal duyarlılık eşik değerlerinin anlamlı düzeyde kontrollerine oranla düşük olduğu gözlenmiştir (sırası ile epilepsi ve kontrollerde $2,7 \pm 0,4$ ve $3,1 \pm 0,3$ sn (P=0,036) (Tablo 11, Şekil 35). Epilepsi genetiğine sahip ancak henüz epilepsi başlamamış dönemdeki sıçanların cerrahi öncesi duyarlılıkları epilepsisi olmayanlarla benzer iken, geçirdikleri bir cerrahi onların sağlıklı kontrollerine oranla ağrıya karşı daha duyarlı hale geldiklerini göstermiştir.

8 aylık olduklarında ise hem cerrahi öncesi dönemdeki (İİTE) hem de sonrasındaki interiktal termal ağrı eşik değerlerinin kontrollerinden anlamlı düzeylerde düşük olduğu

gözlenmiştir (sırası ile $P= 0,005$, $P= 0,00014$) (Tablo 11, Şekil 35). Oysa 1 kez cerrahi geçiren aktif epilepsili (Bağımsız gruptaki) sıçanlarda ise preop termal ağrı eşikleri farklı değilken postop interiktal AE lerinin farklı derecede kontrollerden düşük olduğu bulunmuştur (Şekil 35). Bu farklılığın sebebinin bağımlı grup hayvanlarda yapılan iki kez elektrod takma cerrahisinin onları ağrıya karşı aşırı duyarlı hale getirmiş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Tablo 12. Bağımlı gruplarda 2 ve 8 aylık dönemlere göre ağrı eşiği karşılaştırılması

2 aylık WAG/Rij ve Kontrollerde				8 aylık WAG/Rij ve Kontrollerde			
Ağrı Eşiği				Ağrı Eşiği			
Ort ± SS (min-mak) sn				Ort ± SS (min-mak) sn			
Pre-operatif		Post-operatif		Pre-operatif		Post-operatif	
P=0,737		P=0,036*		P=0,005*		P=0,00014*	
BW ₂	BK ₂	BW ₂	BK ₂	BW ₈ **	BK ₈	BW ₈ İİ	BK ₈
(n=12)	(n=11)	(n=12)	(n=11)	(n=12)	(n=11)	(n=12)	(n=11)
3,1±0,4	3,0±0,3	2,7±0,5	3,1±0,3	3,9±0,3	4,4±0,5	2,8±0,4	3,9±0,7
(2,4-3,6)	(2,7-3,6)	(2,1-3,6)	(2,4-3,5)	(3,4-4,3)	(3,6-5,5)	(2,3-3,4)	(2,9-5,6)

BW₂: 2 aylık Bağımlı WAG/Rij; BK₂: 2 aylık Bağımlı Kontrol; BW₈: 8 aylık Bağımlı WAG/Rij; BK₈: 8 aylık Bağımlı Kontrol; *: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık;

** : tanımlanamayan evre; İİ: interiktal evre

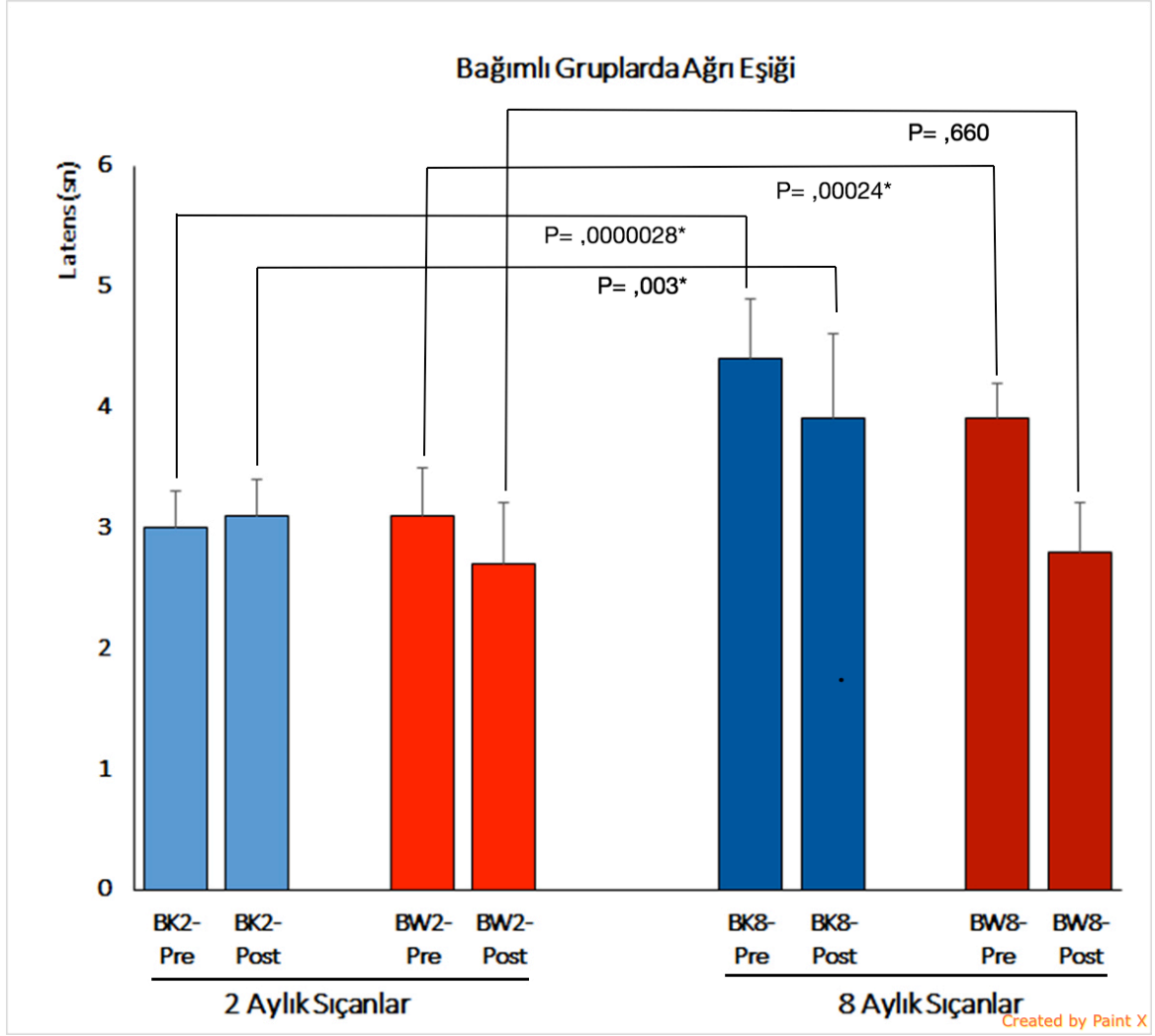
Tablo 13’de epilepsili sıçanların (WAG/Rij) ve kontrollerinin 2 aylıkken alınan AE değerlerinin aynı hayvanlar 8 aylıkken ölçülen AE değerleri ile kendi içinde karşılaştırılması görülmektedir. WAG/Rij sıçanların ve kontrollerinin cerrahi öncesi bakılan ağrı eşikleri 8 aylıkken 2 aylığa göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (sırası ile 2 ve 8 aylık ortalama AE süreleri WAG/Rij’ler için $3,1±0,4$ sn ve $3,9±0,3$ sn, kontroller için ortalama $3,0±0,3$ sn ve $4,4±0,5$ sn, sırası ile WG/Rij ve kontrollerde $P= 0,00024$ ve $P= 0,0000028$). Not: Burada 8 aylık WAG/Rij’ler için cerrahi öncesinin İİTE (iktal-interiktal tanımlanamayan evre) olduğuna yani bu sonucun interiktal ağrı eşiği (duruma bağlı AE) değil de durumdan bağımsız (genel) ağrı eşiği olduğuna dikkat ederek sonuç yorumlanmalıdır.

Tablo 13. İki aylıkken alınan AE değerlerinin 8 aylıkken ölçülen AE değerleri ile karşılaştırılması

Pre-Operatif Ağrı Eşiği				Post-operatif Ağrı Eşiği			
Ort ± SS (min-mak) sn				Ort ± SS (min-mak) sn			
WAG/Rij		Kontrol		WAG/Rij		Kontrol	
P=0,00024*		P=0,0000028*		P=0,660		P=0,003*	
BW ₂	BW ₈ **	BK ₂	BK ₈	BW ₂	BW ₈ İİ	BK ₂	BK ₈
(n=12)	(n=12)	(n=11)	(n=11)	(n=12)	(n=12)	(n=11)	(n=11)
3,1±0,4	3,9±0,3	3,0±0,3	4,4±0,5	2,7±0,5	2,8±0,4	3,1±0,3	3,9±0,7
(2,4-3,6)	(3,4-4,3)	(2,7-3,6)	(3,6-5,5)	(2,1-3,6)	(2,3-3,4)	(2,4-3,5)	(2,9-5,6)

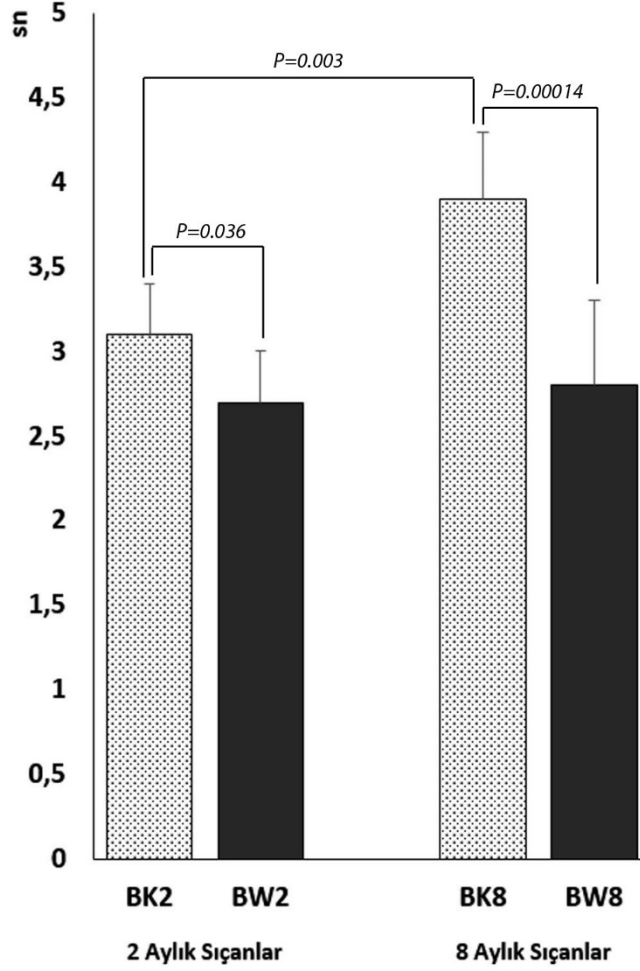
BW₂: 2 aylık Bağımlı WAG/Rij; BK₂: 2 aylık Bağımlı Kontrol; BW₈:8 aylık Bağımlı WAG/Rij; BK₈: 8 aylık Bağımlı Kontrol; *: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık; **: tanımlanamayan evre; İİ: interiktal evre

Ancak cerrahi sonrası sonuçlara bakıldığında ise ağrı eşiği süreleri kontrollerde anlamlı olarak uzarken (sırası ile 2 ve 8. ayda, 3,1± 0,3 ve 3,9± 0,7, P= 0,003) (ağrıya daha dirençli hale gelmişlerken), epilepsili sıçanlarda AE duyarlılığında 8 aylık dönemde 2 aylık döneme göre **anlamlı olmayacak** düzeyde artma saptanmıştır (sırası ile 2 ve 8. ay, 2,7±0,5 ve 2,8±0,4, P=0,660, (Şekil 35-37) .



Şekil 36. Bağımlı gruplarda yaş ile ağrı eşiğindeki değişim. Yaşın ilerlemesi ile ağrı eşiğindeki değişim preoperatif değerleri de içerir şekilde grafik üzerinde gösterilmektedir. BK2: 2 aylık bağımlı kontrol; BW2: 2 aylık bağımlı WAG/Rij; BK8: 8 aylık bağımlı kontrol; BW8: 8 aylık bağımlı WAG/Rij; Pre: cerrahi öncesi; post: cerrahi sonrası; * anlamlı farklılık

Bağımlı Gruplarda Ağrı Eşiği



Şekil 37. Bağımlı gruplarda yaş ile ağrı eşliğindeki değişimin grafikte gösterimi. BK2: 2 aylık bağımlı kontrol; BW2: 2 aylık bağımlı WAG/Rij; BK8: 8 aylık bağımlı kontrol; BW8: 8 aylık bağımlı WAG/Rij

6.3. İktal Ağrı Eşiği (İAE) Değerleri ve İnteriktal AE Değerleri ile Karşılaştırılması

İnteriktal ve iktal dönemdeki ağrı eşiklerinin karşılaştırılması her iki gruptaki epilepsili sıçanlardan iktal kayıtlama yapılabilenlerin bulguları üzerinden yapılmıştır. Bağımsız grupta 8. aya ulaşabilen 8 WAG/Rij'dan bir tanesinde ölçüm günü elektrodu kırıldığından dolayı kalan 7 sıçandan ve bağımlı gruptaki tüm 12 sıçandan elde edilen iktal termal ağrı eşiği değerlerinin interiktal termal ağrı eşiği değerleri ile karşılaştırılması Tablo 14'de görülmektedir. Buna göre iktal termal ağrı duyarlıklarının nöbet anında inter iktal döneme oranla anlamli düzeyde arttığı (termal ağrı eşiğinin düştüğü) saptanmıştır (sırası

ile ortalama iktal $2,3 \pm 0,5$ ve interiktal iktal $2,9 \pm 0,5$; $P= 0,004$). Bu sonuç, epilepsi nöbeti esnasında ağrıya duyarlılığın bilinç düzeyinden bağımsız olarak arttığını göstermiştir.

Tablo 14. İktal ve interiktal termal ağrı eşiği değerlerinin karşılaştırılması

WAG/Rij ₈ (n=19) [BSW ₈ (n=7) + BW ₈ (n=12)] P= 0,004*	
İteriktal Ağrı Eşiği Ort ± SS (min-mak)	İktal Ağrı Eşiği Ort ± SS (min-mak)
2,9±0,5 (2,1-5,6)	2,3±0,5 (1,7-3,6)

WAG/Rij₈: 8 aylık WAG/Rij; BSW₈: 8 aylık Bağımsız WAG/Rij sıçan; BW₈: 8 aylık bağımlı WAG/Rij; * anlamlı farklılık

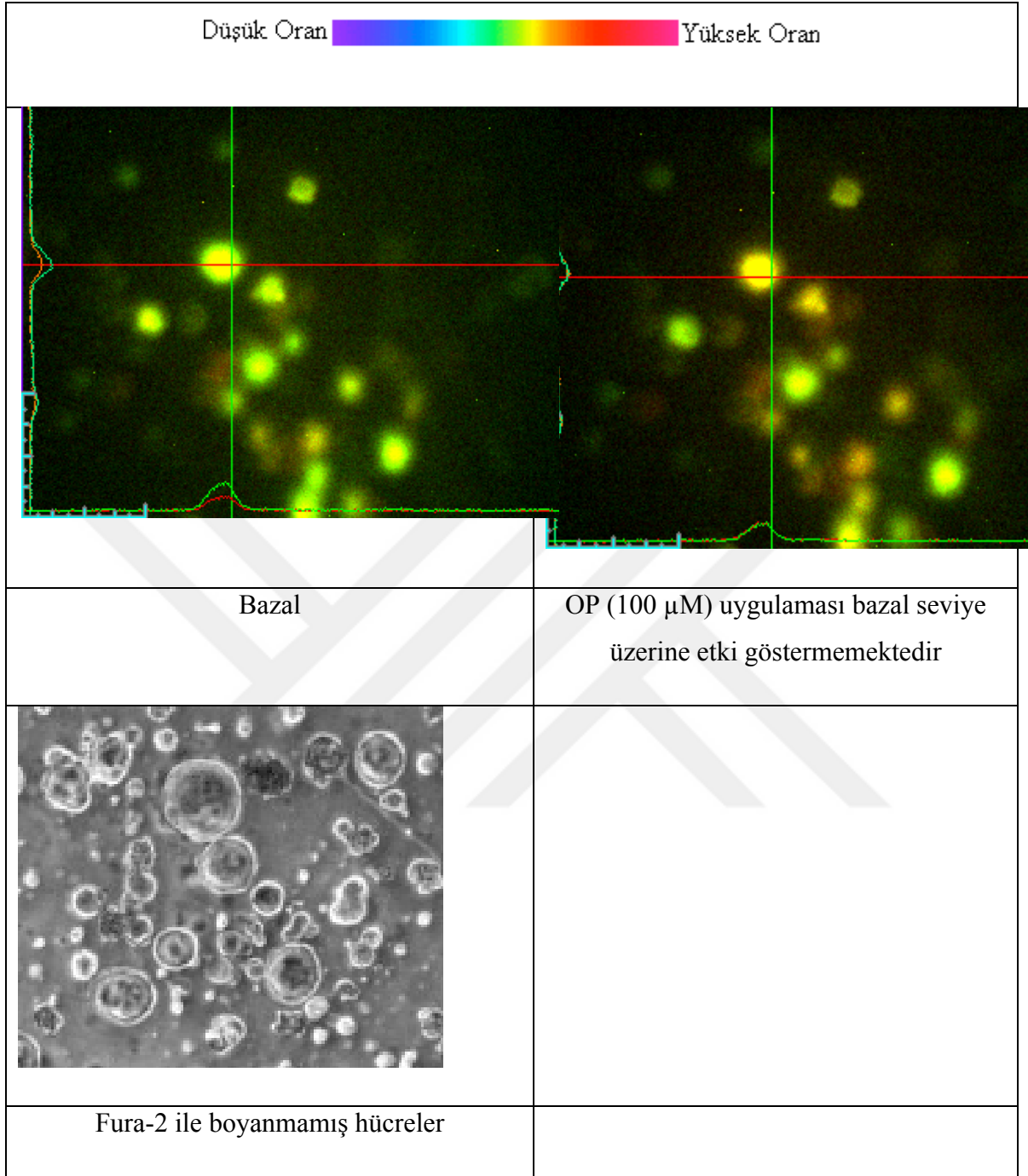
6.4. Sıçan DKG Hücrelerinde KCl ile Nonspesifik Membran Depolarizasyonu ile İndüklenen Hücre İçi $[Ca^{2+}]_i$ Artışı

Bu kısımda sunulan bulgular, kültüre DKG hücrelerine kalsiyuma duyarlı fura-2 AM boyası yüklendikten sonra hücre dışına 30 milimolar KCl uygulanarak uyarılan hücre içi kalsiyum düzeylerini kapsamaktadır.

KCl ile nonspesifik membran depolarizasyonu ile indüklenen hücre içi $[Ca^{2+}]_i$ artışı verileri Tablo 15’de ve Resim 9’da sunulmuştur.

Tablo 15. Hücre içi $[Ca^{2+}]_i$ yanıtları. Sekiz aylık Wistar Kontrol ve WAG/Rij sıçan dorsal kök gangliyon hücrelerinde KCl (30 mM) ile nonspesifik membran depolarizasyonu ile indüklenen hücre içi $[Ca^{2+}]_i$ yanıtları

	Bazal	HiKCl	% Değişim
Wistar (n=11)	0,61 ±0,07	1,45±0,09	237 ↑
WAG/Rij (n=36)	0,69 ±0,16	1,41±0,19	204 ↑



Resim 9. Wistar sıçandan KCl ile tetiklenen $[Ca^{2+}]_i$ düzeyleri örneği. Wistar sıçandan izole edilen DKG hücrelerinde 30 mM KCl ile tetiklenen $[Ca^{2+}]_i$ düzeyleri. $[Ca^{2+}]_i$ cevapları flüoresan oranında (340nm/380 nm) meydana gelen değişikliklerin pik değerleri olarak belirlendi. Şekilde fura-2 AM ile yüklenmiş DKG sinir hücrelerinde 30 mM KCl uygulamasının meydana getirdiği flüoresan oranını gösteren tipik bir deney uygulamasına ait orijinal kayıt örneklerini göstermektedir.

7. TARTIŞMA

Genel popülasyona göre epilepside bazı hastalıkların daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Bunlar arasında en sık rastlanılanlarından birisi ağrılı sendromlardır (migren başağrısı, kronik ağrı, fibromiyalji, nöropatik ağrı) (11, 98-102). Kronik ağrı ve fibromiyaljinin fiziksel inaktivite ile ilişkili olabileceği ve epilepsisi olmayanlara göre epilepsili yetişkinlerde çok daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (103). Ağrılı durumlar içinde de en sık birliktelik olarak başağrısı bildirilmektedir. Epilepside ağrı ile ilgili literatür ve temel kitaplar gözönüne alındığında, bilgilerin sıklıkla migren epilepsi ilişkisi, epilepsi hastalarında periiktal başağrıları, nadir olsa da bir iktal bulgu olarak (iktal ağrı) ağrı konuları kapsamında irdelendiği görülmektedir (7, 8, 10, 11, 104-115).

Epilepsi ve ağrılı durumlar sıklıkla iki şekilde klinikte karşımıza çıkmaktadır. Ya epilepsinin ya da nöbetlerin başağrısı ve/veya migren ile sıklıkla birlikteliği ya da nöbetlerde iktal bir bulgu olarak ağrının ortaya çıkmasıdır. İktal bulgunun ağrı ile şekillenmesi (gerek başağrısı ve gerekse de baş dışı somato duyuşal alanda ağrı duyumu) nispeten sık olmayan bir klinik tablodur. Peri iktal başağrısı ile epilepsi ve başağrısı birlikteliği ise sıklıkla karşılaşılan bir tablodur. Epilepsi hastalarının %5-15'inde preiktal, %3-5'inde iktal başağrısı, %10-50'sinde postiktal ve %25-60'ında interiktal başağrısı geliştiği bildirilmektedir (106).

Migren ise epilepsi ile komorbidesi artık en iyi bilinen prototip hastalıktır. Çok fazla klinik ve epidemiyolojik veri migren ve epilepsinin yüksek oranda komorbid olduklarını göstermektedir (5, 7, 10, 12, 13, 116, 117). Son yıllarda yapılmış bir meta analiz, epilepsili hastalarda migren prevalansının, migrenli hastalarda da epilepsi prevalansının kontrollere oranla sırası ile %52 ve %79 oranında artmış olduğunu göstermektedir (118). Migren ve epilepsi birlikteliğinin nöbet tipi, etyolojisi, başlangıç yaşı veya ailede epilepsi öyküsünden bağımsız olduğu ileri sürülmüştür. Bu iki durumun ortak genetik bir yatkınlıkla ilişkili olabileceği (116) ya da kafa travması gibi bir ortak çevresel risk faktörü ile ilişkili olabileceğinden şüphelenilmiştir (7). Başağrısı ve epilepsi çeşitli şekillerde ilişkili iki durum olduğundan aralarındaki ilişki oldukça karmaşıklık göstermektedir. Başağrısı ve nöbetler arasındaki ilişkinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı olası açıklamalar vardır: 1. İki durum rastgele birlikte bulunabilirler, 2. Başağrısı, nöbetlerin (tek iktal bir semptom) veya postiktal evrenin bir parçası olabilir, 3.

İki rahatsızlık altta yatan ortak bir etyolojiyi paylaşabilirler, 4. Epilepsi migren semptomlarını taklid edebilir (çocukluk çağıının benign epilepsisi gibi), 5. Migren epilepsiyi taklid edebilir (beyin sapı auralı migreni, siklik kusma sendromu ve abdominal migren gibi) (119). Başağrısı ve nöbetler, semptomu oldukları primer sendromlar (basağrısı/migren ve epilepsi) gibi çeşitli patofizyolojik mekanizmaları paylaşırlar. Bu mekanizmalar özellikle nörotransmitter ve iyon kanal disfonksiyonları ile ilişkilidir. Ancak, tam bu noktada olası ilişkilerinin kesiştiği patofizyolojik nokta bilinmemektedir. Bu konuyu açığa kavuşturmak için yapılacak deneysel ve klinik çalışmaların çok az olduğu ve bu konuda bir çok yolun katedilmesi gerekliliği var gözükmektedir.

Basağrısı ve migren ile epilepsi arasındaki ilişkiye yönelik toplum ve hastane temelli bir çok epidemiyolojik ve klinik çalışma varken, epilepsili kişilerin ağrıya duyarlılığının nasıl olduğu konusunda bilimsel bir araştırma olmadığı görülmektedir. Hayvanda ve insanda çalışılmış iktal ve peri iktal ağrı duyarlılığı konusunda çok nadir çalışma varken, interiktal ağrı duyarlılığı konusunda deneysel bir çalışma henüz literatürde yer almamaktadır (9, 49, 120-124). Bu tez çalışmasının çıkış noktası burası olmuştur.

Bu ilişkiyi irdelemek üzere insan çalışmaları, ağrı duyusunun objektif değerlendirmesindeki bireysel farklılıkların çok geniş spektrumda yer alması nedeni ile metodolojik olarak zor olacaktır. Deneysel çalışmaların sonuçlarının insana direk uyarlanması ve geçerliliği her zaman bir soru olmakla birlikte deneysel çalışmalar bu bağlamda anlamlı fırsatlar sunmaktadır. Yani, deney hayvanlarında deney gruplarının oluşturulması aşamasında daha homojen ve metodolojik olarak bilimsel hatayı minimuma indirebilecek metodlarla bu tür çalışmaları yapmak daha olası gözükmektedir. Bu amaçla epilepside ağrı duyarlılığı çalışması için ilk adım olarak deneysel hayvan modellerinin varlığı bir fırsat olarak değerlendirildi. Bir çok deneysel epilepsi hayvan modelleri vardır. Bu modellerin bir kısmında ya nöbet uyarılarak oluşturulan nöbet modelinde ya da epilepsi geliştirilerek sağlanan epilepsi modelinde çalışmalar yapılır. Nöbet modelleri sadece nöbeti irdelemek için uygunken, epilepsi modelleri ise epilepsi hastalığının fizyopatolojisinde ve tedavisinde bir çok bilinmeyenini açığa çıkarmak için kullanılmaktadır. Nöbet oluşturulmak için sıklıkla, spesifik ilaçlar veya beyine ritmik elektiriksel uyarılar uygulanması yöntemleri kullanılmaktadır. Bu tür modellerin ağrı cevaplarını etkilemesi kuvvetle olası gözükmektedir. Bu sebeple bu tez çalışmasında model olarak WAG/Rij cinsi genetik absans epilepsili sıçanlar ağrıyı çalışmak için uygun gözükmekte idi. Çünkü, 1.

Homojen bir grup olup, çoğaltıldığı ana grup olan Wistar cinsi sıçanları kontrol grubu olarak seçmek uygun gözükmekteydi, 2. WAG/Rij sıçanlarda epilepsi oluşturmak için ağrı duyarlılığında değişime yol açma olasılığı yüksek olabilecek dışarıdan bir ilaç veya elektririksel uyarım girişimi yapılmayacaktı, 3. Ağrının santral mekanizmaları ile absans epilepsinin patofizyolojik mekanizmaları talamo-paryetal ağda ortak bir nokta olarak buluşabiliyor olabilir.

Çeşitli beyin bölgelerinden ve deneysel oluşturulmuş lezyonlardan elde edilen kayıtlar, DDD'lerin oluşumunda korteks, talamusun retiküler nükleusu ve relay nükleusunun ana bir rol oynadığını göstermiştir. Ne korteks ne de talamus tek başlarına DDD'leri oluşturamamaktadırlar. Bu durum her iki yapının DDD'lerin oluşumunda ortak hareket ettiklerini göstermektedir. Farmakolojik veriler hem inhibitör hem de eksitatör nörotransmisyonun absans nöbetlerin oluşturulmasında ve kontrol edilmesinde rol oynadığını desteklemektedir. DDD'lerin oluşturulmasının, inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengesizliğe bağlı aşırı bir kortikal eksitabilitenin mi yoksa inhibitör GABAerjik mekanizmaların kontrolü altındaki anormal intrinsik nöronal özelliklere bağlı aşırı talamik osilasyonların mı bir sonucu olduğu hala açıklığa kavuşmamıştır.

Bu tez çalışmasının bulguları epilepsili sıçanlarda interiktal ağrı eşiği değerlerinin hem bağımlı hem de bağımsız gruplarda kontrollerine oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir. Bulgular aynı zamanda bu anlamlı düzeydeki ağrıya duyarlılığın epilepsi nöbetleri başlamadan önceki yıllarda da var olup, nöbetlerin başladığı ve hastalığın aktif olduğu yıllarda daha da artmış olduğunu göstermiştir. Ağrı eşiğindeki kontrollere göre düşme düzeyindeki istatistiksel anlamlılık aktif epilepsili yaşlarda nöbetler gelişmeden önceki yaşa göre daha fazla olmuştur (sırası ile 2 aylıkken ve 8 aylıklarken $P= 0,036$ ve $0,00014$).

Mevcut araştırmada interiktal dönemi objektif olarak tespit edebilmek için uyguladığımız elektrod yerleştirme cerrahisi çalışmanın yürütülmesi ve sonuçların yorumlanmasında kaçınılmaz bazı zorlukları da beraberinde getirmiş, ancak çalışmamıza daha önce yapılmamış olması açısından da özgünlük kazandırmıştır. Cerrahinin etkisini dışlamak için aynı cerrahi işlem kontrollere de uygulanmıştır. Bu sebeple cerrahi öncesi AE değerlerini cerrahiden sonra bakılan interiktal AE ile birlikte karşılaştırarak yorumlamanın doğru yargılara varmak için bilimsel olarak kaçınılmaz olduğunu

düşünmekteyiz. Bu sebeple sonuçlardan bir yoruma varmak için preoperatif değerleri de göz önüne alarak, bulduğumuz bu interiktal değerlerle birlikte değerlendirip yorumlamalar yapmak kaçınılmaz gözükmiştir.

Elektrod cerrahisinin AE üzerine olası etkisini irdelemek amaçlı yapılan değerlendirmelerde, bir cerrahi işlemin her durumda termal AE’inde anlamlı veya anlamlı olmayan düşme yaptığı görülmüştür. Epilepsi genetiğine sahip ancak henüz epilepsi gelişmemiş dönemdeki sıçanlarda cerrahi uygulama, kontrolleri ile benzer şekilde AE’yi etkilememiştir. Sekiz aylık olduklarında ise, ikinci kez yapılan cerrahi hem epilepsili hem de kontrol sıçanların ağrı eşikleri üzerine anlamlı düşme yapacak şekilde etkili olmuştur. Bu sonuç gerek 2 aylık aktif epilepsi gelişmeden ve gerekse de 8 aylık aktif epilepsi geliştiği dönemde cerrahiye yanıtları açısından kontrollerinden farklı olmadıklarını gösterebilir. Yani kontrollerle epilepsili olanlar gerek 2 aylıklarken ve gerekse de 8 aylıklarken AE yanıtları açısından kontrolleri ile farklı davranış göstermemişlerdir. Ancak, bağımsız grup bulguları da göz önüne alınarak bu bulgular yorumlandığında ise bu farksızlığın bazı koşullara bağlı olarak değişebileceği söylenebilir. Çünkü hayatları süresince sadece bir kez cerrahi geçirmiş olan bu grupta iki kez cerrahi geçirmiş gruptan farklı olarak cerrahi uygulama kontrollerin AE’leri üzerinde anlamlı değişiklik yapmazken, epilepsililerde anlamlı düşme yapmıştır. Oysa 2 kez cerrahi yapılan sıçanlarda ikinci kez yapılan cerrahi döneminde (ki bu dönem epilepsili sıçanlar için aktif epilepsili oldukları dönemdir) hem kontrol hem de deneklerde AE’de anlamlı düşme gözlenmiştir. Bağımlı grup kontroller 2 kez cerrahi geçirerek, bir kez cerrahi geçiren bağımsız gruptaki kontrollere oranla daha fazla travmatize edildikleri kabul edilirse, bu farklılığa açıklama getirmek daha olanaklı gözükmektedir. Bu durum aktif epilepsili sıçanların AE’lerinin, epilepsisiz ve kendileri gibi iki kez cerrahi yapılan kontrollerinden anlamlı düşüklük yapacak şekilde cerrahi uygulamadan etkilendiğini göstermiştir. Yani epilepsideki İİAE düşüklüğünün anlamlılığı kontrollere bağımlı olacak şekilde değişkenlik göstermiştir. Sonuçta kontroller de eğer denekler gibi 2 kez cerrahi geçirmişlerse, onlar gibi ağrıya duyarlılık açısından farklılık göstermeyebileceklerdir. Bu durum, epilepsi hastalığının aktif döneminde sıçanların cerrahiden kontrollere oranla daha fazla etkilendiklerini, kontrollerin ise ancak 2 kez cerrahi travma geçirdiklerinde denekler gibi AE’lerinin cerrahi ile anlamlı düşme gösterdiğini, ancak tek cerrahi durumunda kontrollerin AE’lerinin cerrahiden etkilenmeyip bu noktada epilepsili sıçanlardan farklı olarak daha dirençli olduklarını

göstermiştir (Şekil 23). Yani sağlıklı kontroller de iki kez cerrahi geçirdiklerinde epilepsili sıçanlar ile AE yanıtları açısından benzer oluyorlar. Ancak her zaman için epilepsili hayvanlarda p değerleri açısından anlamlılık, kontrollerdeki anlamlılık değerlerinden yüksek bulunması, epilepsili sıçanların cerrahiye duyarlılık açısından daha dayanıksız olduklarını gösterebilir. Bu durum, aktif epilepsinin varlığının sıçanları ağrıya duyarlılık açısından kontrollere oranla daha hassas hale getirdiği sonucunu gösterebilir.

WAG/Rij'lerin AE değerlerinin kontrolleri ile karşılaştırılması yapılırken sonuçlar bir kaç farklı açı göz önüne alınarak irdelenmiştir. Elektrod cerrahisi öncesi bakılan AE değerleri de göz önüne alınarak sonuçların yorumlanması, burada iki konunun açıklığa kavuşturulması açısından gerekli görülmüştür. İlki, elektrod öncesi AE değerleri, iktal interiktal ayırımı bilinmeden bakılan AE değerleri olduğundan bunları interiktal AE değerleri ile birebir karşılaştırarak yorumlamak doğru olmayacaktır. Bu sebeple her birini kendi içinde cerrahi öncesi ve sonrası ayrı ayrı olacak şekilde birbirleri ile karşılaştırılarak yorumlamak gereği açıktır. Bu durumda, burada preoperatif değerleri preoperatif değerlerle karşılaştırarak yorumlamaya çalışıldı. Buna göre, aktif epilepsi gelişmeden önce (2 aylıklarken) epilepsili sıçanlarda ve aktif epilepsili ancak daha önce bir cerrahi işlem geçirmemiş epilepsili sıçanlarda cerrahi öncesi AE değerleri kontrollerinden farklı değilken (Şekil 23), iki kez cerrahi operasyon geçiren aktif epilepsili sıçanların cerrahi öncesi AE'leri kontrollerine oranla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu sonuç aslında öyküde bir cerrahi travmanın varlığı epilepsili sıçanları ağrı eşiği açısından kontrollerinden farklı olacak şekilde ağrıya karşı duyarlı hale getirdiğini göstermiştir. Ancak öyküde bir cerrahi travma yoksa epilepsili sıçanların AE'leri kontrolleri ile benzer olabileceği söylenebilir.

Bu çalışmada elde edilen ikincil bir sonuç da, hem epilepsili hem de sağlıklı kontrollerin AE değerleri erişkin olduktan sonra erişkin olmadıkları döneme göre uzadığının saptanmasıdır. Bu bulgular yaşla birlikte sıçanların (erişkin olmadıkları döneme oranla erişkin dönemde) ister sağlıklı ister hastalıklı olsunlar ağrıya daha dirençli hale geldiklerini göstermiştir. Bu beklenen bir süreç olarak kabul edilmelidir ve hayvanların yaşla birlikte ağrıya karşı dirençlerinin arttığının göstergesi olabilir. Ancak epilepsili sıçanlarda ağrıya dirençlilik anlamlı düzeyde artma göstermemişken, sağlıklı kontrol sıçanlarda ağrıya direnç anlamlı düzeyde artış göstermiştir.

Bu sonuç epilepsili hayvanların, yaşla birlikte artması beklenen AE'nin kontrollerdeki gibi anlamlı düzeylerde artmadığını göstermesi açısından önemlidir ve epilepsinin sıçanları ağrıya karşı daha duyarlı hale getirdiğinin göstergesi olabilir (Şekil 25).

Bu tez araştırmasının birincil hedefi olmamakla birlikte bakılan iktal ağrı eşiği değerleri, interiktal AE değerlerine göre yüksek oranda anlamlılık gösterecek şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, iktal dönemde ağrıya karşı duyarlılığın belirgin olarak arttığını göstermiştir. İktal dönemde AE değerlerini gösterir deneysel bir çalışma yok iken, insanda iktal ve interiktal başağrısı çalışmaları vardır (9, 49, 120-125). Bu çalışmalar da epilepside ağrı duyarlılığının arttığının belirteci olan çalışmalardır. Bu interiktal ve iktal başağrısı çalışmalarının sonuçlarını, çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırmak doğru değildir. Çünkü bu çalışmalar öncelikle ağrı eşiği çalışmaları değildir. Ancak iktal ve postiktal evrede ağrıya karşı duyarlılığın arttığını gösteren çalışmalar olması açısından çalışmamızın sonuçlarının desteklenebileceği indirekt çalışmalar olarak gösterilebilirler (9, 49, 120-125). İnsanda nosiseptif eşiği gösterir tek çalışma 1992 yılında Guieu ve arkadaşlarınca yapılmıştır (124). Bu çalışmada metodlar ve AE değerlendirme yöntemi oldukça sübjektif olup, nöbetlerin tanımlanması ve ağrı-iktal aktivite ilişkisini gösterir objektif bir elektrofizyoloji kayıtlama olmaksızın elde edilen sonuçlardır. Bu kapsamda tartışmaya açıktır ve çalışmada nosiseptif eşik uzun bulunmuştur (124). Deneysel iktal AE çalışması literatürde yokken, jeneralize tonik klonik nöbetlerde postiktal erken evre ağrı eşiği çalışmaları vardır ve bu çalışmalarda postiktal evrede AE'nin uzadığı yönünde sonuçlar göstermektedir (50, 121-123, 126-128). İktal AE çalışmaları için absans nöbetlerini tercih etmenin birçok açıdan daha akla yatkın olduğu söylenebilir. Çünkü nöbet anında sistemik süreçler işe karışmamakta, anoksi vb metabolik tablolar eşlik etmemekte, ayrıca motor fenomenlerin minimal olması ağrıyı her denekten homojen olarak kayıtlamaya olanak vermektedir. Bu nedenle bu çalışmada metod olarak absans modelinin seçilmesinin, sonuçları daha az tartışılır kılacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmanın birincil hedefi interiktal dönemdeki ağrı duyarlılığı olup, interiktal ağrı eşiğinin doğala en uygun şekilde sağlanması ve sonuçların kontrolleri ile karşılaştırmasıdır. Uygulanan metodoloji iktal ve interiktal ağrı eşiği karşılaştırmalarına olanak sağlarken, cerrahinin AE üzerine etkisini görmek amaçlı yapılan preoperatif AE ölçümleri epilepsi gelişmiş olan 8 aylık sıçanlarda iktal ve interiktal evre bilinmeden kayıtlanan AE değerleri olmuştur. Bu nokta çalışmanın kısıtlayıcı tarafı olmuştur.

Ancak iktal AE'lerinin interiktal AE'lerinden anlamlı düşük bulunması sonuçların yorumlanmasını kolaylaştırmıştır. Şöyleki iktal AE bulguları, preoperatif AE değerlerinin aslında postoperatif değerler ile birlikte yorumlanmasının bilimsel açık yaratmayabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Çünkü çalışmada epilepsili sıçanlarda iktal AE değerlerinin, interiktal değerlerden her zaman için anlamlı farklılık gösterecek düzeyde düşük olduğunun gösterilmiş olması, cerrahi öncesi bakılan AE değerinin her zaman için beklenenden daha da düşük olacağını gösterecektir. Sonuçta cerrahi öncesi bulunan değer ister iktal ister interiktal kayıtlanmış olsun her iki durumda da AE'nin beklenenden yüksek çıkma olasılığı olmayacağından karşılaştırmalarda da yalnız yorumlamalara neden olmayacaktır. Bu durumda da yine cerrahi travma gibi bir travmanın varlığının, cerrahinin olmaması durumunun aksine (ki AE değerleri cerrahi öncesi kontrollerinden farklı değilken) epilepsili hayvanları ağrıya karşı duyarlı hale getirdiği yorumu yapılabilir.

Bu tez çalışmasında hem epilepsisi olmayan kontrol grubu Wistar, hem de epilepsili WAG/Rij sıçanlardan izole edilen DKG hücrelerinde KCl ile nonspesifik membran depolarizasyonu hücre içi kalsiyum düzeyinde artışa yol açmıştır. Bu grup hayvanlardan izole edilen hücrelerin kalsiyum cevapları arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Mevcut bulgular kısmen ön bulgu niteliğinde olsa da, bu durum Wistar ve WAG/Rij sıçanlar arasında tespit edilen ağrı duyarlılığının DKG hücrelerinde kalsiyum bağımlı sinyalleşmeden kaynaklanmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarından çıkarılan yorumlar, genetik absans epilepsili sıçanların sağlıklı kontrollere oranla termal ağrı eşiklerinin düşük olduğu yönündedir. Ancak epilepsili bu sıçanlarda neden termal AE'nin düşük olduğu sorusunun cevabı ise bilinmemektedir. Bu sorunun cevabı için bir seri bilimsel çalışma ile neden-sonuç ilişkisi araştırılmalıdır. Ancak hem genetik absans epilepsi hem de ağrı mekanizmaları birlikte düşünüldükçe, kesişme döngüleri ele alınarak bir seri mantık yürütmeler yapılabilir.

Epilepside, nöronal ağlardaki eksitasyon ve inhibisyon dengesindeki sapma hipereksitabilite ile sonuçlanmaktadır. Bu değişimler, GABAerjik inhibitör internöronların ölümü ve GABAerjik sinaptik terminallerin kaybını, aksonal filizlenmeler sonucu eksitatör sinaptik transmisyonun güçlenmesini, eksitatör veya inhibitör nörotransmitterlerin sebestleşmesinde ve/veya reuptake'indeki değişimleri, özellikle iyon kanalları veya

nörotransmitter reseptörlerinin tipindeki, sayısındaki, dağılımındaki ve aktivasyon özelliklerindeki değişimleri içermektedir. Kronik ağrıdaki nöronal hipereksitabilite, çeşitli farklı nedenlere bağlı olabilmektedir. Bunlar sıklıkla kronik ağrının tipine göre gruplanmaktadır. “Nosiseptif” veya “inflamatuvar” kronik ağrılar, devam eden doku yaralanması boyunca primer nosiseptif afferentlerin immünoinflamatuvar sensitizasyonu ve persistent aktivasyonunca oluşturulurlar. “Nöropatik” kronik ağrıda neden nosiseptif nöral yolağın hasarındır ve buna eşlik eden gen ekspresyonundaki değişiklikler, ektojik aksiyon potansiyeli oluşmasına yol açar. Kronik ağrı tiplerinin her ikisinde de eksitabilitedeki başlangıç artışları devam ettirilebilir ve santral sensitizasyon olarak isimlendirilen bir fenomen olan çıkan nosiseptif yolaktaki santral sinapsların iletimindeki maladaptif bir güçlenme ile de artırılır. Tüm bu süreçler epilepsili sıçanlardaki interiktal ağrı duyarlılığındaki artış ile çeşitli açılardan ilişkilendirilebilir. Yine yapılan bir çalışmada migreni olan epilepsi hastalarında sadece epilepsisi olanlara göre epilepsi hastalığının prognozunun daha kötü olduğunun gösterilmesi hipereksitabilitedeki aşırı artışın indirekt bir göstergesi olabilir (12). Nitekim kronik ağrı ve epilepsi tedavisinde derin beyin stimülasyonlarının kullanılması, ortak santral yolların varlığına dikkat çekebilir ve interiktal ağrı duyarlılığının artmış olabileceğine dair indirekt bir ipucu oluşturabilir. Buradaki ortak bileşke, duyuşal thalamus (ventral posterolateral ve ventral postero medial nükleuslar), periakuaduktal ve periventriküler gri cevher ve en yeni olarak da anterior singulat korteks olarak bildirilmektedir (129).

Epilepsi normal beyin ağlarındaki kronik değişikliklerle karakterize olmaktadır. Çalışmalar çocukluk çağının absans epilepsisinde hemisferler arasında istirahat f-MRI konnektivitesinin arttığı gösterilmiştir (130, 131).

Son tanımlamalarda fokal nöbetlerin, lokalize bir ağdan dönen senkronize deşarjlardan kaynaklanan nöbetler olduğu şeklinde tanımlanması önerisi getirilmiştir. Buna göre fokal nöbetler bir hemisfere sınırlı ağlar içinden kaynaklanabilir, bir bölgeye lokalize olabilir veya daha geniş bir alana yayılabilir. Fokal nöbetler subkortikal yapılardan kaynaklanabilir. Her bir nöbet tipi için tutarlı olan iktal başlangıç aynı hemisfere veya karşı hemisfere yayılabilir. (63). Jeneralize nöbetler ise tanım gereği her iki serebral hemisferden eş zamanlı çıkar ancak şu an için hızlı sekonder jeneralizasyon öncesinde nöbeti başlatan fokal bir anormal aktivite bölgesini tamamen dışlamak mümkün değildir ve jeneralize nöbetlerin aslında geniş bir ağdan dönen fokal başlangıçlı olabileceği de

düşünülmektedir. Bu nedenle jeneralize nöbetler pratik olarak tesbit edilebilen bir fokal başlangıç olmayan bilateral klinik ve elektrofizyolojik olaylar olarak tanımlanır (67). Son yıllarda ILAE tarafından jeneralize nöbetler için “bilateral olarak dağılmış yaygın bir ağın içindeki bir noktadan kaynaklanan ve hızlıca yayılan nöbetler” olduğu şeklinde tanımlanması önerisi getirilmiştir. Bu bilateral ağlar, kortikal ve subkortikal yapıları içerebilir. Akut fizyolojik ağrı yanıtının afferent yolağının korteksde ulaştığı son nokta, absans nöbetlerinin olasılığı doğduğu kortiko-talamo-kortikal ağla kesişiyor gözükmektedir. Bu ağın hiperaksitabil olması interiktal dönemde her an uyarılmaya yatkın olması sonucunu doğuracağından, epilepsili canlıda normal canlıdan daha farklı olarak uyarılma eşiğinin düşmesine yol açabilir. Absans epilepsili sıçanlarda gerek iktal ve gerekse de interiktal termal ağrı eşiklerinin düşük olmasının olası mekanizması bu olabilir diye düşünülebilir. Ancak nosiseptif afferentlerin omuriliğe girdikten sonra kortekse gelene kadar olan yolu üzerindeki bir farklılığa veya verilen motor yanıtı oluşturan birçok farklı yollardaki farklılığa da bağlı olabilir. Bunun yanıtı tüm bu yolları tek tek irdeleyecek bilimsel çalışmaların yapılması sonucu verilebilir.

Hayvanda yapılmış Plantar test ve Von Frey metodu kullanılarak ölçülen erken postiktal ağrı eşiği çalışması, postiktal erken evrede plantar test latansının uzun olduğunu göstermiştir (9). Mares ve Roktya bu çalışmalarında Wistar sıçanlarda flurothyl ile uyarılan deneysel jeneralize tonik klonik nöbetlerde çalışmışlardır. Bu bağlamda çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırmak için benzer olmayan bir metod ve modeli içeren çalışmalar olmadığından, sonuçlar birebir karşılaştırılmamaktadır. Mares ve Rokyta çalışmalarında doğal bir epilepsi hastalığı modelinden ziyade ilaçla uyarılmış JTK nöbet sonrası ağrı duyarlılığı çalışmışlardır. JTK sonrası postiktal evre, beklenediği gibi ağrı yanıtlarını geciktirecek beyinde bir seri patofizyolojik sürece yol açan bir evre olması sebebi ile bulunan sonuçlar akla yatkın gözükmektedir (7). JTK nöbet sonrası postiktal ağrı eşiği latansının uzaması beklenen bir durumdur. Ancak absans nöbetler kısa süren ve postiktal evresi olmadığı kabul edilen nöbetlerdir. JTK süresince iktal ağrı yanıtı çalışmaları da teknik olarak yapılabilmesi güç gözükmektedir. Bu bağlamda epilepside interiktal ağrı araştırması için bugün için en akla uygun model genetik absans epilepsi modeli gibi gözükmekte olup, postiktal ağrı eşiğini içeren bu çalışmalar ile çalışmamızın karşılaştırılması anlamlı gözükmemektedir.

Szucs ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmalarında temporal lob epilepsili

hastalarında, telefonla arayarak veya yüz yüze uyguladıkları bir anket ile fokal epilepsili hastalarının %51 inde nöbet sırasında ağrı algılamadıklarını saptamışlar (120). Ancak bu fokal nöbetlerin ayrıntısı konusunda çalışmalarında bir detay bildirmemişlerdir. Bu hastalardan da 7 tanesinde temporal lob nöbetleri esnasında sıcak bir materyali tuttukları ve o esnada da ağrı duyusu hissetmediklerini dile getirdiklerini saptadıklarını rapor etmişlerdir (87). İdyopatik jeneralize epilepsili 9 hastadan 8 ininde absans nöbetlere sahip olduğunu ve bu hastaların nöbetleri esnasında bir ağrı duyumsamalarını deneyimleyecek bir olay yaşamadıkları için bir veri elde edemediklerini yazmışlardır. Bu çalışmada anketi tam cevaplayan 51 hastanın 26'sında (%51) nöbet anında hipoaljezi tanımlanmıştır (87). Bu açıdan bizim sonuçlarımızla uyumsuz bir sonuç buldukları görülmektedir. Szucs çalışmasını insanda ve fokal epilepside, ağrı ölçme tekniği olarak da oldukça sübjektif bir metodla yapmış olup, çalışmamızla karşılaştırma yapmak olanaklı gözükmemektedir. Çalışmanın metodlarına bakıldığında nöbet anındaki ağrı deneyiminin objektif bir ölçümü içermeyip, hastaların daha sonra sübjektif olarak vermiş oldukları anamneze dayandığı görülmektedir. Bu yönü ile çalışmanın sonuçlarının tartışmaya açık olduğu söylenebilir.

Diğer taraftan 2004'den 2009'a kadar aralıklı yapmış oldukları birçok çalışmada Freitas ve arkadaşları ve diğer bazı araştırmacılar, sıçanlarda deneysel olarak oluşturdukları Jeneralize Tonik Klonik nöbetlerin postiktal dönemlerinde analjeziyi gözlemlediklerini rapor etmişlerdir (49, 121-123, 126-128, 132). Postiktal analjezi için de halen net aydınlığa kavuşturamadıkları birçok çalışma yapmışlar ve olası mekanizmalar öne sürmüşlerdir. Pedunculo pontine tegmental nucleusu da içeren beyin sapındaki birçok ağrı ile ilgili çekirdekler ve endojen opioidler, serotonin ve asetil kolin gibi birçok nörotransmitterin postiktal analjezide rol oynadığını öne sürmüşlerdir (49, 121-123, 126-128, 132)

1992 yılında Guieu ve arkadaşlarının 15 epilepsi hastasında yapmış oldukları ağrı eşiği çalışması çalışmamıza benzer bir çalışma olması açısından önemlidir (124). Çalışmada 10 JTK nöbetli ve 5 temporal lob epilepsili hastada, bacak nosiseptif fleksiyon refleksine bakarak nosiseptif eşiği değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada jeneralize epilepsili hastalarda nosiseptif eşik kontrollerden farklı bulunmazken, TLE'li hastalarda kontrollere oranla nosiseptif eşiğin yüksek olduğu gösterilmiştir. 2015 yılında Szucs'un çalışmasında da özellikle TLE hastalarında da benzer bir sonucun bulunması fokal epilepside ve özellikle TLE'de ağrı eşiğinde uzamalara dikkat çekmektedir. Ancak her iki çalışma da

daha sonra detaylandırılmamış ve hipotezlerini destekleyen bilimsel ek çalışmalarla kanıt düzeyine ulaştırılmadığı gözükmektedir. Bu bağlamda bu konudaki literatürün oldukça eksik oldu söylenebilir.

Mevcut tez araştırması bu konuya bir miktar katkı sağlama potansiyelindedir. Ancak Jeneralize epilepsilerde ve özellikle absans epilepside yapılmış benzer bir çalışma literatürde rastlanılmamıştır. Bu konudaki ilk çalışma olduğu söylenebilir. Karşılaştırabileceğimiz çok az sayıdaki bilimsel çalışma metodolojik olarak çok farklı olsa da, çalışmamız çok farklı bir sonuç göstermektedir. İnteriktal dönemde ağrı eşiği düşük bulunmuştur. Ayrıca absans nöbet esnasında ise interiktal döneme göre AE'nin çok daha da düşük olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçların yorumlanması ek deneysel çalışmalar olmaksızın, bilimsel temeli olmadan yapılmış yorumlardan öteye gidemeyecektir. Bu konuda yapılabilecek akla uygun tek yorum, sadece hipereksitabil beyinin ağırlı uyarana karşı da hassas olabileceği şeklinde olacaktır. Ancak nedenlerini söylemek bu çalışma ile olanaklı değildir ve yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Çok farklı etyolojilere bağlı olarak ortaya çıkmalarına rağmen, her iki rahatsızlık da nöronal hipereksitabilite ana patofizyolojik mekanizmadır. Bu hiperaksitabilitenin altında yatan mekanizması çok geniş bir nöronal etkileşim spektrumunca yürütülür. Bu ateşlenen nöronal etkileşim üzerine etkili tedavi yaklaşımları bu sebeple her iki rahatsızlıkta etkili olabilmektedir. Bu tedavilerde hedef genellikle hipereksitabilitenin biyofiziksel yeri olan iyon kanallarıdır (133). Talamusdaki iyon kanalları absans nöbetlerin bilinen mekanizmalarında rol almaktadır. Kronik ağrı patolojik bir süreçtir ve biz bu hayvanlarda kronik ağrıyı çalışmadık. Ancak fizyolojik ağrı da aslında bir grup nöronal ağın uyarılması sonucu ortaya çıkan yanıtlar bütünü olarak, eğer erken uyarılma gösteriyorlarsa “ ağrıya yatkınlıklarından söz edilebilir mi? diye öne sürmekteyiz. Bu sonuca varabilmek için ise daha birçok ara mekanizmanın açığa çıkarılmasında yol gösterici olan bilimsel çalışmaya gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Genetik absans Epilepsi sıçalarda gerek nöbetlerin henüz başlamadığı evrede ve gerekse de hastalığın aktif olarak başladığı dönemde interiktal ağrı eşiği, yaş ve cins eşleştirilmiş genetik olarak aynı soydan gelmiş kontrollerine oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

2. Genetik absans epilepsili sıçanlarda bu düşük bulunan ağrı eşiğinin duruma bağlı olarak değişebileceği gözlenmiştir.

3. Durumdan bağımsız (İnterikal- iktal ayırımı bilinmeden) ağrı eşiğindeki duyarlılık koşullara bağlı olarak (bu çalışmada bu koşul, öncesinde bir cerrahi işlem geçirmemek olmuştur) sağlıklılarla aynı olabilmekle birlikte cerrahi yapılmış olmak epilepsili sıçanları sağlıklı kontrollerinden anlamlı oranda fazla ağrıya duyarlı hale getirmiştir.

4. Benzer şekilde epilepsi genetiğine sahip sıçanlar hastalık gelişmeden önce eğer bir cerrahi geçirmemişlerse kontrollerle durumdan bağımsız ağrı duyarlılığı açısından bir fark göstermemekte, ancak araya giren cerrahi bir travma ile epilepsi gelişmeden önce de interiktal ağrı duyarlılıklarının kontrollerden belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür.

5. Genetik absans epilepsili sıçanlarda iktal ağrı eşiği latansları interiktal ağrı eşiği latanslarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

6. Çalışmada elde edilen ikincil bir sonuç da, hem epilepsili hem de sağlıklı kontrollerin AE değerleri erişkin olduktan sonra yavru oldukları döneme göre anlamlı düzeyde uzadığının saptanmasıdır. Ancak bu uzamalar kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermiştir. Yaşla birlikte konrollerdeki uzama anlamlı iken epilepsililerde anlamlı derecede uzama olmamıştır.

7. Bu tez çalışması, 2015 yılında insanda fokal epilepside yapılmış, hastalardan nöbet anındaki ağrı duyumsamalarını ifade etmeleri şeklindeki bir metodla yapılmış iktal ağrı deneyimini içeren tek çalışma dışında yapılmış, ilk interiktal ağrı eşiğini içermesi açısından ilk interiktal ve iktal ağrı çalışması olması açısından önemlidir.

8. Bu tez çalışmasının sonuçları genetik absans epilepsili sıçanların sağlıklı kontrollere oranla termal ağrı eşiklerinin düşük olduğu yönündedir.

9. Çalışmanın invitro kısmında saptanan veriler, ağrı eşiği farklılığının dorsal kök gangliyonu düzeyinden kaynaklanmadığı yönünde sonuç göstermiştir.

10. Epilepsili bu sıçanlarda neden termal AE'nin düşük olduğu sorusunun cevabı ise bilinmemektedir.

11. Bu doktora tezi çalışmasındaki bulgulara anlam kazandıracak şekilde geliştirilerek yapılacak ek deneysel çalışmalara ve insan çalışmalarına gereksinim olduğu görölmektedir.



9. KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular biomarkers of epileptogenesis. *Biomarkers in medicine*. 2011;5(5):629-33.
3. Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47(9):1558-68.
4. Vergnes M, Marescaux C, Boehrer A, Depaulis A. Are rats with genetic absence epilepsy behaviorally impaired? *Epilepsy research*. 1991;9(2):97-104.
5. Velioglu SK, Bakirdemir M, Can G, Topbas M. Prevalence of epilepsy in northeast Turkey. *Epileptic disorders*. 2010;12(1):22-37.
6. Yeni S. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. *Epilepsi: Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul*; 2008. p. 65-73.
7. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994;44(11):2105-.
8. Tonini M, Giordano L, Atzeni L, Bogliun G, Perri G, Saracco M, et al. Primary headache and epilepsy: a multicenter cross-sectional study. *Epilepsy & Behavior*. 2012;23(3):342-7.
9. Mares J, Rokyta R. Algesthesia after epileptic seizure. *Physiological Research*. 2009;58(2):279.
10. Andermann F, Lugaresi E. *Migraine and epilepsy*. Andermann E AF, editor. Boston: Butterworth-Heinemann; 1987.
11. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*. 2011;52(2):308-15.
12. Velioglu S, Boz C, Özmenoglu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia*. 2005;25(7):528-35.
13. Velioglu S, Özmenoglu M. Migraine-related seizures in an epileptic population. *Cephalalgia*. 1999;19(9):797-801.
14. Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain, IASP Task Force on Taxonomy*. Seattle, WA: International Association for the Study of Pain Press (Also available online at www.iasp-pain.org). 1994.

15. Turk DC. IASP taxonomy of chronic pain syndromes: preliminary assessment of reliability. *Pain*. 1987;30(2):177-89.
16. Brauchi S, Orta G, Mascayano C, Salazar M, Raddatz N, Urbina H, et al. Dissection of the components for PIP2 activation and thermosensation in TRP channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(24):10246-51.
17. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389(6653):816-24.
18. Andersen HH, Olsen RV, Møller HG, Eskelund PW, Gazerani P, Arendt-Nielsen L. A review of topical high-concentration L-menthol as a translational model of cold allodynia and hyperalgesia. *European journal of pain*. 2014;18(3):315-25.
19. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, et al. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*. 2007;448(7150):204-8.
20. http://www.ybu.edu.tr/sinancanan/contents/files/322009_Duyu.pdf.
21. <http://grants.hhp.coe.uh.edu/clayne/6397/unit4a.htm>.
22. <https://faculty.washington.edu/chudler/cv.html>.
23. <http://www.fastbleep.com/biology-notes/15/31/511>.
24. Backonja M-M. Defining neuropathic pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97(3):785-90.
25. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Archives of neurology*. 2003;60(11):1524-34.
26. Passmore GM. Dorsal root ganglion neurons in culture: a model system for identifying novel analgesic targets? *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2005;51(3):201-8.
27. Kress M, Reeh PW. More sensory competence for nociceptive neurons in culture. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(26):14995-7.
28. Gold M, Dastmalchi S, Levine J. Co-expression of nociceptor properties in dorsal root ganglion neurons from the adult rat in vitro. *Neuroscience*. 1996;71(1):265-75.

29. Vyklický L, Knotková-Urbancová H. Can sensory neurones in culture serve as a model of nociception? *Physiological research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 1995;45(1):1-9.
30. Guyton A, Hall J. *Textbook of medical physiology*, 11th 2006.
31. Green L, McGhie J. Assessment of acute and chronic pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2011;12(1):9-11.
32. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Medulla_spinalis_-_Substantia_grisea_-_English.svg.
33. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(1):23-36.
34. Clarke JL. Researches into the structure of the spinal chord. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 1851;141:607-21.
35. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
36. Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in neurobiology*. 2002;66(6):355-474.
37. Purves D. *The Spinothalamic Tract (Unit II)*. Sunderland, Massachusetts U.S.A.: Sinauer Associates, Inc. Publishers; 2004.
38. http://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_dou/a_03_cl_dou.html.
39. <http://pocketdentistry.com/5-orofacial-pain/>.
40. Min BK. A thalamic reticular networking model of consciousness. *Theoretical biology & medical modelling*. 2010;7:10.
41. <https://www.studyblue.com/#flashcard/view/15846624>.
42. <http://www.slideshare.net/coronary/thalamus-59583003>.
43. <https://www.itg.kit.edu/191.php>.
44. Schweinhardt P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease--how far have we come? *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(11):3788-97.
45. <http://www.cram.com/flashcards/neuro-202-somatosensory-system-2-5292359>.
46. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews Neuroscience*. 2013;14(7):502-11.
47. Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nature reviews Neuroscience*. 2006;7(7):535-47.

48. <http://drrajivdesaimd.com/?p=2679>.
49. Freitas A, Jaquin E, Michoud A, Vaccaril S. Pain in the arteriosclerotic patient. *Soins; la revue de référence infirmière*. 2005(696):51.
50. Freitas RL, Ferreira CM, Ribeiro SJ, Carvalho AD, Elias-Filho DH, Garcia-Cairasco N, et al. Intrinsic neural circuits between dorsal midbrain neurons that control fear-induced responses and seizure activity and nuclei of the pain inhibitory system elaborating postictal antinociceptive processes: a functional neuroanatomical and neuropharmacological study. *Experimental neurology*. 2005;191(2):225-42.
51. Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sík A, et al. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature*. 2003;424(6951):938-42.
52. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969;164(3878):444-5.
53. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Annals of neurology*. 1978;4(5):451-62.
54. Basbaum AI, Fields HL. The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: further studies on the anatomy of pain modulation. *Journal of Comparative Neurology*. 1979;187(3):513-31.
55. Villemure C, Schweinhardt P. Supraspinal pain processing: distinct roles of emotion and attention. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2010;16(3):276-84.
56. Shurman J, Koob GF, Gutstein HB. Opioids, pain, the brain, and hyperkatifeia: a framework for the rational use of opioids for pain. *Pain medicine*. 2010;11(7):1092-8.
57. Le Bars D, Dickenson AH, Besson J-M. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*. 1979;6(3):283-304.
58. Witting N, Svensson P, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Differential effect of painful heterotopic stimulation on capsaicin-induced pain and allodynia. *Brain research*. 1998;801(1):206-10.
59. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy research*. 2009;85(1):31-45.
60. Kaya M. Nöronal uyarılabilirliğin kontrolü: Uyarıcı ve inhibe edici sinaptik geçiş. In: Bora I, Yeni S.N, Gürses, C, editor. *Epilepsi: Nobel Tıp kitabevleri*; 2008. p. 15-25.

61. Şahiner T. Epilepside temel mekanizmalar. In: Bora I, Yeni S.N., Gürses, C., editor. *Epilepsi: Nobel Tıp kitabevleri*, 2008. p. 29-36.
62. Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, Connolly MB. The organization of the epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. ILAE website. 2014.
63. Epilepsy ILA. Seizure Classification 2014 [updated 15.07.2015]. Available from: www.epilepsydiagnosis.org/seizure/seizure-classification-groupoverview.html.
64. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
65. Engel J, Jr., International League Against E. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
66. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.
67. Çevik M, Kurşun, O. Nöbetler ve epilepsi. 1 ed. In: Hauser S, editor. İstanbul: Nobel Matbacılık; 2009.
68. Arzimanoglou A, Guerrini R. *Aicardi's epilepsy in children*: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2004.
69. Commission I. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
70. Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Progress in neurobiology*. 1998;55(1):27-57.
71. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
72. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. *Epilepsia*. 2011;52(12):2155-60.

73. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011;52(6):1058-62.
74. Meeren HK, Pijn JP, Van Luijtelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci*. 2002;22(4):1480-95.
75. Buzsaki G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience*. 1991;41(2-3):351-64.
76. Luders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH, 3rd. Generalized epilepsies: a review. *Cleveland Clinic quarterly*. 1984;51(2):205-26.
77. Niedermeyer E. *The Generalized Epilepsies: A Clinical Electroencephalographical Study*. Springfield: Charles C Thomas Publisher. 1972.
78. Gloor P. Neurophysiological bases of generalized seizures termed centrencephalic. The physiopathogenesis of the epilepsies. 1969:209-36.
79. Bancaud J. Physiopathogenesis of generalized epilepsies of organic nature (stereo-electroencephalographic study). *The physiopathogenesis of the epilepsies*. 1969:158-85.
80. Gloor P. Generalized Cortico-Reticular Epilepsies Some Considerations on the Pathophysiology of Generalized Bilaterally Synchronous Spike and Wave Discharge. *Epilepsia*. 1968;9(3):249-63.
81. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. 1954.
82. Lüttjohann A, van Luijtelaar G. Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man. *Frontiers in physiology*. 2015;6.
83. Lüttjohann A, Schoffelen J-M, Van Luijtelaar G. Peri-ictal network dynamics of spike-wave discharges: phase and spectral characteristics. *Experimental neurology*. 2013;239:235-47.
84. Baldin E, Hauser WA, Buchhalter JR, Hesdorffer DC, Ottman R. Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: A population-based study. *Epilepsia*. 2014;55(9):1389-98.
85. Pedley TA. Interictal epileptiform discharges: discriminating characteristics and clinical correlations. *American Journal of EEG Technology*. 1980;20(3):101-19.
86. Onat F. Epilepsinin deneysel modelleri. In: Bora İ, Yeni, SN, Gürses, C, editor. *Epilepsi: Nobel Tıp kitabevleri*; 2008. p. 37-43.

87. Coenen A, Van Luijtelaar E. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behavior genetics*. 2003;33(6):635-55.
88. Coenen A, Van Luijtelaar E. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy research*. 1987;1(5):297-301.
89. Drinkenburg W, Coenen A, Vossen J, Van Luijtelaar E. Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy research*. 1991;9(3):218-24.
90. Schridde U, van Luijtelaar G. Corticosterone increases spike-wave discharges in a dose-and time-dependent manner in WAG/Rij rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2004;78(2):369-75.
91. Sysoeva MV, Luttjohann A, van Luijtelaar G, Sysoev IV. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges. *Neuroscience*. 2016;314:75-89.
92. Zimmermann M, editor *Behavioural investigation of pain in animals. Assessing pain in farm animals: proceedings of a workshop held in Roslin, Scotland, 25 and 26 October 1984/edited by IJH Duncan, V Molony*; 1986: Brussels: Directorate-General for Agriculture, Coordination of Agricultural Res., c1986.
93. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 1983;16(2):109-10.
94. Paxinos GW. C.(1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San Diego Academic.
95. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*. 1988;32(1):77-88.
96. Ayar A, Ozcan M, Kuzgun KT, Kalkan OF. Spinorphin inhibits membrane depolarization- and capsaicin-induced intracellular calcium signals in rat primary nociceptive dorsal root ganglion neurons in culture. *Journal of receptor and signal transduction research*. 2015;35(6):550-8.
97. Ayar A, Scott RH. The actions of ryanodine on Ca²⁺-activated conductances in rat cultured DRG neurones; evidence for Ca²⁺-induced Ca²⁺ release. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1999;359(2):81-91.
98. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*. 2012;53(8):1282-93.
99. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future neurology*. 2009;4(5):663-8.

100. Elliott JO, Lu B, Shneker B, Charyton C, Moore JL. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2009;14(1):125-9.
101. Tellez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*. 2005;46(12):1955-62.
102. Gaitatzis A, Trimble M, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2004;110(4):207-20.
103. Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, Zack MM, Henry TR, Schachter SC, et al. Epilepsy surveillance among adults--19 States, behavioral risk factor surveillance system, 2005: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
104. Pazarıcı NK, Bebek N, Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. Reappraisal of epileptic pain as a rare symptom of seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2016;55:101-7.
105. Papetti L, Nicita F, Parisi P, Spalice A, Villa MP, Kasteleijn-Nolst Trenite DG. "Headache and epilepsy"--how are they connected? *Epilepsy Behav*. 2013;26(3):386-93.
106. Bianchin MM, Londero RG, Lima JE, Bigal ME. Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects. *Current pain and headache reports*. 2010;14(4):276-83.
107. Leniger T, von den Driesch S, Isbruch K, Diener HC, Hufnagel A. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache*. 2003;43(6):672-7.
108. Ito M, Adachi N, Nakamura F, Koyama T, Okamura T, Kato M, et al. Multi-center study on post-ictal headache in patients with localization-related epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57(4):385-9.
109. Forderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. *Headache*. 2002;42(7):649-55.
110. Ito M, Schachter SC. Frequency and characteristics of interictal headaches in patients with epilepsy. *Journal of Epilepsy*. 1996;9(2):83-6.
111. Andermann F. Clinical features of migraine-epilepsy syndromes. *Migraine and epilepsy* Boston: Butterworths. 1987;30.

112. Wilkinson HA. Epileptic pain. An uncommon manifestation with localizing value. *Neurology*. 1973;23(5):518-20.
113. Karaali-Savrun F, Goksan B, Yeni SN, Ertan S, Uzun N. Seizure-related headache in patients with epilepsy. *Seizure*. 2002;11(1):67-9.
114. Leniger T, Isbruch K, von den Driesch S, Diener HC, Hufnagel A. Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(9):1176-9.
115. Siegel AM, Williamson PD, Roberts DW, Thadani VM, Darcey TM. Localized pain associated with seizures originating in the parietal lobe. *Epilepsia*. 1999;40(7):845-55.
116. Clarke T, Baskurt Z, Strug LJ, Pal DK. Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(11):2428-33.
117. Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology*. 1993;43(12):2476-83.
118. Keezer M, Bauer P, Ferrari M, Sander J. The comorbid relationship between migraine and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*. 2015;22(7):1038-47.
119. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
120. Szucs A, Horvath A, Rasonyi G, Fabo D, Szabo G, Sakovics A, et al. Ictal analgesia in temporal lobe epilepsy - The mechanism of seizure-related burns. *Medical hypotheses*. 2015;85(2):173-7.
121. de Freitas RL, de Oliveira RC, de Carvalho AD, Felippotti TT, Bassi GS, Elias-Filho DH, et al. Role of muscarinic and nicotinic cholinergic receptors in an experimental model of epilepsy-induced analgesia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;79(2):367-76.
122. Coimbra N, Freitas R, Savoldi M, Castro-Souza C, Segato E, Kishi R, et al. Opioid neurotransmission in the post-ictal analgesia: Involvement of μ 1-opioid receptor. *Brain research*. 2001;903(1):216-21.
123. Coimbra N, Castro-Souza C, Segato E, Nora J, Herrero C, Tedeschi-Filho W, et al. Post-ictal analgesia: involvement of opioid, serotonergic and cholinergic mechanisms. *Brain research*. 2001;888(2):314-20.
124. Guieu R, Mesdjian E, Roger J, Dano P, Pouget J, Serratrice G. Nociceptive threshold in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1992;12(1):57-61.

125. Pavone F, Castellano C, Oliverio A. Strain-dependent effects of shock-induced release of opioids: dissociation between analgesia and behavioral seizures. *Brain Res.* 1986;366(1-2):326-8.
126. Felippotti TT, dos Reis Ferreira CM, de Freitas RL, de Oliveira RC, de Oliveira R, Paschoalin-Maurin T, et al. Paradoxical effect of noradrenaline-mediated neurotransmission in the antinociceptive phenomenon that accompanies tonic-clonic seizures: Role of locus coeruleus neurons and α 2-and β -noradrenergic receptors. *Epilepsy & Behavior.* 2011;22(2):165-77.
127. Freitas RL, dos Reis Ferreira CM, Urbina MAC, Marino AU, Carvalho AD, Butera G, et al. 5-HT 1A/1B, 5-HT 6, and 5-HT 7 serotonergic receptors recruitment in tonic-clonic seizure-induced antinociception: role of dorsal raphe nucleus. *Experimental neurology.* 2009;217(1):16-24.
128. Freitas RL, Bassi GS, de Oliveira AM, Coimbra NC. Serotonergic neurotransmission in the dorsal raphe nucleus recruits in situ 5-HT 2A/2C receptors to modulate the post-ictal antinociception. *Experimental neurology.* 2008;213(2):410-8.
129. Boccard SG, Pereira EA, Aziz TZ. Deep brain stimulation for chronic pain. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2015;22(10):1537-43.
130. Xu C-P, Zhang S-W, Fang T, Manxiu M, Chencan Q, Hua fu C, et al. Altered functional connectivity within and between brain modules in absence epilepsy: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *BioMed research international.* 2013;2013.
131. Fang T, Fang F, Zhu H, Zhang G, Liu Z, Li Y. Functional connectivity changes in patients with absence epilepsy studied using resting-state functional MRI. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2013;20(3):413-8.
132. Mazzei-Silva EC, de Oliveira RC, Garcia TDA, Falconi-Sobrinho LL, Almada RC, Coimbra NC. Intrinsic connections within the pedunculopontine tegmental nucleus are critical to the elaboration of post-ictal antinociception. *Synapse.* 2014;68(8):369-77.
133. Snowball A, Schorge S. Changing channels in pain and epilepsy: Exploiting ion channel gene therapy for disorders of neuronal hyperexcitability. *FEBS Lett.* 2015;589(14):1620-34.

ETİK KURUL ONAYI

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



KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

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

Çalışmasının Adı : "Epilepside Ağrı Duyarlılığının Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar Kullanılarak *in Vivo* ve *in Vitro* İncelenmesi"
Çalışmacılar : Prof.Dr.Ahmet AYAR, Prof.Dr.Sibel VELİOĞLU
Anabilim Dalı : Fiziyoloji ABD./Nöroloji ABD.

Etik Kurul Dosya No 2013/ 37	Etik Kurul Toplantı Tarihi 11.06.2013	Etik Kurul Toplantı No 2013/10	Etik Kurul Karar No 5
--	---	--	-------------------------------------

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'ın başkanlığında; "Epilepside Ağrı Duyarlılığının Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar Kullanılarak *in Vivo* ve *in Vitro* İncelenmesi" başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (11.06.2013)

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : VELİOĞLU Sibel
Uyruğu : TC
Doğum tarihi ve yeri : 1963
Medeni hali : Evli
Telefon/ Faks : 0462 377 1015 / 0462 377 325 2270
E-Posta : sibelkvelioglu@hotmail.com
Yazışma adresi : KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. Klinik.
Nörofizyoloji Bilim Dalı, Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	: KTÜ, Tıp Fak. Nöroloji	1995
Yüksek Lisans	: -	
Lisan	: KTÜ, Tıp Fakültesi	1988
Lise	: Trabzon Lisesi	1980

AKADEMİK/ MESLEKİ DENEYİM

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1. Pratisyen Hekim	: Giresun 1. No Sağlık Ocağı	1988-1991
2. Araştırma Görevlisi	: KTÜ Tıp F. Nöroloji	1991- 1995
3. Uzman Doktor	: KTÜ Tıp F. Nöroloji	1995-1999
4. Yrd. Doç Dr.	: KTÜ Tıp Fak. Nöroloji	1999-2002
5. Doç. Dr	: KTÜ Tıp Fak. Nöroloji	2002-2007
6. Prof. Dr	: KTÜ Tıp Fak. Nöroloji	2007-
7. Klinik Nörofizyoloji	: TC. Sağlık Bakanlığı	2011-
8. Algoloji (Nöroloji)	: TC. Sağlık Bakanlığı	2011-

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANLARI

Nöroloji,

Klinik Nörofizyoloj,

Algoloji

YAYINLAR/BİLDİRİLER

1. Sibel K. Velioğlu, Mehmet Özmenoğlu, Sezer Ş. Komsuoğlu. EEG investigation of temporal lobe epilepsy. *Clinical Electroencephalography(USA)*, Vol.28, No.2, s121-126, 1997
2. Sibel K. Velioğlu, Mehmet Özmenoğlu, Zekeriya Alioğlu, Okan Bölükbaşı. Pulmonary Arteriovenous Fistula and Brain Abscess. *European Journal of Neurology*, 5: 511-514, 1998
3. Sibel K.Velioğlu, Kayhan Kuzeyli, Mehmet Özmenoğlu. Cerebellar Agenesis: a case report with clinical and MR imaging findings and a review of literature. *European Journal of Neurology*, 5: 503-506, 1998.
4. Sibel K Velioğlu, Mehmet Özmenoğlu. Migraine-related seizures in an epileptic population. *Cephalalgia*, 19: 797-801, 1999.
5. Zekeriya Alioğlu, Ahmet Sarı, Sibel K. Velioğlu, Mehmet Özmenoğlu. Cerebellar atrophy following acute Phenytoin intoxication. *J. Neuroradiol*, 27: 52-55, 2000.
6. Sibel K.Velioğlu, Mehmet Özmenoğlu, Cavit Boz, Zekeriya Alioğlu. Status Epilepticus After Stroke. *Stroke*, 32: 1169-1172, 2001.
7. Sibel K. Velioğlu, Mehmet Özmenoğlu, Cavit Boz. Cerebral Infarction Following Intravenous Immunoglobulin Therapy for Guillain-Barre Syndrome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*, 10(6): 290-292, 2001
8. C. Boz, S. Velioğlu, İ. Bülbül, M. Özmenoğlu. Baclofen is effective in intractable hiccups induced by brainstem lesions. *Neurol Sci*, 22: 409, 2001

9. Boz C, Sahin N, Kalay E, Velioglu S, Ozmenoglu M. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy without proximal atrophy. *Clin Neurol Neurosurg*, 105(1): 14-17, 2002
10. C. Boz, S. Velioglu, M. Ozmenoglu. Acute disseminated encephalomyelitis after bee sting. *Neurol Sci*, 23: 313-315, 2003
11. Cavit Boz, Sibel Velioglu, Vildan Altunayoglu, Mehmet Ozmenoglu, Cihangir Erem. Central nervous system involvement in autoimmune polyglandular syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 105: 102-104, 2003
12. Cavit Boz, Vildan Altunayoglu, Sibel Velioglu, Mehmet Özmenoğlu. Sertraline versus amitriptyline in the prophylactic therapy of non-depressed chronic tension-type headache patients. *J Headache Pain*, 4: 72-78, 2003
13. Boz C, Ozmenoglu M, Aktoz G, Velioglu S, Alioglu Z. Guillain-Barre syndrome during treatment with interferon alpha for hepatitis B. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2004 11(5): 523-525. DOI: 10.1016/j.jocn.2003.04.009
14. Boz C, Ozmenoglu M, Alioglu Z, Velioglu S, Altunayoglu V, Gazioglu S. Local cold effect on the excitability recovery curve of the sympathetic skin response. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004 Dec; 44(8): 497-501
15. Cavit Boz, Sibel Velioglu, Mehmet Özmenoğlu, Kemal Sayar, Zekeriya Alioglu, Bülent Yalman, Murat Topbaş. Temperament and character profiles of patients with tension-type headache and migraine. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 58: 536-543, 2004
16. Boz C, Ozmenoglu M, Altunayoglu V, Velioglu S, Alioglu Z. Individual risk factors for carpal tunnel syndrome: an evaluation of body mass index, wrist index and hand anthropometric measurements. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004 sep; 106(4): 294-9.
17. Boz C, Kalay E, Sahin N, Velioglu S, Ozmenoglu M, Karagüzel A. Ocular myasthenia graviz associated with x-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2004 5(3): 115-8
18. C. Boz, M. Özmenoğlu, G Aktoz, S Velioglu, Z. Alioglu. Guillain-Barre syndrome during treatment with interferon α for hepatitis B. *Journal of Clinical Neuroscience* 2004; 11(5): 523-525
19. B. Baykan, N. K. Ertaş, M Ertaş, B. Aktekin, S Saygı, A Gökyiğit, the Epibase Group¹. (1 : The epibase Group: Ali Akyol, Sibel Velioglu). Comparison of

- classifications of seizures: A preliminary study with 28 participants and 48 seizures. *Epilepsy & Behavior*, 6: 607-612, 2005 (SCI-E)
20. Sibel K. Velioglu, Cavit Boz, Mehmet Özmenoğlu. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia*, 25: 528-535, 2005.
 21. The EURAP Study Group* (Online Supplemental Data-Appendix E-1: S Velioglu. www.neurology.org). Seizure control and Treatment in pregnancy observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy. *Neurology*, 2006, 66: 354-360.
 22. Boz C, Ozmenoglu M, Velioglu S, Kilinc K, Orem A, Alioglu Z, Altunayoglu V. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in patients with relapsing-remitting multiplesclerosis treated with interferon beta. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Feb;108(2):124-8.
 23. Velioglu SK, Gazioğlu S. Non-convulsive status epilepticus secondary to valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2007 Aug; 116(2): 128-32.
 24. The EURAP Study Group. *Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: Comparative patterns in 38 countries based on data from the EURAP registry. Epilepsia*. 2009, 50(10): 2305-2309
 25. Sibel K. Velioglu, Metin Bakırdemir, Gamze Can, Murat Topbas. Prevalence of epilepsy in northeast Turkey. *Epileptic Disorders*, 2010, 12(1): 22-37
 26. Seda Salar, Naz Yeni, Ayşegül Gündüz, Ayşe Güler, Ahmet Gökçay, Sibel Velioglu, Aslı Gündoğdu, S. Hande Çağlayan. Four novel and two recurrent NHLRC1 (EPM2B) and EPM2A gene mutations leading to Lafora disease in six Turkish families. *Epilepsy Research* 2012, 98: 273-276
 27. Altunayoglu Cakmak V, Koc B, Nuhoglu I, Topbas M, Yesilbas Ucuncu S, Deger O, Kamburoglu S, Velioglu S. Prevalence of restless legs syndrome in Trabzon in the northeast Black Sea Region of Turkey: co-morbidities, socioeconomic factors and biochemical parameters. *Neurological Research*. 2015 May 22:1743132815Y0000000058. [Epub ahead of print]

HOBİLER

Görsel Sanatlar (Sinema, Tiyatro), Müzik