

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE PROLAKTİN  
HORMON DÜZEYİNİN HIPOKAMPÜS ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr.Nazlı ÇAKICI BAŞAK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2013**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE PROLAKTİN**  
**HORMON DÜZEYİNİN HIPOKAMPÜS ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr.Nazlı ÇAKICI BAŞAK**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Burçak BİLGİNER**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Burçak Bilginer'e, çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında sonsuz desteği ve emeği için teşekkür ederim.

Hacettepe Üniversitesi Nöroşirurji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Servet İnci ve Nöroşirurji Anabilim Dalı'nda görevli değerli öğretim üyelerim, Sayın Prof. Dr. Osman Ekin Özcan, Sayın Prof. Dr. Ö. Selçuk Palaoğlu, Sayın Prof. Dr. Nejat Akalan, Sayın Prof. Dr. H.Hakan Oruçkaptan, Sayın Prof. Dr. Mustafa Berker, Sayın Doç. Dr. Atilla Akbay, Sayın Doç. Dr. Melike Mut Aşkun, Sayın Doç. Dr. Gökhan Bozkurt ve Sayın Uzm. Dr. Ahmet İlkey Işıkyay'a bölümde geçirdiğim yıllar içerisinde eğitimim için gösterdikleri özveri ve emekleri için teşekkür ederim.

Histoloji- Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Petek Korkusuz'a histolojik çalışmaların tamamlanması için gösterdiği yoğun emek, özveri ve destek için teşekkür ederim.

Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Filiz Akbıyık'a biyokimyasal incelemelerin tamamlanması ve değerlendirilmesi için gösterdiği destek ve emek için teşekkür ederim.

Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sayın Dr. Eda Öztürk'e istatistiksel çalışmaların tamamlanmasındaki yardımı için teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma desteklerini ve dostluklarını esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim içerisinde tanıma şansı bulduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim Ziyal'e değerli tecrübelerini benden esirgemediği için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince çalışma şansını bulduğum, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Tunçalp Özgen'e, eğitim anlayışı, hekimlik değerleri ve hoşgörüsü ile farklı bir bakış açısı kazandırdığı için teşekkür ederim.

Saygıyla ve rahmetle andığım değerli hocam Sayın Prof. Dr.Kemal Benli'ye bana öğrettiği herşey için teşekkürü borç bilirim.

Sevgili anneme, babama ve kardeşime, en zor zamanlarımda hep yanımda oldukları ve sevgileri ile bana en büyük gücü verdikleri için minnettarım.

Sevgili eşim, yol arkadaşım Ahmet Tulgar Başak'a, bu zorlu yolda hep elimden tuttuğu ve sevgisiyle hayatımı eşsiz bir senfoniye dönüştürdüğü için sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Başak Cakıcı N. Deneysel epilepsi modelinde Prolaktin hormon düzeyinin hipokampus üzerine etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.**

Epilepsi, dünyada her ülkede en yaygın ciddi beyin bozukluklarından biridir. Nöbet ise, beyindeki bir grup nöronun ani, anormal, beklenmedik aşırı elektriksel deşarjına bağlı olan klinik değışikliğı tanımlar ve çoğunlukla kendiliğinden sonlanan kısa epizodlardır. Engellenemeyen nöbetler beyinde hem kognitif, hem yapısal, hem de entellektüel hızlı bir yıkım sürecine neden olmaktadır. Bu nedenle epilepsi tedavisi üzerinde günümüzde yoğun çalışmalar devam etmektedir. Literatürde bulunan çalışmalarda, prolaktin hormonu ve epilepsi arasında bir ilişkiye rastlanmıştır. Deneysel epilepsi modellerinde prolaktin hormonu yüksek olan deneklerde hipokampüste hücre hasarının ve ölümünün daha az olduğu yönünde veriler elde edilmiştir. Bu çalışmada amaç, deneysel epilepsi modeli oluşturulan ratlarda prolaktin hormonu düzeyinin yükselmesinin ve epileptik nöbet sonrası hipokampüste oluşan hücre hasarına olumlu veya olumsuz yönde etkisinin araştırılmasıdır.

Bu çalışmada 24 adet Wistar-Hannover tipi dişi rat kullanılmıştır. Gruplarda istatistiksel açıdan sonuçların karşılaştırılabilir olması amacı ile 8 denek yer almıştır. Tüm gruplardan prolaktin değeri için kan örneğı alınmıştır, sonrasında 2. Grup ve bromokriptin verilen 3. Grup deneklerde pilokarpin ile deneysel epilepsi oluşturulmuştur. Nöbet sonrası kan örnekleri alındıktan hemen sonra tüm gruplar sakrifiye edilmiştir. Hipokampus örnekleri floresan boyalar ile ışık mikroskopunda değerlendirilmek üzere alınmıştır.

Prolaktin epilepsi sonrası istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hipokampus hasarı, 2. ve 3. gruplarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak prolaktin hormone düzeyi ile hipokampus hasarı açısından korelasyon saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Hipokampus, Prolaktin, Apoptozis

## ABSTRACT

**Başak Cakıcı N. Effect of Prolaktin hormone level on hippocampus in experimental epilepsy model. Hacettepe University, Medical School, Neurosurgery specialization thesis, Ankara, 2013**

Epilepsy is the one of the most common type of the cerebral diseases. Seizure is defined as the sudden, abnormal and unexpected electrical discharge that results in clinical change and generally they are short episodes which terminate spontaneously. Distractable or untreatable seizures can cause neuronal death or injury which can result in structural and cognitive demolition in brain. Because of this, nowadays intensive studies about epilepsy and the treatment are going on. In recent studies the authors found out an relationship between epilepsy and prolactin hormone. In experimental epilepsy models, some authors found that the increasing prolactin hormone level causes less cell death and damage in hippocampal region. In this research the aim is searching if the prolactin hormone level rise after epileptic seizures and what is the effect of increasing prolactin hormone level on hippocampus cell death/injury in experimental epilepsy model in rats.

In this research sum of 24 Wistar-Hannover type female rats were used. The groups consist of 8 rats for the comparable results in a statistical manner. All the groups were taken blood sample for prolactin analysis and then 2. and 3. groups have had pilocarpine induced experimental epileptic seizure. After seizure blood samples were taken again and all the groups sacrificed. Hippocampus specimens obtained for the histopathological evaluation with fluorescence dyes in light microscope.

This study showed that prolactin level after epileptic seizure was significantly high. Hippocampal damage was significantly high in 2. and 3. groups in comparison with control group. But a correlation not found between prolactin hormone level and the hippocampal damage.

Key words: Epilepsy, Hippocampus, Prolactin, Apoptosis

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Nöbet Patofizyolojisi ve Biyokimyası	4
2.2. Nöbet Etiyolojisi ve Sınıflaması	5
2.3. Santral Sinir Sisteminde Nöbet Sonrası Görülen Değişiklikler	9
2.4. Epilepsi Tanısı	11
2.5. Epilepside Tedavi Modaliteleri	12
2.6. Hipokampal Anatomi Ve Formasyon	15
2.7. Prolaktin Hormonu ve Etkileri	17
2.8. Prolaktin Hormonu ve Nöbet İlişkisi	19
2.9. Dopamin Agonistleri ve Bromokriptin	19
3.GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Deneysel Epilepsi Modeli	22
3.2. Hayvan Grupları	25
3.3. Bromokriptin Verilmesi	25
3.4. Kan Örneklerinin Alınması	26
3.5. Deneysel Epilepsi Modeli Oluşturulması	26
3.6. Anestezi	27
3.7. Sakrifikasyon	27
3.8. Biyokimyasal Değerlendirme	28
3.9. Histolojik değerlendirme	29
3.9.1. Dokuların Elde Edilmesi:	29
3.9.2. Fluoro-Jade C ile Nöronal Hasarın İncelenmesi:	30

3.9.3. Histomorfometrik Analiz:	31
3.10. İstatistiksel Analiz:	31
4. BULGULAR	32
4.1. Gözlemler	32
4.2. Fonksiyonel Değerlendirme	33
4.3. Biyokimyasal değerlendirme	34
4.4. Histolojik değerlendirme	37
4.4.1 Fluoro jade C ile Hasarlı Nöronların Analizi	37
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇ	49
KAYNAKÇA	50



**KISALTMALAR**

ANP	: Atrial natriüretik peptid
AVM	: Arteriyovenöz malformasyon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CA	:Cornu Ammonis
CMIA	: Kemilüminasan mikropartikül immünolojik test
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gama amino bütirik asit
ILAE	: International League against Epilepsia
IQ	: intelligence quotient
ISAP	: Intrakarotid Sodyum Amobarbital Procedure
JTK	: Jeneralize Tonik Klonik
L/P	: Lomber ponksiyon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NMDA	: N-Methyl-D-Aspartat
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PIF	: Prolaktin inhibiting faktör
SE	: Status epileptikus
SPECT	: Single proton emission computarised tomography
SSS	: Santral sinir sistemi

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 2. 1 İstirahatte 9-10 Hz pariyeto-oksipital alfa ritminden oluşan normal EEG aktivitesi.....	12
Şekil 2.2 Sağ hemisferin posterior bölgelerinde ritmik keskin dalga ve keskin karakterli yavaş dalga aktivitesi ile karakterize iktal kayıt örneği .....	12
Şekil 2. 3 Hipokampal formasyon şematik çizimi .....	16
Şekil 2. 4 Prolaktin hormonu biyokimyasal yapısı .....	18
Şekil 2. 5 Bromokriptin biyokimyasal yapısı.....	20

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1 Nöbet etiyolojileri sınıflandırması .....	6
Tablo 2.2 1981 ILAE nöbet sınıflandırması .....	7
Tablo 2.3 1989 ILAE nöbet sınıflandırması .....	7
Tablo 2.4 Status epileptikus sınıflandırması .....	9
Tablo 2.5 Antiepileptik ilaçlar ve sık kullanıldıkları endikasyonlar .....	13
Tablo 3.1 Deneysel epilepsi modelleri .....	23
Tablo 3.2 Zhang skalası .....	24
Tablo 4.1 Deneysel epilepsi oluşturulan 2. ve 3. Grup denekler arasında nöbet şiddetinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.2 Tüm gruplar için ölçülen Prolaktin hormonu değerleri(ng/ml) .....	35
Tablo 4.3 2 Grup deneklerin epilepsi öncesi ve sonrasında Prolaktin hormon değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	36
Tablo 4.4 Kontrol ve epilepsi gruplarının hipokampal hasar açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	40
Tablo 4.5 Kontrol ve 2. Grup deneklerin hipokampal hasar açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	41
Tablo 4.6 Kontrol ve 3. Grup(bromokriptin verilen grup) deneklerin hipokampal hasar açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	42
Tablo 4.7 2. ve 3.grup deneklerin hipokampal hasar açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması .....	43
Tablo 4.8 Değişkenler arasında korelasyon tablosu.....	44
Tablo 4.9 Değişkenler arasında frekans analizi tablosu.....	49

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 2. 1 Hipokampüs, isimlendirmede esinlenilen denizati ve Ammon .....	15
Resim 2. 2 Nissl boyası ile hipokampüs koronal kesiti .....	16
Resim 3. 1 Deneklere gavaj yolu ile bromokriptin verilmesi .....	26
Resim 3. 2 Kuyruk arterinden kan örneği alınması.....	26
Resim 3. 3 Beyin dokusundan hipokampüs disseksiyonu .....	27
Resim 3. 4 Beyin dokusu, alttan görünüm .....	28
Resim 3. 5 Beyin dokusu, üstten görünüm .....	28
Resim 3. 6 Bilateral hipokampüs örnekleri.....	28
Resim 3.7 Arthitect® Prolaktin cihazı, Hacettepe Üniversitesi merkez biyokimya laboratuvarları .....	29
Resim 3. 8 Flouro jade C boyası .....	30
Resim 3.9 Floresan mikroskop ve ilişkili kamera sistemi, Hacettepe Üniversiteleri Histoloji Anabilim dalı.....	31
Resim 4. 1 Bromokriptin tedavisi alan 3. Grup deneklerde beyin yüzeyinde görülen kanama .....	32
Resim 4. 2 Üst, orta ve alt sırada sırasıyla kontrol, epilepsi sonrası, bromokriptin uygulaması ile epilepsi sonrası gruplara ait; fluorojade ile işaretli hipokampus kesit mikrografları. ....	38

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1 Zhang skalasına göre 2. ve 3. Grup deneklerin nöbet şiddetlerinin grafiksel analizi.....	33
Grafik 4.2 Kontrol ve deney gruplarında kan prolaktin düzeyine ait box-plot grafiği.....	35
Grafik 4.3 Deneysel epilepsi oluşturulan 2. Grup deneklerde nöbet öncesi ve sonrası Prolaktin değerlerinin grafiksel analizi.....	36
Grafik 4.4 Kontrol ve deney gruplarında CA1 hipokampus bölgesindeki nöronal hasar indeksine ait box-plot grafiği. ....	39
Grafik 4.5 Kontrol ve deney gruplarında CA3 hipokampus bölgesindeki nöronal hasar indeksine ait box-plot grafiği .....	39
Grafik 4.6 Kontrol ve deney gruplarında CA4 hipokampus bölgesindeki nöronal hasar indeksine ait box-plot grafiği .....	40

## 1. GİRİŞ ve AMAC

Epilepsi, nöbet geçirme, anlamında olup eski Yunanca'da 'Epilembanein' kelimesinden türetilmiştir ve tekrarlayan nöbetler ve değişik sendromlarla karakterize bir santral sinir sistemi bozukluğunu tanımlamaktadır(1, 5, 10). Nöbet ise; beyindeki bir grup sinir hücresinin, fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan ani, anormal ve önceden tahmin edilemeyen deşarjları sonucu oluşan klinik durumu tanımlar(1, 10, 11).

Epilepsi, dünyada her ülkede en yaygın olarak görülen ciddi beyin bozukluklarından birisidir. Yıllık insidansı gelişmiş ülkelerde 50/100.000, gelişmekte olan ülkelerde 100/100.000 olarak ifade edilmektedir. 80 yaşına kadar kümülatif insidans %3 'e kadar çıkmaktadır. Aktif epilepsi prevalansı %6-7 olarak belirtilmektedir ve dünyada %1 prevelansa sahip olduğu düşünülmektedir.(10, 11). Dünya Sağlık Örgütü 2009 verilerine göre dünyada 50 milyon epilepsi hastası olduğu bildirilmektedir. (11). Epilepside başlama yaşı iki artış dönemi göstermektedir; bu dönemler yaşamın ilk iki yaşı ve adölesan dönemidir. Ancak uzayan yaşam süresi ve eklenen sistemik ve serebral hastalıklar nedeni ile yaşlılık döneminde de artış görülebilmektedir.

Epilepside etiyolojik profil, nöbetlerin ortaya çıktığı yaş grubuna göre değişmektedir. Hayatın ilk on yaşında başlayan epileptik nöbetlerde perinatal hasarlar, genetik nedenler, santral sinir sistemi enfeksiyonları daha sık görülürken, 5-6. de-kaddan sonra beyin tümörleri, serebrovasküler olaylar gibi nedenler daha sıklıkla gözlenmektedir.

Günümüzde epilepsi tanısı için çeşitli metodlar belirlenmiş olup ayrıntılı hikaye, fizik ve nörolojik muayene, tam kan sayımı, kan biyokimyası gibi konvansiyonel tanı yöntemlerine ek olarak bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi (EEG) standart olarak kullanılmaktadır. Gerktiğinde SPECT, PET ve video EEG monitorizasyon gibi gelişmiş tanı metodlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Eğer santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi varsa L/P yapılması tanı için yardımcı olarak kullanılmaktadır.

Epilepsi sınıflandırması 1981 yılında International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından yapılmıştır. Bu sınıflandırma çeşitli kapsamlı çalışmalar sonucunda esas olarak klinik ve EEG bulgularına göre yapılan bir sınıflandırmadır. Ancak yıllar içerisinde bu sınıflamanın belirgin eksiklikleri olduğu düşünülerek, epileptik nöbetlerin etiyojisinin, başlangıç yaşının, predispozan faktörlerin de göz önüne alınmasına ihtiyaç duyulmuş ve 1985 ve 1989 yıllarında ILAE tarafından yeni sınıflama yapılmıştır(2, 3, 4). 1989 yılında yapılan sınıflandırma günümüzde klinik olarak kullanılmaktadır. Ancak halen kullanılmakta olan bu sınıflamanın da eksik yönleri olduğu düşünülerek daha kapsamlı bir sınıflama için çalışmalar devam etmektedir(2, 3, 4).

Epileptik nöbetlerin ayırıcı tanısında epileptik atakları taklit eden paroksizmal olaylar ve non-epileptik ataklar araştırılmaktadır. Bunlar arasında psikojenik non-epileptik ataklar, senkop ( vazovagal, kardiyak, ortostatik), uykuda olan ataklar (nokturnal myoklonus ve uyurgezerlik), geçici iskemik atak, migren ve hareket bozuklukları (paroksizmal koreatetosis, tikler) bulunmaktadır (1, 10).

Epilepside, tek başına epileptik nöbet nedeni ile yaşama yönelik tehlike büyük değildir. Aslında nöbet sırasında ölüm son derece nadir olarak gözlenmektedir. Atak sırasındaki en büyük tehlike kaza ile oluşabilecek asfiksidir. Bunun dışında kafa travmaları, yüksekten düşme, kesici delici alet yaralanmaları da nöbet esnasında görülebilmektedir. Epileptik nöbet esnasında oluşabilecek kazalar dışında, atağın santral sinir sisteminde yarattığı değişiklikler önemlidir. Özellikle çocukluk çağında durdurulamayan nöbetler hastanın nörolojik ve psişik gelişimine ket vurmaktadır. Engellenemeyen nöbetler beyinde hem kognitif, hem yapısal hem de entellektüel hızlı bir yıkım sürecine neden olmaktadır(1). Bu nedenle epilepsinin etiyojisi, tedavisi ve nörolojik etkileri üzerinde günümüzde yoğun çalışmalar devam etmektedir. Erişkin dönemde ortaya çıkan epilepsi hem kişinin günlük sosyal aktivitelerini engellemekte, bir başka boyutuyla da ciddi işgücü kaybına yol açmaktadır. Tedavi uygulanabilmesi için, öncelikle epilepsi tanısının konulması gereklidir. Rutin tetkiklerle tanı konulabilmekte ancak bu testler her zaman uygulanabilir veya ulaşılabilir olmamakla beraber, bu testlerinde konusunda uzman kişiler tarafından değerlendirilmesi gereklidir.

Bu çalışmayı planlarken amacımız, çeşitli literatür verileri doğrultusunda, epilepsi sonrası prolaktin hormonunun yükselip yükselmediğini göstermek ve eğer var ise bu yüksekliğin hipokampus üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Literatürde daha önce gerek insanlar üzerinde gerekse hayvan modelleri ile yapılan epileptik nöbetleri araştırmaya yönelik çalışmalarda, epileptik nöbet sonrası prolaktin hormonu yükselmesine dair birçok veri saptanmıştır(12, 13, 14, 19, 20, 21). Ayrıca bu ilişkiye dayanarak yapılan bazı çalışmalarda prolaktin hormonunun yüksekliğinin hipokampus üzerinde koruyucu etkisinin olduğuna dair veriler elde edilmiştir.(12, 15,). Literatürde yapılan çalışmalarda prolaktin hormonunun yükselmesi ve bu durumun hipokampus üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Ancak sadece bir çalışmada ratlar overektomize edilerek prolaktin hormon düzeyinin düşmesinin hipokampus üzerindeki etkisine bakılmıştır(12). Bu çalışmamızda, literatürdeki veriler doğrultusunda, diğer çalışmalardan farklı olarak prolaktin hormonunu ilaç etkisi ile mümkün olan en az seviyeye düşürerek sonuçların güvenilirliğini artırmak amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nöbet Patofizyolojisi ve Biyokimyası

Nöbet, beyindeki bir grup nöronun ani, anormal, beklenmedik aşırı elektriksel deşarjına bağlı olan klinik değişikliği tanımlar ve çoğunlukla kendiliğinden sonlanan kısa epizodlardır(1, 5, 11). Epilepsiye yatkın kişi sinir sisteminin veya epileptik nöbet oluşturmaya hassas bir kısmının bazal uyarılabilirlik seviyesinin belli bir düzeyi aşması halinde nöbet geğirir. Epileptogenezden sorumlu mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Tüm epilepsi türlerinde aynı mekanizmadan söz edilmekle birlikte, hepsinde artmış nöronal uyarılabilirlik ve senkronizyon gibi özellikler mevcuttur(1, 3, 4, ).

Epileptojenik odak adını verdiğimiz bölgelerdeki hücreler halen tam açıklanamayan ancak öngörülen bazı nedenlerle hipereksitabilite göstermekte ve çevrelerindeki hücreleri de bu duruma ortak etmektedirler.

Nöbet oluşumunda ana mekanizma, beyindeki eksitatör uyarının artması veya inhibitör etkinliğin azalması ile iki mekanizma arasındaki dengenin eksitasyon yönünde bozulmasıdır. Beyindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA aktivitesinin azalması ve/veya ana eksitatör olan glutamat etkinliğinin artması nöbet oluşumunda rol oynayan başlıca faktörlerdendir( 1, 11, 92). Serebral dokuda glial hücreler, nörotransmitter konsantrasyonu ve ekstrasellüler iyon dengesini sağlamakla görevlidirler. Nöronal aktivitenin düzgün şekilde sürdürülebilmesi için ekstrasellüler sıvıdaki iyon dengesinin optimal olması gereklidir(1). Sodyum ve potasyum kanallarındaki mutasyon veya değişikliklerin nörotransmisyonun değişmesine yol ağtığı bilinmektedir(92). Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda kolinerjik mekanizmaların özellikle temporal korteks ve hipokampus üzerinde nöbet tetikleyici etkilerinin olduğu öne sürölmektedir.

Mitokondriyal düzeyde meydana gelen anormallikler birçok açıdan epileptogenez mekanizmalarında rol oynamaktadır. Enerji üretimi, hücre ölümu kontrolü, nörotransmitter üretimi ve serbest radikal oluşumu gibi birçok faktör temel olarak

mitokondriyal düzeyde kontrol edilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre, bu düzeyde oluşan bozukluklar hem nöbet gelişiminde rol oynamakta hem de nöbet sonrası oluşan serebral dokuda hücre hasarının artmasına yol açmaktadır(30, 31).

Nöbet esnasında çeşitli nörotransmitterlerin konsantrasyonlarının değiştiği ve aradaki denge mekanizmasının bozulduğu bilinmekte ve bu aslen nöbete yol açan faktör olarak suçlanmaktadır. Ancak bunların yanı sıra, yapılan çalışmalarda nöbet sonrası vücutta birçok hormon seviyesinin değiştiğini kanıtlayan verilere rastlanmıştır. Özellikle prolaktin hormonu düzeyinde artış ve diğer hormonal parametrelerde minimal artış saptanmıştır(16, 13, 28). Ancak bu mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber temporolimbik aktivitenin hipotalamopituiter aksı etkilemesi teorisi üzerinde yoğunlaşmıştır. Spesifik olarak yapılan çalışmalarda, epileptik nöbet sonrası NSE, S-100, Nesfatin, Ghrelin ve Kreatin kinaz gibi kimyasal maddelerin seviyelerinde anlamlı artışlar saptanmış ve bunların da tarama testi olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür(13, 14, 22). Halen bu konuda yoğun çalışmalar devam etmektedir ve bu öneriler henüz rutin kullanıma girmemiştir.

## 2.2. Nöbet Etiyolojisi ve Sınıflaması

Nöbetler, epilepsinin veya beyindeki kalıcı bir hasarının sonucu olarak tekrarlanabilmekle beraber, beyin veya vücut metabolizmasındaki geçici değişikliklere bağlı olarak da oluşabilmektedir. Bu değişiklikler hipoglisemi, hiponatremi, hiperglisemi, hipokalsemi gibi çeşitli elektrolit dengesizlikleri, ateş, alkol yoksunluğu, akut nörolojik hasar( menenjit, ensefalit, inme, kafa travması, tümörler vb.) ve nöbet eşliğini düşüren bazı ilaçlar olabilir.(1, 10, 12, 56, 57). Nöbet etiyojisine yönelik ayrıntılı sınıflama **Tablo 2.1** de gösterilmiştir.

**Tablo 2. 1 Nöbet etiyolojileri sınıflandırması**

<b>NÖBET ETİYOLOJİSİ</b>	
<b>1</b>	<b>NÖROLOJİK ETKENİ TAKİBEN</b>
	<p><b>Serebrovasküler olay</b>                      İnme Subaraknoid kanama İntraserebral hematom</p> <p><b>Kafa travması</b>                              Subdural hematom Epidural hematom İntraserebral hematom</p> <p><b>Santral sinir sistemi enfeksiyonu</b>      Menenjit Abse Subdural ampiyem</p> <p><b>Febril nöbet</b></p> <p><b>Doğum asfiksisi</b></p>
<b>2</b>	<b>ALTA YATAN SSS BOZUKLUĞU</b>
	<p><b>Konjenital SSS lezyonu</b> <b>Dejenaratif SSS hastalığı</b> <b>SSS tümörleri</b> <b>Hidrosefali</b> <b>AVM</b></p>
<b>3</b>	<b>AKUT SİSTEMİK METABOLİK BOZUKLUK</b>
	<p><b>Elektrolit dengesizliği</b>                      Üremi Hipoglisemi Hiponatremi Hiperkalsemi</p> <p><b>İlaça bağlı</b>                                      Alkol yoksunluğu Kokain toksisitesi Opioidler Fenotiazin antiemetikler Flumenazil Fensiklidin Siklosporin</p> <p><b>Sistemik enfeksiyon</b></p> <p><b>Ph bozuklukları</b>                              Alkaloz Asidoz</p> <p><b>Eklampsi</b></p>
<b>4</b>	<b>İDİYOPATİK</b>

Nöbet sınıflandırması, en kapsamlı şekliyle ilk olarak 1981 yılında ILAE tarafından yapılmıştır.(**Tablo 2.2**) Bu sınıflamada esas olarak klinik ve EEG bulguları ön plandadır. Ancak sonraki yıllarda bu sınıflamanın kendi içinde olan yetersizlikleri nedeni ile 1989 yılında ILAE tarafından yeni bir sınıflama yapılmıştır ve halen kul-

lanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre nöbet tipleri parsiyel (fokal, lokal) nöbetler, jeneralize nöbetler, tanımlanamayan nöbetler ve özel sendromlar olmak üzere 4 ana başlık altında sınıflandırılmış ve her başlık altında alt gruplar tasnif edilmiştir. (Tablo 2.3).

**Tablo 2.2 1981 ILAE nöbet sınıflandırması**

<b>MAJÖR NÖBET TİPLERİ</b>	
<b>1</b>	<b>JENERALİZE NÖBETLER</b>
	Jeneralize tonik klonik Klonik Tonik Absans Myoklonik Atonik
<b>2</b>	<b>PARSİYEL NÖBETLER(FOKAL)</b>
	Basit parsiyel nöbet Kompleks parsiyel nöbet Sekonder jeneralize nöbetler
<b>3</b>	<b>SINIFLANDIRILAMAYAN NÖBETLER</b>

Ancak literatürde son yayınlanan çalışmalarda bu sınıflamanın da yetersiz kaldığı ve daha kapsamlı ve yeni başlıklar içeren( örn: genetik ) bir sınıflamaya ihtiyaç duyulduğundan bahsedilmektedir(2, 3, 4). Ayrıca nöbetler altta yatan nedene göre de, semptomatik, idiyopatik, kriptojenik ve özel sebeplere bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Non-epileptik nöbetler ya da psödonöbet olarak da tanımlanan bazı özel durumlar da ayırıcı tanıda yer almaktadır. Bu durumlar psikolojik nedenler olabileceği gibi, senkop, hareket bozuklukları, migren, uyku ilişkili ve sistemik bozukluklarda olabilir (10,1, 34).

Tablo 2.3 1989 ILAE nöbet sınıflandırması

<b>1</b>	<b><u>LOKALİZASYONA BAĞLI ( FOKAL, LOKAL, PARSİYEL)</u></b>	
	<b>İdiyopatik</b>	Benign çocukluk epilepsisi ile birlikte sentrotemporal diken Çocukluk epilepsisi ile birlikte oksipital paroksismler
	<b>Kriptojenik</b>	Primer okuma epilepsisi Nöbetin tipi, klinik gidişi ve anatomik lokalizasyonu ile tanımlanır
	<b>Semptomatik</b>	Temporal lob Frontal lob Pariyetal lob Oksipital lob Çocukluk çağı kronik progresif epilepsi parsiyalis continua
<b>2</b>	<b><u>JENERALİZE EPİLEPSİLER VE SENDROMLAR</u></b>	
	<b>İdiyopatik(yaşa göre)</b>	Benign yenidoğan ailevi nöbetler Benign yenidoğan nöbetler İnfanıl benign myoklonik epilepsi Çocukluk çağı absans epilepsi Juvenil absans epilepsi Juvenil myoklonik epilepsi Grand mal nöbetler ile birlikte uyanıklık epilepsisi
	<b>İdiyopatik, semptomatik veya her ikisi</b>	West sendromu( infanıl spasm) Lennoux-Gastaut sendromu Myoklonik -astatik nöbetler ile birlikte epilepsi Myoklonik absans ile birlikte epilepsi
	<b>Semptomatik</b>	Non-spesifik, erken myoklonik epilepsi Erken infanıl epileptik ensefalopati
	<b>Spesifik sendromlar</b>	
<b>3</b>	<b><u>TANIMLANAMAYAN EPİLEPSİLER</u></b>	Yenidoğan nöbetleri İnfanıl myoklonik nöbetler Uyku yavaş dalga sırasında devamlı dalga diken ile birlikte epilepsi Akkiz epileptik afazi(Landau-Kleffner sendromu)
<b>4</b>	<b><u>ÖZEL SENDROMLAR</u></b>	Duruma bağlı nöbet Febril konvulsiyon İzole nöbetler veya izole status epileptikus

Bunlarla beraber, 30 dakikadan fazla süren veya aralarında bilincin tam olarak açılmadığı aralıklı klinik/elektrografik nöbet durumu status epileptikus(SE) olarak tanımlanmaktadır (1, 10). Ancak bazı yazarlara göre 5 dakikadan fazla süren nöbetler, kendiliğinden sonlanmayacağı için SE olarak düşünülmeli ve müdahale edilmelidir (9, 10, 35). SE yıllık insidansı Hauser W.A ve arkadaşları tarafından yapılan

Minesota ve Virginia çalışmalarında elde edilen veriler doğrultusunda 18-50/100.000 olarak belirtilmektedir(5, 7, 8). Aynı çalışmalarda erken müdahale yapılmayan vakalarda mortalitenin %22 olduğu sonucuna ulaşılmıştır. SE 'un erişkinde en sık nedeni, epilepsi hastası olduğu bilinen kişide antiepileptik ilaçların ani kesilmesidir. Diğer nedenler arasında alkol bırakılması, anoksi, hipoksi, serebrovasküler hastalıklar, hemoraji, metabolik bozukluklar, travma, enfeksiyon hastalıkları, ilaç aşırı dozu, tümörler yer almaktadır (9, 7). SE, her nöbet tipinde olabileceği gibi epileptik olmayan SE durumu da mevcuttur. SE sınıflaması 3 ana başlık altında yapılmaktadır, bunlar jeneralize, parsiyel ve epileptik olmayan SE şeklindedir.(**Tablo 2.4**)

**Tablo 2.4 Status epileptikus sınıflandırması**

<b>JENERALİZE SE</b>	Tonik -klonik SE
	Tonik SE
	Klonik SE
	Myoklonik SE
	Absans SE
<b>PARSİYEL SE</b>	Basit parsiyel SE
	Kompleks parsiyel SE
<b>EPİLEPTİK OLMAYAN SE</b>	Psödo(histerikal) SE
	Dekortike veya desebre postür

### 2.3. Santral Sinir Sisteminde Nöbet Sonrası Görülen Değişiklikler

Epilepside, patofizyolojisinde bahsedildiği üzere nöbetler beyinde ve vücutta birçok biyokimyasal parametrenin değişmesine neden olmaktadır. Bu değişiklikler çoğunlukla kısa süreli, per-iktal zamanda görülmektedir. Ancak son çalışmalar göstermiştir ki, beyin dokusunun nörokimyasında ve histopatolojisinde uzun süreli ve geri dönüşümsüz değişiklikler de görülmektedir(1, 6, 29) . Epileptik nöbetlerin kısa süreli olarak kan beyin bariyerinde defektler oluşturduğuna ilişkin yazılar mevcuttur(64). Ayrıca nöbet sonrası, özellikle kalsiyum olmak üzere potasyum, bakır, çinko gibi elementlerin hücrel konsantrasyonlarının değişmesi hücre zarının polarizasyon ve depolarizasyon eşiğini etkilemektedir. Tekrarlayan nöbetlerin bir kısmı bu teoriye dayanılarak açıklanmaktadır(64, 67). Çoğunlukla, çalışmalar mezial temporal lob bölgesine ve hipokampüse yoğunlaşmıştır. Bunun nedeni, en sık görülen parsiyel

nöbet şeklinin temporal bölgeden kaynaklanması ve ilaca dirençli epilepsi tipinin de en sık temporal lob epilepsisi olmasından kaynaklı olabilir (1, 21, 48, 49, 50, 55). Ayrıca temporal lob yapıları, özellikle hippokampus, amigdala ve piriform korteks hipoksik ve toksik hasarına en duyarlı olan yapılardır(1, 12, 49). Literatürde deneysel epilepsi modelleri ile yapılan çalışmalarda, hipokampal ve amigdala hasarı en geniş olarak dokümanite edilen bulgudur(53). Epilepsi limbik yapılarda ve kortikal alanlarda sadece basit nöron kaybına değil, aynı zamanda sinaptik yapılanmanın değişmesine ve yeniden organize olmasına neden olmaktadır. Bu durum tekrarlayan nöbetlerin oluşmasını veya karakter değiştirmesini açıklamaktadır.

Epilepsi sonucu beyinde hücresel düzeyde enzim, nörotransmitter, iyon ve reseptör düzeyinde birçok yönden hasar meydana gelmektedir. Bu değişiklikler araştırmacılara, tedavi ve etiyoloji hakkında geniş bilgiler sunmaktadır. Ancak bu değişikliklerin sonucu olarak beyinde meydana gelen hasar nöron kaybıdır ve engellenmediği durumda psikiyatrik, psişik, fiziksel ve sistemik birçok sorunu da beraberinde getirmektedir. Özellikle çocukluk çağında görülen epilepsi, çoğunlukla sendromik veya genetik bir nedene bağlıdır. Bu durum epileptik nöbetlerin kontrolünü zorlaştırmakta, bu nedenle nöron kaybına bağlı etkiler daha fark edilir şekilde ortaya çıkmaktadır(1). Ayrıca henüz gelişmekte olan beyinde görülen nöron kaybı, fonksiyonel yetersizlikler, hafıza bozuklukları, endokrin ve davranışsal yönden problemler meydana getirmektedir. Yapılan çalışmalarda epileptik çocuk hastalarla normal çocuklar arasında IQ derecelendirmesi açısından fark olmasa da, epileptik çocukların öğrenme güçlükleri çektikleri saptanmıştır(1). Epileptik kadın hastalarda, polikistik over sendromunun daha çok görüldüğü ve doğurganlığın daha az olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir(25, 26).

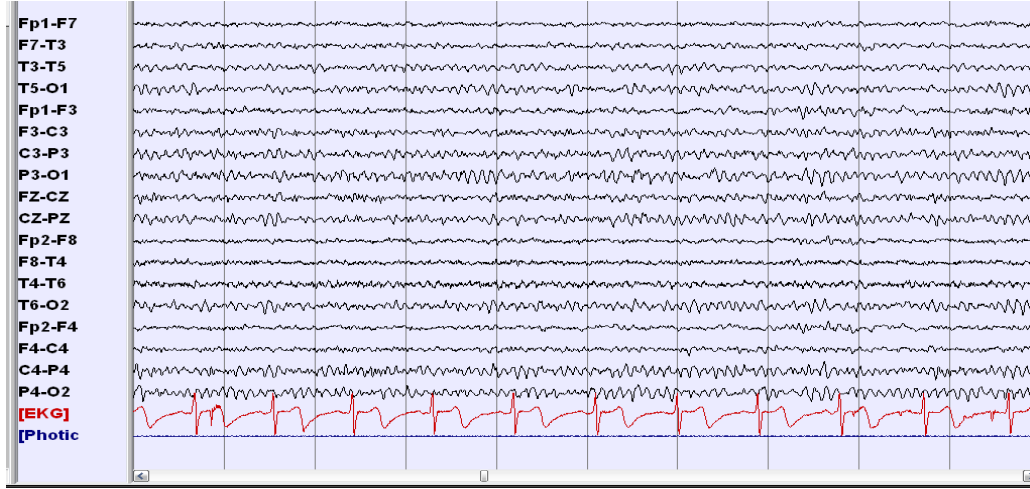
Literatürde epilepsinin patofizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar sürerken, aynı zamanda kullanılan antiepileptik ilaçlar başta olmak üzere birçok maddenin hücre ölümü üzerindeki olumlu etkisi araştırılmaktadır. Birçok araştırmacı asetilsalisilik asit, eritropoietin, imipramin gibi maddelerin ve sık kullanılan antiepileptik ilaç olan topiramatin hücre rejenerasyonuna olumlu etkilerde bulunduğunu göstermiştir(61, 62, 85).

## 2.4. Epilepsi Tanısı

Epilepsi, daha önceki bölümde bahsedildiği üzere, tekrarlayan nöbetler ve değişik sendromları da içine alan bir santral sinir sistemi bozukluğudur. Epilepsi tanısı koyabilmek için öncelikle hastanın gerçek nöbet geçirdiğinin saptanması ve nöbetin sınıflandırılması gereklidir. Sonrasında altta yatabilecek organik veya non-organik nedene yönelik araştırma yapılmalıdır. Nöbet yakınması ile başvuran kişide öncelikle nörolojik muayene yapılarak muayene bulgularına göre yapılacak tetkikler planlanmalıdır. Nöbet geçiren bir hastada fokal nörolojik defisit bulunması bizi daha çok kraniyal görüntüleme yöntemlerine yönlendirirken, muayene bulguları normal olan kişide daha öncelikli olarak sistemik nedenler veya primer epilepsi düşünülmelidir. Tanı yöntemleri arasında günümüzde de sıklıkla kullanılan BT, MRG, EEG başta gelmektedir BT hızlı ve daha kolay ulaşılabilir bir tetkik olması nedeni ile daha çok akut patolojileri (serebrovasküler olaylar, travma, hemoraji vb.) değerlendirmede üstünlük sağlamaktadır. MRG ise serebral anatomi hakkında daha ayrıntılı bir görüntüleme yöntemi olması nedeni ile daha çok yapısal anomalileri, tümöral oluşumları ve displastik/atrofik kortikal alanları görebilmek için tercih edilmektedir. Ayrıca MRG ile farklı sekanslar kullanılarak özellikle epilepsiye yönelik tetkik yapılabilir. EEG beyin dalgalarını saçlı deri üzerinden çeşitli elektrodlar kullanılarak ölçmeye yarayan bir tanı metodudur. Nöbeti aktif olarak gözlenen veya nöbet geçirdiğinden şüphelenilen hastada kullanılabilen ancak post-iktal dönem ve altta yatan neden hakkında ayrıntılı bilgi vermemektedir. EEG ile ölçüm yapabilmek için bazı hastalarda fotik stimülasyon veya hiperventilasyon ile nöbet tetiklenebilmektedir. Ancak bu yöntemlerin yetersiz kaldığı ve gerekli bilgiyi sunamadığı durumlarda daha gelişmiş yöntemler olan PET ve iktal SPECT kullanılabilir. Ayrıca tekrarlayan nöbetlerin izlenmesi ve nöbet paterninin belirlenmesi açısından Video EEG monitorizasyon da tercih edilen yöntemlerden biridir. Elbette altta yatan nedenin sadece serebral kaynaklı olmayabileceği, sistemik veya metabolik bazı durumlar nedeni ile oluşabileceği düşünülerek tam kan sayımı, biyokimyası ve gerekirse L/P yapılabilir.



Tanı konulduktan sonraki aşama, tedavi aşamasıdır.



**Şekil 2.1 İstirahatte 9-10 Hz pariyeto-oksipital alfa ritminden oluşan normal EEG aktivitesi**



**Şekil 2.2 Sağ hemisferin posterior bölgelerinde ritmik keskin dalga ve keskin karakterli yavaş dalga aktivitesi ile karakterize iktal kayıt örneği**

## 2.5. Epilepside Tedavi Modaliteleri

Epilepsi tedavisinde günümüzde, epileptik nöbet şekline ve sınıflamasına göre antiepileptik ilaç tercihi yapılarak, öncelikle monoterapi tercih edilmektedir. Bu tedavi şekilleri infant, çocuk, erişkin ve yaşlılık dönemine göre değişiklik gösterdiği gibi, hastanın metabolik durumuna, cinsiyetine ve altta yatan hastalığına göre de değişiklik gösterir(1, 10, 34, 35). Tedaviye öncelikle tek ilaç ile başlanır, ancak klinik

seyre göre öncelikle ilaç maksimum doza çıkarılır ve eğer halen nöbetler kontrol altında değilse, başka ilaçlar ile monoterapi denir. Halen kontrol altına alınamayan nöbet var ise, ikili ya da üçlü ilaç kombinasyonları denenebilir(1, 10, 34, 35,). günümüzde en sık kullanılan antiepileptik ilaçlar ve sık kullanıldıkları endikasyonlar **Tablo 2.5** de gösterilmiştir.

**Tablo 2.5 Antiepileptik ilaçlar ve sık kullanıldıkları endikasyonlar**

İLAÇ	ENDİKASYON
<b>Barbituratlar</b>	
Barbituratlar	SE
Pentobarbital	SE, JTK, Parsiyel nöbetler
Primidon	
<b>Benzodiazepin</b>	
Klonezepam	Lennox-Gestaout, Atonik, Myoklonik
Diazepam	SE
Lorazepam	SE
<b>GABA analogları</b>	
Gabapentin	Adjuvan-Parsiyel nöbetler
Tiagabin	Adjuvan-Parsiyel nöbetler
<b>Hidantoinler</b>	
Fosfenitoin	SE, cerrahi esnasında nöbet
Fenitoin	JTK, Kompleks parsiyel, cerrahi sonrası
<b>Muhtelif</b>	
Karbamazepin	Parsiyel nöbet, kompleks semptomatoloji, JTK
Lamotrigine	Adjuvan-Parsiyel nöbetler, Lennox-Gestaout
Etosuksimid	Absans
Levetirasetam	Adjuvan- Parsiyel nöbetler
Okskarbazepin	Mono veya Adjuvan-parsiyel nöbetler
Topiramet	Adjuvan-Parsiyel nöbet, JTK
Valproik asit	Kompleks parsiyel, Absans, çok sayıda nöbetlerde

Uygun dozlarda uygun ilaç tedavisine rağmen nöbetler yine de devam ediyorsa ilaca dirençli epilepsi söz konusu olabilir. İlaça dirençli epilepsi vakalarında, multidisipliner bir yaklaşım ile tanı koyarak, cerrahi tedavi seçenekleri tercih edilebilir. En sık ilaca dirençli epilepsi vakaları temporal lob kaynaklı epileptik hastalarda oluşmaktadır.(49, 50, 81). Epilepsi cerrahisi yapılması için aday hastada, öncelikle nöro-radyolojik yöntemler kullanılarak cerrahi yapılacak bölgenin veya lezyonun anatomik özellikleri belirlenmelidir. Fonksiyonel görüntüleme teknikleri ve MR spektros-

kopi ile lezyonun metabolik özellikleri hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür. Ancak nöroradyolojik olarak görüntülenen her lezyon, epileptik nöbet odağı olmayabilir(36, 81). Bu nedenle video EEG monitorizasyon yapılarak nöbetler uyku ve uyanıklık dönemlerinde de gözlenerek, varolan lezyon ile korelasyonu yapılmalıdır. Primer lisan, motor, duyuşal korteks gibi önemli kortikal alanlara yakın yerde cerrahi yapılması planlanıyorsa, cerrahi öncesi daha spesifik incelemeler gereklidir. Bu incelemeler için uygulanmakta olan yöntemlerden biri karotis arter içine sodyum amobarbital(Amytal®) verilerek uygulanan Wada(ISAP) testidir. Bir diğere yöntem ise, cerrahi olarak beyin yüzeyine elektrodlar yerleştirilmesi ile yapılan elektrokortikografi ve fonksiyonel haritalama yöntemidir. (34, 36, 81). Epilepsi cerrahisinde uygulanan tedaviler rezektif ve non-rezektif tedavilerdir. Bu cerrahi tedaviler, hastaya göre belirlenmekle beraber en yaygın olarak uygulanan prosedürler, vagal sinir stimülasyonu, lezyonal cerrahi, temporal ve non temporal rezeksiyonlar, amigdalahipokampektomi, korpus kallozotomi ve hemisferotomidir/hemisferektomi'dir(1, 36, 81). Epilepsi cerrahisi sonrası yüksek oranda nöbetler ortadan kalkmakta ve yüksek oranlarda jeneralize olması engellenmektedir(36, 81).

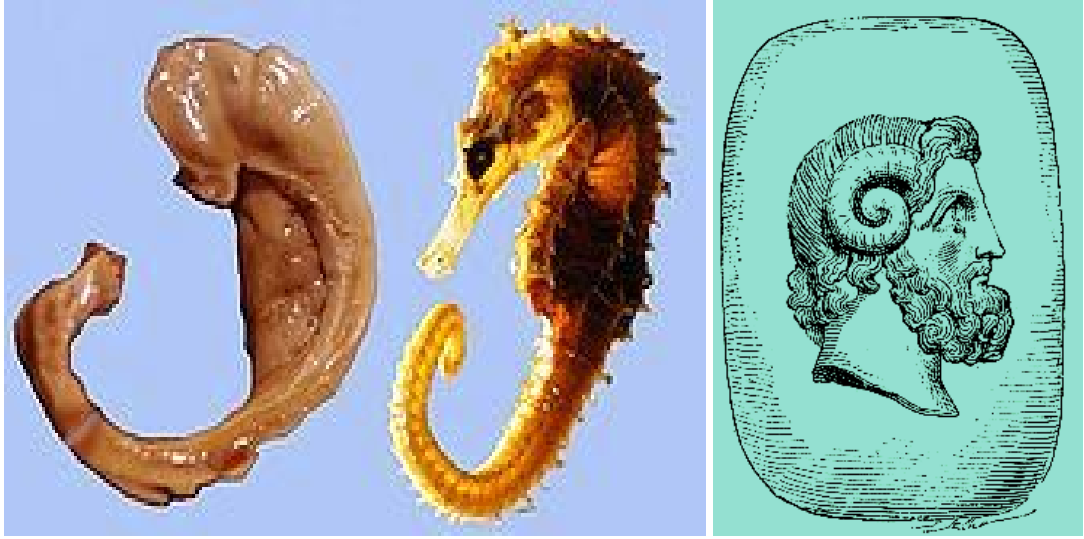
Antiepileptik tedavi ile nöbetleri olmayan hastalarda, ilaç kesimi için erişkinde 4 yıl, çocuklarda 2 yıl klinik ve elektroensefalografik nöbetin olmaması beklenir. İlaç kesimi 3 ile 6 ay arasında, dozlar tedrici azaltılarak yapılmalıdır. Ancak bazı epilepsi türlerinde(Juvenil myoklonik epilepsi gibi), rekürrens riski çok yüksek olduğunda ilaç kesilmemelidir(1, 10, 34).

SE nörolojik acil bir durumdur ve 5 dk yi aşan nöbetlere agresif müdahale gerekir(1, 6, 10, 34). Tekrarlayan elektriksel anormal deşarjlar sonucu 20 dakikadan sonra geri dönüşümsüz nörolojik sekel ortaya çıkmaktadır ve 60. Dakika sonrasında hücre ölümü başlamaktadır(29, 34, 35). Mortalite hem SE'un yarattığı nörolojik hasar nedeni ile hem de bu esnada olan hipoksi, kardiak arrest, ritim bozukluğu, solunum yetmezliği ve altta yatan nedene bağlı olmaktadır(1, 10, 34). Tedavisinde, öncelikle hastanın vital bulguları kontrol edilmeli ve gerekiyorsa stabilize edilmeli ve aynı anda antikonvülsif tedavi başlanmalıdır. İlk olarak tercih edilen ilaçlar benzodiazepinler( Lorezepam, Diazepam) ve difenilhidantoin'dir. Eğer bunlarla nöbet durmaz ise, dozlar tekrarlanabilir. Ancak bu ilaçların da solunum depresyonu yapabilme risk-

leri bulunduğu için dikkatli olunmalıdır. Tüm tedaviye rağmen, 30 dakikadan fazla süren nöbet durumunda ise hasta entübe edilmeli ve genel anesteziye geçilmelidir(1, 6, 34, 35). Genel anestezi için fenobarbital, propofol ve benzodiazepinler kullanılabilir..

## 2.6. Hipokampal Anatomi Ve Formasyon

Hipokampüs, ventriküler yapının temporal hornunun medial tabanı boyunca uzanan yaklaşık 5 cm uzunluğunda bir yapıdır( 82, 97). Hipokampus koronal kesitlerinde denizatına benzemesi nedeni ile, 1500'lü yılların sonuna doğru anatomist Arantius tarafından Latince'de bu anlama gelen 'Hippocampus' olarak adlandırılmıştır. Bundan 2 yüzyıl sonra Mısırlı anatomistler tarafından 'Ammon's horn' ya da 'Cornu Ammonis' olarak tekrar isimlendirme yapılmıştır(96).

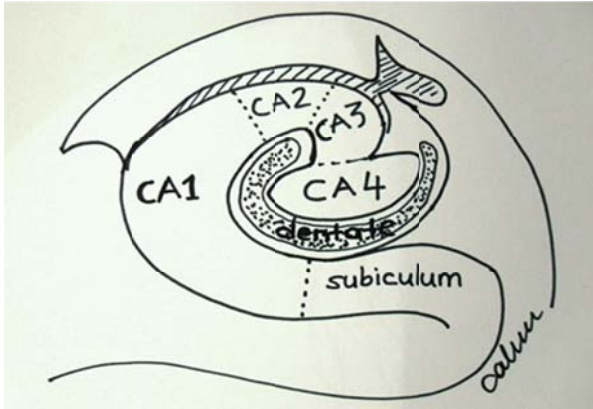


**Resim 2. 1 Hipokampüs, isimlendirmede esinlenilen denizatı ve Ammon**

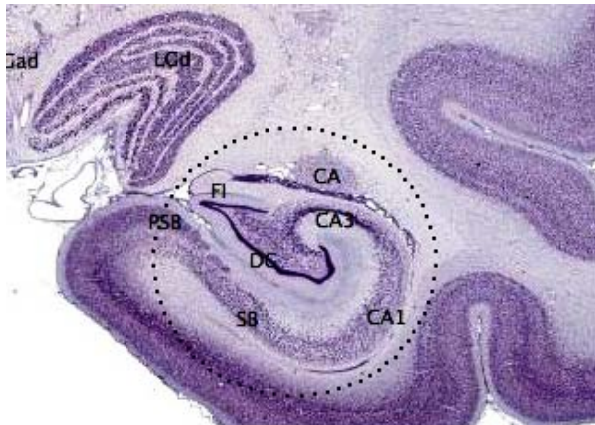
Makroskopik olarak hipokampüs baş, gövde ve kuyruk olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Embriyolojik olarak gelişimin ilk evrelerinde beynin dış kısmına yakın olacak şekilde anteriorda yer alan hipokampüs, beyin gelişimi ile birlikte inferomediale yerleşerek son halini almaktadır.

Hipokampal formasyon, dentat girus, hipokampus ve subikulumun oluşturduğu, parahipokampal girus tarafından çevrelenen primitif bir kortikal yapıdır. Bu ya-

pının içinde, ince taraksı bir girus olan dentat girus hipokampuse bilgilerin girdiği bir istasyon vazifesi görmektedir. Subikulum ise parahipokampal girusun medial kesimi olup, içinde bulunan piramidal nöronlar ile hipokampüsten asıl çıktı istasyonudur. Hipokampus sinaptik bağlantıların organizasyonuna göre ve mikroskopik olarak 4 bölgeye ayrılmaktadır. İsimlendirme Cornu Ammonis'ten esinlenilerek CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak yapılmıştır. CA1 insanlarda en büyük ve piramidal nöronları hipoksik hasara en duyarlı bölgedir. Bir adı da Sommer's sektör olan CA1 aynı zamanda 'hassas' sektör olarak da adlandırılmaktadır. CA2 ve CA3 'Spielmeyer' sektör olarak bilinir ve hipoksik hasara dirençli olmaları nedeni ile 'dirençli' sektör denilmektedir. CA4, 'Bratz' sektör olarak adlandırılır ve CA1 gibi hipoksik hasara duyarlıdır. Hipokampus nöronal olarak 2 çeşit nöron yapısı ile organize olmuştur. Principal nöronlar piramidal nöronlardan oluşur ve hipokampüsten veri çıkışından sorumludurlar. İntrinsik nöronlar ise, düzensiz şekilli, GABAerjik aktivite gösteren nöronlardır ve sayıları piramidal nöronlara göre çok daha azdır(82, 96)



**Şekil 2. 3 Hipokampal formasyon şematik çizimi**

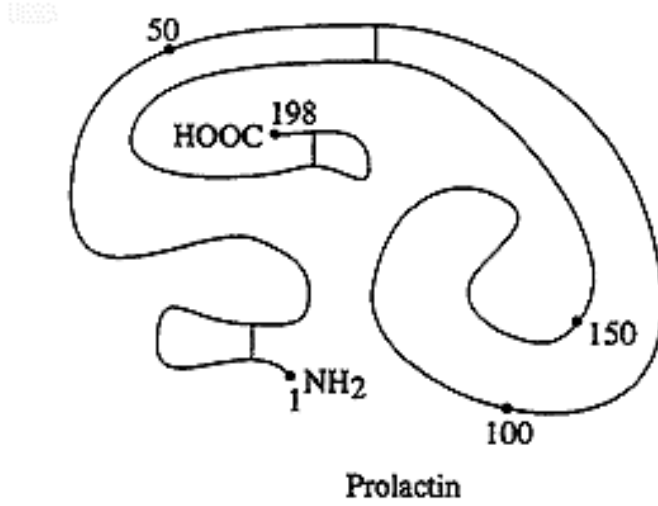


**Resim 2. 2 Nissl boyası ile hipokampus koronal kesiti**

Hipokampal formasyon, amigdala, talamus, hipotalamus, limbik kortikal alanlar, entorhinal bölge ve dentat giristan bilgileri almaktadır. Aynı şekilde subkulum ve forniks aracılığı ile aynı yapılara ve mamiller cisimlere bilgi göndermektedir. Bu bağlantılar sayesinde hipokampus, uyanıklık, dikkat, kısa dönem hafıza, davranış ve endokrin fonksiyonlar üzerinde önemli etkilere sahiptir(82, 96) Eskiden inanıldığı üzere koku alma duyusu ile hipokampus arasında bağlantı bulunmadığı gösterilmiştir(96). Hipokampus epileptik nöbet için düşük eşik değere sahip olsa da, temporal bölgeden başlayan nöbetler genelde jeneralize olmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda hipokampus ve medial temporal yapıların nöbet sonrası oluşan hipoksi ve nöronal hasara en duyarlı bölgeler oldukları saptanmıştır(49, 50, 51)

## **2.7. Prolaktin Hormonu ve Etkileri**

Prolaktin hormonu, tanımlanan ve saflaştırılan ilk hipofiz hormonudur. Prolaktin hormonu, ağırlıklı olarak hipofiz ön lobunda bulunan laktotrop (mamotrop) hücrelerden salgılanmaktadır. Hipofiz bezi prolaktin hormonunun esas kaynağı ise de, santral sinir sisteminden, bağışıklık sistemi hücrelerinden, uterus, plasentadan ve meme dokusundan da salgılanmaktadır(37). Prolaktin 198 (bazı kaynaklara göre 199, bkz:44) aminoasit zincirinden oluşan bir polipeptid yapıda bir hormon olup, 3 disülfid köprüsü içerir(37, 38, 39). Tüm insanlarda prolaktin geni tektir ve 6. Kromozomda bulunmaktadır( 37). Yapısal olarak büyüme hormonu ile benzerlik gösterir ve plazma yarı ömrü 20 dakikadır. İnsanlarda normal serum prolaktin seviyesi: 5-22 ngr/ml dir ve erkeklerde kadınlara göre bazal seviye daha düşüktür(37, 44)



**Şekil 2. 4 Prolaktin hormonu biyokimyasal yapısı**

Prolaktin, östrojen ve progesteron ile birlikte meme ve gonadlardaki reseptörleri etkileyerek laktasyonu başlatır ve devam ettirir. Prolaktin reseptörleri vücutta sadece reproduktif sistemde değil, nöronlarda, bağışıklık sistemi hücrelerinde ve placentada bulunur. Prolaktin salınımı hipotalamusta arkuat nükleustan salınan Prolaktin baskılayıcı faktör (PIF), yani Dopamin tarafından kontrol edilir ve laktotrop hücreler esas olarak hipotalamusun baskılayıcı etkisi altındadır. Dopamin laktotrop hücrelerdeki D2 reseptörlerine bağlanarak  $G_i$ -protein aracılı sinyal yolları ile adenilatsiklaz ve inozitol fosfat metabolizmasını baskılar, hücre içi kalsiyum ve cAMP miktarını azaltır, böylece prolaktin hormonu salıverilmesi baskılanır(37, 38, 44) Prolaktin seviyesi pulsatil bir salınım paternine sahiptir ama aynı zamanda uyku esnasında yükseldiği için sirkadyan ritm özelliği de mevcuttur(37, 38, 39). Salınımı için en güçlü fizyolojik uyaran emzirmektir, ancak bunun dışında stres ve ovaryan hormonlar seviyesini artırır(36, 37, 38). Asıl etkileri üreme sistemi, gebelik ve laktasyon üzerine olan prolaktin hormonunun hücre büyümesi ve farklılaşması üzerindeki etkileri halen araştırılmaktadır( 11, 37, 44). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, prolaktin hormonunun nörojenez üzerine olan etkilerine de yoğunlaşılmıştır(37, 44). Prolaktin reseptörlerinin sadece üreme ile ilgili organ sistemlerinde değil, aynı zamanda beyin çeşitli bölgelerinde ve bağışıklık sisteminde de bulunması bu teoriyi destekler niteliktedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda gebelikte beyinde beyaz cevher yenilenmesinin hızlandığı, ayrıca prolaktinin karaciğer hücre yenilenmesinde ve osteoblastik aktivitenin artmasında rol oynadığını destekleyen bulgular saptanmıştır(41, 42, 43)

## 2.8. Prolaktin Hormonu ve Nöbet İlişkisi

Literatürde ulaşılan verilere göre ilk olarak 1978 yılında Trimble tarafından yayınlanan makalede, serum prolaktin hormonu düzeyinin tonik klonik nöbetlerde yükseldiği ancak histeri ataklarında aynı yükselmenin görülmediği bildirilmiştir(40). Sonrasında yapılan çalışmalarda, deneysel olarak epilepsi oluşturulan hayvan modellerinde veya epilepsi tanısı alan insanlarla yapılan prospektif birçok çalışmada, nöbet sonrası prolaktin düzeyinin yükseldiği görülmüştür. Literatürde epileptik kadın hastaların epileptik olmayanlara göre daha az doğurgan olduğu ve östrojen/progesteron arasındaki dengenin nöbet sıklığını etkilediği yönünde veriler mevcuttur(17, 25, 26). Öyle ki benzer çalışmalarda lüteal fazda nöbet sıklığının azaldığı yönünde veriler elde edilmiştir(17). Deneysel epilepsi modellerinde prolaktin hormonu yüksek olan deneklerde hipokampüste hücre hasarının ve ölümünün daha az olduğu yönünde veriler mevcuttur(12, 15). Tejadilla ve ark. deneysel epilepsi modelini overektomize edilen ve edilmeyen ratlar üzerinde uyguladıkları çalışmalarında, prolaktin hormon düzeyinin yüksek olduğu grupta hem hipokampus hasarının az olduğunu hem de nöbet şiddetinin azaldığını söylemektedirler(12). Benzer çalışmalarda nöbet sonrası prolaktin hormonu düzeyinin yükselmesine dayanılarak, bunun bir tarama testi olarak kullanılabilirliği söylenmektedir.(11, 13, 19, 20, 28). Ancak literatürde bu yönde araştırmalar devam ederken, yapılan bazı çalışmalarda bu yükselmenin non-spesifik olabileceği ve kullanımının kısıtlı olduğu sonucuna ulaşan yazarlar da vardır. (16, 18, 19). Her iki görüşün ortak fikri, daha geniş örnek grubu ile daha kapsamlı çalışmalar yaparak bu konunun ileri araştırmaya muhtaç olduğu yönündedir.

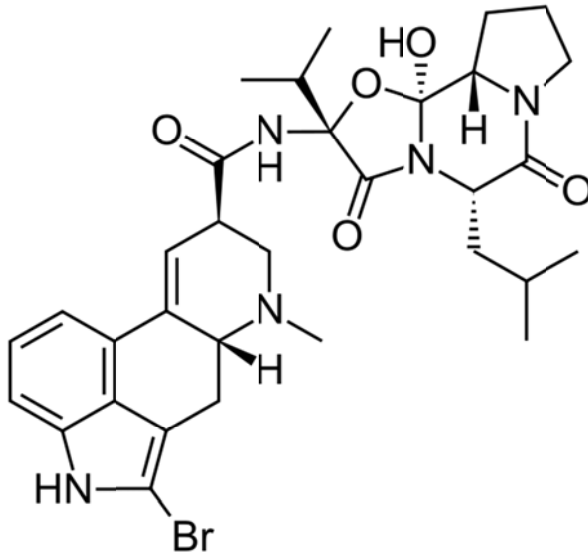
## 2.9. Dopamin Agonistleri ve Bromokriptin

Vücutta prolaktin hormonu salgılanması prolaktin inhibiting faktörler(PIF) tarafından engellenir. Prolaktin salgılanmasını azaltan maddelerin en başında gelen ve etkisi en kesin olan madde dopamindir. Bunun yanı sıra Somatostatin, GABA, Kalsitonin, Atrial natriüretik peptid( ANP) diğer azaltan maddelerdir(37, 38, 39).

Dopamin vücutta, tanımlanan 5 reseptörü aracılığı ile (D1, D2, D3, D4, D5) aktivitesini göstermektedir. Dopamin prolaktin sentezini ve salgılanmasını D2 resep-



törleri aracılığı ile baskılar, D1 reseptörleri tam tersi aktivite gösterirken, diğer reseptörlerin etkinliği minimaldir.(37, 38). Dopaminin prolaktin hormonu sentezini ve salgılanmasını azaltıcı etkisinden ötürü, hiperprolaktinoma tedavisi için günümüzde ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla sentetik ilk olarak 1970 li yıllarda üretilen ergot türevleri sonrasında geliştirilerek hiperprolaktinemi ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanıma girmeye başlamıştır. Günümüzde hiperprolaktinemi tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar bromokriptin ve kabergolin'dir(37, 44, 45).



**Şekil 2. 5 Bromokriptin biyokimyasal yapısı**

Bromokriptin etkisini D1 antagonist ve D2 agonist etki ile gösterir. Bromokriptin sadece prolaktin hormon seviyesinin düşmesinde değil aynı zamanda uzun süreli kullanımda tümör boyutlarının küçülmesinde de etkilidir(37). Prolaktin hormonu seviyesi normal olan ve Parkinson hastalığı tedavisi gören deneklerde, bromokriptin tedavisi sonrası prolaktin seviyelerinin normalin altına düştüğü gözlenmiştir(46). Bromokriptin tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır, bunun dışında ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi bildirilen yan etkiler arasındadır(37,44,45). Tedaviye günde 1.25 mg ile düşük doz ile başlanır ve tedrici olarak artırılarak terapötik doz olan 5-7,5 mg/gün'e çıkarılır. İlaç alımı sonrası kanda 7-14 saat etkinliğin olduğu için günde 2 ya da 3 dozda alınması önerilmektedir. (37,44). Hayvanlarda yapılan deneysel araştırmalarda bromokriptin 1mg/kg ve

10mg/kg arasında değişen dozlarda uygulanmıştır, ancak yüksek dozlarda toleransın zor olduğu ve yan etkilerin arttığı gözlenmiştir(46, 47, 48).

### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya ait deney protokolü Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve 03.09.2012 tarihli oturumda 2012/45-03 karar numarası ile onaylanmıştır.

Çalışmada kullanılan denekler Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Laboratuvarı'ndan temin edilmiş, çalışmanın tüm deneysel aşamaları Hacettepe Üniversitesi Nöroşirurji Anabilim Dalı Mikroşirurji Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Histolojik incelemeler Hacettepe Üniversitesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'nda ve biyokimyasal analiz Hacettepe Üniversitesi Merkez biyokimya laboratuvarında tamamlanmıştır. İstatistiksel veriler Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim dalınca yapılmıştır.

Bu çalışmada ağırlıkları 225 ile 275 gr. arasında değişen 24 adet Wistar-Hannover dişi sıçan kullanılmıştır. Deney süresince hayvanlar standart laboratuvar koşullarında tutulmuş ve standart yem ile beslenmiştir. Çalışma sonunda histopatolojik çalışma için örneklerin alınması amacı ile denekler sakrifiye edilmiştir. Sonuçlar ışık mikroskobu ile florasan özellikte boyalar ile boyanarak histopatolojik inceleme yapılmıştır.

#### 3.1. Deneysel Epilepsi Modeli

Epilepsinin elektrofizyolojik temelleri, tedavi araştırmaları, histopatolojik araştırmalar ve çeşitli kimyasal maddelerin kullanımı ile ilgili deneyler için etik kurallara uygun olacak şekilde hayvan modelleri kullanılmaktadır. İnsanda, intakt beyinde deneysel stimülasyon, hücrel incelemeler ve kimyasal madde ile yapılan araştırmaları yapabilmek hem etik hem de tıbbi açıdan mümkün olmamaktadır. Epilepsi deneylerinde ancak epilepsi cerrahisi nedeni ile alınan dokularda patolojik araştırma yapılabilmekte, bu araştırma canlı organizmada yapılabilecek deneyleri karşılamamakta ve sınırlı bilgi sunmaktadır. Yıllar içinde geliştirilmiş sayısız epilepsi modeli vardır, ancak bunlardan birkaç tanesi sıklıkla araştırmalar için kullanılmaktadır(33, 51). Deneysel epilepsi modeli oluşturmak üzere birçok yöntem kullanılmak-

tadır, bu modellerin hiçbirisi tam olarak klinik epilepsiyi yansıtmamakla beraber, oldukça benzer bir klinik oluşturmaktadır. Kimyasal konvulsanların topikal veya sistemik kullanılması ile elektriksel uyarı ile intraventriküler veya kortikal konvulsan uygulanması ile ve genetik olarak epileptik modeller geliştirilebilir. Bunlar arasında en sık kullanılan modeller **Tablo 3.1** de gösterilmiştir.

**Tablo 3. 1 Deneysel epilepsi modelleri**

<b>Basit parsiyel nöbet modelleri</b>
*İnhibitör amino grup asit blokerlerinin (penisilin, bikukullin, pikrotoksin, sitriknin) bölgesel veya odaksal olarak uygulanması *Kortikal olarak implante edilen metaller (alumin jel, kobalt, çinko, demir) *Akut odaksal elektrik uyarımı *GABA yoksunluğu *Kriyojenik hasar oluşturma
<b>Kompleks parsiyel nöbet modelleri</b>
*Tetanus toksini *Sistemik veya intrahipokampal kainik asit enjeksiyonu *Sistemik pilokarpin veya soman uygulanımı *Area tempesta enjeksiyonları *Kindling
<b>Jenerealize nöbet modelleri</b>
*Maksimal elektrosok nöbetleri (MES) *Kimyasal konvulsanlar ile oluşturulan modeller *Genetik modeller

Pilokarpin ile oluşturulan deneysel epilepsi modeli, 1983 yılında Turski ve ark. tarafından geliştirilmiştir.(29, 30). Turski ve ark.'na göre bu deneysel modelin özelliği, pilokarpin verilmesinden sonra deneklerin 5-10 dakika hareketsiz dönem sonrası, oro-fasyal kasılmalar, salivasyon, göz kırpması ve esneme hareketlerinin başlaması ve yaklaşık 30-45 dakikaya kadar kompleks parsiyel nöbet paterninin devam etmesidir. Sonrasında 90-150 dakikaya kadar devam eden SE komponenti oluşur. (29, 30, 33).

Pilokarpin bir alkaloid tersiyer amindir ve zayıf etkili muskarinik reseptör agonistidir. Muskarinik(kolinerjik) reseptörler periferik sinir sistemi gangliyonlarında, kalp, düz kaslar, beyin ve dış salgı bezleri gibi organlarda bulunurlar(60, 65, 68). Pilokarpin ile indüklenen deneysel epilepsi modelinde, nöbet M1 reseptörleri üzerinden başlar ve NMDA reseptörleri aracılığı ile devam eder(50). Bu esnada hipokampal bölgede glutamat düzeyinde artış gözlenmektedir. Pilokarpin esas olarak oftalmolojide kullanılmasıyla beraber bildirilen yan etkileri arasında kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde bozukluklara neden olma ve salgıları aşırı derecede artırma mevcuttur. Literatürde tarif edilen deney modelinde pilokarpin nedeni ile oluşabilecek muskarinik yan etkileri(aşırı terleme, hipersalivasyon, aşırı sıvı kaybı vb) önlemek amacı ile 30. dakika önce bir muskarinik reseptör antagonisti olan scopolamin metilnitrat verilmesi önerilmektedir(17, 31, 53). Skopolamin metilnitrat atropin benzeri etkiler gösteren bir belladonna alkaloididir(45).

Deneysel epilepsi modellerinde, nöbeti her zaman EEG kaydı altında gözlemek mümkün olmayabilir. Literatürde bulunan çalışmalarda, nöbet aktivitesi 1997 yılında Zhang ve ark. tarafından yapılan skalaya göre değerlendirilmektedir(12, 33). (Tablo 3.2)

**Tablo 3.2 Zhang skalası**

Derece	Aktivite
1	Silkinme
2	Hiperaktivite
3	Dikleşme ve gerinme
4	Gerinme ve düşme
5	Zıplama

### 3.2. Hayvan Grupları

Bu çalışmada 24 adet Wistar-Hannover dişi albino rat kullanıldı. Deneklerin ağırlıkları 225-275 gr. arasında idi. Çalışma süresince denekler standart bakım odasında ( 12 saat karanlık- aydınlık dönüşümüne sahip, 27°C ısı kontrollü odalarda), standart kafeslerde tutuldu ve standart beslenme koşulları ile izlendi. 3. Grup deneklere ilaç verilmesi (Bromokriptin1 mg/kg) oral yolla ve gavaj ile günde 2 kez, 2 hafta süresince yapıldı.

Çalışma için denekler 3 gruba ayrıldı.

- Grup K (sadece prolaktin için kan örneği alınan grup), n=8:
- Grup E (Deneysel epilepsi modeli oluşturulan ve prolaktin için kan örneği alınan grup), n=8:
- Grup BE (Bromokriptin verilerek, deneysel epilepsi modeli oluşturulan ve prolaktin için kan örneği alınan grup), n=8:

### 3.3. Bromokriptin Verilmesi

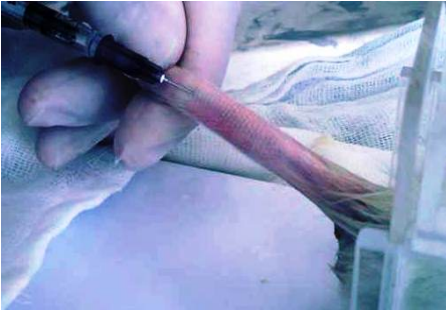
Bromokriptin tedavisi verilerek çalışmaya dahil olan 3. Grup deneklere 2 hafta süresince oral-gavaj yolu ile bromokriptin 1mg/kg (Parlodel® tb 2.5 mg, Novartis) eşit doza bölünerek günde 2 kez uygulandı. Gelişebilecek yan etkiler açısından ilaç verilmesi sonrası denekler kafeslerinde yakın takip edildi.



**Resim 3. 1** Deneklere gavaj yolu ile bromokriptin verilmesi

### 3.4. Kan Örneklerinin Alınması

Deneklere eter ile inhalasyon anestezi uygulanarak ( deneysel epilepsi modeli oluşturulacağı için intavenöz anestezi uygulanmadı) kuyruk arterinden 0,6 cc kan örneği alınarak uygun Microtainer® tüplere konuldu. Sonrasında deneysel epilepsi modeli oluşturulacak olan 2. ve 3. Grup deneklere intraperitoneal yolla scopolamin(Buscopan®) 1 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulandı.



**Resim 3. 2** Kuyruk arterinden kan örneği alınması

### 3.5. Deneysel Epilepsi Modeli Oluşturulması

Kontrol grubu dışındaki deneklere, kan örneği alınmadan Scopolamin(Buscopan® amp. Zentiva) 1 mg/kg intraperitoneal yol ile uygulandı ve 30 dakika beklenildi. Sonrasında kan örnekleri alındı ve deneysel epilepsi modeli oluşturmak için Pilocarpine (Pilosed® %4 damla, Bilim) 350 mg/kg intaperitoneal yol ile

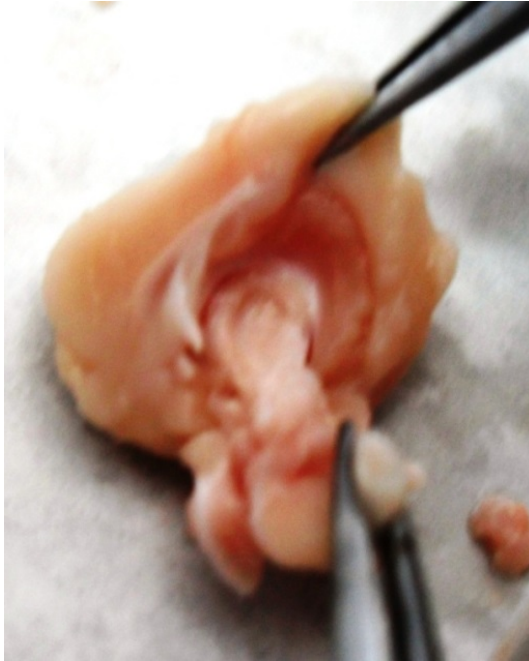
uygulandı. Denekler uygun şekilde kafeslerine yerleştirilerek ve video kayıt alınarak izlendi. Nöbetin 1 saat sürmesi amacı ile pilokarpin dozları tekrarlandı.

### 3.6. Anestezi

Ketamin ( Ketalar®, Pfizer ) ve Xylasin ( Alfazyne®, Alfasan ) 1mg/kg dozlarında intraperitoneal olarak verildi ve denekler spontan solunuma bırakılarak cerrahi işlemler yapıldı.

### 3.7. Sakrifikasyon

Genel anestezi altında 2. ve 3. Grup deneklerden biyokimyasal analiz için kardiyak kateterizasyon ile 2. Kan örnekleri alındı. Sonrasında deneklere sol ventrikülden hayvanın ekstremiteleri sertleşinceye kadar sabit hızda %4 paraformaldehit(0,1 mol/L fosfat tamponu içinde, pH:7,4) solüsyonu ile perfüze edilerek tüm denekler sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen deneklerin beyin dokusu çıkarılarak, ince disseksiyon ile bilateral hipokampus çıkarıldı ve histoloji anabilim dalından temin edilen uygun örnek kaplarına konularak histolojik incelemeye hazırlandı.



**Resim 3.3 Beyin dokusundan hipokampus disseksiyonu**





**Resim 3. 4 Beyin dokusu, alttan görünüm**



**Resim 3. 5 Beyin dokusu, üstten görünüm**



**Resim 3. 6 Bilateral hipokampus örnekleri**

### **3.8. Biyokimyasal Değerlendirme**

Deneklerden Prolaktin hormonu düzeyi ölçümü için 0,6 cc kan örneği alınarak Microtainer® tüplere konuldu. Alınan örnekler bekletilmeden, uygun saklama ve

taşıma şartlarında hormonal analiz için laboratuvara teslim edildi. Örnekler Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya laboratuvarında değerlendirildi.

Hormonal analiz örneklerin santifirüj edilmesi sonrasında, Architect™ Prolaktin system( Abbott) cihazı ile çalışılarak Kemilüminesan Mikropartikül İmmüno- lojik test(CMIA) yöntemi ile sonuçlar elde edildi. Elde edilen veriler ng/ml cinsinden hesaplandı. Örneklerin değerlendirildiği Architect™ Prolaktin System cihazının analitik hassasiyeti 0.6 ng/ml olarak hesaplanmıştır.



**Resim 3. 7 Arthitect® Prolaktin cihazı, Hacettepe Üniversitesi merkez biyokimya laboratuvarları**

### 3.9. Histolojik değerlendirme

#### 3.9.1. Dokuların Elde Edilmesi:

Genel anestezi altındaki hayvanlara sol ventrikülden hayvanın boyun ve üst ekstremiteleri sertleşinceye dek sabit hızda % 4 paraformaldehit (0.1 mol/L sodium fosfat tamponu içinde, pH 7.4) verilerek perfüzyon fiksasyonu yapıldı. Bu sırada abdominal aorta klemplenerek hayvanın alt ekstremitelerine kan akışı önlendi. Uygun cerrahi yöntemle izole edilen hipokampus örnekleri, çevre dokulardan dikkatle temizlendikten sonra % 4'lük paraformaldehit solüsyonu içinde 6-8 saat süreyle oda ısısında immersiyon yoluyla postfikse edildi; tampon solüsyonunda yıkandı ve kriyoprotektan (*embryo freezing medium with 1.5 Molar propanediol LGF-310, USA*) solüsyonu içinde önce sıvı azot buharında daha sonra sıvı azot içinde dereceli olarak donduruldu. Dondurulan örneklerden kriyostatda dorsal hipokampus boyunca koronal kesitler alınması planlandı. Ancak iletilen spesmenler kriyostatta kesilmeye el-

verişli olmayacak biçimde ince ve alanı göstermede oldukça sınırlı büyüklükte olduğu ve zor kesit verdiği için, hedef bölgenin dondurma kesit alma işleminde sırasında kopup atlanabileceği endişesiyle örnekler tekrar oda ısısına getirilerek dereceli alkollerden geçirildikleri otomatik doku takip cihazında vakum uygulanarak parafin bloklara gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan poly L Lizin kaplı lamalar üzerine hipokampusü içeren -7 mikrometre kalınlığında seri kesitler elde edildi. Farklı seviyelerdeki kesitlerin morfolojik değerlendirmesi metilen mavisi boyası ile yapıldı.

### 3.9.2. Fluoro-Jade C ile Nöronal Hasarın İncelenmesi:

Fluoresan ışımaya veren Fluoro-Jade C herhangi bir ölüm yolağından bağımsız olarak her tür nöronal hücre hasarını göstermektedir ( 12, 57, 65, 66, 69, 98). Bunun için poly L lizin kaplı lamalar üzerine alınan kesitler kurutulduktan sonra bir gece boyunca 60°C'lik etüvde deparafinize edildi. Dokular %1 NaOH içeren % 80 etanolde 5 dakika, % 70 etanolde 2 dakika, distile suda 2 dakika tutuldu. Sonra kesitler % 0.06 KMnO<sub>4</sub> solüsyonunda 10 dakika fikse edildi; distile sudan 2 dakika süreyle geçirildikten sonra distile su içinde % 0,1 asetik asit içeren % 0.002 Fluoro-Jade C solüsyonunda ışıktan korunarak 20 dakika inkübe edildi. Kesitler 3 kez 5 dakika distile su ile yıkandıktan sonra DAPI ile çekirdek boyası yapıldı. Aköz kapama medyumunu ile lamellendikten sonra FITC'ye uygun dalga boyundaki filtrelerle ( eksitasyon: 385 nm, emisyon: 425 nm) floresan mikroskop ve ilişkili kamera sisteminde (Leica DMR 6000) incelenerek skorlandı.



Resim 3. 8 Fluoro jade C boyası



**Resim 3. 9 Floresan mikroskop ve ilişkili kamera sistemi, Hacettepe Üniversite-leri Histoloji Anabilim dalı**

### **3.9.3. Histomorfometrik Analiz:**

Mikroskopla bağlantılı kamera ve bilgisayar görüntü analiz sistemi kullanılarak her doku kesitinde keside dâhil tüm hipokampus alanını tarayacak biçimde Fluoro-Jade C ya da Tunnel yöntemi ile işaretli hücreler CA1, 3 ve 4 bölgelerinde sayılarak sırasıyla DAPI ya da hematoksilin ile boyanan toplam hücre çekirdeği sayısına oranlandı. Böylelikle Fluorojade-C ile boyanan kesitlerde nöronal hasar; Tunel ile boyanan kesitlerde apoptotik hücre indeksi semikantitatif olarak hesaplanmış oldu.

### **3.10. İstatistiksel Analiz:**

Bağımsız değişkenler gruplar, bağımlı değişkenler histoloji ve kan biyokimya ölçümleridir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı ve varyansların homojenliği Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Tüm veriler parametrik olmayan testlerle, çoklu karşılaştırma için Kruskal Wallis, ikili karşılaştırma için posthoc Mann Witney U testi ve Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi. Kan ve doku verilerinin korele olup olmadığı Spearman korelasyon testiyle incelendi. Tüm veriler ortanca, minimum ve maksimum değerleriyle temsil edildi. Analizler SPSS versiyon 15.0 ile gerçekleştirildi. Fark,  $p < 0.05$ 'ten küçük olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Gözlemler

Tüm gruplardaki deneklerde kan örneği alınması prosedürüne ilişkin komplikasyon görülmedi.

3. Grup deneklerde bromokriptinin gavaj ile verilmesini takiben, uyku hali ve sersemlik gözlemlendi, ancak bu etkiler ilaç verilmesi takiben 1-2 saat içerisinde normale döndü.

Deneysel epilepsi prosedürü sırasında, bromokriptin verilen 3. grup deneklerin, 2. Grup deneklere göre daha az pilokarpin dozu ile daha uzun süre nöbet geçirdikleri gözlemlendi. Nöbete bağlı olarak 2. Grupta 1, 3. Grupta 3 mortalite olduğu görüldü.

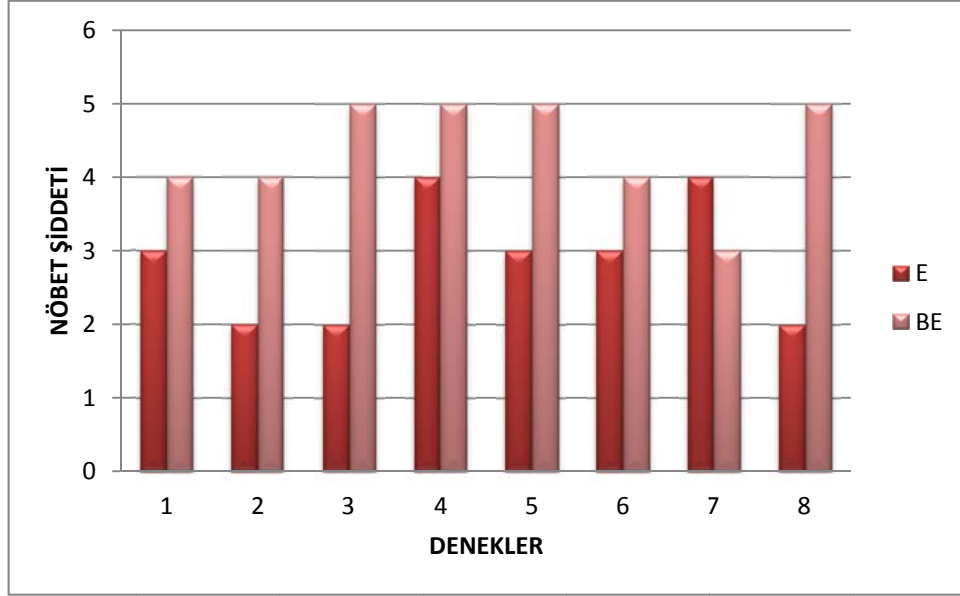
Histolojik örnek alımı için beyin diseksiyonu esnasında, 3. Grup deneklerde beyin yüzeyinde kanamalar olduğu görüldü.( **Resim 4.1**)



**Resim 4. 1 Bromokriptin tedavisi alan 3. Grup deneklerde beyin yüzeyinde görülen kanama**

## 4.2. Fonksiyonel Değerlendirme

Deneyssel epilepsi modeli oluşturulan 2. ve 3. Grup deneklerde, epileptik nöbet aktivitesi video kayıt alınarak gözlemlendi ve denekler Zhang skalası (Zhang ve ark., 1997) kriterlerine göre değerlendirilerek nöbet şiddetleri derecelendirildi.



**Grafik 4.1** Zhang skalasına göre 2. ve 3. Grup deneklerin nöbet şiddetlerinin grafiksel analizi (*E: epilepsi grubu(2.grup), BE: bromokriptin+epilepsi grubu(3.grup)*)

**Tablo 4. 1 Deneysel epilepsi oluşturulan 2. ve 3. Grup denekler arasında nöbet şiddetinin istatistiksel olarak karşılaştırılması**

grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
skala e	8	5,31	42,50
be	8	11,69	93,50
Total	16		

	skala
Mann-Whitney U	6,500
Wilcoxon W Z	42,500
Asymp. Sig. (2-tailed)	-2,769
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,006 <sup>a</sup> ,005

e	N	Valid	8
		Missing	0
	Median Minimum Maximum		3,0000
			2,00
be	N	Valid	8
		Missing	0
	Median Minimum Maximum		4,5000
			3,00

Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre 2. ve 3. Grup denekler arasında nöbet şiddeti anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Hesaplanan frekans değerlerine göre, bromokriptin verilen 3. Grupta nöbet şiddeti anlamlı olarak fazladır.

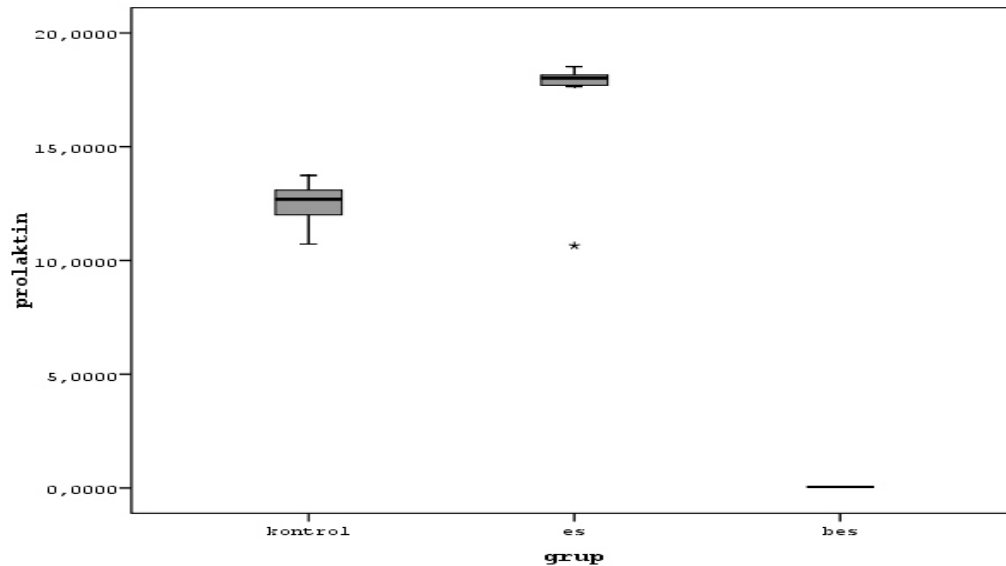
### 4.3. Biyokimyasal değerlendirme

Kontrol ve deney grupları arasında kan prolaktin seviyesi anlamlı olarak farklıydı ( $p=0.001$ ). Epilepsi sonrası kan prolaktin düzeyi anlamlı biçimde arttığı görüldü. (**Grafik 4.2.,  $p<0.001$** ). Kan prolaktin düzeyi bromokriptin uygulamasıyla, epilepsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldı (**Grafik 4.2,  $p<0.001$** ).

**Tablo 4. 2 Tüm gruplar için ölçülen Prolaktin hormonu değerleri(ng/ml)**

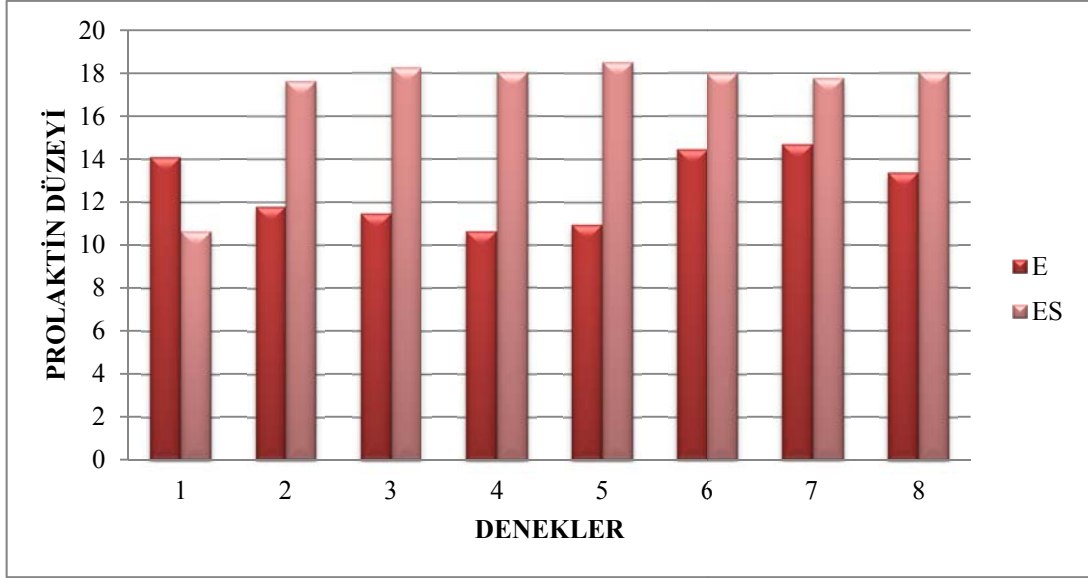
K		E		ES		BE		BES	
K1	10,0	E1	14,1	E1S	10,65	BE 1	<0,06	BE1S	<0,06
K2	12,69	E2	11,79	E2S	17,64	BE2	<0,06	BE2S	<0,06
K3	12,69	E3	11,49	E3S	18,26	BE3	<0,06	BE3S	<0,06
K4	12,01	E4	10,65	E4S	18,05	BE4	<0,06	BE4S	<0,06
K5	13,09	E5	10,97	E5S	18,52	BE5	<0,06	BE5S	<0,06
K6	*	E6	14,45	E6S	17,99	BE6	<0,06	BE6S	<0,06
K7	10,72	E7	14,69	E7S	17,76	BE7	<0,06	BE7S	<0,06
K8	13,74	E8	13,38	E8S	18,04	BE8	<0,06	BE8S	<0,06

K: Kontrol grubu(grup 1), E: epilepsi öncesi grup(grup 2), ES: epilepsi sonrası grup(grup 2), BE: bromokriptin tedavisi verilen epilepsi öncesi(grup 3), BES: bromokriptin tedavisi verilen epilepsi sonrası(grup 3), \*:değer alınamayan örnek



**Grafik 4.2 Kontrol ve deney gruplarında kan prolaktin düzeyine ait box-plot grafiğidir. Kontrol ve epilepsi (es) ve bromokriptin epilepsi (bes); es ve bes grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.**





**Grafik 4.3** Deneysel epilepsi oluşturulan 2. Grup deneklerde nöbet öncesi ve sonrası Prolaktin değerlerinin grafiksel analizi (*E: epilepsi öncesi (2.grup), ES: epilepsi sonrası (2.grup)*)

**Tablo 4.3** 2 Grup deneklerin epilepsi öncesi ve sonrasında Prolaktin hormon değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
es - eö	Negative Ranks	1 <sup>a</sup>	2,00	2,00
	Positive Ranks	7 <sup>b</sup>	4,86	34,00
	Ties	0 <sup>c</sup>		
	Total	8		

		es - eö
Z		-2,240 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)		,025

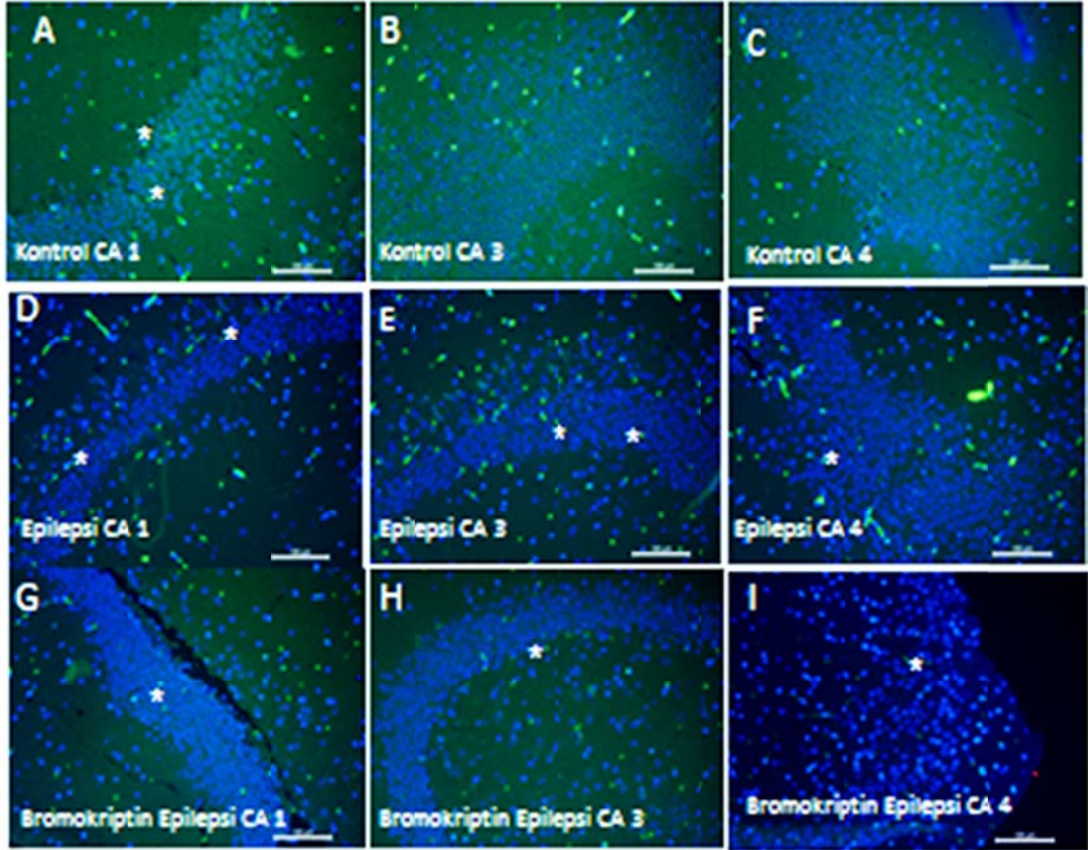
		eö	es
N	Valid	8	8
	Missing	0	0
Median Minimum Maximum		12,5850	18,0150
		10,65	10,65
		14,69	18,52

Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre deneysel epilepsi oluşturulan 2. Grup deneklerde nöbet öncesi ve sonrası prolaktin değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Frekans analizine göre, epilepsi sonrası grupta prolaktin değeri yk-selmesi anlamlıdır.

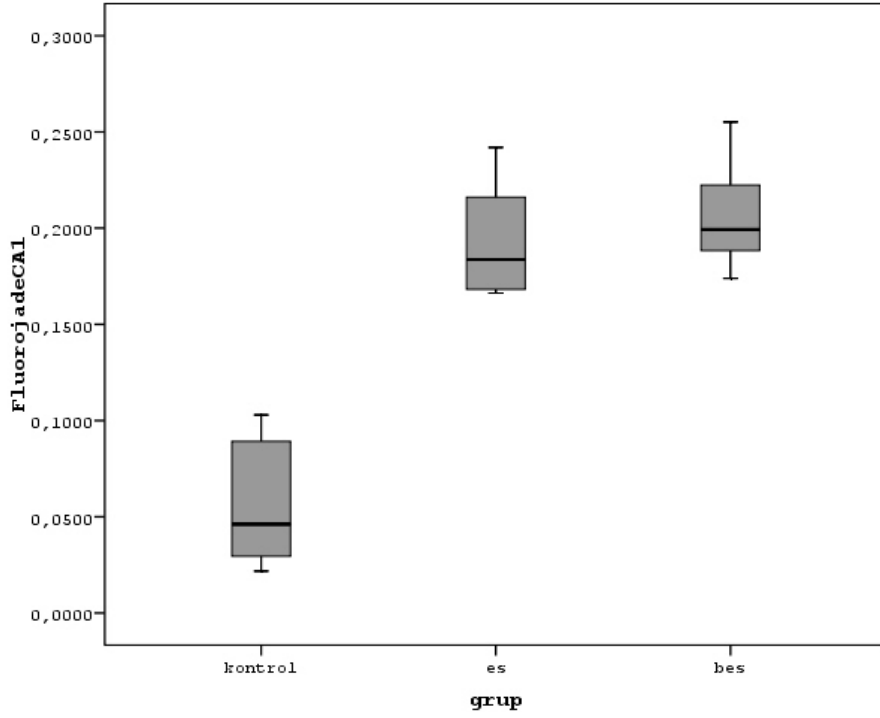
#### **4.4. Histolojik değerlendirme**

##### **4.4.1 Fluoro jade C ile Hasarlı Nöronların Analizi:**

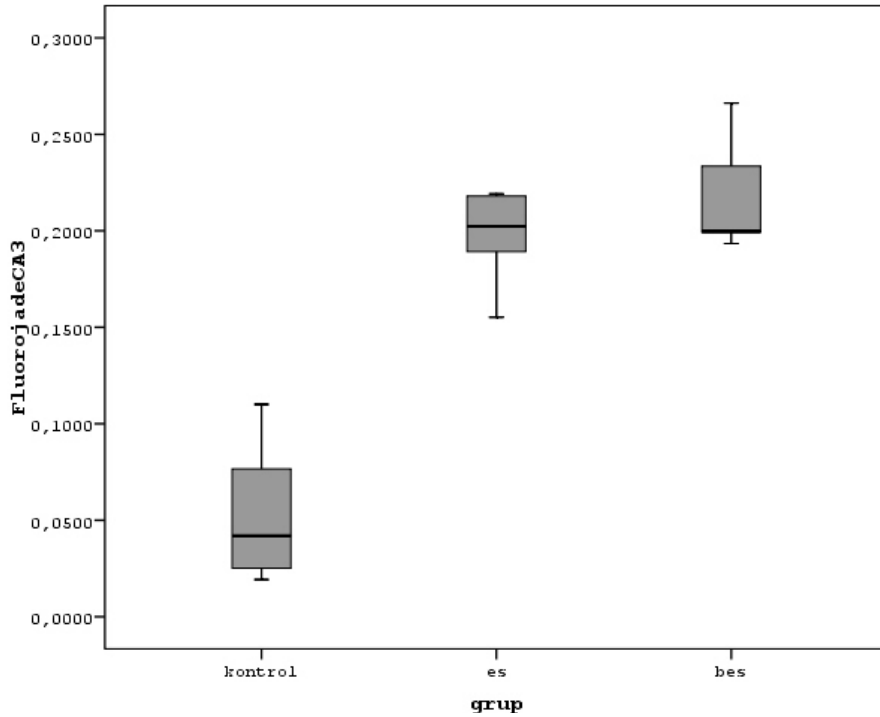
Işık mikroskopu düzeyinde kontrol ve deney grubu örneklerinde hipokampus seviyesinde nöron ve glia hücreleriyle nropil yapılarının morfolojik olarak orta-iyi decede korunduğu saptandı. Fluoro jade C ile yapılan histomorfometrik analizde kontrol ve deney grupları içinde hipokampusun farklı bölgelerindeki hasarlı hücre sayısının (CA1, CA3, CA4) birbiri ile anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Her bir hipokampus bölgesinde kontrol ve deney grupları arasında nöronal hasar indeks-leri anlamlı olarak farklıydı ( $p=0.001$ ). Sırasıyla CA1, CA3 ve CA4 bölgelerinde epilepsi sonrası ve bromokriptin uygulaması ile epilepsi sonrası gruplarında hasarlı nöron sayısı toplam nöron indeksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazlaydı (şekil 1, Grafik 1, 2, 3; her bölge için  $p<0.001$ ). Bromokriptin uygulamasıyla epileptik gruplarda hasarlı nöron indeksi artmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. Kan prolaktin düzeyi ile histolojik hasar indeksi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.



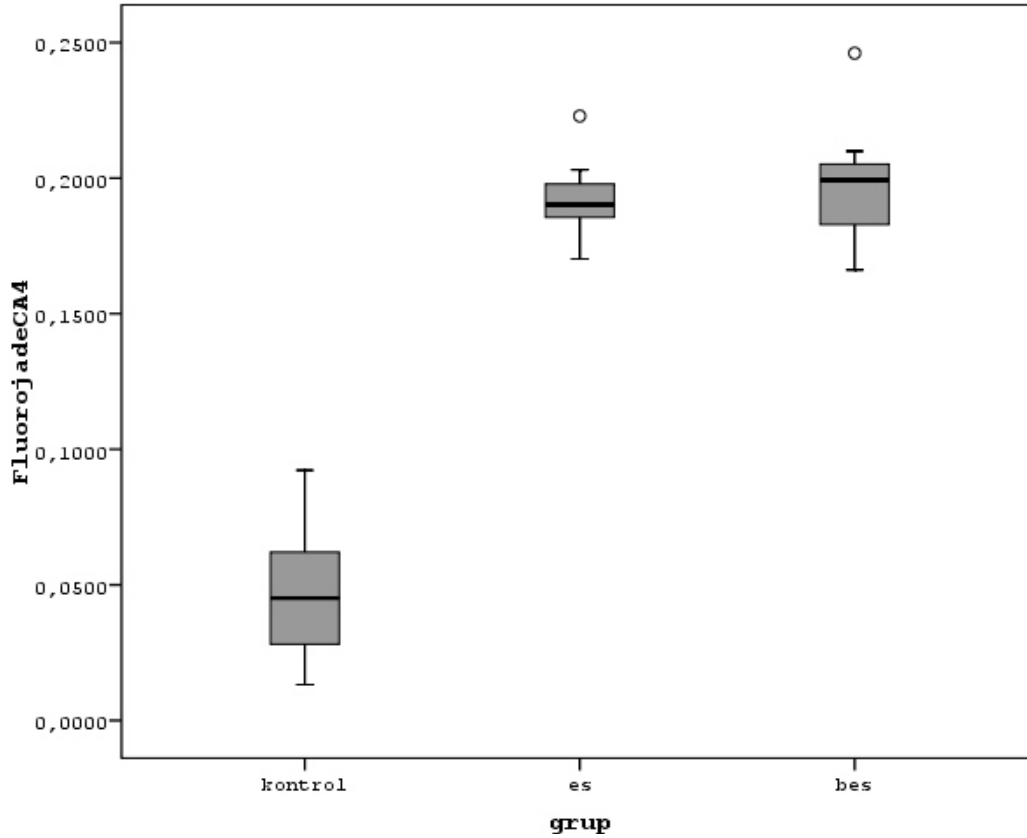
**Resim 4.2** Üst, orta ve alt sırada sırasıyla kontrol, epilepsi sonrası, bromokriptin uygulaması ile epilepsi sonrası gruplara ait; fluorojade ile işaretli hipokampus kesit mikrografları görülmektedir. Soldaki kolon CA1, ortadaki CA3, sağdaki kolon ise CA4 hipokampus alanlarını içermektedir. Hasarlı nöronlar fluorojade ile yeşil, tüm hücre çekirdekler DAPİ ile mavi olarak işaretlenmiştir. Nöronal hasarın genellikle üç hipokampus bölgesinde de homojen ve az olduğu; kontrole göre epilepsi ve bromokriptin epilepsi gruplarında daha belirgin olduğuna dikkat ediniz. Barlar 100 mikrometreyi göstermektedir. 200x, asterisk(\*): hasarlı nöron.



**Grafik 4.4** Kontrol ve deney gruplarında CA1 hipokampus bölgesindeki nöronal hasar indeksine ait box-plot grafiğdir. Kontrol ve epilepsi (es) ve bromokriptin epilepsi (bes) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



**Grafik 4.5** Kontrol ve deney gruplarında CA3 hipokampus bölgesindeki nöronal hasar indeksine ait box-plot grafiğdir. Kontrol ve epilepsi (es) ve bromokriptin epilepsi (bes) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



**Grafik 4.6** Kontrol ve deney gruplarında CA4 hipokampus bölgesindeki nöronal hasar indeksine ait box-plot grafiğidir. Kontrol ve epilepsi (es) ve bromokriptin epilepsi (bes) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 4.4** Kontrol ve epilepsi gruplarının hipokampal hasar açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması

	grup	N	Mean Rank
FluorojadeCA1	Kontrol	7	4,00
	Es	8	14,38
	bes	8	16,63
	Total	23	
FluorojadeCA3	Kontrol	7	4,00
	Es	8	14,81
	bes	8	16,19
	Total	23	
FluorojadeCA4	Kontrol	7	4,00
	Es	8	14,75
	bes	8	16,25
	Total	23	

**Tablo 4.4 “Devam” Kontrol ve epilepsi gruplarının hipokampal hasar açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması**

	Fluor jadeCA1	Fluor jadeCA3	Fluor jadeCA4
Chi-Square	14,447	14,178	14,203
df	2	2	2
Asymp. Sig.	,001	,001	,001

Kontrol grubu ile 2. ve 3. Grup denekler hipokampal hasar açısından karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre, hipokampusün incelenen 3 bölgesinde de nöronal hasar 2. ve 3. Grup deneklerde kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel açıdan anlamlıdır.

**Tablo 4.5 Kontrol ve 2. Grup deneklerin hipokampal hasar açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması**

	grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Fluor jadeCA1	kontrol	7	4,00	28,00
	es	8	11,50	92,00
	Total	15		
Fluor jadeCA3	kontrol	7	4,00	28,00
	es	8	11,50	92,00
	Total	15		
Fluor jadeCA4	kontrol	7	4,00	28,00
	es	8	11,50	92,00
	Total	15		

	Fluor jadeCA1	Fluor jadeCA3	Fluor jadeCA4
Mann-Whitney U	,000	,000	,000
Wilcoxon W	28,000	28,000	28,000
Z	-3,243	-3,240	-3,243
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,001	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000(a)	,000(a)	,000(a)

Kontrol grubu ile 2. Grup denekler hipokampal hasar açısından karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre, hipokampusün incelenen 3 bölgesinde de 2. Grup deneklerde hasar yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 4.6 Kontrol ve 3. Grup(bromokriptin verilen grup) deneklerin hipokampal hasar açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması**

	grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
FluorojadeCA1	kontrol	7	4,00	28,00
	bes	8	11,50	92,00
	Total	15		
FluorojadeCA3	kontrol	7	4,00	28,00
	bes	8	11,50	92,00
	Total	15		
FluorojadeCA4	kontrol	7	4,00	28,00
	bes	8	11,50	92,00
	Total	15		

	FluorojadeCA1	FluorojadeCA3	FluorojadeCA4
Mann-Whitney U	,000	,000	,000
Wilcoxon W	28,000	28,000	28,000
Z	-3,240	-3,243	-3,240
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,001	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000(a)	,000(a)	,000(a)

Kontrol grubu ile 3. Grup denekler hipokampal hasar açısından karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre, hipokampusün incelenen 3 bölgesinde de 3. Grup deneklerde hasar yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 4.7 2. ve 3.grup deneklerin hipokampal hasar açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması**

	grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Fluor jadeCA1	es	8	7,38	59,00
	bes	8	9,63	77,00
	Total	16		
Fluor jadeCA3	es	8	7,81	62,50
	bes	8	9,19	73,50
	Total	16		
Fluor jadeCA4	es	8	7,75	62,00
	bes	8	9,25	74,00
	Total	16		

	Fluor jadeCA1	Fluor jadeCA3	Fluor jadeCA4
Mann-Whitney U	23,000	26,500	26,000
Wilcoxon W	59,000	62,500	62,000
Z	-,946	-,578	-,631
Asymp. Sig. (2-tailed)	,344	,563	,528
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,382(a)	,574(a)	,574(a)

2. Grup ve 3. Grup denekler hipokampal hasar açısından karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre bromokriptin tedavisi alan ve prolaktin değerleri düşük olan 3.grup deneklerde hipokampal hasar daha fazla olmasına rağmen, bu fark istatistiksel açıdan anlamsızdır.



Tablo 4.8 Değişkenler arasında korelasyon tablosu

grup				Fluoro- jadeCA1	Fluoro- jadeCA3	Fluoro- jadeCA4	prolaktin	
kontrol	Spearman's rho	Fluorojade- CA1	Correlation Co- efficient	1,000	1,000(**)	,857(*)	,464	
			Sig. (2-tailed)	.	.	,014	,354	
			N	7	7	7	6	
		Fluorojade- CA3	Correlation Co- efficient	1,000(**)	1,000	,857(*)	,464	
			Sig. (2-tailed)	.	.	,014	,354	
			N	7	7	7	6	
	Fluorojade- CA4	Correlation Co- efficient	,857(*)	,857(*)	1,000	,319		
		Sig. (2-tailed)	,014	,014	.	,538		
		N	7	7	7	6		
	prolaktin	Correlation Co- efficient	prolaktin	Correlation Co- efficient	,464	,464	,319	1,000
				Sig. (2-tailed)	,354	,354	,538	.
				N	6	6	6	6
es		Spearman's rho	Fluorojade- CA1	Correlation Co- efficient	1,000	,790(*)	,819(*)	,096
				Sig. (2-tailed)	.	,020	,013	,821
				N	8	8	8	8
	Fluorojade- CA3		Correlation Co- efficient	,790(*)	1,000	,695	-,095	
			Sig. (2-tailed)	,020	.	,056	,823	
			N	8	8	8	8	
Fluorojade- CA4	Correlation Co- efficient	,819(*)	,695	1,000	,132			
	Sig. (2-tailed)	,013	,056	.	,756			
	N	8	8	8	8			
prolaktin	Correlation Co- efficient	prolaktin	Correlation Co- efficient	,096	-,095	,132	1,000	
			Sig. (2-tailed)	,821	,823	,756	.	
			N	8	8	8	8	
	bes	Spearman's rho	Fluorojade- CA1	Correlation Co- efficient	1,000	,958(**)	,690	.
				Sig. (2-tailed)	.	,000	,058	.
				N	8	8	8	8
Fluorojade- CA3			Correlation Co- efficient	,958(**)	1,000	,814(*)	.	
			Sig. (2-tailed)	,000	.	,014	.	
			N	8	8	8	8	
Fluorojade- CA4	Correlation Co- efficient	,690	,814(*)	1,000	.			
	Sig. (2-tailed)	,058	,014	.	.			
	N	8	8	8	8			
prolaktin	Correlation Co- efficient	prolaktin	Correlation Co- efficient	.	.	.	.	
			Sig. (2-tailed)	.	.	.	.	
			N	8	8	8	8	

Değişkenler arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmamıştır.

**Tablo 2.16.:** Değişkenler arasında frekans analizi tablosu

grup			FluorojadeCA1	FluorojadeCA3	FluorojadeCA4	prolaktin
kontrol	N	Valid	7	7	7	6
		Missing	0	0	0	1
	Mean		,058329	,053486	,047283	12,490000
	Median		,046200	,041900	,045100	12,690000
	Std. Deviation		,0344359	,0347434	,0282901	1,0359344
	Minimum		,0217	,0192	,0132	10,7200
es	N	Valid	8	8	8	8
		Missing	0	0	0	0
	Mean		,193013	,199175	,192538	17,113750
	Median		,183700	,202300	,190250	18,015000
	Std. Deviation		,0296280	,0222475	,0154133	2,6259253
	Minimum		,1662	,1552	,1702	10,6500
bes	N	Valid	8	8	8	8
		Missing	0	0	0	0
	Mean		,206125	,215575	,198350	,050000
	Median		,199250	,199700	,199250	,050000
	Std. Deviation		,0263363	,0266325	,0238897	,0000000
	Minimum		,1739	,1934	,1662	,0500
e	N	Valid	0	0	0	8
		Missing	8	8	8	0
	Mean					12,690000
	Median					12,585000
	Std. Deviation					1,6445494
	Minimum					10,6500
Maximum					14,6900	

Frekans analizi sonuçları, ilgili istatistiksel tablolar altında yapılmıştır.

## 5.TARTIŞMA

Epilepsi, dünyada en sık görülen serebral hastalıklardan biri olmasının yanı sıra kişisel ve sosyal olarak doğurduğu sonuçlar ile de incelenmesi gereken bir hastalıktır. 2009 DSÖ verilerine göre dünyada 50 milyon epilepsi hastasının bulunduğu düşünülmektedir. Epilepsi, kronik ve tedaviye muhtaç bir hastalık olmasından dolayı, epilepsi hastası olan kişiyi medikal yönden bağımlı bir hale getirmekte, ve bu durumun psikososyal anlamda olumsuz sonuçları olmaktadır. Ayrıca epilepsi hastası kişide fiziksel olarak gerek primer olarak epilepsine bağlı, gerekse nöbet geçirmenin yarattığı risk nedeni ile çeşitli ikincil hasarlar ortaya çıkmaktadır. Epilepsi %80 gibi yüksek bir oranla tedavi edilebilir bir hastalıktır(1). Ancak tedavi sürecini olumsuz etkileyen faktörlerin başında öncelikle hastaların tanı alamaması gelmektedir. Ayrıca uzun süreli ve çok miktarlarda ilaç kullanımı, hastaları tedaviye uyumsuz hale getirmektedir. Daha önce de bahsettiğimiz üzere, erişkin de görülen SE'un en sık nedeni tedavi altındaki epilepsi hastasının tedavisini kesmesidir. Daha ciddi bir durum olan SE, bu tür hastalarda mortalite nedeni olabilmektedir. Literatürde epilepsinin patofizyolojisi ve tedavisi üzerine sayısız çalışma mevcuttur. Hastalığın hem yaygın olarak görülmesi hem de henüz mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi araştırmacıların bu konu üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalar ile epilepsinin genetik, hücresel ve biyokimyasal temelleri araştırılmakta, bu veriler doğrultusunda tedavi modaliteleri güncellenmektedir. Antiepileptik tedavilerin uzun süre kullanıldığında sistemik olarak oluşan yan etkileri göz önüne alınacak olursa, bu tedavileri tek bir ilaca ve mümkün olan en az doza indirebilmek çoğu araştırmacının üzerinde durmakta olduğu konudur.

Epilepsinin mekanizmasını aydınlatmak için yapılan çalışmalarda, hücresel düzeyde değişikliklerin yanı sıra birçok hormonal mekanizmanın da etkilendiği gösterilmiştir. İlk olarak Trimble ve ark. 1978 yılında yayınladıkları makalede, epileptik nöbet geçiren insanlarda prolaktin hormonunun yükseldiği bulunmuş, aynı yükselme histeri ataklarında saptanmamıştır(40). Buradan yola çıkılarak yapılan birçok araştırmada bu veriyi destekler bilgiler elde edilmiştir. Chen ve ark. 2009 yılında yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında, daha önce yayınlanmış olan 396 makale incelenmiş ve prolaktin hormonunun, uygun koşullar altında örnekleme yapılması durumunda

epileptik ve non epileptik atakları ayırmada kullanılabilir bir test olduğunu belirtmişlerdir(16). Gebelik ve emzirme dönemlerinde, nöbet sıklığının ve şiddetinin azaldığı yönünde veriler saptayan araştırmacılar da mevcuttur(15,17). Lin ve ark. 1997 yılında yayınladıkları çalışmada, ilaca direçli epilepsi hastalarının, operasyon öncesi ve sonrası( anterior temporal lobektomi) prolaktin değerlerini değerlendirmişler ve cerrahi öncesinde prolaktin değerlerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır(21). 2003 ve 2004 yıllarında yapılan 2 çalışmada prolaktin hormonu seviyesinin acil servise başvuran hastalarda yardımcı kullanılabilirliği ancak başka tanı yöntemleri ile desteklenmesinin gerektiği bildirilmiştir(19, 23). Bunlara karşın Vukmir ve ark. 2004 yılında prolaktin hormonu yüksekliğinin epileptik ve psikojenik ataklarda anlamlı olmadığını savunmuşlardır(18). Öncelikle prolaktin hormonunun yükselmesine yönelik yapılan çalışmalardan sonra, bu yüksekliğin nedeni araştırılmıştır. En sık yoğunlaşılan teori, hipotalamus ve hipofiz bezi arasındaki ilişkinin, limbik sistemi etkilemesi yönünde olmuştur. Prolaktin hormonunun, son yayınlanan yazılarda hücre yenilenmesi ve korunması üzerindeki etkilerinden yola çıkılarak, hipokampus ve temporal lob üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Tejadilla ve ark. 2010 yılında yayınladıkları makalede, deneysel epilepsi yaratılan ratlarda, hipokampüste daha az nöronal hasar meydana geldiğini ve prolaktinin koruyucu etkisinin bulunduğunu söylemişlerdir. Literatürde sadece bu makalede, prolaktin hormonu düşürülmeye çalışılmış ve bu amaçla bir grup denekte overektomi yapılmıştır. 2009 yılında Cabrera ve ark. deneysel epilepsi modelinde laktasyonda olan deneklerin hipokampal piramidal nöronlarında daha az hasar meydana geldiğini bildirmişlerdir(15).

Çalışmamız deneysel epilepsi modelinde serum prolaktin hormon düzeyinin epileptik nöbet sonrası yükselip yükselmediğinin ve hipokampus üzerindeki hasara etkisi olup olmadığının araştırılması üzerine kurgulanmış bir araştırmadır. Çalışmada kullanılan denekler 3 gruba bölünmüş ve gruplar hem prolaktin yüksekliği hem de hipokampal hasar bakımından karşılaştırılmıştır. Deneklerden epilepsi öncesi ve sonrası prolaktin hormon tayini için kan örnekleri alınmış, aynı amaçla 3. Grup deneklerde bir dopamin antagonisti olan bromokriptin kullanılarak prolaktin düzeyinin en az seviyeye indirilmesi amaçlanmıştır. Kullanılacak ilaçlar ve dozları literatürde daha önce yayınlanmış olan ilişkili makalelerden elde edilmiştir. Ancak daha önce deney-

sel epilepsi modelinde bromokriptin hiç kullanılmadığı için, kullanılacak doz hiperprolaktinemi için yapılan hayvan deneylerinden alınmıştır. Deneysel epilepsi oluşturma aşamasında, deneklerin nöbetleri video kayıt alınarak izlenmiş ve her iki grup Zhang skalasına göre nöbet şiddeti açısından değerlendirilmiştir. Bu skalaya göre epilepsi grubu ve bromokriptin sonrası epilepsi grubu arasında nöbet şiddeti açısından fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve bromokriptin grubunda nöbet şiddeti daha fazladır. Çalışmamızın deneysel aşamaları planlandığı şekilde tamamlanmış ve denekler kurban edilerek hipokampus örnekleri alınmıştır. Literatürde daha önce yayınlanan ve hipokampusteki hücre hasarına yönelik yapılan çalışmalarda ışık mikroskopunda floresan özellikle apoptozu gösteren Flouoro-jade C® kullanılmıştır(12, 57, 65, 66, 69, 98).

Biyokimyasal olarak elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, istatistiksel açıdan epilepsi sonrası prolaktin değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Deneysel epilepsi modeli oluşturulan 2. ve 3. Grup deneklerde, hipokampal hasar incelenmiş ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Prolaktin değeri yüksek olan 2. Grup ile prolaktin değeri 0'a yakın olan 3. Grup arasında hipokampal hasar açısından fark olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak prolaktin epilepsi sonrası anlamlı derecede yükselirken, hipokampal hasar ve prolaktin seviyesi arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda prolaktin düşmesi sonucu hipokampüste hasarın daha fazla olduğu bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bu nedenle daha büyük örnek grupları ile çalışılacak kronik epilepsi modellerinde daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

## 6.SONUÇ

Deneysel epilepsi modeli oluşturarak prolaktin ve hipokampal hücre hasarı arasındaki ilişkiyi araştırmaya çalıştığımız bu çalışmada, prolaktin hormon düzeyinin epileptik nöbet sonrası anlamlı olarak yükseldiği bulunmuş ancak hipokampal hasar ve prolaktin seviyesi arasında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır. Prolaktin hormon değerinin epileptik nöbet sonrası yükselmesi, literatürdeki benzer çalışmaları destekler niteliktedir. Hipokampal hasar gelişmesi, kronik hasarın bir sonucudur. Oluşturduğumuz modelde hasar bakımından kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmıştır ancak bromokriptin verilerek prolaktin hormonu düşürülen deneklerde hipokampal hasar daha fazla olsada anlamlı değildir. Ancak hipokampal hasar sadece hücre ölümünden ibaret olmamaktadır. İleride yapılacak çalışmalarda değerlendirme yöntemlerine immunohistokimyasal çalışmaların etkilenmesi DNA fragmentasyonlarını da göstermede yararlı olabilir.

Bu çalışma, literatürde daha önce prolaktin seviyesinin 0 değerine kadar düşürüldüğü ve hipokampal hasarın ölçüldüğü bir çalışma olmaması nedeni ile örnek teşkil etmektedir. Ancak daha büyük denek grupları ile yapılacak ve kronik epilepsi modeli üzerine kurgulanacak çalışmada istatistiksel açıdan daha anlamlı ve farklı veriler elde edilmesi olasıdır.

**KAYNAKÇA**

1. Anthony Hopkins, Simon Shorvon, Gregory Cascino; Epilepsy. Chapman and Hall medical publish, second edition. 1995
2. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia*. 2012 Mar;53(3):399-404.
3. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. *Epilepsia*. 2011 Dec;52(12):2155-60.
4. Zhang GQ, Sahoo SS, Lhatoo SD. From classification to epilepsy ontology and informatics. *Epilepsia*. 2012 Jul;53 Suppl 2.28-32.
5. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology*. 1990 May;40(5 Suppl 2):9-13. Review.
6. Hauser WA. Status epilepticus: frequency, etiology, and neurological sequelae. *Adv Neurol*. 1983;34,3-14.
7. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):1029-35.
8. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998 Mar;50(3):735-41.

9. JAMA. 1993 Aug 18;270(7):854-9. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus.
10. Saygı S. Epilepsi , Ed.: Kansu T. Nöroloji staj notları. 2008. Hacettepe Üniversitesi
11. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Epilepsi oluşum mekanizmaları. Konuralp Tıp Dergisi 2011;3(3) :42-45
12. Tejadilla D, Cerbón M, Morales T. Prolactin reduces the damaging effects of excitotoxicity in the dorsal hippocampus of the female rat independently of ovarian hormones. Neuroscience. 2010 Sep 1;169(3):1178-85.
13. Luef G. Hormonal alterations following seizures. Epilepsy Behav. 2010 Oct;19(2):131-3.
14. Aydın S, Dag E, Ozkan Y, Arslan O, Koc G, Bek S, Kirbas S, Kasikci T, Abasli D, Gokcil Z, Odabasi Z, Catak Z. Time-dependent changes in the serum levels of prolactin, nesfatin-1 and ghrelin as a marker of epileptic attacks young male patients. Peptides. 2011 Jun;32(6):1276-80.
15. Cabrera V, Cantú D, Ramos E, Vanoye-Carlo A, Cerbón M, Morales T. Lactation is a natural model of hippocampus neuroprotection against excitotoxicity. Neurosci Lett. 2009 Sep 18;461(2):136-9.
16. Chen DK, So YT, Fisher RS; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2005 Sep 13;65(5):668-75. Review.



17. Amado D, Cavalleiro EA. Hormonal and gestational parameters in female rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res.* 1998 Sep;32(1-2):266-74.
18. Shukla G, Bhatia M, Vivekanandhan S, Gupta N, Tripathi M, Srivastava A, Pandey RM, Jain S. Serum prolactin levels for differentiation of nonepileptic versus true seizures: limited utility. *Epilepsy Behav.* 2004 Aug;5(4):517-21.
19. Vukmir RB. Does serum prolactin indicate the presence of seizure in the emergency department patient? *J Neurol.* 2004 Jun;251(6):736-9.
20. Ben-Menachem E. Is prolactin a clinically useful measure of epilepsy? *Epilepsy Curr.* 2006 May-Jun;6(3):78-9.
21. Cabrera V, Cantú D, Ramos E, Vanoye-Carlo A, Cerbón M, Morales T. Lactation is a natural model of hippocampus neuroprotection against excitotoxicity. *Neurosci Lett.* 2009 Sep 18;461(2):136-9.
22. Willert C, Spitzer C, Kusserow S, Runge U. Serum neuron-specific enolase, prolactin, and creatine kinase after epileptic and psychogenic non-epileptic seizures. *Acta Neurol Scand.* 2004 May;109(5):318-23. PubMed PMID: 15080857.
23. Ahmad S, Beckett MW. Value of serum prolactin in the management of syncope. *Emerg Med J.* 2004 Mar;21(2):
24. Toth LA, Wang J, Bosgraaf C, Reichensperger J, Hughes LF, Faingold CL. Sleep, temperature, activity, and prolactin phenotypes of genetically epilepsy-prone rats. *Comp Med.* 2006 Oct;56(5):402-15..
25. Morris GL 3rd, Vanderkolk C. Human sexuality, sex hormones, and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005 Dec;7 Suppl 2:S22-8.

26. Verrotti A, D'Egidio C, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. Epilepsy, sex hormones and antiepileptic drugs in female patients. *Expert Rev Neurother*. 2009 Dec;9(12):1803-14. Review.
27. Scharfman HE, Kim M, Hintz TM, MacLusky NJ. Seizures and reproductive function: insights from female rats with epilepsy. *Ann Neurol*. 2008 Dec;64(6):687-97.
28. Mazarati AM, Shin D, Kwon YS, Bragin A, Pineda E, Tio D, Taylor AN, Sankar R. Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2009 Jun;34(3):457-61.
29. Chuang YC, Chang AY, Lin JW, Hsu SP, Chan SH. Mitochondrial dysfunction and ultrastructural damage in the hippocampus during kainic acid-induced status epilepticus in the rat. *Epilepsia*. 2004 Oct;45(10):1202-9.
30. Kudin AP, Kudina TA, Seyfried J, Vielhaber S, Beck H, Elger CE, Kunz WS. Seizure-dependent modulation of mitochondrial oxidative phosphorylation in rat hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2002 Apr;15(7):1105-14.
31. Nasseh IE, Amado D, Cavaleiro EA, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Tengan CH. Investigation of mitochondrial involvement in the experimental model of epilepsy induced by pilocarpine. *Epilepsy Res*. 2006 Mar;68(3):229-39.
32. Tao S, Yang X, Chen Y, Wang X, Xiao Z, Wang H, Wu Q, Wang X. Up-regulated methyl CpG binding protein-2 in intractable temporal lobe epilepsy patients and a rat model. *Neurochem Res*. 2012 Sep;37(9):1886-97.
33. Zhang Y, Xu Y, Zhu Q, Zhao F, Luo J, Zhang X, Wang X. Upregulation of dysbindin in temporal lobe epileptic foci of human and experimental animals. *Synapse*. 2012 Jul;66(7):622-9.

34. Greenberg M.S. Handbook of Neurosurgery, Sixth edition, Thieme International publish.2006
35. Bilginer B., Nöbet. Greenberg M.S., Çev. Ed.: Oruçkaptan H.H. Nöroşirurji El Kitabı, Sixth edition, Güneş Tıp Kitabevleri.2013
36. Schramm J, Clusmann H. The surgery of Epilepsy. Neurosurgery. 2008 Feb.62;Supp.30th year
37. Barkan L.A., LeRoith D. Endocrinology and Metabolism clinics of North America. 2008 March. 37(1). Elsevier-Saunders publish
38. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000 Oct;80(4):1523-631. Review.
39. Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, Kapen S. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science.* 1972 Sep 29;177(4055):1205-7.
40. Trimble MR. Serum prolactin in epilepsy and hysteria. *Br Med J.* 1978 Dec 16;2(6153):1682
41. Gregg C. Pregnancy, prolactin and white matter regeneration. *J Neurol Sci.* 2009 Oct 15;285(1-2):22-7. doi: 10.1016/j.jns.2009.06.040. Epub 2009 Jul 16. Review..
42. Olazabal IM, Muñoz JA, Rodríguez-Navas C, Alvarez L, Delgado-Baeza E, García-Ruiz JP. Prolactin's role in the early stages of liver regeneration in rats. *J Cell Physiol.* 2009 Jun;219(3):626-33.

43. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, Teerapornpuntakit J, Suthiphongchai T, Krishnamra N. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone*. 2008 Mar;42(3):535-46.
44. Ziyal M.İ., Erbaş T. Hipofiz adenomları. 2008. Hacettepe Üniversitesi yayınları
45. Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C., Zergeroğlu S., Zergeroğlu A.M. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology: Millenium Edition-Updated Second Edition. 2001. Güneş Tıp Kitabevleri
46. Kumazawa T, Nakajima A, Ishiguro T, Jiuxin Z, Tanaharu T, Nishitani H, Inoue Y, Harada S, Hayasaka I, Tagawa Y. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 15) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of bromocriptine in female rats. *J Toxicol Sci*. 2009;34 Suppl 1
47. de Oliveira AR Jr, Botion LM, Guerra RM, Fóscolo RB, Machado LJ, Marubayashi U, dos Reis AM, Coimbra CC. Acute metabolic effects of thiopental anesthesia on fed and fasted rats chronically treated with bromocriptine. *J Pharmacol Sci*. 2003 Jun;92(2):149-52.
48. Gruszka A, Pawlikowski M, Kunert-Radek J. Anti-tumoral action of octreotide and bromocriptine on the experimental rat prolactinoma: anti-proliferative and pro-apoptotic effects. *Neuro Endocrinol Lett*. 2001 Oct;22(5):343-8.
49. Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Scerni DA, Calderazzo L, Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned? *An Acad Bras Cienc*. 2009 Sep;81(3):345-65. Review.

50. Curia G, Longo D, Biagini G, Jones RS, Avoli M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods*. 2008 Jul 30;172(2):143-57. Epub 2008 Apr 26. Review.
51. Löscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2002 Jun;50(1-2):105-23. Review.
52. Chiang CC, Ju MS, Lin CC. Description and computational modeling of the whole course of status epilepticus induced by low dose lithium-pilocarpine in rats. *Brain Res*. 2011 Oct 12;1417:151-62.
53. Chakir A, Fabene PF, Ouazzani R, Bentivoglio M. Drug resistance and hippocampal damage after delayed treatment of pilocarpine-induced epilepsy in the rat. *Brain Res Bull*. 2006 Dec 11;71(1-3):127-38.
54. Girardi E, Ramos AJ, Vanore G, Brusco A. Astrocytic response in hippocampus and cerebral cortex in an experimental epilepsy model. *Neurochem Res*. 2004 Feb;29(2):371-7.
55. Coulter DA, Eid T. Astrocytic regulation of glutamate homeostasis in epilepsy. *Glia*. 2012 Aug;60(8):1215-26. doi: 10.1002/glia.22341. Epub 2012 May 16. Review.
56. Hemond P, Epstein D, Boley A, Migliore M, Ascoli GA, Jaffe DB. Distinct classes of pyramidal cells exhibit mutually exclusive firing patterns in hippocampal area CA3b. *Hippocampus*. 2008;18(4):411-24.
57. Llorente R, Gallardo ML, Berzal AL, Prada C, Garcia-Segura LM, Viveros MP. Early maternal deprivation in rats induces gender-dependent effects on developing hippocampal and cerebellar cells. *Int J Dev Neurosci*. 2009 May;27(3):233-41.

58. Berretta N, Ledonne A, Mango D, Bernardi G, Mercuri NB. Hippocampus versus entorhinal cortex decoupling by an NR2 subunit-specific block of NMDA receptors in a rat in vitro model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012 May;53(5)
59. Kim JE, Yeo SI, Ryu HJ, Chung CK, Kim MJ, Kang TC. Changes in TWIK-related acid sensitive K<sup>+</sup>-1 and -3 channel expressions from neurons to glia in the hippocampus of temporal lobe epilepsy patients and experimental animal model. *Neurochem Res*. 2011 Nov;36(11):2155-68.
60. Apland JP, Figueiredo TH, Qashu F, Aroniadou-Anderjaska V, Souza AP, Braga MF. Higher susceptibility of the ventral versus the dorsal hippocampus and the posteroventral versus anterodorsal amygdala to soman-induced neuropathology. *Neurotoxicology*. 2010 Sep;31(5):485-92. 61: Schiavon AP, Milani H, Romanini CV, Foresti ML, Castro OW, Garcia-Cairasco N,
61. Oliveira RM. Imipramine enhances cell proliferation and decreases neurodegeneration in the hippocampus after transient global cerebral ischemia in rats. *Neurosci Lett*. 2010 Feb 5;470(1):43-8.
62. Ma L, Cui XL, Wang Y, Li XW, Yang F, Wei D, Jiang W. Aspirin attenuates spontaneous recurrent seizures and inhibits hippocampal neuronal loss, mossy fiber sprouting and aberrant neurogenesis following pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Brain Res*. 2012 Aug 21;1469:103-13.
63. Racay P, Chomova M, Tatarkova Z, Kaplan P, Hatok J, Dobrota D. Ischemia-induced mitochondrial apoptosis is significantly attenuated by ischemic preconditioning. *Cell Mol Neurobiol*. 2009 Sep;29(6-7):901-8.
64. Chwiej J, Dulinska J, Janeczko K, Appel K, Setkowicz Z. Variations in elemental compositions of rat hippocampal formation between acute and latent phases of pilocarpine-induced epilepsy: an X-ray fluorescence microscopy study. *J Biol Inorg Chem*. 2012 Jun;17(5):731-9.

65. Wang L, Liu YH, Huang YG, Chen LW. Time-course of neuronal death in the Mouse pilocarpine model of chronic epilepsy using Fluoro-Jade C staining. *Brain Res.* 2008 Nov 19;1241:157-67.
66. Ohk TG, Yoo KY, Park SM, Shin BN, Kim IH, Park JH, Ahn HC, Lee YJ, Kim MJ, Kim TY, Won MH, Cho JH. Neuronal damage using fluoro-jade B histofluorescence and gliosis in the striatum after various durations of transient cerebral ischemia in gerbils. *Neurochem Res.* 2012 Apr;37(4):826-34.
67. Chuang YC, Lin JW, Chen SD, Lin TK, Liou CW, Lu CH, Chang WN. Preservation of mitochondrial integrity and energy metabolism during experimental status epilepticus leads to neuronal apoptotic cell death in the hippocampus of the rat. *Seizure.* 2009 Jul;18(6):420-8.
68. Lopes MW, Soares FM, de Mello N, Nunes JC, de Cordova FM, Walz R, Leal RB. Time-dependent modulation of mitogen activated protein kinases and AKT in rathippocampus and cortex in the pilocarpine model of epilepsy. *Neurochem Res.* 2012 Sep;37(9):1868-78.
69. Wang R, Ma WG, Gao GD, Mao QX, Zheng J, Sun LZ, Liu YL. Fluoro jade-C staining in the assessment of brain injury after deep hypothermia circulatory arrest. *Brain Res.* 2011 Feb 4;1372:127-32.
70. Fuzik J, Gellért L, Oláh G, Herédi J, Kocsis K, Knapp L, Nagy D, Kincses T, Kis Z, Farkas T, Toldi J. Fundamental interstrain differences in cortical activity between Wistar and Sprague-Dawley rats during global ischemia. *Neuroscience.* 2012 Oct 26.
71. Itoh J, Kawai K, Serizawa A, Yamamoto Y, Ogawa K, Matsuno A, Watanabe K, Osamura RY. Three-dimensional imaging of hormone-secreting cells and their microvessel environment in estrogen-induced prolactinoma of the rat pituitary gland by confocal laser scanning microscopy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2001 Dec;9(4):364-70.

72. Danzer SC, Pan E, Nef S, Parada LF, McNamara JO. Altered regulation of brain-derived neurotrophic factor protein in hippocampus following slice preparation. *Neuroscience*. 2004;126(4):859-69.
73. Liu Z, Lv C, Zhao W, Song Y, Pei D, Xu T. NR2B-containing NMDA receptors expression and their relationship to apoptosis in hippocampus of Alzheimer's disease-like rats. *Neurochem Res*. 2012 Jul;37(7):1420-7.
74. Santos TD, Mazucanti CH, Xavier GF, Torrão AD. Early and late neurodegeneration and memory disruption after intracerebroventricular streptozotocin. *Physiol Behav*. 2012 Aug 16;107(3):401-413.
75. Rao RS, Medhi B, Khanduja KL, Pandhi P. Correlation of seizures and biochemical parameters of oxidative stress in experimentally induced inflammatory rat models. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010 Jun;24(3):325-31.
76. Lee EM, Park GY, Im KC, Kim ST, Woo CW, Chung JH, Kim KS, Kim JS, Shon YM, Kim YI, Kang JK. Changes in glucose metabolism and metabolites during the epileptogenic process in the lithium-pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsia*. 2012 May;53(5):860-9.
77. Davies ML, Kirov SA, Andrew RD. Whole isolated neocortical and hippocampal preparations and their use in imaging studies. *J Neurosci Methods*. 2007 Nov 30;166(2):203-16.
78. Hamed SA, Hamed EA, Shokry M, Omar H, Abdellah MM. The reproductive conditions and lipid profile in females with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2007 Jan;115(1):12-22.
79. Mölleken D, Richter-Appelt H, Stodieck S, Bengner T. Sexual quality of life in epilepsy: correlations with sex hormone blood levels. *Epilepsy Behav*. 2009 Jan;14(1):226-31.



80. Mizokawa T, Akai T, Nakada Y, Yamaguchi M, Nakagawa H, Hasan S, Rettig KJ, Wachtel H. Terguride as a new anti-hyperprolactinemic agent: characterization in rats and dogs in comparison with bromocriptine. *Jpn J Pharmacol.* 1993 Nov;63(3):269-78.
81. Erdem A, Karataş A. *Epilepsi Cerrahisi*. Ed.:Aksoy K., Palaoglu S., Pamir N., Tuncer R. *Temel Nöroşirurji. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları.* 2005
82. Waxman S.G. *Correlative Neuroanatomy*. Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2002
83. Huang X, McMahan J, Huang Y. Rapamycin attenuates aggressive behavior in a rat model of pilocarpine-induced epilepsy. *Neuroscience.* 2012 Jul 26;215:90-7.
84. Deepak D, Daousi C, Javadpour M, MacFarlane IA. Macroprolactinomas and epilepsy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Apr;66(4):503-7.
85. Chen J, Quan QY, Yang F, Wang Y, Wang JC, Zhao G, Jiang W. Effects of lamotrigine and topiramate on hippocampal neurogenesis in experimental temporal-lobe epilepsy. *Brain Res.* 2010 Feb 8;1313:270-82.
86. Inostroza M, Cid E, Menendez de la Prida L, Sandi C. Different emotional disturbances in two experimental models of temporal lobe epilepsy in rats. *PLoS One.* 2012;7(6)
87. Burckard E, Patrigeon RG, Felten D, Combourieu E, Escarment J. [Convulsions due to a postpartum cerebral angiopathy associated with the administration of bromocriptine]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003 Jan;22(1):46-9.

88. Sözmen SÇ, Kurul SH, Yiş U, Tuğyan K, Baykara B, Yılmaz O. Neuroprotective effects of recombinant human erythropoietin in the developing brain of rat after lithium-pilocarpine induced status epilepticus. *Brain Dev.* 2012 Mar;34(3):189-95.
89. Schmidt F, Kühbacher M, Gross U, Kyriakopoulos A, Schubert H, Zehbe R. From 2D slices to 3D volumes: image based reconstruction and morphological characterization of hippocampal cells on charged and uncharged surfaces using FIB/SEM serial sectioning. *Ultramicroscopy.* 2011 Mar;111(4):259-66.
90. Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology.* 10th edition. 2001. W.B.Saunders Company
91. Laihinen A, Rinne UK. Function of dopamine receptors in Parkinson's disease: prolactin responses. *Neurology.* 1986 Mar;36(3):393-5.
92. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci.* 2013 Jan 5.
93. Aydın GB, Köse G, Değerliyurt A, Din N, Camurdanoğlu D, Cakmak F. Prolactin levels in cerebrospinal fluid of patients with infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 2002 Oct;27(4):267-70.
94. Walker TL, Vukovic J, Koudijs MM, Blackmore DG, Mackay EW, Sykes AM, Overall RW, Hamlin AS, Bartlett PF. Prolactin stimulates precursor cells in the adult mouse hippocampus. *PLoS One.* 2012;7(9)
95. Tejada J, Costa KM, Bertti P, Garcia-Cairasco N. The epilepsies: Complex challenges needing complex solutions. *Epilepsy Behav.* 2012 Nov 9.
96. Afifi A.K., Bergman R.A. *Functional Neuroanatomy Text and Atlas.* 2th Edition. 2005. Lange Medical Books/McGraw-Hill

97. Rhoton A.L. Microanatomy of Brain: Supratentorial cranial space and Posterior cranial fossa. Neurosurgery. 2002 Oct 51. Suppl 1
98. Schumued LC, Stowers CC, Scallet AC, Xu L. Fluoro-Jade reults in ultra high resolution and contrast labeling of degenerarting neurons. Brain Research 1035 (2005) 24-3