ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK NÖROLOJİSİ
BİLİM DALI

SIÇANLARDA KAFEİNLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİK NÖBET MODELİNDE TİYAMİN VE TİYAMİN PİROFOSFATIN ETKİLERİ

Uzm. Dr. Mehmet İbrahim Turan

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Hüseyin TAN

Yan Dal Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
KISALTMALAR vii
TABLOLAR viii
ŞEKİLLER ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. Epilepsi 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Fizyopatoloji 4
2.1.4. Sınıflandırma 9
2.1.5. Antiepileptik ilaç seçimi 12
2.2. Deneysel epilepsi modelleri 17
2.2.1. Kafein enjeksiyonu ile status epileptikus modeli 20
2.3. Tiyamin 20
2.3.1. Kimyasal özellikleri 21
2.3.2. Emilimi ve metabolizması 21
2.3.3. Tiyaminin aktivasyonu 22
2.3.4. Bulunduğu gıdalar 22
2.3.5. Eksikliği 23
2.3.6. Günlük alınması gereken miktar 25
2.4.Tiyamin pirofosfat 25
2.4.1. Kimyasal özellikleri 26
2.4.2. TPP fonksiyonları 26
2.4.2.1. Piruvat dekarboksilaz 27
2.4.2.2. α-Ketoglutarat dekarboksilaz Tiyamin pirofosfat 27
2.4.2.3. Dallı zincirli α-ketoasit dekarboksilaz Tiyamin pirofosfat 28

2.4.2.4. Transketolaz 28
2.4.2.5. Dğer fonksiyonları 28
3. MATERYAL VE METOD 29
4. BULGULAR 31
5. TARTIŞMA 36
6. KAYNAKLAR 42

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 17.10.2011 oturum tarihli ve 3 nolu Kürsü Kurulu kararı ile 'Sıçanlarda Kafeinle Oluşturulan Epileptik Nöbet Modelinde Tiyamin ve Tiyamin Pirofosfatın Etkileri' isimli Çocuk Nöroloji yan dal uzmanlık tezi konusunun araştırma görevlisi Uzm. Dr. Mehmet İbrahim Turan tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere hayvan deneyleri yerel etik kuruluna gönderilmiştir. Etik kurulun 26.10.2011 tarih ve '10' sayılı toplantısının 78 no'lu kararı ile araştırmanın etik kurula uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının 01.03.2012 tarihli '1' nolu oturumunda, '6' sayılı kararı ile Prof. Dr. Hüseyin TAN denetiminde çalışılmak üzere kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkısını esirgemeyen, hastaya bir bütün olarak yaklaşmayı, başarıya ulaşmak için çok çalışmanın gerekliliğini ancak bunun için insani değerlerimizden ödün vermemeyi öğreten çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Tan'a ve tüm diğer Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında değerli fikir ve görüşlerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen ve akademisyen olmanın farklı bir lezzeti olduğunu gösteren Klinik Farmakoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Halis Süleyman'a ve onun nezdinde tüm farmakoloji çalışanlarına,

Yoğun çalışma temposu içinde zorlukları birlikte aştığımız, dostluk ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim canım kardeşim Dr. Atilla Çayır'a ve diğer yan dal asistanı arkadaşlarıma,

Eğitim sürecimin her döneminde bana güç ve destek veren sevgili eşim ve dünyalar güzeli çocuklarıma teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Mehmet İbrahim Turan

ÖZET

Epilepsi, çocukluk çağının sık görülen paroksismal nörolojik bozukluklarından birisidir. Beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş nöron topluluğunun, tekrarlayıcı karakterde, anormal boşalımlarına bağlı olarak ani ve geçici motor, duyusal, otonomik ve psikolojik bir bozukluk ile sonuçlanan, beynin bir bölümünü ya da tamamının geçici fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır.

Deneysel hayvan modellerin geliştirilmesi özellikle yeni antiepileptik ilaçların taranması ve test edilmesinde önemli gelişmeler oluşmasını sağlanmıştır. Bu çalışmada suda çözünen bir vitamin olan tiyamin ve tiyamin pirofaosfatın sıçanlarda kafein ile oluşturulan nöbet modeline etkisini inceledik. Hayvanlar, 6 adet sıçan içeren toplam 3 gruba ayrıldı. Hayvanların bir grubuna 50 mg/kg dozunda tiyamin, diğer bir grubuna ise 50 mg/kg dozunda tiyamin pirofosfat intraperitoneal yoldan uygulandı. Kontrol grubuna plasebo olarak distile su verildi. Tiyamin, tiyamin pirofosfat ve distile su uygulandıktan bir saat sonra tüm hayvan gruplarına 300 mg/kg dozunda kafein, verilme zamanı kaydedilerek intra peritoneal yoldan enjekte edildi. Hayvanların klinik durumları gözlendi ve kafein verilmesi ile ilk kasılma arasındaki süre latent periyot olarak belirlendi. Epileptik nöbet başlangıç zamanı kayıt edilerek latent peryot saniye olarak hesaplandı. Tiyamin verilen grupta latent peryot süresi 147 ile 251 sn arasında (ort:173±17,28 sn), tiyamin pirofosfat verilen grupta latent peryot süresi 194 ile 260 sn arasında (ort:221±9,47 sn), kontrol grubunda ise latent peryot süresi 131 ile 148 sn arasında (ort:138±3,11 sn) belirlendi. Bu üç grup arasıdaki latent peryotlar açısından istatistiksel olarak fark anlamlıydı ($p<0,0001$)

Sonuç olarak; özellikle tiyamin pirofosfatın henüz bilinmeyen bir yolla, kafein verilmesinden nöbet oluşma anına kadar geçen latent peryot süresini anlamlı derecede uzattığı ve mortalite üzerine belirgin, olumlu etkisi olduğu görüldü. Tiyamin ve tiyamin pirofosfatın nöbet üzerine bu olumlu etkisinin araştırılması için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Rat, Nöbet, Tiyamin, Tiyamin pirofosfat

ABSTRACT

The Effects of Thiamine and Thiamine Pyrophosphate in A Caffeine-Induced Epileptic Seizure Model in Rats

Epileptic episode is defined as a temporary function impairment of part or all of the brain, resulting in sudden and temporary motor, emotional, autonomic and psychological injury in association with abnormal discharge, of a repeating character, of hyperexcitable neurons in the brain.

The development of experimental animal models has led to significant progress, particularly in the scanning and testing of new antiepileptic drugs. This study investigated the effect of thiamine and thiamine pyrophosphate (TPP), a water-soluble vitamin, on an episode model induced in rats with caffeine. Animals were divided into 3 groups of 6 rats each. One group was administered 50 mg/kg thiamine and the second group 50 mg/kg TPP. The control group was given distilled water as a placebo. One hour after administration of thiamine, TPP or distilled water, all animal groups were injected intraperitoneally with caffeine at a dose of 300 mg/kg. Animals' clinical status was observed. Time between administration of caffeine and first contraction was defined as the latent period. Time of onset of epileptic episode was recorded, and the latent period was calculated in seconds. Latent period was 173±17.28 sec in the thiamine group, 221±9.47 sec in the TPP group and 138±3.11 sec in the control group. A statistically significant difference in terms of latent periods was determined between the three groups.

In conclusion, TPP significantly prolonged the latent period from administration of caffeine to time of episode, via a pathway that is still unclear, and had a significant effect on mortality, compared to the thiamine and control groups. Thiamine and thiamine pyrophosphate in the seizure of the positive impact of this, further studies are needed to investigate.

Key words: Rat, Episode, Thiamine, Thiamine pyrophosphate

KISALTMALAR

ACh **:** Asetil Kolin

AEİ **:** Antiepileptik İlaçlar

AMPA **:** Alfa-Amino- 3 Hidroksi, 5-Metilisoxazole

ATP **:** Adenozin trifosfat

Ca^{+2} **:** Kalsiyum

cAMP **:** Siklik Adenozin Monofosfat

cGMP **:** Siklik Guanozin Monofosfat

CO_2 **:** Karbondioksit

EEG **:** Elektroensefalografi

GABA **:** Gama Amino Butirik Asit

K^+ **:** Potasyum

mg **:** miligram

Mg^+ : Magnezyum

Mv : Milivolt

Na^+ **:** Sodyum

NMDA **:** N-Metil-D Aspartat

QUIS **:** Quisqualate

SSS : Santral Sinir Sistemi

TMP : Tiyamin monofosfat

TPP : Tiyamin pirofosfat

TABLOLAR

Tablo 1. Epilepsiler ve Epileptik Sendromların ILAE' ye Göre Yeni Sınıflama Önerisi..... 11
Tablo 2. Antiepileptik ilaçların sınıflaması..... 16
Tablo 3. İnsandaki nöbetlerin oluşmasına göre deneysel epilepsi modellerinin sınıflandırılması 19
Tablo 4. 50 mg/kg Tiyamin verilen grupta latent süreler ve ölüm süresi 31
Tablo 5. 50 mg/kg Tiyamin pirofosfat verilen grupta latent süreler 32
Tablo 6. Distile su verilen kontrol grubunda latent süreler ve ölüm süresi 33
Tablo 7. Tiyamin ve Tiyamin pirofosfat verilen sıçan gruplarının latent peryotlarnın kontrol grubuyla karşılaştırılması 34
Tablo 8. Tiyamin ve Tiyamin pirofosfat verilen sıçan gruplarının latent peryotlarnın karşılaştırılması… 35

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tiyaminin Kimyasal Yapısı..... 21
Şekil 2. Tiyamin pirofosfatın Kimyasal Yapısı..... 26
Şekil 3. Tiyamin, Tiyamin pirofosfat (TPP), Kontrol gruplarının latent peryotlarının karşılaştırılması..... 34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epileptik nöbet, beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş nöron topluluğunun, tekrarlayıcı karakterde, anormal boşalımlarına bağlı olarak ani ve geçici motor, duyusal, otonomik ve psikolojik bir bozukluk ile sonuçlanan, beynin bir bölümünü ya da tamamının geçici fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Bu klinik tablolar genellikle kısadır, birkaç saniye veya dakika sürer; tamamen motor veya diğer beyin fonksiyonlarının etkilenebildiği davranış görüntülerinin aniden ortaya çıkışı ile dikkat çekerler (1).

Epilepsi dünya üzerindeki çeşitli ırk ve farklı coğrafyalarda yaklaşık olarak benzer oranlarda görülür. Yaklaşık 50 milyon insanın epilepsi ile yaşadığı tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen nörolojik hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı perinatal ve çevresel risk faktörleri nedeniyle artış göstermektedir. Epilepsi prevalansı yaklaşık olarak % 1'dir. İnsidans yaşa göre değişkenlik gösterir. Erken çocukluk döneminde ve 65 yaş üzerinde insidans artmaktadır (2, 3).

Epilepsi tedavisinde antiepileptik ilaç kullanılması, 1857 yılında potasyum bromidin başarı ile kullanılmasıyla başlar. Bu dönemden önce bitkisel ilaçlar ve kafaya delik açmak, şişe çekmek gibi yöntemler kullanılmaktaydı. Fenobarbital ilk defa 1912'de epilepsi tedavisinde kullanılmıştır. 1935-1960 yılları arasında, hem deneysel modellerin geliştirilmesinde hem de yeni antiepileptik ilaçların taranması ve test edilmesinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Yirminci yüzyılın sonlarına doğru epilepsi tedavisinde kullanılabilecek çeşitli antiepileptik ilaçlar kullanıma sunulmuştur (4, 5). Günümüzde çok sayıda kullanılan antiepileptik ilaçların olmasına rağmen, halen epilepsi ve onun komplikasyonları ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bunun nedeni

olarak, söz konusu ilaçların yan tesirlerinin fazla olması (kemik iliği depresyonu, karaciğer ve böbrek tahribatı, gastrointestinal rahatsızlıklar, uyuşukluk, sinirlilik, saç dökülmesi ve nefropati gibi), bazen de istenilen etkinin yeterince elde edilememesi gösterilmektedir (6). Buna ek olarak hastaların üçte biri uygun dozda antiepileptik tedavi almalarına karşın ilaçlara karşı direnç göstermektedir (7, 8) Bu nedenle yan etkisi az ve etkinliği fazla olan yeni antiepileptik ilaçların araştırılması devam etmektedir.

Bu çalışmada, eksikliği santral sinir sistemi üzerinde önemli sorunlara yol açan ve suda eriyen bir vitamin olan tiyamin ve tiyaminin aktif metaboliti olan tiyamin pirofosfatın, sıçanlarda kafeinle oluşturulan epileptik nöbet modeli üzerinde etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım

Epilepsi kelimesi yunanca kavramak, yakalamak, ele geçirmek anlamına gelen *"epi''* üstünden ve *"lipis''* tutmak, tutup sarsmak kelimelerinden türemiştir. Buna karşın nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan *"seizure''* kelimesi ise tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki *" to seizure''* fiilinden türemiştir (9). Epilepsi, çocukluk çağının sık görülen paroksismal nörolojik bozukluklarından birisidir (10). Beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş nöron topluluğunun, tekrarlayıcı karakterde, anormal boşalımlarına bağlı olarak ani ve geçici motor, duyusal, otonomik ve psikolojik bir bozukluk ile sonuçlanan, beynin bir bölümünü ya da tamamının geçici fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Bu klinik tablolar genellikle kısadır, birkaç saniye veya dakika sürer; tamamen motor veya diğer beyin fonksiyonlarının etkilenebildiği davranış görüntülerinin aniden ortaya çıkışı ile dikkat çekerler (1). İki veya daha fazla provoke edilmemiş nöbet epilepsi olarak tanımlanır. Bir günde ortaya çıkan birden fazla nöbet tek nöbet olarak değerlendirilir. Status epileptikus tek nöbet olarak değerlendirilir. Febril konvülziyonlar ve yenidoğan nöbetleri bu tanıma dâhil değildir (11) .

2.1.2. Epidemiyoloji:

Dünyada her yıl yeni tanı konulan yaklaşık 3,5 milyon epilepsi hastasının % 40'ı 15 yaşın altındadır ve bunların % 80'i gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklardır. Gelişmekte olan ülkelerde yıllık epilepsi prevalansı 61-121/100 000, gelişmiş ülkelerde ise 41-50/100 000 hasta arasındadır. 15 yaş altında en az bir kez geçirilen toplam epileptik nöbet insidansı % 1-1,7 arasındadır. 10 yaşın altındaki çocuklarda en az bir adet nonfebril epileptik nöbet geçirme prevalansı % 0,52-0,81 arasındadır (12, 13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansı 0-16 yaş

grubu çocuklarda % 0,8 bulunmuştur. Aynı çalışmada mevcut epilepsi hastalarının % 55,2'si jeneralize epilepsi, % 39'u parsiyel epilepsi ve % 5,8'i ise sınıflandırılamayan epilepsi olarak bildirilmiştir (14).

2.1.3. Fizyopatoloji:

Epileptik nöbet, fizyolojik olarak santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonunun ani, paroksismal, yüksek frekanslı veya senkronize düşük frekanslı, yüksek voltajlı elektrik deşarjı ile sonuçlanan değişikliğidir. Bu deşarj serebral korteksin herhangi bir yerinde veya subkortikal yapılardaki uyarılmış nöron topluluğunun bir araya gelmesi ile oluşur (15). Nöbetin klinik belirtileri ve tipi bu anormal deşarjın kaynağına ve ilgilendirdiği beyin bölümlerine bağlıdır. Bazı nöbetler sadece elektrikseldir ve yalnızca elektroensefalografik (EEG) kayıtları ile gözlenebilir, fark edilen veya gözlenen klinik görüntüsü yoktur. Bazen de bu durumun tam aksine klinik olarak nöbetler gözlenirken, nöbete neden olan deşarjlar derin beyin yapılarından kaynaklandığı için yüzeysel EEG kayıtlarında nöbet aktivitesi görülmeyebilir (16). Voltaj bağımlı kanallar, presinaptik ve postsinaptik reseptörler ve diğer düzenleyici mekanizmalar intrakortikal bağlantıları ve nöronal ağın uyarabilirliğini düzenlemek için diğer yapısal değişkenlerle ilişki kurarak nöronal aktivasyon ve inhibisyonu kontrol altında tutmaya çalışırlar. Ancak aşırı nöronal uyarılmanın ortaya çıkardığı epileptiform aktivite durumunda bu kontrol kaybolur. Nöronal uyarılmanın aşırı düzeylere çıkması sonucu ortaya çıkan nöbetlerin tetiklenmesi, senkronizasyonu, yayılması ve hücre içi mekanizmaların birbirleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Epileptogenezin altındaki mekanizmalar çok iyi bilinmemekle beraber sinaps dışı olaylar, hücre kaybı, değişmiş reseptör yapımı, hücresel düzeyde anatomik değişiklikler, presinaptik sonlanmadaki aşırı uyarılma ve hatalı sinaptogenez gibi birçok mekanizma önerilmektedir (17). Aynı anda ve pek çok nöron gruplarının hipersenkron olarak gerçekleşen boşalımları, bu elektrokimyasal

olaya katılan sinir sisteminin bölgesine göre klinik belirtiler verir. Normal sinir dokusunda deşarjın komşu hücre gruplarına yayılmasını engelleyen kimyasal ve nöral inhibitör yollar, anormal güçlü olan epileptik deşarj karşısında etkisiz kalır (18). Epileptik nöbetler sırasında sinir hücrelerinin aktivitesi üzerine, inhibitör ve eksitatör etkideki normal denge bozulmuştur. İnhibitör aktivitenin azalması epileptik aktivitenin artmasında önemli bir faktördür (19). Epilepside görülen klinik tablo korteks ya da subkortikal yapılarda belirli bir nöron grubu veya tamamının uyarılabilirliğinin artmasına bağlıdır (20). İdiopatik epilepsi dışında anormal deşarjı başlatan faktörler somut olarak vardır; lokal dolaşım bozuklukları, lokal metabolizma bozuklukları, herhangi bir bölgedeki skatris dokusu, atrofi, inflamasyon, tümör, apse vb. normalden daha fazla elektriksel aktiviteye sahip olan bu hücre grubuna 'epileptojenik odak' denir. Nöronların çeşitli etkilere bağlı olarak 'epileptojenik pacemaker' özelliği kazanmasıyla nöbetler oluşmaktadır. Serebral kortekste kronik epileptojenik foküs, uzak bölgelerde anormal nöronal aktiviteye neden olurlar (19). Nöronlarda eksitasyon, membranın sodyum ve kalsiyuma, inhibisyon ise klor ve potasyuma geçirgenliğin artmasına bağlıdır (20). Nöronlardaki bu değişikliklere elektrolit dengesizlikleri, asit ve baz bozuklukları, hipoglisemi, asfiksi, eksitatör nörotransmitterlerin artışı neden olabilir. Uyarılar sinapslar aracılığı ile bir nörondan diğerine geçer. Hücre içi ile hücre dışı arasında yaklaşık 70 mV'luk bir potansiyel farkı bulunmaktadır. Bu potansiyel farkını negatif yüklü proteinler ve aktif Na-K pompası sağlamaktadır. Nöromediatörler ise kendilerine ait reseptörlerin presinaptik veya postsinaptik membranda kenetlendiği, iyon kanallarının açıklığını veya açılıp kapanma frekansını değiştiren, nöronlar arasında iletiyi sağlayan kimyasal maddelerdir. Nöromediatörler, inhibitör gama amino butirik asit (GABA) erjik, adenozinerjik ve eksitatör glutamerjik sistemler olmak üzere üç grupta etkilerini gösterirler (20). Normal eksitasyon sisteminde rol alan 100'ün üzerinde

nörotransmitter ve nöromodülatör bilinmektedir. Presinaptik uçtan salgılanırlar ve postsinaptik uçta inhibisyon ya da eksitasyona yol açabilirler. Eksitasyona yol açtıklarında postsinaptik zarın sodyuma geçirgenliğini arttırırlar ve bunun sonucunda hücre içi voltaj farkı oluşarak impulsun diğer nörona iletimini sağlarlar. Glutamat, aspartat ve asetil kolin (ACh) eksitatör nöromediatörlerdir. Glutamat, glutaminden ve glukozdan sentezlenmektedir. Bazı nöromediatörler ise klor iyonlarına geçirgenliği arttırarak hücre içindeki negatif istirahat potansiyelini yükseltir ve bunun sonucunda nöronun uyarılmasını engellerler. Glisin, GABA, dopamin, noradrenalin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir (21, 22). Bunlar arasında glutamat en önemli eksitatör, GABA ise en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Nöbetlerin oluşumu için aşırı deşarj oluşturabilen bir grup nöron gerekmektedir. Eksitatör nörotransmitterlerin de nöbet oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir.

Epileptogenez oluşumuyla ilgili moleküler mekanizmalar arasında voltaj bağımlı Na+ kanallarının aktivasyonu, GABA sentez veya yıkımındaki değişiklikler, hücresel GABA alımındaki inhibisyon, başta $GABA_A$ reseptörü olmak üzere çeşitli uyarıcı aminoasit reseptörlerinin modülasyonu ve adenozin metabolizmasındaki düzenleme ile ortaya çıkan değişiklikler yer alır. Sonuç olarak beyin dokusundaki nöbet aktivitesinin sürdürülmesi veya inhibisyonunda voltaj bağımlı Na^+ kanallarının, GABA ve glutamat sistemlerinin ve adenozin yapımının önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Dendritlerdeki anormal değişiklikler ve uyarıcı sinaptik bağlantılardaki olası artış sonucu nöronda ortaya çıkan morfolojik değişikliklerin de aşırı uyarılabilirliğe katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Nöronal aktivitede aşırı uyarılabilirliğin ortaya çıkmasında ileri sürülen en önemli mekanizmalardan biri de GABA erjik inhibisyondaki azalmadır (17).

Yenidoğan döneminde beynin erken gelişme sürecinde; inhibitör ve eksitatör sistemler arasındaki denge eksitatör nörotransmitterler lehinedir. İnhibitör sistemlerin ortaya çıkışı daha geçtir. Eksitatör nörotransmitter sistemlerin etkili oluşu, immatür beyinde epilepsinin gelişmesinde önemli rol oynar. N-metil-D aspartat reseptörleri (NMDA), immatür beyinde güçlü toksik ve epileptojenik etki göstermesine karşın; yetişkinde daha az epileptojenik etki gösterir (23). Nöbetler, beyinde inhibitör sürece oranla eksitatör süreçte artma sırasında meydana gelirler (24). GABA reseptörleri presinaptik ve postsinaptik olarak iki tipdir. Postsinaptik $GABA_A$ reseptörleri klorür kanalları ile kompleks yapmış durumdadır. Bu reseptörün GABA ve GABA analogları tarafından aktivasyonu klor kanallarını açar; hiperpolarizasyon ve postsinaptik inhibisyon oluşur. Benzodiazepinler ve barbitüratlar bu kompleksle ilişkiye girerek GABA'nın inhibitör gücünü artırırlar. $GABA_B$ reseptörleri presinaptik olup, GABA tarafından inhibe edildiğinde depolarizasyon oluşur ve sinapsa GABA salınımı azalır (presinaptik inhibisyon) (25). Glutamat taşıyıcı proteinler sodyuma bağlı olarak, nöronlar ve glial hücrelerde lokalize olurlar. Glutamat reseptörlerinin, ionotrofonik (iyon kanalları ile ilgili) ve metabotrofik (ikincil ileticilerin düzenlenmesi ile) etkileri vardır. 3 tip glutamat reseptörü tanımlanmıştır (24-27).

a) N-metil-D aspartat reseptörleri; eksitatör aminoasit olan aspartat üzerine etkilidir. Epileptogenezde önemli rolü olduğu gösterilmiştir.

b) Quisqualate (QUIS) reseptörleri; glutamat üzerinden etkilidir. AMPA (alfa-amino- 3 hidroksi, 5-metilisoxazole) QUIS reseptörlerine spesifik etkili bir maddedir.

c) Kainik asit reseptörleri; hipokampusta CA3 nöron bölgesinde mossy liflerinde bulunur.

Epileptik deşarjlar hücrenin biyoelektrik deşarjlarının anomalisi olduğuna göre hücre membranındaki potansiyelin devamı ve potansiyelin sinaps yoluyla yayılmasında

rol oynayan kimyasal, hormonal ileticilerin de epileptojenik aktivitede rol oynamaları olasıdır (18). Diğer bir eksitatör nörotransmiter olan ACh epileptik nöbetler sırasında bol miktarda salgılanır (28). ACh'ın ventriküle enjeksiyonu nöbetlere neden olmuştur. Endojen ACh serbestlemesi NMDA reseptörleri ile modüle edilmektedir (29). Bu reseptörler kolinerjik dendritleri etkileyerek ACh serbestlemesini arttırmaktadır (28). Öte yandan bilinen en önemli inhibitör nörotransmiter olan, ayrıca epileptik nöbetlerin patogenezinden önemle sorumlu tutulan GABA eksikliğidir. Siklik nükleotidlerden cAMP artışının nöbetleri önlediği, cGMP artışının nöbetleri başlattığı, adenozin ve biyojenik aminlerin ise SSS'de cAMP düzeyini yükselterek inhibitör etki gösterdikleri bilinmektedir. ACh ise guanil siklazı aktive ederek veya Na^{+}-K^{+} geçişini etkileyerek depolarizasyon oluşturmaktadır (28, 30). Burada Na^{+}-K^{+} pompasının önemi de karşımıza çıkmaktadır. Bu pompanın hücre içi Na^{+} ve Ca^{+2} miktarını düzenlediği bilinmektedir. Hücre içi Ca^{+2} miktarı artışı ise nörotransmiter salınımı ve sinaptik iletiyi bozmaktadır. Hücre içi Ca^{+2} artışı hücre hasarının en önemli göstergesidir (18).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda NMDA reseptör aktivasyonu ve Ca^{+2} hücreye girişi üzerine yoğunlaşılmıştır. Ca^{+2}'un hücreye girişi; AMPA ve NMDA'nın sinaptik geçişte artmasını ve GABAerjik inhibitör sinaptik geçişte akut bir azalmayı tetikleyebilir. Aynı zamanda GABAerjik uyarıcı etkilerdeki artış, ektopik aksiyon potansiyeli ve depolarizasyon potansiyelinde artışlara yol açabilir ve sonunda Na^{+}, K^{+} ve Ca^{+2} kanalları ve iyon değiş-tokuş mekanizmaları gibi diğer düzenleyici sistemlerde ikincil değişiklikler gelişebilir. Bu mekanizmalar sayesinde hücre içi depolardan Ca^{+2} salınımı, Ca^{+2} /kalmodulin bağımlı protein kinaz 2, protein kinaz C ve tirozin kinaz gibi hücre içi sinyal yollarında gen ekspresyonu ve AMPA, NMDA veya GABA'nın reseptör mRNA sentezinde değişiklikler oluşabilir.

Sonuç olarak nöronların elektriksel aktivitesi uyarı ile inhibisyon arasında denge sağlanması ile mümkün olabilmektedir. Bu denge hücresel düzeyde iyon kanalları ile sinaps ve sinaps dışı olaylar için geçerli geri besleme mekanizmaları sayesinde kurulur. Nöronal zarda herhangi bir uyarının başlaması için özellikle GABAerjik inhibitör sonlanmalardaki aktivasyonun direk olarak baskılanması veya voltaj kapılı iyon kanallarının engellenmesi gerekir ve sonuçta nöronal uyarılma ile inhibisyon arasındaki denge uyarılma yönünde bozulabilir. Normal bir beyinde uyarıcı ve inhibe edici mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması en azından nöronal uyarılabilirlikte meydana gelen bir artış sonucu epileptogeneze yol açan mekanizmaların tetiklenmesine yol açabilir (17).

2.1.4. Sınıflandırma:

Epilepsi primer (idiyopatik) olabileceği gibi sekonder (semptomatik) ve kriptojenik de olabilir. Primer epilepside tekrarlayan nöbetin nedeni olarak beyinde yapısal ya da biyokimsayal bir bozukluk saptanamaz. Genel anlamda primer epilepsiler genetik olarak aktarılabilir ve nöbet kontrolü açısından daha iyi bir prognoza sahiptirler. Sekonder epilepsilerin ise nedeni saptanabilir. Bu tip nöbetler birçok hastalığın belirtisi olarak kendini gösterebilir. Birçok konjenital veya sonradan kazanılmış SSS hastalığında bu tip nöbetler oluşabilir. Semptomatik epilepsilerde gerekli antiepileptik tedavi uygulanırken, ayırıcı tanı yöntemleri ile tablodan sorumlu nedenin saptanmasına çalışılır. Kriptojenik epileptik nöbetlerde altta yatan etiyolojik neden mevcut tanısal incelemeler ile ortaya konamaz. Bu tip epilepsi türünde tedavi yaklaşımı yalnızca nöbet tiplerine göre belirlenmektedir (12, 13).

Bu özellikten yola çıkarak epilepsiler lokalizasyonlarına göre ‘parsiyel’ ve ‘jeneralize’ epilepsiler olarak iki grupta, etiyolojik özelliklerine göre ise, ‘idiyopatik’,

‘kriptojenik’ ve ‘semptomatik’ olmak üzere 3 ana grupta toplanmaktadırlar. Günümüzde nöbet sınıflandırılmasında, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE) tarafından 1981 yılında yapılan ve yıllar içinde modifiye edilerek halen tüm dünyada kabul gören sınıflandırma kullanılmaktadır (31) (Tablo 1).

Tablo I: Epilepsiler ve Epileptik Sendromların ILAE' ye Göre Yeni Sınıflama Önerisi (2001)

I- Sınırlı süreli epileptik nöbet tipleri

1. Jeneralize nöbetler

i. Tonik-klonik (klonik veya myoklonik bir evreyle başlayan çeşitler de içinde)

ii. Klonik nöbetler

iii. Tipik absans nöbetleri

iv. Atipik absans nöbetleri

v. Myoklonik absans nöbetleri

vi. Tonik nöbetler

vii. Spazmlar

viii. Myoklonik nöbetler

ix. Göz kapağı myoklonisi

x. Myoklonik atonik nöbetler

xi. Negatif myoklonus

xii. Atonik nöbetler

xiii. Jeneralize epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler

2. Fokal nöbetler

i. Fokal duyusal nöbetler

ii. Fokal motor nöbetler

iii. Jelastik nöbetler

iv. Hemiklonik nöbetler

v. Sekonder jeneralize nöbetler

vi. Fokal epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler

II- Süregiden epileptik nöbet tipleri

1. Jeneralize status epileptikus

i. Jeneralize tonik-klonik status epileptikus

ii. Klonik status epileptikus

iii. Absans status epileptikus

iv. Tonik status epileptikus

v. Myoklonik status epileptikus

2. Fokal status epileptikus

i. Kojevnikov epilepsia partialis continua

ii. Aura continua

iii. Limbik status epileptikus (psikomotor status)

iv. Hemiparezili hemikonvulzif status

2.1.5. Antiepileptik ilaç seçimi

Antiepileptik tedavi hastaların önemli bir bölümünde uzun süreli bir uygulamadır. Çocukluk çağı epilepsilerinin tedavisi, yalnızca nöbetlerin ve diğer paroksismal nörofizyolojik fonksiyon bozukluklarının önlenmesinden daha geniş kapsama sahiptir. Tekrarlayan nöbetler, hastaların bireysel ve toplumsal yaşamlarında ağır kesintilere yol açarlar ve kontrole alınmamış epilepsisi olan çocukların ve gençlerin hem fizik güvenlikleri hem de tümüyle yaşam kaliteleri kesinlikle tehlikeyle karşı karşıyadır. Epilepsili hasta gruplarında ölüm, özellikle de ani ölüm insidansı, genel nüfusta görülenden daha yüksektir. Belli koşullarda tekrarlayan kısa nöbetler bir beyin hasarına neden olarak, sık nöbetler ve/veya EEG deşarjları ile status epileptikusa yol açabilir. Bu yüzden nöbetlerin ve epileptik aktivitenin diğer etkilerini önleyebilmek için her türlü mantıklı çaba gösterilmelidir. Nöbetleri olan çocuklarda eğer nöbetin tekrarlama ihtimali yüksekse tedavi kesinlikle gereklidir. Subklinik epileptik aktivitesi olan hastalarda ise antiepileptik tedavi endikasyonlarının belirlenmesi daha güçtür. EEG'nin tedavisi bir ilke olarak, semptomu olmayan hastalarda önerilmez. Bununla birlikte paroksismal EEG deşarjları olan bir çocukta kognitif güçlükler ya da gerileme ortaya çıktığında, tedavi düşünülebilir (32). Epilepsi tanısı kesin olarak konulduktan sonra uygun antiepileptik ilaç hemen başlanmalıdır. Antiepileptik tedavi ile amaç, nöbet sıklığını ve şiddetini olabildiğince azaltmak, mümkünse tam nöbet kontrolü sağlamak, tekrarlayan nöbetlerin oluşturacağı zararları önlemek, hastanın günlük aktivitelerini yapabilmesini ve sosyal hayatına dönebilmesini sağlamak olmalıdır. Dirençli epilepsilerde cerrahi tedavi, ketojenik diyet ve vagus sinir uyarımı alternatif tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir (31, 33-35).

Epilepsi tedavisinde son yüzyıl içerisinde fenobarbital, fenitoin, diazepam, primidon, etosüksimid, karbamazepin ve valproik asit gibi antiepileptik ilaçlar

kullanılmaktayken, son 20 yıl içerisinde yeni tanımlanan vigabatrin, gabapentin, lamotrijin, felbamat, zonisamid, levatirasetam, topiramat, okskarbazepin ve tiagabin gibi ilaçlar kullanıma girmiştir (36, 37). Ancak yeni antiepileptik ilaçlar (AEİ) genellikle ek tedavide kullanılmaktadır (31). Buna karşılık çocukluk döneminde fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, etosüksimit ve valproik asit halen en önemli AEİ olma özelliklerini sürdürmekte ve çocukluk çağı epilepsi tedavisinde bu ilaçlardan biri hastanın nöbet şekli ve EEG bulgularına göre ilk seçenek olarak kullanılmaktadırlar (31, 37). Epilepsi tedavisinde başarıyla kullanılmakta olan bu ilaçlar faydalı etkilerinin yanı sıra birçok toksik etkiye de neden olmaktadır. Epilepsinin erken yaşta başlaması, çoğu hastada hayat boyu tedaviye gerek olması, birden fazla ilaç kullanımı, epilepsili çocuklarda büyüyen dokuların (beyin, kemik vb.) ilaca maruz kalması, kötü beslenme, araya giren hastalıklar bu toksisiteyi artırmaktadır (38). AEİ'lar başta beyin olmak üzere, gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik, genitoüriner, göz, kulak-burun-boğaz ve dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir (39, 40). Bazı AEİ davranış ve/veya öğrenme süreçleri üzerinde olumsuz etkileri olabilmekte ve ağır bir tedavi dikkatte ve kognitif yeteneklerde ciddi bir eksikliğe yol açabilmektedir (32).

İlaç seçiminde; nöbet türü, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığın var olup olmadığı, ilacın kullanım şekli, sosyo-ekonomik koşullar, ilacın yan etkileri göz önüne alınmalıdır. İdeal bir antikonvülzan; bir çok nöbet türünde etkili olmalı, emilimi ve dağılımı hızlı olmalı, eliminasyon yarılanma zamanı uzun olmalı, etkilerine karşı tolerans gelişmemeli, diğer antiepileptiklerle ilaç etkileşimine girmemeli, günde 1 ya da 2 dozda kullanılabilmeli, yan etkisi ve teratojenik etkileri olmamalı, anne sütüne geçmemeli ve fiyatı ucuz olmalıdır (41).

Tedavinin amacı hastanın yaşam kalitesinin bütününde iyileşme sağlamaktır. Epilepsinin hastaların yaşamına hakim olacak dereceye varan, hatta bazı olgularda en

önemli ilgi ve mazeret gösterme odağını oluşturan kronik bir hastalık olması dolayısıyla, hastadaki nöbetin kontrolü, yararsız olabilmekte, hatta olumsuz etki bile yapabilmektedir (32). Neticede epilepsi tedavisinin temel amacı, nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınmasıdır. Epilepsi tanısı kesin konulmadan antiepileptik tedaviye başlanmamalıdır. Primer epilepsilerin nedeni tam anlaşılamadığından, tedavi, nedeni ortadan kaldırmak değil, nöbetleri önlemeye yöneliktir (42). Ayrıca epileptik nöbetlerde büyük önemi olan ailesel yatkınlığı düzeltmek de mümkün değildir (43).

Epilepsi tedavisinin üç esası vardır (42):

1. Nöbetleri ortadan kaldırmak ya da olabildiği derecede sıklığını azaltmak,

2. Uzun süreli tedavi ile ilgili ortaya çıkabilen yan etkilerden kaçınmak,

3. Çocuklarda hastalığın aldığı normal günlük yaşantı ve sosyal özellikleri geri kazandırmak

Epilepsi tedavisinde, son on yıl içinde yeni AEİ'ların kullanıma girmesi ya da eski ilaçların formülasyonlarındaki değişiklikler ile birlikte dramatik bir ilerleme olmuştur. AEİ'lar hipereksitabiliteyi azaltmalarının yanısıra, inhibisyonu arttırmak suretiyle epileptik nöbetin ortaya çıkmasını önlerler (antikonvulzif etki) (44).

Antiepileptik ilaçlar üç şekilde etki gösterir (45).

1. Voltaj duyarlı iyon kanalları üzerinden modülasyon (Ca, Na, K)
2. İnhibitör mekanizmaları güçlendirenler (GABAerjik sistem)
3. Eksitatör mekanizmaları zayıflatanlar (Glutamaterjik sistem)

AEİ' lar etkinlikleri dikkate alınarak major ve minör antiepileptik ilaçlar olarak ayrılmış olup daha sonra bu sınıflamaya yeni antikonvülzan ilaçlar ve antikonvülzan grup ilaç olmamalarına rağmen nöbet kontrolünde kullanılan ilaçlar eklenmiştir (Tablo 2). Epilepsinin medikal tedavisinde amaç, monoterapi ile ilaç yan etkisi olmadan tam bir

nöbet kontrolü sağlayabilmektir. Monoterapi ile yaklaşık % 60-70 oranında epilepsi hastasında başarılı bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Bununla birlikte epilepsi hastalarının 1/3'ünde, bu tedavi yaklaşımı nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ve politerapiye gereksinim duyulabilir (44, 46). Başarılı bir epilepsi tedavisi için epilepsinin ve epileptik nöbetin doğru olarak teşhis edilmesi ve verilecek AEİ'ların bu yönde seçilmesi önemlidir (47). Epilepsi tedavisinde hedef, nöbet eliminasyonu veya nöbet sayısının azaltılmasına uygun AEİ seçimi yanı sıra ilaç etkileşimleri ve yan etkilerinden kaçınmak, mümkün olduğunca tam nöbet kontrolünün sağlanması ile mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır (46).

Tablo 2: Antiepileptik İlaçların Sınıflaması (47)

Major	**Minor**	**Yeni**	**AEİ** etkisi olan diğer ilaçlar**
Valproik asit	Diazepam	Okskarbazepin	ACTH*
Karbamazepine	Klonozepam	Gabapentin	Asetozolamid
Fenobarbital	Lorazepam	Lamotrijin	Flunarizin
Pirimidon	Klobazam	Vigabatrin	Gammaglobin
Fenitoin	Etosüksimid	Topiramat	Amantadin
	Sultiam	Tiagabin	Bromürler
		Felbamat	B6 vitamini
		Zonisamid	
		Levatirasetam	

* Adrenokortikotrop hormon, **Antiepileptik ilaç

2.2. Deneysel Epilepsi Modelleri

İlaçların ve ilaç olarak geliştirilen maddelerin, insanda antiepileptik etkinliklerinin bulunup bulunmadığını ve hangi epilepsi türlerinde etkili olabileceğini incelemeye yarayan ve deney hayvanlarında yapılan çeşitli testler ve epilepsi modelleri vardır. Deneysel nöbet, insanda görülen epileptik nöbetin başlamasını, yayılmasını ve patofizyolojisini yaklaşık olarak taklit etmektedir. Nöbet modelleri in vivo veya in vitro; mekanizmaları birbirlerinden bağımsız veya nöbet türüne spesifik olabilir. Nöbet tipine özel modeller, ilaçların sınıflandırılmasında ve etki mekanizmasının anlaşılmasında temel oluştururlar. Böylece ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri; absorbsiyon ve metabolizmaları ve toksisiteleri hakkında bilgiler edinilir. Buna ilaveten ilaçların hangi nöbet tipleri için kullanılacakları ortaya çıkar (5, 48, 49).

Epilepsi çalışmalarında kullanılan deneysel model çeşidi oldukça fazladır. Bunun birkaç önemli nedeni vardır (50):

1. Modeli oluşturacak klinik nöbetler çeşitlidir
2. Modellerin hiçbirisi klinik epilepsiyle tamamen aynı değildir
3. Çeşitli modellerden elde edilen sonuçların karşılaştırılarak test edilmesi gerekir
4. Geliştirilen yeni metodlara ve yeni şartlara daha uygun yeni modeller oluşturulmaktadır.

İdeal bir epilepsi modeli aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır.

1. Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalıdır.
2. Nöbetler insan epilepsisindekine benzemelidir.
3. Modeldeki EEG'nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindekine benzemelidir.
4. Nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalıdır.

5. Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalıdır
6. Antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır.

Bu kriterlerin hepsini karşılayan tek bir model şimdilik bilinmemektedir. Bazı araştırıcılar deneysel modelleri insandaki nöbetlere göre değil de modelin oluşturulmasına göre sınıflandırırlar (51).

Bu sınıflandırmaya göre:

• Konvülzan kimyasal madde veya elektrik uyaranlarıyla oluşturulan modeller

• Refleks epilepsi modelleri (ses ve ışık gibi uyaranlarla başlatılan modellerdir)

• İdiopatik modeller

Tablo 3: İnsandaki nöbetlerin oluşmasına göre deneysel epilepsi modellerinin sınıflandırılması

Basit Parsiyel (Akut)
• Topikal konvülzanlar (penisilin, bikukulin vb.)
• Akut elektriksel uyarı
• GABA kesilmesi
• Neo korteks dilimleri
Basit Parsiyel (kronik)
• Kortekse metal verilmesi (Alüminyum hidroksit, kobalt, çinko, demir vb.)
• Kriyojenik hasar
• Gangliosit antikor verilmesi
• Sistemik fokal epileptogenez
Jeneralize tonik-klonik
• Genetik (Işığa duyarlı babunlarda ve farelerde sesle oluşturulan nöbetler)
• Maksimal elektrik şoku
• Kimyasal elektrik şoku (Pentilentetrazol, penisilin vb.)
• Metabolik düzensizlik (hipoksi, hiperglisemi, hiperbarik oksijen, hiperkarbi, üremi, yüksek sıcaklık)
Kompleks parsiyel
• Kainik asit, tetanoz toksini
• Fırtınalar (tutuşma; trigger) alanına injeksiyon
• Tutuşma (Kindling)
• Beyin dilimleri
Jeneralize absans
• Talamusun uyarılması
• Bilateral odak
• Sistemik penisilin
• Gama hidroksi bütirat
• I.V. opiat uygulanması
Status epileptikus
• Lityum-pilokarpin-kafein
• Kobalt-hemosistein
• Rekürrent uyarılma

2.2.1. Kafein enjeksiyonu ile status epileptikus modeli

Bir metilksantin bileşiği olan kafein, santral etkisini adenozin reseptörlerini bloke ederek göstermektedir. SSS'de inhibör etkisi bilinen adenozin, bu etkisini adenil siklaz aktivitesini azaltarak gösterir. Adenil siklaz aktivitesinin baskılanması ise cAMP düzeyinin azalmasına neden olmaktadır. Yüksek konsantrasyondaki kafein adenozin reseptörlerine bağlanarak fosfodiesteraz oluşumunu inhibe eder, böylece cAMP yıkılımını inhibe ederek onun hücre içi konsantrasyonunu arttırır. Sonuç olarak kafein, adenozinin neden olduğu inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak dopamin ve glutamatın etkisinin artmasına neden olmaktadır. Bu etkisinden dolayı, kafein deney hayvanlarına 300 mg/kg dozda intra peritoneal enjekte edilerek konvülsiyon oluşturulur. İntraperitonel enjeksiyonun en önemli özellliği kolay çözünen maddelerin karaciğer ve portal sisteme doğrudan absorpsiyonun mümkün olmasıdır. (52, 53).

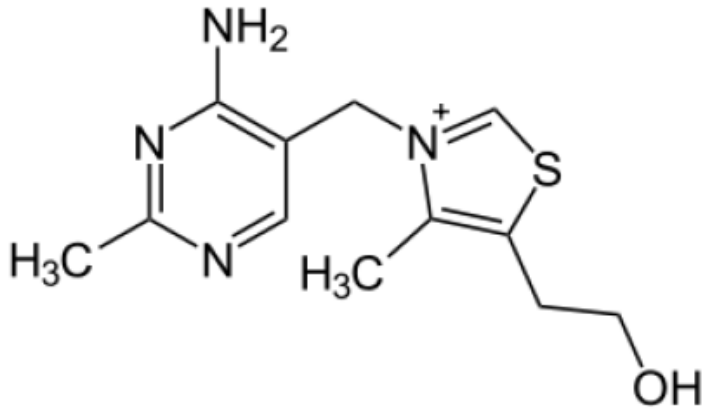
2.3.TİYAMİN

Tiyamin, bir diğer ismiyle B_1 vitamini, kimyasal formülü $C_{12}H_{17}ClN_4OS$ olan renksiz bir bileşiktir. Suda çözülebilen bir vitamindir. B vitamin komplekslerinden ilk keşfedilendir. İçeriğindeki sülfür dolayısıyla tiyovitamin olarak adlandırılır. Eksikliğinde nörolojik detrimental etkilere sebebiyet verdiği için ilk olarak aneurin diye isimlendirilmiştir. Fakat dünyada kabul gören jenerik isimlendirmesi B1'dir. Tiyamin molekülünün fosfat türevleri birçok hücre içi reaksiyonlarda rol oynamaktadır. En iyi bilinen tiyamin formu olan tiyamin pirofosfat (TPP) bir koenzim olarak şeker ve aminoasit yıkımında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca diğer bir fosfat türevi olan tiyamin difosfat ise alkol fermantasyonunun ilk ayağında reaksiyona katılmaktadır. Tiyamin asetil kolin ve GABA nörotransmiterlerinin biyosentezinde kullanılır. Bütün canlı organizmalar biyokimyasal faaliyetlerde tiyamini kullanmaktadırlar. Buna karşın, tiyamin molekülü yalnızca bakteriler, mantarlar ve bitkiler tarafından

sentezlenmektedir. Hayvanlar ve insanlar bu maddeyi besin yoluyla dışarıdan almaktadırlar.

2.3.1.Kimyasal özellikleri

Yapısı birbirlerine metilen zincirleriyle bağlanmış, bir aminopirimidin ve bir tiazol halkası ve metil ve hidroksi etil yan zincirlerinden oluşmuştur (Şekil 1). Sentetik ve ticari formu tiyaminhidroklorattır (54). Tiyamin; su, metanol ve gliserolde çözünebilir, aseton, eter, kloroform ve benzende çözünmez. Asidik pH'da ve yüksek ısıda stabilken, alkali pH ve düşük ısıda labildir (55).



Şekil 1 : Tiyaminin Kimyasal Yapısı

2.3.2. Emilimi ve Metabolizması

Emilimi, konsantrasyonuna bağlı olarak aktif yada pasif olabilir. Düşük konsantrasyonda Na^+ bağlı aktif transportla büyük bir kısmı jejunum ve ileumdan emilir, ancak mide ve distal intestinal bölgelerden emilmez.

Ağızdan verilen vitamin hızla emilip atılır. Yarılanma ömrü 1 saattir. Erişkin insanlarda vücutta 30 mg bulunur. En fazla bulunduğu organlar kalp, karaciğer, böbrek ve beyindir. Vücutta bulunanın yarısı iskelet kaslarındadır (54).

Kimyasal yapısından dolayı metil köprüsünden kolayca parçalanır. Böylece idrarla atım formları pirimidin ve tiazoldür, ayrıca serbest olarak da bir miktar atılır. Diğer atılım formları ise; tiyamin karboksilik asit, +-metil tiozol-5-asetik asit, 2-metil-4-amino-5-formil amino-pirimidin ve daha tanınmayan diğer metabolitleri şeklindedir. Yüksek dozda alındığında değişime uğramadan 4-6 saat sonra idrarda görülür. Dönüşümü hızlı olduğundan organizmadaki miktarı da kısıtlıdır (54).

Normal günlük atım, 60-500 μg'dır, bu miktarın 25 μg altına düşmesi veya kandaki düzeyinin 3 μg/ml'den az olması semptomlarının ortaya çıkmasına yol açar (54).

2.3.3. Tiyaminin Aktivasyonu

Tiyamin molekülü ko-enzim olarak aktiftir, bunun için fosforlanması gerekir. Bu işlemi Mg^{+2}, ATP'ye bağımlı karaciğer ve beyinde bulunan tiyaminpirofosfokinaz enzimi katalize eder. Tiyamin pirofosfat, tiozol halkasının yan zincirinde bulunan (-OH) grubunun yerine [-O-PO(OH)-0-$PO(OH)_2$] nin alınmasıyla oluşur. Kimyasal aktif parçası tiozol halkasında 2. karbon kısmı olmasına karşın ko-enzim olarak pirimidin halkası gereklidir (54).

2.3.4. Bulunduğu Gıdalar

Tiyamin, çok geniş çeşitlilikte gıdada düşük konsantrasyonda bulunur. Genel olarak tahıl taneleri tiyaminin ana kaynaklarıdır. Rafine edilmemiş tahıllarda daha çok bulunur çünkü tiyamin tahılların daha çok dış kabuğunda yer alır. Tiyamin ayrıca yulaf ezmesi, keten tohumu ve ayçiçeği çekirdeğinde, kahverengi pirinçte, karnıbahar, patates, tavuk karaciğerinde, portakal ve yumurtada bol miktarda bulunur (56).

2.3.5. Eksikliği

Yeterli derecede tiyamin alınmaması durumunda kuşlarda polineuritis adı verilen bir hastalık oluşur. Memelilerde de bu hastalığa benzer ve 'beriberi' adı verilen bir sinir sistemi hastalığı meydana gelmektedir. Buna ek olarak yetersiz tiyamin alımı önlem alınmadığı ve tedavi kürü uygulanmadığı takdirde kardiyovasküler sistemde ölümcül hasarlara da neden olabilmektedir (57). Bu iki ciddi rahatsızlık haricinde tiyamin eksikliği halsizlik, kilo kaybı, sinirlilik, zihin karışıklığı gibi belirtiler de vermektedir (58). Tiyamin eksikliğinin sebebiyet verdiği düşünülen ve bu yönde çeşitli bulgular elde edilen bazı belirtiler de vardır. Bununla beraber yeni tiyamin türevlerinin keşfi de tiyamin üzerine birçok araştırma yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur (59).

Yetersizliği genellikle diğer B vitaminleri yetersizliğiyle beraber görülür. Diyetle 21-28 gün yetersiz alımı, duygusal hassasiyet, depresyon gibi semptomların görünmesine yol açar. İştah azalması, konstipasyon, bulantı ve kusma görülür. Beriberi hastalığını uzun süre yetersizliği oluşturur. Hastalık periferal nöropati ve kardiyovasküler problemlerle karakterizedir. Kuru ve yaş beriberi olarak iki klinik tipi vardır. Kuru beriberi'de gerginlik, titreme, halsizlik ve kollarda paralizi görülür. Çünkü vitamin yetersizliğinden dolayı miyelin tabakasını oluşturan ACh sentezlenemez, bu miyelin dejenerasyonuna yol açarak nöropatilere neden olur. Yaş beriberi'de ise ödem ve kardiyak sorunlar söz konusudur. Piruvik ve laktik asitlerin birikimi periferal kan damarlarının dilatasyonuna yol açarak ödeme neden olur (54).

Vitamin yetersizliğinde periferal nöropatiler, kaslarda zayıflık ve koordinasyon bozukluğu oluşur. Sinir sistemindeki vitaminin yetersizliğinin bu etkisi sadece ko-enzimleri olan tiyamin monofosfat (TMP) ve tiyamin trifosfatın etkinliğinden değil, aynı zamanda enerjisini glikozdan sağlayan sinir hücrelerinin yeterli enerjiyi

alamamalarındandır. Ayrıca dönüşüme uğratılamayan piruvat ve piruvik asit birikerek sinir sisteminde semptomlara yol açmaktadır (54).

Yetersizliğine sıklıkla alkoliklerde rastlanır. Alkol alımı vitamine gereksinimi arttırırken, emilimini ve aktivasyonunu bozar. Kronik alkoliklerde kardiyopati ve polinöropati, Wernicke ensefalopati ve Korsakoff psikozu görülür. Wernicke sendromu nörolojik bozukluktur, çift görme ve ataksiyle karekterizedir (60). Korsakoff psikozunda ise, anormal mental durum ve hafıza kaybı vardır. Kalıcı olmayan semptomlarda vitamin suplemantasyonu ile hastalığa cevap alınır (61).

Çocuklarda vitamin yetersizliği subklinik olarak görülür. Buna genellikle dengesiz diyet tüketenlerde, ayaküstü yemek yiyenlerde rastlanır. Büyüme çağında gereksinim fazla olmaktadır, özellikle gelişi güzel yiyecek tüketen çocuklar da bu gereksinim daha da artmaktadır. Çünkü sağlanan yüksek enerjiye karşın vitamin alımı yetersiz kalır ve aradaki oran bozulur. Total parenteral beslenme alanlarda, karbonhidrat yüklenmesi sonucu insülin verilsin veya verilmesin tiyamin yetersizliği görülür ve gereksinim artar. Ayrıca açlıkta, diabetik asidozda ve karaciğer fonksiyon bozukluklarında tiyamin yetersizliğine semptomatik ve asemptomatik olarak rastlanır. Vitamin antagonistlerinin kullanımı, metabolizmasını değiştirerek gereksinimi arttırır. En sık rastlanan antagonisti pritiyamin, oksitiyamin ve amproliumdur.

Tiyamine bağlı genetik bozukluklara da rastlanılır, bunlar piruvat dekarboksilaz, dallı zincirli α-ketoasit dehidrogenaz yetersizliği ve Leigh hastalığıdır (62). Piruvat dekarboksilaz yetersizliğinde düşük karbonhidratlı ketojenik diyet verilir. Dallı zincirli α-ketoasit dehidrogenaz yetersizliğinde, lösin, isolösin ve valin kısıtlı diyet verilir. Leigh hastalığı doğrudan sinir sistemiyle ilgilidir ve iki yaşından önce görülür. Burada tiyaminin fosforlanması inhibe edilmektedir. Hastanın yüksek doz tiyamine cevabı üç ayla iki yıl arasındadır (54).

2.3.6. Günlük alınması gereken miktar

Günlük alınması gereken tiyamin miktarı yetişkin insanlar için 1,4 mg olarak belirlenmiştir. Vitamine gereksinim bütün yaş grupları için alınan enerjiye veya karbonhidrata bağlı olarak değişebilmektedir. Günde 1000 kkal için 0,4-0,5 mg'dır, ancak genel olarak günde 1 mg altında alınmaması gerekir. Çocuklar için bu miktar, 10 yaşına kadar 0,5-1 mg, bebekler için 0,2-0,5 mg'dır (54). Gönüllüler üzerinde yapılan testlerde günde 50 mg tiyamin alınması zeka düzeyinde kayda değer artışlara sebebiyet vermiştir (63). Besinlerden veya besin destek ürünleri yoluyla alınan tiyaminin aşırı alımına ait herhangi bir rahatsızlık yada semptom rapor edilmemiştir. Bu yüzden tiyamin alımına dair bir üst limit (Tolerable Upper Intake UL) değeri yoktur (55).

2.4.TİYAMİN PİROFOSFAT

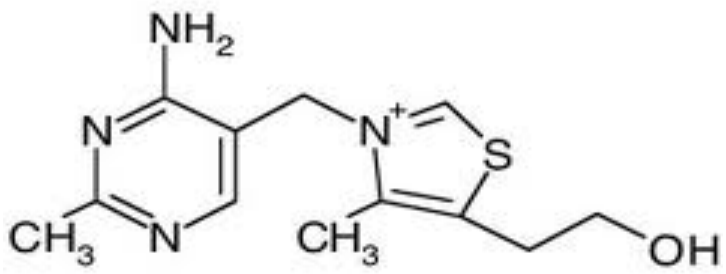
Tiyamin pirofosfat, tiyaminin aktif metabolitidir. TPP, tiyaminin karaciğerde tiyaminpirofosfokinazla karaciğerde fosfatlanması ile oluşur. TPP tüm canlı sisteminde yer alan bir koenzimdir ve birçok kimyasal reaksiyonu katalizör görevi görür. İlk defa tiyamin eksikliğine bağlı periferik sinir sistemi hastalığı olan beriberide esansiyel vitamin olarak keşfedilmiştir (64) .

TPP birçok enzimatik reaksiyonda koenzim olarak rol alır.

- Etanol fermantasyonunda piruvat dekarboksilaz kompleksinde
- Alfa-ketoglutarat dehidrogenaz kompleksi
- Dallı zincirli amino asit dehidrogenaz kompleksi
- 2- hidroksifitanoil-CoA liyaz
- Transketolaz
- Piruvat dehidrogenaz kompleks

2.4.1. Kimyasal Özellikleri

TPP; tiazol halkasıyla birleşmiş bir pirimidin halkası ve dönerek bağlanmış fonksiyonel bir pirofosfat grubundan oluşmuştur. TPP molekülünün ana parçası nitrojen ve sülfür içeren tiazol halkasıdır. Böylece tiazol halkası TPP nin reaktif kısmını oluşturur (Şekil 2).



Şekil 2 : Tiyamin pirofosfatın Kimyasal Yapısı

2.4.2. TPP Fonksiyonları

Memeli hücrelerdeki metabolik reaksiyonlarda, TPP'nin 24'ün üzerinde ko-enzimde rolü olduğu sanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi dekarboksilasyondur. Buradaki enzimler piruvat dekarboksilaz, α-ketoglutarat dekarboksilaz ve dallı zincir amino asit dekarboksilazdır. TPP'ın ketoasitlerden CO_2 salınımı fonksiyonuna kokarboksilaz denir. Diğer ko-enzim fonksiyonu glikozun metabolik yollarından biri olan hekzosmonofosfat yolunda α-keto şekerlerden ketonların(-C=O) transferidir (54).

2.4.2.1. Piruvat Dekarboksilaz

Piruvat 3 karbonlu bir keto asittir. Glikoliz sırasında sitozolde oluşur. Metabolizmanın aerobik safhasında mitokondriye girer, asetil CoA'yı oluşturmak üzere bir karbonunu kaybeder. Bu oksidatif dekarboksilasyon multienzim kompleksiyle oluşur. Bunlardan üç enzim; piruvat dekarboksilaz, dihidrolipol transasetilaz ve dihidrolipol dehidrogenaz gıdadan enerji çıkartılması için kritik olanlardır. TPP'deki aktif kısım oldukça asidiktir. Burada oluşan karbon iyonları keto asitlerin karbonil gruplarıyla (piruvik asit gibi) bağlanır. Piruvat dekarboksilaz yardımıyla CO_2 ayrılır. Bütün bu reaksiyonlar lipoik asit, FAD, NAD ve ko-enzim A gereklidir. Reaksiyon aşağıdaki gibi özetlenebilir.

$$\text{Piruvat} + \text{CoA-SH} + NAD^+ \xrightarrow[\text{Lipoik asit}]{\text{TPP}} \text{Asetil CoA} + CO_2 + \text{NADH} + H^+$$

Böylece tiyamin; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmaları sırasında asetil CoA oluşumunu katalize eden ko-enzim rolü oynar (54).

2.4.2.2. α-Ketoglutarat Dekarboksilaz

TPP'ye bağımlı bu enzim krebs döngüsünde α-keto glutaratı süksinil CoA'ya çevirir. Bu işlem sırasında 5 karbonlu α-keto glutarattan bir karbon ayrılır (54).

$$\alpha\text{-Ketoglutarat} + \text{NAD} + \text{CoA-SH} \xrightarrow[\text{Lipoik asit}]{\text{TPP}} \text{Süksinil-CoA} + CO_2 + \text{NADH} + H^+$$

2.4.2.3. Dallı Zincirli α-Ketoasit Dekarboksilaz

Dallı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin) dekarboksilasyonu için ko-enzim olarak TPP'ye gereksinim vardır. Bu reaksiyonda önce amino asitler aminasyonla karşıtı olan α-ketoasitlere dönüşür, sonra dekarboksilaz asil-CoA tioesterleri oluştururlar. Bu işlemde α-keto asit dekarboksilaz enzimi yardımcıdır. Lösinin tioesteri asetil CoA, isolösin ve valinin esterleri de süksinil CoA olarak krebs döngüsüne girerler (54).

2.4.2.4. Transketolaz

Heksozmonofosfat yolundaki transketolaz reaksiyonunda 2 karbon unitli keton, aldoz şekerdeki aldehid karbonuna transfer olur. Böylece ksiloz-5-fosfat, gliseraldehit-3-fosfat oluşturmak üzere parçalanır. Ara ürün olan 1,2-dihidroksietil grup TPP ile kompleks yapar ve sedoheptuloz-7-fosfat çıkartmak üzere riboz-5-fosfata bir karbon transfer eder (54).

2.4.2.5. Diğer fonksiyonları

Tiyaminin diğer ko-enzimleri tiyamin difosfat ve tiyamin trifosfat sinir hücreleri membranında bulunur. Ensefalomiyelopatili hastalarda bu ko-enzimlerin azaldığı veya bulunmadığı saptanmıştır. Yetersizliğinde sinir impulslarının iletilmesi azalır, sinir sistemi fonksiyonları bozulur. Bu bozulma aynı zamanda TPP'nin bir nörotransmitter olan ACh'in sentezinde rolü olmasından da ileri gelir (54).

3. MATERYAL VE METOD

Hayvanlar

Bu çalışmada, Atatürk üniversitesi tıbbi deneysel uygulama ve araştırma merkezinden temin edilen ve ağırlıkları 210-230 gram arasında değişen toplam 18 adet albino wistar türü erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar deney öncesi üç gruba ayrıldı ve gruplar halinde normal oda sıcaklığında (22 °C) barındırıldı ve beslendi.

Deneyin Yapılması

Çalışma Farmakoloji Ana bilim dalı laboratuvarında yapıldı. Çalışmamızın bütün aşamalarının etik kurallara uygun olduğu 'Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' tarafında verilen 26.10.2011 tarih ve B.30.2.ATA.0.23.85-125 sayılı yazı ile onaylanmıştır. Hayvanların bir grubuna 50 mg/kg dozunda tiyamin, diğer bir grubuna ise 50 mg/kg dozunda TPP intraperitoneal yoldan uygulandı. Kontrol grubuna ise distile su verildi. Tiyamin, TPP ve distile su uygulandıktan bir saat sonra tüm hayvan gruplarına 300 mg/kg dozunda kafein, verilme zamanı kaydedilerek intraperitoneal yoldan enjekte edildi. Hayvanların klinik durumları gözlendi ve kafein verilmesi ile ilk kasılma arasındaki süre latent periyot olarak belirlendi. Epileptik nöbet başlangıç zamanı kayıt edilerek latent peryot saniye olarak hesaplandı. Nöbet sonrası ölen hayvanlar kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen sonuçlar ortalama ± standart hata olarak gösterildi. İstatistiksel analiz verileri 'SPSS® for Windows computing program, Version 18.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sonuçların değerlendirilmesi için tek yönlü Varyans analizini

takiben Post Hoc LSD testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p< 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4'de kafein ile epileptik nöbet oluşturulmadan 1 saat önce intraperitoneal yoldan 50 mg/kg dozunda Tiyamin verilen grup verileri gösterilmiştir. Bu grupta 3 sıçan ölümü izlenmiştir. Latent peryot süresi 147 ile 251 sn arasında değişmekte ve ortalaması 173±17,28 sn dir.

Tablo 4: 50 mg/kg Tiyamin Verilen Grupta Latent Süreler ve Ölüm Süresi

	Latent peryot (sn)	**Ölüm zamanı (dakika)**	**Ortalama latent peryot (sn)**
1. hayvan	181		
2. hayvan	156		
3. hayvan	251		173 ± 17,28
4. hayvan	147	21	
5. hayvan	173	22	
6. hayvan	130	18	

Tablo 5'de kafein ile epileptik nöbet oluşturulmadan 1 saat önce intraperitoneal yoldan 50 mg/kg dozunda Tiyamin pirofosfat verilen grup verileri gösterilmiştir. Bu grupta sıçan ölümü izlenmemiştir. Latent peryot süresi 194 ile 260 sn arasında değişmekte ve ortalaması 221±9,47 sn dir.

Tablo 5: 50 mg/kg Tiyamin pirofosfat verilen grupta latent süreler

	Latent peryot (sn)	**Ölüm zamanı (dakika)**	**Ortalama latent peryot (sn)**
1. hayvan	221		
2. hayvan	202		
3. hayvan	230		221 ± 9,47
4. hayvan	260		
5. hayvan	222		
6. hayvan	194		

Tablo 6'da kafein ile epileptik nöbet oluşturulmadan 1 saat önce intraperitoneal yoldan distile su verilen grup verileri gösterilmiştir. Bu grupta tüm sıçanlar ölmüştür. Latent peryot süresi 131 ile 148 sn arasında değişmekte ve ortalaması 138±3,11sn dir.

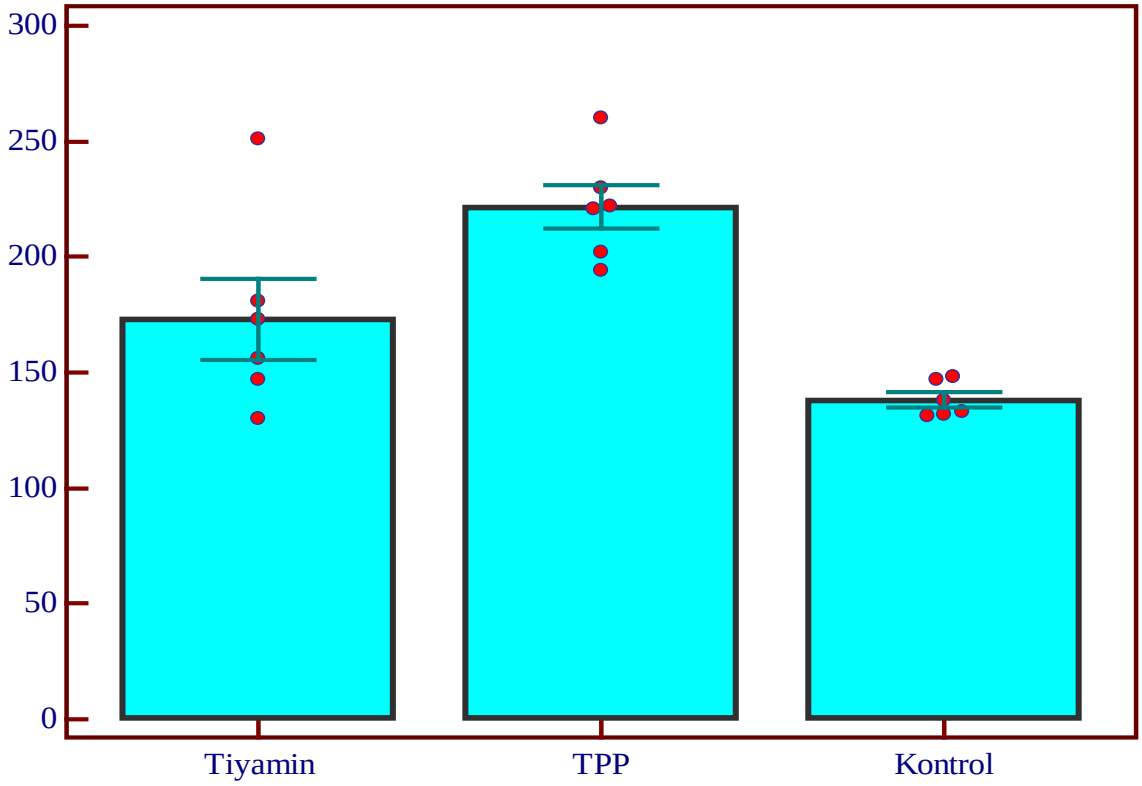
Tablo 6: Distile su verilen kontrol grubunda latent süreler ve ölüm süresi

	Latent peryot (sn)	**Ölüm zamanı (dakika)**	**Ortalama latent peryot (sn)**
1. hayvan	148	23	
2. hayvan	132	17	
3. hayvan	131	17	
4. hayvan	133	10	138 ± 3,11
5. hayvan	147	18	
6. hayvan	138	16	

Gruplar kafein verilmesinden sonraki epileptik nöbet başlama anına kadar ki latent peryot açısından incelendiğinde tiyamin verilen grup kontrol grubuna göre anlamlı bulundu ($p<0,05$). TPP verilen grupla kontrol grubu arasındaki latent peryot karşılaştırıldığında aralarındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0,0001$) (Tablo 7) (Şekil 3) .

Tablo 7: Tiyamin ve Tiyamin pirofosfat verilen sıçan gruplarının latent peryotlarnın kontrol grubuyla karşılaştırılması

Gruplar	N	Latent Peryot (sn)	p
Tiyamin	6	173±17,28	<0,05
Tiyamin pirofosfat	6	221±9,47	<0,0001
Kontrol	6	138±3,11	-



Şekil 3: Tiyamin, Tiyamin pirofosfat (TPP), Kontrol gruplarının latent peryotlarının karşılaştırılması

Tiyamin pirofosfat verilen grupla tiyamin verilen grup arasındaki latent peryot karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,05$)(Tablo 8).

Tablo 8: Tiyamin ve Tiyamin pirofosfat verilen sıçan gruplarının latent peryotlarının karşılaştırılması

Gruplar	**N**	**Latent Peryot (sn)**	**p**
Tiyamin	6	173 ± 17,28	<0.05
Tiyamin pirofosfat	6	221 ± 9,47	

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ratlara intraperitoneal yolla kafein verilerek epileptik nöbet modeli oluşturuldu. İlaç verilmesinden klinik nöbetin ilk başladığı ana kadar ki süre ölçülerek tiyamin ve TPP'ın etkinliği değerlendirilmiş ve veriler kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Tiyamin ve daha belirgin olarak TPP'ın latent peryodu kontrol grubuna göre önemli derecede uzattığı gözlemlendi. Nöbet sonrası tüm hayvanlar klinik olarak takip edilerek mortalite oranları belirlendi. Sonuçta kontrol grubundaki tüm hayvanlar nöbet geçirerek ölürken, tiyamin grubunda sadece üç hayvanın kasılarak öldüğü görüldü. TPP grubunda ise ölen hayvan yoktu ve nöbet sonrası tüm hayvanlar klinik olarak doğal bir seyir izledi. Bu veriler letal dozda verilen kafeine karşı tiyaminin ve özellikle TPP'ın olumlu etkisini göstermektedir.

Bu çalışmada nöbet modelini oluşturmak için kullandığımız kafein, metilksantin türevi alkaloiddir ve sentezle elde edilir. Kafein beyinde $GABA_A$/benzodiazepin reseptör kompleksi ile etkileşmek sureti ile de disinhibisyon ve buna bağlı stimülasyon yapma potansiyeline sahiptir; ancak bu etkisinin farmakolojik dozlarda oluşması beklenmez. Kafeinin $GABA_A$/benzodiazepin reseptörleri ile etkileşmesi, çeşitli santral etkilerini ve yüksek dozlardaki konvülzan aktivitesini kısmen açıklamaktadır (53, 65). Kafeinin stimülan etkisi, SSS'deki adenozinerjik nöromodülatör sistemin sinir uçlarında salıverilen adenozini antagonize etmesine de bağlıdır. Son 25 yıl içinde deney hayvanlarında yapılan çalışmalarla; bir nükleozid analoğu olan adenozinin önce periferde sonra beyinde, önemli bir nöromodülatör etkinlik yaptığı gösterilmiştir. Adenozin reseptörü olduğu düşünülen yüksek affiniteli bağlanma yerlerinin varlığı ve bunların adenilat siklaz ile kenetlenmiş oldukları beynin çeşitli bölgelerinde saptanmıştır. SSS'de adenozinin nöronlar üzerinde yaptığı depresan

etkiye aracılık eden adenozin reseptörleri hipokampusta A_1 tipi reseptörler ve serebral kortekste A_2 tipi reseptörler veya başka tip reseptörlerdir. Normalde A_1 reseptörlerinin aktivasyonu ile adenilat siklaz inhibe edilirken, A_2 reseptörlerinin aktivasyonu ile adenilat siklaz stimüle edilir. Adenozin hipokampus, serebral korteks ve serebellar korteksteki sinapslarda önemli bir inhibitör nöromediyatördür. Adenozin postsinaptik inhibisyon yapar; ayrıca presinaptik inhibisyonda yaparak nörotransmitter salıverilmesini inhibe eder. Adenozin SSS'deki nöronları deprese eder ve beyin ventrikülleri içine enjekte edildiğinde sedatif ve antikonvülzan etki yapar. Adenozinin A_1 reseptörleri beyinde özellikle eksitatör sinir uçlarında bulunur. Böylece eksitatör sinir uçlarındaki presinaptik inhibisyon ortadan kaldırılarak nöbet oluşumu kolaylaşır (66, 67). Bu bilgilere dayanarak, bu çalışmada görülen özellikle TPP'ın ve tiyaminin sıçanlarda kafein enjeksiyonu ile oluşturulan nöbet modelinde, latent peryota ve mortalite üzerine olumlu etkilerine adenozinin aracılık etmiş olabileceği düşünülmektedir.

TPP, iki karbon birimlerin transferi ve 2-oksoasitlerin dehidrojenasyonları (dekarboksilasyon ve koenzim A nın konjugasyonunda) gibi bir çok enzimin katalizinde koenzim olarak rol oynamaktadır. Piruvat dehidrogenazın (PDH) mitokondriyal bölümü hücrelerin ana enerji kaynağı olan ATP sentezinde rol oynamaktadır. Sinir sisteminde ise PDH, miyelin üretimi için gerekli asetil kolin ve nörotransmiter sentezinde rol oynamaktadır (68). Endojen olarak sentezlenen lipoik asit, spesifik proteinlere kovalent bağla bağlanmakta ve TPP ile mitokondriyal dehidrogenaz enzim komplekslerinde kofaktör olarak rol oynamaktadır (69). Daha öncede belirtildiği gibi ratlarda lipoik asitin, pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet modeline etkin olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar bu ekinliğin GABA ve glisin konsantrasyonu üzerine etkisi nedeniyle olduğu bildirilmişsede farklı yolakların araştırılması gerekliliği sürmektedir (70).

Epilepsi beynin ani ve tekrarlayan fonksiyon bozukluğudur (71). Epilepsi, dünyadaki en önemli nörolojik bozukluktur. Tüm dünyada prevalansı yaklaşık % 1'dir. (72). Hastaların % 25'i etkin olarak tedavi edilememektedir (73). Günümüzde mevcut olan birçok AEİ yan etkileri, davranışsal ve kognitif fonksiyonlara etkileri nedeniyle kullanım kısıtlılığına sahiptirler (8). Buna ek olarak hastaların üçte biri uygun dozda antiepileptik tedavi almalarına karşın AEİ'lara direnç göstermektedir (7). Yan etkisi az, nöbet etkinliği fazla, kullanımı kolay antiepileptiklerin araştırılması günümüzde halen devam etmektedir.

Yeni bir molekülün ilaç olarak kullanılabilmesi için gereken süre yaklaşık olarak 10-12 yıldır. Bu süre göz önüne alındığında, güvenilir hayvan modellerinin ilaç adayı yeni moleküllerin değerlendirilmesinde önemi daha belirginleşmektedir. Epileptik hayvan modelleri çeşitli epilepsi türlerinin fizyopatolojisine, yeni moleküllerin etkinliğine ve SSS'nin işleyişine ait bilgiler verir. Ayrıca epileptik hayvan modelleri yeni terapotik ilaçları araştırmak, değerlendirmek ve yeni yöntemler bulmak için çok önemli bir role sahiptir. Tiyamin ve TPP'ın ratlarda olası antiepileptik etkilerini incelediğimiz bu çalışmada özellikle TPP'ın tiyamine oranla mortaliteye belirgin olumlu etkisi olduğu ve nöbet oluşmasını anlamlı olarak uzattığı görüldü.

Yeni moleküllerin antiepileptik etkinliğini araştıran bir çok epilepsi modeli oluşturulmuştur. Bu modeller üzerinde, araştırılan molekülün etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, lipoik asit, eksitatör aminoasit nörotransmitter düzeylerini belirgin olarak azaltıp, inhibitör aminoasit düzeylerini ise arttırmaktadır. Bu etkisi özellikle glutamat üzerinde belirgindir. Lipoik asitin, pilokarpinin indüklediği nöbete olan antikonvülzan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada iki farklı dozda verilen lipoik asitin nöbet oluşmasına kadar geçen refraktör peryota etkisi saniye cinsinden ölçülmüş ve daha sonra beynin hipokampal kısmından alınan materyalle GABA ve

glisin konsantrasyonu ölçülmüş ve lipoik asitin antikonvülzan etkisinin bu nöromediyatörler üzerine olan etkisi ile olduğu bildirilmiştir (70). Yine yeni keşfedilen nöroterapotik bir ilaç olan karisbamatın ratlarda oluşturulan infantil spazm üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada yeni doğan sıçanlara doğduktan hemen sonra genel anestezi altında sağ intraserebroventriküler kısma doksorubisin, sağ intraparietal kısmada lipopolisakkarit enjekte edilerek epileptik spazm modeli oluşturulmuştur. Daha sonra sıçanlar video EEG monitorizasyonu altında takip edilerek nöbet kaydı yapılmıştır. Takip esnasında sıçanlara fenitoin ile karisbamat intraperitonel yolla verilmiş ve antiepileptik etkinlikleri değerlendirilerek nöbet üzerinde karisbamatın daha etkin olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada karisbamatın, oluşturulan ACTH'a dirençli infantil spazm modellerinde sodyum kanallarından bağımsız bir yolla etkili olduğu bildirilmiştir (74).

Kannabinoidler, analjezik ve antiemetik etkileri ile ağrıyı gidermeleri ve bulantı kusmayı önlemelerinin yanısıra öğrenme ve bellek fonksiyonlarını bozmakta ve bağımlılığa yol açmaktadır (75). Kannabinoidlerin antiepileptik etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ratlarda grand mal nöbetine neden olan maksimal elektroşok modelinde, pilokarpin ile oluşturulan epilepsi modelinde, in vitro hipokampal nöronal kültür modellerinde oluşturulan epilepsi ve status epileptikusta modelinde, pentilentetrazole bağlı miyoklonik nöbet modellerinde kannabinoid CB1 reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla antikonvülzan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (76-80).

Bazı çalışmalarda nöbetin neden olduğu sonuçlar incelenmiştir. Bu sonuçların ışığında etkin moleküller araştırılmıştır. Nöbetin neden olduğu oksidatif stresin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, fakat aşırı nörotransmitter salınımı ile ilişkili

eksitotoksisite ve serbest radikal hasarının neden olduğu oksidatif stress gibi çeşitli açıklamalar yapılmıştır (81).

Hayvanlarda antioksidan etkisi olan α-tokoferol; ferröz klorid, penisilin, pilokarpin ve hiperbarik oksijen ile oluşturulan nöbetleri kontrol etmekte etkili bulunmuştur. Bu da nöbet gelişiminde reaktif oksijen moleküllerinin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (82-84) . Yine araştırılan moleküllerden olan asetonun antikonvülzan etkisi pentilentetrazol, elektroşok ve odyojenik yol ile oluşturulan epileptik rat modellerinde gösterilmiştir. (85-87). Yine keton ürünlerinden metil etil keton ve etil ketonunda antikonvülzan etkileri bildirilmiştir. Bu modellerde hayvanlara tonik nöbet oluşturacak güçte elektroşok uygulanmış ve hayvanların lökomotor aktiviteleri izlenerek keton ürünlerinin etkinlikleri klonazepam ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (88).

Epilepsinin çeşitli türlerinin patogenezi hakkındaki bilgilerin yeterli olmaması ve bunların altında yatan temel bozuklukların açıkça ortaya konulamaması, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının belirlenmesinde önemli bir engel oluşturur. İn vivo ve özellikle in vitro sistemlerde yapılan çeşitli incelemeler, bu ilaçların klinik antiepileptik etkinlikleri ile ilgili olabilecek bazı elementer etkilerinin aydınlatılmasına yol açmıştır. Ancak bu incelemelerin bazılarının terapötik konsantrasyon düzeyinin üstündeki yüksek konsantrasyonlarda yapılması ve belirli bir etkinin ortaya çıkması için ilacın aşırı konsantrasyonlarda verilmesinin gerekmesi, elementer etkilerin antiepileptik etki mekanizmasına katkısı yönünden önemlerini azaltır (20, 89).

Sonuç olarak suda çözünen bir vitamin olan, eksiklikleri önemli nörolojik belirti ve bulgulara neden olan tiyamin ve özellikle tiyaminin önemli bir derivesi olan ve vücutta bir çok önemli enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak görev alan TPP'ın

daha önce denenmemiş olan sıçanlarda kafeinle oluşturulan nöbet modeline etkisini incelediğimiz bu çalışmada, özellikle TPP'ın henüz bilinmeyen bir yolla, kafein verilmesinden nöbet oluşma anına kadar geçen latent peryot süresini anlamlı derecede uzattığı ve mortalite üzerine belirgin, olumlu etkisi olduğu görüldü. Tiyamin ve TPP arasındaki latent peryota ve mortalite üzerine olan etki arasındaki fark muhtemelen tiyaminin aktif hale geçmesi için geçen sürenin yetersiz olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Bu çalışmada ratların SSS'de enzimatik ve histopatolojik inceleme yapamamamız en önemli kısıtlayıcı faktördü. Tiyamin ve TPP'nin nöbet üzerine bu olumlu etkisinin mekanizmasının ne olduğunun araştırılması için daha pek çok çalışmaya gerek vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Aicardi J. Epilepsy in Children. New York: Raven Press; 1986:11-31
2. Brodie MJ, Schacter SC. Epilepsi. İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd Şti. ; 2002:9-41
3. Lipson SE, Montes JA, Devinsky O. Epilepsy in The Alienist and Neurologist, 1880-1920. Epilepsia. 2002 Aug;43(8):912-9.
4. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. Epilepsia. 1995;36 Suppl 2:S2-12.
5. White HS. Clinical significance of animal seizure models and mechanism of action studies of potential antiepileptic drugs. Epilepsia.1997;38 Suppl 1:S9-17.
6. Crepeau AZ, Moseley BD, Wirrell EC. Specific safety and tolerability considerations in the use of anticonvulsant medications in children. Drug, healthcare and patient safety. 2012;4:39-54.
7. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. The New England journal of medicine. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
8. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology.2004 Apr 27;62(8):1261-73.
9. Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. Nöropsikiyatri Arşivi. 1965;6(2):57-65.
10. Bebin M. Pediatric partial and generalized seizures. J Child Neurol. 2002 Jan;17 Suppl 1:S65-9.

11. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE. Epilepsia. 1993 Jul-Aug;34(4):592-6.
12. Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet. 2006 Feb 11;367(9509):499-524.
13. Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. Lancet neurology. 2008 Jan;7(1):57-69.
14. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. J Child Neurol.2004 Apr;19(4):271-4.
15. MA Dichter RD, GM Fenickel Neurology in Clinical Practise. Neurology in Clinical Practise ed.1996:157-64
16. A Guberman JB. Essentials of Clinical Epilepsy. 2nd ed. Wildwood Avenue: Butterworth-Heinemann; 1999:1-50
17. Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:67
18. RD Adams MV. Principles of Neurology. 4th ed. Singapore: McGraw-Hill Book Co; 1989:258
19. Prince DA. Neurophysiology of epilepsy. Annual review of neuroscience. 1978;1:395-415.
20. Kayaalp O. Antiepileptikler,: Kayaalp O, editor. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1994. p. 2027–52.
21. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. Epilepsia. 2006 Mar;47(3):626-30.

22. Haslam R. The nervous system. In: Berhman, Reynolds EH, editors. Textbook of pediatrics. 16 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000:1793-866.
23. Hermann BP, Schwartz MS, Karnes WE, Vahdat P. Psychopathology in epilepsy: relationship of seizure type to age at onset. Epilepsia. 1980 Feb;21(1):15-23.
24. Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. Science. 1987 Jul 10;237(4811):157-64.
25. Jefferys JG. Experimental neurobiology of epilepsies. Current opinion in neurology. 1994 Apr;7(2):113-22.
26. Johnston MV. Developmental aspects of epileptogenesis. Epilepsia.1996;37 Suppl 1:S2-9.
27. Grisar T. Glial and neuronal Na+-K+ pump in epilepsy. Annals of neurology. 1984;16 Suppl:S128-34.
28. Joosen MJ, van Helden HP. Correlations between acetylcholinesterase inhibition, acetylcholine levels and EEG changes during perfusion with neostigmine and N6-cyclopentyladenosine in rat brain. European journal of pharmacology.2007 Jan 26;555(2-3):122-8.
29. Kemel ML, Perez S, Godeheu G, Soubrie P, Glowinski J. Facilitation by endogenous tachykinins of the NMDA-evoked release of acetylcholine after acute and chronic suppression of dopaminergic transmission in the matrix of the rat striatum. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2002 Mar 1;22(5):1929-36.
30. Bondarenko A, Sagach V. Na+-K+-ATPase is involved in the sustained ACh-induced hyperpolarization of endothelial cells from rat aorta. British journal of pharmacology. 2006 Dec;149(7):958-65.

31. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1981 Aug;22(4):489-501.
32. Aicardi J GR, Arzimanoglou A. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. 1 ed. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007:354-78
33. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.
34. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001 Jun;42(6):796-803.
35. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. Epilepsia. 1998 Sep;39(9):1006-13.
36. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. Lancet. 2000 Jul 22;356(9226):323-9.
37. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. J Child Neurol. 2002 Feb;17 Suppl 2:2S-S8.
38. Reynolds EH. Chronic antiepileptic toxicity: a review. Epilepsia. 1975 Jun;16(2):319-52.
39. Bourgeois BF. Differential cognitive effects of antiepileptic drugs. J Child Neurol. 2002 Feb;17 Suppl 2:2S28-2S33.
40. Sztajnkrycer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2002;40(6):789-801.

41. Rogawski MA. Principles of antiepileptic drug action. In: R. H. Levy RHM, B. S. Meldrum, & E. Perucca, editor. Antiepileptic Drugs. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:1−22.
42. Pedley TA SM, Walczak TS Ġn: (ed):Epilepsies. LP R, editor. New York1995:869-884
43. Eadie MJ. Principles of drug therapy. Brisbane: Churchill Livingstone; 1992:3-6
44. Loscher W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. European journal of pharmacology.1998 Jan 19;342(1):1-13.
45. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. Epilepsy research. 2003 Feb;53(1-2):1-17.
46. Sander JW. The use of antiepileptic drugs--principles and practice. Epilepsia. 2004;45 Suppl 6:28-34.
47. Turanlı G. Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri, Pediatri Özel Sayısı 2003;2:148-54.
48. Gross RA. A brief history of epilepsy and its therapy in the Western Hemisphere. Epilepsy research. 1992 Jul;12(2):65-74.
49. Kupferberg H. Animal models used in the screening of antiepileptic drugs. Epilepsia. 2001;42 Suppl 4:7-12.
50. Loscher W, Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? Epilepsy research.1994 Feb;17(2):95-134.
51. Biziere K, Chambon JP. Animal models of epilepsy and experimental seizures. Revue neurologique. 1987;143(5):329-40.

52. Borowicz KK, Swiader M, Luszczki J, Czuczwar SJ. Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against electroconvulsions in mice: an isobolographic analysis. Epilepsia. 2002 Sep;43(9):956-63.

53. Vellucci SV, Webster RA. Antagonism of caffeine-induced seizures in mice by Ro15-1788. European journal of pharmacology. 1984 Jan 27;97(3-4):289-93.

54. Aksoy M. Beslenme biyokimyası. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2000.368-374

55. Mahan LK. Krause's food, nutrition, & diet therapy 10th ed. S. E-S, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000:546

56. Combs G. The vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health. 3rd ed. Jr F, editor. Ithaca, NY: Elsevier Academic Press; 2008:765-89

57. Freye E, Agoutin H. The action of vitamin B1 (thiamine) on the cardiovascular system of the cat. Biomedicine.1978 Dec;28(6):315-9.

58. Roman GC. On politics and health: an epidemic of neurologic disease in Cuba. Annals of internal medicine.1995 Apr 1;122(7):530-3.

59. Bettendorff L, Wirtzfeld B, Makarchikov AF, et al. Discovery of a natural thiamine adenine nucleotide. Nature chemical biology. 2007 Apr;3(4):211-2.

60. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet neurology. 2007 May;6(5):442-55.

61. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. Alcohol Alcohol. 2009 Mar-Apr;44(2):148-54.

62. Gibson GE, Blass JP. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration. Antioxidants & redox signaling.2007 Oct;9(10):1605-19.

63. Bocobza SE, Aharoni A. Switching the light on plant riboswitches. Trends in plant science.2008 Oct;13(10):526-33.

64. Pavia DL, Gary M. Lampman, George S. Kritz. Introduction to Organic Laboratory Techniques 4th ed. Engel RG, editor: Thomson Brooks/Cole; 2006:304-5

65. Marangos PJ, Martino AM, Paul SM, Skolnick P. The benzodiazepines and inosine antagonize caffeine-induced seizures. Psychopharmacology. 1981;72(3):269-73.

66. De Sarro G, De Sarro A, Di Paola ED, Bertorelli R. Effects of adenosine receptor agonists and antagonists on audiogenic seizure-sensible DBA/2 mice. European journal of pharmacology.1999 Apr 29;371(2-3):137-45.

67. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. Brain research Brain research reviews. 1992 May-Aug;17(2):139-70.

68. Butterworth R. Thiamin. In: ME Shils MS, AC Ross, B Caballero, RJ Cousins editor. Modern Nutrition in Health and Disease. 10 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:67

69. Costa MS, Rocha JB, Perosa SR, Cavalheiro EA, Naffah-Mazzacoratti Mda G. Pilocarpine-induced status epilepticus increases glutamate release in rat hippocampal synaptosomes. Neuroscience letters.2004 Feb 6;356(1):41-4.

70. de Freitas RM, de Oliveira Silva F, Saldanha GB, Jordan J. Lipoic acid alters amino acid neurotransmitters content in rat hippocampus after pilocarpine-induced seizures. Fundamental & clinical pharmacology. 2011 Aug;25(4):485-92.

71. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Goodridge DM, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. Lancet. 1994 Oct 1;344(8927):918-21.

72. Engel J. Seizures and Epilepsy. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1989.453-8

73. Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. Lancet neurology. 2004 Feb;3(2):111-8.

74. Ono T, Moshe SL, Galanopoulou AS. Carisbamate acutely suppresses spasms in a rat model of symptomatic infantile spasms. Epilepsia. 2011 Sep;52(9):1678-84.

75. Hillard CJ, Harris RA, Bloom AS. Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipid vesicles: fluorescence studies. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.1985 Mar;232(3):579-88.

76. Wallace MJ, Wiley JL, Martin BR, DeLorenzo RJ. Assessment of the role of CB1 receptors in cannabinoid anticonvulsant effects. European journal of pharmacology. 2001 Sep 28;428(1):51-7.

77. Falenski KW, Carter DS, Harrison AJ, Martin BR, Blair RE, DeLorenzo RJ. Temporal characterization of changes in hippocampal cannabinoid CB(1) receptor expression following pilocarpine-induced status epilepticus. Brain research. 2009 Mar 25;1262:64-72.

78. Blair RE, Deshpande LS, Sombati S, Falenski KW, Martin BR, DeLorenzo RJ. Activation of the cannabinoid type-1 receptor mediates the anticonvulsant properties of cannabinoids in the hippocampal neuronal culture models of acquired epilepsy and status epilepticus. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2006 Jun;317(3):1072-8.

79. Shafaroodi H, Samini M, Moezi L, et al. The interaction of cannabinoids and opioids on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice. Neuropharmacology.2004 Sep;47(3):390-400.

80. Kozan R, Ayyildiz M, Agar E. The effects of intracerebroventricular AM-251, a CB1-receptor antagonist, and ACEA, a CB1-receptor agonist, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. Epilepsia. 2009 Jul;50(7):1760-7.

81. Andreoli SP, Mallett CP. Disassociation of oxidant-induced ATP depletion and DNA damage from early cytotoxicity in LLC-PK1 cells. The American journal of physiology. 1997 Jun;272(6 Pt 2):F729-35.

82. Levy SL, Burnham WM, Bishai A, Hwang PA. The anticonvulsant effects of vitamin E: a further evaluation. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques. 1992 May;19(2):201-3.

83. Ayyildiz M, Yildirim M, Agar E, Baltaci AK. The effect of leptin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. Brain research bulletin. 2006 Jan 30;68(5):374-8.

84. Tome AR, Feng D, Freitas RM. The effects of alpha-tocopherol on hippocampal oxidative stress prior to in pilocarpine-induced seizures. 2010 Apr;35(4):580-7.

85. Gasior M, French A, Joy MT, Tang RS, Hartman AL, Rogawski MA. The anticonvulsant activity of acetone, the major ketone body in the ketogenic diet, is not dependent on its metabolites acetol, 1,2-propanediol, methylglyoxal, or pyruvic acid. Epilepsia. 2007 Apr;48(4):793-800.

86. Likhodii SS, Burnham WM. Ketogenic diet: does acetone stop seizures? Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2002 Aug;8(8):HY19-24.

87. Vodickova L, Frantik E, Vodickova A. Neutrotropic effects and blood levels of solvents at combined exposures: binary mixtures of toluene, o-xylene and acetone in rats and mice. Central European journal of public health. 1995 May;3(2):57-64.

88. Inoue O, Sugiyama E, Hasebe N, et al. Methyl ethyl ketone blocks status epilepticus induced by lithium-pilocarpine in rats. British journal of pharmacology. 2009 Oct;158(3):872-8.

89. Saygı S. Epilepsi tedavisinde kullanılan yeni antiepileptik ilaçlar. Türk Nöroloji Dergisi. 1998;1-2:14-21.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Sıçanlarda Kafeinle Oluşturulan Epileptik Nöbet Modelinde Tiyamin ve Tiyamin Pirofosfatın Etkileri

Uz. Dr. Mehmet İbrahim Turan

Yandal Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 27.01.2010

Yandal Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 28.01.2013

Yandal Uzmanlık Sınavı Tarihi : 12.02.2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hüseyin TAN

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Suat EREN

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ŞUBAT 2013
ERZURUM