



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ

ENSTİTÜSÜ

GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA KOENZİM Q10'UN DİKEN
DALGA DEŞARJLARINA ETKİSİ

HANDAN GÜNEŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM

DALI

SİVAS -2017

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA KOENZİM Q10'UN DİKEN
DALGA DEŞARJLARINA ETKİSİ**

HANDAN GÜNEŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ERCAN ÖZDEMİR

SİVAS-2017

“Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda Koenzim Q10'un Diken Dalga Deşarjlarına Etkisi
” adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez
Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul
edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Sami AYDOĞAN



Üye

Yrd. Doç. Dr. Sema TULAY KÖZ



Üye (Danışman)

Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR



ONAY

Bu tez çalışması,06.07.2017.....tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve
yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez aşamasında değerli bilgi ve deneyimleriyle bana her zaman yol gösteren, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, akademik gelişimimde ve tezimde büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR'e, deneysel çalışmaların her aşamasında yanımda olan, yoğun çalışma temposuna rağmen zaman ayıran, sabır ve anlayış gösteren hocam Yrd. Doç. Dr. Gökhan ARSLAN'a, değerli fikirleriyle katkı sağlayan ve her zaman desteğini hissettiğim hocam Yrd. Doç. Dr. Sema TULAY KÖZ'e, bu süreçte yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, olumlu düşünceleriyle beni her zaman motive eden çalışma arkadaşım Arş. Gör. Dr. Ahmet Şevki TAŞKIRAN'a, daha iyi şartlarda çalışmamızı sağlayan, başımız her sıkıştığında yardımımıza koşan personelimiz Ali ÇAKIN'a sonsuz teşekkürler.

Emeklerini asla ödeyemeyeceğim, her zaman yanımda olan bana koşulsuz güvenen canım anneme, meslek ahlakını öğrendiğim canım babama, en büyük destekçim biricik kardeşime ve ilham kaynağım canım abim Yrd. Doç. Dr. Hakan GÜNEŞ'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA KOENZİM Q10'UN DİKEN DALGA DEŞARJLARINA ETKİSİ

Handan GÜNEŞ

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR

2017, 80 Sayfa

Amaç: Bu çalışmanın amacı, absans epilepsili (WAG/Rij) sıçanlarda koenzim Q10 (KoQ10)'un farklı dozlarının epileptik aktivite üzerine etkileri ve olası mekanizmalarını araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Deneylede ağırlıkları 200-220 gr olan 54 adet WAG/Rij erkek sıçan kullanıldı. Elektrot takılan sıçanlara KoQ10' un 25, 50, 100 ve 200 mg/kg dozları intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanarak ECoG ölçümleri yapıldı. Ayrıca sıçanlara nitrik oksit (NO) agonist/antagonistleri verilerek (i.p.) NO'in absans epilepsiyeye etkileri değerlendirildi. Son olarak, NO agonist/antagonistleri KoQ10 (200 mg/kg) ile kombine edilerek ECoG analizleri gerçekleştirildi. Verilerin istatistiksel analizinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar, KoQ10'un 50 mg/kg ve üzeri dozlarının toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı ve toplam spike süresini kontrol grubuna göre anlamlı oranda artırdığını göstermiştir ($p<0.05$). L-Arjinin (1000 mg/kg) toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı ve toplam spike süresi ile ortalama spike süresini artırırken, 7-NI (50 mg/kg) bu parametreleri azaltmıştır. L-Arjinin (1000 mg/kg) ile KoQ10'un (200 mg/kg) birlikte verilmesi toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı, toplam spike süresi ve ortalama spike süresini anlamlı oranda artırmıştır ($p<0.05$). Birlikte uygulanan 7-NI (50 mg/kg) ve KoQ10 (200 mg/kg) ise toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı, toplam spike süresini azaltmıştır ($p<0.05$).

Sonuç: Araştırma sonuçları, absans epileptik sıçanlara KoQ10 verilmesinin epileptik aktiviteyi arttırabileceğini göstermiştir. Deneysel ölçümler, KoQ10'un prokonvülsan etkisini NO yolağı üzerinden gerçekleştirdiğine dair kanıtlar ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: WAG/Rij sıçan, Diken Dalga Deşarjı, Koenzim Q10, Nitrik Oksit

ABSTRACT

THE EFFECTS OF COENZYMEQ10 ON SPIKE-WAVE DISCHARGE IN RATS WITH ABSENCE EPILEPSY

Handan GÜNEŞ

Master of Sciences Thesis, Department of Physiology

Supervisor: Assoc. Prof. Ercan ÖZDEMİR

2017, Page 80

Objective: The aim of the present study was to investigate the effect of different doses of coenzyme Q10 (CoQ10) on epileptic activity and its possible mechanism of action in absence epilepsy rats.

Materials and Methods: In the experiments, 54 WAG/Rij male rats weighing 200-220 g were used. ECoG measurements were made by applying intraperitoneal (i.p.) CoQ10 doses of 25, 50, 100 and 200 mg/kg in electrode-implanted rats. In addition, nitric oxide (NO) agonist/antagonists (i.p.) were administered to rats to evaluate the absence epilepsy effects of NO. Finally, ECoG assays were performed by combining NO agonist/antagonists with CoQ10 (200 mg/kg). One-way analysis of variance (ANOVA) was used for statistical analysis of the data. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: The results showed that 50 mg/kg and over doses of CoQ10 significantly increased the total SWD number, total spikes number and total spike duration compared to the control group ($p < 0.05$). While L-Arginine (1000 mg/kg) increased total SWD number, total spike number, total spike duration and average spike duration, 7-NI (50 mg/kg) reduced these parameters. The administration of CoQ10 (200 mg/kg) with L-Arginine increased total SWD number, total spike number, total spike duration and average spike duration ($p < 0.05$). Combination CoQ10 (200 mg/kg) and 7-NI (50 mg/kg) decreased total SWD number, total spike number and total spike duration ($p < 0.05$).

Conclusion: The results of the study showed that giving CoQ10 on absence epileptic rats may increase epileptic activity. Findings revealed evidence that CoQ10 performed the prokonvulsan effect through the NO pathway.

Key words: WAG/Rij, Spike Wave Discharge, Coenzyme Q10, Nitric Oxide



İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
İÇ KAPAK.....	i
ONAY.....	ii
YÖNERGE.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsinin Tarihçesi.....	3
2.2. Epilepsinin Tanımı.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Etiyolojisi.....	4
2.5. EEG ve ECoG.....	5
2.6. Sınıflandırılması.....	7
2.6.1. İdiyopatik Jeneralize Absans Epilepsi.....	8
2.6.1.1. Absans Epilepsi Tipleri.....	8
2.6.1.2. Absans Epilepsi Hayvan Modelleri.....	9
2.7. Absans Epilepsi Patofizyolojisi.....	10
2.7.1. Nitrik Oksit.....	13
2.7.1.1. Nitrik Oksit Biyosentezi ve Nitrik Oksit Sentaz.....	13
2.7.1.2. Nitrik Oksitin Fizyolojik Etkileri.....	14
2.7.1.3. Nitrik Oksit ve Epilepsi.....	15
2.7.2. Koenzim Q10.....	17
2.7.2.1. Koenzim Q10 Biyosentezi.....	18
2.7.2.2. Elektron Taşıyıcılığı.....	19
2.7.2.3. Koenzim Q10'un Kaynakları.....	20
2.7.2.4. Koenzim Q10'un Günlük Alınması Gereken Miktarı.....	22
2.7.2.5. Koenzim Q10 ve Fonksiyonları.....	22
2.7.2.6. Koenzim Q10 ve Hastalıklar.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	29
3.1. Deney Hayvanları.....	29
3.2. Deney Grupları.....	29
3.3. Deney Prosedürü.....	30
3.4. Sterotaksik Uygulama.....	30
3.5. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi.....	32
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Kontrol Grubunda Ölçülen DDD Parametreleri.....	35
4.2. Koenzim Q10'un Epileptiform Aktiviteye Etkileri.....	36
4.3. L-Arjinin ve KoQ10 ile L-Arjininin Birlikte Verilmesinin Epileptiform Aktiviteye Etkileri.....	43

4.4. 7-NI ve KoQ10 ile 7-NI'ün Birlikte Verilmesinin Epileptiform Aktiviteye Etkileri.....	47
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61
İZİN.....	78
EK 1.Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.....	78
ÖZGEÇMİŞ.....	79



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Epilepsinin Sınıflandırılması.....	7
Tablo 2. Çalışmadaki Deney Grupları.....	29



ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1.	Etiyolojik faktörlere göre epilepsi insidans oranları.....	4
Şekil 2.	EEG beyin dalgaları.....	6
Şekil 3.	7-11 Hz frekanslı tipik dalga deşarjları gösteren kortikal EEG kaydı.....	10
Şekil 4.	Nitrik oksit sentezi.....	14
Şekil 5.	KoenzimQ10'un okside ve indirgenmiş formülü.....	17
Şekil 6.	KoenzimQ10'un kimyasal formülü.....	18
Şekil 7.	KoenzimQ10'un sentezlenmesi.....	19
Şekil 8.	KoenzimQ10'un elektron taşıma sistemindeki rolü.....	20
Şekil 9.	Koenzim Q10'nin vücuttaki dağılımı.....	21
Şekil 10.	Yaşa bağlı koenzim Q10 seviyesi.....	23
Şekil 11.	Epilepsi ve mitokondriyal fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki.....	27
Şekil 12.	ECoG kaydı öncesi stereotaksik uygulama aşamaları.....	31
Şekil 13.	PowerLab programı ile elde edilen ECoG kayıt görüntü.....	32
Şekil 14 a.	PowerLab Chart v7.0.3 yazılımın özellikleri aracılığıyla DDD'ların spike sayısının hesaplanması.....	33
Şekil 14 b.	PowerLab Chart v7.0.3 yazılımın özellikleri aracılığıyla DDD'ların spike süresinin hesaplanması.....	33
Şekil 15.	İlaç öncesi (bazal) ve ilaç sonrası oluşan örnek ECoG kaydı.....	35
Şekil 16.	Soya yağının ve KoQ10'un (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) toplam DDD sayısına etkisi.....	37
Şekil 17.	Koenzim Q10'un (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) toplam spike sayısına etkisi.....	38
Şekil 18.	Koenzim Q10'un (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) toplam spike süresine etkisi.....	40
Şekil 19.	Koenzim Q10'un (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) ortalama DDD süresine etkisi.....	41
Şekil 20.	Kontrol grubu ve koenzim Q10'un farklı dozlarının ilaç enjeksiyon sonrası 90 dakikada elde edilen ECoG kayıt örnekleri.....	42
Şekil 21.	Kontrol grubu, KoQ10 (200 mg/kg, i.p), L-Arjinin (1g/kg, i.p) ve L-Arjinin + KoQ10'un toplam DDD üzerine etkileri.....	44
Şekil 22.	Kontrol grubu, L-Arjinin, KoQ10 ve L-Arjinin + KoQ10'un toplam spike sayısı üzerine etkileri.....	45
Şekil 23.	Kontrol grubu, L-Arjinin, KoQ10 ve L-Arjinin + KoQ10 grubunun toplam spike süresi üzerine etkileri.....	46
Şekil 24.	Kontrol grubu, L-Arjinin, KoQ10 ve L-Arjinin+KoQ10 gruplarının ortalama DDD süresine etkileri.....	47
Şekil 25.	Kontrol grubu, KoQ10 (200 mg/kg, i.p), 7-NI ve 7-NI + KoQ10'un toplam DDD sayısına etkileri.....	49
Şekil 26.	Kontrol grubu, KoQ10, 7-NI ve 7-NI+ KoQ10'un toplam spike sayısına etkileri.....	50

Şekil 27.	Kontrol grubu, KoQ10, 7-NI ve 7-NI+ KoQ10'un toplam spike süresine etkileri.....	51
Şekil 28.	Kontrol grubu, 7-NI, KoQ10 ve 7-NI+ KoQ10'un ortalama DDD süresine etkileri.....	52



KISALTMALAR DİZİNİ

AG	Aminoguanidin
ANOVA	Tek Yönlü Varyans Analizi
ARC	Arkuat Çekirdek
ATP	Adenozin Trifosfat
Ca⁺²	Kalsiyum
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
DDD	Diken Dalga Deşarj
DPI	Difenileniyodonyum
ECoG	Elektrokortikogram
EDRF	Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
EEG	Elektroensefalogram
EPSP	Eksitator Postsinaptik Potansiyel
GABA	γ -Amino-Bütirik Asit
GABA_A	GABA-A Reseptörü
GABA_B	GABA-B Reseptörü
GABA-T	GABA Transaminaz
GAERS	Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg
GHB	γ -Hidroksi Butirat
GTF	Guanozin Trifosfat
HCN1	Siklik Nükleotid-Kapılı Kanal 1
5-HT	Endojen Serotonin
5-HT₁	Serotonin -1 Reseptörü

5-HT_{2C}	Serotonin-2C Reseptörü
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IPSP	İnhibe Edici Postsinaptik Potansiyel
iNOS	İndüklenebilen NOS
i.p.	İntraperitoneal
i.s.v	İntraserebroventriküler
KoQ10	Koenzim Q10
L-Arg	L-Arjinin
L-NAME	NG -Nitro-L-arginin Methyl Ester
L-NMMA	NG-Monomethyl-L-arginin
LTD	Uzun Süreli Depresyon
mg	Miligram
msn	Milisaniye
µV	Mikrovolt
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NARG	NG-Nitro-L-arjinin
7-NI	7-Nitroindazol
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	Endotelyal NOS
nNOS	Nöronal NOS
NS	Nigella Sativa
PVN	Paraventriküler
PTZ	Pentilentetrazol
QA	Quinolinik asit

REM	Rapid Eye Movement
sGC	Guanilat Siklaz
SH	Standart Hata
SIN-1	3-Morfoline-Sidnonimin
SNAP	S-Nitrozo-N-Penisilamin
SNOG	S-Nitro Glutasyon
SNP	Sodyum Nitroprussit
TRN	Talamik Retiküler Çekirdeği
THIP	Tetrahidroksiizoksazol Piridin
VB	Ventrobazal Çekirdek
WAG/Rij	Wistar Albino Glaxo Rats from Rijswijk

1. GİRİŞ

Yaygın nörolojik bir bozukluk olan epilepsi, merkezi sinir sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu ortaya çıkmaktadır [1]. Epilepsi nöbeti kökenini gri maddedeki artan, hızlı ve yerel elektriksel boşalımlardan almaktadır [2]. Epileptik nöbetler fokal, jeneralize ve sınıflandırılmayan olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Parsiyel epilepsi serebral hemisferin sınırlı bir bölgesindeki nöronların aşırı deşarjı ile ortaya çıkarken, jeneralize epilepsi ise her iki hemisferdeki nöronların aşırı deşarjı sonucu oluşmaktadır [3].

Absans epilepsi idiyopatik jeneralize epilepsilerin tipik bir örneğidir. Absans epilepsi, elektroensefalogramda (EEG) 3- 4 Hz frekansta diken dalga deşarjları (DDD) gösteren bilinç kaybı ve dona kalma şeklinde ortaya çıkan 10-30 sn kadar süren idiyopatik konvulsif olmayan bir epilepsi türüdür [4, 5]. Bugün tipik DDD'ların ortaya çıkışında talamokortikal döngü ve özellikle talamusun ventrobazal (VB) çekirdeği ile talamik retiküler çekirdeğin (TRN) önemli bir görevi olduğu bilinmektedir [6-8].

Epilepside DDD oluşumunu kontrol altına almak ve oluşum mekanizmalarını anlamak için deney hayvanları kullanılmaktadır [9]. Absans epilepsinin birçok özelliğini yansıtan konvulsif olmayan nöbet kriterlerine sahip ve en çok kullanılan deneysel modeller arasında, spontan diken-ve-yavaş dalga deşarjlı genetik hayvan modelleri olan WAG/Rij (Wistar albino Glaxo-Rijswijk) ve GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) suşu sıçanlar yer almaktadır [10, 11]. Bu iki modelde farmakolojik morfolojik ve elektrofizyolojik olarak absans epilepsinin özelliklerini göstermektedir [12].

Günümüzde epilepsi tedavisi, olası yapısal bozukluğun giderilmesinden ziyade nöbetlerin önlenmesine yöneliktir. Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların ise ciddi yan etkileri mevcuttur. Alternatif olarak tedavi edici etkisi olabileceği düşünülen askorbik asit (vitamin C), α -tokoferol (vitamin E) ve çörek otu (*Nigella sativa*, NS) gibi antioksidanların epileptik nöbetleri önlediği gösterilmiştir [13-15].

Son 15 yıl içerisinde en çok araştırılan antioksidanlardan biri olan koenzim Q10 mitokondrial elektron transportunda önemli bir komponenttir. Başlıca mitokondri membranında bulunmakta ve enerji üretiminde anahtar rol oynamaktadır [16-18]. Ayrıca mitokondriyal bozukluğa ve oksidatif strese bağlı Alzheimer, Parkinson gibi

nörodejeneratif hastalıklarda, kanserde, kardiyovasküler, karaciğer, kas, endokrin ve göz hastalıklarında da koruyucu etkiye sahiptir [19].

Epilepsi üzerine yapılan çalışmalarda KoQ10'un antikonvülsan etki gösterdiği tespit edilmiştir. Tawfik (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, pilokarpin kullanılarak oluşturulan temporal lop epilepsi modelinde koenzim Q10 verilmesi ile nöbetlerin sayı ve şiddetinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca koenzim Q10'un epileptik nöbetleri azalttığı ve fenitoinin antikonvülsan aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir [20]. Subkronik koenzim Q10 verilmesinin intraperitoneal uygulanan pentilentetrazol (PTZ) epilepsi modelinde koruyucu özellik gösterdiği tespit edilmiştir [21]. Buna ek olarak, PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde uygulanan koenzim Q10'un tutuşma skalasını düzelttiği ve nöroprotektif özellik gösterdiği belirtilmiştir [22]. Ayrıca, deneysel epilepside (absans olmayan) koenzim Q10'un nitrik oksit (NO) yolağı üzerinden antiepileptik etki oluşturabileceği ifade edilmiştir [21].

Nitrik oksit bir aminoasit olan L-Arjinin amino asidinin guanido nitrojeninin nitrik oksit sentaz (NOS) enzim aracılığıyla oksitlenmesi sonucu oluşmaktadır [23]. NO yolağının absans epilepsiye etkileri gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, NO'in ve NOS'ın uygulanan doza ve verildiği yere bağlı olarak hem antikonvülsan hem de prokonvülsan etki ettiği gösterilmiştir [24, 25]. Koenzim Q10'un NO yolağı üzerine etkisini gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Öztay ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada KoQ10'un uygulamasının kalpte iNOS ve eNOS'ı artırdığı bulunmuştur [26]. Ayrıca, akrilonitril ile indüklenmiş vasküler endotel hasarı olan farelerde ise KoQ10 tedavisinin aortada eNOS aktivitesini artırdığı gösterilmiştir [27].

KoenzimQ10'un absans epilepsi üzerine etkileri ile ilgili bilimsel çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Tüm bu bilgiler ışığında, bu tez çalışmasının amacı genetik absans epilepsili sıçanlarda KoQ10'nun diken dalga deşarjlarına etkisini araştırmak ve bu etkide L-Arjinin (NO öncülü) ve 7-NI'ün (NOS inhibitörü) rolünü belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİNİN TARİHÇESİ

Eski zamanlarda dini inançlar ve şeytani ruhlarla ilişkili olduğu düşünülen epilepsi, Yunanca "kavramak, yakalamak, ele geçirmek" anlamına gelen *epilambanien* kelimesinden köken almıştır. Epilepsi tarihi çok eskilere dayanmaktadır. Epilepsi ile ilgili ilk tarihi bilgiye M.Ö. 2080 yılında yayınlanan Hammurabi kanunlarında rastlanmıştır. Bu kanunda ateş ve konvülsiyon (nöbet) arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir [28]. M.Ö. 460 yılında Hipokrat "Kutsal Hastalık" (On the Sacred Disease) anlamına gelen kitabında epilepsi orijininin beyinden geldiğini belirterek epilepsiyle ilgili ilk gerçek tanımı yapmıştır. Ayrıca Hipokrat bu kitapta epilepsinin diyet ve ilaçla düzeltilebileceğini de söylemiştir. M.Ö. 175' de ise Yunan hekim Galen beyinden kaynaklanan idiyopatik ve semptomatik nöbetlerden bahsetmiştir [29].

Yüzyıllar geçtikten sonra İngiliz nörolog Jackson ilk bilimsel tanımı yapmış, epilepsiyi serebral kortekste meydana gelen ani, düzenli, hızlı ve şiddetli deşarj olarak açıklamıştır [30].

2.2. EPİLEPSİNİN TANIMI

Epilepsi, beyinde bir grup nöronun ani, beklenmedik ve geçici bir şekilde elektriksel deşarjlara yol açması ve bunun sonucunda klinik olarak bilinç, psişik, motor, duysal, otonom tabiatta belirtilerin ortaya çıkması halidir [31]. Klinikte duysal, motor, duygusal, bilişsel, otonom; sıklıkla pozitif (jeneralize ve/veya jeneralize kasılmalar ve halüsinasyonlar) bazen de negatif (çevreyle ilişkinin kesilmesi) belirtilerle ortaya çıkan bir semptomdur [32, 33]. Klinik ve elektriksel bulgular olayın başladığı ve yayıldığı lokalizasyon bölgelerine göre farklılık göstermektedir [34, 35].

Epilepsi hastalığı ya da epilepsi, nöbetlerin tekrarlama eğiliminin bulunduğu kronik bir durumdur [36]. Lokalizasyon özellikleri göz önüne alındığında ise parsiyel ve jeneralize epilepsi olarak iki ana başlıkta toplanır. Parsiyel epilepsi serebral hemisferin sınırlı bir bölgesindeki nöronların aşırı deşarjı ile ortaya çıkarken, jeneralize epilepsi ise her iki hemisferdeki nöronlarının aşırı deşarjı sonucu oluşur. Etiyolojik özelliklerine göre epilepsiler idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak üç ana başlıkta toplanmaktadır [3, 36].

2.3. EPİDEMİYOLOJİSİ

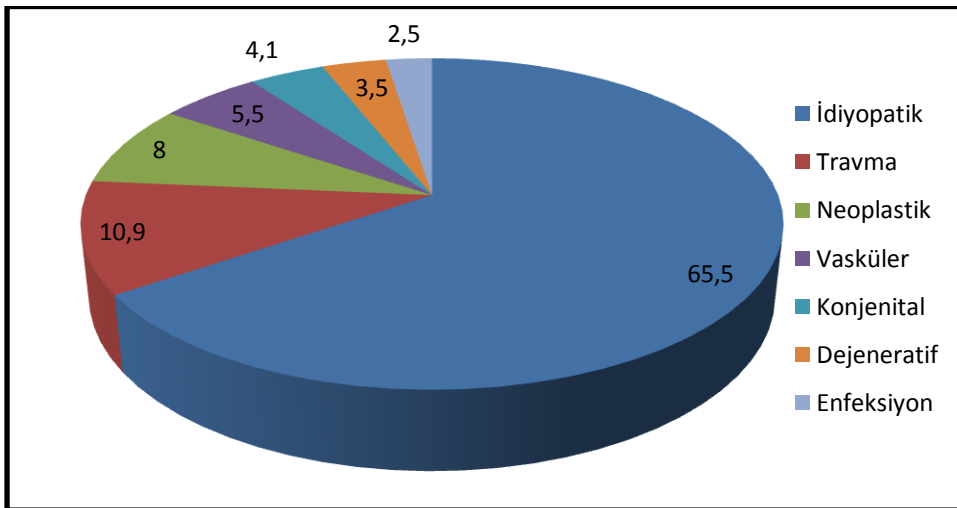
Dünyada yaklaşık 50 milyon kişiyi etkileyen epilepsi yaygın görülen nörolojik bir bozukluktur [37]. Dünyadaki tüm hastalık yükünün % 0,5' inden sorumludur [38]. Epilepsinin prevalansı dünyada % 1 civarındadır. Prevelans değeri gelişmiş ülkeler için ortalama 6/1000 iken gelişmekte olan ülkeler için ise bu oranın 18.5/1000 olduğu belirlenmiştir [39].

Epilepsinin vakalarının % 50'si çocukluk ve yaşlılıkta ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağında görülme oranı daha yüksektir. Erken erişkinlikte bu oran daha düşüktür. 20 yaş altında epilepsinin çıkma ihtimali % 1 iken 75 yaş üstünde bu değer % 3 tür [40]. En yüksek insidans 10 yaş altıdır. Bütün nöbetlerin % 75'i 20 yaş altında yer almaktadır [41].

Epilepsi tipleri içinde en sık rastlanan parsiyel nöbetlerdir. Parsiyel nöbetleri jeneralize tonik klonik nöbetler izler. Absans, tonik, atonik, klonik nöbetler daha nadir görülmektedir [42].

2.4. ETİYOLOJİSİ

Merkezi sinir sistemini etkileyen çok sayıda faktör epilepsinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Birçok epileptik sendromun altında genetik faktörler kritik bir rol oynamaktadır. Malformasyon, neoplazmlar, akut beyin travması, dejeneratif hastalıklar, enfeksiyonlar, iskemi, metabolik hastalıklar, hemoraji gibi faktörler epilepsi etiyojisi içerisinde [43]. Epilepside izlenen etiyojistik faktörler Rochester'ın çalışmasına göre Şekil 1' de sunulmuştur [44].



Şekil 1. Etiyolojik faktörlere göre epilepsi insidans oranları.

2.5. EEG ve ECoG

Epilepsi tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biri olan elektroensefalografi (EEG) ile geniş bir nöron grubunun spontan elektriksel aktivitesindeki dalgalanmalar yüzeyden ölçülür [45]. Deney hayvanlarında EEG'nin direkt olarak korteksten kaydedilme işlemi ise elektrokortikogram (ECoG) olarak adlandırılır [46]. EEG beynin yapısal özelliklerinden çok o anki fonksiyonel durumunu yansıtmaktadır. Bu yüzden yapısal görüntüleme yöntemlerindeki (BT, MRG gibi) gelişmelere rağmen halen önemini korumaktadır [46]. Normal bir insanda skalpten kaydedilen EEG potansiyellerinin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz, voltajları ise 20-100 mikrovolt (μV) civarındadır. Bununla beraber EEG dalgaları frekanslarına göre beş gruba ayrılmaktadır (Şekil 2) [47-49].

a) Gama Dalgalar

30 Hz üzeri dalgalar gama ritmi olarak isimlendirilmiştir. 40 Hz gama frekansının, iyi bir hafıza ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir [50]. Deney hayvanlarında bu dalgalar incelendiğinde, dikkat, dikkate bağlı hareketsizlik, odaklı uyanıklık, duyuşsal algılama ve paradoksik uyku ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [51]. Anestezi altında yapılan EEG çalışmalarında bu dalgalar büyük oranda ortadan kaybolmaktadır [52].

b) Alfa Dalgalar

Alfa dalgası, 8- 13 Hz frekansında, 20-60 μV voltaj büyüklüğünde parietal ve oksipital bölgelerde daha belirgin olarak ritmik osilatördür [53, 54]. Normal bir bireyde özellikle, istirahat halinde uyanıkken ancak gözleri kapalıyken ortaya çıkmaktadır. Uykuda ise görülmemektedir. Alfa bandının oluşumunda, beyin sapı, önbeyin ve talamusun çeşitli bölgeleri işbirliği içerisinde [49].

c) Beta Dalgalar

Frontal ve paryetal bölgelerde daha belirgin kaydedilen 14- 30 Hz frekansında, yaklaşık 2-20 μV amplitüde sahip düzensiz dalgalardır. Zihin aşırı aktif olduğunda belirgin hale gelirler. Beynin hasara uğrayan bölgelerinde ise azalır veya tamamen kaybolurlar [49-51].

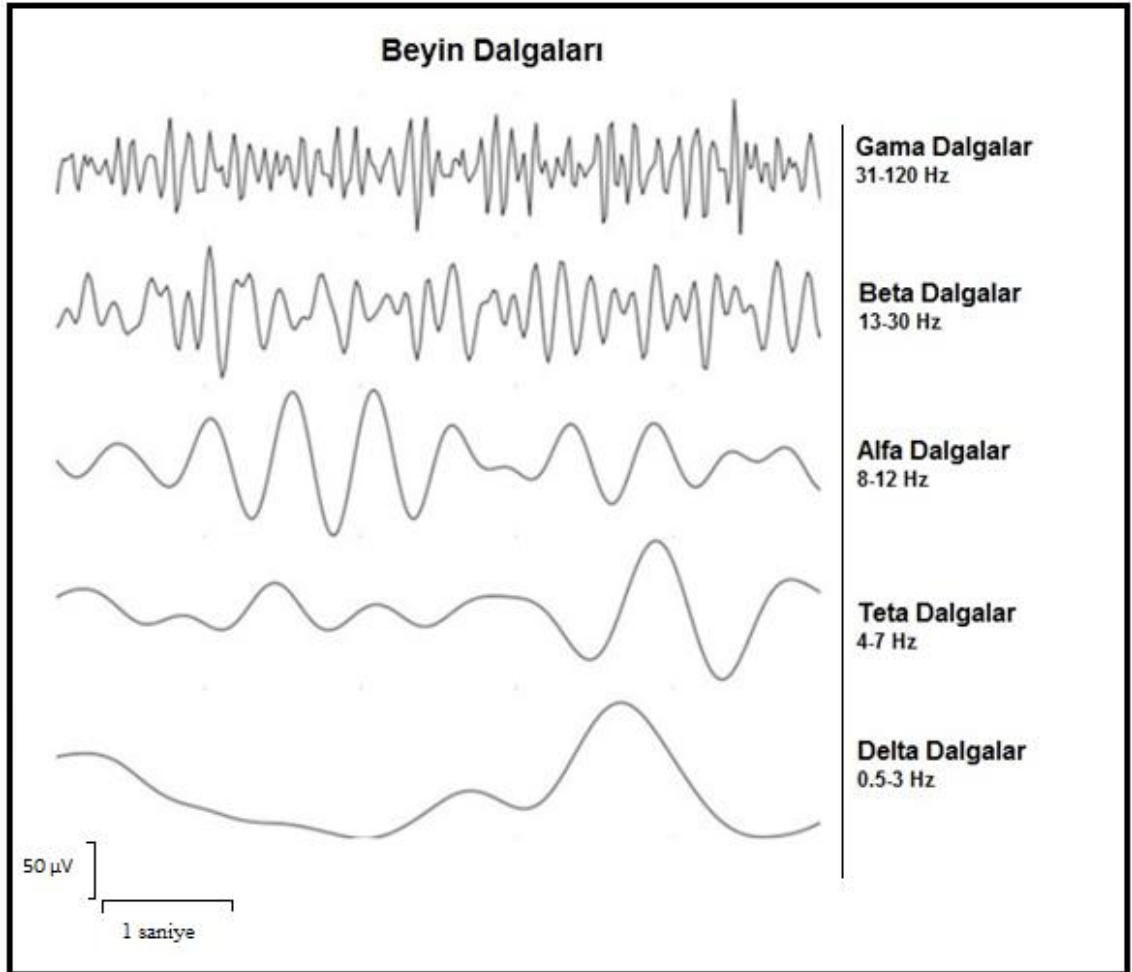
d) Teta Dalgalar

Teta dalgası 4-9 Hz frekansında, 20-100 μV voltaj büyüklüğünde, yetişkinlerden ziyade, çocuklarda beynin paryetal ve temporal bölgelerinde görülen bir dalgadır. Genç erişkinlerde aşırı stres, uyuklama, sevinç gibi durumlarda teta dalgası görülebilmektedir.

Bunun dışında beynin dejeneratif olduğu durumlarda da kayıt edilebilir [55]. Teta dalgalarının yavaş teta (kolinerjik veya atropine duyarlı) ve hızlı teta (atropine dirençli) olarak iki bileşeni bulunmaktadır. Bu farmakolojik farklılıklar, bu dalgaların ortaya çıkmasında farklı nöronal yolların devrede olduğunu göstermektedir [49].

e) Delta Dalgalar

Düşük frekanslı ve yüksek amplitütlü dalgalarıdır. Delta dalgaları frekansları 0,5-3 Hz ile en az frekans ve 20-200 μ V aralığı ile en fazla voltaja sahiptirler. Erişkinlerde sadece derin uykuda görülmektedir [49-52]. EEG'de frekansı saniyede 3.5 Hz' den az olan tüm dalgalar delta dalgası olarak adlandırılmaktadır. Derin uykuda, çocuklukta ve ciddi organik beyin hasarında ortaya çıkmaktadır. Subkortikal kesiyle korteksi talamustan ayrılan deney hayvanlarında da görülen delta dalgaları, beynin alt bölgelerindeki etkinliklerden bağımsız olarak sadece kortekste oluştuğunu düşündürmektedir [47].



Şekil 2. EEG beyin dalgaları.

2.6. SINIFLANDIRMA

2010 yılında Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği'nin (League Against Epilepsy, ILAE) yayınladığı sınıflandırma sistemine göre epileptik nöbetler fokal, jeneralize ve sınıflandırılmayan olmak üzere üç grupta incelenmektedir (Tablo 1) [56].

Tablo1. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği'nin nöbet sınıflaması.

Nöbet Tipleri		
1) Fokal Nöbetler	2) Jeneralize Nöbetler	3) Sınıflandırılmayan Nöbetler
<ul style="list-style-type: none">• Motor belirtiler• Aura• Otonomik belirtiler	<p>A) Absans Nöbetleri</p> <ul style="list-style-type: none">• tipik• atipik• özel tipte absans<ul style="list-style-type: none">– myoklonik absans– göz kapağı konisi <p>B) Myoklonik Nöbetler</p> <ul style="list-style-type: none">• Myoklonik• Myoklonik- atonik• Myoklonik- tonik <p>C) Klonik Nöbetler</p> <p>D) Tonik Nöbetler</p> <p>E) Tonik-Klonik Nöbetler</p> <p>F) Atonik Nöbetler</p>	<ul style="list-style-type: none">• Epileptik spazm

2.6.1. İDİYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ

Bilinen bir nedeni olmayan nöbetleri ifade etmek için idiyopatik terimi kullanılmıştır. İdiyopatik jeneralize epilepsilerin etyopatogenezinde kompleks kalıtım paterninin önemi büyüktür [57, 58]. İdiyopatik jeneralize epilepsilerde primer jeneralize tonik-klonik, absans, miyoklonik, atonik ve astatik nöbetler görülmektedir. Absans nöbetleri en sık görülen primer jeneralize epilepsi nöbetidir. Bu nöbetler tek başlarına olabilecekleri gibi yaşa bağlı kendilerine özgü seyirleri olan epileptik sendromlarda değişik kombinasyonlarda da görülebilirler [59].

2.6.1.1. Absans Epilepsi Tipleri

Hem klinik hem de farmakolojik açıdan diğer jeneralize epilepsilerden farklılık gösteren absans epilepsi ilk kez Pauport tarafından 1705 yılında tanımlanmıştır. 1774 yılında Tissot tarafından “petits accés” (hafif nöbet) terimi kullanılmasının ardından 1824 yılında Calmeil 'absans epilepsi' ifadesini ilk kez kullanılmıştır [60].

ILAE'nin kabul ettiği tipik absanslarla seyreden dört epileptik sendrom bulunmaktadır (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989) [61].

1. Çocukluk çağı absans epilepsisi
2. Juvenil absans epilepsi
3. Juvenil miyoklonik epilepsi
4. Miyoklonik absans epilepsisi

Tipik absans nöbetleri genellikle çocukluk çağında görülmekle birlikte, erişkin yaşlarda da devam edebilir ve çok nadir de olsa erişkinlikte ilk kez ortaya çıkabilir [62]. Hastalık genellikle 2-3 yaşlarında ortaya çıkar ve 6-7 yaşları arası pik yapar. Kızlarda görülme oranı daha yüksektir [63]. Absans epilepsi, EEG'de frekansı 3-4 Hz olan diken dalga deşarjları ile karakterize olup bilinç kaybı, dona kalma şeklinde ortaya çıkan ve 10-30 sn kadar süren idiyopatik konvülsif olmayan bir epilepsi türüdür [5].

Absans nöbetlerin tipik ve atipik olan tipleri vardır. Tipik absans nöbetlerin spesifik EEG bulguları, jeneralize senkron bileteral ve 2,5-4 Hz DDD şeklindedir. Atipik absansta ise tipik absanstan farklı olarak EEG'de 2-2,5 Hz frekansa sahiptir. Aynı zamanda, bu tip nöbetlerin başlangıç ve bitişi belli değildir [64, 65].

Tipik absans epilepsi, genellikle kolay teşhis ve tedavi edilebilir. Tedavide valproik asit ve etosüksimit tek başına ya da kombine olarak kullanılır. Vigabatrin ve

tiagabin gibi gabamimetikler ise absans nöbetlerini şiddetlendirirler. Bundan dolayı, absans epilepsinin gabaerjik inhibitör sistem ile ilgili bir bozukluktan kaynaklanabileceği düşünülmüştür [66, 67].

2.6.1.2. Absans Epilepsi Hayvan Modelleri

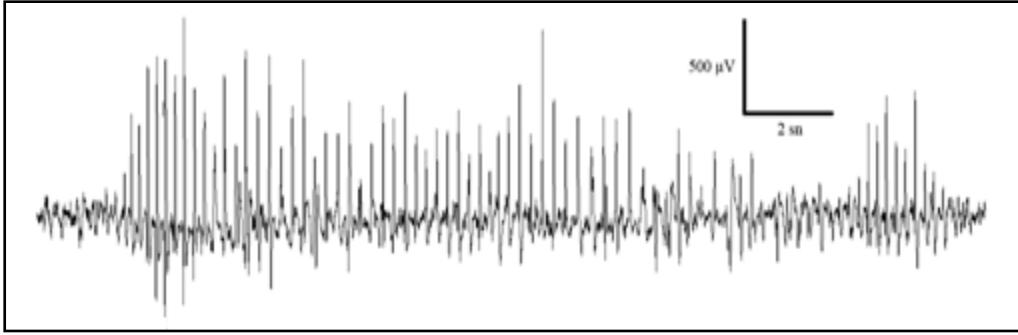
Tipik absans epilepsi asıl olarak çocukluk/ergenlik çağını etkilediğinden etik nedenlerden dolayı insanlar üzerinde çalışma yapmak mümkün değildir. Bu yüzden epilepside DDD oluşumunu kontrol altına almak, altında yatan mekanizmaları anlamak için deney hayvanları kullanılmaktadır [12]. Absans tipi konvulsif olmayan nöbet kriterlerine sahip ve en çok kullanılan deneysel modeller arasında, spontan diken-ve-yavaş dalga deşarjlı genetik hayvan modelleri olan WAG/Rij (Wistar albino Glaxo-Rijswijk) ve GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) suşu sıçanlar yer almaktadır. Bu iki modelde farmakolojik morfolojik ve elektrofizyolojik olarak absans epilepsinin özelliklerini göstermektedir [10, 11].

Genetik yatkınlık, nöbetlerin spontan oluşması nedeniyle insanlardaki patofizyolojinin daha iyi açıklanabilmesi açısından sadece nöbeti semptomatik olarak taklit eden kimyasal modellere göre daha fazla avantajı vardır. Diğer yandan kimyasal ajanlar uygulanarak oluşturulan penisilin, düşük doz pentilentetrazol (PTZ), tetrahidroksiizoksazol piridin (THIP), γ -hidroksi butirat (GHB) gibi modeller de bulunmaktadır [68].

Absans Epilepsi Modeli Olarak WAG/Rij

WAG/Rij ırkı sıçanlar, absans benzeri epilepsi gösteren hayvan serisinin seçilip inbred üretilmesiyle elde edilen genetik epilepsili sıçanlardır [69]. 6 aylık tüm dişi ve erkek sıçanların kortikal EEG'lerinde ortalama 5 saniye süren (1-30 sn), 7-10 Hz frekansında deşarjlar görülmektedir (Şekil 3). DDD'lar 2-3 aylık WAG/Rij sıçanların kortikal EEG'lerinde görülmeye başlarken, daha erken yaşlarda oluşmamaktadırlar. Her saatte yaklaşık 16-18 adet, bir günde ise 300-400 deşarj gözlenmektedir. DDD sayısı ve süreleri yaşa bağlı olarak artmaktadır. WAG/Rij sıçanlardaki bu nöbetlere yüzde miyoklonik jerkler, bıyıkların hareketlenmesi, solunumda hızlanma, kafa sallama hareketi ve sıklıkla göz seyirmeleri gibi davranışsal belirtiler eşlik eder [11]. Uyanıklık, yavaş-dalga uykusu ve hızlı göz hareketleri (Rapid Eye Movement, REM) gibi faktörler DDD'ların görülme sıklığını etkiler. DDD'lar pasif uyanıklık durumunda %33 derin

uykuda ise %13 oranında gözlemlenirken, REM uykusu ve aktif uyanıklıkta çok az ortaya çıkarlar [70].



Şekil 3. 7-11 Hz frekanslı tipik dalga deşarjları gösteren kortikal EEG kaydı.

2.7. ABSANS EPİLEPSİ PATOFİZYOLOJİSİ

Jasper ve Droogleever-Fortuyn absans epilepsi hakkında ilk bilgileri kedide orta hat ve intralaminar talamik çekirdeklerin elektriksel olarak uyarılması sonucunda kortikal EEG’de 3 Hz frekansında bilateral senkronize DDD’ların ortaya çıkmasını sağlayarak tespit etmişlerdir. Senkronize bilateral DDD’ların oluşmasında korteksin mi, talamusun mu yoksa her ikisinin birlikte rolü olup olmadığına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır [71]. Bugün tipik DDD’ların ortaya çıkışında talamokortikal döngünün özellikle talamusun ventrobazal (VB) çekirdeği ve talamik retiküler çekirdeğin (TRN) önemli bir görevi olduğu bilinmektedir [72].

2002 yılında Meeren ve ark. [73] genetik absans epilepsi sıçan modellerinden biri olan WAG/Rij suşu sıçanlarda DDD’ların oluşmasında fonksiyonel ve anatomik olarak intakt bir talamokortikal döngünün varlığı üzerinde durmuşlardır. Bu döngüyü açıklamak için karşılıklı kortikotalamik bağlantının incelenmesi amacıyla non-lineer asosiyasyon sinyal analizi aracılığıyla somatosensoriyel korteksin perioral bölgesinde bir odağı belirlemişler ve korteksin diğer alanlarının daha sonra olaya dahil olduklarını saptamışlardır. Nöbetin ilk 500 milisaniyelik (msn) diliminde korteksin talamusu yönettiği sonraki süreçte ise ritmik deşarjın devam ettiği zaman boyunca korteks ve talamusun birbirleri ile karşılıklı etkileşime girdikleri görülmüştür [73]. Benzer olarak, GAERS ve WAG/Rij sıçanların somatosensoryel kortekslerine bilateral fenitoin ve etosuksimid enjeksiyonlarının DDD’ları baskıladığı rapor edilmiştir [74-76]. Moleküler çalışmalarda ise WAG/Rij sıçanlarda somatosensoriyel kortekste hiperpolarizasyon ile aktive edilmiş siklik nükleotid-kapılı kanal 1 (HCN1) ekspresyonunda azalma [77], sodyum kanal ekspresyonunda ise artış meydana gelmiştir [78].

Absans nöbetlerinin oluşumundaki temel mekanizmada talamo-kortikal döngü ve bu döngüden üretilen anormal osilatör ritimler mevcuttur [79]. Talamo-kortikal döngü EEG'de uyku içcikleri gibi normal osilatör ritimler üretmenin yanı sıra DDD gibi patolojik ritimlerin de oluşmasını sağlamaktadır [80]. Elektriksel uyarı ile oluşturulan talamik osilasyonların in vitro kesit alanlarının incelenmesi sonucunda T-tipi kalsiyum kanallarını bloke eden anti-absans bir ilaç olan etosüksimid ile baskılandığı rapor edilmiştir [81]. Korteks, talamus ve TRN arasındaki bağlantıların bulunduğu in-vitro kesit preparatlarında DDD'lara büyük oranda benzer ritimlerin ortaya çıktığı ve bu ritimlerin selektif olarak absans epilepsi tedavisinde uygulanan ilaçlarla baskılandığı gösterilmiştir [82]. Yapılan çalışmalar, uyarılabilirliği artmış kortikal nöronların, anatomik ve fonksiyonel olarak sağlam talamo-kortikal döngüde uyku içciklerinin DDD'lara dönüşümünde etkili olduğunu göstermiştir [83]. Uyku içciklerinin DDD'lara dönüşümünde, artmış kortikal uyarılabilirliğin, talamusta hızlı GABA_A reseptör aracılı inhibe edici postsinaptik potansiyellerin (IPSP) yavaş GABA_B reseptör aracılı IPSP'lere dönüşümünde etkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Normal durumda kortikal input TRN nöronlarında GABA_A aracılı hızlı depolarizasyona neden olarak uyku içciklerinin oluşmasını sağlarken, kortekste artmış hiperpolarizasyon GABA_B reseptör aracılı IPSP oluşturarak DDD oluşumunu sağlar [84]. DDD'ların ortaya çıkışından sorumlu artmış kortikal uyarılabilirliğin ise korteksin derin tabakalarında artmış N-metil D-aspartat (NMDA) aracılı eksitasyona [85] ya da II. ve III. tabakalarda azalmış GABA aracılı inhibisyona bağlı olabileceği düşünülmektedir [86]. Talamus ve korteks arasında bilgi akışının kontrolünden sorumlu olan TRN, talamokortikal döngüdeki osilatör aktivitede etkin rol oynar [87]. TRN hem kendi içindeki diğer nöronlara hem de talamik nakil (relay) nöronlarına projeksiyon yapan GABAerjik nöronlardan meydana gelmektedir. Artmış GABAerjik aktivite uzun süreli hiperpolarizasyona neden olarak düşük eşikli Ca²⁺ kalsiyum akımlarının aktive olmasına ve absans nöbetlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [75]. Nöronal düşük voltaj kapılı (T-tipi) Ca²⁺ kanalları, istirahat membran potansiyeline yakın voltajda Ca²⁺ dikenlerine neden olarak talamokortikal döngüdeki patlama tarzındaki (burst) anormal ateşlemeler ile normal osilatör karakterin meydana gelmesini neden olur [88]. Yapılan birçok çalışmada, T-tipi Ca²⁺ kanallarının absans epilepsi ile yakın bağlantısı olduğu açıklanmıştır. Öncelikle Ca²⁺ kanal mRNA ekspresyonlarının [89] ve T-tipi Ca²⁺ akımlarının genetik absans epilepsili sıçanlarda özellikle TRN'de arttığı bulunmuştur [90]. Absans epilepsili knockout fare modellerinde (tottering, letarjik, stargazer) absans epilepsisi ortaya

çıkmadan önceki dönemde talamustaki T-tipi Ca^{2+} akımlarını arttırdığı belirlenmiştir [91].

Absans epilepsi patofizyolojisinde karşılaşılan en önemli nörotransmitterler GABA ve glutamattır. Beyinde substansiya'ya uygulanan glutamat, GABAerjik nöronları aktive eder ve talamustaki senkronizasyonu artırarak ve absans epilepsi oluşmasına neden olur. Benzer şekilde, talamusa direkt olarak GABA uygulanmasında da epilepsi nöbetlerinin arttığı görülmüştür [92]. Absans nöbetlerindeki glutamaterjik nöron iletimlerinde NMDA ve NMDA antagonistlerinin intraperitoneal uygulanmasının, GAERS deneysel modelinde DDD'leri doza bağımlı olarak baskıladığı gösterilmiştir [7]. Talamusa uygulanan glutamatın ise senkronizasyonu azalttığı ve epileptik aktiviteyi düşürdüğü gözlemlenmiştir [92]. Dopaminerjik nörotransmitterler de absans epilepsi patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Dopamin antagonistleri DDD sayısını artırırken agonistler azaltmaktadır [93, 94]. Nukleus akumbes'teki azalan dopaminerjik aktiveye bağlı olarak muhtemelen DDD sayısının arttığı düşünülmektedir [94].

Endojen serotonin (5-HT) artışının absans epilepsi üzerine etkisini inceleyen bir kaç çalışmada ise 5-HT'nin farklı etkileri bulunmuştur. 5-HT₁ reseptör aktivasyonu epileptiform aktiviteye artırırken 5-HT_{2C} reseptörlerin aktivasyonu DDD oluşumunda azalmaya neden olur [95-97].

Önemli bir sinyal molekülü olan nitrik oksit ve absans epilepsi arasındaki bağlantıyı açıklamak için literatürde yeterli bilgi mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda nitrik oksit ve nitrik oksit sentazın uygulanan doza ve verildiği yere bağlı olarak hem antikonvülsan hem de prokonvülsan etki ettiği gösterilmiştir. Nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME'in genetik absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda periferden (7,5-60 mg/kg, i.p.) uygulanması sonucu epileptik nöbetlerin arttığı gözlenmiştir [98]. Nitrik oksit vericileri veya nitrik oksit sentaz inhibitörleri direk beyne uygulandığında ise tam tersi etki göstermektedir [98]. Nitrik oksitin absans epilepsi üzerine etkisini aydınlatılabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.7.1. NİTRİK OKSİT

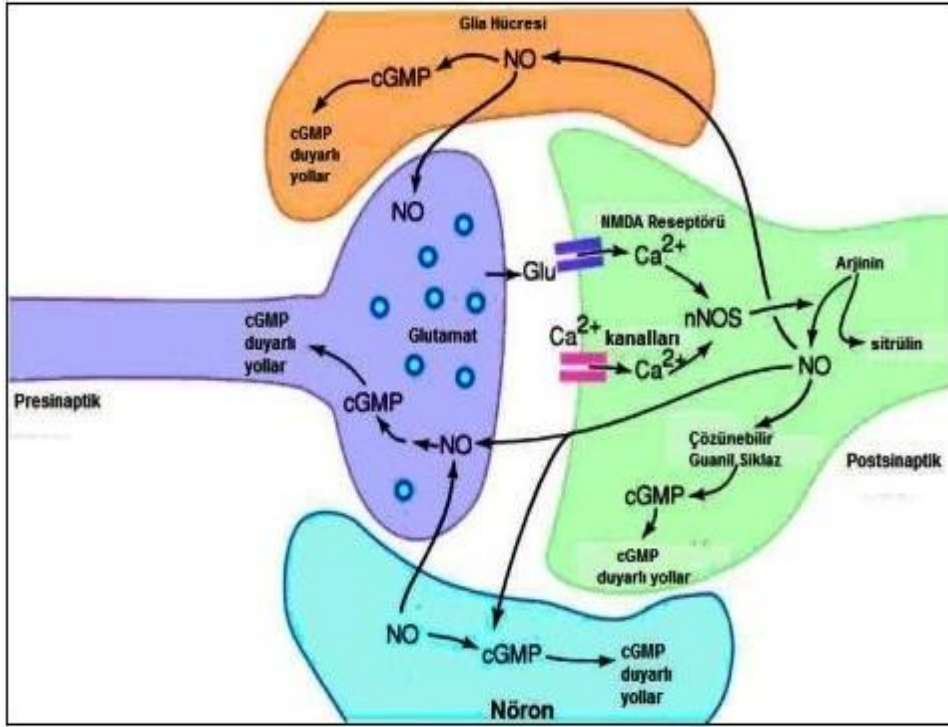
1980 yılında ilk defa endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) Robert Furchgot tarafından tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşeme ile ortaya çıkmıştır. 1987 yılında Palmer, vasküler endotel nitrik oksit (NO) damarda gevşemeye neden olan bir madde salındığında bu maddenin kimyasal yapısının EDRF ile aynı olduğunu belirtti [99]. 1987 yılına kadar insan vücudunda bulunuş nedeni ve metabolizması ile ilgili çok az bilgi mevcuttu [100, 101]. 1991 yılından sonra artan çalışmalarla NO'nin fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolü ortaya çıktı. Bunun üzerine, 1992 yılı Science Dergisi tarafından NO yılı kabul edildi [102].

NO, yağda kolay çözünen düşük molekül ağırlığı ve lipofilik yapısı sayesinde membranlardan kolaylıkla geçebilen, 3-5 sn kadar kısa ömre sahip pek çok reaksiyonu etkileyen zayıf bir oksidan veya indirgeyici bir bileşiktir ve ayrıca renksiz bir gazdır [103, 104]. Oksijensiz ortamda stabil halde iken suda eriyebilmektedir. Düşük yoğunluktaki NO, O₂ varlığında dahi sabittir [105]. NO taşıdığı ortaklanmamış elektron aracılığıyla radikal bir molekül olma özelliği kazanır. Gereğinden fazla yoğunlukta sentezlendiğinde ise hücrelerde nörotoksite döngüsünün başlamasına neden olmaktadır [105].

2.7.1.1. Nitrik Oksit Biyosentezi ve Nitrik Oksit Sentaz

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından, bir aminoasit olan L-Arjinin'in terminal guanidin gurubunun NO 'e çevrilmesiyle oluşur (Şekil 4) [106, 107]. "L-Arg. → NO + L-Sitrulin" biçiminde özetlenebilecek tepkimede moleküler oksijene ve kofaktör olarak yükseltgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADPH) gereksinim vardır [23]. NO'nin etkilerinin çoğuna aracılık eden klasik yolda, çözünebilir guanilat siklaz (sGC) aktivasyonu ile guanozin trifosfat (GTP) ikincil haberci molekül olan siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüşür [108]. Nitrik oksit sentazın üç farklı izoenzimi bulunmaktadır; endotelial izoform (eNOS), konstitüif nöronal izoform (nNOS), uyarılabilir form (iNOS) [106]. eNOS ve nNOS düşük miktarlarda sürekli olarak eksprese edilir ve kalmodulin varlığında sitoplazmik iyonize kalsiyum (Ca⁺²) artışına paralel olarak ekspresyonları artar. Ca⁺²'un hücre içine akışı, NO'nin hızla üretilmesine neden olur [104]. Buna karşın iNOS, çeşitli sitokinler ve diğer uyarıcılar tarafından makrofajların ve diğer bazı hücre gruplarının aktive edilmesiyle

indüklenerek NO sentezine katılır ve bunun için de Ca^{+2} artışına ihtiyaçları yoktur [109].



Şekil 4. Presinaptik uçtan salınan glutamat postsinaptik membrandaki NMDA reseptörüne tutunur. Açılan kalsiyum kanalından Ca^{+2} girişi olur. Kalsiyum kalmoduline bağlanarak NOS enzimi aktifleşir. Arjininden NO üretilir. NO presinaptik uca geçer ve burada guanilat siklaz aktifler. Aktif guanilat siklaz siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşturan reaksiyonu katalizler ve ikincil haberci cGMP seviyesini artırır [107].

2.7.1.2. Nitrik Oksitin Fizyolojik Etkileri

Nitrik oksit lipofilik bir maddedir. Bu nedenle damar düz kasında guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyesini artırır. Ayrıca nitrik oksit, intraselüler Ca^{+2} düzeyini ve miyozin hafif zincirinin defosforilasyonunu azaltır ve bu sayede kası gevşetir. Endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerin ekspresyonunu inhibe ederek endotelin korunmasına sağlayan nitrik oksit, vasküler düz kas proliferasyonunu engeller ve vasküler tonusun kontrolünde de önemli bir görev üstlenir [110]. eNOS tarafından sentezlenen endotel kaynaklı NO'nun bazal vasküler tonus düzenlenmesinde önemi büyüktür. Bu şekilde sistemik dolaşımı düzenleyen NO, kalp, karaciğer, beyin gibi organların lokal dolaşımının düzenlenmesine de yardımcı olur [104]. Sinir sisteminde, enfektif ve toksik etkilere karşı oluşan glial aktivasyon halinde ortaya çıkan iNOS'ın ürettiği NO'nun enfeksiyon ajanlarına karşı mücadelede etkinliği bulunmuştur.

[111]. NO miktarının lupus, romatoid artrit gibi değişik otoimmün bozukluklarda, osteoartritte, vaskülit ve romatizmal hastalıklarda aşırı arttığı belirlenmiştir [112]. Nitrik oksit sistemini etkileyen maddeler kullanılarak nitrik oksitin sinir sistemindeki etkilerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Nitrovazodilatörlerin çoğu NO'ı serbestleterek etki gösterir. NO vericiler içerisinde en çok kullanılanlar şunlardır: Sodyum nitroprussid (SNP), hidroksilamin, izosorbit dinitrat, 3-morfoline-sidonimin (SIN-1), S-nitrozo-N-penisilamin (SNAP) ve S-nitro glutasyon (SNOG), gliserin nitrat (nitrogliserin). NOS'ı inhibe eden çok sayıda madde bilinmektedir [113]. Bunlar; Difenileniyodonyum (DPI), NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA), NG-nitro-L-arjinin (NARG), N ω -nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME), 7-Nitroindazol (7-NI) ve aminoguanidin (AG)'dir [114].

2.7.1.3. Nitrik Oksit ve Epilepsi

Merkezi sinir sisteminde eksitator maddeler, yollar ve mekanizmalar ile inhibitörler arasında bir denge bulunmaktadır. Bu denge bozulup eksitator sistemler baskın duruma geçince yaygın nörolojik hastalıklardan birisi olan tekrarlanan nöbetlerle karakterize epilepsi ortaya çıkar [115]. Özellikle 1991 yılından itibaren nitrik oksit ile epilepsi arasındaki ilişkiyi açıklamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunun içinde farklı epilepsi modelleri kullanılmıştır [116-118]. Çalışmalardan elde edilen verilerin bir kısmında nitrik oksitin prokonvulsan [119-120] etkisi rapor edilirken bir kısmında ise antikonvulsan etkisi [121, 122] üzerinde durulmuştur.

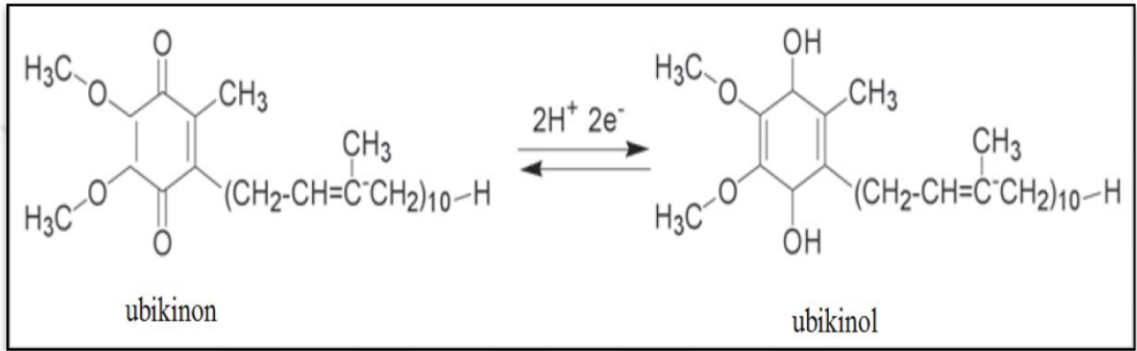
Mollace ve ark. (1991) sıçanların lateral ventriküllerine NMDA'nın subkonvulsif dozundan (0,5 μ g intraserebroventriküler, i.s.v.) bir dakika önce L-Arjinin verilmesinin elektrokortikografi (ECoG)'de yüksek voltajlı senkronize deşarjlara yol açtığı rapor etmişlerdir. Bu çalışma, L-Arjinin, NMDA'nın epileptiform aktivitesini artırdığını göstermektedir. L-Arjininle ile NOS inhibitörü olan N-nitro-L-arjinin birlikte uygulandığında ise epileptik özellik baskılanmaktadır. Araştırmada L-Arjininin gösterdiği prokonvulsan etkinin NO üretimindeki artışla gerçekleşmiş olabileceği öne sürülmüştür [123]. Kortekse mikroenjeksiyon yoluyla NMDA veya kainik asit ile oluşan epileptiform aktiviteyi L-Arjinin artırmış ancak D-arjinin herhangi bir etki göstermemiştir. L-Arjininle birlikte L-NAME verilmesi L-Arjininin prokonvulsan etkisini engellemiştir. Bir NO vericisi olan SNP (5-20 nmol) aynı alana uygulanması durumunda ise epilepsi yeniden indüklenmiştir [124]. Sıçanlarda kainik asitin subkonvulsif dozunun (6 mg/kg, i.p.) verilmesinden önce bir NOS inhibitörü olan L-

NNA (50 mg/kg, i.p.) uygulandığında epileptik nöbet indüklenmiştir [117]. Nitrerjik sistemin antikonvülsif olduğunu gösteren çalışmalardan birinde farelerde lateral ventriküle NMDA verilmesi epilepsi nöbetlerine neden olurken, NMDA ile birlikte L-Arjinin veya cGMP uygulanması NMDA'ın epileptik özelliğini azaltmıştır [121]. Kainik asit modeli ile yapılan deneysel epilepside NO'in antikonvülsan etki gösterdiği belirlenmiştir. NOS inhibitörleri L-NAME ve L-NMMA (3-30 mg/kg) kainik asidin konvülsiyon eşik dozunu düşürdüğü görülmüştür [125]. Quinolinik asit (QA) uygulanarak yapılan deneysel epilepside NO'in antikonvülsif etkisi tespit edilmiştir. Nitrik oksit sentezi bloke edilirse QA' in etkisi artmaktadır [126].



2.7.2. KOENZİM Q10

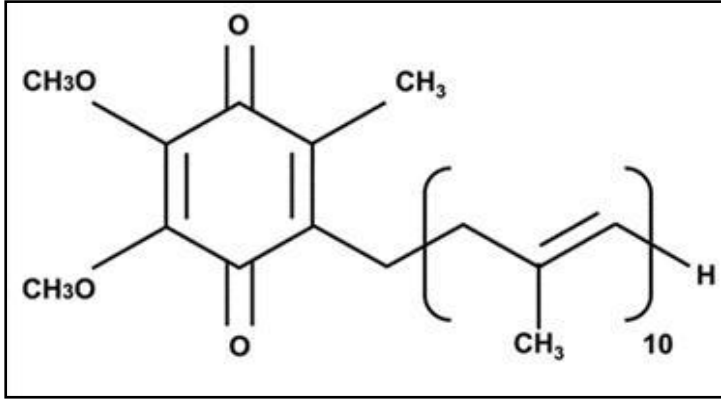
Festenstein ve ark. 1955 yılında koenzim Q10'u sığır kalp mitokondrisinden izole ederek ubikinon ismini verirken [127], Crane ve ark. 1957 yılında bu bileşiğe koenzim Q adını vermiştir [128]. “Q” kinon kimyasal grubunu ifade etmektedir ve 10 'kinonun özel bir türüdür [129]. Biyolojik dokulardaki biyokimyasal araştırmalar neticesinde koenzim Q10 (KoQ10)'un hem indirgenmiş formda (ubikinol-10) ve okside form (ubikinon-10) olmak üzere iki formda bulunan bir redoks molekülü olduğu ortaya çıkmıştır (Şekil 5) [130, 131].



Şekil 5. Koenzim Q10 kimyasal yapısı - okside ve indirgenmiş formu [131].

Koenzim Q10'un bütün hücre membranlarında yaygın şekilde görülmesinden dolayı Latince'de “her yerde olan” anlamına gelen “ubiquitous quinone” dan türemiş olan ubikinon ve ubikinol terimleri kullanılmıştır [132]. Koenzim Q10'un kimyasal formülü 2,3-dimetoksi-5-metil-6-dekaprenil-1,4-benzo-kinon'dur [133]. İnsanlarda ve diğer birkaç memeli türünde, tekrarlayan 10 izopreroidden meydana gelir, bu nedenle bu yapıya koenzim Q10 şeklinde isimlendirilmiştir (Şekil 6) [134]. Koenzim Q10 için aynı zamanda, “ubiquinone, ubidecararenone, mitoquinone, adelir, heartcin, neuquinone, taidecanone” gibi farklı ifadeler de kullanılmaktadır [135].

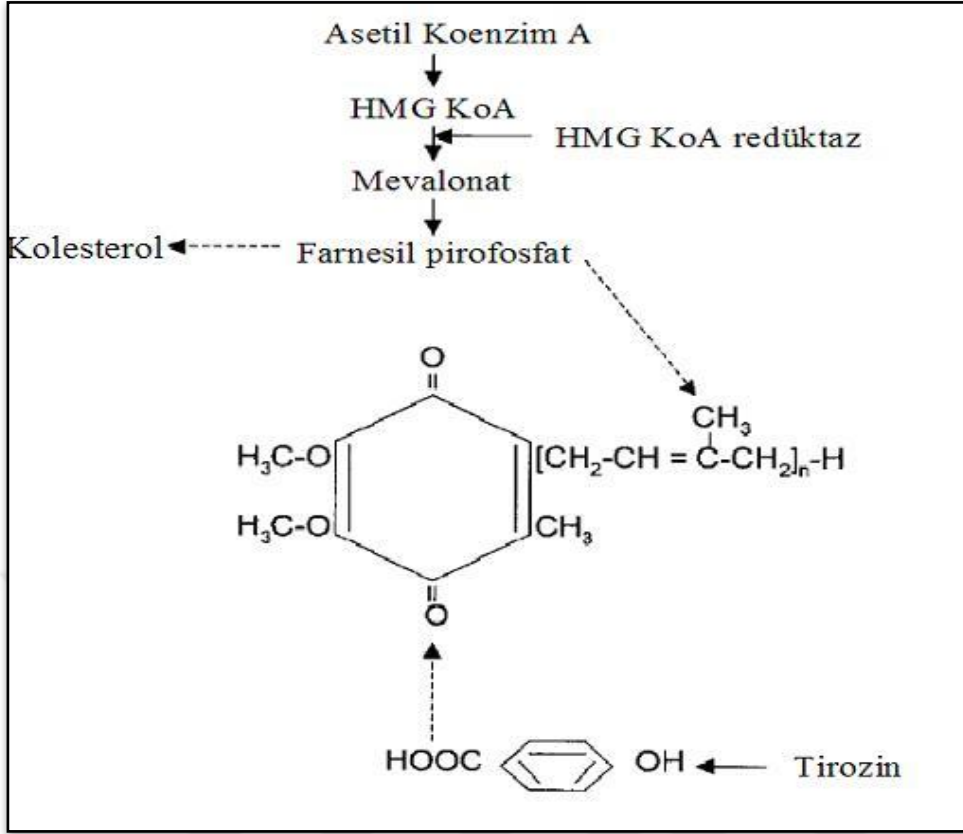
Koenzim Q10 mitokondride solunum zincirinin elektron taşıyıcısı olarak önemli bir görev üstlenir [136, 137]. Elektron transfer zincirinde yükseltgenme-indirgenme tepkimelerinde görev yapan kompleks I, II ve III olarak adlandırılan enzim sistemlerinin aktivasyonu için kilit görevi olan bir koenzimdir. Redoks özelliği (indirgenme-yükseltgenme) ile elektronların kompleks I (nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz) ve kompleks II'den (süksinat dehidrogenaz) kompleks III'e (ubikinon - sitokrom c redüktaz) taşınmasını sağlar. Adenozin trifosfat (ATP) üretimindeki zincir reaksiyonu için gerekli bir parçadır [16].



Şekil 6. İndirgeme özelliğine sahip benzokinon ve hidrofobik özellikteki izoprenoid yan kuyruğun birleşmesiyle KoQ10 oluşur [134].

2.7.2.1. Koenzim Q10 Biyosentezi

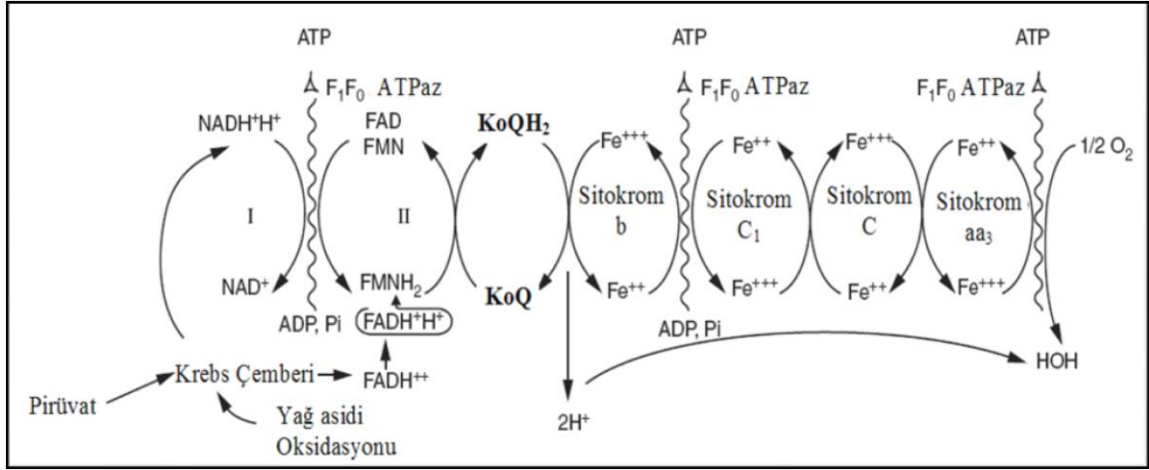
Koenzim Q10, insanlarda asetil-KoA ve eksojen kaynaklı tirozin amino asitinin etkileri ile kolesterol biyosentezinin gerçekleştiği ortak yol sayesinde üretilir. B6 vitamini tirozinin aromatik halka ön maddesi olarak koenzim Q10 sentezine katılır (Şekil 7) [132, 138]. Endoplazmik retikulumda başlayan koenzim Q10 sentezi Golgi cisimciğinde son bulur. Buradan hücredeki diğer bölgelere dağılır. Koenzim Q10 fazlasının sınırlı kısmı plazma membranından kana ulaşır ve plazma lipoproteinlerine bağlanır [139]. Enerji dönüşümü ve ATP üretimi için kilit nokta olan koenzim Q10 enzimatik görevlerde de önem bir rol alır [140]. Koenzim Q10 antioksidatif ve biyoenerjik fonksiyonları sayesinde hücreleri korumaktadır. Ayrıca hücre yenilenmesinde ve hücre ölümünün engellenmesinde etkilidir [16].



Şekil 7. Koenzim Q10, insanlarda Asetil-KoA ve eksojen kaynaklı tirozin amino asitinin etkisi ile kolesterol biyosentezinin de gerçekleştiği ortak bir yol aracılığıyla oluşur [132].

2.7.2.2. Elektron Taşıyıcılığı

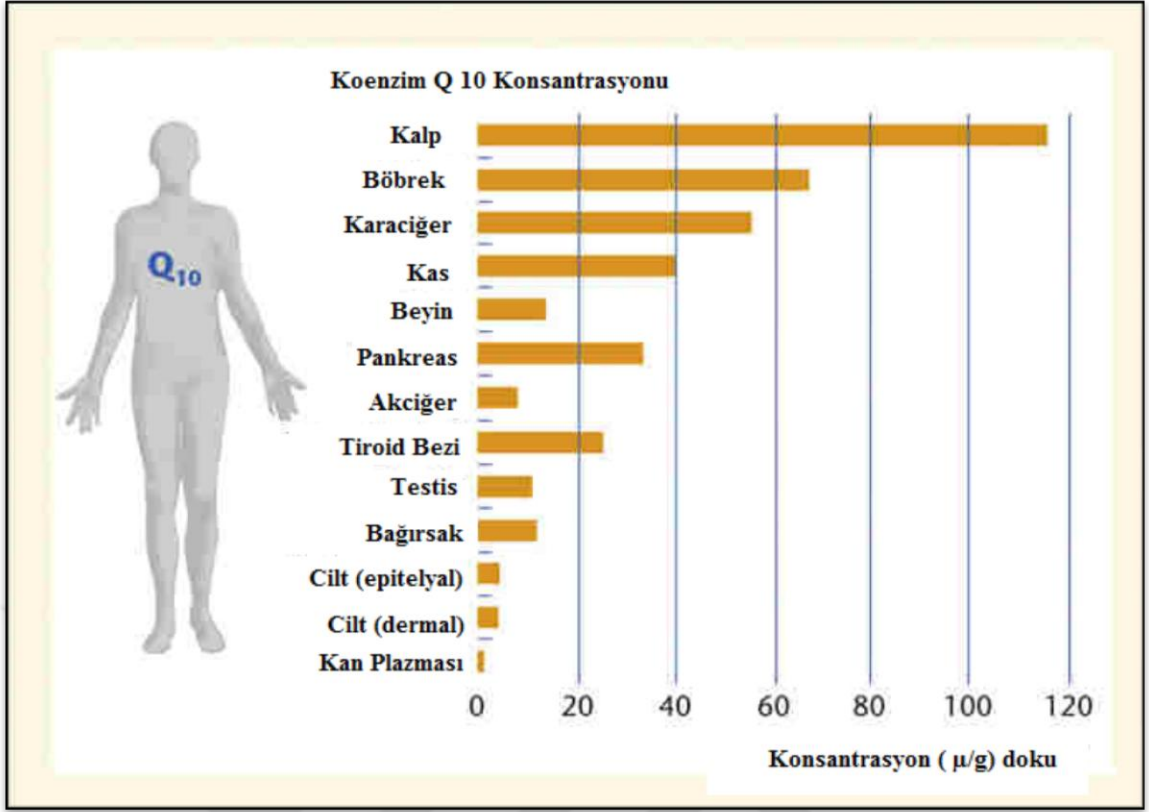
Koenzim Q10 mitokondriyal solunum zincirinde elektron taşıyıcısı görevini üstlenir ve elektron transport sisteminde yükseltgenme-indirgenme basamaklarında görev alan bazı enzimler için koenzimdir. Koenzim olarak görev yaparken taşımakla sorumlu olduğu elektron ve protonları ($2H^+ + 2e^-$) yapısındaki kinon halkasına katarak hidroksikinon yapısına dönüşüm yapar. Yapısındaki kinon grubu sayesinde koenzim Q10 elektron taşıyıcısı özelliğine sahip olur [141]. Koenzim Q10, bu dönüşüm ile elektron transfer/proton translokasyon görevini de gerçekleştirir (Şekil 8) [142].



Şekil 8. Koenzim Q10 elektron transfer zincirinde kompleks I, II ve III olarak adlandırılan enzim sistemlerinin aktiviteleri için gerekli bir kofaktör olarak görev yapar. Redoks özelliği (indirgenme-yükseltgenme) ile elektronların kompleks I (nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz) ve kompleks II'den (süksinat dehidrogenaz) kompleks III'e (ubikinon - sitokrom c redüktaz) geçmesini sağlar [142].

2.7.2.3. Koenzim Q10 'un Kaynakları

Koenzim Q10'un endojen ve eksojen olmak üzere iki kaynağı bulunur [131]. Endojen koenzim Q10, insanda en düşük konsantrasyonda akciğerde ($8 \mu\text{g/g}$) iken en yüksek konsantrasyonda ise kalp ($110 \mu\text{g/g}$ doku), karaciğer ($60 \mu\text{g/g}$ doku) böbrekte ($70 \mu\text{g/g}$ doku) bulunmaktadır (Şekil 9) [132, 143].



Şekil 9. Koenzim Q10'un vücuttaki dağılımı [143].

Eksojen koenzim Q10 ise diyetle dışardan alınmaktadır. Koenzim Q10, dana eti, tavuk eti, alabalık, brokoli, yer fıstığı, soya fasulyesi gibi tüm hayvansal ve bitkisel gıdalarda değişik miktarlarda bulunmaktadır [130]. Koenzim Q10'u içeren gıdalar, zengin (20 µg/g'dan daha fazla) ve daha az zengin (20 µg/g'dan daha az) kaynaklar olarak iki grupta incelenir. Koenzim Q10 içeriği bakımında zengin besinler başlıca kırmızı et (8 - 200 µg/g), kümes hayvanları (17-21 µg/g) ve balık (4- 64 µg/g)'tır. Bitkisel yağlarda (soya, kolza, susam) diğer zengin besinler içinde yer almaktadır. Meyveler (0 - 5 µg/g), sebzeler (0 - 10 µg/g), yumurta (2 - 4 µg/g), süt ürünleri (0 - 2 µg/g) ve tahıllar diğer koenzim Q10 kaynakları arasındadır. Zeytinyağı (4 µg/g) ve mısır yağı (13 µg/g) gibi diğer yağlar çok az koenzim Q10 yer almaktadır. Hindistan cevizi yağında ise tespit edilmemiştir [144]. İnsan ve hayvan vücudunda koenzim Q10 en çok ubikinol-10 formundadır, fakat gıdaların ubikinol-10 içerikleri ile ilgili yeterli bilgi yer almamaktadır. Ekstraksiyon sırasında hızla ubikinon-10'a okside olduğu için ubikinol miktarını ölçmek zordur [145].

2.7.2.4. Koenzim Q10'un Günlük Alınması Gereken Miktarı

Diyetten alınan koenzim Q10'un miktarı serum koenzim Q10'u arttırmak için yeterli değildir. Serum koenzim Q10 düzeyindeki artış için günde 100 mg koenzim Q10 alınması gerekmektedir. Kandaki normal seviye 1 µg/ml civarındadır. Bunu 2 µg/ml civarında çıkarmak için günde 100 mg koenzim Q10 alınmasıyla mümkündür [16]. İnsanların büyük bir kısmı için günde 10 mg'ın üzerinde koenzim Q10 alımı mümkün değildir [129].

6- 12 ay için günde 200 mg koenzim Q10 desteğinin alınmasının herhangi bir yan etkisi olmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda destek olarak alınan koenzim Q10 dozunun günde 10- 200 mg olması güvenli olarak görülürken başka bir çalışmada ise günlük alım dozlarının 60-100 mg arasında olması gerektiği belirtilmiştir [146]. Günde 200 mg'dan daha fazla alındığında gastrointestinal rahatsızlıklar, baş dönmesi ve ciltte isilik gibi nadir yan etkiler görülmektedir [147]. Başka bir çalışmada, koenzim Q10 dozunun 60 mg'dan 1200 mg'a kadar kullanılmasının çok yaygın yan etkiler oluşturmadığı rapor edilmiştir. Kontrollü klinik çalışmalarda insanlarda, koenzim Q10'un destek olarak kullanılmasına yönelik en yüksek doz 1200 mg'dır [148]. Avustralyalı uzmanlar maksimum günlük tavsiye edilen koenzim Q10 dozunun 150 mg olduğunu belirtirken Belçikalı uzmanlar gıda desteği olarak günde maksimum 200 mg koenzim Q10 alımını uygun görmüşlerdir [130]. Japon Sağlık Gıda ve Beslenme Birliği (Japan Health Food & Nutrition Food Association) ise maksimum miktarı 300 mg/gün olarak belirlemişlerdir [149].

2.7.2.5. Koenzim Q10 ve Fonksiyonları

Hücre içindeki koenzim Q10, oksijen kaynaklı radikaller ve tekli oksijen ile etkileşerek lipit peroksidasyonun başlamasını ve biyomoleküllerin zarar görmesini engeller [150]. Serbest radikaller için ara ürün olarak görev yapar ve elektron redüksiyon reaksiyonuna maruz kalır. Stabil karakterli olmayan serbest radikaller ubikinondan gelen bir elektronla stabil hale gelir. nemli bir antioksidan olan Koenzim Q10 [151] diğer antioksidanlarla karşılaştırıldığında, düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen, plazma oksidanlarına maruz kalındığında ilk tepkimeye giren antioksidandır [140]. Tamamen indirgenmiş formda bulunan koenzim Q10, biyolojik zarlarda lipit peroksidasyonunu inhibe ederek mitokondriyal proteinleri ve DNA'yı

oksidatif hasarlara karşı korur [26]. Ayrıca koenzim Q10'un membran stabilitesinin sağlanmasına yardım etmekte, membranın akışkanlık ve geçirgenliğini artırmaktadır [152]. Buna ilaveten, hücre sinyalinde, gen ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptozun kontrolünde de fonksiyonlarının olduğu belirtilmektedir [16].

2.7.2.6. Koenzim Q10 ve Hastalıklar

Kan ve dokudaki koenzim Q10 miktarı, doğumdan itibaren 20-30 yaş arasında pik seviyededir. Yaşla birlikte vücuttaki koenzim Q10 miktarının azaldığı bilinmektedir (Şekil 10) [153]. Yaşlılık döneminde, özellikle 80 yaş civarında ise koenzim Q10 miktarı doğumdaki seviyesine kadar düşer [153]. 20- 60 yaş arası sağlıklı kişilerde plazma ubikinon düzeyinin normal değerleri 0.8 ± 0.2 mg/l'dir [154]. İnsanlarda KoQ10 takviyesi serum koenzim Q10 konsantrasyonunun 3 kattan daha fazla artmasına sebep olmaktadır [155].



Şekil 10. Yaşa bağlı koenzim Q10 seviyesi [153].

Koenzim Q10 sentezinde oluşan hasar, vücut tarafından aşırı koenzim Q10 kullanımı ve biyosentez için gerekenlerin yetersiz olması ya da diyet ile yetersiz alımı gibi durumlarda koenzim Q10 eksikliği oluşmaktadır. Endojen koenzim Q10 sentezi sırasında B2, B3, B6, B12, C vitaminleri, folik asit, pantotenik asit gibi bazı besin öğelerine ihtiyaç vardır. Koenzim Q10'un temel kaynağının endojen koenzim Q10 olduğu düşünülürse bu besin öğelerinin alımı büyük önem taşımaktadır [147, 152]. Genetik mutasyon, yaşlanma, kanser ve ilaçlarla interaksiyonlar (statinler, beta-bloke

ediciler ve antidepressantlar) sonucunda serum ve dokulardaki koenzim Q10 miktarlarında azalmalar görülmektedir [147].

Koenzim Q10 eksikliğinden kaynaklı zayıflık, yorgunluk, hastalık nöbetleri gibi semptomlarda takviye olarak kullanılan koenzim Q10 hastalık bulgularının iyileşmesini sağlamıştır. Fazla fiziksel aktivite gösteren kişilerde ve sporcularda metabolik stres ve serbest radikallerin artmasına bağlı olarak koenzim Q10 yoğunluğu düşüktür. Koenzim Q10 oksidatif hasarı azaltıp hücrel enerji metabolizmasına katkıda bulunarak sportif performansın artmasını sağlamaktadır [129]. Koenzim Q10 desteğinin sıçanların gastrocnemius kaslarında, karaciğer, kalp gibi organlarında egzersiz sonucu oluşan lipid peroksidasyonunu engellediği görülmüştür [155].

Yapılan çok sayıda klinik araştırmada Koenzim Q10'un kardiyoprotektif olarak da etkili olduğu gösterilmiştir. Plasebo kontrollü bir çalışmada koroner arter hastalığı olan 144 bireye her gün 120 mg koenzim Q10 verilmiş anjina ataklarının ve aritmi insidansının azalmasında plasebodan daha etkili olduğu belirtilmiştir [156]. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada ise koenzim Q10 desteğinin 6 dakikalık yürüme mesafesini 269 metreden 382 metreye yükselttiği gösterilmiştir [157]. Kalp cerrahisini takiben kullanıldığında, koenzim Q10'un miyokardiyal izoenzim konsantrasyonlarını ve sol ventrikül fonksiyonunu düzelttiği, postoperatif iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür [158]. Koenzim Q10 desteği ile ilgili yapılan bir çalışmada, randomize hastalarda akut miyokard infarktüsü, aritmi ve ventriküler bozukluk gelişme sıklığının azaldığı gösterilmiştir [159]. Aynı zamanda koenzim Q10'un iskemi/reperfüzyondan sonra ATP tüketimini ve yapısal mitokondriyal hasarı azalttığı ve buna bağlı olarak kardiyak fonksiyonun geri dönüşümüne yardımcı olduğu, reperfüzyon sonrası aritmilerin görülme sıklılığını azalttığı ve ölümcül sonuçlara karşı nöroprotektif bir etki gösterdiği belirlenmiştir [159, 160]. Ayrıca, Donnino ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan bir araştırmada septik şoklu hastaların sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede düşük plazma koenzim Q10 düzeylerine sahip oldukları görülmüştür [161].

İnsanlar ve sıçanlarda karsinogenez sırasında koenzim Q10 düzeylerinde önemli değişiklikler gözlemlenmiştir. Kimyasal olarak karsinogenez oluşturulan sıçan modelinde, dokularda koenzim Q10 konsantrasyonunun kanser öncesi artan oksidatif strese karşı oldukça yükseldiği, kanser hücrelerinin transformasyonundan sonra ise yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir [162]. Yapılan farklı bir çalışmada ise radikal

mastektomi yapılan hastaların meme kanser dokuları kontrol grupla karşılaştırıldığında, koenzim Q10 düzeyinin düşük olduğu görülmüştür. İlerlemiş meme kanserinde ameliyat ve uygun tedavi ile birlikte diğer antioksidanlarla beraber koenzim Q10 takviyesinin faydalı olabileceği bildirilmiştir [163]. Koenzim Q10 tüketimi ile antioksidan enzim aktivitesinin artacağı düşüncesiyle, beslenme ile koenzim Q10 alımının meme dokularında koruyucu etkiye neden olabileceği belirtilmektedir [163].

Koenzim Q10 miktarının azalması insülin direncine ve kas fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Koenzim Q10 alımının Tip 1 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü sağlamaya yardımcı olduğu belirtilmiştir [164]. Diyabetli hastalarda koenzim Q10 konsantrasyonun ve aktivitesinin kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğu belirtilmiştir [165]. Ancak, diyabetli hastalarda glisemi kontrolüne, insülin düzenlemesine ve kan glikoz konsantrasyonuna koenzim Q10 tedavisinin etkili olmadığı farklı çalışmalarda tespit edilmiştir [166].

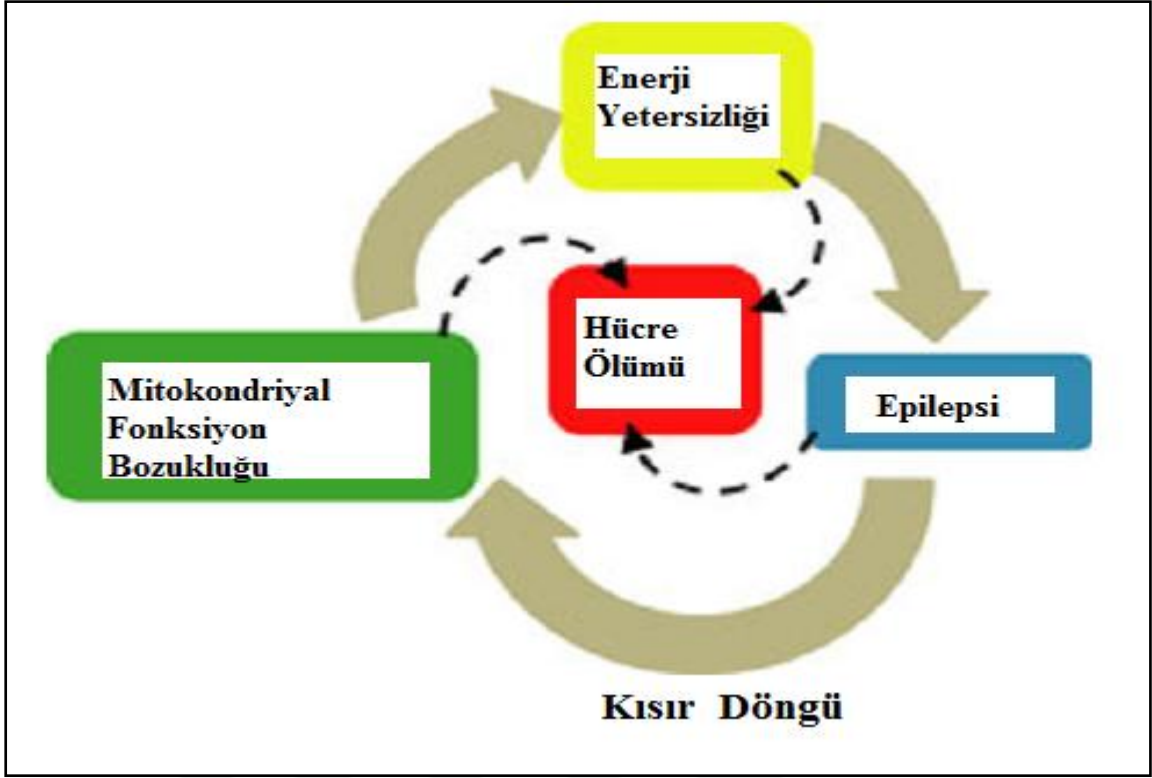
Koenzim Q10 mitokondriyal bozukluğa ve oksidatif strese bağlı nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu mekanizmaya sahiptir. On Friedreich ataksili hastaya E vitamini ve koenzim Q10 desteği verildiğinde iskelet kasının biyoenerjisinde ve kalp fonksiyonlarında düzelme olduğu ifade edilmiştir. Oral yolla alınan koenzim Q10'un Friedreich ataksisinde ve Parkinson hastalığında faydalı olduğu görülmüştür [167]. Beyinde oksidatif stres sonucunda azalan aktif oksijen kaynaklar, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların artmasına neden olmaktadır. 2002 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada, Parkinson hastalarına günde 1200 mg koenzim Q10 desteği verilmesi ile zihinsel yeti ve hareketle ilgili semptomlarında % 44 oranında azalma olduğu belirtilmiştir [168]. Başka bir çalışmada, 28 Parkinson hastasında günlük 360 mg koenzim Q10 alımı ile benzer şekilde semptomların hafiflediği görülmüştür. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar da bu sonuçlara benzer niteliktedir [169].

Migrenle ilgili son birkaç yıl içerisinde yapılan çalışmalarda ise koenzim Q10'un migren üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Otuz iki hastaya uygulanan bir denemede günlük 150 mg koenzim Q10 alımı ile migren ataklarında azalma olduğu görülmüştür. Başka bir kontrollü denemede 42 hastaya günde 300 mg koenzim Q10 verilmesi ile faydalı sonuçlar sağlanmıştır [170]. Benzer şekilde, Rozen ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada 150 mg/gün dozunda koenzim Q10 kullanan migren hastalarının % 61.3'de baş ağrısı sıklığında %50'den fazla azalmanın olduğu

gösterilmiştir [171]. Bu sonuç, migren profilaksisinde koenzim Q10 etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini ortaya koymaktadır.

AIDS/HIV hastalarında koenzim Q10 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Koenzim Q10 takviyesi (200 mg/gün dozda) ile plazma seviyesinde artma ve bağışıklık sisteminde gelişme tespit edilmiştir [103]. Safarinejad ve ark.'nın (2012) 228 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise 200 mg/gün ubiquinol tedavisi ile sperm konsantrasyon, motilite ve morfolojisinde artış olduğu gösterilmiştir [172].

Mitokondriyal hastalıklarda epilepsinin fizyopatolojik mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda, solunum zinciri spesifik inhibitörlerinin nöbetlere neden olduğu görülmüştür [173, 174]. Mitokondriyal bozukluklar, reaktif oksijen radikal üretimi, anormal kalsiyum kullanımı ve apoptozisin nöbet oluşumuna katkıda bulunma oranının yüksek olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar ise nöbetlerin mitokondriyal hastalıkları tetikleyebileceğini göstermektedir. Bu da mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ve epilepsi arasında kısır bir döngü oluşmasına neden olmaktadır (Şekil 11) [175, 176]. Lipofilik elektron taşıyıcı olan koenzim Q10 biyosentez defekti ile birlikte görülen kompleks II+III ya da I+III defekti sıklıkla nöbetlerle bağlantılıdır [177]. Bu defektlerin moleküler nedeni bilinmemekte ancak genetik alt yapısı olduğu düşünülmektedir. Örneğin ADCK3 kinaz mutasyonu koenzim Q10 eksikliğine neden olmaktadır. Bunun sonucunda kişilerde serebellar ataksi, jeneralize nöbetler ve devam eden parsiyel nöbetler görülmektedir [178].



Şekil 11. Epilepsi ve mitokondriyal fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki [175].

Epilepsi patofizyolojisinde nöroinflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozuklukları önemli bir rol oynamaktadır. Mikroglial aktivasyon ile meydana gelen nöroinflamatuvar değişiklikler de epileptogenezde yer almaktadır [22]. Önemli bir antioksidan olan koenzim Q10 epilepsi üzerine etkinliğini araştıran çalışmalarda antikonvülsan etki gösterdiği belirlenmiştir. PTZ tutuşma modeli kullanılarak elde edilen epilepsi modelinde 29 gün boyunca PTZ uygulamasından 30 dakika önce verilen koenzim Q10'un oksidatif zararı engellediği, tutuşma skalasını iyileştirdiği, mitokondriyal enzim kompleks aktivitelerini (I-IV) düzelttiği görülmüştür. Ayrıca PTZ'den kaynaklanan kognitif bozuklukları da hafifletmiştir [22].

Pilokarpinle indüklenmiş temporal lob epilepsisinde pilokarpin enjeksiyonundan önce intraperitoneal verilen koenzim Q10 grubunun tedavi görmeyen grupla karşılaştırıldığında prekonvülsan davranış süresini ve tonik ve klonik nöbetler arası süreyi artırdığı gözlemlenmiştir [20]. Antiepileptik bir ilaç olan fenitoin ile birlikte kullanıldığında ise ilacın antikonvülsan etkisini artırdığı ve oksidatif stres belirteçlerini düzelttiği görülmüştür [20]. Pilokarpinle oluşturulan nöbetlerin akut fazında koenzim Q10 ön tedavisi lipid peroksidazı azaltmakta, antioksidan parametreleri ise artırmaktadır.

Fenitoin ile birlikte kullanıldığında koenzim Q10'un kognitif bozuklukları düzelttiği görülmüştür [20].

Yetişkinlerde en yaygın görülen temporal lob epilepsisi tedaviye en çok direnç gösteren epilepsi türüdür. Bu yüzden yeni tedavi yaklaşımları denenmektedir. Nöroprotektif özelliği olan koenzim Q10, kainik asitle oluşturulan temporal lob epilepsisinde kullanıldığında nöronal kaybın derecesini düşürdüğü görülmüştür. Kainik asitle oluşturulan epileptik sıçanların hipokampal kesitleri incelendiğinde koenzim Q10'un hipokampal nöronları oksidatif strese karşı koruduğu, nöbet aktivite şiddetini ve nöbetin görülme oranını azalttığı bulunmuştur [179]. Koenzim Q10'un epileptik sıçanlarda antioksidan olarak görev yaptığı ve oksidatif stresi hafiflettiği görülmüştür [17]. Sattarinezhad ve ark.'nın (2014) yaptığı farklı bir çalışmada ise intraperitoneal uygulanarak oluşturulan PTZ modelinde koenzim Q10'un (100 mg/kg) gavajla subkronik olarak uygulanmasının miyoklonik jerk ile klonik nöbet arasındaki süreyi artırdığı görülürken intraserebroventriküler enjekte edilerek yapılan PTZ modelinde koenzim Q10'un nöbet eşiğini artırdığı görülmüştür [21]. Ayrıca, elektroşok yöntemiyle oluşan nöbetlerde 7 günlük koenzim Q10 kullanımı tonik nöbetlerin oranını azaltmıştır [21].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları

Bu tez çalışması, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı araştırma laboratuvarında etik kurul izni (Etik No: 2016/65) alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Araştırmada 3-4 aylık, yaklaşık 200-220 gram ağırlığında genetik absans epileptik WAG/Rij ırkı erkek sıçanlar (n=54) kullanılmıştır. Hayvanlar, 12'şer saat aydınlık-karanlık döngüsüne uygun olarak sıcaklığı ayarlanmış (20 ± 3 °C) bir odada standart yem ve su kısıtlaması olmaksızın barındırılmıştır.

3.2. Deney Grupları

Absans epilepsili spontan nöbet geçiren WAG/Rij sıçanlarda koenzim Q10'un epileptiform aktivite üzerine etkin dozunu belirlemek amacıyla önce koenzim Q10'nun doz grupları oluşturuldu. Daha sonra NO sisteminin epileptiform aktiviteye olan etkilerini araştırmak için ayrı ayrı L-Arjinin ve 7-NI grupları oluşturulup çalışıldı. Ardından da iki sistemin birbiri ile etkileşimini incelemek için koenzim Q10'un etkin dozu tespit edildikten sonra NO agonist/antagonistleri ile kombine edilip ölçümler gerçekleştirildi.

Deney grupları aşağıdaki gibidir (Tablo 2) :

Tablo 2. Deney Grupları

	Deney Grupları	<i>n</i>
1	Kontrol grubu (Soya yağı)	6
2	Koenzim Q10 (25 mg/kg)	6
3	Koenzim Q10 (50 mg/kg)	6
4	Koenzim Q10 (100 mg/kg)	6
5	Koenzim Q10 (200 mg/kg)	6
6	L-Arjinin (1 g/kg)	6
7	7-NI (50 mg/kg)	6
8	Koenzim Q10 (etkin doz)+ L-Arjinin (1 g/kg)	6
9	Koenzim Q10 (etkin doz) +7-NI (50 mg/kg)	6
	Toplam Hayvan Sayısı	54

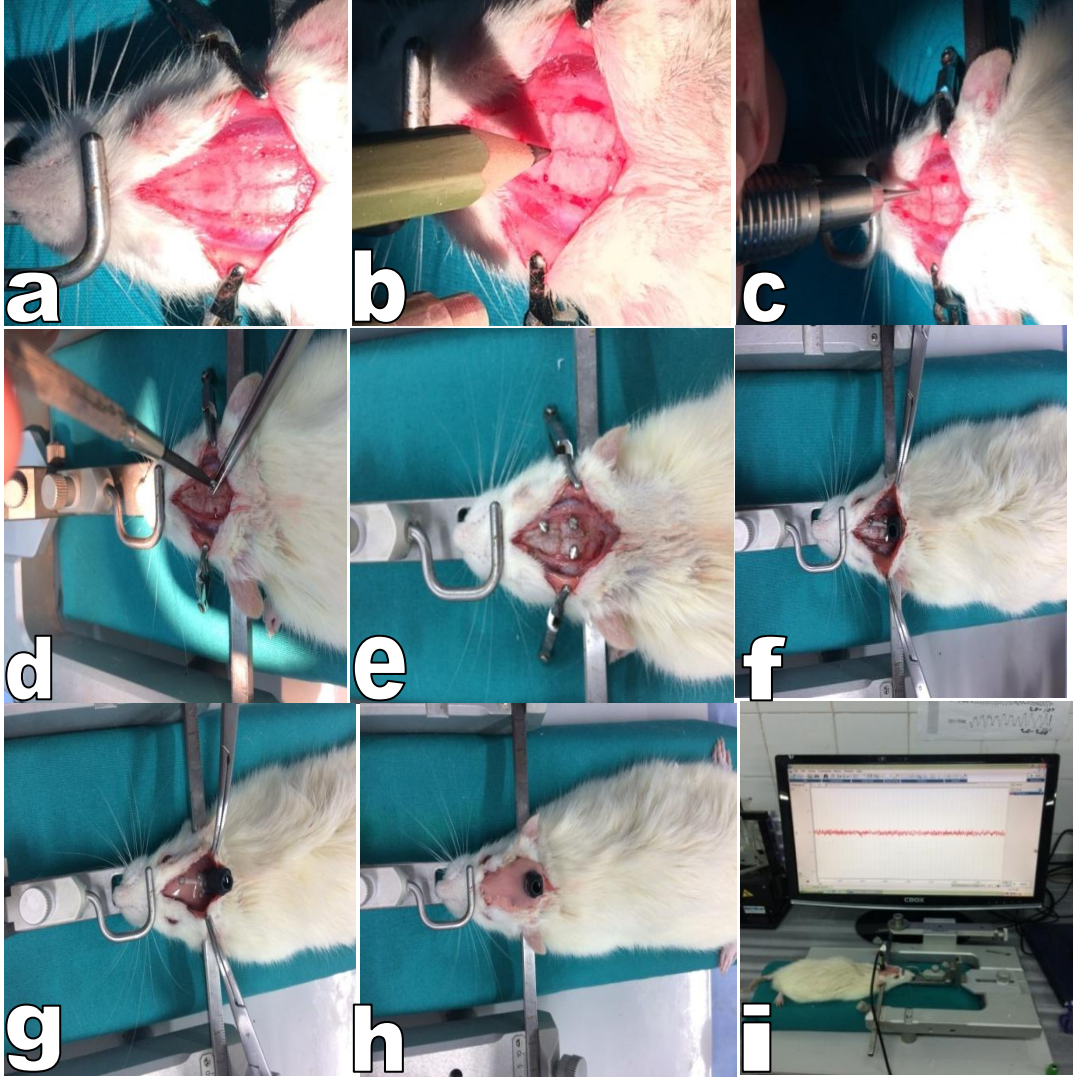
3.3. Deney Prosedürü

Araştırmamızda güçlü antioksidan özellik gösteren koenzim Q10 ve nitrik oksit vericisi L-Arjinin ve nöronal nitrik oksit sentaz antagonisti 7-NI kullanıldı. Dozlar daha önce yapılan araştırma verilerine göre belirlendi [21,187]. Kontrol grubu ve ilaç gruplarının bazal DDD aktiviteleri (180 dakika) alındıktan sonra ilaç enjeksiyonları yapılarak 180 dakikalık ECoG kayıtları elde edildi. Kontrol grubuna bazal kayıt sonrası soya yağı 1 ml (i.p. olarak) enjekte edildi. 2. gruba bazal kayıt sonrası koenzim Q10 25 mg/kg, 3. gruba 50 mg/kg, 4. gruba 100 mg/kg ve 5. gruba 200 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. 6. gruba bazal kayıt sonrası L -Arjinin 1 g/kg ve 7. gruba 7-NI 50 mg/kg (i.p yoldan) enjekte edildi. Kombine grup olan 8. gruba önce koenzim Q10 200 mg/kg, hemen sonra L-Arjinin 1000 mg/kg dozda uygulandı. 9. gruba ise önce koenzim Q10 hemen sonra 7-NI (50 mg/kg) enjekte edildi.

3.4. Stereotaksik Uygulama

Stereotaksik uygulama öncesi hayvanlara ketamin (90 mg/kg, i.p.) ve ksilazin (10 mg/kg, i.p.) ile anestezi uygulandı. Anestezinin derinliği kornea ve pençe refleksleri ile kontrol edildikten sonra, sıçan stereotaksi aletine bregma ve lambda noktaları aynı düzlemde olacak şekilde yerleştirildi. Sıçanın başı stereotaksik cihaza sabitlenerek kemik doku üzerindeki zar temizlendikten sonra bregma belirlendi (referans noktası). Elektrotun yerleştirileceği vidaların yerleri Paxinos ve Watson'un (1998) sıçan beyin atlası kullanılarak hesaplandı ve Bregma referans "0" noktası olarak alınarak belirlendi. Belirlenen noktalara bir el drilli (drill ucu çapı 1 mm) aracılığı ile 3 ayrı delik açıldı. Bu deliklere, elektrokortikogram (ECoG) kaydı için, beyin zarlarına temas edecek şekilde paslanmaz çelik vida yerleştirildi (sağ frontal korteks, sağ oksipital korteks, sol oksipital korteks). Vidalar bregmanın 4 mm anterioru, orta çizginin 3 mm sağ laterali (Pozitif elektrot), bregmanın 4 mm posterioru, orta çizginin 3 mm sağ laterali (Negatif elektrot) ve bregmanın 4 mm posterioru, orta çizginin 3 mm sol laterali (Toprak elektrodu) koordinatlarına uygun olarak sabitlendi. Yerleştirilen 3 vidaya kayıt işlemleri için soket elektrot yerleştirildi. İki kat dental akrilik kullanılarak elektrotların kafatasına sabitlenme işlemi tamamlandı (Şekil 12). Elektrotlar ile alınan aktivite BioAmp (AD Instruments, Avustralya) ara biriminde yükseltılarak PowerLab 4/SP (AD Instruments, Avustralya) veri kazanım ünitesine bağlandı. PowerLab ile korteksten elde edilen analog sinyaller sayısal hale dönüştürüldü. Sonra bir USB kablosu yardımıyla

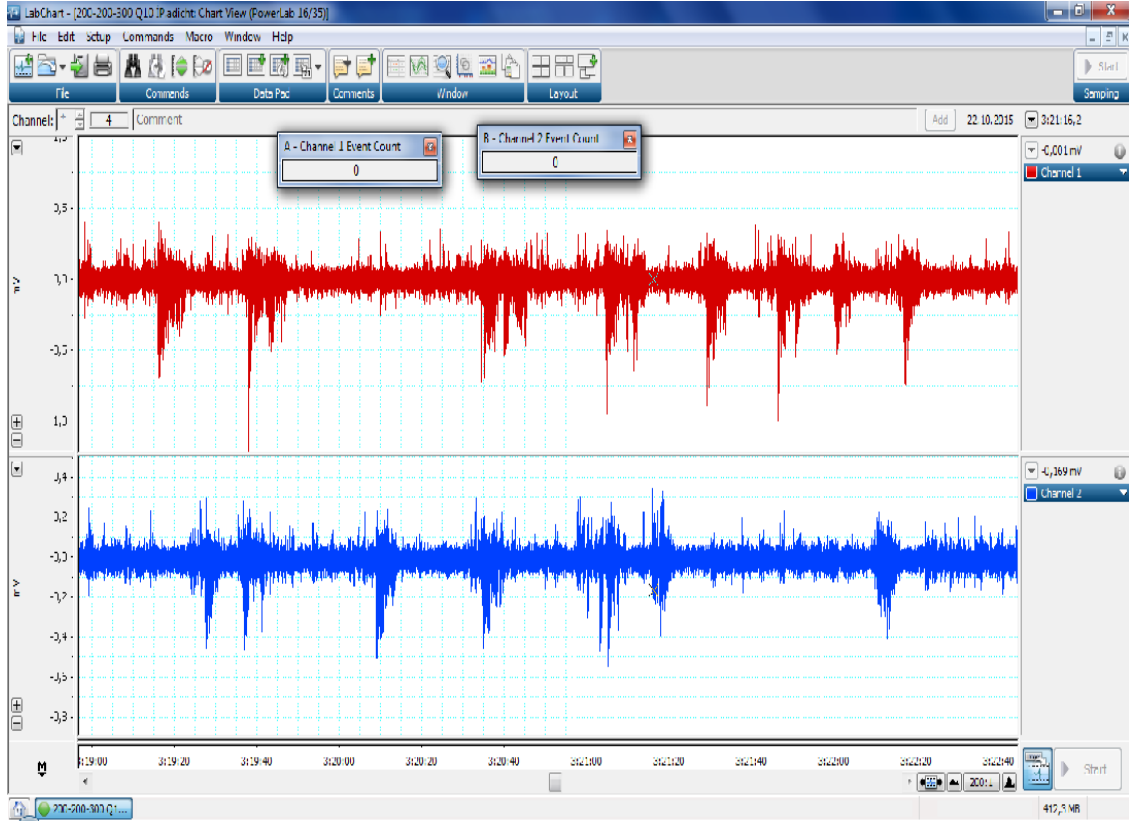
bilgisayara aktarıldı. Bu işlemden sonra enfeksiyonu önlemek için hayvana 3 gün boyunca günde 2 kez 50 mg/kg sultamisilin (i.p. olarak) enjekte edildi. Hayvanlar 1 haftalık iyileşme periyoduna bırakıldı. Deneylerin başlangıcından bir gün önce hayvanlar sisteme bağlanarak adapte olmaları sağlandı. Sonraki aşamada, gruptaki her bir sıçanın önce bazal ECoG kayıtları daha sonra ilaç uygulaması sonrası ECoG kayıtları ayrı ayrı alınmıştır.



Şekil 12. ECoG kaydı öncesi stereotaksik uygulama. a) Operasyon öncesi hazırlık, b) Bregmanın tespiti, c) Drill ucuyla vidalar için delik açılması, d) Vidaların yerleştirilmesi, e) 3 ayrı noktaya vidaların yerleşmiş hali, f) Elektrotun yerleştirilmesi, g) Dental akrilikle vidaların ve elektrotun sabitlemesi, h) Sabitleme işleminin tamamlanması, i) ECoG kaydı için hazırlanmış sıçanın görünümü.

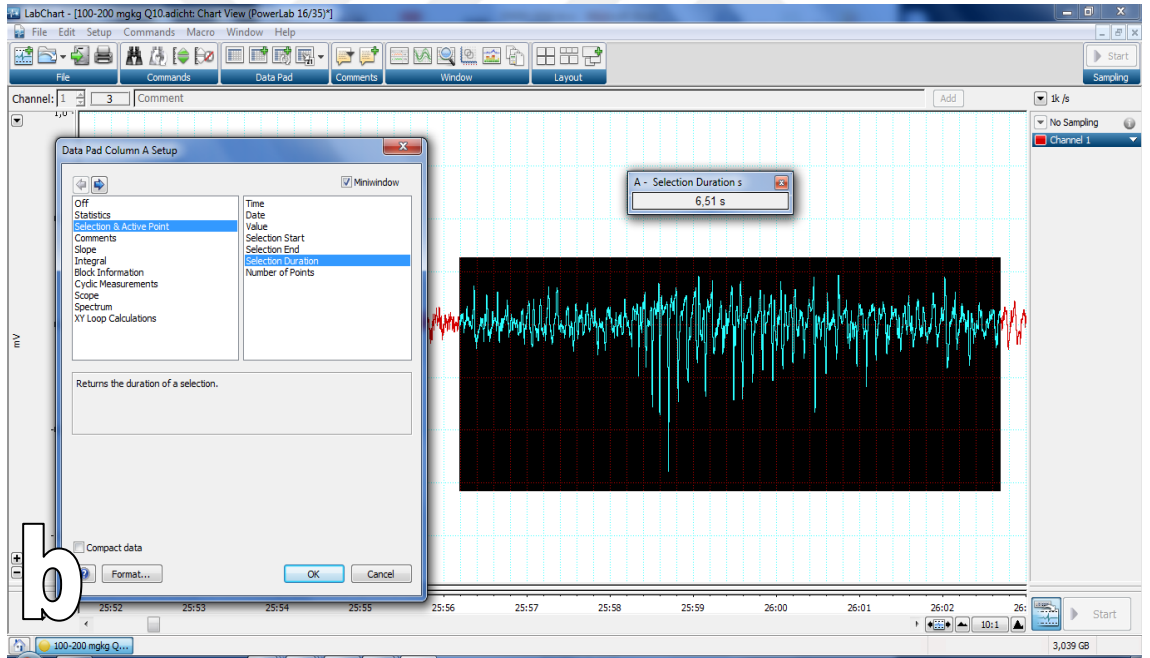
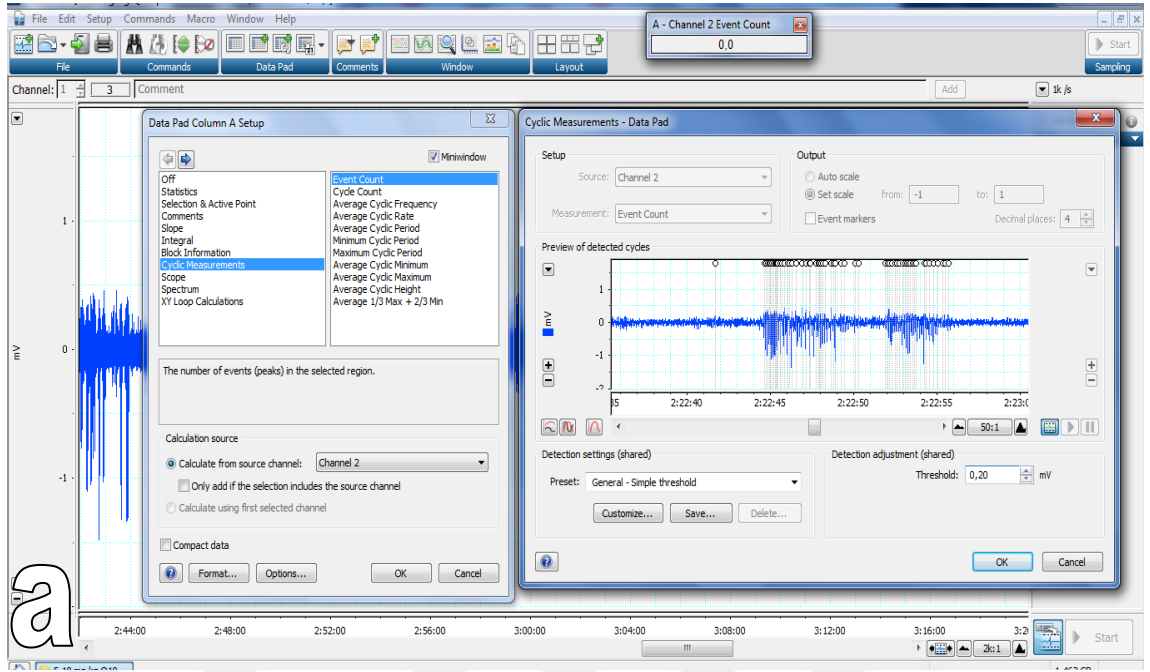
3.5 . Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

Her bir grup sıçan için 180 dk bazal ve 180 dk ilaç uygulaması sonrası alınan ECoG kayıtları PowerLab veri aktarım sistemi ile bilgisayara kaydedildi (Şekil 13).



Şekil 13. PowerLab programı ile elde edilen ECoG kayıtlarından bir görüntü.

Deneyler sonucunda elde edilen epileptiform aktivite, toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı ve toplam spike süresi olmak üzere 3 parametre açısından analiz edildi. Toplam DDD sayısı programdan manuel olarak sayıldı. Toplam DDD sayısının belirlenmesinden sonra Power LabChart v7.0.3 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri kullanılarak her bir sıçanın bazal ECoG aktivite eşik değeri bulundu. Programın spike frekansı özellikleri kullanılarak her DDD'nın spike sayısı belirlendi (Şekil 14-a). Yine aynı programın zaman kısmı kullanılarak DDD başına düşen spike süresi tespit edildi (Şekil 14-b). Toplam spike süresini toplam DDD sayısına bölerek DDD başına düşen ortalama spike süresi bulundu.



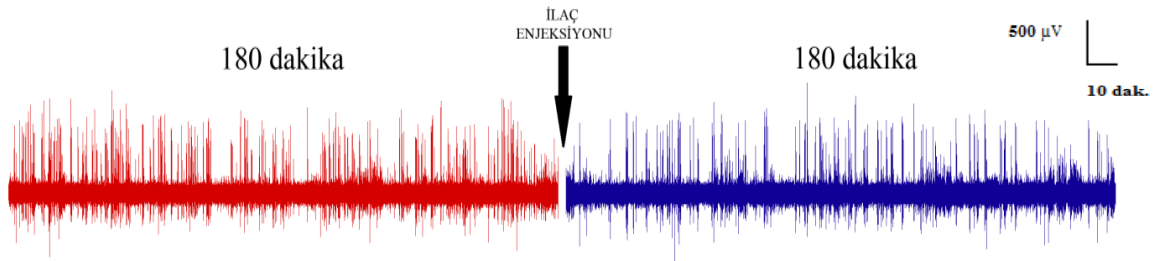
Şekil 14. Power LabChart v7.0.3 yazılımın özellikleri aracılığıyla DDD'ların spike sayısının hesaplanması (a), Yazılımın özellikleri aracılığıyla spike süresinin hesaplanması (b).

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Elektrofizyolojik kayıtlar sayısal verilere dntrldkten sonra bu veriler SPSS programı (Windows vers. 22.0) kullanılarak istatistiksel değerlendirme gerçekleştirildi. Tüm gruplardaki verilerin Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluğu tespit edildi. Kontrol grubunun enjeksiyon öncesi ile sonrası verilerinin karılatırılmasında eletirilmi rnekleme T-testi (paired T-test) uygulandı. Doz alıması ve kombinasyon çalışmalarında ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplararası farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit edilmesi amacıyla Tukey testi (post-hoc test) uygulandı. Gruplara ait veriler ortalama \pm standart hata (ort. \pm SH) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Doğuştan epileptik sıçanlar (WAG/Rij) üzerinde yapılan bu tez çalışmasında önce koenzim Q10'un farklı dozlarının DDD üzerine etkisi incelenerek etkin dozu tespit edildi. Daha sonra, NO vericisi (L-Arjinin) ve NOS antagonistinin (7-NI) epileptik aktivite üzerine etkileri ve uygulanan bu maddelerin koenzim Q10 ile kombine edildiğinde etkilerindeki değişimler araştırıldı. Bazal DDD (180 dakika) aktivitesi kaydından sonra enjekte edilen ilaçların epileptik aktivite üzerine etkilerinin analizi için 180 dakikalık ECoG kaydı daha elde edildi (Şekil 15). Elde edilen kayıtlar toplam DDD sayısı, spike sayısı, spike süresi ve ortalama DDD süresi bakımından analiz edildi.



Şekil 15. İlaç öncesi (bazal) ve ilaç sonrası oluşan örnek ECoG kaydı.

4.1. Kontrol Grubunda Ölçülen DDD Parametreleri

Bazal kayıtlar alındıktan sonra kontrol grubuna koenzim Q10 çözücüsü olan soya yağı (i.p. olarak) uygulandı. Soya yağı verilmeden yapılan ölçümde toplam DDD sayısı $100,6 \pm 4,4$ iken, verildikten sonra toplam DDD sayısı $99,33 \pm 4,6$ olarak belirlendi. Toplam spike sayısı ve toplam spike süresi soya yağı öncesinde sırasıyla 4761 ± 274 spike ve 548 ± 24 sn iken soya yağı sonrasında toplam spike sayısı 4695 ± 316 spike, toplam spike süresi ise 509 ± 27 sn. olarak tespit edildi. Soya yağı öncesinde DDD başına düşen ortalama süre $5,45 \pm 0,11$ sn. olarak bulunurken soya yağı sonrasında bu süre $5,46 \pm 0,14$ sn olarak hesaplandı. Soya yağı enjeksiyonu sonrasında elde edilen değerler bazal ölçüm değerleri ile yukarıda belirtilen 4 parametre bakımından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Şekil 16).

4.2. Koenzim Q10'un Epileptiform Aktiviteye Etkileri

Bazal kayıtlar alındıktan sonra belirlenen gruplara koenzim Q10'un farklı dozları sırasıyla 25, 50, 100 ve 200 mg/kg (i.p.) uygulandı. İlaç uygulamalarından sonraki toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı, toplam spike süresi ve ortalama DDD süresi ile kontrol grubunun yukarıda belirtilen parametreler bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılması yapıldı.

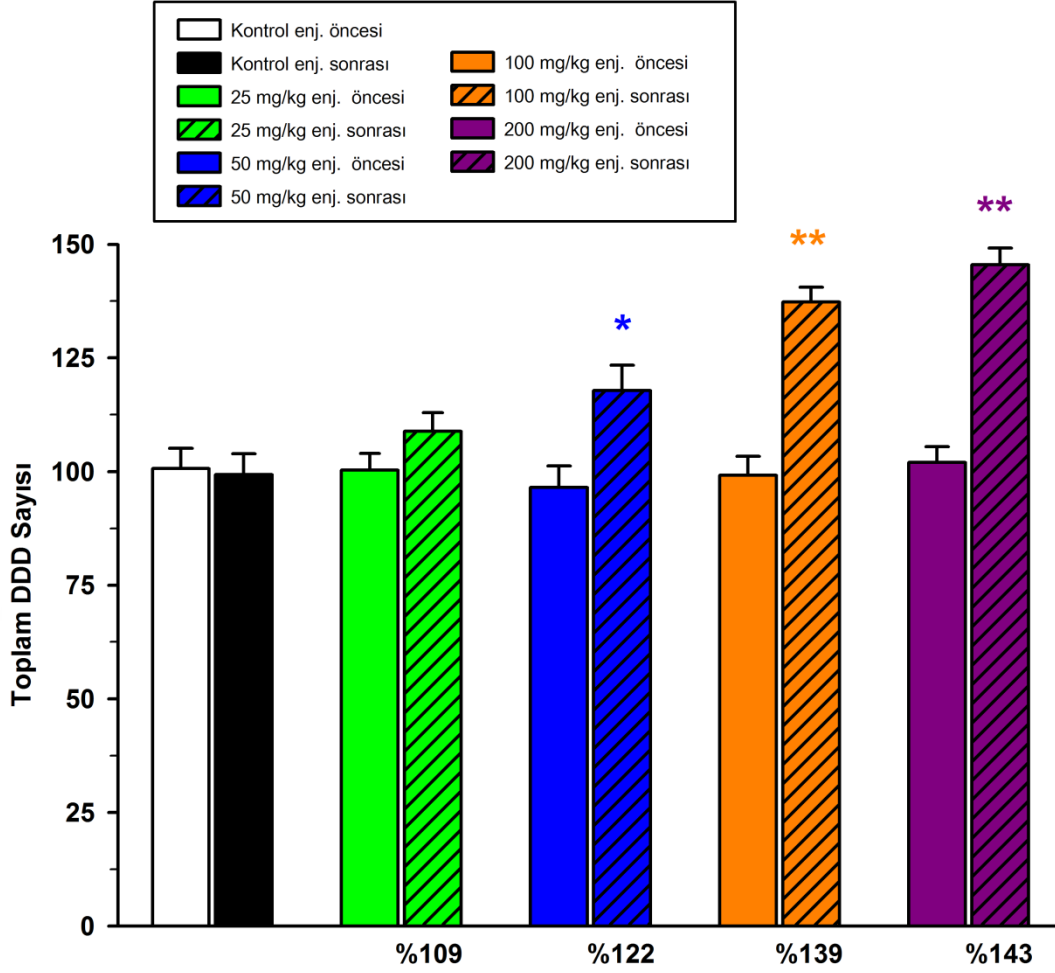
Koenzim Q10'un Toplam DDD Sayısına Etkileri

25 mg/kg KoQ10 grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam DDD sayısı $100,33 \pm 3,62$ iken, ilaç sonrası toplam DDD sayısı $108,83 \pm 4,14$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %109) olarak bulundu. İlaç sonrası toplam DDD sayısı kontrol grubunun ilaç sonrası dönemiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$).

50 mg/kg KoQ10 grubunun ilaç enjekte etmeden önceki toplam DDD sayısı $96,5 \pm 4,65$ iken ilaç sonrası toplam DDD sayısı $117,83 \pm 5,59$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %122) olarak tespit edildi. İlaç sonrası toplam DDD sayısı kontrol grubunun ilaç sonrası toplam DDD sayısı ile karşılaştırıldığında ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

100 mg/kg KoQ10 grubunda ise ilaç enjeksiyonu öncesi toplam DDD sayısı $99,16 \pm 4,19$ iken ilaç enjeksiyonu sonrası toplam DDD sayısı $137,33 \pm 3,25$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %139) olarak belirlendi. İlaç sonrası toplam DDD sayısı kontrol grubunun ilaç sonrasıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edildi ($p < 0.001$).

200 mg/kg KoQ10 grubu ilaç enjeksiyonu öncesi toplam DDD sayısı $102 \pm 3,45$ iken enjeksiyon sonrası toplam DDD sayısı $145,5 \pm 3,66$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %143) olarak bulundu. İlaç sonrası toplam DDD sayısı kontrol grubunun ilaç sonrası toplam DDD sayısı ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 16).



Şekil 16. Soya yağının ve KQ10'un (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) toplam DDD sayısına etkisi (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ kontrol grubunun ilaç sonrasıyla karşılaştırıldığında). Her grubun ilaç öncesi parametresi %100 kabul edildiğinde ilaç enjeksiyon sonrası yüzdelik değişimi bar grafikler ile belirtilmiştir.

Koenzim Q10'un Toplam Spike Sayısına Etkileri

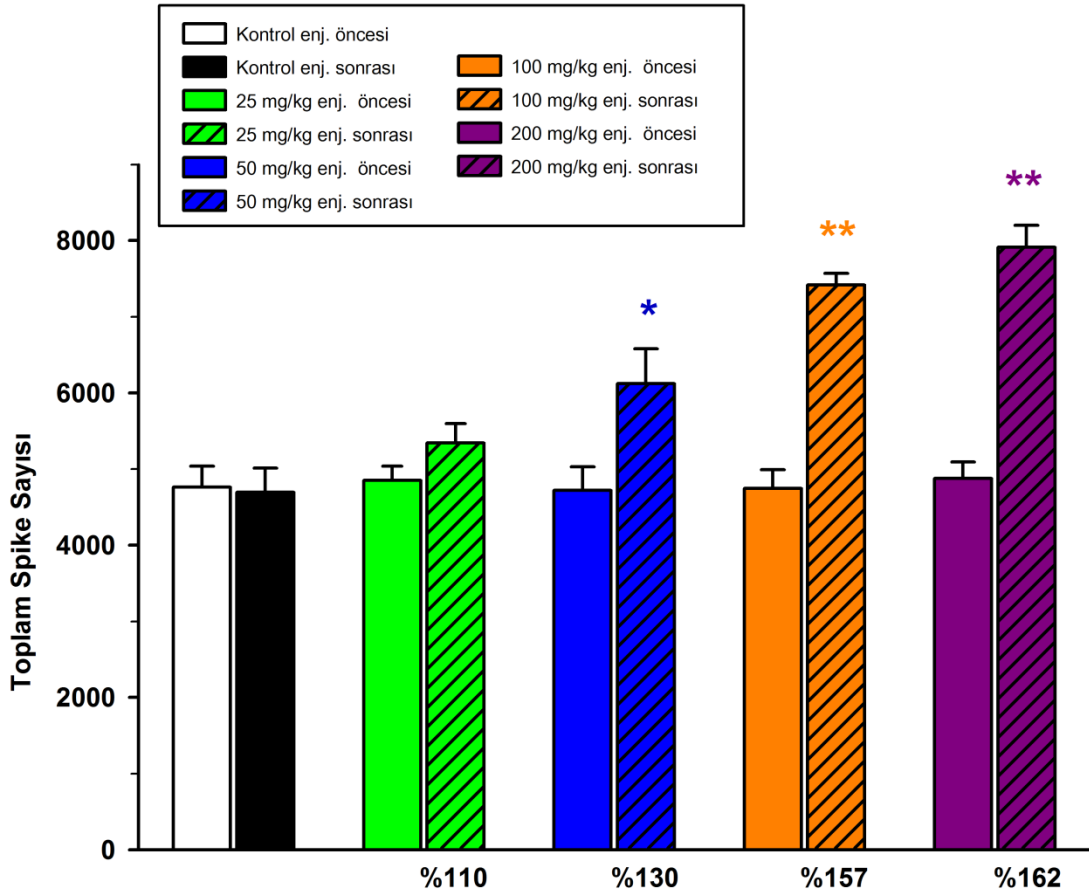
25 mg/kg KoQ10 grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike sayısı 4852 ± 186 iken ilaç sonrası toplam spike sayısı 5339 ± 257 (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %110) olarak bulundu. İlaç sonrası toplam spike sayısı kontrol grubunun ilaç sonrası dönemiyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

50 mg/kg KoQ10 grubunda enjeksiyon öncesinde toplam spike sayısı 4718 ± 313 iken ilaç enjeksiyonu sonrası toplam spike sayısı 6124 ± 454 (ilaç öncesi % 100 kabul edilirse ilaç sonrası % 130) olarak bulundu. İlaç sonrası toplam spike sayısı kontrol

grubunun ilaç sonrası toplam spike sayısı ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

100 mg/kg KoQ10 grubunun ilaç enjeksiyonu öncesi toplam spike sayısı $4746 \pm 246,40$ iken enjeksiyon sonrası toplam spike sayısı $7416 \pm 155,48$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %157) olarak bulundu. İlaç sonrası toplam spike sayısı kontrol grubunun ilaç sonrası dönemiyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

200 mg/ kg KoQ10 grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike sayısı $4877 \pm 218,25$ iken ilaç sonrası toplam spike sayısı $7913 \pm 288,98$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %162) olarak bulundu. İlaç sonrası toplam spike sayısı kontrol grubunun ilaç sonrası toplam spike sayısı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edildi ($p<0.001$) (Şekil 17).



Şekil 17. Koenzim Q10'un (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) toplam spike sayısına etkisi (* $p<0.05$, ** $p<0.001$ kontrol grubunun ilaç sonrasıyla karşılaştırıldığında). Her grubun ilaç öncesi parametresi %100 kabul edildiğinde ilaç enjeksiyon sonrası yüzdelik değişim bar grafikler ile belirtilmiştir.

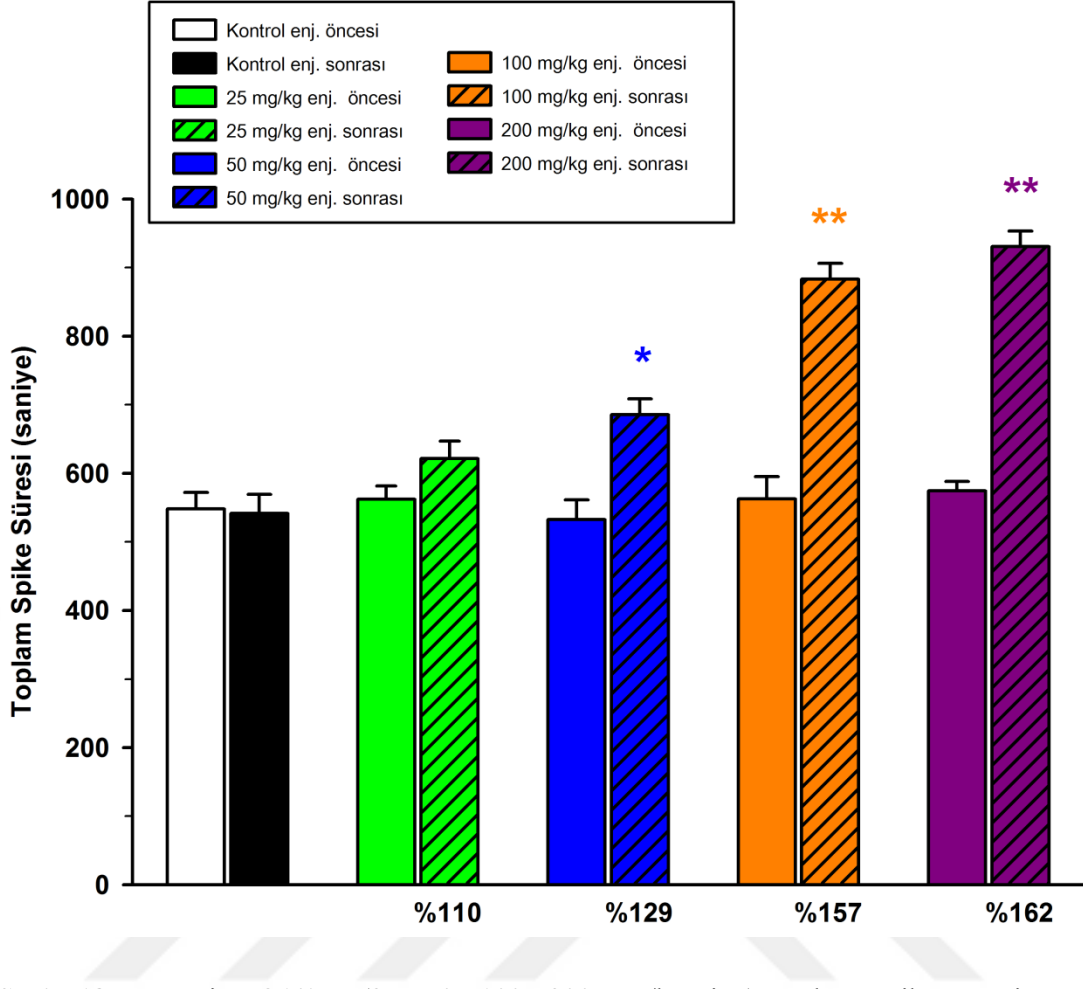
Koenzim Q10'un Toplam Spike Süresine Etkisi

25 mg/kg KoQ10 grubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi $562 \pm 19,17$ sn iken ilaç sonrası toplam spike süresi $621 \pm 25,38$ sn (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %110) olarak bulundu. İlaç sonrası toplam spike süresi kontrol grubunun ilaç sonrası değerleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

50 mg/kg KoQ10 grubunun ilaç enjeksiyonu öncesi toplam spike süresi $532 \pm 28,53$ sn iken ilaç enjeksiyonu sonrası toplam spike süresi $685 \pm 22,96$ sn (ilaç öncesi %129 kabul edilirse ilaç sonrası %162) olarak tespit edildi. İlaç sonrası toplam spike süresi kontrol grubunun ilaç sonrası dönemiyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

100 mg/kg KoQ10 grubunun ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi $562 \pm 32,55$ sn iken ilaç enjeksiyon sonrası toplam spike süresi $883 \pm 23,02$ sn (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %157) olarak bulundu. İlaç sonrası toplam spike süresi kontrol grubunun ilaç sonrası toplam spike süresiyle karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

200 mg/ kg KoQ10 gurubunda ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi $574 \pm 13,58$ sn iken ilaç sonrası toplam spike süresi $930 \pm 22,60$ sn (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %162) olarak bulunmuştur. İlaç sonrası toplam spike süresi kontrol grubunun ilaç sonrası dönemiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulundu ($p<0.001$) (Şekil 18).



Şekil 18. Koenzim Q10'un (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) toplam spike süresine etkisi (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, kontrol grubunun ilaç sonrasıyla karşılaştırıldığında). Her grubun ilaç öncesi parametresi %100 kabul edildiğinde ilaç enjeksiyon sonrasıyla karşılaştırıldığında yüzdelik değişimi bar grafikler ile belirtilmiştir.

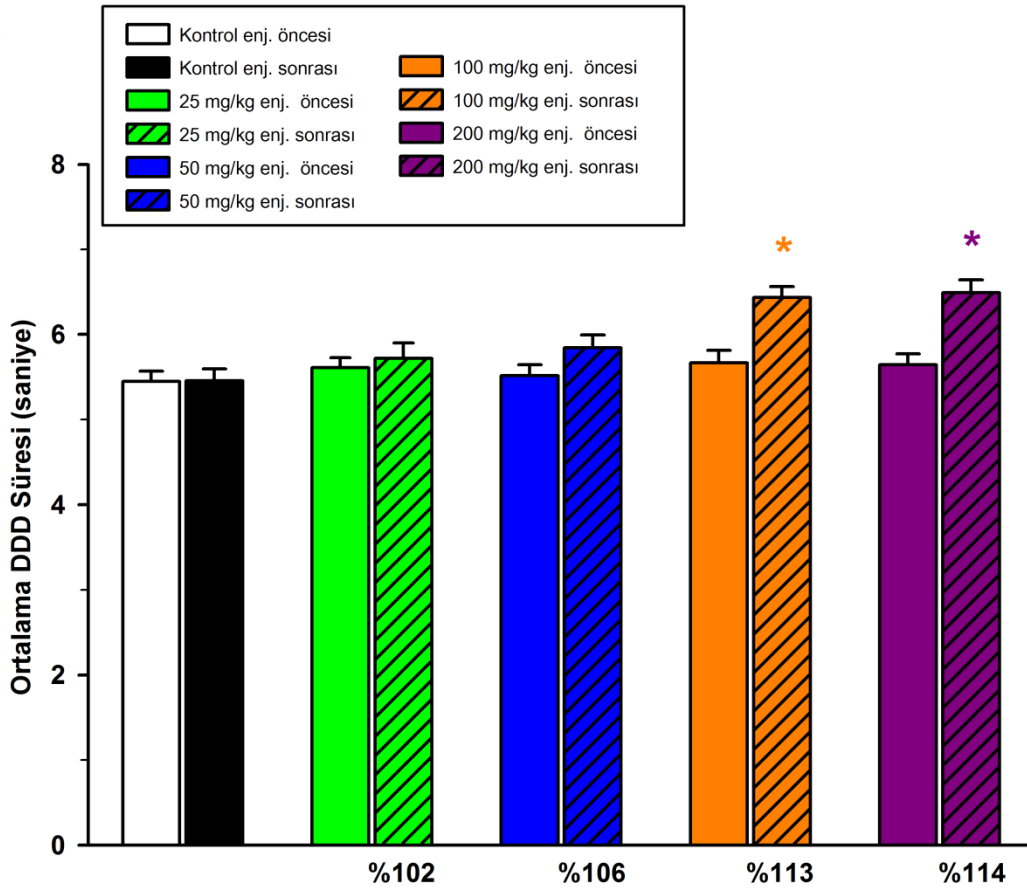
Koenzim Q 10'un (25, 50, 100, 200 mg/kg) Ortalama DDD Süresine Etkisi

25 mg/kg KoQ10 grubunda ilaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $5,61 \pm 0,11$ sn iken ilaç sonrası ortalama DDD süresi $5,72 \pm 0,17$ sn (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %102) olarak bulundu. İlaç sonrası ortalama DDD süresi kontrol grubunun ilaç sonrası ortalama DDD süresiyle karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

50 mg/kg KoQ10 grubunun ilaç enjeksiyon öncesi ortalama DDD süresi $5,51 \pm 0,69$ sn iken ilaç enjeksiyon sonrası ortalama DDD süresi $5,84 \pm 0,15$ sn (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %106) olarak tespit edildi. İlaç sonrası ortalama DDD süresi kontrol grubunun ilaç sonrası dönemiyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

100 mg/kg KoQ10 grubunun ilaç enjeksiyonu öncesi ortalama DDD süresi $5,66 \pm 0,16$ sn iken ilaç enjeksiyon sonrası ortalama DDD süresi $6,43 \pm 0,11$ sn (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %113) olarak bulundu. İlaç sonrası ortalama DDD süresi kontrol grubunun ilaç sonrası dönemiyle karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

200 mg/kg KoQ10 grubunda ilaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $5,64 \pm 0,11$ sn iken ilaç sonrası ortalama DDD süresi $6,4 \pm 0,10$ sn (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %114) olarak bulunmuştur. İlaç sonrası ortalama DDD süresi kontrol grubunun ilaç sonrası ortalama DDD süresiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 19).

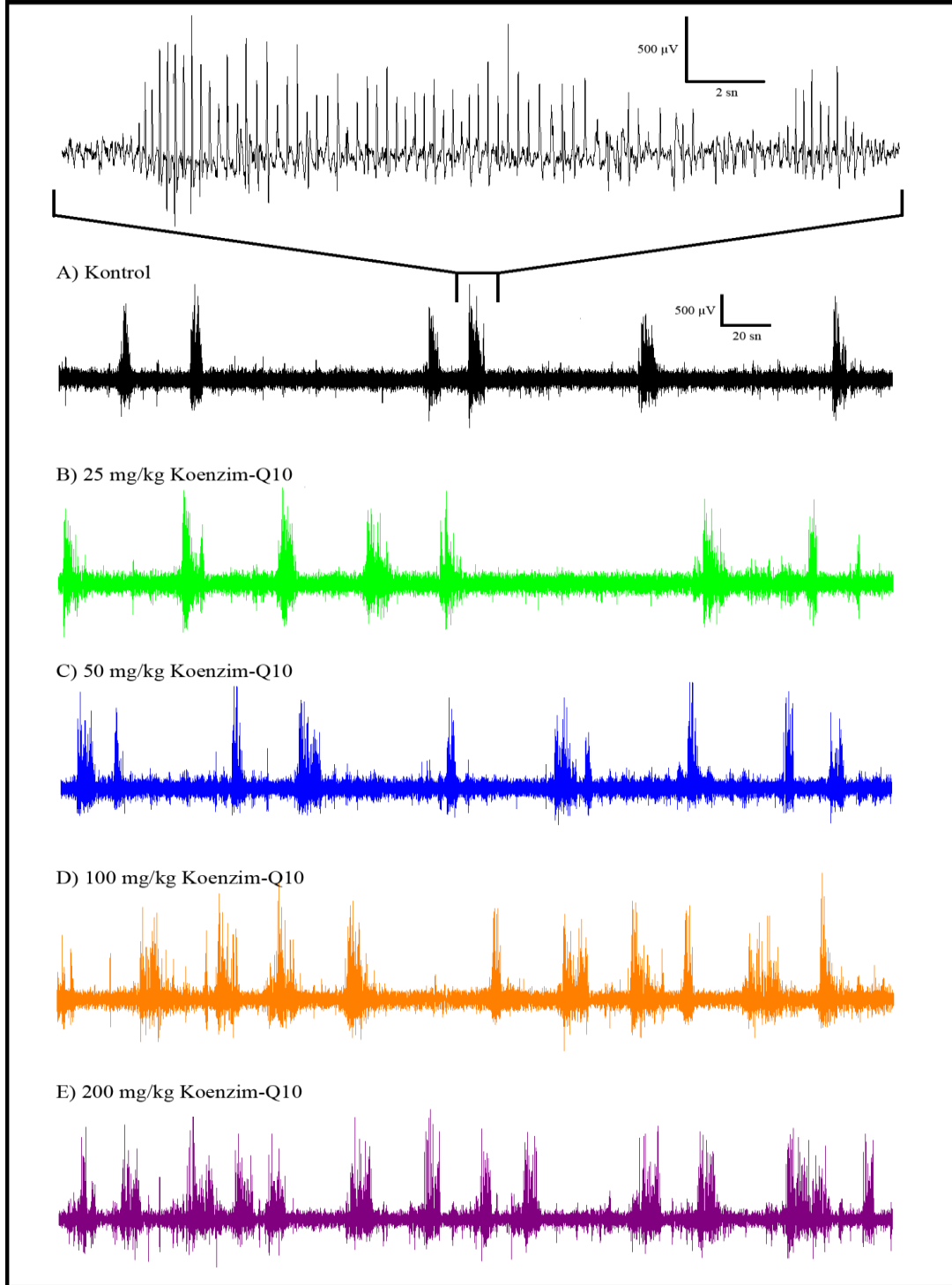


Şekil 19. Koenzim Q10'un (25, 50, 100, 200 mg/kg, i.p.) ortalama DDD süresine etkisi. (* $p<0.05$, kontrol grubunun ilaç sonrasıyla karşılaştırıldığında). Her grubun ilaç öncesi parametresi %100 kabul edildiğinde ilaç enjeksiyon sonrasıyla yüzdelik değişimi bar grafikleri ile belirtilmiştir.

200 mg/kg dozundaki KoQ10'un ilaç sonrası dönemi ile 100 mg/kg KoQ10'un ilaç sonrası dönemi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık tespit

edilmedi. Bundan dolayı deney grupları 200 mg/kg dozunda sonlandırıldı. 200 mg/kg KoQ10 dozu, 100 mg/kg KoQ10 dozuna göre tüm parametreleri daha fazla artırdığından kombine yapılan deneylerde 200 mg/kg etkin doz olarak kullanıldı.

KoenzimQ10'un (25, 50, 100, 200 mg/kg) farklı dozlarının ilaç enjeksiyonu sonrası 90. dakikada ECoG kayıt örneği Şekil 20'de gösterilmiştir.



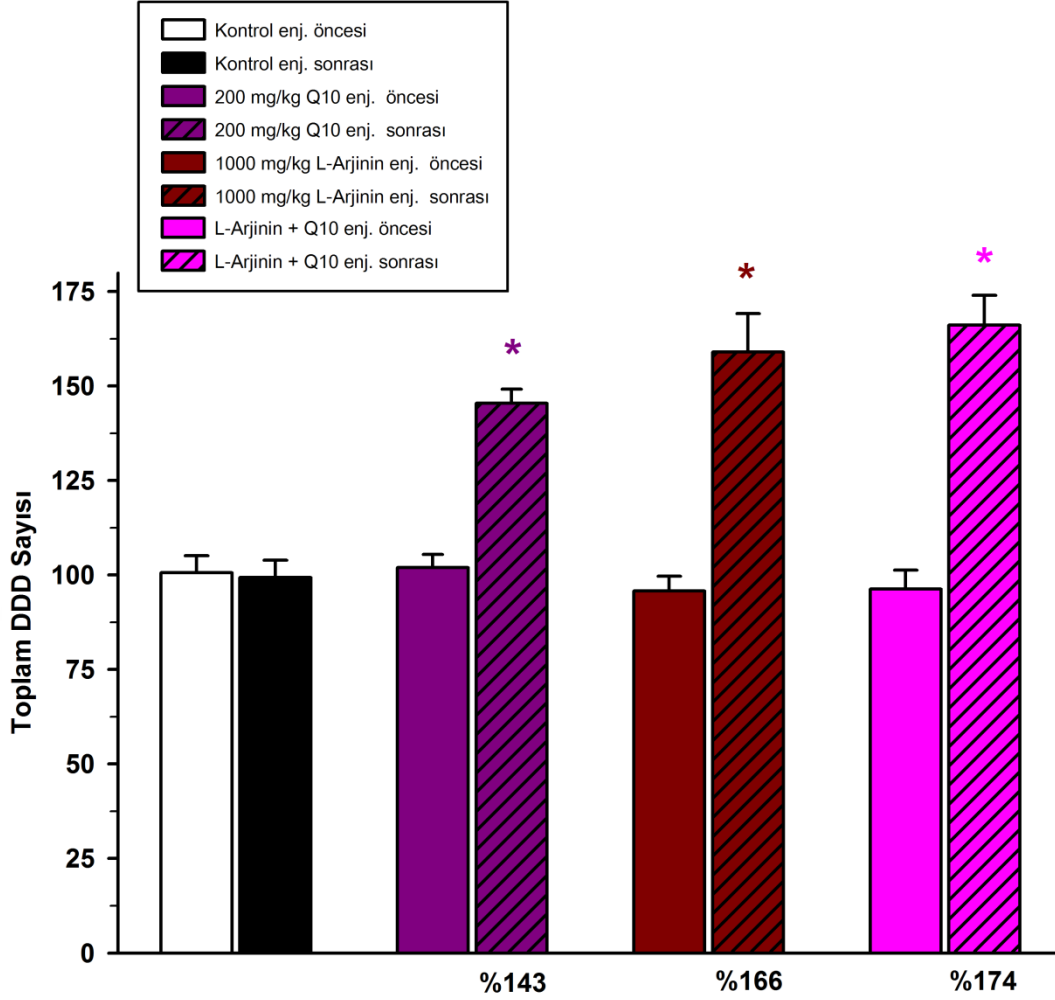
Şekil 20. Kontrol grubu ve koenzim Q10'un farklı dozlarının ilaç enjeksiyonu sonrası 90 dakikada elde edilen ECoG kayıt örnekleri.

4.3. L-Arjinin ve KoQ10 ile L-Arjininin Birlikte Verilmesinin Epileptiform Aktiviteye Etkileri

Bazal kayıtlar alındıktan sonra NO donörü olan L-Arjinin (1 g/kg) verilerek epileptik etkileri belirlendi. Daha sonra koenzim Q10 etkin dozda (200 mg/kg i.p.) ve L-Arjinin 1 g/kg dozda birlikte uygulanarak epileptik aktivitedeki değişimler tespit edildi. İlaç uygulamalarından sonra 180 dakika boyunca elde edilen toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı, toplam spike süresi ve ortalama DDD süresi, kontrol grubunun ilaç sonrası dönemiyle karşılaştırılarak istatistiksel analize tabi tutuldu.

L-Arjinin DDD Parametreleri Üzerine Etkisi

L-Arjinin (1 g/kg, i.p.) verilen grupta ilaç öncesi toplam DDD sayısı $95,8 \pm 3,9$ iken ilaç sonrası toplam DDD sayısı $159,0 \pm 12,2$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %166) olarak bulundu. İlaç sonrası toplam DDD sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$) (Şekil 21). İlaç öncesi toplam spike sayısı $4599 \pm 258,15$ iken ilaç sonrası toplam spike sayısı 8449 ± 1297 (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %182) olarak tespit edildi. İlaç sonrası toplam spike sayısı kontrol grubunun ilaç sonrası toplam spike sayısı ile karşılaştırıldığında ortalamalar arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.001$) (Şekil 22). L-Arjinin ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike süresi 530 ± 23 sn iken ilaç sonrası toplam spike süresi 964 ± 98 sn (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %191) olarak tespit edildi. İlaç sonrası toplam spike süresi kontrol grubunun ilaç sonrası dönemiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 23). İlaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $5,53 \pm 0,14$ sn iken ilaç sonrası ortalama DDD süresi $6,02 \pm 0,22$ sn (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası % 115) olarak bulundu. İlaç sonrası ortalama DDD süresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Şekil 24).



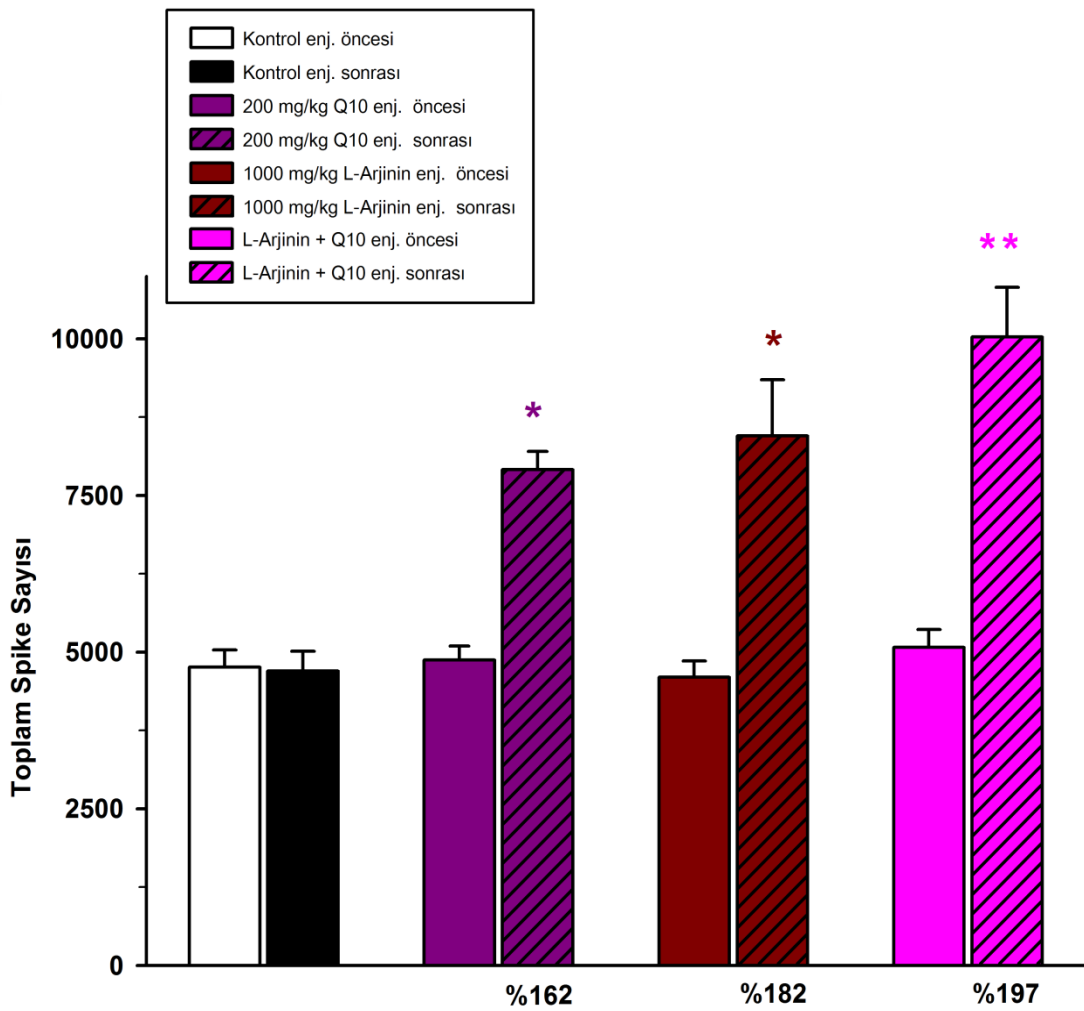
Şekil 21. Kontrol grubu, KoQ10 (200 mg/kg, i.p), L-Arjinin (1g/kg, i.p) ve L-Arjinin + KoQ10'un toplam DDD üzerine etkileri (*p<0.001, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında).

Koenzim Q10 ile L-Arjininin Birlikte Verilmesinin DDD Parametrelerine Etkisi

Koenzim Q10 (200 mg/kg) ile L-Arjininin (1 g/kg) birlikte verildiği grupta ilaç enjekte etmeden önceki toplam DDD sayısı $166,16 \pm 5,79$ iken ilaç sonrası toplam DDD sayısı $173,27 \pm 3,72$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %174) olarak hesaplandı. İlaç sonrası toplam DDD sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Koenzim Q10 ile L-Arjinin kombine grubunun ilaç sonrası toplam DDD sayısı sırasıyla L-Arjinin ve Koenzim Q10 gruplarının ilaç sonrası toplam DDD sayılarıyla karşılaştırıldığında her iki grup için sonuçlarda istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Şekil 21).

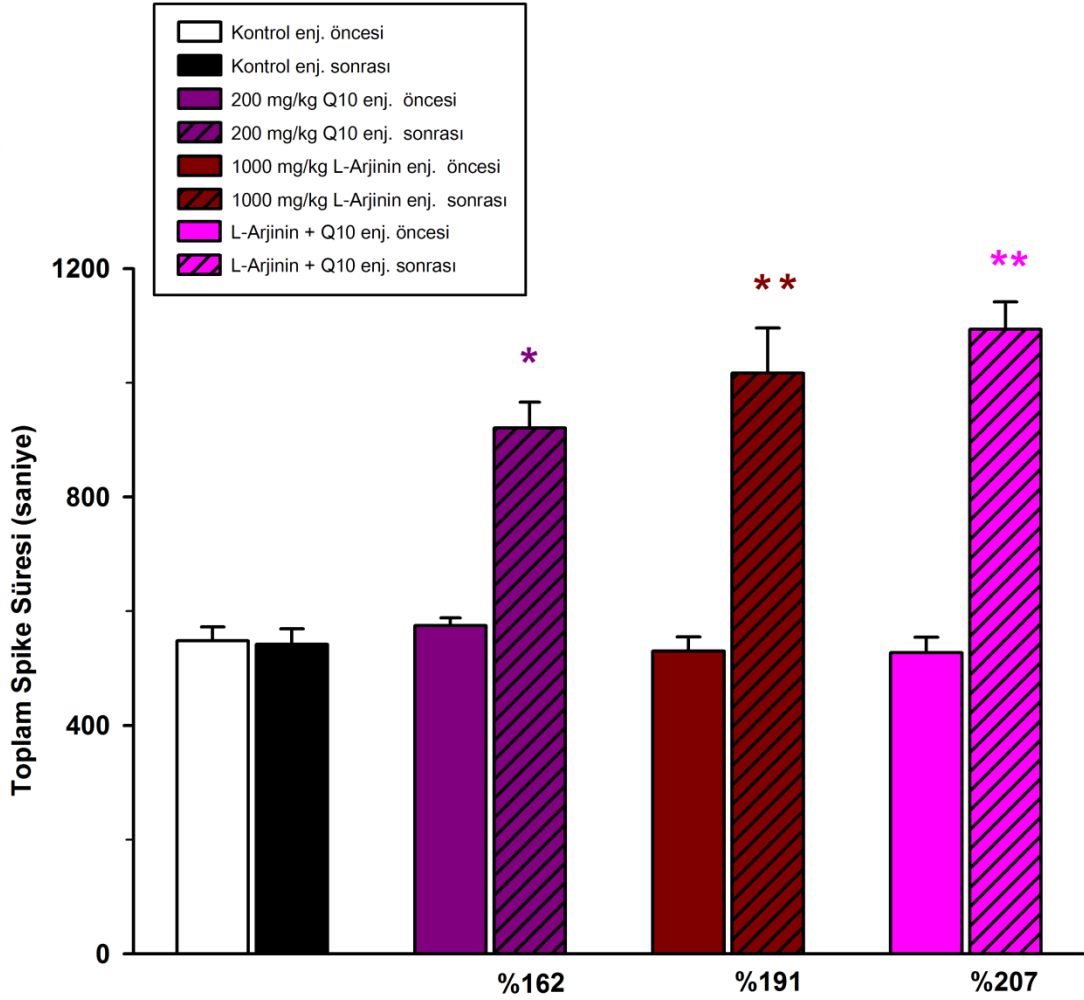
Koenzim Q10 ile L-Arjinin kombine grubunun toplam spike sayısı üzerine etkisine bakıldığında ilaç enjekte etmeden önceki toplam spike sayısı $10028 \pm 792,97$ iken ilaç sonrası toplam spike sayısı $196 \pm 10,08$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %197) olarak bulunmuştur. İlaç sonrası toplam spike sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Kombine grubun ilaç sonrası toplam spike sayısı sırasıyla L-Arjinin ve koenzim Q10 gruplarının ilaç sonrası toplam spike sayılarıyla karşılaştırıldığında her iki grupta da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 22).



Şekil 22. Kontrol grubu, L-Arjinin, KoQ10 ve L-Arjinin + KoQ10'un toplam spike sayısı üzerine etkileri (* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında).

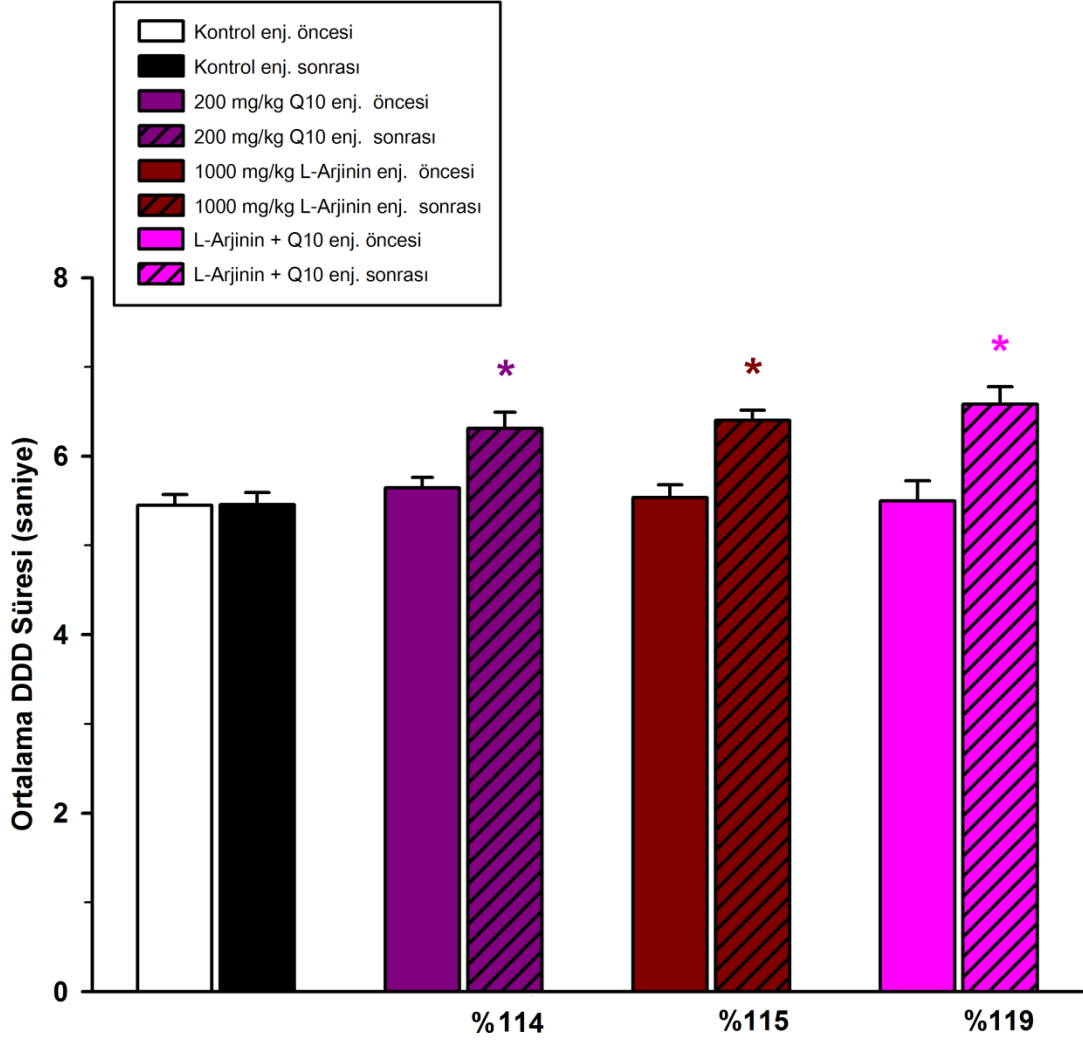
İlaç enjeksiyonu öncesi koenzim Q10 ile L-Arjinin kombine grubunun toplam spike süresi $527 \pm 26,82$ sn iken ilaç sonrası toplam spike süresi $1042 \pm 68,15$ sn (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası % 207) olarak bulundu. İlaç sonrası toplam spike süresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Kombine grubun ilaç sonrası toplam spike süresi, sırasıyla L-Arjinin ve koenzim Q10 gruplarının ilaç sonrası toplam spike süreleriyle karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil 23).



Şekil 23. Kontrol grubu, L-Arjinin, KoQ10 ve L-Arjinin + KoQ10 grubunun toplam spike süresi üzerine etkileri * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında).

Kombine grupta ilaç enjekte etmeden önceki ortalama DDD süresi $5,47 \pm 5,39$ iken ilaç sonrası ortalama DDD süresi $6,27 \pm 0,35$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %119) olarak bulunmuştur. İlaç sonrası ortalama DDD süresine kontrol grubu

ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Kombine grubun ilaç sonrası ortalama DDD süresi sırasıyla L-Arjinin ve KoQ10 gruplarının ilaç sonrası ortalama DDD süreleriyle karşılaştırıldığında iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Şekil 24).



Şekil 24. Kontrol grubu, L-Arjinin, KoQ10 ve L-Arjinin+KoQ10 gruplarının ortalama DDD süresine etkileri (* $P < 0.001$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında).

4.4. 7-NI ve KoQ10 ile 7-NI'ün Birlikte Verilmesinin Epileptiform Aktiviteye Etkileri

Bazal kayıt sonrası bir NO antagonisti olan 7-NI (50 mg/kg, i.p.) sıçanlara enjekte edilerek epileptik aktiviteye etkileri değerlendirildi. Daha sonra KoQ10 (200 mg/kg) ile 7-NI (50 mg/kg) birlikte uygulanarak ECoG kayıtları elde edildi. İlaç uygulamalarından sonra 180 dakika boyunca elde edilen toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı, toplam

spike süresi ve ortalama DDD süresi, kontrol grubunun soya yağı uygulaması sonrası ile istatistiksel olarak karşılaştırılarak analiz edildi.

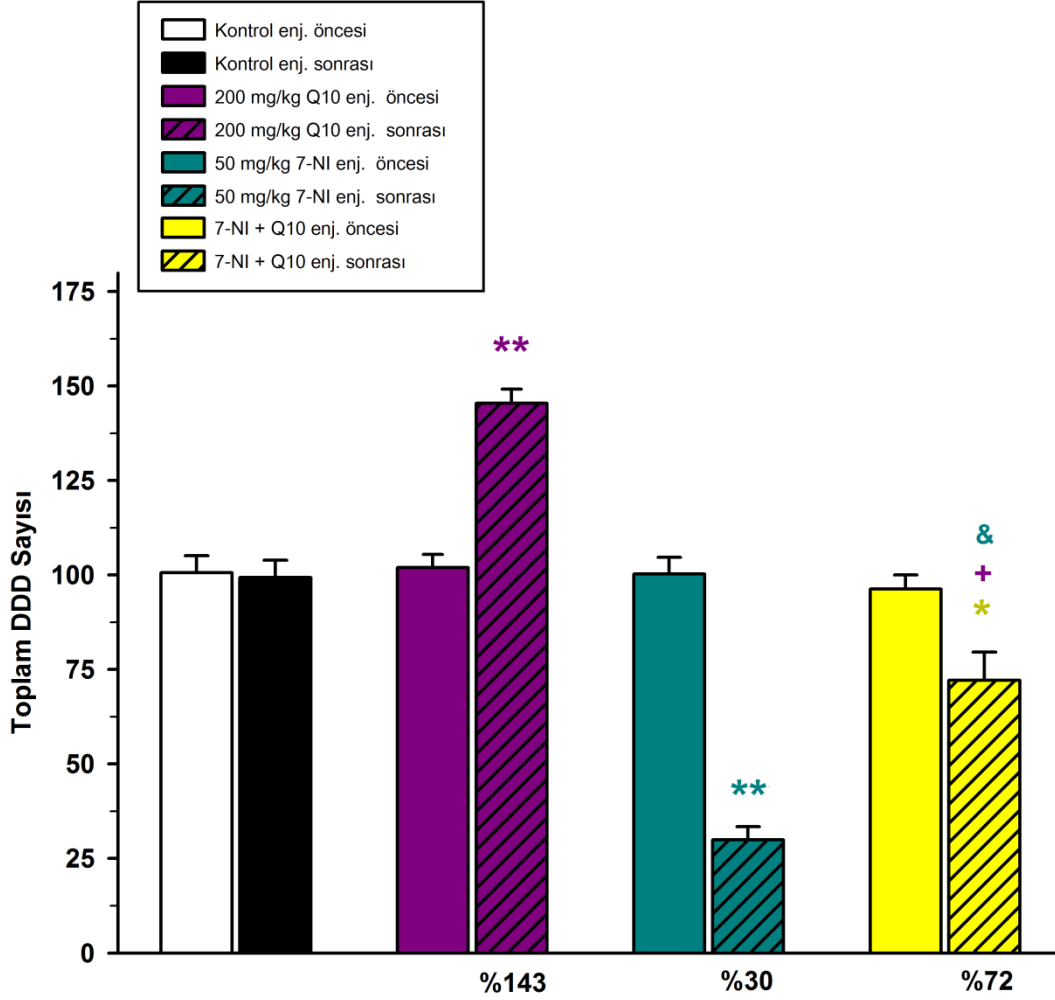
7-NI'ün DDD Parametreleri Üzerine Etkisi

7-NI grubun bazal ölçümünde toplam DDD sayısı $100,33 \pm 4,37$ iken ilaç enjeksiyonu sonrası toplam DDD sayısı $30 \pm 3,43$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %30) olarak bulunmuştur. Toplam DDD süresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$) (Şekil 25). 7-NI grubunun ilaç öncesi toplam spike sayısı $4717 \pm 215,48$ iken ilaç enjeksiyonu sonrası toplam spike sayısı $1218 \pm 132,63$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası % 26) olarak bulunmuştur. İlaç sonrası toplam spike sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$) (Şekil 26). Benzer şekilde, 7-NI grubunun ilaç öncesi toplam spike süresi $559 \pm 35,02$ iken ilaç enjeksiyonu sonrası toplam spike süresi $145 \pm 20,26$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası % 26) olduğu tespit edilmiştir. İlaç sonrası toplam spike süresine kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Şekil 27). 7-NI grubunun ilaç öncesi ortalama DDD süresi $5,57 \pm 0,79$ iken ilaç enjeksiyonu sonrası ortalama DDD süresi $4,82 \pm 0,17$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası % 86) olarak ölçülmüştür. İlaç sonrası ortalama DDD süresi kontrol grubu ile karşılaştırılacak olursa sonuç anlamlıydı ($p < 0.05$) (Şekil 28).

Koenzim Q10 ile 7-NI'ün Birlikte Verilmesinin DDD Parametrelerine Etkisi

Koenzim Q10 ile 7-NI'ün birlikte verilen grubun ilaç enjeksiyon öncesi toplam DDD sayısı $93,33 \pm 1,74$ iken ilaçların enjeksiyonu sonrası toplam DDD sayısı $72,16 \pm 7,39$ olarak bulundu. İlaç sonrası toplam DDD sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.01$). Benzer şekilde, kombine ilaç grubunun ilaç sonrası toplam DDD sayısı, 7-NI grubun toplam DDD sayısı ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$).

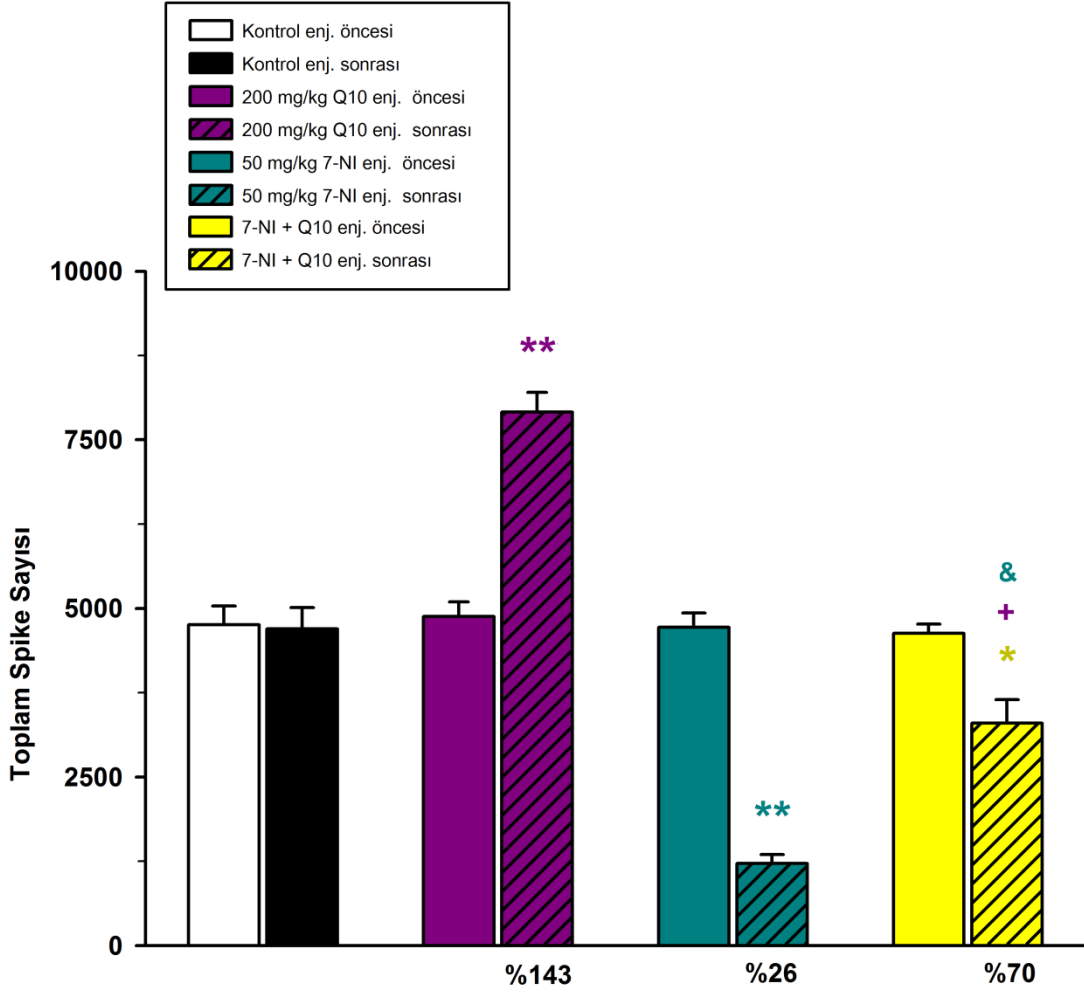
Ayrıca, kombine grubun ilaç sonrası toplam DDD sayısı koenzim Q10 grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 25).



Şekil 25. Kontrol grubu, KoQ10 (200 mg/kg, i.p), 7-NI ve 7-NI + KoQ10'un toplam DDD sayısına etkisi (* $p < 0.01$ ve ** $p < 0.001$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, KoQ10 grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0.001$, 7-NI grubunun ile karşılaştırıldığında).

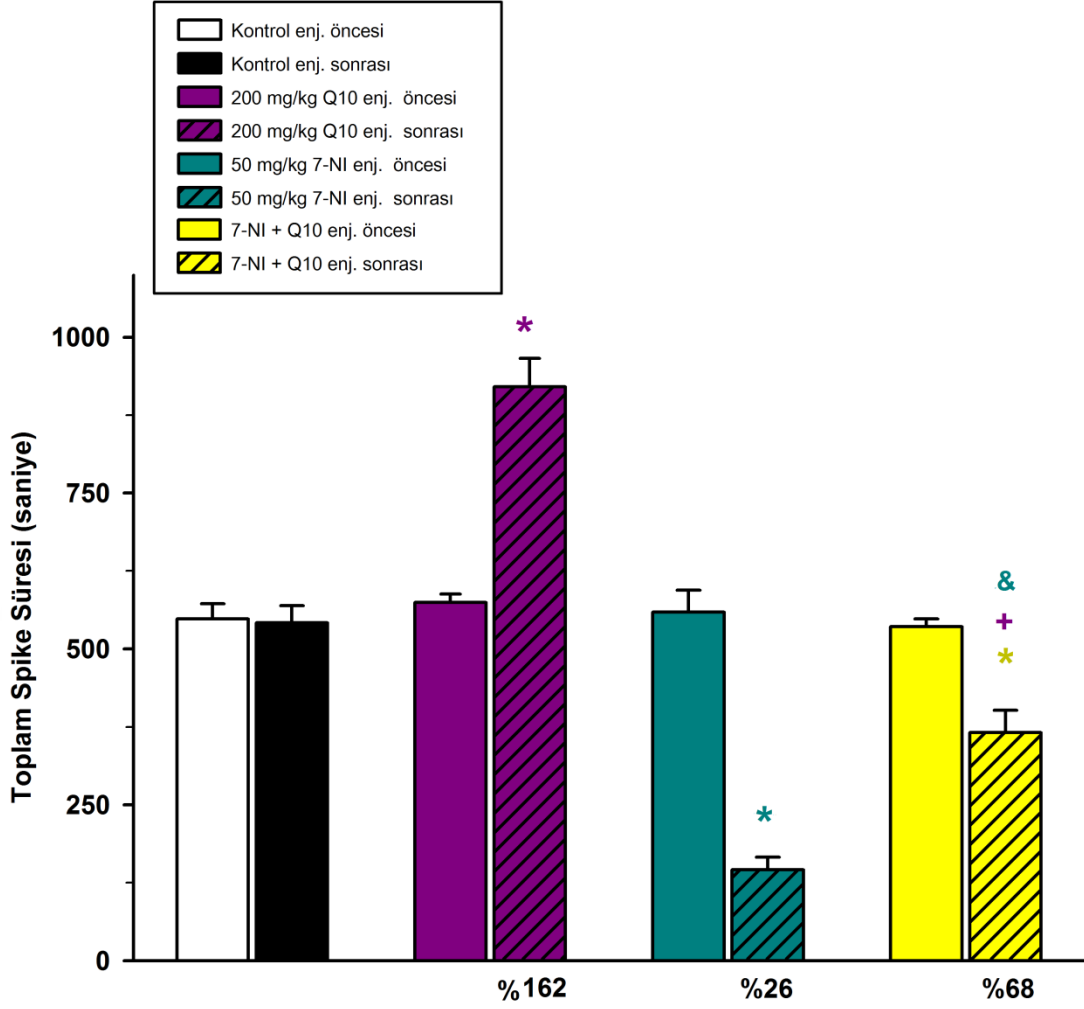
Kombine ilaç grubunun ilaç öncesi toplam spike sayısı $4630 \pm 136,97$ iken ilaç enjeksiyonu sonrası toplam spike sayısı $3299 \pm 346,8$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası % 70) olarak bulunmuştur. İlaç sonrası toplam spike sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Kombine grubun ilaç sonrası toplam spike sayısı 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Benzer şekilde, kombine grubun ilaç sonrası toplam spike sayısı koenzim Q10 grubu ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$) (Şekil 26).



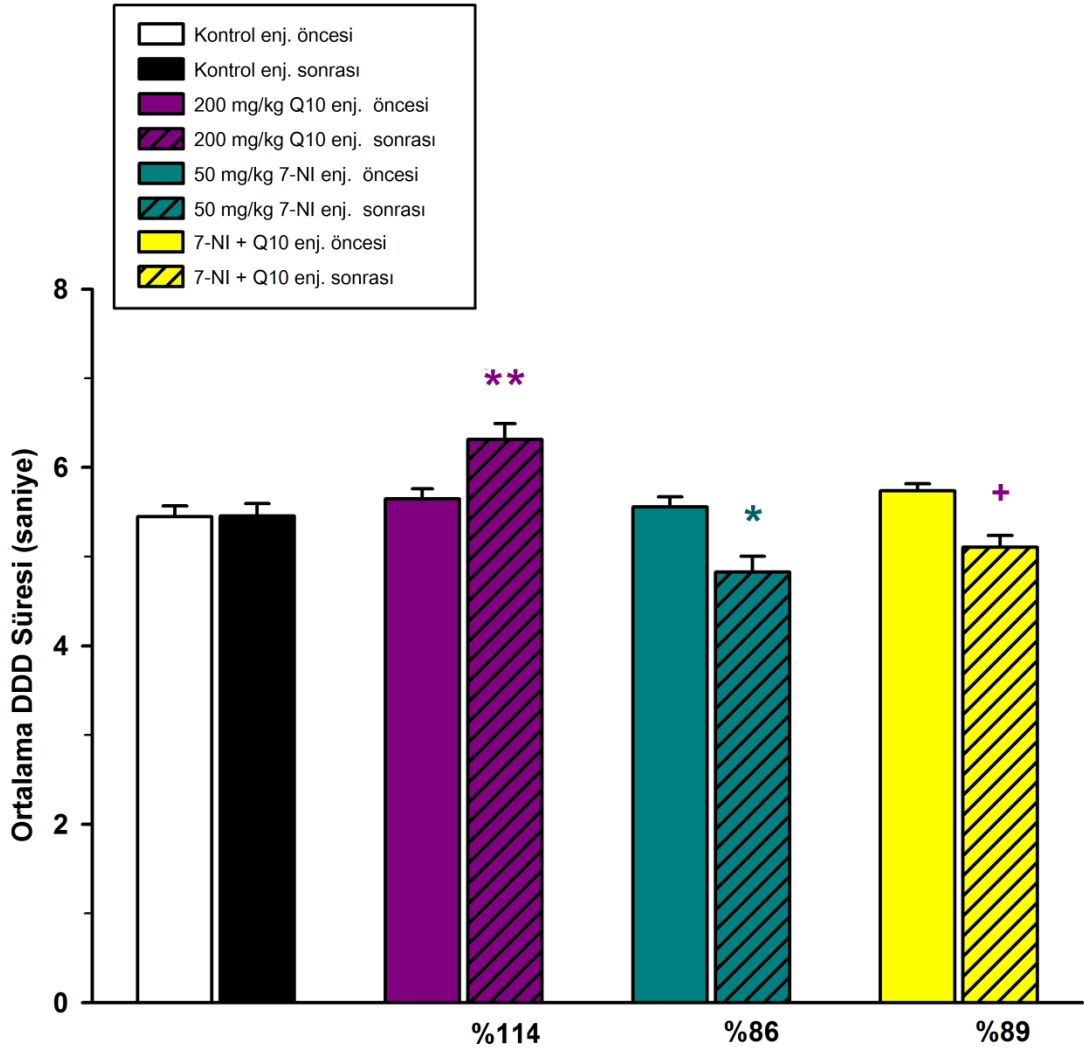
Şekil 26. Kontrol grubu, KoQ10, 7-NI ve 7-NI+ KoQ10'un toplam spike sayısına etkileri (* $p<0.05$, ** $p<0.001$, kontrol grubunun ilaç sonrasıyla karşılaştırıldığında; + $p<0.001$, KoQ10 grubu ile karşılaştırıldığında; & $p<0.001$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında).

Kombine ilaç grubunun bazal toplam spike süresi $535 \pm 12,90$ iken ilaç enjeksiyonu sonrası toplam spike süresi $372 \pm 31,53$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası %68) olarak bulunmuştur. İlaç sonrası toplam spike süresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Kombine ilaç grubunun ilaç sonrası toplam spike süresi, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Benzer şekilde, kombine ilaç grubunun ilaç sonrası toplam spike süresi koenzim Q10 grubu ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Şekil 27).



Şekil 27. Kontrol grubu, KoQ10, 7-NI ve 7-NI+ KoQ10'un toplam spike süresine etkileri (* $p < 0.001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; + $p < 0,001$, KoQ10 grubu ile karşılaştırıldığında; & $p < 0.001$, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında).

Kombine ilaç grubunun ilaç öncesi ortalama DDD süresi $5,73 \pm 7,39$ iken ilaç enjeksiyonu sonrası ortalama DDD süresi $5,26 \pm 0,27$ (ilaç öncesi %100 kabul edilirse ilaç sonrası % 89) olarak hesaplandı. İlaç sonrası ortalama DDD süresine kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Kombine ilaç grubunun ilaç sonrası ortalama DDD süresi, 7-NI grubu ile karşılaştırıldığında ise fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kombine ilaç grubunun ilaç sonrası ortalama DDD süresi koenzimQ10 grubu ile karşılaştırıldığında ise farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$) (Şekil 28).



Şekil 28. Kontrol grubu, 7-NI, KoQ10 ve 7-NI+ KoQ10'un ortalama DDD süresine etkileri (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; + $p < 0,05$, KoQ10 grubu ile karşılaştırıldığında).

5. TARTIŞMA

Epilepsi tedavisinde geleneksel ve güncel ilaçlar kullanılmasına rağmen bu ilaçların bazı durumlarda nöbet kontrolünü sağlamada yetersiz kaldığı bildirilmektedir. Ayrıca antiepileptik ilaçları kronik olarak kullanan hastaların büyük kısmında kognitif hasar ve oksidatif strese yatkınlık gözlemlenmiştir [180]. Güncel çalışmalarda ise birçok antioksidan bileşiğin nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, epilepsi tedavisinde antioksidan maddelerin kullanılmasının mümkün olabileceği düşünülmüştür [181]. Güncel antioksidanlar biri olan koenzim Q10 (KoQ10)'un birçok hastalığın tedavisinde etkili olabildiği tespit edilmiştir [182]. Mitokondriyal biyoenerjide anahtar rolü olan KoQ10 Alzheimer, Parkinson ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif özelliğe sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise KoQ10'un hücre fraksiyonlarında ve plazmada varlığı tespit edilmiştir [183]. KoQ10 vücutta endojen olarak sentezlenir ve diyetle günde 3-5 mg kadar alınır. Diyetle alınan KoQ10, hücre biyoenerjisi dikkat çekici bir şekilde destekler ve serbest radikallerden kaynaklanan zararlı etkilere karşı koruyucu özellik gösterir [184].

KoQ10 birçok farklı hastalıkta olduğu gibi epilepside de önemli etkilere sahiptir. KoQ10'nun epilepsi üzerine etkileri uygulama dozu ve şekline göre bazı önemli farklılıklar göstermektedir. Pilocarpinle oluşturulan temporal lobe epilepsi modelinde pilokarpin enjeksiyonundan önce 2 hafta boyunca uygulanan KoQ10 (10 mg/kg, i.p) prokonvülsan davranış latansını ve bununla birlikte tonik ve klonik nöbet latansını artırmıştır [20]. Tedavi edilmeyen epileptik grupla karşılaştırıldığında ise nöbet süresi ve ortalama Racine skalası azalmıştır. Ayrıca KoQ10 antikonvülsan etki gösteren fenitoinle birlikte uygulandığında fenitoinin antiepileptik etkisini güçlendirmiştir. Nöbetlerin akut fazında uygulanan KoQ10, epileptik sıçanın beyin homojenatlarında lipid peroksidasyonunu azaltmış antioksidan parametreleri ise artırmıştır. KoQ10, oksidatif stres belirteçleri açısından fenitoinin etkisini anlamlı oranda artırmıştır [20].

PTZ ile oluşturulan jeneralize epilepsiye KoQ10'un etkisinin araştırıldığı bir çalışmada KoQ10, PTZ'den 30 dakika önce akut olarak gavajla (50, 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarında) uygulandığında klonik ve miyoklonik nöbetlerin latans süresine önemli bir etki göstermemiştir. Ayrıca tonik nöbetlere karşıda koruyucu etkinliği de saptanamamıştır [21]. 7 gün boyunca gavajla uygulanan KoQ10'un 100 mg ve daha

yüksek dozları antikonvülsan etki göstermiştir. Bu uygulama sonucu miyoklonik jerkin başlama süresinin arttığı ve jeneralize nöbetlerin azaldığı rapor edilmiştir. İntravenöz PTZ uygulaması yapılarak oluşturulan epilepsi modelinde ise akut olarak 6.25, 12.5, 25 ve 50 mg/kg dozlarında gavajla verilen KoQ10, klonik nöbet eşiğini değiştirmemiştir. KoQ10 yedi gün boyunca subkronik olarak uygulandığında ise 25 ve 50 mg/kg dozları antikonvülsan etki göstermiştir [21].

Sattarinezhad ve ark.'nın (2014) elektroşokla oluşturdukları nöbet modelinde ise gavajla akut uygulanan KoQ10 (50 ve 100 mg/kg, i.p.) tonik nöbetlere karşı koruyucu etki göstermezken, 7 gün boyunca gavajla subkronik 50 ve 100 mg/kg dozunda uygulanan KoQ10 tonik nöbetlere karşı sırasıyla % 44.4 ve % 70.6 oranında koruyucu bir etkinlik göstermiştir [21]. Subkonvülsif doz (40 mg/kg, i.p.) PTZ ile jeneralize epilepsi oluşturulan başka bir çalışmada, 29 gün boyunca uygulanan KoQ10 (10, 20 ve 40 mg/kg, i.p.) tedavisinin tutuşma skalasını azalttığı ve tutuşma şiddetini hafiflettiği ifade edilmiştir [22]. Ayrıca KoQ10, 10 ve 20 mg/kg dozları minosiklinle birlikte uygulandığında, minosiklinin antiepileptik özelliğini artırmıştır. Bunun yanında, subkonvülsif PTZ uygulandığında ortaya çıkan mitokondrial enzim kompleks (I, II ve IV) aktivitelerindeki bozulma, farklı dozlarda (10, 20 ve 40 mg/kg.) KoQ10 verilmesi ile düzelmiştir. Ayrıca, maksimal etki KoQ10'un 40 mg/kg dozda verilmesi ile elde edilmiştir [22].

KoQ10'un farklı epileptik nöbetlere etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, absans epilepsi üzerine etkisini gösteren herhangi bir araştırmaya rastlanılamamıştır. Bu tez çalışmasında KoQ10'u akut olarak 25, 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda (i.p. olarak) uygulayarak WAG/Rij ırkı sıçanlardaki epileptiform aktiviteye etkilerini inceledik. Çalışmaya 25 ve 50 mg/kg dozlarında başlandı ve KoQ10'un maksimal prokonvülsif etkinliği 50 mg/kg üstü dozlarda elde edildi. KoQ10'un 50, 100 ve 200 mg/kg dozları spontan nöbet geçiren absans epilepsili sıçanlarda toplam DDD sayısı, spike sayısı ve spike süresi ile ortalama spike süresini anlamlı oranda artırmıştır. Elde edilen bulgular, KoQ10'un prokonvülsan etki göstererek nöbetlerin ağırlaşmasına neden olduğunu göstermiştir. Nitrik oksit yolağına etki ettiği bilinen KoQ10'un prokonvülsan etkisini muhtemelen yine bu yolak üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

Nitrik oksit merkezi sinir sisteminde önemli fizyolojik süreçler içerisinde yer almakta ve öğrenme, hafıza, uzun süreli bellek ve epilepsi gibi nörolojik hastalıklarda büyük önem taşımaktadır [185]. NOS'ın üç formundan bir olan nNOS serebral korteks, hipokampus, korpus, striatum, serebellumda ve otonom sinir sistemindeki bazı gangliyonlarda görülmektedir [186]. Nitrik oksit ve epilepsi üzerine yapılan farklı çalışmaların sonuçları nitrik oksitin antikonvülsan veya prokonvülsan etkisinin olabileceğini göstermiştir. NO öncülü L-Arjinin farklı epilepsi modellerinde antikonvülsan ya da konvülsan etki göstermektedir [137, 139]. L-Arjininin antikonvülsan etkilerini gösteren çalışmalardan birinde farelerin lateral ventrikülüne uygulanan NMDA ile oluşan epileptiform aktivitenin NO'nin baskılanmasıyla arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, NMDA ile birlikte L-Arjinin veya cGMP verilmesi epileptiform aktivitenin azalmasına neden olmaktadır [137]. NO için benzer bir antikonvülsan etki de pikrotoksinle indüklenen deneysel epilepside gözlenmiştir. Pikrotoksinle 5, 30 ve 60 dakika önce 1000 mg/kg (i.p.) dozda uygulanan L-Arjinin nöbetleri baskılamak için 500 mg/kg doz L-Arjininde bu etki gözlemlenmemiştir [187]. Benzer şekilde, 1000 mg/kg dozda L-Arjinin uygulandığında beyindeki NO ve GABA konsantrasyonları artarken 500 mg/kg L-Arjininde bu artış saptanmamıştır. L-Arjininin 1000 mg/kg dozu ile yüksek doz (2000 mg/kg) ile karşılaştırıldığında 1000 mg/kg dozunun antikonvülsan etkisinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [187]. Arslan ve ark. nın (2008) yaptığı çalışmada ise penisilinle indüklenerek oluşturulan nöbetlerde L-Arjinin (1000 mg/kg, i.p.) spike frekansı azaltmış ve leptinle birlikte uygulandığında ise leptininin prokonvülsan etkisini baskılamıştır [188]. Farklı bir çalışmada ise NO substratı olan L-Arjinin (1000 mg/kg dozda) fenobarbital ve diazepamın antikonvülsif etkinliğini artırmıştır [189].

L-Arjininin, literatürde antikonvülsan etkilerini gösteren çalışmaların yanında prokonvülsan etkileri olduğunu ortaya çıkaran çalışmalar da bulunmaktadır. Sıçanların lateral ventriküllerine L-Arjininin enjeksiyonu ECoG kayıtlarında yüksek voltajlı ve eş zamanlı dalgalar oluşturmuştur [139]. NMDA'nın subkonvulsif dozundan (0.5 µg, i.c.v.) önce uygulanan L-Arjinin ECoG'da epileptiform aktiviteye neden olmaktadır. L-Arjininle birlikte uygulanan NOS inhibitörü ise bu epileptiform aktiviteyi baskılamaktadır [139]. Mikroenjeksiyon ile prepiriform kortekse NMDA veya kainik asit verilmesiyle oluşan epileptiform aktiviteyi L-Arjinin artırırken, L-Arjininle birlikte

non-spesifik NOS inhibitörü olan L-Name'in uygulanması bu aktiviteyi azaltmıştır [140].

Bizim yaptığımız çalışmada etkin doz olarak belirlediğimiz 1000 mg/kg L-Arjinin dozu absans epilepsili sıçanlarda toplam DDD sayısı, spike sayısı ve spike süresi ile ortalama spike süresini artırmıştır. Benzer şekilde, Benek ve ark.'nın (2013) WAG/Rij sıçanlarda yaptıkları çalışmada L-Arjinin (150 mg/kg, i.p.) verilmesi ile toplam DDD sayısını, DDD süresi ve ortalama süresini artırdığı gösterilmiştir [190]. Absans epilepsili sıçanlarda Przewlocka ve ark.'nın (1996) yaptıkları çalışmada ise NO düzeyinde artışın nöbet sayısının artmasına neden olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan NO donörleri SNAP ve SIN-1'in (5µg, i.s.v) uygulanması DDD sayısını artırmıştır [191]. Bu araştırmalar gösteriyor ki beyne direk uygulanan NO donörleri beyinde NO miktarını yükselterek nöbetlerin ağırlaşmasına neden olmaktadır. Yaptığımız çalışmada, periferden (i.p.) uyguladığımız L-Arjinin kan beyin bariyerini geçerek muhtemelen beyindeki NO miktarının artmasına neden olmaktadır. L-Arjinin prokonvülsan etkisini de NO üretimindeki artışına bağlı olarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Çalışma sonuçları, absans epilepsi ve NO çalışmalarıyla paralellik göstermektedir.

Seçici nNOS inhibitörü olan 7-NI uygulandığı doza ve seçilen epilepsi modeline göre farklı etkiler oluşturur. PTZ ile epilepsi oluşturulan farelerde D-penisilaminin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, uygulanan 7-NI (30 mg/kg, i.p.) penisilaminin antikonvülsan etkisini tersine çevirmiştir [192]. Benzer olarak, Abadi ve ark. (2006) PTZ deney modelinde 7-NI (50 mg/kg, i.p.) uygulamasından sonra antikonvülsan etki gösteren melatoninin etkisinin baskılandığını göstermiştir [193]. 7-NI prokonvülsan etkisini gösteren farklı bir çalışmada ise 7-NI kainik asitle indüklenen nöbetlerin şiddetini artırmış, nöbete başlama süresini azaltmıştır [194]. 7-NI'ün prokonvülsan etkisi yanında antikonvülsan etkisini kanıtlayan çalışmalar da yer almaktadır. Mülsh ve ark. (1994) kainik asit modelinde, Van Leeuwen (1995) ise pilokarpin modelinde 7-NI'ün epileptik aktiviteyi azalttığını göstermişlerdir [195, 196]. Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 7-NI'ün 25 ve 50 mg/kg dozlarının etkilerini incelenmiştir. Bu çalışmada, 7-NI'ün pikrotoksin ile indüklenmiş konvulsiyonları inhibe ettiği gözlenmiştir [197]. Bosnak ve ark.'nın (2007) yaptığı çalışmada 7-NI (25 ve 50 mg/kg dozda) penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteyi azaltmıştır [198]. Ayrıca, 7-NI (50 mg/kg) PTZ'e bağlı gelişen nöbetlere karşı kullanılan etosüksimit ve klonazepamın etkisini artırmıştır [199]. Benzer şekilde,

maksimal elektroşok uygulanan farelere uygulanan 7-NI okzarbazepinin antikonvülsan etkisini güçlendirmiştir [200].

Yaptığımız çalışmada diğer çalışmalara benzer olarak nNOS inhibitörü 7-NI dozu 50 mg/kg olarak belirlendi. 7-NI, WAG/Rij sıçanlarda toplam DDD sayısı, spike sayısı ve spike süresi ile ortalama spike süresini azaltmıştır. Absans epilepsili sıçanlarda yapılan diğer bir çalışmada ise NOS inhibitörü olan Nomega-nitro-L-arginine (L-NARG) (200 µg, i.c.v.) uygulanması benzer şekilde DDD sayısında azalmaya neden olmuştur [24]. 20 ve 100 µg dozda L-Name (i.c.v) enjeksiyonu ise DDD sayısının azalmasına neden olurken DDD süresini etkilememiştir. Bu bulgular doğrultusunda beyinde nNOS'ın inhibisyonu absans epilepside nöbetlerinin azalmasına neden olmuştur. Spesifik nNOS inhibitörü 7-NI'ün, periferden (i.p.) uygulandığında kan beyin bariyerini geçip beyinde NO miktarının azalmasını sağlayarak antikonvülsan etki gösterdiği düşünülmektedir.

KoQ10'un nitrik oksit yolağı üzerine etkisini gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır. Öztay ve ark. nın (2007) yaptığı çalışmada 15 gün boyunca gavajla 1.5 mg/kg KoQ10 uygulanan farelerin kalp dokularında eNOS ve iNOS değerlerinin arttığı görülmüştür [26]. Farklı bir çalışmada, benzer şekilde KoQ10 tedavisi insan umbilikal ven endotel hücrelerinde oksidatif stresten kaynaklı NO miktarının azalmasını engellemiştir [201]. Ayrıca akrilonitril ile indüklenmiş vasküler endotelial fonksiyon bozukluklarında kullanılan KoQ10, aorta eNOS aktivitesini artırmaktadır [27]. Tawfik ark. 'nın (2014) intravenöz PTZ uygulayarak oluşturduğu jeneralize epilepsi modelinde L-Arjininin subefektif dozda (60 mg/kg) uygulanmasının KoQ10'un (400 mg/kg, i.p) antikonvülsan etkisini artırdığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada NO inhibitörü N-nitro-L-arjinin-metil ester hidrokloride (5 mg/kg) verildiğinde KoQ10'un antikonvülsan etkisi engellenmiştir [22].

Yaptığımız bu çalışmada KoQ10'un etkin dozu olan 200 mg/kg (i.p.) dozda ve L-Arjinin 1000 mg/kg (i.p.) dozda birlikte uygulandığında toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı, toplam spike süresi ve ortalama spike süresi artmıştır. Bu değerlerdeki artış L-Arjininin ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni L-Arjinin yüksek doz uygulamasına bağlı olarak maksimal aktivite göstermesinden kaynaklanabilir. KoQ10 (200 mg/kg) ve 7-NI (nNOS inhibitörü, 50 mg/kg) birlikte uygulandığında toplam DDD sayısı, toplam spike sayısı, toplam spike süresi azalmış,

ortalama spike süresi ise değişmemiştir. DDD parametrelerindeki azalma 7-NI grubundaki kadar değildir. Ancak, kombinasyon grubu DDD parametrelerini kontrole göre anlamlı oranda azaltmaktadır. Yani, 7-NI birlikte verildiğinde KoQ10'un etkisini tersine çevirebilmektedir. Buradan hareketle, KoQ10'un etkisinin nNOS düzeyini artırarak meydana getirdiği ifade edilebilir. Benzer şekilde, nNOS'u inhibe eden 7-NI de bu yolla KoQ10'un etkilerini azalttığı düşünülebilir.

Elde ettiğimiz bulgular, KoQ10'un absans epilepsili sıçanlarda NO düzeyini artırarak prokonvülsan aktivite gösterdiğini düşündürmektedir. NO ile yapılan çalışmalarda nitrik oksit farklı epilepsi tiplerinde antikonvülsan veya prokonvülsan etki gösterdiği bilinmektedir [115]. Bu çelişkili sonuçların çıkma nedenleri arasında epilepsi modelinin ve çalışılan beyin bölgelerinin farklı olması, ilaçların farklı uygulanma yolu ve dozları, nitrik oksit düzeyini etkileyen diğer maddeler ve mikro çevreye bağlı redoks durumu yer almaktadır [115].

Absans epilepsili sıçanlarda yapılan çalışmalar, NO artışının nöbetleri sıklaştırdığı NO'nin özgül olarak inhibisyonunun ise nöbetlerin iyileşmesini sağladığını göstermektedir. NO prokonvülsan etkisini muhtemelen GABA üzerinden göstermektedir [190, 191]. Diğer epilepsi türlerinin aksine, NO çeşitli dokularda GABA düzeylerini yükselterek absans epilepsiyeye neden olmaktadır. Özellikle NO'nin serebral korteks [202, 203] hipotalamus [204] ve striatumda [205] GABA salınımını artırdığı tespit edilmiştir. Ohkuma ve ark. nın (1995) absans epilepsisi üzerine yaptıkları bir çalışma bu bulguları destekler niteliktedir. Bu çalışmada NO donörleri olan SNAP ve S-nitroso-N-asetil penisilaminin kullanıldığında serebral korteksten salınan GABA miktarında artış gözlemlenmiştir [206]. Ayrıca Montague ve ark. (1994) NOS inhibitörlerinin kortikal ve striatal sinaptozomlarda GABA salınımını azalttığını göstermişlerdir [203]. Benzer şekilde Vanaja ve ark. (2000) ise NO vericisi olan L-Arjinin (1000 mg/kg, i.p.) ve NOS inhibitörü L-Name (50 mg/kg, i.p.) uygulanan sıçan beyinlerinde NO, GABA ve GABA'yı yıkan bir enzim olan GABA-transaminaz (GABA-T) aktivitesini araştırmışlardır. Yapılan bu çalışmada L-Arjinin beyinde NOS'ı aktive ederek NO miktarını artırırken buna bağlı olarak GABA salınımını aktive ederken L-Name uygulaması ise GABA salınımını azaltmaktadır [207]. Ayrıca L-Arjinin GABA-T aktivitesini inhibe ederek GABA miktarını artırmakta, L-NAME uygulaması ise GABA-T aktivitesini aktive ederek GABA miktarının azalmasına neden olmaktadır [207].

Önemli bir nörotransmitter olan GABA absans epilepsi patofizyolojisinde kilit rol oynamaktadır. GAERS sıçanlarla yapılan çalışmalarda GABA_A ve GABA_B reseptör agonistlerinin sistemik uygulanması doza bağlı olarak DDD süresini artırmaktadır [208]. Artmış GABAerjik aktivite uzun süreli hiperpolarizasyona neden olarak düşük eşikli Ca²⁺ kanallarının aktive olmasına ve absans nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [75]. Nöronal düşük voltaj kapılı (T-tipi) Ca²⁺ kanallarının istirahat membran potansiyeli yakınlarında Ca²⁺ dikenlerine neden olarak talamokortikal döngüdeki patlama tarzındaki (burst) anormal ateşlemeler ile anormal osilatör karakterin meydana gelmesine neden oldukları gösterilmiştir [209, 210]. KoQ10 uygulanmasına bağlı olarak artan NO muhtemelen GABA artışına neden olmakta ve nöbet artışı gözlemlenmektedir. Bazal NO seviyesi GABA'nın azalmasına neden olurken, yüksek doz NO, GABA artışını tetiklemektedir [211]. Bu bilgiler ışığında KoQ10'un düşük doz kullanımında etki görülmezken doz artışına bağlı olarak prokonvülsan etkide artma meydana gelmiştir. Bu araştırmanın sonuçları, antikonvülsan etki gösterdiği bilinen KoQ10'un absans epilepsi türlerinde ise daha farklı etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

- Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar, KoQ10'un 25 mg/kg üzerindeki dozlarda absans epileptik sızanlarda nöbetlerin şiddetlenmesin neden olduğunu göstermiştir. Bununla uyumlu olarak, KoQ10 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda uygulandığında toplam DDD sayısı, spike sayısı ve spike süresi ile ortalama spike süresini kontrol grubuna göre anlamlı oranda artırmıştır.
- Nitrik oksit öncülü olan L-Arjinin toplam DDD sayısı, spike sayısı ve spike süresi ile ortalama spike süresini artırırken spesifik nNOS inhibitörü olan 7-NI bu parametreleri azaltmıştır.
- KoQ10 ve L-Arjinin kombine grubunun epileptik aktivite üzerine etkisini değerlendirmek için KoQ10 ve L-Arjinin birlikte uygulandığında toplam DDD sayısı, spike süresi ve spike sayısı ile ortalama spike süresi artmıştır. Bu artış kontrol grubuna göre anlamlı iken, L-Arjininin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değildir.
- KoQ10 ve 7-NI birlikte uygulandığında toplam DDD sayısı, spike süresi, spike sayısı azalırken ortalama spike süresi değişmemiştir. Bulgular doğrultusunda KoQ10 etkisini nNOS düzeyini artırarak oluşturduğu ifade edilebilir. nNOS'u inhibe eden 7-NI 'da bu yolla KoQ10'un etkisini tersine çevirdiği düşünülebilir.
- Mevcut bulgular ışığında, KoQ10'un prokonvülsan etkisini NO yolağı üzerinden gösterdiği düşünülmektedir. Ancak, bu hipotezin tamamen kanıtlanabilmesi için ileri düzeyde moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes (2004). Epilepsy: Definitions and Background. *Hanbook of Epilepsy*, Third edition, USA, 6- 7.
- [2] Alpman A (2007). Dirençli Epilepsi Olgularında Mdr1 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması, *Doktora Tezi*, Ege Üniversitesi, İzmir.
- [3] Kaya Y (2005). Febril ve Afebril Konvulsiyon Geçiren Olgularda Serum Prolaktin Seviyesinin Değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir.
- [4] Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Di Bartolo RM, Bazzotti S, Morgese G, Balestri P (2005). Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia*, 46(11):1796- 80.
- [5] Annegers JF (2001). *The epidemiology of epilepsy. The treatment of epilepsy: principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 131- 138.
- [6] Avoli M, Gloor P (1982). Interaction of the cortex and thalamus in spike wave discharges of feline generalised penicillin epilepsy. *Experimental Neurology*, 76: 196- 217.
- [7] Danover L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, ve Marescaux C (1998). Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Progress in Neurobiology*, 55: 27- 57.
- [8] Blumenfeld H (2005). Cellular and network mechanism of spike-wave seizures. *Epilepsia*, 46:21- 33.
- [9] Sarkisian M (2002). Overwiev of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders. *Epilepsy & Behavior*, 10: 201-216.
- [10] Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A (1992). Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *J Neural Trans*, Suppl 35: 37- 69.
- [11] Coenen AM, Van Luijtelaar EL (2003). Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet*, 33: 635- 55.
- [12] Depaulis A and van Luijtelaar G (2006). Genetic models of Absence epilepsy in the rat. In Models of seizures and epilepsy (ed. Pitkanen A, Schwartzkroin PA & Moshe SL). San Diego, CA: Elsevier Ac Press, 233- 48.
- [13] Yildirim M, Ayyildiz M, Açar E (2010). Endothelial nitric oxide synthase activity

- involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity. *Seizure*, 19: 102–108.
- [14] Ayyildiz M, Yildirim M, Agar E (2006). The effects of α -tocopherol on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Exp. Brain Res*, 174:109–113.
- [15] Hosseinzadeh H, Parvardeh S (2004). Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds in mice. *Phytomedicine*, 11: 56- 64.
- [16] Crane FL (2001). Biochemical Functions of Coenzyme Q10. *The Journal of American College Nutrition*, 20: 591- 598.
- [17] Singh D, Jain V, Saraf S (2002). Coenzyme Q10: A review. *Ancient Science of Life*, 22: 49- 55.
- [18] Bogeski I, Gulaboski R, Kappl R, Mirceski V, Stefova M, Petreska J, Hoth M (2011). Calcium binding and transport by coenzyme Q. *Journal of American Chemical Society*, 133:9293- 9303.
- [19] Sayiner S, Kısmalı G (2016). Koenzim Q ve Hastalıklar ile İlişkisi. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil Dergisi*, 11(2): 247- 253.
- [20] Tawfik MK (2011). Coenzyme Q10 enhances the anticonvulsant effect of phenytoin in pilocarpine-induced seizures in rats and ameliorates phenytoin-induced cognitive impairment and oxidative stress. *Epilepsy Behav*, 22: 671–677.
- [21] Sattarinezhad E, Shafaroodi H, Sheikhnouri K, Mousavi Z, Moezi L (2014). The effects of coenzyme Q10 on seizures in mice: The involvement of nitric oxide. *Epilepsy & Behavior*, 37: 36–42.
- [22] Bhardwaj M, Kumar A (2016). Neuroprotective mechanism of Coenzyme Q10 (CoQ10) against PTZ induced kindling and associated cognitive dysfunction: Possible role of microglia inhibition. *Pharmacological Reports*, 68: 1301- 1311.
- [23] Morris SM, Billiar TR (1994). New Insights into the Regulation of Inducible Nitric-Oxide Synthesis. *Am J Physiol*, 266(6): 829- 839.
- [24] Przewlocka B, Lason W, van Luijtelaar G, Coenen T, Przewlocki R (1996). The role of nitric oxide in genetic model of absence epilepsy in rats. *Neurosci Res Com*, 18: 125- 131.
- [25] Rundfeldt C, Koch R, Richter A, Mevissen M, Gerecke U, Loscher W Dose (1995). dependent anticonvulsant and proconvulsant effects of nitric oxide synthase inhibitors on seizure threshold in a cortical stimulation models in rat. *Eur J Pharmacol*, 274: 73- 8.

- [26] Oztay F, Ergin B, Ustunova S, Balci H, Kapucu A, Caner M, et al (2007). Effects of coenzyme Q10 on the heart ultrastructure and nitric oxide synthase during hyperthyroidism. *Chin J Physiol*, 50: 217–24.
- [27] Guo J, Wang WQ, Gong H (2011). Effects of milk and coenzyme Q10 on the interference of acrylonitrile on vascular endothelial functions. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 91: 1136–8.
- [28] Ozer IJ (1991). Images of epilepsy in literature. *Epilepsia*, 32: 798- 809.
- [29] Griffin J, Wyles M (1991). Epilepsy Towards Tomorrow. *Office of Health Economics*, London, England.
- [30] Janz D (1987). When should antiepileptic drug treatment be terminated. In: Wolf P, Dam M, Janz D And Dreifuss F eds: *Advances in Epileptology: The Xth Epilepsy International Symposium*, NewYork, Raven Press, 365- 372.
- [31] Fong GC, Mak YF, Swartz BE, Walsh GO, Delgado-Escueta AV (2003). Body part asymmetry in partial seizure. *Seizure*, 12: 606- 12.
- [32] Kayaalp O (2002). Tıbbi Farmakoloji. *Antiepileptik İlaçlar*, onuncu baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 1008- 1025.
- [33] Shneker BF, Fountain NB (2003) Epilepsy. *Disease-a-Month*, 49: 426- 478.
- [34] Henriksen O and Wallace SJ (2004). Definitions and classification of epileptic seizures and epilepsies. In: Wallace SJ and Farrell K (Eds.). *Epilepsy In Children* 2th ed. London: Arnold, 1- 470.
- [35] Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A (2004). *Noröloji ders kitabı*, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa tip fakültesi, Temel ve klinik bilimler ders kitapları, Nobel tıp kitapçevleri, İstanbul, 279- 308.
- [36] Erbey F (2005). Kompleks Parsiyel Epilepsili Hastalarda Klinik ve Psikososyal Prognoz. *Uzmanlık Tezi*, Çukurova Tıp Fakültesi, Adana.
- [37] Bambal G, Çakıl D, Ekici F (2011). Epilepsi Oluşum Mekanizmaları. *Konuralp Tıp Derg*, 3(3): 42- 45.
- [38] Alan Guberman, J Bruni (1999). Essentials of Clinical Epilepsy. *Epidemiology. Second edition*, USA, Syf:3
- [39] Kesim Ö (2009). Monoterapi ile Tedavi Edilen Epilepsi Hastalarında Troid Fonksiyonlarının İncelenmesi, *Uzmanlık Tezi*, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul.
- [40] Wolf P (2000). Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between

- romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. *J. Hist. Neurosci*, 9(3): 286- 293.
- [41] Cockerell CA, Shorvon SD (1996). Epilepsy Current Concepts. *Epidemiology*, London, syf 1.
- [42] Walter G Bradley, Robert B Daroff, Gerald M Fenichel, C David Marsden (2000). Neurology in clinical practice. *The Epilepsies*, 71: 1745.
- [43] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993). The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, *Epilepsia*, 34: 453- 468.
- [44] Hauser WA (1997). Incidence and prevalence. *Epilepsy-A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 47-58.
- [45] Merritt H (1983- 1984). *Columbia Üniversitesi Noröloji ders kitabı*, Marst Matbası, Ankara, 701- 731.
- [46] Arslan G (2013). Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite Üzerine Gherelinin Gösterdiği İnhibitör Etkide Kanabinoid Cb1 Reseptörünün Etkisi. *Uzmanlık tezi*, Samsun.
- [47] Schmidt RF (1989). Integrative functions of the central nervous system. *Humanphysiology (2nd Ed)*, Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, 124- 165.
- [48] Miller JW, Synde Az, Coben LA, Prensky (1992). Clinical electroencephalography and related techniques. *Clinical Neurology*, Lipincott, Philadelphia, 1:5.
- [49] Timofeeva OA, Gordon CJ (2001). Changes in EEG power spectra and behavioral states inrats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonistoxotremorine. *Brain Research*, 893: 165- 177.
- [50] Basar E, Basar Eroglu C, Karakas S, Schürmann M (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol*, 39: 241–248.
- [51] Ferri R, Cosentino F, Elia M, Musumeci SA, Marinig R, Bergonzi P (2001). Relationship between delta, sigma, beta and gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology*. 112: 2046- 2052.
- [52] Nayak A, Roy RJ, Sharma A (1994). Time-frequency spectral representation of the EEG as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Annals of Biomedical Engineering*, 22: 501- 513.
- [53] Andreassi JI (2000). *Pschophysiology Human Behavior and Phsiological Response (Fourt Ed)*, Lawrence Erlbaum Associates.
- [54] Timofeeva OA, Gordon CJ (2002). EEG spectra, behavioral states and motor activity

- in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitör chlorprifos. *Pharmacol biochem Behav*, 72(3): 669-79.
- [55] Guyton AC, Hall JE (2007). *Textbook of medical physiology* (11th edition), 761- 768.
- [56] Berg AT et al (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005- 2009. *Epilepsia*, 51: 676- 685.
- [57] Greenberg DA, Durner M And Delgado Escueta AV (1992). Evidencefor multiple gene loci in the expression of the common generalised epilepsies. *Neurology*, 42: 56- 62.
- [58] Berkovic SF, Howell RA, Hay DA and Hopper JL (1998). Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann. Neurol*, 43: 435- 445.
- [59] Yalçınkaya C. İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler ve Epileptik Sendromlari. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu 9 Ekim 1998, İstanbul, s. 23- 30.
- [60] Temkin O (1971). The Falling Sickness. *A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology* (second ed), Johns Hopkins Press, Baltimore.
- [61] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30: 389- 99.
- [62] Thomas P, Beamanoir A, Genton P ve ark (1992). “De novo” absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology*, 42: 104- 110.
- [63] Halsam RHA (1996). Seizures in childhood. In: Nelson WE. Ed. *Nelson Text Book of Pediatrics (15th Ed)*, Philadelphia: WB. Saunders Company, 1686- 1699.
- [64] Lockman LA (1989). Absence, myoclonik and atonik seizures. *Pediatr. Clin North Am*, 36: 331.
- [65] Holmes GL, McKeever M, Adomson M (1987). Absence seizures children: clinical and electroencephalic features. *Ann Neurol*, 21: 268- 273.
- [66] Cocito L, Primavera A (1998). Vigabatrin aggravates absences and absence status. *Neurology*, 51: 1519- 20.
- [67] Knake S, Hamer HM, Schomburg U, Oertel WH, Rosenow F (1999). Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*, 8:314- 317.
- [68] Akman O (2009). Genetik Absans Epilepsili Ratlarda Kindling Nöbet duyarlılığında Korteksin Rolü. *Doktora Tezi*, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli.

- [69] Coenen AM, Van Luijtelaar EL (1989). Genetic animal models for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res. Sep, 1(5):*297- 301.
- [70] Drinkenburg WHIM, Coenen AML, Vossen JMH, Van Luijtelaar ELJM (1991). Spike-wave discharges and sleep-wakes states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res, 9:* 218- 224.
- [71] Stefan H, Snead C, Eeg-Olofsson O (2007). Typical and Atypical Absence Seizures, Myoclonic Absences and Eyelid Myoclonia. In: Engel J Jr, editor. *Epilepsy a Comprehensive Textbook (3rd edition)*, Pedley TA, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 573–584.
- [72] Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M ve Marescaux C (1998). *Experimental Neurology, 76:* 196–217.
- [73] Meeren HK, Pjin JP, Van Luijtelaar ELJM, Coenen AM ve Lopes da Silva FH (2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *The Journal of Neuroscience, 22:* 1480- 1495.
- [74] Sitnikova EG, van Luijtelaar (2004). Cortical control of generalized absence seizures: effect of lidocaine applied to the somatosensory cortex in WAG/Rij rats. *Brain Research, 1012(1- 2):*127- 137.
- [75] Manning JP, Richards DA, Leresche N, Crunelli V, Bowery NG (2004). Cortical area specific block of genetically determined absence seizures by ethosuximide. *Neuroscience, 123(1) :*5- 9.
- [76] Gurbanova AA, Aker RG, Berkman K, Onat F Y, van Rijn CM, van Luijtelaar G (2006). Effect of systemic and intracortical administration of phenytoin in two genetic models of absence epilepsy. *British Journal of Pharmacology, 148:*1076- 82.
- [77] Klein JP, Khera DS, Nersesyan H, Kimchi EY, Waxman SG, Blumenfeld H. (2004). Dysregulation of sodium channel expression in cortical neurons in a rodent model of absence epilepsy. *Brain Research, 1000(1- 2):*102- 109.
- [78] Strauss U, Kole MH, et al. (2004). An impaired neocortical Ih is associated with enhanced excitability and absence epilepsy. *European Journal of Neuroscience, 19(11):*3048- 3058.
- [79] Destexhe A, McCormick DA, Sejnowski TJ (1999). Thalamic and thalamocortical mechanisms underlying 3 Hz spike-and-wave discharges. *Progressive Brain Research, 121:* 289- 307.
- [80] Gloor P, Fariello RG (1988). Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms

- differ from those of focal epilepsy. *Trends in Neuroscience*. 11: 63–68.
- [81] Huguenard JR, Prince DA (1994). Intrathalamic rhythmicity studied in vitro: nominal T-current modulation causes robust antioscillatory effects. *Journal of Neuroscience*, 14(9): 5485- 5502.
- [82] Coulter DA, Lee CJ (1993). Thalamocortical rhythm generation in vitro: extra- and intracellular recordings in mouse thalamocortical slices perfused with low Mg^{2+} medium. *Brain Research*, 631(1):137- 142.
- [83] Kostopoulos GK (2000). Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis. *Clinical Neurophysiology*, 111 (2):27- 38.
- [84] Blumenfeld H, Coulter DA (2008). Thalamocortical Anatomy and Physiology. İçinde J Engel, TA Pedley (Ed.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (2nd ed.), Oxford: Lippincott Williams & Wilkins, 354- 368.
- [85] Pumain R, Louvel J, Gastard M, Kurcewicz I, Vergnes M (1992). Responses to *N*-methyl-D-aspartate are enhanced in rats with *petit mal*-like seizures. *Journal of Neural Transmission*, 35 (Suppl.): 97–108.
- [86] Luhmann HJ, Mittmann T, Van Luijtelaar G, Heinemann U (1995). Impairment of intracortical GABAergic inhibition in a rat model of absence epilepsy. *Epilepsy Research*, 22: 43–51.
- [87] Avanzini G, Vergnes M, Spreafico R, Marescaux C (1993). Calcium-dependent regulation of genetically determined spike and waves by the reticular thalamic nucleus of rats. *Epilepsia*, 34(1): 1- 7.
- [88] Perez-Reyes E (2003). Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. *Physiological Reviews*, 83: 117- 161.
- [89] Talley EM, Solórzano G, Depaulis A, Perez-Reyes E, Bayliss DA (2000). Low-voltage-activated calcium channel subunit expression in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 75(1): 159- 165.
- [90] Tsakiridou E, Bertollini L, de Curtis M, Avanzini G, Pape HC Tsakiridou (1995). Selective increase in T-type calcium conductance of reticular thalamic neurons in a rat model of absence epilepsy. *Journal of Neuroscience*, 15(4): 3110- 3117.
- [91] Zhang Y, Vilaythong AP (2004). Elevated thalamic low-voltage-activated currents precede the onset of absence epilepsy in the SNAP25-deficient mouse mutant coloboma. *Journal of Neuroscience*, 24(22):5239- 5248.

- [92] Şahin ÖD (2004). Adenozinerjik Nöromodülatör Sistemin Absans Epilepsi ve Serebrovasküler geçirgenlik Üzerine Etkisinin Araştırılması. *Doktora Tezi*, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli.
- [93] Russo A, Citraro R, Constanti A, Leo A, Lüttjohann A, van Luijtelaar G, De Sarro G (2016). Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*,71:388-408.
- [94] Midzyanovskaya IS, Kuznetsova GD, van Luijtelaar EL, van Rijn CM, Tuomisto L, Macdonald E (2006). The brain 5-HTergic response to an acutesound stress in rats with generalized (absence and audiogenic) epilepsy. *BrainRes. Bull*, 69: 631–638.
- [95] Deransart C, Riban V, Le B, Marescaux C, Depaulis A (2000). Dopamine in the striatum modulates seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neuroscience*, 100 (2):335–344.
- [96] Filakovszky J, Gerber K, Bagdy G (1999). A serotonin-1A receptor agonist and N-methyl-D-aspartate receptor antagonist oppose each others effects in a genetic rat epilepsy model. *Neurosci. Lett*, 261: 89–92.
- [97] Graf M, Jakus R, Kantor S, Levay G, Bagdy G (2004). Selective 5-HT1A and 5-HT7 antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci. Lett*, 359 (1- 2):45–48.
- [98] Jakus R, Graf M, Juhasz G, Gerber K, Levay G, Halasz P, Bagdy G (2003). 5-HT2C receptors inhibit and 5-HT1A receptors activate the generation of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Exp. Neurol*,184 (2): 964–972.
- [99] Przewlocka B, Lason W, Van Luijtelaar G, Coenen T, Przewlocki L (1996). The role of nitric oxide in genetic model of absence epilepsy in rats. *Neurosci. Res.Com*, 18: 125- 131.
- [100] Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S (1987). Nitric oxide Release account for the Biological Activity of Endothelium Derived Relaxing Factor. *Nature Review Neuroscience*, 327:524- 526.
- [101] Nussler AK, Billiar TR (1993). Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *J Leukoc Biol (USA)*, 54(2):171- 8.
- [102] Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci*, 84: 9265- 9.

- [103] RA S (1993). Nitric Oxide. *American Journal of Medical Science*, 306: 348- 358.
- [104] Gensert JM, Ratan RR (2006). The metabolic coupling of arginine metabolism to nitric oxide generation by astrocytes. *Antioxidan Redox Signal*, 8(5- 6): 919- 928. 116.
- [105] Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH (1994). Nitric oxide. A physiologic messenger. *Ann Intern Med*,120: 227- 37.
- [106] Marin J and Rodríguez-Martínez MA (1997). Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions, *Pharmacol Ther*, 75(2):111- 34.
- [107] Deutch AY, Roth RH (1999). Neurotransmitters. In: Zigmond ve ark. (Editörler). *Fundamental Neuroscience*, Academic Pres, 193–237.
- [108] Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG (2001). Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*, 357: 593- 615.
- [109] Thiemmermann C (1994). The role of the L-arginine- nitric oxide pathway in circulatory shock. *Adv Oharmacol*, 28: 45- 79.
- [110] Mc Donald Dm, Alp NJ, Channon KM (2004). Functional comparison of the endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphic variants in human endothelial synthase. *Pharmacogenetics*,14(12): 831- 9.
- [111] Kong LY, Wilson BC, Mc Millian MK, Bing G, Hudson PM, JS. H (1996). The Effects of the HIV-1 Envelope Protein gp120 on the Protein on the Production of Nitric Oxide and Proinflammatory Cytokines in Mixed Glial Cell Cultures. *Cell Immunology*, 172: 77- 83.
- [112] Kader A, Frazzini VI, Solomon RA, RR T (1993). Nitric Oxide Production during Focal Cerebral Ischemia. *Stroke*, 24: 1709- 1716.
- [113] East SJ, Batchelor Am, Garthwaite J (1991). Selective blockade of N. metyl-D- asprate receptor function by the nitric oxide donor, nitroprusside. *Eur J Pharmacol*, 209:119- 121.
- [114] Schuman EM, AND Madison DV (1994). Nitric oxide and synaptic function. *Ann Rev Neurosci*, 17: 153- 183
- [115] Marangoz C (1996). Nitrik Oksit ve Deneysel Epilepsi. *O.M.Ü Tıp Dergisi*, 13(3):165- 183.
- [116] Del-Bel EA, Oliveira PR, Mishra PK, Jobe PC, Garcia-Cairasco N (1997). Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models. *Braz. J. Med. Biol. Res*, 30: 971–979.
- [117] Penix LP, Davis W, Subramaniam S (1994). Inhibition of NO synthase increases the

- severity of kainic acid induced seizures in rodents. *Epilepsy Res*, 18: 177–184.
- [118] Tutka P, Klonowski P, Dzieciuch J, Kleinrok Z, Czuczwar S J (1996). N-Nitro-L-arginine differentially affects glutamate or kainate-induced seizures. *Neuro-Report*, 7: 1605–1608.
- [119] Becker A, Grecksch G, Schröder H (1995). N-nitro-L-arginine methyl ester interferes with pentylenetetrazole-induced kindling and has no effect on changes in glutamate binding. *Brain Res*, 688: 230–232.
- [120] Osonoe K, Mori N, Suzuki K, Osonoe M (1994). Antiepileptic effects of inhibitors of nitric oxide synthase examined in pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Brain Res*, 663: 338–340.
- [121] Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchie C, Plotkin M, Bonlu R G (1993). Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *NeuroReport*, 4: 444–446.
- [122] Rondouin G, Bockaert I, Lerner-Natoli M (1993). L-Nitroarginine, an inhibitor of NO synthase, dramatically worsens limbic epilepsy in rats. *NeuroReport*, 4: 1187–1190.
- [123] Mollace V, Bagetta G, Nistico G (1991). Evidence that L-arginine possesses proconvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuroreport*, 2(5): 269- 72.
- [124] De Sarro G, Di Paola ED, DeSarro A, Vidal M J (1993). L-arginine potentiates excitatory amino acid-induced seizures elicited in the deep prepiriform cortex. *Euro J Pharmacol*, 230(2):151- 8.
- [125] Przewlocka B, Lason W, Machelska H, Przewlocki R (1994). The effects of cocaine-induced seizures on the proenkephalin mRNA level in the mouse hippocampus: a possible involvement of the nitric oxide pathway. *Neurosci Lett*, 168(1- 2):81- 84.
- [126] Haberny KA, Pou S, Eccles CU (1992). Potentiation of quinolinate-induced hippocampal lesions by inhibition of NO synthesis. *Neurosci Lett*, 146(2):187- 90.
- [127] Festenstein GN, Heaton FW, Lowe JS, Morton RA (1955). A constituent of the unsaponifiable portion of animal tissue lipids (λ_{\max} . m μ). *Biochemical Journal*, 59: 558- 566.
- [128] Deichmann R, Lavie C, Andrews S (2010). Coenzyme Q10 and statin induced mitochondrial dysfunction. *The Ochsner Journal*, 10: 16- 21.
- [129] Ercan P (2009). Bazı Gıdalarda ve Farklı Koenzim Q10 Preparatlarıyla zenginleştirilmiş Gıdalarda İn Vitro Koenzim Q10 Biyoyararlılığının Saptanması. *Yüksek Lisans Tezi*, Ege Üniversitesi, İzmir.

- [130] El SN, Ercan P (2010). Koenzim Q10'un Beslenme ve Sağlık Açısından Önemi Biyoyararlılığı. *Tübbav*, 2: 192- 200.
- [131] Oudshoorn JH, Lecluse AL, Berg R, Vaes WHJ, Laag J, Houwen RHJ (2006). Decreased Coenzyme Q10 concentration in plasma of children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*, 43(5):646- 50.
- [132] Overvad K, Diamant B, Holm L, Hülmer G, Mortensen SA and Stender S (1999). Review Coenzyme Q10 in health and disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53: 764- 770.
- [133] Quinzii M C, Hirano M (2011). Coenzyme and mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev*, 16 (2):183- 188.
- [134] Singh U, Devaraj S, Jialal I (2007). Coenzyme Q10 supplementation and heart failure. *Nutr Rev*, 65: 286- 93.
- [135] Üstüner MA (2015). Ratlarda Gentamisin ile Oluşturulan Böbrek Hasarı Üzerine Benfotiamin ve Koenzim Q10' un Etkileri. *Yüksek Lisans Tezi*, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- [136] Frei B, Kim MC and Ames BN (1990). Ubiquinol-10 is an effective lipidsoluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc. Natl. Acad. Sci. Medical*, 87: 4879-4883.
- [137] Long Y, Yu Z and Chen H (1999). Determination of coenzyme Q10 by in spectroelectrochemistry. *Electrochemistry Communications*, 1: 195- 196.
- [138] Dallner, G. and Sindelar PJ (2000). Regulation of ubiquinone metabolism. *FreeRadical Biology & Medicine*, 29: 285–294.
- [139] Altekin E (1999). HMG CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Plazma Ubikinon, ATP Düzeyi ve Total Antioksidan Kapasite Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. *Uzmanlık Tezi*, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı İzmir
- [140] Ruiz-Jiménez J, Priego-Capote F, Mata-Granados JM, Quesada JM and Luque de Castro MD (2007). Determination of the ubiquinol-10 and ubiquinone-10 (coenzyme Q10) in human serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry to evaluate the oxidative stress. *Journal of Chromatography A*, 1175: 242–248.
- [141] Turunen M, Olsson J and Dallner G (2004). Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1660 (1- 2): 171- 199.
- [142] Berdanier CD, Dwyer J and Feldman EB (2008). *Handbook of Nutrition and Food*. CRC Press Taylor&Francis Group, London New York, 1247.

- [143] Aberg F, Appelkvist EL, Dallner G, Ernster L (1992). Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Arch Biochem Biophys*, 295(2):230- 4.
- [144] Kagan VE and Quinn PT (2001). *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease*. CRC Press, United States of America, 390.
- [145] Kubo H, Fujii K, Kawabe T, Matsumoto S, Kishida H and Hosoe K (2008). Food content of ubiquinol-10 and ubiquinone-10 in the Japanese diet. *Journal of Food Composition and Analysis*, 21: 199–210.
- [146] Purchas RW, Rutherford S M, Pearce PD, Vather R and Wilkinson BHP (2004). Concentrations in beef and lamb of taurine, carnosine, coenzyme Q10, and creatine. *Meat Science*, 66: 629–637.
- [147] Mason P (2005). Potential uses for coenzyme Q10. *The Pharmaceutical Journal*, 24: 379- 382.
- [148] Hathcock JN and Shao A (2006). Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 45: 282–288.
- [149] Hayashi Y (2007). Methodology for Ensuring Safety of Dietary Supplement Ingredients With Special Reference To Coenzyme Q10. *5th Conference of International Coenzyme Q10*, Kobe Gakuin University at Port Island, Kobe, Japan.
- [150] Yamashita S and Yamamoto Y (1997). Simultaneous Detection of Ubiquinol and Ubiquinone in Human Plasma as a Marker of Oxidative Stress. *Analytical Biochemistry*, 250: 66–73.
- [151] Candan Ö (2007). Streptozotosin ile Deneysel Olarak Diabet OluşturulanRatlarda Koenzim Q10'un Bazı Kan Parametrelerine Etkileri. *Yüksek Lisans Tezi*, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- [152] Kayapınar D (2002). Akut koroner sendromlu olgularda Koenizm Q10 Düzeyler. *Yüksek Lisans Tezi*, Ege Üniversitesi, İzmir.
- [153] Kaikkonen J, Nyyssoänen K, Tuomainen T, Ristonmaa U and Salonen JT (1999). Determinants of plasma coenzyme Q10 in humans. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters*, 443:163- 166.
- [154] Eriksson JG, Forsen TJ, Mortensen SA and Rohde M (1999) The effect of coenzyme Q10 administration on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biofactors*, 9: 315- 318.
- [155] Kon M, Kimura F, Akimoto T, et al (2007). Effect of Coenzyme Q10 supplementation on exercise-induced muscular injury of rats. *Exerc Immunol Rev*, 13: 786- 8.

- [156] Chrysant SG (2016). The clinical significance and costs of herbs and food supplements used by complementary and alternativemedicine for the treatment of cardiovascular diseases and hypertension. *J Hum Hypertens*, 30: 1- 6.
- [157] Gül İ (2007). Tekrarlanan Supramaksimal Egzersizlerden Sonra Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma: Koenzim Q10'in Etkisi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya.
- [158] Judy WV, Stogsdill WW and Folkers K (1993). Myocardial preservation by therapy with conzyme Q10 during heart surgery. *Clin Investig*: 7: 155- 61.
- [159] Dare A J, Phillips AR, Hickey AJ, Mittal A, Loveday B, Thompson N, Windsor JA, (2009). A systemic review of experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Free Radic Biol Med*, 47: 1517-1525.
- [160] Littarnu GP, Tiano L, Belardinelli R, Watts GF (2011). Coenzyme Q(10), endothelial function, and cardiovascular disease. *Biofactors*, 37(5): 366- 73.
- [161] Donnino MW, Cocchi MN, Salciccioli JD, Kim D, Naini A B, Buettner C, Akuphota P (2011). Coenzyme Q10 levels are low and may be associated with the inflammatory cascade in septic shock. *Crit Care*, 15(4):189.
- [162] Quinzii CM, Hirano M. and DiMauro S (2007). CoQ10 deficiency diseases in adults. *Mitochondrion*, 7: 122–126.
- [163] Portakal O, Özkaya Ö, İnal ME, Bozan B, Koşan M. and Sayek İ (2000). Coenzyme Q10 Concentrations and Antioxidant Status in Tissues of Breast Cancer Patients. *Clinical Biochemistry*, 4: 279–284.
- [164] Andersen CB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vaag A, Mortensen SA and BeckNielsen H (1997). The effect of coenzyme Q10 on blood glucose and insulin requirement in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Molec Aspect Med*, 18: 307- 309.
- [165] Kishi T, Kishi H, Watanabe T and Folkers K (1976). Bioenergetics in clinical medicine. XI. Studies on coenzyme Q and diabetes mellitus. *J Med*, 7: 307-321.
- [166] Henriksen JE, Andersen CB, Hother-Nielsen O, Vaag A, Mortensen SA and BeckNielsen H (1999). Impact of ubiquinone (coenzyme Q10) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diab Med*, 16: 312- 318.
- [167] Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JL, Crilley JG, Turner C et al (2005).

- Antioxidant treatment of patients with Frederick ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol*, 62: 621- 626.
- [168] Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, et al (2002). Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol*, 59: 1541- 50.
- [169] Muller T, Buttner T, Gholipour AF, Kuhn W (2003). Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 341:201- 4.
- [170] Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al (2005). Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*, 64: 713- 5.
- [171] Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL, Silberstein SD (2002). Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia*, 22(2):137- 41.
- [172] Saffarine Jad MR (2012). The effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia: an open-label prospective study. *Int Urol Nephrol*, 44(3):689- 700.
- [173] Yamamoto H, Tang HW (1996). Preventive effect of melatonin against cyanide-induced seizures and lipid peroxidation in mice. *Neurosci Lett*, 207: 89–92.
- [174] Urbanska EM, Blaszczyk P, Saran T, Kleinrok Z, Turski WA (1998). Mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid evokes seizures in mice. *Eur J Pharmacol*, 359: 55–8.
- [175] Kunz WS (2002). The role of mitochondria in epileptogenesis. *Curr Opin Neurol*, 15: 179-84.
- [176] Rahman S, Clarke CF, Hirano M (2011). *176th ENMC International Workshop: diagnosis and treatment of Coenzyme Q10 deficiency*. Neuromuscul Disord (Epub ahead of print).
- [177] Mollet J, Delahodde A, Serre V, et al (2008). CABC1 gene mutations cause ubiquinone deficiency with cerebellar ataxia and seizures. *Am J Hum Genet*, 82: 623–30.
- [178] Lagier-Tourenne C, Tazir M, Lopez LC, et al (2008). ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet*, 82: 661–72.
- [179] Baluchnejadmojarad T, Roghani M (2013). Coenzyme Q1 Amoliorates

- Neurodegeneration, Mossy Fiber Sprouting and Oxidative Stress Intrahippocampal Kainate Model of Temporal Lobe Epilepsy in Rat. *J Mol Neurosci* , 49: 194- 201.
- [180] Mehla K, Reeta P, Gupta Y (2010). Protective effect of curcumin against seizures and cognitive impairment in a pentylenetetrazole-kindled epileptic rat model. *Life Sci* 87: 596–603.
- [181] Santos I, Tome A, Saldanha G, Ferreira P, Militao G, Freitas R (2009). Oxidative stress in the hippocampus during experimental seizures can be ameliorated with the antioxidant ascorbic acid. *J Oxid Med Cell Longev*, 2: 214–221.
- [182] Littarru G, Tiano L (2007). Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol*, 37: 31–37.
- [183] Spindler M, Beal MF, Henchcliffe C (2009). Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* , 5: 597–610.
- [184] Mancuso M, Orsucci L, Volpi V, Calsolaro G (2010). Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders. *Curr Drug Targets* , 11: 111–12.
- [185] Guix F X, Uribesalvo I, Coma M, and Munoz FJ (2005). The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog. Neurobiol* , 76: 126- 152.
- [186] Zhou L, and D Zhu (2009). Neuronal nitric oxide synthase: Structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*, 20: 223- 230
- [187] Paul V, Subramanian EH (2002). Evidence for an involvement of nitric oxide and gamma aminobutyric acid in the anticonvulsant action of l-arginine on picrotoxin-induced convulsions in rats. *Pharmacol Biochem. Behav*, 72: 515- 9.
- [188] Aslan A (2008). Penisilin Modeli Deneysel Epilepside Leptin ve Ghrelinin Etkileri: Elektrofizyolojik Çalışma. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.
- [189] Paul V, Ekambaram P (2003). Effect of 7-nitroindazole alone and in combination with phenobarbitone and diazepam on picrotoxin-induced convulsions in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*, 47(4):400- 6.
- [190] Benek S (2013). WAG /Rij ırkı sıçanlarda L-Arjinin ve Valproid asitin Diken Dalga Deşarız Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas.
- [191] Przewlocka B, Lasofi W, van Luijtelaar G, Coenen T, Przewlocki R (1996). The role of nitric oxide in genetic model of absence epilepsy in rats. *Neuroscience Research communication*, 18(2): 125-131
- [192] Nastaran R, Mitra S, Mehrak JP, Mahmoud R H, Farahnaz J, Ahmad R. Dehpour (2014). Effects of D-penicillamine on pentylenetetrazole-induced seizures in mice:

- Involvement of nitric oxide/NMDA pathways. *Epilepsy & Behavior*, 39: 42–47.
- [193] Abadi YA, Fahadan PY, Kiarash Riazi TFK, Ghahremani MH, Dehpour AR (2006). Involvement of nitric oxide pathway in the acute anticonvulsant effect of melatonin in mice. *Epilepsy & Behavior*, 68(2): 103- 13.
- [194] Kirkby RC, Carroll MD, Grossman BA, Subramaniam S (1996). Factors determining proconvulsant and anticonvulsant effects of inhibitors of nitric oxide synthase in rodents. *Epilepsy Research*, 24: 91- 100.
- [195] Mülsch A, Busse R, Mordvintcev PI, Vanin AF, Nielsen EO, Scheel-Krüger J, Olesen SP (1994). Nitric oxide promotes seizure activity in kainate-treated rats. *Neuroreport*, 5(17): 2325- 8.
- [196] Van Leeuwen R, De Vries R, Dzoljic MR (1995). 7-Nitro indazole, an inhibitor of neuronal nitric oxide synthase, attenuates pilocarpine-induced seizures. *Eur J Pharmacol*, 287(2): 211 -3.
- [197] Rajasekaran K, Jayakumar R, Venkatachalam K (2003). Increased neuronal nitric oxide synthase (nNOS) activity triggers picrotoxin-induced seizures in rats and evidence for participation of nNOS mechanism in the action of antiepileptic drugs. *Brain Res*, 979: 85- 97.
- [198] Bosnak M, Ayyildiz M, Yildirim M, Agar E (2007). The role of nitric oxide in the anticonvulsant effects of pyridoxine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Research*, 76: 49-59.
- [199] Borowicz KK, Luszczki J, Kleinrok Z, Czuczwar SJ (2000). 7- Nitroindazole, a nitric oxide synthase inhibitor, enhances the anticonvulsive action of ethosuximide and clonazepam against pentylenetetrazol-induced convulsions. *J. Neural Transm*, 107: 1117-1126.
- [200] Luszczki JJ, Czuczwar M, Gawlik P, Sawiniec-Pozniak G, Czuczwar K, Czuczwar, SJ (2006). 7-Nitroindazole potentiates the anticonvulsant action of some second-generation antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *J. Neural Transm*, 113: 1157-1168.
- [201] Durán PM, Frontiñán J, SantiagoMor R, Peinado JR, Parrado-FC, Gómez-A MV, Moreno M, López-DJA, Villalba JM, Alcaín FJ (2014). Coenzyme Q10 protects human endothelial cells from β -amyloid uptake and oxidative stress-induced injury. *PLoS One*, 1: 9(10).
- [202] Kuriyama K, Ohkuma S (1995). Role of nitric oxide in control of synaptic

- transmission: Effects on neurotransmitter release. *Jpn. J. Pharmacol*, 69: 1– 8.
- [203] Montague PR, Gancayco CD, Winn MJ, Marchase RB, Friedlander MJ (1994). Role of NO production in NMDA receptor in cerebral cortex. *Science*, 263: 97.
- [204] Lonart G, Wang J, Johnson KM (1992). Nitric oxide induces neurotransmitter release from hippocampal slices. *Eur. J. Pharmacol*, 220: 271–272.
- [205] Segovia G, Mora F (1998). Role of nitric oxide in modulating the release of NO and GABA-T inhibition dopamine, glutamate and GABA in striatum of the freely moving rat. *Brain Res. Bull*, 45: 275–280.
- [206] Ohkuma S, Narihara H, Katsura M, Hasegawa T (1995). Nitric oxide induced GABA release from cerebral cortical neurons is mediated by peroxynitrite. *J. Neurochem*, 65: 1109 -1114.
- [207] Paul V and Jayakumar AR (2000). A role of nitric oxide as an inhibitor of g-aminobutyric acid transaminase in rat brain. *Brain Research Bulletin*, 51(1):43-46.
- [208] Jon-Paul A. Manning, Richards DA, Bowery NG (2003). Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*, 24(10):542- 9.
- [209] Huguenard JR, Prince DA (1994). Intrathalamic rhythmicity studied in vitro: nominal T-current modulation causes robust antioscillatory effects. *Journal of Neuroscience*, 14(9): 5485- 5502.
- [210] Perez-Reyes E (2003). Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. *Physiological Reviews*, 83: 117- 161.
- [211] Getting SJ, Segieth J, Ahmad S, Biggs CS, Whitton PS (1996). Biphasic modulation of GABA release by nitric oxide in the hippocampus of freely moving rats in vivo. *Brain Res*, 717:196–199.

Ek.1

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı : 65202830-050.04.04-60
Konu : Etik Kurul Kararı.


05.05.2016

Sayın

Doç.Dr Ercan ÖZDEMİR
Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

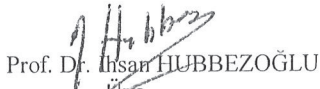
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 05.05.2016 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Doç.Dr Ercan ÖZDEMİR ' in yürütücülüğünü ve Proje Yardımcıları, Prof.Dr. Sefa GÜLTÜRK Yrd.Doç.Dr. Gökhan ARSLAN Yüksek Lisans Öğrencisi. Handan GÜNEŞ'in yapmış olduğu 21.04.2016 tarih ve 65 sayılı "Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda Koenzim Q10'in Diken Dalga Deşarjlarına Etkisi. " isimli Yüksek Lisans Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Eray BULUT
Üye

Prof. Dr. Mustafa TURAN
Üye


Prof. Dr. Zübeyda Akın POLAT
Üye


Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU
Üye

Doç. Dr. Bülent SARAÇ
Üye


Doç. Dr. Mehmet TUZCU
Üye


Katılmadı
Doç. Dr. Gülay YILDIRIM
Uye

Yrd. Doç. Dr. Hakan İŞİDAN
Üye

Uz. Vet.Hek.Yücel YALMAN
Üye – Başkanvekili


Özcan KARAPAS
Sivil Üye

Katılmadı
Hilmi GÜL
Sivil Üye


Prof. Dr. Haki KARA
Başkan

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Handan GÜNEŞ
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas-1988
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce, Almanca
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D
E-posta Adresi	handangunes@cumhuriyet.edu.tr

Eğitim ve Akademik Durumu

Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi (2012),
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D (2017),
Ünvan	Araştırma Görevlisi

Yayımlar

Filiz AK, Ozdemir E, Gunes H, Gunes H, Yılmaz MB (2017). Determination of vascular endotelial growth factor VEGF and Tie 2 levels in patients with primary hypertension. *The West Indian medical journal* (Epub ahead of print).

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler.

Filiz AK, Güneş H, Özdemir H, Güneş G, Yılmaz MB (2014). Primer hipertansiyonlu bireylerde vasküler endotelial growth faktör veTie-2 reseptör düzeylerinin belirlenmesi. 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi (Özet Bildiri/Poster).

Güneş H, Özdemir E, Arslan G (2016). Koenzim Q10'un Absans Nöbetlerine Etkisi ve Bu Etkide Nitrik Oksit Yolağının Etkisi. 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi (Özet Bildiri/SözlüSunum).

Taşkıran AŞ, Gümüş E, Güneş H, Çetindağ A, Özdemir E, Arslan G (2017). Sıçanlarda Vitamin B12'nin Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epileptik Nöbetler Üzerine Etkisi. 15. Ulusal Sinir Bilim Kongresi (Özet Bildiri/Poster).

Taşkıran AŞ, Güneş H, Kodaz F, Şahin B, Arslan G (2017). Farelerde Subkronik Uygulanan Vitamin D tedavisinin Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epileptik Nöbetler Üzerine Etkisi. 15. Ulusal Sinir Bilim Kongresi (ÖzetBildiri/Poster).

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler.

Filiz AK, Gunes H, Ozdemir E, Gunes H, Yılmaz MB (26.10.2013-29.10.2013).
Determination of vascular endotelial growth factor VEGF and Tie 2 levels in patients with
primary hypertension. YayınYeri: 29th Turkish cardiology congress with international
participation (Uluslararası Poster).

Sertifika

Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (2014).

İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Görevlisi 2016-

