

T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA PİKROTOKSİN İLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİ
MODELİNDE RUTİN'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Atakan ÖZTÜRK

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Fatih SEFİL

HATAY – 2015

T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA PİKROTOKSİN İLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİ
MODELİNDE RUTİN'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Atakan ÖZTÜRK

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Fatih SEFİL

HATAY – 2015

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA PİKROTOKSİN İLE OLUŞTURULAN EPİLEPSİ
MODELİNDE RUTİN'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Atakan ÖZTÜRK

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 10.04.2015 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oyçokluğu/oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi:

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Cemil TÜMER

Üye: Prof. Dr. Ramazan BAL

Üye: Yrd. Doç. Dr. Fatih SEFİL

Bu tez, Enstitümüz Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Tarih

(İmza Yeri)

Akademik Unvanı, Adı Soyadı

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Lisansüstü çalışmalarında, uygulama ve teorik derslerimde her zaman yanımda olan, yüksek lisans eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli hocamız Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Cemil TÜMER'e; bilimi ve bilimsel çalışmayı öğreten ve sevdiren hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet AYDIN'a; değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkânı sunan, bu teze ait yorum ve düzeltmelerin yapılmasındaki katkılarından, bu tezin planlanması, içeriğinin oluşturulması, hoşgörüsü ve iyi niyetiyle de destek olan değerli danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatih SEFİL'e; teze ait yorum ve düzeltmelerin yapılması konularında ki katkılarından dolayı hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Recep DOKUYUCU'ya; tezin yazım aşamasında paha biçilemez akıllıca çözüm önerileri ve yardımlarından dolayı Sayın Arş. Gör. Dr. Enver Ahmet DEMİR'e, tez çalışmam boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji Bölümü Öğretim Elemanı değerli arkadaşım, Sayın Arş. Gör. Okan TUTUK'a ve Fizyoloji Bölümü Yüksek Lisans öğrencisi Sayın Öğr. Gör. İrem HÜZMELİ ve Arş. Gör. Hatice DOĞAN'a, tez çalışmamı yaptığım MKÜ-DAM personeline; yüksek lisans eğitimim ve akademik hayatım boyunca her konudaki yardımlarından, desteğinden, sağduyulu ve objektif yaklaşımından ve anlayışından dolayı sevgili eşim Sayın Yrd. Doç. Dr. Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK'e sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epilepsi.....	4
2.1.1. Epilepsinin Etiyolojik Sınıflandırılması.....	10
2.1.2 Epilepsi ve Epilepsi Belirtileri	12
2.1.3. Epilepsi Alanında Kullanılan Modeller	13
2.1.4. Epilepsinin Fizyopatolojisi.....	15
2.2. GABA	16
2.3. Pikrotoksin	18
2.4. Flavonoidler	20
2.4.1. Rutin.....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Gereç	26

3.2. Deneş Grurları.....	26
4. BULGULAR.....	30
4.1. Nöbete Başlama Zamanı:	30
4.2. Toplam Nöbet Sayıları	31
4.3. Toplam Nöbet Süreleri.....	32
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR	37
EKLER.....	42
Ek 1	42
Ek 2:	42
Ek 3:	43
Ek 4:	43
Ek 5:	44
Ek 6:	44
Ek 7:	44
ÖZGEÇMİŞ.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1. Epilepsinin birkaç formunda EEG anormallikleri.	8
Şekil 2.2.2. GABA agonisti GABA _A reseptörü için önemli ligandların kimyasal yapısı....	17
Şekil 2.3.3. GABA _A reseptörlerinin pikrotoksinin'in alanlarına etki eden bazı kimyasallar	19
Şekil 2.4.4. Flavonoidlerin Yapısı	21
Şekil 2.4.1.5. Rutinin kimyasal yapısı	22
Şekil 3.2.6: Havalandırmalı Rat Kafesleri	28
Şekil 3.2.7: Serbest Hareket Edebilme Kafesleri.....	28
Şekil 3.2.8: Serbest Hareket Edebilme Kafesleri.....	28
Şekil 3.2.9: Pikrotoksin.....	29
Şekil 3.2.10: Rutin Hydrate.....	29
Şekil 3.2.11: Dimetil Sülfoksit.....	29
Şekil 3.2.12: Epilepsi Öncesi.....	29
Şekil 3.2.13: Epilepsi Başlangıç.....	29
Şekil 3.2.14: Epilepsi evre 2-3.....	29
Şekil 3.2.15: Epilepsi evre 3-4.....	29
Şekil 3.2.16: Epilepsi evre 4.....	29
Şekil 3.2.17: Epilepsi evre 5.....	29
Şekil 4.1.18: Nöbete Başlama Zamanı.....	30
Şekil 4.2.19: Toplam nöbet sayısı.....	31
Şekil 4.3.20: Toplam nöbet süresi.....	32

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.1. 1. Epilepsilerin Etyolojik Sınıflaması.	11
Çizelge 2.1.3.2. Yetişkin ve Olgunlaşmamış Sıçanlarda GABA-İlgili İlaçlarla İndüklenmiş Akut Nöbet Modelleri	14
Çizelge 2.4.1. 3 Daha önceki araştırmaların farklı deneysel modellerde rutin farmakolojik etkilerinin değerlendirilmesi.....	24

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AE: Antiepileptik

Cl: Klor

DMSO: Dimetil sülfoksit

DOPAC: Dihidroksifenilasetik asit

EEG: Elektroensefalografi

GABA: γ amino Bütirik Asit

GABA_AR: γ amino Bütirik Asit A reseptörü

ip: intraperitoneal

iv: intravenöz

JTK: Generalize Tonik Klonik

MDA: Malondialdehit

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PTX: Pikrotoksin

RTN: Rutin

TMD: Trans membran domain

ÖZET

Sıçanlarda Pikrotoksin İle Oluşturulan Epilepsi Modelinde Rutin'in Etkinliğinin Araştırılması

Epilepsi sık görülen nörolojik bir hastalıklardan biridir. Farklı tipleri bulunmakla birlikte generalize epilepsiler hızlı nöral deşarjların neden olduğu miyoklonik kasılmalar ve bilinç kaybı ile karakterizedir. Antiepileptikler hastaların yaklaşık %30'unda nöbetleri kontrol edememektedir.

Flavonoidler bitkisel kaynaklı insan diyetinin bir parçasıdır. Bir flavonol olan rutin bazı gıdalar ve bitkilerden elde edilen bazı içeceklerde bulunan diyetin önemli bir bileşenidir. Rutinin antioksidan, anti-trombotik, damar koruyucu, antikanserojen, sitoprotektif, kardiyoprotektif ve nöreprotektif gibi önemli farmakolojik özellikleri vardır.

Bu tez çalışmasında pikrotoksin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde rutin antiepileptik etkinliği araştırılmıştır. Pikrotoksin gama aminobütirik asit (GABA) reseptör antagonistidir ve GABA'ya bağlı Cl⁻ kanalını bloke eder. Çalışma sonuçlarına göre pikrotoksin verilerek generalize epilepsi oluşturulan hayvanlarda intraperitoneal yolla 10 mg/kg rutin uygulamasının nöbete başlama süresini uzattığı, 50 mg/kg rutin toplam nöbet sayısını azalttığı ve 100 mg/kg rutin ile toplam nöbet süresinin kısaldığı görülmüştür.

Tıbbi literatürde pikrotoksine bağlı akut epilepsi modelinde rutin etkinliğini araştıran bir çalışma mevcut değildir. Mevcut çalışmamızda uyanık sıçanlarda akut pikrotoksin modelinde rutin epileptik davranış kalıpları üzerine etkisinin bulunduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, nöbet başlangıç süresi, toplam nöbet süresi, toplam nöbet sayısı pikrotoksin, rutin.

ABSTRACT

The Investigation of the Efficiency of Rutin in the Picrotoxin-Induced Epilepsy Model in Rats

Epilepsy is a common neurological disorder. While it has several types, generalized epilepsies are characterized with fast neural discharges which leads to myoclonic contractions and loss of consciousness. Antiepileptic drugs cannot control seizures in about 30% of the patients.

Flavonoids are a portion of plant-derived human diet. Rutin, a flavonol, is an important ingredient of some foods and beverages that obtained from plants. Rutin has several pharmacological properties such as antioxidant, antithrombotic, vascular protective, anticarcinogenic, cytoprotective, cardioprotective, and neuroprotective effects.

In the present thesis, antiepileptic efficiency of rutin has been investigated in a model of picrotoxin-induced experimental epilepsy. Picrotoxin is an antagonist of gamma aminobutyric acid (GABA) receptors and blocks GABA-coupled Cl⁻ channels. To the results of our study, intraperitoneally administered 10 and 50 mg/kg mg/kg rutin prolongs the time to the onset of seizure rutin decreases the total seizure count, and rutinat dose of 100 mg/kg shortens the duration seizure.

There is no whatsoever research in the medical literature which has investigated the efficiency of rutin in a picrotoxin-induced acute epilepsy model. In the present study, it has been demonstrated that rutin has some effects on the behavioral patterns in an acute picrotoxin model in awake rats.

Key Words: epilepsy, time to the onset of seizure, total seizure duration, total seizure count, picrotoxin, rutin.

1. GİRİŞ

Epilepsi; tekrarlayan ve epileptik nöbetler olarak adlandırılan ağırlıklı olarak normal beyin fonksiyonlarının öngörülemeyen kesintileri ile karakterize bir beyin bozukluğunun adıdır (Fisher ve ark. 2005). Epilepsi, % 1-3 oranında görülen önemli bir nörolojik hastalıktır. Epilepsi hastalarının % 20-30'unda epileptik nöbetler ilaçlarla kontrol altına alınmamaktadır (McNamara 1999). Epilepsi oluşmasına neden olan faktörleri tedavi edemediğimizden dolayı günümüzde kullanılan ilaçların amacı daha çok, nöbet sıklığını kontrol etmektir (Shin and Mcnamara 1994)

Tekrarlayan nöbetler vücutta hasar oluşmasına ve hastanın ölümüne neden olabilecek bir risk oluştururlar. Bunun yanında nöbetleri kontrol altına alınmayan hastalar kötü bir yaşam kalitesi ile hayatlarını devam ettirmek zorundadırlar. Epilepsinin elverişli bir tedavisi yoktur. Epilepsi tedavisinde asıl amaç, bazı ilaçlar ile santral sinir sisteminde epilepsi oluşumuna neden olan normal dışı elektriksel aktivitelerin ortaya çıkmasının ve yayılmasının önüne geçmek ve bu sayede hastanın nöbetsiz yaşayarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Fakat bütün ilaçlarda olduğu gibi antiepileptiklerin (AE) de yan etkileri olduğu unutulmamalıdır ve tedavi ile AE'lerin kullanılması dengeli olmalıdır. Hastaların sürekli ilaç kullanmak zorunda olmalarında dolayı ortaya çıkan ekonomik maliyet, ciddi yan etkilerinin olması ve tedavide kullanılan bazı ilaçların bir takım başka ilaç grupları (antibiyotikler, antikoagülanlar, salisilatlar) ile etkileşime girmesi epilepsi tedavisinde daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi bakımından zorunluluk arz etmektedir. Hedef her zaman hasta için en etkili, en iyi toleransa sahip ve nöbetleri engellemede en başarı olanı seçmektir. Nöbet tipleri aynı olsa bile hastaların AE'lere karşı göstereceği yanıt farklı olabilir. Nöbetin tipi, hastanın yaşı gibi hasta ile ilgili faktörler ve AE'lerin farmakokinetik özellikleri, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri AE seçimini etkileyen faktörler arasındadır. Bazı hastalar bir ajana diğerlerinden daha iyi yanıt verebilir. Bu durum da bize hastaların ve epilepsinin heterojen yapısını göstermektedir. Bu durumlar göz önüne alındığında daha ekonomik ve spesifik yeni ilaçların geliştirilmesi gerekmektedir (Esat 1975).

Epilepsinin temelleri ve diğer özellikleri hakkında cevap aramak ve etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek amacıyla deneysel modeller yapılmaktadır. Temel mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalarda; deneysel epilepsi modelleri ve hayvan çalışmaları oldukça önemlidir. Bu çalışmalar neticesinde, birçok epilepsi çeşidinin temel

mekanizmaları hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Deneysel epilepsi modelleri birçok yöntemin kullanıldığı bir araştırma alanıdır. Yaygın olarak epilepsiye neden olduğu bilinen maddeler doğrudan beyne veya vücut boşluklarına verilerek epilepsi nöbetleri oluşturulur ve bu nöbetlerin mekanizmaları araştırılır. Pikrotoksin epileptik nöbetler oluşturduğu bilinen bir maddedir ve doğrudan beyne veya vücut boşluklarına verilmesi sonucu oluşturulan modele; akut veya kronik pikrotoksin deneysel epilepsi modeli adı verilmektedir (Pitkänen ve ark. 2005). Bu tip deneysel modeller, insanda gözlenen klinik epilepsi vakalarıyla aynı değildir; fakat temel mekanizmaları anlama açısından önem taşımaktadır.

Zaman boyunca, pek çok bitki ruhsal sorunların tedavisi için kullanılmaktadır. Alkaloidlerin, merkezi sinir sistemi içindeki reseptörler ile kuvvetli etkileşimi bilinmektedir; ancak son yıllarda flavonoidlerin de merkezi sinir sistemi ile ilgili çeşitli etkiler yapan (Alzheimer ve Parkinson hastalıkları ile ilişkili nörodejenerasyonun önlenmesi de dâhil olmak üzere) reseptör sistemlerinde bir rol oynayabileceği açık hale gelmiştir (Jäger ve Saaby 2011).

Flavonoidler uzun yıllardan beri geleneksel olarak halk arasında kullanılmaktadır. Papatya çiçeği (*Matricaria L. recutita*-Asteraceae) yüzyıllardır apigenin içeriğinden istifadeyle sakinleştirici etkisi için kullanılmıştır (Viola ve ark.1995). Bir kasımpatı türünden (*Tanacetum parthenium* L.-Asteraceae) izole edilen apigenin GABA benzodiazepin aktivitesinden dolayı migrende koruyucu tedavi amacıyla kullanılır (Jäger ve ark. 2009). Ihlamur çiçekleri (*Tilia* sp.-Tiliaceae) tüm dünyada sakinleştirici özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır. Bu durum quercetin ve kaempferol flavonoidlerinin sedatif etkilerinden dolayı olduğu gösterilmiştir (Aguirre-Hernandez ve ark. 2010). Süpürge çalısı (*Calluna vulgaris* L. Hull.- Ericaceae) geleneksel olarak sinir yatıştırıcı ilaç olarak kullanılmıştır. Aktif bileşeni quercetin'in monoamin oksidaz önleyici aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Saaby ve ark. 2009).

Flavonoidler merkezi sinir sistemi üzerinde etkileri yanı sıra biyolojik çeşitli aktivitelere sahiptirler. Flavonoidlerin antioksidan aktivite ile serbest radikalleri engelleyici etkileri dikkat çekmektedir. 6000'den fazla flavonoid bilinmektedir. Flavonoidler oksidatif durumuna ve bağlı olduğu atoma göre farklı sınıflara ayrılabilir (Jäger ve Saaby 2011).

Yapılan literatür taramalarında pikrotoksin ile oluşturulan epilepsi modellerinde rutin henüz kullanılmadığı, diğer epilepsi modellerinde rutin çok fazla çalışılmadığı ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu tesbit edildi.

Epilepsi ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, epilepsinin bilinen bir hastalık olmasına karşın denenmiş olan ilaçlar ve tedavi bilim dünyasını tatmin edecek noktada değildir. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olması, deneylerin insanlarda yapılamaması ve hayvan modellerinde oluşturulan epilepsinin insanlarda görülen epilepsi ile tam olarak uyuşmuyor olması bu sonucu doğurmaktadır. Epilepsi ile ilgili yapılan deneysel hayvan modellerinden biri olan pikrotoksin modelinde bir flavanoid olan rutin'in etkinliğini araştırmayı planladık. Bu araştırmanın sonucunda elde edeceğimiz verilerin epilepsi çalışmalarına katkısı olacağı kanaatindeyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

Epilepsi; Yunanca “nöbet geçirmek” anlamına gelen “Epilambanein” kelimesinden gelmektedir. Epilepsi tüm dünya nüfusunun %1-3’ünü etkileyen ciddi bir nörolojik bozukluktur. Ayrıca, insanların %10’u yaşamlarının bir döneminde, bir veya birden fazla sayıda nöbet geçirmiştir (Hauser 1990). Epilepsiye eğilimli kişi, sinir sisteminin bazal uyarılabilirlik düzeyi belirli bir kritik eşiği aştığında nöbet geçirir. Uyarılabilirlik bu eşiğin altında tutulduğunda nöbet gerçekleşmez (Guyton ve ark. 2013).

Geleneksel AE’lerle sürdürülen tedaviye hastaların yaklaşık %20-30’unun dirençli oldukları ya da ciddi yan etkilere maruz kaldıkları gösterilmektedir (French ve ark. 2004). Bunun yanında tedavi görmesine rağmen nöbet geçiren hastalar ise kendi yaşam kalitelerini düşük olarak değerlendirirler. Milyonlarca epilepsi hastası için yeni AE’ler; nöbet kontrolünde daha başarılı, yan etkisi düşük, ölüm riskini azaltma ve tekrarlayan nöbetlerin önüne geçme gibi yaşam kalitesini artırıcı olmalıdır (LaRoche ve Helmers 2004).

Epilepside insidans yaşa göre değişmektedir. İnsidans erken çocukluk döneminde yüksekken ergenlikle beraber düşmeye başlar; fakat 60 yaş ve üstü kişilerde yeniden yükselir (Cockerell ve ark. 1995, Hauser ve ark. 1993). Çoğu kişide nöbet sonunda hastalık belirtileri ortadan kalkar. Ortalama 10 yıl süren epilepside hastaların yaklaşık %50’sinde çok daha kısa sürede (2 yıldan az) hastalık belirtileri ortadan kalkmaktadır; fakat yine de hastaların %20-30’luk büyük bir kısmında ömür boyu epilepsi görülecektir (Cockerell ve ark. 1995). Epilepsi hastalarında tedaviye erken başlamak tedavi başarısını yükseltmek açısından önemlidir.

Epilepsi tanısının konulabilmesi için nöbetlerin tekrarlayan karakterde olması ve yıllarca devam etmesi gerekmektedir. Kafa travmaları, serebral hemorajiler, inme, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, ensefalit veya abse gibi), beyin damarlarındaki bir takım yapısal bozukluklar, genetik faktörler ve tümörler epilepsinin organik nedenleri arasında yer almaktadır. Buna karşın vakaların neredeyse 2/3’ünde epilepsi nedeni tespit edilememektedir (Engel ve ark 1989, Ettinger 1994). Posttravmatik epilepsiye neden olan yara dokusunu uzaklaştırmak için cerrahi müdahaleye alınan hastalarda motor korteks

araştırılmıştır. Sıklıkla yara dokusunun alınması epilepsi sağaltımında olumlu sonuçlar vermiştir; ancak motor korteksin zedelenmesi etkilenen kas grubunda paralizi gelişmesine neden olur (Robert ve ark. 2008).

Epileptik nöbetlerin fiziksel belirtileri, nöbetlerin doğduğu beyin bölgeleri ile ilişkilendirilmektedir (epileptik nöbet odağı). Örneğin; motor korteksteki epileptik odak karşı tarafta hareketlere neden olur, tam hareketler nöbet odağının somatotopik yerleşimi ile ilişkilidir. Somatosensoriyel korteksten kaynaklanan nöbetler epileptik aura denilen duyuşal hayallere yol açar. Benzer olarak görsel korteksten başlayan nöbetler bir görsel auraya (parıldamalar, renkler), işitsel korteksten başlayan nöbetler ise işitsel auraya (uğuldama, zil, vızıldama) neden olur. Vestibüler korteksten başlayan nöbetler ise dönme hissine neden olur. Karmaşık davranışlar temporal lobdan kaynaklanan nöbetlerin sonucudur. Ek olarak olfaktor korteks ile ilişkili epileptik aurada kötü kokular algılabılır (unsinat nöbeti) (Robert ve ark. 2008).

Epilepsi sıklıkla EEG anormalliklerine neden olur. Epilepsinin çeşitli tipleri bulunmaktadır (Şekil 2.2.1). Epileptik konvülsiyonlar parsiyel veya genel olabilir. Parsiyel nöbetlerin bir formu motor korteksten kaynaklanır ve karşı taraftaki kasların lokal olarak kasılmaları ile sonuçlanır. Kasılmalar daha sonra diğer kaslara yayılabilir. Akım, motor korteksin somatotopik dizisini takip eder. Karmaşık parsiyel nöbetler (psikomotor epilepside görülebilir) limbik lobda meydana gelir. Yanılsamalar ve yarı amaçlı motor aktivite ile sonuçlanır. Fokal nöbetler sırasında ve arasında saçlı deri kayıtlarında EEG’de diken dalgalar görülür (Şekil 2.1.1-C-D).

Generalize nöbetler beynin geniş bölümlerini kapsar ve bu nöbetler esnasında bilinç kaybolur. Generalize nöbetlerin iki majör tipi “non-kovülsif” ve “konvülsif” nöbetlerdir. Non-kovülsif epilepside bilinç kaybı geçicidir ve EEG’de diken dalga aktivitesi gösterir (Şekil 2.1.1-B). Konvülsif epilepside bilinç uzun süre kaybolur ve eğer nöbet başladığında kişi ayakta ise yere düşebilir. Nöbet kas tonusunda genel bir artışla başlar (tonik faz) ve bunu silkindili hareketler serisi takip eder (klonikfaz). EEG her tarafa yayılmış nöbet aktivitesini gösterir (Şekil 2.1.1-A). Konvülsif epilepsi beynin serebral korteks, serebrumun derin kısımları ve hatta beyin sapını da içeren tüm alanlarında aşırı nöron deşarjlarıyla karakterizedir. Omuriliğe iletilen tüm vücudun generalize tonik-klonik nöbetler denilen ard arda gelen tonik ve spazm tarzında kas kasılmaları ortaya çıkar. Kişi sıklıkla dilini ısırır veya yutar ve bazen siyanoz oluşumuna yola açacak ölçüde solunum

güçlüğü çekmesine neden olur. (Guyton ve ark. 2013). Genellikle konvülsif nöbetler birkaç saniye ile 3-4 dakika arasında sürebilir. Tüm sinir sisteminin nöbet sonrası depresyonu ile de karakterizedir. Nöbet geçtikten sonra kişi saniyeler veya dakikalar boyunca stüpor da kalır ve bunu ağır bir yorgunluk ve saatler süren uyku izler (Guyton ve ark. 2013).

Laboratuvar hayvanlarında ve hatta insanlarda konvülsif epilepsi çeşitli nöron uyarıcı ilaçlarla başlatılabilir. Nöbetler insülin hipoglisemisi veya doğrudan beyinden geçirilen alternatif elektrik akımlarıyla da oluşturulabilir. Konvülsif nöbet sırasında talamustan ve beyin sapının retiküler formasyonundan yapılan elektriksel kayıtlar bu alanların her ikisinde de serebral korteksten kaydedilene benzer şekilde tipik yüksek voltajlı etkinliklerin varlığını gösterir. Bu nedenle, konvülsif nöbet olasılıkla sadece talamus ve serebral korteksin anormal etkinliğine değil, aynı zamanda beyin aktive edici sisteminin subtalamik beyin sapı bölümlerinin de anormal etkinliğine bağlı olarak oluşmaktadır (Guyton ve ark. 2013).

Konvülsif epilepsi nöbeti geçiren kişilerin çoğunun epilepsiye kalıtsal yatkınlığı vardır. Bu kişilerde anormal epileptojenik devrenin uyarılabilirliğini artıran nedenler arasında; güçlü duygusal uyaranlar, hiperventilasyonla ortaya çıkan alkaloz, çeşitli ilaçlar, ateş, aşırı gürültü ve parlak ışık sayılabilir (Guyton ve ark. 2013).

Genetik yatkınlığı olmayan insanlarda da beyin herhangi bir yerinde meydana gelen travmatik lezyonlar yerel beyin alanlarının aşırı uyarılmasına neden olabilir. Bu alanlar bazen beyin aktive edici sistemine konvülsif nöbet oluşturabilecek sinyaller iletirler (Guyton ve ark. 2013).

Konvülsif nöbet sırasında aşırı nöron etkinliğinin tüm beyindeki birçok yansıyan devre yollarının masif eşzamanlı aktivasyonu olduğu varsayılmaktadır. Büyük olasılıkla, nöbeti dakikalar içinde sonlandıran temel nedenlerden biri nöron yorgunluğudur. İkinci neden ise nöbet sırasında aktive olan inhibitör nöronların yaptığı aktif inhibisyonudur (Guyton ve ark. 2013).

Non-konvülsif epilepsi neredeyse kesin olarak beyin talamokortikal aktive edici sisteminden kaynaklanmaktadır. Genellikle 3-30 saniye arası değişen bilinç kaybı ile karakterizedir. Bu dönemlerde kişilerde, genellikle kafa bölgesinde özellikle de göz kırpması gibi çekilmeler tarzında kas kasılmaları gözlenir. Bu süreç, bilincin geri dönmesi ve önceki etkinliklerin devamı şeklinde sonlanır. Bu sürecin tamamına absans sendromu veya absans epilepsisi denir. Kişi, aylarca aralıklarla bu tarz nöbet geçirebilir veya nadir durumlarda

birbirini izleyen sık nöbetler geçirebilir. Non-kovülsif nöbetlerin normal seyri, geç çocukluktan başlamak ve 30 yaş civarında kaybolmak şeklindedir. Bazen non-kovülsif nöbet konvülsif nöbeti başlatabilir (Guyton ve ark. 2013).

Non-kovülsif epilepside diken ve kubbe şekliyle karakterize EEG kayıtları elde edilir. Diken ve kubbe şeklinin serebral korteksin büyük kısmı veya tümünde kaydedilmesi, nöbetin beynin talamokortikal aktive edici sisteminin büyük kısmını ilgilendirdiğini gösterir. Gerçekten de non-kovülsif nöbetin, inhibitör talamik retiküler nöronların (bunlar GABA üreten inhibitör nöronlardır) ve eksitator talamokortikal ve kortikotalamik nöronların salınımlarından kaynaklandığını gösterir (Guyton ve ark. 2013).

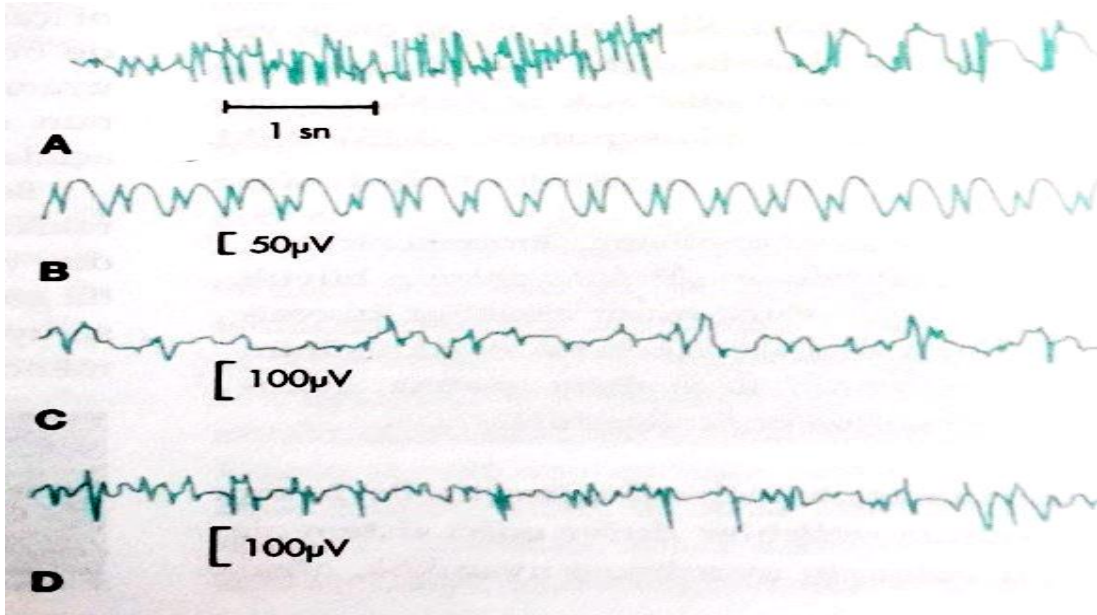
Fokal epilepsi ya serebral korteksin ya da serebrum ve beyin sapının derin yapılarının sınırlı bölgeleri gibi beynin herhangi bir yerel bölgesi ile ilgili olabilir. Fokal epilepsi hemen her zaman komşu nöron dokusunu çeken bir nedbe, beynin bir bölgesini sıkıştıran bir tümör, beyin dokusunun haraplanmış bir bölgesi veya doğumsal olarak dengesi bozuk yerel bir nöron devresi gibi yerel bir organik lezyon veya yerel bir işlevsel anomaliden kaynaklanır (Guyton ve ark. 2013).

Bu türden lezyonlar yerel nöronlarda aşırı hızlı deşarjları destekleyebilir. Deşarjların sıklığı saniyede birkaç yüzün üzerine çıktığında komşu korteks alanlarına senkronize dalgalar yayılmaya başlar. Bu dalgalar büyük olasılıkla giderek korteksin komşu alanlarını da epileptik deşarj bölgesi içine katan yerel yansıyan devrelerden kaynaklanmaktadır. Süreç komşu alanlara dakikada birkaç milimetreden saniyede birkaç santimetreye kadar değişebilen hızlarda yayılır. Böyle bir uyarılma dalgası motor kortekse yayılırsa vücudun karşı tarafında en özgün şekliyle ağız bölgesinde başlayan ve çoğu kez ilerleyici bir şekilde bacaklara doğru, nadiren ise diğer yöne doğru ilerleyen bir kasılması gözlenir. Buna jacksonyan epilepsi adı verilir (Guyton ve ark. 2013).

Fokal epileptik bir nöbet beynin tek bir bölgesine lokalize kalabilir; ancak çoğu kez konvülsiyonun başladığı korteks bölgesinden gelen güçlü uyarılar beyin aktive edici sisteminin mezensefalon kısmını öylesine uyarır ki süreci konvülsif epilepsi izleyebilir. Fokal epilepsinin bir başka türü psikomotor nöbet adı verilen nöbetlerdir. Bu nöbetler kısa bir amnezi dönemine, anormal hiddet atağına, ani anksiyete, huzursuzluk veya korkuya ve kısa bir süre tutarsız konuşmaya yol açar. Bazen kişi nöbet sırasındaki davranışlarını anımsamaz. Bazen de bunları hatırlamakla beraber bu davranışları kontrol edemez. Bu nöbetler sıklıkla beynin hipokampus, amigdala, septum ve temporal korteksin bölümleri

gibi limbik kısımları ile ilgilidir. Epileptik odakların cerrahi müdahale ile çıkarılması genellikle nöbetleri engellemektedir. EEG fokal epileptik ataklara yatkın organik beyin hastalığı bölgelerinden kaynaklanan anormal sivri dalgaların lokalize edilmesinde kullanılabilir. Böyle bir odak noktası bulunduğu anda cerrahi yöntemlerle çıkarılması sıklıkla gelecekte nöbet oluşumunu engellemektedir (Guyton ve ark. 2013).

Nöbetler arasında meydana gelen EEG diken dalgaları, interiktal diken dalgaları olarak isimlendirilir. Ani, uzun süreli depolarizasyondan doğup depolarizasyon değişiklikleri olarak isimlendirilen bu dikenler, kortikal nöronlarda tekrarlayan aksiyon potansiyellerini ateşler. Bu depolarizasyon değişiklikleri, epileptik odaktaki çeşitli değişiklikleri yansıtabilir. Böyle değişiklikler, kortikal nöronlarda yenileyici Ca^{+2} aracılıklı dendritik aksiyon potansiyellerini ve kortikal devrelerde inhibitör etkileşimlerde azalmayı içermektedir. Elektriksel alan potansiyelleri ve hiperaktif nöronlardan eksitator amino asitler ve K^{+} 'un salınımı da, artmış kortikal uyarılabilirliğe katkıda bulunabilir (Robert ve ark. 2008).



Şekil 2.1.1. Epilepsinin birkaç formunda EEG anormallikleri. A- Bir konvülsif nöbetin tonik (sol) ve klonik (sağ) fazı, B- Bir non-konvülsif nöbetin diken ve dalga bileşenleri, C- Temporal lob epilepsisi, D- Bir fokal nöbet (Robert ve ark. 2008)

Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliği'nin (International League Against Epilepsy, ILAE) 1981 yılında yayınladığı sınıflandırma sistemine göre epileptik nöbetler parsiyel ve generalize olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma EEG ve klinik bulgulara göre düzenlenmiştir (Pitkänen ve ark. 2005). Nöbetler tek bir hemisferde başlarsa lokal, her iki hemisferde aynı anda başlarsa generalize nöbetler olarak tanımlanır. Generalize nöbetler genelde konvülsif ve non-konvülsif olmak üzere ayrılır. Önceden grand mal olarak adlandırılan konvülsif tip nöbetler; tamamen tonik, tamamen klonik ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir. Önceden petit mal olarak adlandırılan non-konvülsif nöbetler; tipik absans ve atipik absans nöbetler şeklinde olabilir. Atipik olanlar daha uzun süreli olabilir ve EEG kayıtları düzensizdir. Diğer non-konvülsif generalize nöbetler; generalize myoklonik nöbetlerdir bunlar kas tonusunun ani kaybı ile oluşan atonik nöbetler ve bilateral miyoklonik hareketlerdir. Miyoklonik, atonik ve kısa klonik nöbetler travma sonucu gerçekleşebilir. Generalize konvülsif nöbetler, tipik absans nöbetler ve miyoklonik nöbetler beyin hasarı ile ilişkilendirilen iyi huylu genetik epileptik bozukluklardan kaynaklanabilir. Bunların aksine atipik absans ve atonik nöbetler bilateral çok yaygın beyin hasarı durumunda meydana gelir.

1. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler:

- A. Basit: motor, somatosensor, otonomik, psisik
- B. Kompleks
 - a. Başlangıçta bilinç kaybı ile beraber
 - b. Basit parsiyeli takiben bilinç kaybı
- C. Parsiyel nöbetlerden Generalize Tonik-Klonik'e geçen (JTK)
 - a. Basitten JTK'e geçen
 - b. Kompleksten JTK'e geçen

2. Generalize nöbetler (konvülsif ya da konvülsif olmayan)

- A. Absans nöbetleri
 - a. Tipik absans nöbetleri (petit-mal)
 - b. Atipik absans nöbetleri
- B. Miyoklonik (ritmik spazmlı silkinme ve sıçramalar)
- C. Klonik (sadece klonik spazmlarla karakterize)
- D. Tonik (sadece kas tonusunda artış ile karakterize)
- E. Tonik-klonik (tonus artısını izleyen klonik kasılmalar)

F. Atonik (tüm kas tonusunun ani olarak kaybı)

G. Kombinasyonları

3. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

2.1.1. Epilepsinin Etiyolojik Sınıflandırılması

1- İdiyopatik Epilepsi: Bilinen nöroanatomik veya nöropatolojik anormallik olmaksızın gelişen ve muhtemel genetik temellere dayanan epilepsi tipidir. Bunlara genetik kökeni gösterilemeyen ve kanıtlanamayan epilepsilerde dâhildir.

2- Semptomatik Epilepsi: Bilinen anatomik ya da patolojik anormallikler ve/veya altında yatan hastalık göstergesi olan klinik özelliklere sahip edinilmiş yâda genetik nedenli epilepsilerdir.

3- Uyarılmış (Provake) Epilepsi: Bilinen nöroanatomik veya nöropatolojik anormallik olmaksızın nöbetlere yol açan spesifik sistemik veya çevresel faktörlere bağlı gelişen epilepsilerdir. Bazılarını genetik temeli olabilir. Fakat çoğunda bu durum gösterilemez.

4- Kriptojenik Epilepsi: Doğası açısından nedeni ortaya konulamayan epilepsilerdir. Yetişkin epilepsilerinin en az %40'ı bu kategoride gösterilmektedir (Shorvon 2011).

Çizelge 2.1.1. 1. Epilepsilerin Etiyolojik Sınıflaması (Shorvon SD. 2011).

Epilepsilerin Etiyolojik Sınıflaması		
Ana Kategori	Alt Kategori	Örnekleri
İdiyopatik epilepsi	Tek gen bozukluklarına bağlı	Benign familial neonatal konvülsyonlar; otozomal dominant nocturnal saf epilepsiler frontal lob epilepsi; febril nöbetin eşlik ettiği generalize epilepsi; çocukluk çağıının şiddetli miyoklonik epilepsisi; benign erişkin familial miyoklonik epilepsi
	Kompleks kalıtmı saf epilepsiler	İdiyopatik generalize epilepsi (ve alt tipleri); çocukluk çağıının benign parsiyel epilepsileri
Semptomatik epilepsi Özellikle genetik ve gelişimsel sebep	Çocukluk çağı epilepsy sendromları	West sendromu; Lennox-Gastaut sendromu
	Progresif miyoklonik epilepsiler	Unverricht-Lundborg hastalığı; Dentato-rubro-pallido-luysian atrofi; Lafora body hastalığı; mitokondriyal sitopati; sialidoz; nöronal seroid lipofuksinozis; miyoklonus renal yetmezlik sendromu
	Nörokutanöz sendromlar	Tüberöz skleroz; nörofibromatoz; Sturge-Weber sendromu
	Diğer nörolojik tek gen bozuklukları	Angelman sendromu; lizozomal bozukluklar; nöroakantositoz; organik asidüri ve peroksizomal bozukluklar; porfiri; pridoksin bağımlı epilepsi; Rett sendromu; Üre döngüsü bozuklukları; Wilson hastalığı; kobalamin ve folat metabolizması bozuklukları
	Kromozom fonksiyon bozuklukları	Down sendromu; Frajil X sendromu; 4p- sendromu; izodisentrik kromozom 15; halka kromozom 20
	Serebral yapının gelişimsel	Hemimegalensefali; fokal kortikal displazi; ağır-pakigri-band anomalileri spektrumu; korpus kallozum agenezisi; polimikrogri; şizensefali; periventriküler nodüller heterotopi; mikrocefali; araknoid kist
Özellikle edinsel sebepli	Hipokampal skleroz	Hipokampal skleroz
	Perinatal ve infantile nedenler	Neonatal nöbetler; postneonatal nöbetler; serebral palsy; aşılama ve immünizasyon
	Serebral travma	Açık kafa yaralanması; kapalı kafa yaralanması; nörocerrahi; epilepsy cerrahisi sonrası epilepsi; infant kafa travması
	Serebral tümör	Gliom; gangliogliom ve hamartom; DNET; hipotalamik hamartom; meningiom; ikincil tümörler
	Serebral enfeksiyon	Viral menenjit ve ensefalit; bakteriyel menenjit ve apse; sıtma; nörosistiserkoz, tüberküloz; HIV
	Serebrovasküler bozukluklar	Serebral hemoraji; serebral enfarkt; dejeneratif vasküler hastalık; arteriovenöz malformasyon; kavernoöz hemanjiyom Serebral immünolojik
	bozukluklar	Rasmussen ensefaliti; SLE ve kollajen vasküler bozukluklar; enflamatuar ve immünolojik bozukluklar
Dejeneratif ve diğer nörolojik	Alzheimer hastalığı ve diğer demans nedenleri; multipl skleroz durumlar demiyelinizan bozukluklar; hidrocefali ve porencefali	
Uyarılmış epilepsi	Uyaran faktörler	Ateş; menstrüel döngü ve katamenyal epilepsi; uyku-uyanıklık döngüsü; Metabolik ve endokrin nedenli nöbetler; ilaca bağlı nöbetler; alkol ve toksine bağlı nöbetler
	Refleks epilepsiler	Fotosensitif epilepsiler; irkilme ile uyarılan epilepsi; okuma epilepsisi; İştihaya bağlı epilepsi; yemeye bağlı epilepsi; sıcak su epilepsisi Kriptojenik epilepsiler ^a
DNET, disembriyoplastik nöroepitelyal tümör.		
^a Tanımlanarak; kriptojenik epilepsilerin nedeni bilinmemektedir. Bununla beraber erişkin hastaların en az %40 kadarı ve çocuk hastaların daha az bir kısmı bu kategoride yer almaktadır.		

2.1.2 Epilepsi ve Epilepsi Belirtileri

Epilepsi ve epilepsi belirtilerinin mevcut ILAE sınıflandırması 1989 yılında kabul edildi ve 2001 yılında revize edildi.

1. Lokalizasyonla İlgili (fokal, lokal, parsiyel)

1.1. İdiopatik (Birincil)

- (a) Merkezi temporal spike ile Benign çocukluk çağı epilepsisi
- (b) Oksipital paroksizimleri ile çocukluk çağı epilepsisi
- (c) Birincil okuma epilepsi

1.2. Semptomatik (İkincil)

- (a) Temporal lob epilepsiler
- (b) Frontal lob epilepsiler
- (c) Parietal lob epilepsiler
- (d) Oksipital lob epilepsiler
- (e) Çocukluk çağında kronik ilerleyici epilepsi

1.3. Kriptojenik:

- (a) Nöbet tipi
- (b) Klinik özellikler
- (c) Etiyoloji
- (d) Anatomik lokalizasyon

2. Generalize

2.1. İdiopatik (Birincil)

- (a) Benign neonatal ailesel konvülsiyonlar
- (b) Benign neonatal konvülsiyonlar
- (c) Bebeklikte bening miyoklonik epilepsi
- (d) Çocukluk absans epilepsi (pyknolepsy)
- (e) Gençlik absans epilepsi
- (f) Gençlik myoklonik epilepsi (dürtüsel non-kovülsif)
- (g) Grand mal nöbet epilepsiler
- (h) Diğer generalize idiyopatik epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya Semptomatik

- (a) Batı sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Krämpfe)
- (b) Lennox-Gastaut sendromu

- (c) Miyoklonik-kararsız nöbetler ile Epilepsi
- (d) Miyoklonik yokluk ile Epilepsi

2.3. Semptomatik (İkincil)

2.3.1. Nonspesifik Etiyoloji

- (a) Erken miyoklonik ensefalopati
- (b) Patlamaların bastırılması ile erken infantil epileptik ensefalopati
- (c) Diğer semptomatik generalize epilepsiler

2.3.2. Özel Sendromlar

Epileptik nöbetler birçok hastalık durumlarını güçleştirebilir

3. Belirsiz Epilepsiler

3.1. Hem Generalize hem de Fokal Nöbetler

- (a) Yenidoğan nöbetler
- (b) Bebeklikte şiddetli miyoklonik epilepsi
- (c) Uyku sırasında devamlı yavaş diken-dalgaları ile Epilepsi
- (d) Kazanılmış epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- (e) Diğer belirsiz epilepsiler

3.2. Generalize veya Fokal özellikleri anlaşılır olmayan

4. Özel Sendromlar

4.1. Durum İlgili Nöbetler

- (a) Ateşli kasılmalar
- (b) İzole nöbet veya izole status epileptikus
- (c) Çeşitli faktörlere bağlı olarak görülen nöbetler (akut ve toksik faktörler; alkol, uyuşturucu, eklampsi, nonketotik hiperglisemi)

2.1.3. Epilepsi Alanında Kullanılan Modeller

Etik kurallar gözetilerek epilepsi tedavisinde kullanılmak üzere yeni ilaç geliştirme çalışmalarında bazı kısıtlamalar getirilmiştir. Bu durum deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere birçok hayvan modeli geliştirilmesine neden olmuştur. Konu ile ilgili çok sayıda makaleler yayınlanmış ve hayvan modelleri ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Bu modeller genellikle lokal ve generalize nöbetlerin incelenmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca akut ve kronik epilepsiye yönelik modellerde geliştirilmiştir. Bazı kimyasallar maddelerin sistemik ya da lokal olarak beyine enjekte edilmesi ile akut modeller oluşturulmaktadır.

Kronik modellerde beyinde lezyonlar oluşturularak ya da kimyasal maddelerin veya elektriksel uyarıların tekrarlanması ile oluşturulur. Kedi, köpek ve kemirgenler (fare, sıçan, gerbil) en çok tercih edilen hayvanlardır.

Epilepsi alanında kullanılan in vitro modellerde mevcuttur. İn vitro modeller için kriterler insan ve hayvan çalışmalarında gözlenen özelliklere benzer iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikleri ve elektrografik özellikleri içerir. Birçok kortikal yapıda nöbet benzeri olaylar 10 sn den fazla sürer. Hücre dışı alanda potansiyel kayıtlarda; nöbet, tonik ya da klonik benzeri olaylarda elektrografik özelliklerde negatif kayma vardır. Tonik benzeri deşarjlar; 8 Hz üstünde bir frekans aralığında nispeten hızlı küçük geçici dalgalarla karakterizedir. Klonik benzeri deşarjlar nispeten büyük alanlarda 50-200 ms süreli potansiyel geçişlerden oluşmaktadır (Pitkänen ve ark. 2005).

Çizelge 2.1.3.2. Yetişkin ve Olgunlaşmamış Sıçanlarda GABA-İlgili İlaçlarla İndüklenmiş Akut Nöbet Modelleri (Pitkänen ve ark. 2005)

İlaçlar	Çözünürlük	Uygulama Yolu	Doz mg/kg (yetişkin)	Doz mg/kg (12-18 günlük)
Pentylene-tetrazol (PTZ)	Tuz	SC	40-120	40-100
		IP	40-100	30-100
Bicuculline	0.1 N HCl	IP	6-8	2-4
		IV	1-2	1-2
Picrotoxin	Tuz	IP, IV, SC	4-6	3-4
Isonicotinehydrazide	Tuz	IP	300-400	200-400
3-Mercaptopropionic acid (3-MPA)	(Akışkandır)	IP	30-60	20-60
Allylglycine	Tuz	IP	100-250	100-250
b-carbolines	Asetik Asit	IP	1-2	---
		SC	1-5	---
Ro 5-3663	0.1 N HCl	IP	5-15	5-15

2.1.4. Epilepsinin Fizyopatolojisi

Epilepsi nöbetlerinin mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bunun yanı sıra tüm epilepsi nöbetlerinde aynı mekanizma da geçerli değildir. Epilepsi oluşumuna neden olduğu düşünülen nöronlar için epileptik nöron ve epileptojenik odak terimi kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu nöronların dendritik uzantılarında küçülme olduğu, epileptojenik fokusta yeni sinapslar oluştuğu, astrositlerin artmasıyla gliozis oluştuğu gösterilmiştir. Epileptojenik odaktaki gliozisli hücreler, hücre dışı K^+ iyonlarını tamponlayamaz ve hücre dışında K^+ iyonlarında artış meydana gelir bu nöronların uyarılabilme eşiğinin düşmesine ve sonuç olarak epilepsi nöbetlerinin oluşmasına yol açarlar. Ayrıca epileptojenik bölgelerde $Na^+-K^+/ATPaz$ aktivitesinin azalması da hücre dışı K^+ iyon konsantrasyonunda artmaya neden olur. Bu durumlar nöronların uyarılarak deşarjların oluşmasını ve yayılmasını kolaylaştırır. Özetle fizyopatolojide üç mekanizma önemlidir:

- Glia (özellikle astrositlerin) fonksiyonunun bozulması,
- Glutamat gibi eksitator amino asitlerde artma,
- Başta GABA olmak üzere inhibitör amino asitlerde azalma.

Bu mekanizmalar; nöronların membran potansiyellerini bozmaktadır. Bu durum nöronların normalden daha kolay depolarize olmasına neden olur. GABA'nın azalması da epileptik nöronlar üzerindeki inhibisyonun kalkmasına ve daha kolay eksite olmalarına yol açmaktadır (Çiğer 2002).

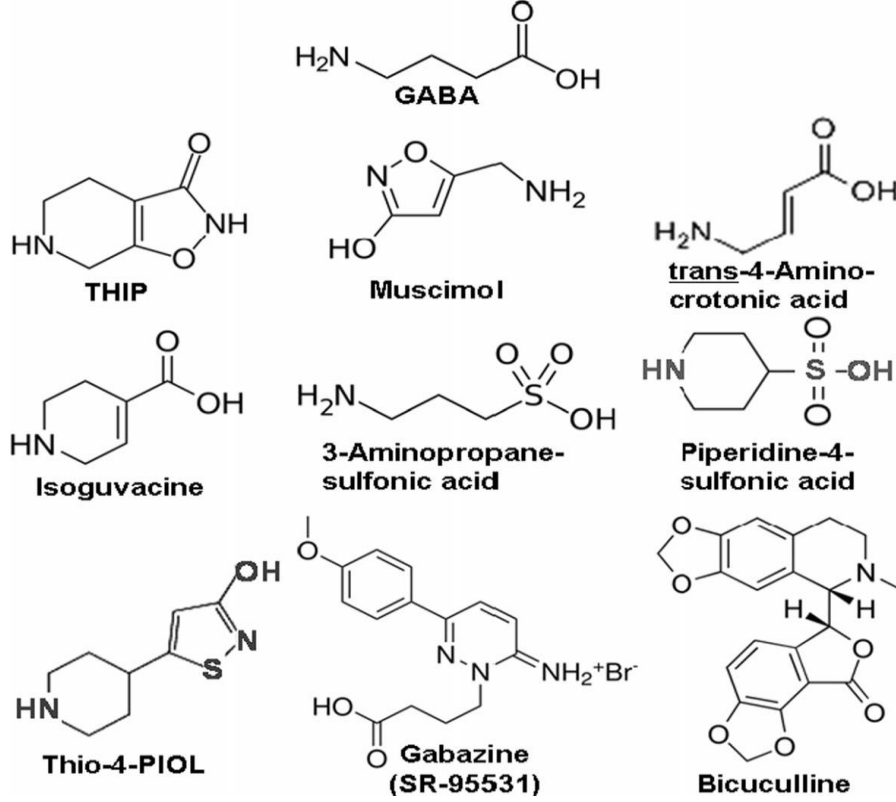
2.2. GABA

Gama aminobütirik asit (GABA) merkezi sinir sisteminin (MSS) majör inhibitör nörotransmitteridir (Olsen 2014). GABA reseptörleri ligand-kapılı iyon kanalları üst ailesinin bir üyesidir. Bu kanalların açık bulunma olasılığı ve ortalama açık kalma süreleri bu reseptöre spesifik nörotransmitterin konsantrasyonuna bağlıdır. GABA reseptörlerinin GABA_A ve GABA_B olmak üzere iki ana tipi vardır. GABA_A reseptörü (GABA_AR) GABA aracılı Cl⁻ kanalıdır. GABA_AR memelilerde merkezi sinir sisteminde bol miktarda bulunur ve en hızlı sinaptik transfer inhibitörüdür. Davranış ve fonksiyon bozuklukları yanı sıra nöropsikiyatrik hastalıklarda önemlidir (Barnard ve ark. 1998). Epilepsi, anksiyete, uyku bozuklukları, öğrenme ve hafıza problemlerinde önemlidir (Rudolph ve Möhler 2014). GABA_B reseptörü metabotropikdir. GABA'nın bu reseptöre bağlanması heterotimerik bir GTP bağlayıcı proteini aktifleştirir ve böylece K⁺ kanallarının etkinleşmesine, hücrenin hiperpolarizasyonuna ve Ca⁺ kanallarının bastırılmasına neden olur (Robert ve ark. 2008).

Asetilkolin reseptörleri benzeri birçok nörotransmitter reseptörü ligand-kapılı iyon kanalıdır. Bu tür nörotransmitterlere iyonotropik reseptörler denilir. Nörotransmitterin bağlanması iyon kanallarının açık halde bulunma olasılığını değiştirir (genellikle artırır). Bazı diğer nörotransmitter reseptörleri ligand-kapılı iyon kanalları olmayıp zar üzerindeki iyon kanallarının görevlerini değiştiren bir iletim şelalesindeki ilk basamağa katılır. Bu tür nörotransmitter maddelere metabotropik reseptörler denir. GABA_B reseptörleri bu reseptörler arasındadır. Bir iyonotropik reseptöre, transmitterin bağlanması tipik olarak hızlı başlayan ve sonlanan birkaç milisaniyelik olaylara neden olur. Tersine metabotropik reseptörler birkaç milisaniyeden dakikalara kadar devam eden olaylara aracılık eder (Robert ve ark. 2008).

Proteinleri oluşturan amino asit yapısındaki nörotransmitterlerle beraber sınıflandırılır; çünkü glutamatın değiştirilmiş bir formudur. Birkaç istisna dışında beyindeki GABA nöronları nöral devre içindeki aktiviteyi sınırlayan küçük ara nöronlardır (internöron). GABA, postsinaptik olarak iyonotropik ve metabotropik reseptörlere bağlanabilir. İyonotropik reseptör hücre içine Cl⁻ girişini artırır ve bu olay postsinaptik membranın hiperpolarizasyonu ile sonuçlanır. GABA bağlanma noktasına ilave olarak, bu reseptörde steroidler, barbitüratlar, etanol ve benzodiazepinler gibi diğer bileşenler için de çeşitli bağlanma yerleri mevcuttur. Benzodiazepinler GABA reseptöründen Cl⁻ girişini

artırarak anksiyeteyi azaltır, nöbetlere karşı koruyucudur ve uykuya neden olur (Widmaier ve ark. 2010).



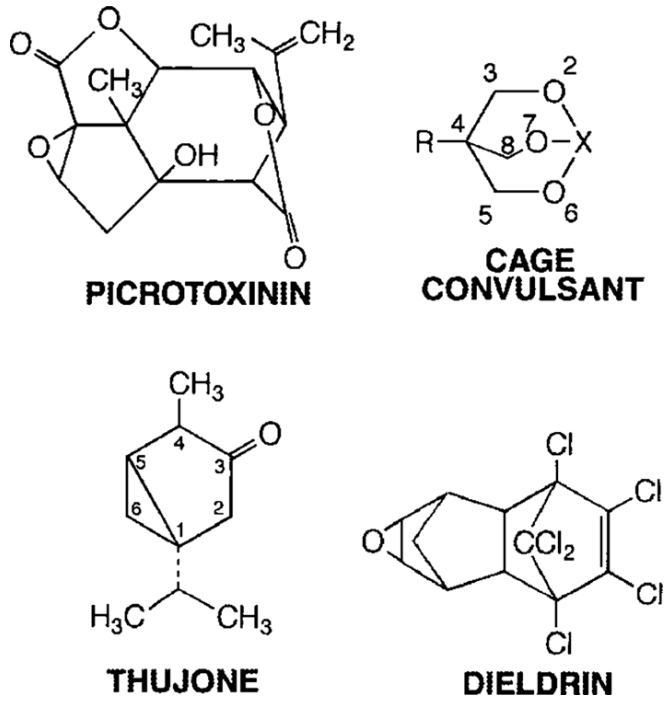
Şekil 2.2.2. GABA agonisti GABA_A reseptörü için önemli ligandların kimyasal yapısı (Olsen 2014)

2.3. Pikrotoksin

Kimyasal konvülsanlar deney hayvanlarında 1800'lü yılların sonlarında (Wiedemann 1877) kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraları mekanizması bilinen penisilinler ve günümüzde ise sıklıkla pikrotoksin ve pentilentetrazol kullanılmaktadır (Pitkänen ve ark. 2005). Pikrotoksin, bicuculine gibi konvülsan uygulamaları, düşük Mg^{+2} yada yüksek K^{+} içeren tuzlar hipokampal bölgede geniş hücre popülasyonlarında interiktal ve iktal gibi patlama deşarjları tetikleyebilir (Scanziani ve ark. 1994).

Pikrotoksinin, pikrotoksin'in aktif içeriğidir ve $GABA_A$ Cl^{-} kanallarını bloke etmesiyle insan dâhil olmak üzere pek çok türde konvülzan etki gösteren doğal bitkisel bir maddedir. Pikrotoksinin proteininin ekstraselüler alanda bulunan TMD (transmembran domain) kanalı içerisinde ve $GABA$ bağlanma alanının yanında bulunan bağlanma bölgesine yarışmalı olmadan bağlanarak $GABA$ fonksiyonlarını bloke eder (Olsen 2014, Jarboe ve ark. 1968, Newland ve Cull-Candy 1992). Tuzlu suda eritilebildiği gibi bazı çalışmalarda %10 Dimetil sülfoksit (DMSO) ile de çözdürülebilir (Hiscock ve ark. 1996).

$GABA$ agonist bölgesi trans membran kanal porunda yerleşmiştir. Trans membran alan çoğunlukla pozitif olmak üzere allosterik modülatör ligand bölgesidir. Bu alana uçucu ve intravenöz (i.v.) genel anestezikler bağlanır. En son ortaya konan endojen pozitif allosterik modülatör $GABA_A$ reseptörüdür (Olsen 2014).



Şekil 2.3.3. GABA_A reseptörlerinin pikrotoksinin'in alanlarına etki eden bazı kimyasallar (Olsen 2014)

2.4. Flavonoidler

Flavonoidler, insan diyetinde çok yaygın bulunan polifenolik bileşiklerdir ve bitkilerde bulunur. Bu bileşiklerin insanların günlük diyetlerinde 10 mg – 1 gr arasında alındığı tahmin edilmektedir. Diyet ile alınan flavonoidler ağırlıklı olarak çay, kahve, kırmızı şarap gibi bitkisel preparatların yanı sıra meyve, sebze, çikolata ve içeceklerden elde edilmektedir. Özellikle meyveler, sebzeler, tahıllar, yeşil çay ve koka bitkisi flavonoidler bakımından zengindir (Manach ve ark. 2004). Flavonoidlerin, emilimi ve dağılımı ve onların biyoyararlanımları iyi anlaşılammış olmasına rağmen önemli bir tartışma konusudur (Manach ve ark. 2004). Flavonoidlerin lipofilik yapıda olması kan-beyin bariyerini geçmesini (Youdim ve ark. 2004) ve diyet kaynaklı flavonoidlerin beyinde bulunmasını olası kılmaktadır (Jane ve ark. 2011).

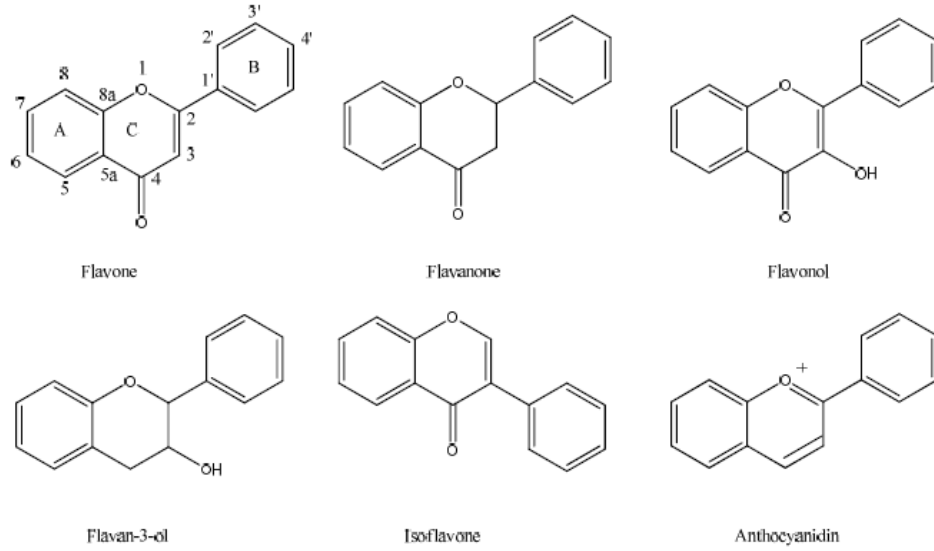
Flavonoidler, birçok ilginç biyolojik aktivitelerini gösteren yoğun araştırmaların odağı olmuştur ve kanser, diabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik fonksiyon bozukluğu gibi yaş ve yaşam tarzı ile ilgili hastalıkların risklerini azaltmada önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (Jane ve ark. 2011).

Zaman boyunca, pek çok bitki ruhsal sorunların tedavisi için kullanılmaktadır. Alkaloidler, merkezi sinir sistemi içinde reseptörler ile kuvvetli bir etkileşimi bilinmektedir, ancak son yıllarda flavonoidlerin de merkezi sinir sistemi ile ilgili çeşitli etkiler yapan Alzheimer ve Parkinson hastalıkları ile ilişkili nörodejenerasyonun önlenmesi de dahil olmak üzere beyinin enzim ve reseptör sistemlerinde bir rol oynayabileceği açık hale gelmiştir (Jäger ve Saaby 2011).

Flavonoidler uzun yıllardan beri geleneksel olarak halk arasında kullanılmıştır. Papatya çiçeği (*Matricaria L.recutica-Asteraceae*) yüzyıllardır apigenin nedeniyle sakinleştirici etkisi için kullanılmıştır (Viola ve ark.1995). Halk arasında flavanoidler trankilizan olarak da kullanılmıştır. Flavonoidler GABA_A reseptör alanında benzodizepine bağlanma alanına affinite gösterirler. Bu durum flavanoidlerin trankilizan özellik göstermesine neden olur (Wasowski ve Marder 2012).Bir kasımpatı (*Tanacetum parthenium L.-Asteraceae*), türünden izole edilen apigenin GABA benzodiazepin aktivitesinden dolayı migrende koruyucu tedavi olarak kullanılır (Jäger ve ark. 2009). Ihlamur çiçekleri (*Tilia sp.-Tiliaceae*) tüm dünyada sakinleştirici özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır. Bu durum quercetin ve kaempferol flavonoidlerinin sedatif etkilerinden

dolayı olduğu gösterilmiştir (Hernandez ve ark. 2010). Süpürge çalısı (*Calluna vulgaris* L. Hull.- Ericaceae) geleneksel olarak sinir yatıştırıcı ilaç olarak kullanılmıştır. Aktif bileşeni quarcetin ile Monoamin oksidaz önleyici aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Saaby ve ark. 2009).

Flavonoidler merkezi sinir sistemi üzerinde etkileri yanı sıra, biyolojik çeşitli aktivitelere sahiptirler. Flavonoidlerin antioksidan aktivite ile serbest radikalleri engelleyici etkileri dikkat çekmektedir. 6000 'den fazla flavonoid bilinmektedir. Flavonoidler oksidatif durumu ve atoma bağlı olarak farklı sınıflara ayrılabilir (Jäger ve Saaby 2011).



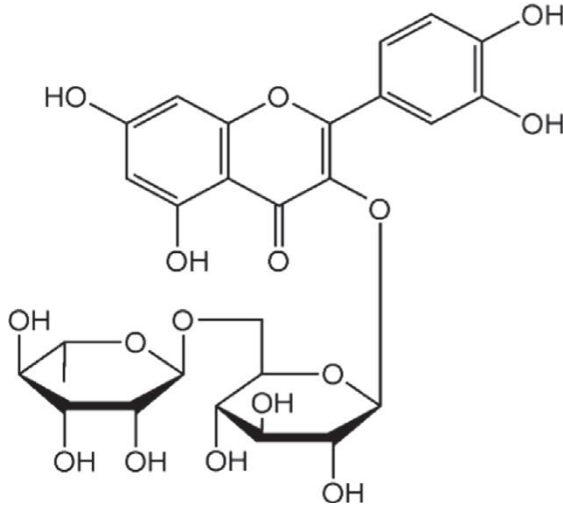
Şekil 2.4.4. Flavonoidlerin Yapısı (Jäger ve Saaby 2011)

Gıda ya da bitkiler ile alınan flavonoidlerin merkezi sinir sistemi üzerinde herhangi bir etki oluşturabilmeleri için önce sindirim sisteminden emilip dolaşım sistemi ile taşınması ve kan-beyin bariyerini geçmek zorundadır (Jäger ve Saaby 2011).

Flavonoidlerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri in vivo deneylerde ispatlanmıştır. Flavonoid glikositler linarin, 2S-hesperidin, 2S-neohesperidin, 2S-naringenin, diosmin, gossipin ve rutin farelerde ip enjeksiyonlarında tiyopental ile uyarılmış uyku süresi ve lokomotor aktivite testlerinde merkezi sinir sistemi üzerinde baskılayıcı etkileri delikli tahtada (hole board) ölçülmüştür (Fernandez ve ark. 2006).

2.4.1. Rutin

Son yıllarda birçok doğal bileşik ve otlar artarak alternatif ve tamamlayıcı ilaç olarak insanların ve kamunun yararına kullanılmaktadır (Ahmed ve ark. 2005). Doğal Rutin farmakolojik etkinliğinden dolayı çekici bir fitokimyasaldır. Bundan dolayı ilaç sanayisi için önemli bir flavonoiddir (Buszewski ve ark. 1993). Dünya genelinde formülasyonunda rutin olan 130 un üzerinde bitkisel kaynaklı ilaç vardır (Erlund ve ark., 2000). Flavonoidlerin bitkisel kaynaklı gıdaların önemli bir yapı taşı olduğu (Goncalves ve ark., 2012) ve Kuzukulağıgiller (Polygonaceae) ailesinden karabuğdayın (*Fagopyrum esculentum* Moench) önemli bir rutin kaynağı olduğu bildirilmektedir (Kim ve ark 2005). Bugüne kadar, rutin içeren 70 den fazla bitki türü rapor edilmiştir (Li ve ark 2012).



Şekil 2.4.1.5. Rutinin kimyasal yapısı (quercetin-3-O-rutinoside)

Rutinün fizyolojik ve farmokolojik özellikleri üzerine memelilerde yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Rutinin, antikanserojen, antioksidan, sitoprotektif, pıhtılaşmayı önleyici, anti-trombotik, vazoprotektif, kalbi koruyucu ve nöroprotektif dâhil olmak üzere birçok önemli farmakolojik özellikleri vardır (La Casa ve ark 2000, Pu ve ark. 2007). Ayrıca bazı epileptik ajanların etkilerine karşı antikonvulsan olarak da görev yapar (Nassiri-Asl ve ark. 2008) ve beyin iskemi-reperfüzyon hasarını iyileştirir (Gupta R, Singh M, Sharma A 2003). Biyolojik aktivitelerinin başında antioksidan (Umar ve ark 2012), anti mikrobiyal (Dall'Agnol ve ark 2003), antitümör (Ren ve ark 2003), ve antiastım (Jung ve ark 2007) sayılabilir. Rutinin antioksidan özelliği özellikle serbest radikalleri toplayıcı

olmasına (Abraham ve ark 2008, Yang ve ark 2008) ve NADPH oksidaz enzimini inhibe etmesi antioksidan etkinliğine katkıda bulunur (Li ve ark 2014). Bunların yanında rutin metal iyonlarının reaktif serbest radikal oluşturmak üzere hidrojen peroksit ile bağlanmasını ve reaktif nitrojen türevlerinin oluşmasını engeller. Bu durum rutin antioksidan özelliğini göstermektedir (Chua 2013). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, rutin, normal hayvanlarda belleklerini geri kazanmasını artırabilir (Nassiri-Asl 2010) ve uzun süreli rutin desteği önemli ölçüde TMT (trimetilkalaya) bağlı mekânsal bellek bozuklukları ve hipokampal CA3b bölgede piramidal nöron zararını tersine çevirdiği bulundu (Koda T, Kuroda Y, Imai H 2008). Bu etkiler potansiyel rutin antioksidan etkileri ile ilgili olabilir bunun yanı sıra mikrogliyal aktivasyonu (Koda T, Kuroda Y, Imai H 2009) ve TNF α , IL1, IL8 gibi pro-enflamatuar sitokinler bastırılarak anti-enflamatuar etki gösterir (Chua 2013).

Uzun süreli rutin uygulamasının yaşlı hayvanlarda davranışsal değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir. 8 hafta boyunca 18 aylık sıçanlara oral rutin uygulamasının öğrenme-bellek üzerine faydalı olduğu bulunmuştur (Pyrzanowska ve ark. 2012).

Aynı çalışmada kronik rutin uygulamasının (8 hafta) nörokimyasal değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir. Hipokampus ve hipotalamusta norepinefrin artmıştır. Prefrontal kortekste norepinefrinin metaboliti olan homovanilic asit artmıştır. Hipotalamusta dopamin artmıştır. Hipotalamusta dopamin metaboliti olan dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) artmıştır (Pyrzanowska ve ark. 2012).

Rutin insülin seviyesini artırır, karaciğer ve kas glikojen miktarını artırarak antidiabetik etkinlik gösterir. Diabetik nefropati ve nöropatide etkili olabilir. Rutin antihiperlipidemiktir. Rutin DNA topoizomeras I ve II'yi inhibe ederek antikanserojenik etkinlik gösterir. Rutin fitoöstrojendir. Östrojen reseptörüne bağlanarak östrojen benzeri etki gösterir (Chua 2013).

Lipoproteinlerle etkileşime girme kabiliyetine sahip olan ve farmakolojik çalışmalarda sık kullanılan MDA (malondialdehid) oksidatif hasar endeksi olan değerlendirilir (Kırbaş ve ark. 2011). Tedavi öncesi 100-200 mg/kg rutin uygulanan hayvanlarda hipokampus MDA seviyelerinde anlamlı şekilde düşüş olduğu tespit edilmiş. Dahası rutin grubunda MDA seviyeleri 21. günde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (Nassiri-Asl ve ark. 2013).

Rutin stabilitesinin oksidasyona karşı, quercetinden daha yüksek olduğu bulunmuştur (Suzuki ve ark 2005). Bundan dolayı rutin antioksidan kapasitesi, yaygın

olarak stabilizatör, koruyucu ve doğal renklendirici olarak ilaç, kozmetik ve bitkisel ilaç sanayisinde kullanılır (Gonnet 1999). Rutin C vitamini emilimi için gerekli olan bir biyoflavonoid olduğu için, bir anti-oksitleyici olarak genellikle C vitamini ile birlikte kullanılır (Buszewski ve ark 1993).

Çeşitli çalışmalar flavonoidlerin nöroaktif özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Gupta YK, Srivastava AK 2003, Tsang SY, Xue H.2004) ve bu bileşiklerin çoğu MSS içinde GABA_A reseptörleri için ligandlardır (Marder ve Paladini 2002, Medina ve ark. 1997). Dahası, benzodiazepin gibi hareket ettiği bulunmuştur (Fernandez ve ark. 2006). Bu bulgular, anksiyete, sedasyon ve konvülsif aktivite hayvan modellerinde davranış veri ölçümleri tarafından desteklenmektedir (Marder ve Paladini AC. 2002).

Çizelge 2.4.1. 3 Daha önceki araştırmaların farklı deneysel modellerde rutinün farmakolojik etkilerinin değerlendirilmesi (Chua 2013)

Biyolojik aktivite	Deneysel model		Rutin doz	Süre	Kaynaklar
	İn vitro	İn vivo			
Anti-oksidan	Hemoglobin glikolizasyonunun kolorimetrik metodu	Wistar albino sıçanla	0.5, 5 and 10 mg/mL 1 g/kg	72 saat	Asgary ve ark. (1999) Korkmaz and Kolankaya (2010)
		Amonyum klörür ile indüklenen hiperamonnemili erkek wistar sıçanlar (150–200 g)	50 mg/kg	8 hafta	Mahmoud (2012)
	Antioksidanların spektrofotometrik değerlendirilmesi		0.05 mg/mL	20–150 dk	Yang ve ark. (2008)
Anti-enflamatuar		Karregenan adjuvantı ile indüklenen dişi Wistar sıçanlar (150–180 g)	80 mg/kg	30 gün	Guardia ve ark. (2001)
		Candida albicans ve Complete Freund's Adjuvant ile indüklenen Balb/c fareler	2 gün ara ile günlük 3 saat de bir 5 mg/mL	17 gün	Han (2009)
		6 haftalık ICR farelerinde karboksimetilselüloz tarafından indüklenen lökosit göçü ve asetik asit tarafından indüklenen hiperpemabilite	10 mg/fare	6 saat	Lee ve ark. (2012)
	İnsan umbilical ven endotelial hücrelerinin lipopolisakkaritler ile tedavisi		20 nM		Lee ve ark. (2012)
		Balb / c farelerde, lipopolisakkarit ile nitrik oksit ve prostaglandin E2 üretiminin indüklenmesi	6 mg/kg		Shen ve ark. (2002)

Biyolojik aktivite	Deneysel model		Rutin doz	Süre	Kaynaklar
	Fare makrofaj hücre hattı (RAW 264.7)		80 mM		Shen ve ark. (2002)
		Kollojenle indüklenen artritli erkek Wistar sıçanlar (150–170g)	25 mg/kg	21 gün	Umar ve ark. (2012)
Anti-diyabetik	Fluorometrik glukoz glikasyonu Kollajen I-bağlantılı floresan ve floresan olmayan ilave maddesinin oluşumu		150 mM	16 gün	Cervantes-Laurean ve ark.(2006)
		Streptozotosin ile indüklenen erkek Sprague-Dawley sıçanlar (180–220 g)	10, 30, 90 mg/kg	10 hafta	Hao ve ark. (2012)
		Male Wistar strain sıçan	0.2% G-rutin ile 20% casein diet ilavesi	4 hafta	Nagasawa ve ark. (2002)
		Streptozotosin ile indüklenen erkek Wistar albino sıçanlar (150–180 g)	100 mg/kg	45 gün	Stanley Mainzen Princeand Kamalakkannan (2006)
Böbrek koruyucu		Male abino Wistar sıçanlar (150–180 g)	100 mg/kg	45 gün	Kamalakkannan and Stanley Mainzen Prince (2006)
Anti-adipogenik	Adipocyte in 3T3-L1 hücreler		Doza bağımlı şekilde		Choi ve ark. (2006)
		Yüksek yağlı diyetle beslenen C57BL/6 fareler	25, 50 mg/kg	4 hafta	Choi ve ark. (2006)
Nöroprotektif	Spektrofotometrik enzimatik assays		50–200 mg/mL	15 dk	Gulpinar ve ark. (2012)
		Trimetiltin ile indüklenen erkek Sprague-Dawley sıçanlar (4 weeks old)	0.75% w/w	2 hafta	Koda ve ark. (2008)
		Erkek IRC farelerin (25–30 g) dexametazon ile tedavisi	60 mg/kg	21 gün	Tongjaroenbuangam ve ark. (2011)
Kardioprotektif		Albino Wistar sıçanlar (200–250 g)	5 and 10 mg/kg	2 weeks	Annapurna ve ark. (2009)
Anti-kanser		Hepatokarsinojenli süttten kesilmiş erkek Wistar sıçanlarda, aflatoksin B1 ve N-nitrosodimetlamin ile tedavi	1 and 10 mg/100 g diet	2 hafta	Webster ve ark. (1996)
Anti-mikrobiyal	Agar difüzyon		100–200 mg/mL Hypericum perforatum L. Özütü		DallAgnol ve ark. (2003)

Çizelge 2.4.1. 4 Daha önceki araştırmaların farklı deneysel modellerde rutinin farmakolojik etkilerinin değerlendirilmesi (Devamı)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu deneysel çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 250-300 gr ağırlığındaki erişkin 40 adet dişi Wistar Albino cinsi sıçan üzerinde MKÜ-DAM'da yapıldı. Deneysel çalışmadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kuruldan 2013-9/3 sayılı onayı alındı. Sıçanlar, grup ağırlık ortalamalarına göre (ort 293,5 gr) her grupta 10 adet sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Hayvanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde oda sıcaklığı $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ve nem düzeyi %50-55 olan odalarda bakılmıştır. Beslenmesinde standart pellet yem ve şehir içme suyu kullanıldı.

3.2. Deney Grupları

Kontrol grubu sıçanlara pikrotoksini çözdürmek için kullanılan DMSO (Dimethyl Sulfoxide; D2650 Sigma-Aldrich) i.p. yolla verildi. DMSO'dan 30 dk sonra yapılan pikrotoksin (2,5mg/kg/i.p) enjeksiyonunun ardından 1 saat süreyle 40 cm genişlik ve 50 cm yüksekliğindeki polikarbon gözlem kafeslerinde izlendi. Hayvanların nöbet davranışları Fisher ve Kittner'in yaptığı çalışmaya göre değerlendirildi.

Sadece pikrotoksin (Picrotoxin; P1675 Sigma-Aldrich) verilen grupta; pikrotoksin DMSO ile homojen bir şekilde çözdürülerek i.p. yolla 2,5 mg/kg olacak şekilde tek doz şeklinde verildi. Hayvanlar polikarbon gözlem kafeslerinde bir saat süre ile izlendi.

Rutin (Rutin hydrate; R5143 Sigma-Aldrich) uygulanan gruplara; pikrotoksin enjeksiyonundan 30 dakika önce sırasıyla 10, 50 ve 100 mg/kg/ip dozlarında uygulandı. Bu süre sonunda 2,5 mg/kg dozunda ve i.p yolla pikrotoksin enjeksiyonu yapıldı. Hayvanlar polikarbon gözlem kafeslerinde bir saat boyunca gözlemlendi. Bütün gruplarda nöbetlerin evreleri, nöbete başlama zamanları, nöbetlerin evreleri dikkate alınmaksızın toplam nöbet sayıları ve her hayvanda toplam nöbet süreleri kaydedildi.

Deney grupları

GRUPLAR		Denek Sayısı
1. Grup	Kontrol	10
2. Grup	Pikrotoksin 2,5 mg/kg	10
3. Grup	Pikrotoksin 2,5 mg/kg + Rutin 10 mg/kg	10
4. Grup	Pikrotoksin 2,5 mg/kg + Rutin 50 mg/kg	10
5. Grup	Pikrotoksin 2,5 mg/kg + Rutin 100 mg/kg	10

Davranış Skorlaması

Evre 0: Nöbet aktivitesi yok

Evre 0.5: Zayıf baş sallama

Evre 1: Kulak, yüz ve göz kapağı seğirmeleri

Evre 1.5: Ön ekstremitelerde ılımlı klonik aktivite

Evre 2: Miyoklonik vücut jerkleri, yükselme olmaksızın klonik ön ekstremitte konvülsiyonları

Evre 2.5: Sık klonik ön ekstremitte konvülsiyonları, kısa süreli (tam olmayan) yükselme

Evre 3: Tam yükselme ile birlikte ciddi bilateral ön ekstremitte klonusu (≥ 10 sn) (Kanguru pozisyonu)

Evre 3.5: Ciddi bilateral ön ekstremitte klonusuna ek olarak yükselme ve düşme

Evre 4: Yükselme-düşme epizotları veya sıçramalarla birlikte generalize klonik konvülsiyonlar

Evre 4.5: Düzeltme refleksinin kaybı ile birlikte generalize klonik-tonik nöbetler

Evre 5: Generalize klonik-tonik nöbetler ve status epileptikus (≥ 2 dakika)

SPSS 15,0 ile istatistikler yapıldı. Shapiro-Wilk testine göre sonuçlar non parametrik olduğu için Mann Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırma yapıldı. $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.



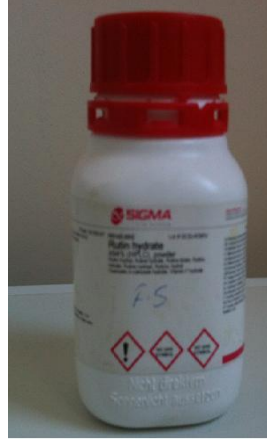
Şekil 3.2.6. Havalandırılmalı Sıçan Kafesleri (MKÜ-DAM)



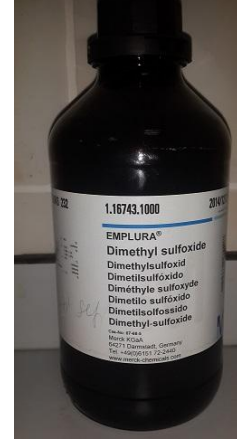
Şekil 3.2.7-8. Gözlem Kafesleri (40X40X50cm) (MKÜ-DAM)



Şekil 3.2.9. Pikrotoksin



Şekil 3.2.10. Rutin Hydrate



Şekil 3.2.11. Dimetil Sülfoksit



(12)



(13)



(14)



(15)



(16)



(17)

Şekil 3.2.12. Epilepsi Öncesi (Sakin Duruş)

Şekil 3.2.13. Epilepsi Başlangıç (Kulak, yüz ve göz kapağı seğirmeleri)

Şekil 3.2.14. Epilepsi evre 2-3 (Miyoklonik vücut jerkleri, ön ekstremitte konvülsiyonları)

Şekil 3.2.15. Epilepsi evre 3-4 (Generalize klonik konvülsiyonlar)

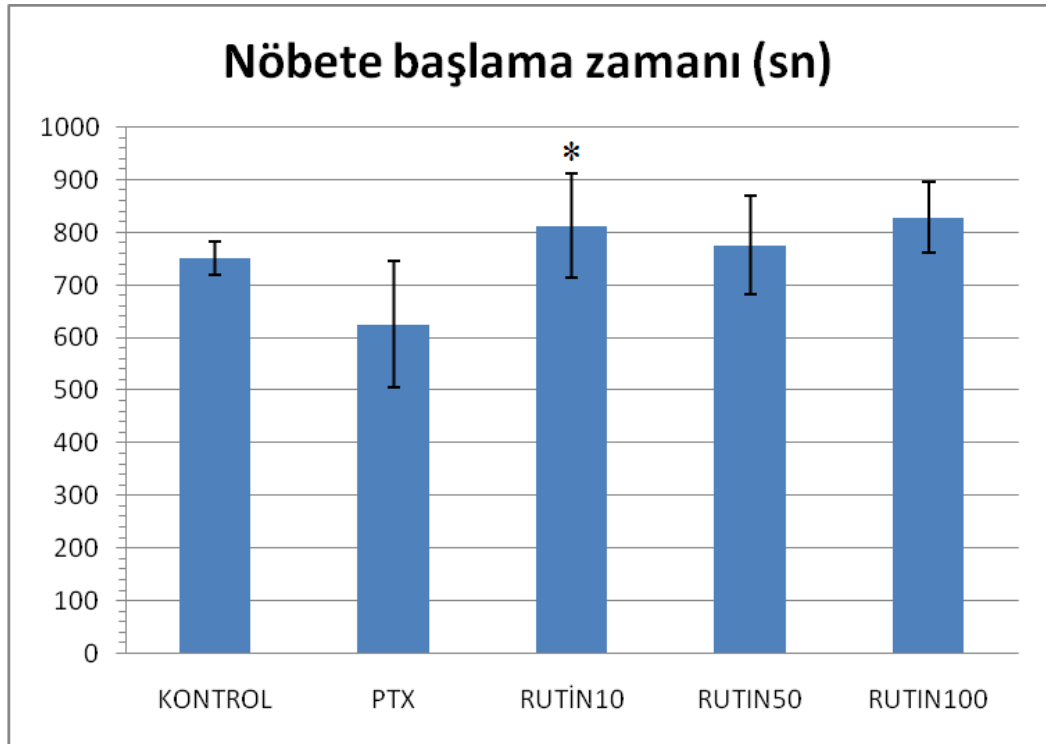
Şekil 3.2.16. Epilepsi evre 4 (Düzelme refleksinin kaybı ile birlikte generalize klonik-tonik nöbetler)

Şekil 3.2.17. Epilepsi evre 5 (Generalize klonik-tonik nöbetler ve status epileptikus)

4. BULGULAR

4.1. Nöbete Başlama Zamanı:

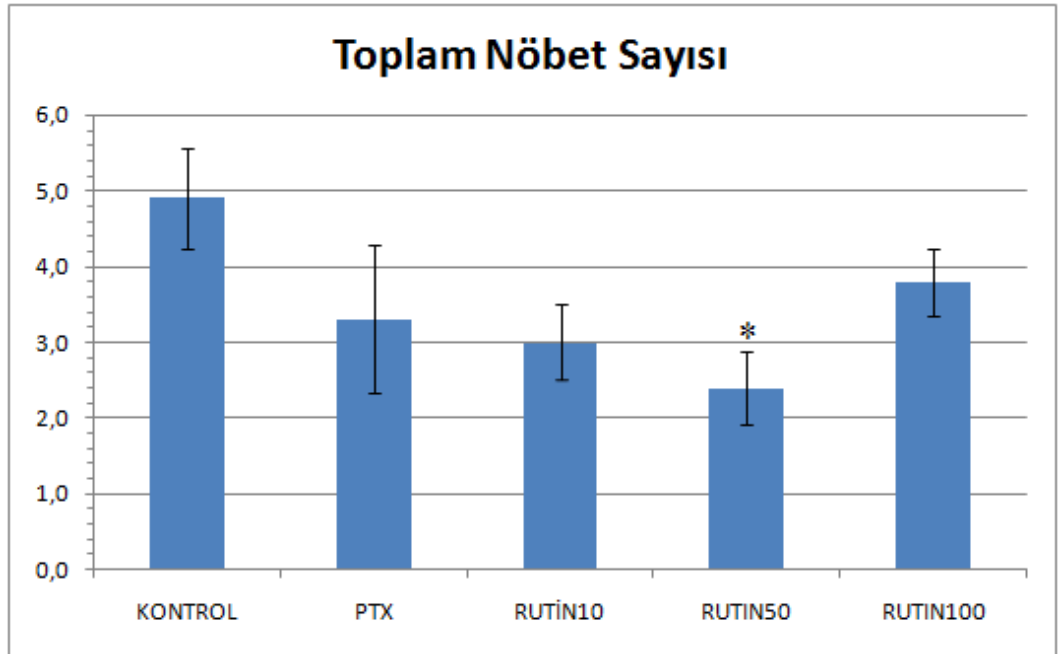
Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ile birlikte toplam 5 grup olmak üzere 50 wistar albino sıçan kullanılmıştır. Kontrol grubunda elde edilen veriler rutin ile muamele edilen gruplarla karşılaştırıldığında nöbete başlama zamanının daha erken olduğu görülmüştür. Doza bağlı olarak da rutin gruplarında nöbete başlama zamanları uzamıştır. Bu sonuçlar istatistikî olarak kontrol grubu ile 3.grup arasında anlamlı çıkmaktadır ($p<0.043$). Gruplardan elde edilen verilerininin toplam hayvan sayısına göre (bütün gruplarda aynı sayıda hayvan kullanılmıştır) ortalama değerleri incelendiğinde; kontrol grubunda nöbetler en erken zamanda (751 sn) başlamıştır. PTX grubunda 781 sn, 5. grupta 829 sn, 4. grupta 862 sn ve anlamlı çıkan 3. grupta ise 904 sn sonra nöbet başlamıştır.



Şekil 4.1.18. Nöbete Başlama Zamanı (sn)

4.2. Toplam Nöbet Sayıları

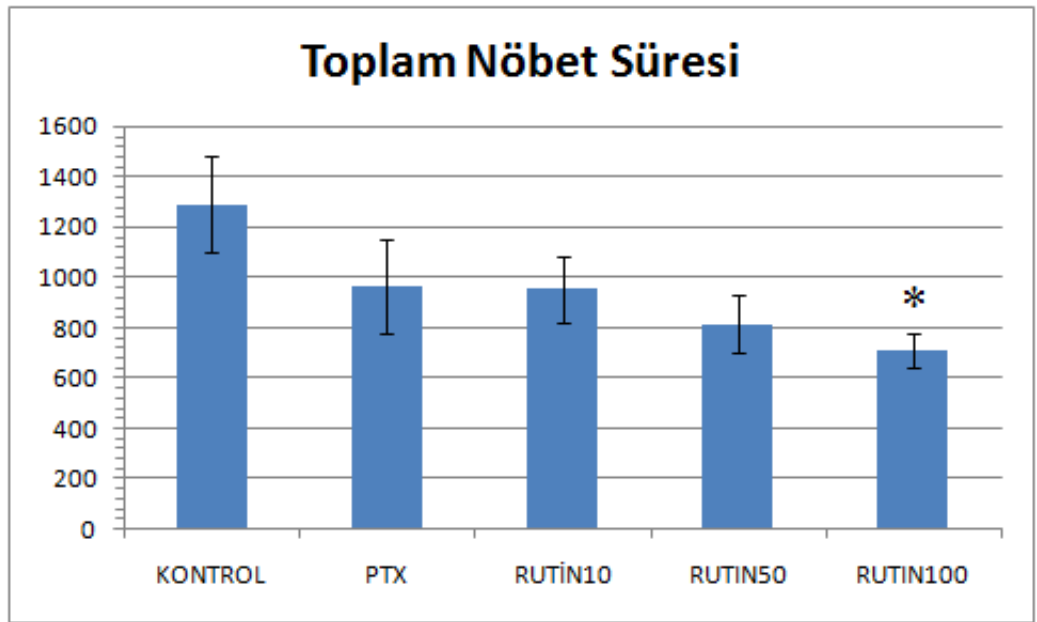
Hayvanlardaki nöbetlerin evreleri dikkate alınmaksızın 1 saat süre de görülen toplam nöbet sayıları kaydedildi. Çalışmanın verilerine bakıldığında kontrol grubu hayvanlarda en yüksek seviyede nöbet sayısı olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre kontrol grubu (49 nöbet) ile 4. Grup (24 nöbet) arasında anlamlı sonuçlar çıkmıştır ($p<0,029$). Toplam nöbet sayılarında; 3. grup (30 nöbet) ile 5. (38 nöbet) grup arasında da anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,035$). Ortalama nöbet sayıları kontrol grubunda en fazladır (4,9 nöbet). Aynı şekilde 4 ve 5. gruplar arasında da anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,023$).



Şekil 4.2.19. Toplam nöbet sayısı

4.3. Toplam Nöbet Süreleri

Yaptığımız çalışmada nöbetlerin evrelerini dikkate almaksızın toplam nöbet sürelerini değerlendirdiğimizde; kontrol grubunda en yüksek değerler elde edilmiştir. Rutin uygulanan gruplarında ise sürelerin doza bağlı olarak düştüğü görülmüştür. Kontrol grubu (12886 sn) ile 5.gruptaki (7076 sn) sonuçlar istatistikî olarak anlamlı çıkmaktadır ($p<0,05$). Ortalama nöbet süreleri kontrol grubunda en yüksek, diğer gruplarda ise daha kısadır. 5.grupta diğer ilaç gruplarından daha fazla nöbet görülmesine karşın, toplam nöbet süreleri daha kısadır.



Şekil 4.3.20. Toplam nöbet süresi (sn)

5. TARTIŞMA

DMSO'nun epileptogenez etkinliğine dair yapılan çalışmalarda, temporal lob epilepside antiepileptik etkisi görülmezken (Carletti ve ark. 2013), absans epilepsi üzerine etkili olduğu ortaya konulmuştur (Kovaks ve ark. 2011). Bu çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar farklı epilepsi tiplerinin gelişiminde rol oynayan faktörlerden olup mevcut çalışmamızda DMSO (kontrol) grubumuz ile pikrotoksin grubu arasında bir farklılık görülmemiştir ve DMSO'nun epileptogenez üzerine etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır.

Avallone ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada saline grubu ile DMSO grubu arasında fark görülmemiş fakat DMSO grubu ile diğer gruplar arasında lokomotor aktivite düzeyinde istatistiki olarak anlamlı çıkmıştır. Sonuçlarımız bu çalışma ile paralellik göstermektedir.

Pikrotoksin ile nöbet başlangıç zamanları, nöbet süreleri ve nöbet sayılarını değerlendiren bir çalışmada pikrotoksin perfüzyonundan (100 µM ve yavaş yavaş 25µM artırılmış) 60 dk sonra hiçbir durumda nöbet görülmediğini ve hayvanlarında çoğunda pikrotoksin perfüzyonundan 35-40 dk sonra hızlı pikrotoksin aktivesi gözden kaybolduğunu ve EEG de uyku aktivitesi gözlemlendiğini bulmuşlardır. Aynı çalışmaya göre en düşük nöbet başlangıç seviyesi pikrotoksin perfüzyonundan 5 dk sonra, elektro davranışsal nöbetler ise pikrotoksin perfüzyonundan sonra 14 -36 dakikalarda görülmüştür. Yapılan çalışmada tedavi amaçlı pikrotoksinde 2 saat önce verilen eslicarbazepine acetate' in pikrotoksinin etkilerini %75 oranda önlediği ve hiçbir yan etkisinin olmadığı da bulunmuştur (Paredes ve ark. 2006). Singh ve ark. (2010) farelerde yaptıkları çalışmada pikrotoksinin doza bağlı olarak ortalama nöbet skorlarında artış ve ortalama nöbete başlama sürelerinde azalmaya neden olduğunu ve 3-3,5 ve 4 mg/kg dozlarında sonuçların anlamlı olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada 2 mg/kg dozunun da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama nöbet başlangıç süresinin anlamlı çıktığı gösterilmiştir. Tek doz (2,5 mg/kg) uygulama ile akut pikrotoksin modeli ile epileptik nöbet oluşturduğumuz bu çalışmada nöbete başlama, nöbet süresi ve nöbet sayısı değerlendirilmiş ve rutin nöbete başlama süresini uzattığı ve nöbet sayısını azalttığı tespit edilmiştir.

Quercetin ve rutin flavonoidlerden olup diğerleri gibi pek çok faydalı etkisi bulunmakta ayrıca sinir sistemi üzerine de etkili olabilmektedir. Farelerde yapılan bir

çalışmada 6 Hz elektrik uyarısı ile oluşturulan psikomotor nöbet modelinde 10 mg dan 200 mg kadar Quercetin ve Rutin antikonvülzan etkinlik gösterdiği bulunmuştur. Hem Quercetin hem de Rutin 6Hz stimülasyondan 30 ve 60 dk önce 400 mg/kg dozda (ip) uygulandığında antikonvülzan etki göstermiştir fakat nöbet eşiği arasında (6Hz sabit kalmış frekans artmıştır) fark görülmemiştir. 120 dk önce uygulanmasında ise antikonvülzan etki görülmemesine rağmen nöbet eşiği yükselmiştir. Quercetin 10 ve 200 mg'da da aynı etki görülmüştür. Nöbet eşiği 10 mg dozda %30, 200 mg dozda %64 artmıştır. Rutinde ise 10 mg dozda %23, 200 mg dozda %36 eşik artmıştır (Nieoczyn ve ark. 2014). Bizim bulgularımızda yapılan çalışma ile paralelli göstermiş ve doz artırıldıkça rutinin antiepileptik etkinliğide artmıştır.

Tsaryuk ve ark (2002) 5mg/kg klorpromozin ile oluşturdukları epilepsi modelinde 10 dk sonra 2 mg/kg bakır-rutin kompleksi ile oluşturulan epileptiform aktivitenin 2 dk sonra tamamen durduğunu görülmüşlerdir. Aynı çalışmada 240 IU penisilin ile oluşturulan epilepsi modelinde uygulamadan 5 dk sonra 2 mg/kg bakır-rutin kompleksi verilmiş ve 2 dk sonra epileptiform aktivite kaybolmuştur. Jie ve ark. (2014) sıçanlarda bilateral karotis oklüzyonu ile kronik serebral hipoperfüzyon modeli oluşturmuş ve 12 hafta süreyle 50 mg/kg rutin (ip) verilmiş. Yapılan çalışmaya göre hipokampus-korteks bağımlı bellekte ve anlamsal bellekte iyileşme görülmüştür. Kolinergic fonksiyonlar ve oksidatif hasar düzelmiş, proinflatuar sitokin seviyeleri düşmüş ve nöral hasar azalmıştır.

Nassiri-Asl ve ark. (2008) sıçanlarda yaptıkları çalışmada pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan epilepsi modelinde gıdalarda bulunan önemli bir flavonoid olan rutinin antikonvülzan etkisi araştırılmış ve doza bağlı olarak PTZ nin neden olduğu epileptik nöbetlerin başlangıç zamanlarında etkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Fakat ölüm oranı ve nöbet sıklığı ile ilgili verilerde anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. Nassiri-Asl ve ark. (2010) yaptıkları diğer bir çalışmada pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modelinde rutinin etkisi araştırılmış ve 50-100 mg/kg dozlarında nöbet şiddetini düşürdüğü ve tutuşma üzerine etkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada 50-100 mg/kg dozlarının bellek üzerine de etkili olduğu bulunmuştur. Yine farelerde yapılan bir çalışmada rutin uygulanan grup ile kontrol grubunu arasında nöbet skorunda düşme olduğunu tespit etmişler. Ayrıca WDS (wet-dog shake) hareketlerinin başlangıcı uzamış ve sayısında azalma olmuştur (Nassiri-Asl 2013).Yaptığımız çalışmanın neticesinde doza bağlı olarak nöbete başlama zamanlarının uzadığını aynı zamanda nöbet sıklığının düştüğünü ve

nöbetlerin evrelerinde anlamlı bir düşüş olmamasına rağmen nöbetlerin daha sakin olduğunu tespit ettik.

Depresan etkili flavonoid glikozitlerden olan 2S-neohesperidin, 2S-naringin, diosmin ve gossypinin 30 mg/kg dozda ve rutin de 20 mg/kg dozda uyku süresinde önemli artma olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmaya göre rutin 10 mg/kg dozda etki olan tek glikosid türevi olmuştur. Rutinin 10 ve 20 mg/kg dozlarında rearings (dik duruma gelmek) sayısında ve 20 mg/kg dozunda baş daldırma sayısında önemli azalma görülmüştür (Fernandez ve ark 2006).

Can ve Özkay (2012) Hypepericum Montbretti bitkisinin rutin içeriğinin diğerlerinden fazla olduğunu ve merkezi sinir sisteminde GABA_A / Benzodiazepin reseptörleri üzerindeki farmakolojik etkilerinin eksploratif ve lokomotor aktiviteyi azalttığını söylemişlerdir. Bitki özütü 50-100 mg/kg dozlarında nöbet başlangıç zamanını uzatmış, konvülsiyonu engellemiş ve sedatif aktivite sergilemiştir. Ayrıca 50 mg/kg dozda nöbet başlangıç zamanı %50, 100 mg/kg dozda ise %80 uzamıştır. Farelerde merkezi sinir sisteminde flavonoid glikozitlerinden olan ve depresant etki gösteren rutin 10 ve 20 mg/kg dozda sedatif etki gösterdiği, uyku süresini uzattığını ve lokomotor aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (Fernández ve ark 2006). Bizim bulgularımızda bu çalışmaların sonuçları ile uyumlu olup, rutin grubundaki hayvanların nöbet şiddetinin daha sakin olduğu da ortaya konulmuştur.

6. SONUÇ

Yaptığımız Yüksek Lisans tez çalışması rutin, epileptik etkisi olduğu bilinen pikrotoksin ile oluşturulan akut epilepsi modelinde etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Yapılan literatür taramalarında pikrotoksin ile oluşturulan epilepsi modellerinde rutin henüz kullanılmadığı, diğer epilepsi modellerinde rutin çok fazla çalışılmadığı ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu tesbit edildi.

Rutin diğer bütün antiepileptikler gibi nöbetleri tamamen durdurmaya veya engellemeye yetmediği, fakat nöbete başlama zamanlarını uzattığı, nöbet sayılarını, şiddetini ve nöbet sürelerini düşürdüğü; bu etkiyi de 10, 50, 100 mg/kg dozlarında rutin kullanılması ve etkilerin doz artışıyla doğru orantılı olarak meydana getirdiği ortaya konuldu. Planlanacak yeni çalışmalarda rutin daha yüksek dozlarda kullanılarak, mekanizması ve nedenleri tam olarak bilinmeyen epilepside antiepileptik arayışına katkı sağlayacak, belkide daha etkili sonuçları ortaya çıkaracaktır.

Epilepsi doğası gereği mekanizması ve nedenleri tam olarak bilinmediği için AE'lere de cevap vermemektedir. Bu alanda yapılan her çalışma daha etkili bir AE bulabilmek hatta çok yaygın bir nörolojik hastalık olan epilepsinin kesin tedavisine ulaşabilmektir. Biz de yaptığımız bu çalışma ile bu yolda bir adım atmak ve bilime, her şeyden önce insanlığa bir katkı sağlamak istedik.

7. KAYNAKLAR

1. **Ahmed S, Anuntiyo J, Malemud CJ, Haqqi TM.** Biological basis for these of botanicals in osteoarthritis and rheumatoid arthritis are view. *Evidence- Based Complementary Alternative Med.* **2005**, 2,301–308.
2. **Annapurna A, Reddy CS, Akondi RB, Rao SRC.** Cardioprotective actions of two bioflavonoids, quercetin and rutin, in experimental myocardial infarction in both normal and streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **2009**, 61, 1365–1374.
3. **Asgary S, Naderi G, Sarrafzadegan N, Ghassemi N, Boshtam M ve ark.** Anti-oxidant effect of flavonoids on hemoglobin glycosylation. *Pharm. Acta Helv.* **1999**, 73, 223–226.
4. **Avallone R, Zanoli P, Puia G, KleinschnitzM, Schreier P ve ark.** Pharmacological Profile of Apigenin, a Flavonoid Isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochemical Pharmacology*, **2000**, Vol. 59, pp. 1387–1394
5. **Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, ve ark.** International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of GABAA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev* **1998**, 50:291–313
6. **Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA.** *Fizyoloji. Bölüm 10 Sinir Sisteminin Yüksek Fonksiyonları* **2008** syf: 191 Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Çeviri Editörü: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN Güneş Tıp Kitapevleri 5. Baskı. Ankara
7. **Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA.** *Fizyoloji. Bölüm 10 Sinir Sisteminin Yüksek Fonksiyonları* **2008** syf: 198 Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Çeviri Editörü: Prof. Dr. Aydoğan S. Güneş Tıp Kitapevleri 5. Baskı. Ankara
8. **Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA.** *Fizyoloji. Bölüm 4 Kavşak İletimi* **2008** syf: 58-59 Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Çeviri Editörü: Prof. Dr. Aydoğan S. Güneş Tıp Kitapevleri 5. Baskı. Ankara
9. **Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA.** *Fizyoloji. Bölüm 9 Motor İşlevinin Düzenlenmesi* **2008** syf: 169 Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Çeviri Editörü: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN Güneş Tıp Kitapevleri 5. Baskı. Ankara
10. **Buszewski B, Kawka S, Supryniewicz Z, Wolski T.** Simultaneous isolation of rutin and esculin from plant material and drugs using solid-phase extraction. *J. Pharm.Biomed.Anal.* **1993**, 11,211–215.
11. **Can ÖD, Özkay ÜD.** Effects of *Hypericum montbretti* Extract on the Central Nervous System and Involvement of GABA (A)/Benzodiazepine Receptors in its Pharmacological Activity. *Phytotherapy research Phytother. Res.* **2012**, 26: 1695–1700 (2012)
12. **Carletti F, Ferraro G, Rizzo V, Cannizzaro C, Sardo P.** Antiepileptic effect of dimethyl sulfoxide in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience Letters* Volume 546, 24 June **2013**, Pages 31–35
13. **Choi T, Park Y, Choi H, Lee EH.** Anti-adipogenic activity of rutin in 3T3-L1 cells and mice fed with high-fat diet. *Biofactors* **2006**, 26, 273–281.
14. **Chua LS.** A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. *Journal of Ethnopharmacology* 150(2013)805–817
15. **Ciğer A.** Erişkinlerde Epilepsi. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ders notları* **2002**; 5: 115-118.
16. **Cockerell OC, Eckle I, Goodridge DM, Sander JW, Shorvon SD.** Epilepsy in a population of 6000 re-examined: secular trends in first attendance rates, prevalence, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1995** 58, 570-576.
17. **Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Shorvon SD.** Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet*, **1995** 346, 140-144.
18. **Dall'Agnol R, Ferraz A, Bernardi AP, Albring D, Nor C, Sarmiento L ve ark.** Antimicrobial activity of some *Hypericum* species. *Phytomedicine* **2003** 10, 511–516.
19. **Engel J, Plum F, Gilman S, Martin JB.** Causes of human epilepsy. In: *Seizures and Epilepsy. Philadelphia*, **1989** 112-134.
20. **Erlund I, Kosonen T, Alfthan G, Maenpaa J, Perttunen K, ve ark.** Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* **2000** 56,545–553

21. **Eskazan E.** Kompleks semptomatolojili parsiyel epilepsi ve lityum iyonu (*klinik ve deneysel çalışma*) **1975** *Uzmanlık tezi, İ.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Nöroloji Kürsüsü*
22. **Ettinger AB.** Structural causes of epilepsy. *Neurologie Clinics*, **1994**,12 41 -56.
23. **Fernández SP, Wasowski C, Loscalzo LM, Granger RE, Johnston GAR ve ark.** Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. *Eur. J.Pharmacol.* **2006**, 539, 168-176.
24. **Fischer W, Kittner H** Influence of ethanol on the pentylenetetrazol-induced kindling in rats. *J Neural Transm* **1998**,105:1129-1142
25. **Fisher RS, Boas WE, Blume W, Elger C, Genton P ve ark.** Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) *Epilepsia*, **2005**, 46(4):470-472,
26. **French JA, Kanner AM, Bautista J, Khalil BA, Browne T., ve ark.** Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, **2004**, **62**, 1261-1273
27. **Goncalves AFK, Friedrich RB, Boligon AA, Piana M, Beck RCR ve ark.** Anti-oxidant capacity, total phenolic contents and HPLC determination of rutin in *Viola tricolor* (L) flowers. *Free Radicals Antioxid.* **2012**, 2,32-37.
28. **Gonnet JF.** Colour effects of co-pigmentation of anthocyanins revisited-2. A colorimetric look at the solutions of cyanin copigmented by rutin using the CIELAB scale. *Food Chem.* **1999**, 66,387-394.
29. **Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE.** Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Farmaco* **2001**,56, 683-687.
30. **Gulpinar AR, Orhan IE, Kan A, Senol FS, Celik SA ve ark.** Estimation of in vitro neuroprotective properties and quantification of rutin and fatty acids in buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) cultivated in Turkey. *Food Res. Int.* **2012**,46, 536-543.
31. **Gupta R, Singh M, Sharma A.** Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Pharmacol Res* **2003**;48:209-15.
32. **Gupta YK, Veerendra Kumar MH, Srivastava AK.** Effect of *Centella asiatica* on pentylenetetrazole induced kindling, cognition and oxidative stress in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **2003**;74:579-85.
33. **Guyton AC, Hall JE.** *Tıbbi Fizyoloji Bölüm 59 Beynin Etkinlik Durumları- Uyku, Beyin Dalgaları, Epilepsi, Psikozlar* **2013** syf: 725-726 Çeviri Editörü: Prof. Dr. Yeğen B. C. Nobel Tıp Kitabevleri 12. Baskı İstanbul
34. **Han Y.** Rutin has therapeutic effect on septic arthritis caused by *Candida albicans*. *Int. Immunopharmacol.* **2009**,9, 207-211.
35. **Hanrahan JR, Chebib M, Johnston GAR.** Flavonoid modulation of GABAA receptors. *British Journal of Pharmacology* **2011**, 163 234-245
36. **Hao HH, Shao ZM, Tang DQ, Lu Q, Chen X, ve ark.** Preventive effects of rutin on the development of experimental diabetic nephropathy in rats. *Life Sci.* **2012**, 91, 959-967.
37. **Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT.** Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, **1993**, 34, 453-468
38. **Hauser WA.** Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* **1990**, 40, 9-13
39. **Hernandez AE, Trujano GME, Martinez AL., Moreno J, Kite G ve ark.** HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. *mexicana*. *J. Ethnopharmacol.* **2010**, 127, 91-97
40. **Hiscock JJ, MacKenzie L, Willoughby JO.** Fos induction in subtypes of cerebrocortical neurons following single picrotoxin-induced seizures. *Brain Res* **1996**, 738: 301-312.
41. **Jäger AK, Krydsfeldt K, Rasmussen HB.** Bioassay-guided isolation of apigenin with GABA benzodiazepine activity from *Tanacetum parthenium*. *Phytother. Res.* **2009**, 23, 1642-1644.
42. **Jäger AK, Saaby L.** Flavonoids and the CNS. *Molecules* **2011**, 16, 1471-1485; doi:10.3390/molecules16021471
43. **Jarboe CH, Poerter LA, Buckler RT.** Structural aspects of picrotoxin action. *J Med Chem* **1968**, 11:729-731
44. **Jung CH, Lee JY, Cho CH, Kim CJ.** Anti-asthmatic action of quercetin and rutin in conscious guinea-pigs challenged with aerosolized ovalbumin. *Arch. Pharm. Res.* **2007**, 30,1599-1607
45. **Kamalakkannan N, Prince SMP.** The influence of rutin on the extracellular matrix in streptozotocin-induced diabetic rat kidney. *J. Pharm. Pharmacol.* **2006**, 58, 1091-1098.

46. **Kırbaç A, Kırbaç S, Anlar Ö, Efe H, Yılmaz A.** İskemik İnmeli Hastalarda Serum Malondialdehid ve Paraoksonaz Enzim Aktivitesi *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* **2011**; 9(2): 47-51
47. **Kim KH, Lee KW, Kim DY, Park HH, Kwon IB ve ark.** Optimal recovery of high-purity rutin crystals from the whole plant of *Fagopyrum esculentum* Moench (buckwheat) by extraction, fractionation, and recrystallization. *Bioresour.Technol.* **2005**, 96,1709–1712.
48. **Koda T, Kuroda Y, Imai H.** Protective effect of rutin against spatial memory impairment induced by trimethyltin in rats. *Nutr Res* **2008**, 28:629–34.
49. **Koda T, Kuroda Y, Imai H.** Rutin supplementation in the diet has protective effects against toxicant-induced hippocampal injury by suppression of microglial activation and pro-inflammatory cytokines: protective effect of rutin against toxicant-induced hippocampal injury. *Cell Mol Neurobiol* **2009**, 29:523–31.
50. **Kovács Z, Czurkó A, Kékesi KA, Juhász G.** The effect of intraperitoneally administered dimethyl sulfoxide on absence-like epileptic activity of freely moving WAG/Rij rats. *Journal of Neuroscience Methods* Volume 197, Issue 1, **2011**, Pages 133–136.
51. **La Casa C, Villegas I, Alarcon de la Lastra C, Motilva V, Martín Calero MJ.** Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *J Ethnopharmacol* **2000**, 71:45–53.
52. **LaRoche SM, Helters SL.** The new antiepileptic drugs: scientific review. *Jama*, **2004**, 291, 605-614.
53. **Laurean DC, Schramm DD, Jacobson EL, Halaweish I, Bruckner GG ve ark.** Inhibition of advanced glycation end product formation on collagen by rutin and its metabolites. *J. Nutr. Biochem.* **2006**, 17, 531–540.
54. **Lee W, Ku SK, Bae JS.** Barrier protective effects of rutin in LPS-induced inflammation in vitro and in vivo. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, 50, 3048–3055.
55. **Leong CNA, Tako M, Hanashiro I, Tamaki H,** Antioxidant flavonoid glycosides from the leaves of *Ficus pumila* L. *Food Chem.* **2008**, 109,415–420.
56. **Li FJ, Ning SL, Li Y, Yu JY, Shen CD, Duan GL.** Optimisation of infrared-assisted extraction of rutin from crude *Flos sophorae Immaturus* using response surface methodology and HPLC analysis. *Phytochem. Anal.* **2012**, 23,292–298.
57. **Li Q, Qiu Y, Mao M, Lv J, Zhang L, ve ark.** Antioxidant Mechanism of Rutin on Hypoxia-Induced Pulmonary Arterial Cell Proliferation. *Molecules* **2014**, 19, 19036-19049
58. **Mahmoud AM.** Influence of rutin on biochemical alterations in hyperammonemia in rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* **2012**, 64, 783–789
59. **Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L.** Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* **2004**, 79: 727.
60. **Marder M, Paladini AC.** GABAA-receptor ligands of flavonoid structure. *Curr Top Med Chem* **2002**, 2:853–67.
61. **McNamara JO.** Emerging insights into genesis of epilepsy. *Nature*, 1999, 399, 15-22
62. **Medina JH, Viola H, Wolfman C, ve ark.** Overview. flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem Res* **1997**, 22:419–25.
63. **Nagasawa T, Tabata N, Ito Y, Nishizawa N.** Suppression of early and advanced glycation by dietary water-soluble rutin derivative in diabetic rats. *Int. Congr. Ser.* **2002**, 1245, 403–405.
64. **Nassiri-Asl M, Farivar TN, Abbasi E, Sadeghnia HR, Sheikhi M ve ark.** Effects of rutin on oxidative stress in mice with kainic acid-induced seizure. *J Integr Med.* **2013**, 11, 5:337-42.
65. **Nassiri-Asl M, Mortazavi SR, Samiee-Rad F, Zangivand AA, Safdari F ve ark.** The effects of rutin on the development of pentylentetrazole kindling and memory retrieval in rats. *Epilepsy and Behavior* **2010**, 18, 50–53
66. **Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F.** Anticonvulsive effects of intracerebroventricular administration of rutin in rats. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* **2008**, 32:989–93.
67. **Nassiri-Asl M, Zamansoltani F, Javadi A, Ganjvar M.** The effects of rutin on a passive avoidance test in rats. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* **2010**, 34: 204–7.
68. **Newland CF, Cull-Candy SG.** On the mechanism of action of picrotoxin on GABA receptor channels in dissociated sympathetic neurones of the rat. *J Physiol* **1992**, 447:191–213
69. **Nieoczym D, Socala K, Raszewski G, Wlaż P.** Effect of quercetin and rutin in some acute seizure models in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 54, **2014**, 50–58
70. **Olsen RW.** Analysis of c-Aminobutyric Acid (GABA) Type A Receptor Subtypes Using Isosteric and Allosteric Ligands. *Neurochem Res.* **2014**, 39(10):1924-41

71. **Parades GS, Rodriguez AN, Lopez AV, Garcia TO, Marcuno GS.** Anticonvulsant effect of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) on seizures induced by microperfusion of picrotoxin in the hippocampus of freely moving rats. *Epilepsy Research* 72 (2006) 140-146
72. **Pitkänen A, Philip AS, Solomon LM.** Models of Seizures and Epilepsy Chapter 4 An Overview of In Vitro Seizure Models in Acute and Organotypic Slices Pg 35 *Elsevier Academic Press* 2005, ISBN: 978-0-12-088554-1
73. **Pitkänen A, Philip AS, Solomon LM.** Models of Seizures and Epilepsy Chapter 11 Models of Chemically-Induced Acute Seizures Pg 128 *Elsevier Academic Press* 2005, ISBN: 978-0-12-088554-1
74. **Pitkänen A, Philip AS, Solomon LM.** Models of Seizures and Epilepsy Chapter 4 An Overview of In Vitro Seizure Models in Acute and Organotypic Slices Pg 6 *Elsevier Academic Press* 2005, ISBN: 978-0-12-088554-1
75. **Prince SMP, Kamalakkannan N.** Rutin improves glucose homeostasis in streptozotocin diabetic tissues by altering glycolytic and gluconeogenic enzymes. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2006, 20, 96–102.
76. **Pu F, Mishima K, Irie K, ve ark.** Neuroprotective effects of quercetin and rutin on spatial memory impairment in an 8-arm radial maze task and neuronal death induced by repeated cerebral ischemia in rats. *J Pharmacol Sci* 2007, 104:329–34.
77. **Pyrzanowska J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Zobel A, ve ark.** Influence of long-term administration of rutin on spatial memory as well as the concentration of brain neurotransmitters in aged rats. *Pharmacological Reports*, 2012, 64, 808.816
78. **Qu J, Zhou Q, Du Y, Zhang W, Bai M, ve ark.** Rutin protects against cognitive deficits and brain damage in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *British Journal of Pharmacology* 2014, 171 3702–3715.
79. **Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L.** Flavonoids:promising anticancer agents. *Med.Res.Rev.* 2003, 23,519–534.
80. **Rudolph U, Möhler H.** GABAA receptor subtypes: therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, chizophrenia, and autism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014, 54:483–507
81. **Saaby L, Rasmussen HB, Jager AK.** MAO-A inhibitory activity of quercetin from *Calluna vulgaris* (L.) *Hull. J. Ethnopharmacol.* 2009, 121, 178-181
82. **Scanziani M, Debanne D, Müller M, Gähwiler BH, Thompson SM.** Role of excitatory amino acid and GABAB receptors in the generation of epileptiform activity in disinhibited hippocampal slice cultures. *Neuroscience* 1994, 61: 823–832.
83. **Shen SC, Lee WR, Lin HY, Huang HC, Ko CH ve ark.** In vitro and in vivo inhibitory activities of rutin, wogonin, and quercetin on lipopolysaccharide induced nitric oxide and prostaglandin E2 production. *Eur. J. Pharmacol.* 2002, 446, 187–194.
84. **Shin CS, Mcnamara JO.** Mechanism of epilepsy, *Annu. Rev. Med.* 1994, 45, 379-89
85. **Shorvon SD.** The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(6):1052–1057
86. **Singh S, Hota D, Prakash A, Khanduja KL, Arora SK, Chakrabarti A.** Allopregnanolone, the active metabolite of progesterone protects against neuronal damage in picrotoxin-induced seizure model in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2010, 94, 416–422
87. **Suzuki T, Honda Y, Mukasa Y.** Effects of UV-B radiation, cold and desiccation stress on rutin concentration and rutin glucosidase activity in tartary buckwheat (*Fagopyrum tataricum*) leaves. *Plant Sci.* 2005, 168,1303–1307
88. **Tongjaroenbuangam W, Ruksee N, Chantiratikul P, Pakdeenarong N, Kongbuntad W ve ark.** Neuroprotective effects of quercetin, rutin and okra (*Abelmoschus esculentus* Linn.) in dexamethasone-treated mice. *Neurochem. Int.* 2011, 59, 677–685.
89. **Tsang SY, Xue H.** Development of effective therapeutics targeting the GABAA receptor: naturally occurring alternatives. *Curr Pharm Des* 2004, 10:1035–44.
90. **Tsaryuk VV, Potapovich AI, Kostyuk VA.** Protective Effect of Copper-Rutin Complex in Animals with Experimental Epilepsy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2002, Vol. 133, No. 4, pp. 388-390
91. **Umar S, Mishra NK, Pal K, Sajad M, Neha Ansari MM ve ark.** Protective effect of rutin in attenuation of collagen-induced arthritis in Wistar rat by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Indian J. Rheumatol.* 2012, 7, 191–198.
92. **Viola H, Wasowski C, Destein ML, Wolfman C, Silveira R ve ark.** Apigenin, a component of *matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors ligand with anxiolytic effects. *Planta Med.* 1995, 61, 213-216.

93. **Wasowski C, Marder M.** Flavonoids as GABAA receptor ligands: the whole story? *Journal of Experimental Pharmacology* **2012**, 4, 9-24
94. **Widmaier EP, Raff H, Strang KT.** İnsan Fizyolojisi. Bölüm 6 Sinirsel Sinyal ve Sinir Sisteminin Yapısı syf: 188. *Çeviri Editörü: Prof. Dr. Demirgören S. İzmir Güven Kitabevi* **2010**, 10. Baskı İzmir
95. **Yang J, Juan Guo J, Yuan J.** In vitro antioxidant properties of rutin. *LWT Food Sci. Technol.* **2008**, 41, 1060–1066.
96. **Youdim KA, Shukitt-Hale B, Joseph JA.** Flavonoids and the brain: interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system. *Free Radic Biol Med* **2004**, 37: 1683–1693.

EKLER

Tez Veri Tabloları

Ek 1: Kontrol

Hayvan No	Nöbet Başlangıç Zamanı (sn)	Toplam Nöbet Sayısı	Toplam Nöbet Süresi (sn)
1	613	5	932
2	637	2	2057
3	677	2	279
4	745	6	817
5	711	6	971
6	723	2	1096
7	865	6	1051
8	761	7	1760
9	890	7	2083
10	890	6	1840

Ek 2: PTX 2,5 mg/kg

Hayvan No	Nöbet Başlangıç Zamanı	Toplam Nöbet Sayısı	Toplam Nöbet Süresi (sn)
1	565	3	1704
2	575	10	1646
3	616	2	1189
4	631	2	695
5	806	4	1234
6	0	0	0
7	1020	3	1193
8	1080	7	1083
9	0	0	0
10	955	2	880

Ek 3: PTX 2,5 mg/kg+ RTN 10 mg/kg

Hayvan No	Nöbet Başlangıç Zamanı (sn)	Toplam Nöbet Sayısı	Toplam Nöbet Süresi (sn)
1	0	0	0
2	654	3	698
3	925	2	1224
4	950	6	1125
5	877	4	1048
6	1130	4	1195
7	790	3	727
8	975	3	951
9	925	3	1590
10	911	2	969

Ek 4: PTX 2,5 mg/kg+ RTN 50 mg/kg

Hayvan No	Nöbet Başlangıç Zamanı (sn)	Toplam Nöbet Sayısı	Toplam Nöbet Süresi (sn)
1	788	2	1267
2	788	3	639
3	690	2	1043
4	676	3	606
5	944	2	715
6	990	6	862
7	0	0	0
8	970	2	930
9	995	2	902
10	925	2	1200

Ek 5: PTX 2,5 mg/kg+ RTN 100 mg/kg

Hayvan No	Nöbet Başlangıç Zamanı (sn)	Toplam Nöbet Sayısı	Toplam Nöbet Süresi (sn)
1	600	2	640
2	709	2	660
3	700	4	926
4	775	4	857
5	690	7	768
6	628	4	623
7	930	4	740
8	1050	4	994
9	954	3	214
10	1260	4	654

Ek 6: Grupların Toplam Değerleri

GRUP	Nöbete Başlama	Toplam Nöbet Sayısı	Toplam Nöbet Süresi
Kontrol	7512	49	12886
PTX2,5	6248	33	9624
PTX2,5+RTN 10	8137	30	9527
PTX 2,5+RTN 50	7766	24	8164
PTX 2,5+RTN 100	8296	38	7076

Ek 7: Grupların Ortalama Değerleri

	O. Nöbete Başlama	O. Nöbet Sayısı	O. Nöbet Süresi
Kontrol	751	4,90	1288,6
PTX2,5	781	4,125	1203
PTX2,5+RTN 10	904	3,30	1058,55
PTX 2,5+RTN 50	862	2,60	907,1
PTX 2,5+RTN 100	829	3,80	707,6

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Erzurum’ da doğdu. İlk ve orta öğrenimini İzmir ve Van, lise öğrenimimi Hatay’da tamamladı. 1997 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ni kazandı ve 2003 yılı Şubat ayında mezun oldu. Aynı yıl Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Cerrahi AD’nda Yüksek Lisans eğitime başladı. 2006 yılında “Ratlarda Desfluran ve İzofluran Anesteziklerinin EKG Üzerine Etkileri” isimli tez çalışmasını tamamlayarak mezun oldu. Yine aynı yıl Konya Büyükşehir Belediyesi bünyesindeki Başboş Hayvanları Koruma ve Barındırma Merkezinde idari amir ve sorumlu veteriner hekimlik yapmaya başladı. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi ile işbirliği içerisinde bu görevini başarı ile sürdürdü. Görevi sırasında Barınak Hekimliği kursuna katılarak konu ile ilgili katılım belgesi aldı. 2008 yılı Ağustos ayında askerlik vazifesini yapmak için birliğine teslim oldu ve Diyarbakır 16.ncı Mknz Piyade Tug. Tazeleme Köpek Eğitim Takım Komutanlığında Uzman Veteriner Hekim Teğmen olarak askerliğini tamamladı. 2009 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi bünyesinde yürütücülüğünü Dr. Mehmet AYDIN’ın yaptığı ve Devlet Planlama Teşkilatı tarafından desteklenen Deneysel Araştırma Merkezinde sorumlu veteriner hekim olarak çalışmaya başladı. Çalıştığı süre içerisinde İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enst. Deneysel Hayvanları Biyolojisi ve Biyomedikal Uygulama Teknikleri AD bünyesinde yapılan “Deneysel Hayvanları Kullanım Kursuna” katılmış ve kursu başarı ile tamamlayarak sertifika aldı. 2010 yılı içerisinde Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün düzenlediği 2.Laboratuvar Hayvanları Bilimi Sempozyumuna katıldı. Laboratuvar hayvanları ile ilgili yapılan birçok çalışmaya katıldı ve konuyla ilgili indeksli dergilerde yayınlanmış makaleleri bulunmaktadır. Halen MKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalında 2. yüksek lisansını yapmaktadır ve aynı anabilim dalında 2 yıl süre ile araştırma görevlisi olarak çalıştıktan sonra görev süresinin sona ermesinden dolayı idari kadroya naklen atandı. Halen Tıp Fakültesinde idari kadro çalışmaktadır. Evli ve 1 kız çocuğu babasıdır.