



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİMOKİNONUN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN  
EPİLEPTİFORM AKTİVİTEYE ETKİSİNDE  
NİTRİK OKSİTİN ROLÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Elif ALTINKAYNAK**

**Samsun  
Ağustos-2014**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİMOKİNONUN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN  
EPİLEPTİFORM AKTİVİTEYE ETKİSİNDE  
NİTRİK OKSİTİN ROLÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Elif ALTINKAYNAK**

**Danışman**

**Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ**

**Samsun  
Ağustos-2014**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Elif ALTINKAYNAK tarafından Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ danışmanlığında hazırlanan “**Timokinonun Penisilin ile Oluşturulan Epileptiform Aktiviteye Etkisinde Nitrik Oksitin Rolü**” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 28/08/2014 tarihinde yapılan sınav ile Fizyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr.Cafer MARANGOZ,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Aydın HİM,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / .... /....

**Prof. Dr. Süleyman KAPLAN**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında gerek bilimsel anlamda gerekse motivasyon anlamında yardım ve desteğini gördüğüm, fizyoloji sevmemde önemli katkıları bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ'a öncelikle teşekkürü bir borç bilirim.

Engin tecrübelerinden ve bilgisinden her zaman faydalandığım Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Cafer MARANGOZ'a, bilimsel düşünme yeteneğimi geliştiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Erdal AĞAR'a, tecrübelerini, hoşgörüsünü hiç esirgemeyen saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Niyazi TAŞÇI'ya, eğitimim süresince tecrübelerinden istifade ettiğim ve bilimsel bakış açımın gelişmesinde katkıları olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ayhan BOZKURT'a, Sayın Prof. Dr. Faruk BAĞIRICI'ya, Sayın Doç. Dr. Aydın HİM'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim sürecinde her konuda yardımlarıyla yanımda olduklarını gösteren hepsi birbirinden değerli çalışma arkadaşlarım, Uz. Dr. Gökhan ARSLAN, Uz. Dr. Sabiha Kübra ALICI, Dr. Gülten Sevim Aydın, Dr. Durmuş UÇAR, Arş. Gör. Süleyman Emre KOCACAN, Dr. Fırat AYÇIK, Uz. Bio. Tuba KULAÇ, Arş. Gör. Hatice AYGÜN, Arş. Gör. F.Banu ŞEN, Arş. Gör. Özge DARAKCI, anabilim dalı sekreterimiz Ayşe KÖSE'ye, personellerimiz Mehmet ÖZLAN ve Mehmet KANAR'a teşekkür ederim.

Hiç şüphesiz çalışma şartlarımı kolaylaştırıp eğitimime katkı yapan başta Şule AKÇAY olmak üzere tüm değerli mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelebilmemin en büyük mimarları olan sevgili annem Fatma ALTINKAYNAK ve babam Mustafa ALTINKAYNAK'a beni bu yolda hiç yalnız bırakmadıkları için gönülden teşekkür ederim. Ayrıca, eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim canım kardeşim Tuba ALTINKAYNAK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca PYO. TIP.1904.12.021 numaralı bu projeyi destekleyen OMÜ BAP Proje Yönetim Ofisi'ne teşekkür ederim.

**ÖZET**  
**TİMOKİNÖNÜN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN EPİLEPTİFORM**  
**AKTİVİTEYE ETKİSİNDE NİTRİK OKSİTİN ROLÜ**

**Amaç:** Sunulan çalışmanın amacı, sıçanlarda penisilin ile indüklenen epileptiform aktivite üzerine, birlikte uygulanan timokinon (TQ) ile nitrik oksit (NO) reseptör agonist/antagonistlerinin nasıl etki gösterdiklerini araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Deneşlerde ağırlıkları, 200-250 gr olan 113 adet Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. TQ'nun 10-20-40-80-160 mg'lık dozları intraperitoneal (i.p.) yoldan verildi. NO agonist/antagonistleri i.p uygulanarak NO'nun deneşsel epilepside etkisine bakıldı. En son NO agonist/antagonistleri TQ (80 mg/kg) ile kombine edilerek çalışıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubuna göre yapılan istatistiksel analize göre; TQ (20 mg/kg) grubu 110. dakikadan itibaren, TQ (40 mg/kg) grubu 60. dakikadan itibaren, TQ (80 mg/kg) grubu 40. dakikadan itibaren % spike sayısını anlamlı şekilde azalttı. Etkin doz 80 mg/kg kabul edildi. Penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite üzerine L-arginin, 7-NI, AG antikonvulsan etki gösterdi, L-NAME ise epileptik aktiviteyi değiştirmede. 7-NI (40 mg/kg)+TQ (80 mg/kg) spike frekansını kontrol grubuna göre 40. dk'dan itibaren, L-Arginin (1000 mg/kg)+TQ (80 mg/kg) 50. dk'dan itibaren, AG (100 mg/kg)+TQ (80 mg/kg) 80. dk'dan itibaren, L-NAME (60 mg/kg)+TQ (80 mg/kg) 90. dk'dan itibaren anlamlı düzeyde azalttı.

**Sonuç:** Sunulan çalışmada, 40 mg/kg ve 80 mg/kg dozlarına ek olarak 20 mg/kg dozunun da epileptiform aktiviteyi azalttığı saptandı. 80 mg/kg dozu, etkin doz olarak belirlendi. Aynı zamanda TQ'nun, NO sistemiyle ilişkisi ilk kez incelendi. Elde edilen bulgular TQ'nun antikonvulsan etkisinin olduğunu ve epileptik aktiviteyi azaltmak için NOS/NO yolunu kullanıyor olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi; Nitrik Oksit; Penisilin; Timokinon

**Elif ALTINKAYNAK, Yüksek Lisans Tezi**  
**Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ağustos-2014**

**ABSTRACT**  
**THE ROLE OF NITRIC OXIDE ON EFFECT OF THYMOQUINONE ON  
PENICILLIN INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY**

**Aim:** The aim of this study is to investigate how effective co-administered thymoquinon (TQ) and nitric oxide (NO) receptor agonist/antagonists are on penicilin induced epileptiform activity in rats.

**Material and Method:** In experiments 113 male Wistar albino rats weighing 200-250 g were used. The doses 10-20-40-80-160 TQ were applied intraperitoneally. NO agonist and antagonists were used i.p. and the effect of NO on penicilin induced activity was studied. Finally NO agonist/antagonists were applied 10 minutes before TQ injections.

**Results:** Compared to the control group; In TQ (20 mg) group, TQ (40 mg/kg) group and TQ (80 mg/kg) group the spike frequencies significantly decreased at the 110th, 60th and 40th minutes, respectively. The effective dose of TQ was considered as 80 mg/kg. Penicillin-induced epileptiform activity was reduced by L-arginine, 7-NI and AG, while L-NAME did not alter the epileptic activity. Compared to control group, 7-NI (40 mg/kg)+TQ (80 mg/kg), L-Arginin (1000 mg/kg)+TQ (80 mg/kg), AG (100 mg/kg)+TQ (80 mg/kg) and L-NAME (60 mg)+TQ (80 mg/kg) significantly decreased the spike frequencies at the 40th, 50th, 80th and 90th minutes, respectively.

**Conclusion:** In the present study, the doses of 20, 40 and 80 mg/kg of TQ were found to reduce epileptiform activity. The effective dose of TQ was considered as 80 mg/kg. The interaction of TQ and NO system was examined for the first time. Our data shows that TQ has an anticonvulsant effect and may use NOS/NO pathway.

**Keywords:** Epilepsy; Nitric Oxide; Penicillin; Thymoquinon

**Elif ALTINKAYNAK, Master Thesis**  
**Ondokuz Mayıs University - Samsun, August-2014**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AG	: Aminoguanidin
ALS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
AMPA	: $\alpha$ -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İsoksazolPropionikAsid
CAT	: Katalaz
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DPI	: Difenilen İyodonyum
ECoG	: Elektrokortikogram
EEG	: Elektroensefalogram
ETZ	: Elektron Transport Zinciri
GABA	: $\gamma$ -Amino-Bütirik Asit
GC	: Guanilat Siklaz
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon-S-Transferazlar
H4B	: Tetrahidrobiopterin
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
IU	: İnternational Ünite
İMP	: İstirahat membran potansiyeli
iNOS	: İndüklenebilen NOS
i.k.	: İnttrakortikal
i.m.	: İntramüsküler
i.p.	: İntraperitoneal



i.s.v	: İntraserebroventriküler
i.v.	: İntravenöz
K <sup>+</sup>	: Potasyum İyonu
L-NAME	: N <sup>G</sup> -Nitro-L-arginin Methyl Ester
L-NMMA	: N <sup>G</sup> -Monomethyl-L-arginin
LTD	: Uzun Süreli Depresyon
LTP	: Uzun Süreli Potansiyasyon
MES	: Maksimal Elektroşok Modeli
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NARG	: NG-Nitro-L-arjinin
7-NI	: 7-Nitroindazol
NMDA	: N-Metil-D-Aspartik Asit
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
cNOS	: Yapısal NOS
eNOS	: Endotelyal NOS
mNOS	: Makrofajlarda bulunan NOS
nNOS	: Nöronal NOS
NS	: Nigella Sativa
PDK	: Paroksizmal Depolarizasyon Kayması
PTZ	: Pentilentetrazol

SEM	: Standart Hata
SIN-1	: Hidroksilamin, İzosorbit Dinitrat, 3-Morfoline-Sidnonimin
SF	: Serum Fizyolojik
SNAP	: S-Nitrozo-N-Penisilamin
SNOG	: S-Nitro Glutasyon
SNP	: Sodyum Nitroprussid
SNR	: Serbest Nitrojen Radikalleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOR	:Serbest Oksijen Radikalleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TQ	: Thymoquinone/Timokinon

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ix
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	5
2.1. Beyin Korteksi .....	5
2.1.1. Beyin Korteksindeki Hücre Tipleri .....	5
2.1.2. Beyin Korteksinin Tabakaları.....	8
2.2. EEG ve ECoG .....	10
2.2.1. EEG Dalgaları.....	11
2.3. Epilepsi.....	12
2.3.1. Epilepsinin Sınıflandırılması .....	13
2.3.2. İnsidans .....	19
2.3.3. Epilepside Etiyolojik Faktörler.....	20
2.3.4. Epilepsinin Fizyopatolojisi .....	21
2.4. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) ve Antioksidanlar .....	24
2.4.1. Başlıca Serbest Radikaller .....	25
2.4.2. Antioksidan Sistem.....	25
2.5. Timokinon [Thymoquinone (TQ)] .....	27
2.5.1. Timokinon ve Epilepsi .....	28
2.6. Nitrik Oksit (NO) .....	30
2.6.1. Nitrik Oksitin Fiziksel özellikleri ve Biyosentezi .....	30
2.6.2. Nitrik Oksit Sentaz (NOS)Enzimi .....	33
2.6.3. Nitrik Oksitin Fizyolojik ve Patolojik Rollerini .....	34
2.6.4. Nitrik Oksit ve Epilepsi .....	35
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	38
3.1. Deney Hayvanları.....	38
3.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri .....	38
3.2.1. Penisilin G Potasyum .....	38
3.2.2. Timokinon [Thymoquinone (TQ)] .....	38

3.2.3. L-arginin .....	39
3.2.4. N $\omega$ -nitro-L- arjinin Metil Ester (L-NAME) .....	39
3.2.5. Aminoguanidin Hydrochloride (AG) .....	39
3.2.6. 7-Nitroindazol (7-NI) .....	39
3.3. Deney Grupları.....	40
3.4. Cerrahi İşlem.....	41
3.5. Elektrokortikogram (ECoG) Kayıtları .....	41
3.6. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi .....	42
3.7. İstatistiksel Analiz.....	45
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>47</b>
4.1. Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite .....	47
4.2. TQ'nun Epileptiform Aktiviteye Etkisi .....	49
4.2.1. TQ'nun 10 mg/kg Dozdak Etkisi .....	49
4.2.2. TQ'nun 20 mg/kg Dozdaki Etkisi .....	49
4.2.3. TQ'nun 40 mg/kg Dozdak Etkisi .....	49
4.2.4. TQ'nun 80 mg/kg Dozdak Etkisi .....	50
4.2.5. TQ'nun 160 mg/kg Dozdak Etkisi .....	50
4.3. TQ'nun Epileptiform Aktivitenin Başlangıcına (Latense) Etkisi .....	55
4.4. NO Agonist/Antagonistlerinin Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	56
4.4.1. L-Argininin Epileptiform Aktiviteye Etkisi .....	56
4.4.2. NO Antagonisti L-NAME'in Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	56
4.4.3. NO Antagonisti AG'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	57
4.4.4. NO Antagonisti 7-NI'nın Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	57
4.5. TQ ve NO Agonist/Antagonistlerinin Epileptiform Aktiviteye Etkisi .....	63
4.5.1. TQ + L-Arginin Grubunun Epileptiform Aktiviteye Etkisi .....	63
4.5.2. TQ + L-NAME Grubunun Epileptiform Aktiviteye Etkisi .....	63
4.5.3. TQ + AG Grubunun Epileptiform Aktiviteye Etkisi.....	63
4.5.4. TQ + 7-NI Grubunun Epileptiform Aktiviteye Etkisi .....	64
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>72</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>79</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>81</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>93</b>

<b>EK-1</b> .....	95
-------------------	----

## 1. GİRİŞ

Epilepsi tüm dünyada insan popülasyonunun % 2'sini etkileyen, önemli mortalite ve morbiditeye sebep olan en yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir (Hauser ve ark., 1996). Popülasyonun %10'u da ömür boyu bir veya daha fazla sayıda nöbet geçirme riski altındadır. Hastalık, erkek ve kadınlarda ırk ayrımı olmaksızın eşit olarak görülmektedir. Epilepsi nöbetleri her yaşta ortaya çıkabilir ama sıklıkla bebek ve çocuklar ile yaşlılar etkilenir (Hauser ve ark., 1996; Shneker ve Fountain, 2003). Epilepsinin etiolojisinde pek çok neden mevcuttur; kafa travmaları, merkezi sinir sistemi (MSS)'nin enfeksiyöz ve dejeneratif hastalıkları, beyin tümörleri ve damarsal hastalıkları, bedensel ve zihinsel gelişim bozuklukları, metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi), toksinler, endokrin bozukluklar ve febril konvülsiyon bunlar arasında sayılabilir (Theodore HW, 2001). Bunun yanında, epilepsi hastalığının yarıdan fazlasının nedeni bilinmemektedir ve mevcut kullanılan tedavilerle semptomların giderilmesinden öteye geçilememektedir (Shin ve McNamara, 1994).

Epilepsi farklı klinik özellikler gösteren kompleks bir hastalıktır. Potansiyel mekanizmalarını anlamının bir yolu epilepsinin özelliklerini temel komponentlere indirmektir (Scharfman, 2007). Nöronal elektriksel aktivitenin başlıca glutamat ve  $\gamma$ -amino-bütirik asit (GABA) olmak üzere birçok nörotransmitter ve nöromodülatör tarafından düzenlendiği ve bu düzenleyici maddelerin nöronal uyarılabilirlik ve inhibisyonu değiştirebildiği bilinmektedir (Hille, 1994; Cline, 2005). Nöronal inhibisyon ve uyarılma arasındaki denge, uyarılma lehine değiştiği zaman nöronal devrelerde senkronize patlama aktivitesi ortaya çıkar (Lamsa ve ark., 2000). Nöronal ağdaki senkronize ateşlemenin insanda ve hayvan modellerinde epileptik nöbetlerle karakterize olduğu bilinir (Sanabria ve ark., 2001).

Epilepsinin olası mekanizmalarını aydınlatmak ve dirençli epilepsileri tedavi etmek için deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir (Marangoz, 1997). Bu modellerden en yaygın kullanılanlardan birisi de penisilin modelidir (Fisher, 1989; Marangoz, 1997). Yapısal olarak bikukuline benzeyen ve GABA sistemiyle etkileşerek epileptik aktivite oluşmasını sağlayan penisilin, bu etkisini hem sistemik hem de lokal olarak göstermektedir (Walden ve ark., 1992; Marangoz, 1997).

Biyolojik sistemler serbest oksijen radikallerini (SOR) oluşturarak oksidatif strese neden olmaktadır ve bu radikallerin epilepsinin oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir (Braugher, 1989; Mori ve ark., 1990; Sies, 1991; Gutteridge ve Halliwell, 1994; Maxwell, 1995). Mevcut çalışmalar serbest radikallerin hücre içi proteinlerin, membran lipidlerinin, DNA ve RNA'nın anormal yapısal dizilimine yol açtığı hipotezini desteklemektedir (Bruce ve Baudry, 1995; Rauca et al., 1999; Erakovic et al., 2001). Hayvanlarda eksojen antioksidan uygulamasının başarılı olması, nöbet kaynaklı beyin hasarında, serbest radikallerin rolünü göstermektedir (Lapin ve ark., 1998; Murashima ve ark., 1998).

Serbest radikal süpürücüsü antioksidanların epilepsiyi de önleyebileceği hipotezinden yola çıkılarak epilepsi üzerine antioksidanlar çalışılmıştır. Askorbik asit (vitamin C) (Yıldırım ve ark., 2010),  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E) (Ayyıldız ve ark., 2007) ve *Nigella sativa*'nın (NS) (çörek otu) (Hosseinzadeh, 2004; İlhan ve ark., 2005; Akhondian ve ark., 2007) epilepsi üzerine antikonvulsan etki gösterdiği bulunmuştur. NS'nin, epilepsi çalışmaları için umut vaat eden bir antioksidan olabileceği düşünülmektedir (Burits, 2000).

NS tohumları binlerce yıldır birçok ülkede mutfak ve medikal amaçlarla kullanılmaktadır (Jansen, 1981). NS yağının (NSY) oksidatif strese karşı koruma sağladığı görülmüştür (Kalus ve ark., 2003). NS'nin birçok bileşeni karakterize edilmiştir ancak, en büyük bileşenlerinden biri thymoquinone (TQ)'dur (Ali ve Blunden 2003). Son zamanlarda farmakolojik açıdan aktif olan bu quinone bileşiğine büyük dikkat çekilmiştir. TQ'nun analjezik, anti-inflamatuvar etki (Houghton et al. 1995; Al-Ghamdi, 2001), kimyasal karsinojenlerden koruma, (Hassan ve El-Dakhakhny, 1992; Worthen et al. 1998), membran lipid peroksidasyonunu önleme (Houghton et al. 1995) gibi birçok özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda çörek otu tohumu özütü veya yağına, anihistaminik (El Dakhakhny, 1965; Mahfouz et al., 1965; Chakravarty, 1993), antihipertansif (El Tahir et al. 1993), hipoglisemik (Al-Hader et al. 1993), antibakteriyel, antifungal (Topozoda et al. 1965; Hanafy ve Hatem, 1991), antihelmintik etkiler (Salomi et al. 1992) gibi tedavi edici özellikler atfedilmiştir.

Bazı deneysel epilepsi modellerinde yapılan sınırlı sayıda çalışmada ise TQ'nun antikonvulsan aktivite gösterdiği görülmüştür (Hosseinzadeh ve ark., 2004; 2005; İlhan ve ark., 2005; Akhondian ve ark., 2007). Sıçanlarda, pentilentetrazol (PTZ)

ile oluşturulan nöbetlerde, intraperitoneal (i.p.) yoldan uygulanan TQ, nöbetlerin başlangıcını geciktirmekte ve myoklonik kasılma süresini azaltmaktadır. Maximal elektroşok epilepsi modelinde ise TQ, nöbet süresini azaltmada başarısız olmaktadır (Hosseinzadeh, 2004). Sıçanlarda PTZ ile tutuşmuş epilepsi modelinde, NSY'nin oksidatif hasarı önemli derecede azalttığı ve antiepileptik bir ilaç olan valproata göre epilepsiyi önlemede daha etkili olduğu bulunmuştur (İlhan ve ark., 2005). Sıçanlarda diğer bir PTZ modelinde intraserebroventriküler (i.s.v.) uygulanan TQ, epileptik nöbetleri baskılamıştır (Hosseinzadeh ve ark., 2005). Guha ve ark., (2005) sıçanlarda NS'nin sulu özütünün epileptik aktivite başlangıcını geciktirdiğini bulmuşlardır. Akhondian ve ark. (2007) epilepsi hastası çocuklarda yaptığı çalışmada, NS sulu özütünün, inatçı nöbetlerde nöbet sıklığını, kontrol grubuna göre önemli derecede azalttığını gösterdiler. Ancak TQ'nun antiepileptik ve antioksidan etkilerinin moleküler mekanizması bilinmemektedir.

Epilepsinin oluşmasında birçok nörotransmitter maddenin yer aldığı bilinmektedir. Nitrik oksit (NO), gaz halinde bir nörotransmitter olduğu anlaşıldıktan sonra fizyolojik ve epilepsi gibi patofizyolojik pek çok olayın anlaşılmasında önemli bir ajan haline gelmiştir (Vincent, 1994; Marangoz ve ark., 1994; Marangoz, 1996). Birçok çalışma santral sinir sistemindeki (SSS) NO'nun epilepsinin patogeneziyle ilişkili olabileceğini savunur (De Sarro ve ark., 2000; Ferraro, 2004). NO, atipik düzenleyici bir moleküldür. Bir taşıyıcıya gerek duymadan hücre zarına girebilen (Kaneko ve ark., 2002), depo bölgeleri ve salgı mekanizması olmayan reaktif serbest radikal bir gazdır (Moncada, 1992) ve L-sitruininin oluşumu sırasında nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir (Ferraro, 2004).

NO'nun epilepside bir şekilde yer aldığı kesin olmakla birlikte, etkisinin prokonvulsan mı antikonvulsan mı olduğu halen tartışmalıdır. Bu durum, NO sistemi ve epilepsi ile ilgili çalışmaların sonuçlarındaki çelişkilerden kaynaklanmaktadır (Marangoz, 1996; Del-Bel ve ark., 1997). Çeşitli epilepsi modellerinde, NOS inhibitörleri ve NO donörleri kullanılarak epilepsi-NO ilişkisine bakılmıştır, fakat sonuçlar tutarsızdır (De Sarro ve ark., 1991; Marangoz ve ark., 1994; Milatovic ve ark., 2002). Şöyle ki penisilin modelinde NOS inhibitörü N $\omega$ -nitro-L- arjinin Metil Ester (L-NAME) (60 mg/kg) epileptik aktivite sıklığı ve amplitüdünü değiştirmemiş (Ayyıldız ve ark., 2007; Bosnak ve ark., 2007), bazı geleneksel antiepileptiklerin koruyucu



aktivitesini azaltmıştır (Borowicz ve ark., 1998). Farklı deneysel epilepsi modellerinde yapılan bazı çalışmalar, seçici nöronal NOS (nNOS) inhibitörü 7-Nitroindazolün (7-NI) antikonvulsan; (Smith ve ark., 1996; Bosnak ve ark., 2007; Matsumura ve ark., 2008) bazıları da prokonvulsan olduğunu göstermiştir (Noh ve ark., 2006; Yahyavi-Firouz-Abadi ve ark., 2006; Royes ve ark., 2007). 7-NI'nın epilepsi üzerindeki etkileri belirsiz ve tartışmalıdır. NO öncülü olan L-arginin (500 mg/kg, i.p.) farklı epilepsi modellerinde antikonvulsan etki göstermektedir (Smith ve ark., 1996; Borowicz ve ark., 2000; Ayyıldız ve ark., 2007). İndüklenebilir NOS (iNOS) inhibitörü aminoguanidin (AG) (60 ve 100 mg/kg) epileptik aktiviteyi azaltmıştır (Per ve ark., 2013). Rehni ve ark. (2009) farelerde PTZ ve pilokarpin epilepsi modellerinde AG'nin (50-100 mg/kg i.p.) nöbetleri baskıladığını bulmuştur.

NO ve antioksidanların etkileşimi ile ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışma vardır. Penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, antioksidan olan  $\alpha$ -tokoferolün (Ayyıldız ve ark., 2007) ve askorbik asitin (Yildirim ve ark., 2010) NO ile ilişkisine bakılmıştır. Her iki çalışmada da verilen L-NAME (60 mg/kg),  $\alpha$ -tokoferol ve askorbik asidin antikonvulsan etkisini geri çevirirken; L-arginin (500 mg/kg) antikonvulsan etkiyi değiştirmemiştir.

Literatürde TQ ve NO'nun epileptiform aktivite üzerine ayrı ayrı etkilerini gösteren çalışmalara rastlanmaktadır. Bu maddelerin hiç biri tek başına epileptik aktiviteyi tümüyle baskılamamıştır ve kısmi bir azalma meydana getirmiştir. Antikonvulsan etki gösteren TQ ve NO agonist/antagonistleri birlikte kullanıldığında nasıl bir etki gösterdiği de şimdiye kadar araştırılmamıştır. Bu yüzden sunulan çalışmada penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine, TQ ile NO öncülü L-arginin ve NOS inhibitörleri L-NAME, AG, 7-NI etkileşiminin bulunması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Beyin Korteksi

Beyin korteksi, beyni en dış kısmından saran birkaç milimetre kalınlığında, genellikle 3-6 hücre tabakası içeren özelleşmiş bir yapıdır. Beyin korteksi, duyuların algılanması ve değerlendirilmesinde, bellek oluşumunda, hareketlerin planlanması ve eşzamanlı yürütülmesinde, değişik duyuşal girdiler arasında ilişkilerin kurularak kararların verilmesinde ve iç dengenin korunmasında en üst kontrol noktası olarak işlev görmektedir (Purves ve ark., 2001). İnsanlarda serebral korteks, yaklaşık 2500 cm<sup>2</sup>dir. Yüzeyi girus ve sulkuslardan oluşmuştur. Bu katlanmalar korteksin yüzeyini genişletir. Gri maddeden oluşmuştur ve toplamda ortalama 10<sup>10</sup> sinir hücresi (nöron) içermektedir. Serebral korteks sağ ve sol hemisferlere ve bir dizi loba bölünür. Bunlar frontal, parietal, temporal, oksipital, limbik lob ve insuladır (Jones, E.G., 2004).

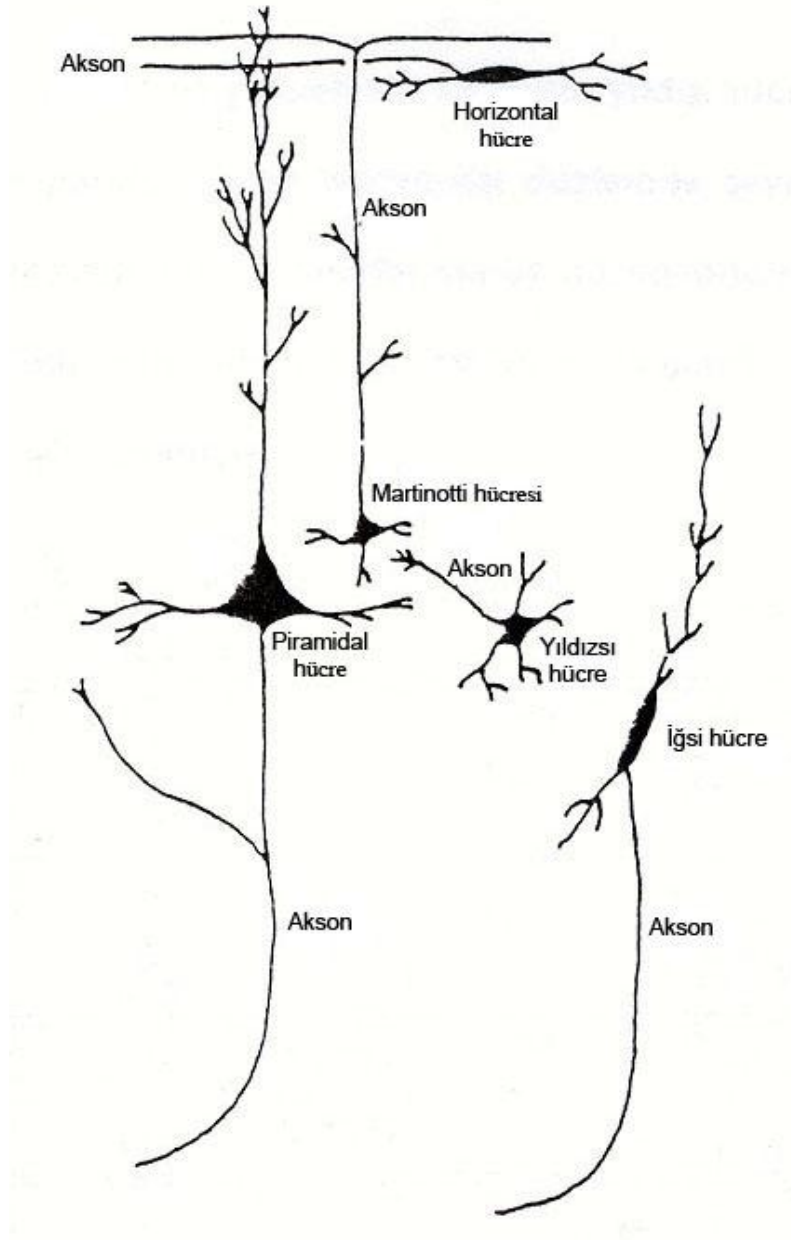
#### 2.1.1. Beyin Korteksindeki Hücre Tipleri

Beyin korteksi, hücre gövdelerinin şekilsel özelliklerine, dendritlerin uzunluk ve dağılımları ile akson dallanma ve sonlanma bölgelerine göre birçok kez sınıflandırılmıştır (Colonnier, 1968; Barr ve Kiernan, 1988). Neokortekste 2 esas hücre tipi vardır:

- Yıldızsı (Granüler- Stellat) hücreler
- Piramidal hücreler
- Diğer neokortikal hücre tipleri: Cajal'in horizontal hücreleri, iğsi (fusiform) hücreler ve Martinotti hücreleridir (Gray's anatomy, 2005). Beyin korteksinde bulunan nöron tipleri şekil 1'de gösterilmektedir.

**Yıldızsı Hücreler (Granüler/Stellat):** Küçük gövdeli, çok kutuplu (multipolar) nöronlardır. Dendritler, yaklaşık olarak 3-5 µm kalınlığındadır. Dendritler hücreden ayrıldıktan hemen sonra dallanma yaparlar. Dendritik dallanmalar, 200-400 µm çaplı bir dağılım gösterirler. Hücrenin aksonu çoğunlukla büyük bir dendritten çıkar ve komşu hücre gövdeleri ile birlikte yüzeysel dendrit tabakalarında sonlanır. Yıldızsı hücrelerin az bir kısmı da beyin kabuğu dışındaki bölgelere uzantılar gönderirler. Bu hücrelerin bazıları eksitatör, bazıları ise inhibitör etki gösterir. Eksitatör yıldız hücreleri

transmitter olarak daha çok nöropeptidleri (CCK, VIP) kullanırken, inhibitör yıldız hücreleri ise GABA salgırlar (Barr ve Kiernan, 1988). Neokorteksin ana internöronlarıdır, kısa olan aksonları korteksi terk etmez. Kortikal afferent liflerden giriş alırlar ve korteksin çıkış nöronlarıyla (piramidal hücreler) sinaps yaparlar (Sholl, 1956). Korteksin her tabakasında bulunurlar.



Şekil 1. Beyin korteksinde bulunan nöron tipleri (Barr ve Keirnan, 1988)

**Piramidal Hücreler:** Piramidal nöronlar, 19. yüzyılda İspanyol histolog Santiago Ramony Cajal tarafından ayrıntılı olarak tarif edilmiştir. Piramidal hücreler neokortekste en çok görülen hücrelerdir ve neokortikal nöronların yaklaşık % 75'ini oluştururlar. Bu hücreler piramit şeklinde olup, karakteristik üçgen perikaryonları vardır. Piramidal nöronlar, serebral korteks, hipokampus, amigdala gibi ön beyin yapılarında bulunur, fakat olfaktor bulbus, beyin sapı, striatum ve arka beyinde bulunmaz. Memeli kortikal yapılarında bulunan en çok sayıdaki eksitator hücre tipidir, gelişmiş kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynadığı düşünülür (Sholl, 1956). Büyüklükleri çap olarak 10 mikrometreden 70-100 mikrometreye kadar değişir. Motor kortekste dev piramidal hücreler (Betz hücreleri) bulunur. Her piramidal hücrenin tepesinden uzun bir apikal dendrit çıkar ve kortikal yüzeye doğru yükselir. Bazal kısımdan bir seri bazal dendrit çıkar ve bunlar horizontal olarak yayılır. Piramidal nöronlar ana çıkış nöronlarıdır ve nörotransmitter olarak eksitator aminoasit (glutamat veya aspartat) kullanırlar. Piramidal somadan çıkan tek akson santimetrelerle ölçülen mesafelere gidebilir (örneğin beyin bir yarısından diğer yarısına). Akson aynı zamanda birçok dallar verir (Spruston, 2009).

**Cajal'ın Horizontal Hücreleri:** Beyin korteksinin en dış ve yüzeysel tabakasında bulunan bu hücrelerin aksonları beyin korteksinin yüzeyine paralel olarak seyreder (Barr ve Kiernan, 1988).

**İğsi (Fusiform) Hücreler:** Hücre gövdeleri iğ şeklinde olan bu hücrelerin iki sivri ucundan birer dendrit çıkar ve bunlar dallanırlar. Aksonlarının bir kısmı yüzeysel tabakalarda sonlanır. Geri kalan büyük çoğunluğu ise geriye doğru dönen dallar oluşturduktan sonra beyin korteksinin dışına çıkarlar. Modifiye yıldızlı nöronlardır. Korteksin en derin kısımlarında bulunurlar. Piramidal hücrelerle sinaplaşırırlar. Bunlar yüzeysel yerleşimli iseler horizontal nöronlar diye tanımlanırlar.

**Martinotti Hücreleri:** Bu hücrelerin en önemli özelliği aksonlarının doğrudan beyin korteksi yüzeyine doğru yönelmiş olmasıdır. I. tabaka dışındaki bütün tabakalarda yer alırlar.

### 2.1.2. Beyin Korteksinin Tabakaları

Serebral korteks, filogenetik olarak arkikorteks, paleokorteks ve neokortekse ayrılır. İnsanlarda korteksin % 90' ı neokortektir

**1. Neokorteks:** Total korteksin % 90'ını oluşturur. 6 tabakadan oluşmuştur. Homogenetik korteks de denir.

**2. Paleokorteks:** Telensefalonun bazal kısmının bazı sınırlı bölümlerini kaplar. Arkikorteksle beraber heterogenetik korteks de denir.

**3. Arkikorteks:** Yapısına hipokampus ve dentate girus girer. Üç tabakadan oluşmuştur.

Neokorteks, korteksin dış yüzeyinden (pia mater) ak maddeye doğru sıralanan 6 kortikal tabakanın varlığı ile karakterize edilir. Halbuki arkikorteksin 3, paleokorteksin ise 4 veya 5 tabakası vardır (Jones, 2004).

**Neokorteksin Tabakaları:** Altı tabakanın her birinin karakteristik hücre içeriği vardır.

**I. Moleküler Tabaka:** Birkaç nöronal hücre gövdesi vardır, daha çok akson terminallerini ve dendritlerdeki sinapsları içerir. Piamater'in hemen altından başlayan bu tabakanın ortalama kalınlığı 250 µm kadardır. Hücreleri küçüktür ve diğer tabakalara göre daha gevşek bir düzenlenme gösterir. II, III ve IV. tabakalardaki piramidal hücrelerin dikey dendritleri ve bazı akson uçları bu tabakada sonlanır. Cajal'in horizontal hücreleri ve dağınık stellat hücreleri de nadiren bu tabakada bulunabilir. Bu tabaka esas olarak korteksin sinaptik bir alanıdır (Marangoz, 1978; Barr ve Kiernan, 1988; Schmidt, 1989).

**II. Dış Granüler Tabaka:** Çoğunlukla stellat hücreleri içerir. Hücrelerin şekli piramidal olduğundan buraya "küçük piramidal hücre tabakası" da denir. Yıldız hücreleri de çoğunlukla bu tabakadadır. Moleküler tabakaya göre daha kalın bir tabakadır ve daha yoğun hücre içerir. Bu bölgeden çıkan dikey dendritler moleküler tabakada sonlanırlar. Aksonlar hücrelerin taban bölümlerinden çıkar ve genellikle V. ve VI. tabakalarda sonlanırlar. Az da olsa bazı aksonlar beyin kabuğunu terk ederek ak maddeye geçebilirler. IV. tabakada bulunan granüler hücrelerin ve bazı piramidal

hücrelerin aksonları ile geriye dönen yan dallar (recurrent collaterals) ve birleştirici lifler (asosiyasyon lifleri) bu tabakada sonlanırlar (Barr ve Kiernan, 1988).

**III. Dış Piramidal Tabaka:** Daha çok ufak piramidal hücreleri içerir. Bu tabaka dış granüler tabakanın devamı niteliğinde olduğundan ilk bakışta ayırt edilmesi güçtür. En önemli ayırt edici özelliği, bu tabakadaki piramidal hücrelerin daha büyük çaplı olmasıdır. Hücrelerin tepe (apikal) bölgeleri beyin kabuğu yüzeyine doğru yönelmiştir ve tepe (apikal) dendritleri, I.tabakanın sinaptik alanına doğru ilerler. Yatay dendritler ise aynı tabaka içinde kolonlar arasında bir uzanım gösterirler. Bu tabakanın alt kısmında bulunan hücreler talamustan gelen spesifik girişleri alır. Alt tabakalardan gelen bazı aksonlar da bu tabakada sinaps yaparlar. III. tabakadan çıkan götürücü liflerin bir kısmı V. ve VI. tabakalarda sonlanırken, diğerleri korteks altı yapılara ve diğer beyin korteksi bölgelerine kadar uzanmaktadır (Barr ve Kiernan, 1988).

**IV. İç Granüler Tabaka:** Çoğunlukla eksitatör tipte stellat hücreleri içerir. Granül hücreleri adı verilen; küçük çaplı ve yoğun olarak paketlenmiş çok kutuplu hücrelerden oluşur. Aksonları kısadır ve çoğunlukla beyin kabuğu içinde sonlanırlar. Üst kısımlara gidenler I ve II. tabakalarda sonlanırken, alt kısımlara doğru gidenler V ve VI. tabakalarda sonlanırlar. Dendritleri aynı tabakada dallanarak dağılır. Spesifik talamo-kortikal afferentlerden birçoğu bu hücrelerin üzerinde sonlanır. Bu tabakada yıldızlı hücre tipi de bulunur ve onların dendritleri de aynı tabaka içinde dallanma gösterir. Aksonları ise III. tabakaya çıkarak burada sonlanırlar. Yıldızlı hücrelerin kısa olan aksonları V. ve VI. tabakalardaki hücrelerin bu tabakaya uzattığı dendritlerle sinaps yaparlar. İç granüler tabaka, beyin kabuğunun girişlerini alan esas bölgedir. Bu tabaka beyin kabuğunun bazı bölgelerinde iyi gelişmemiştir ve bundan dolayı bu bölgelere “agranüler korteks” adı verilmektedir (Barr ve Kiernan, 1988).

**V. İç (Dev) Piramidal Hücre Tabakası:** Büyük piramidal hücreler çoğunlukta. Bu hücreler çoğu subkortikal bölgeye giden kortikal efferentlerin ana kaynağıdır. Bu tabakadaki hücreler esas olarak büyük piramidal hücrelerdir Betz'in dev piramidal hücreleri de dahil olmak üzere en büyük piramidal hücreler bu tabakada bulunduğu için, bu bölge “dev piramidal hücre tabakası” adıyla anılır. Büyük piramidal

hücrelerin dendiritik dalları I. tabakaya kadar yükselerek orada geniş bir dallanma gösterirler (Barr ve Kiernan, 1988). Hücrenin tabanından çıkan uzun akson ya korteks altı merkezlere uzanır (projeksiyon) ya da aynı veya karşı taraf beyin korteksinde bulunan asosiyasyon ve komissural merkezlere gider. Omuriliğe inen liflerin önemli bir kısmı V. tabakada bulunmaktadır ve bunların büyük bir çoğunluğu medulladaki piramis bölgesinden geçer (Rapisarda ve ark., 1985; Miller, 1987; Nudo ve Masterton, 1990). Bu aksonların oluşturduğu rekurrent kollaterallar geriye doğru dönüp III, II ve I. tabakalarda sonlanırlar. Korteksin ana çıkışı, V ve VI. tabakalarıdır. Piramidal yolu oluşturan aksonların hücre gövdeleri daha çok bu tabakada bulunur (Asanuma,1973). Bu tabakada ayrıca yıldız ve Martinotti hücreleri de bulunmaktadır (Barr ve Kiernan, 1988).

**VI. İğsi (Fusiform) Hücre Tabakası:** Hücrelerin iğ şeklinde olmasından dolayı bu ad verilir. Dendritler hücrenin bir veya her iki ucundan da çıkarak, hücreyi terk ettikten sonra dallanırlar. Bazıları hiç dallanmadan birinci tabakaya kadar uzanır. Diğerleri genellikle V. tabakaya geçmez. Akson çoğunlukla korteksi terk eder ve ayrılmadan önce dönücü yan dallar (recurrent collaterals) verir. Bu tabakanın içte kalan kısmı ak madde ile kaynaşmış durumdadır (Marangoz, 1978). V ve VI. tabakalara intragranüler, I ve IV tabakalara ise supragranüler tabakalar denir (Barr ve Kiernan, 1988).

## **2.2. EEG ( Elektroensefalografi) ve ECoG**

Kafatasının üzerinden, saçlı deriden beyin dalgalarının kaydedilmesine EEG denir. ECoG ise genellikle deney hayvanlarında kullanılan bir yöntemdir ve EEG'nin direkt olarak korteksten kaydedilmesi işlemidir. EEG, beynin yapısal özelliklerinden çok o anki fonksiyonel durumunu yansıtır. Bu nedenle yapısal görüntüleme yöntemlerindeki (BT, MRG gibi) gelişmelere rağmen halen önemini korumaktadır. Özellikle yapısal inceleme yöntemlerine yansıyan bir patolojik bulgunun olmadığı durumlarda EEG'nin önemi daha da artmaktadır. EEG, epilepsi tanısında ve epileptik hastaların takibinde klinik bulguların ardından en önemli inceleme yöntemidir. EEG tamamen ağrısız ve zararsız bir inceleme yöntemidir. Saçlı deriden kayıtlanan elektriksel potansiyellerin çoğu piramidal hücrelerdeki toplam eksitatör ve inhibitör

sinaptik potansiyellerin ekstrasellüler iyon akımlarıyla ilişkisinin sonucudur. Normalde çok zayıf olan bu elektriksel potansiyeller saçlı deri üzerine yerleştirilen elektrodlar tarafından kayıtlanır ve amfikatörlerle güçlendirilir (Daly ve Pedley, 1997; Pillai ve Sperling, 2006).

### **2.2.1. EEG Dalgaları**

Beyin dalgalarının kafatası yüzeyindeki genlikleri 20-200 mikrovolt arasında, sıklıkları (frekansları) ise birkaç saniyede bir ile saniyede 50 veya üstü arasında değişir. Dalgaların karakteri serebral korteksin ilgili bölgelerindeki etkinlik düzeyine bağlıdır ve dalgalar uyanıklık, uyku ve koma durumları arasında büyük farklılıklar gösterirler (Guyton, 2007). EEG dalgaları frekanslarına göre beş gruba ayrılmaktadır.

#### **Gama Dalgaları**

30 Hz ve üzeri dalgalar gama ritmi olarak adlandırılır. 40 Hz'lik aktivitenin bilişsel işlevlerde ve duyuşsal bilginin entegrasyonunda önemli olduğu ortaya konmuştur. Yüksek miktarda gama beyin dalgaları ile bellek canlanır. Geçmişteki olayları hatırlama yeteneği ile ilişkili bulunmuştur. 40 Hz gama frekansının, iyi bir hafıza ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Sağlıklı ve iyi düşünöen bir bellek için, 40 Hz Gamma beyin dalgaları gerekir. (Başar ve ark., 2001). Anestezi altında yapılan EEG çalışmalarında bu dalgalar büyük oranda ortadan kaybolmaktadır (Nayak ve ark., 1994).

#### **Beta Dalgaları**

Talamus ile beyin korteksi arasındaki geri besleme devrelerinden kaynaklandığı kabul edilir. Frontal ve paryetal bölgelerde daha belirgin kaydedilen, yüksek frekanslı (14-30 Hz), düşük voltajlı (10-20  $\mu$ V) dalgalarıdır. Zihin aktivitesini temsil ederler. Kaynağı beyin korteksidir. Uyanık durumdaki kişinin dikkati özel tipte bir zihinsel etkinliğe yöneltildiğinde, alfa dalgaları yerini senkron olmayan beta dalgalarına bırakırlar (Marangoz, 2003).

#### **Alfa Dalgaları**

Gözler kapalı, beden ve zihnen tam istirahat halinde iken oksipital bölgeden daha iyi kaydedilen düşük frekanslı (8-12 Hz) EEG ritmidir. Yükseklikleri 20-40



mikrovoltttur. Uyku esnasında kaybolmaktadır (Marangoz, 2003). Alfa bandının oluşumunda, beyin sapı, önbeyin ve talamusun çeşitli bölgeleri işbirliği içindedir (Timofeeva ve Gordon, 2001).

### **Teta Dalgaları**

Frekansları saniyede 4-9 Hz, yüksekliği 20-100  $\mu$ V aralığındaki dalgalardır. Çocuklarda parietal ve temporal bölgelerden kaydedilir. Sağlıklı erişkinde ancak uykunun erken döneminde görülür. Bazı erişkinlerde duygusal streslerde ortaya çıkabilir. Bunun dışında teta dalgaları birçok beyin hastalıklarında da gözlenmektedir (Guyton, 2007). Hipokampustan kaynaklandığı sanılmaktadır. Uyanık bir erişkinde görülmesi organik bir hastalığa işarettir (Marangoz, 2003). Teta dalgalarının, yavaş (kolinerjik veya atropine duyarlı; 4-7 Hz) teta ve hızlı (atropine dirençli; 7-9 Hz) teta olmak üzere iki bileşeni bulunduğunu gösterilmiştir (Timofeeva ve Gordon, 2001).

### **Delta Dalgaları**

Frekansları saniyede 0,5-3,5 Hz ve genliği 20-200  $\mu$ V aralığındaki dalgalardır. Amplitüdü en yüksek, frekansı en düşük beyin dalgasıdır. Derin uykuda, çocuklukta ve ciddi organik beyin hasarında ortaya çıkmaktadırlar. Uyanık insanda görülmesi organik bir hastalığa işarettir (Guyton, 2007).

## **2.3. Epilepsi**

Epilepsi nöbeti, beyinde bir grup nöronun ani ve geçici bir şekilde elektriksel deşarjlarına bağlı olarak, bilinç, psişik, motor, duysal ve otonom tabiatta belirtilerin ortaya çıkması halidir. Epilepsi hastalığı, bu tanıma uyan nöbetlerin herhangi bir provoke eden koşul olmaksızın tekrarlanması durumuna denir (Yeni, 2005). Zaman zaman birbirlerinin yerine kullanılsa da epilepsi ve epileptik nöbet tamamen farklı kavramlardır. Epilepsi bir hastalıkken nöbet bir semptomdur. Nöbetler ya provoke ya da spontandır. Spontan nöbetler, epilepside olduğu gibi, dirençli beyin hasarı sebebiyle ortaya çıkar. Epilepsiyi hazırlayıcı faktör olan yapısal beyin hasarları; konjenital (heterotopi, kortikal dispilazi), dejeneratif (Alzheimer), enfeksiyon (menenjit, ensefalit, beyin apsesi), travma, vasküler (subaraknoid kanama) sebeplidir. Provoke nöbetlerin

genel sebepleri ise; metabolik anormallikler (hipoglisemi ve hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi), alkol yoksunluğu, akut nörolojik durumlar (enfeksiyon, inme, kafa travması), yasa dışı ilaç kullanılması ve yoksunluğu, nöbet eşiğini düşüren ilaç kullanımı (teofilin, trisiklik antidepresan) ile çocuklarda yüksek ateştir (Shneker ve Fountain, 2003). Nöbet, hastanın hayatı boyunca tek nöbet olarak kalabileceği gibi, zaman içinde tekrarlayabilir. Nöbet karşılığı olarak iktus (ictus) da kullanılır. Bu nedenle, nöbet sonrasına postiktal periyod, nöbetler arası zamana da interiktal periyod denir (Okan, 2004).

### **2.3.1. Epilepsinin Sınıflandırılması**

#### **I- Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (ILAE 2010)**

Uluslararası Epilepsiyle Savaş Birliği'nin (International League Against Epilepsy, ILAE) 2010 yılında yayınladığı sınıflandırma sistemine göre epileptik nöbetler fokal, jeneralize ve sınıflandırılmayan olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (Berg ve ark., 2010).

#### **1) Fokal Nöbetler**

- Motor belirtiler
- Aura
- Otonomik belirtiler

#### **2) Jeneralize Nöbetler**

##### **A) Absans nöbetleri**

- tipik
- atipik
- özel tipte absans
  - myoklonik absans
  - göz kapağı klonisi

##### **B) Myoklonik nöbetler**

- Myoklonik

- Myoklonik-atonik
- Myoklonik-tonik

- C) Klonik nöbetler
- D) Tonik nöbetler
- E) Tonik-klonik nöbetler
- F) Atonik nöbetler

### 3) Sınıflandırılmayan nöbetler

- Epileptik spazm

**1) Fokal Nöbetler:** Bir serebral hemisferin lokal bir alanındaki nöronların hiperaktivitesi sonucu ortaya çıkan nöbetlerdir (Başoğlu, 2001). Fokal epilepsi hemen her zaman lokal organik bir lezyon veya fonksiyonel anormallikden kaynaklanır (Willoughby, 2000). Bazen, jeneralize olarak yayılabilirler. Bazı hastalarda karşı hemisfer de etkilenebilir. Bu yayılımın talamusla ilgili olduğu düşünülmektedir (Okan, 2004). Parsiyel bir nöbet kendi içinde temel olarak şuurun etkilenip etkilenmediğine göre sınıflandırılır.

- **Motor nöbetler:** Motor belirtilerle ortaya çıkan parsiyel nöbetlerde, kortekste motor alanın etkilenen bölgesine bağlı olarak bir veya birden fazla vücut bölgesinde (kol, bacak, yüz) sıklıkla klonik tarzda motor belirtiler izlenebilir. Kimi zaman bu motor nöbetler bir bölgeden başlayıp motor kortekste komşuluğa göre ilgili kas gruplarına sırasıyla atlayarak devam edebilir (Jackson March). Bu nöbetlerden sonra nöbetin izlendiği beden yarısında dakikalar veya saatler süren geçici felçler izlenebilir (todd paralizi).

Motor nöbetler arasında versif nöbetler de önemli bir alt grubu oluştururlar. Bu nöbetlerde, baş ve gözler başka bir öncü belirti olmaksızın nöbetin kaynaklandığı hemisferin sıklıkla karşı tarafına doğru döner. Eğer epileptik odak dominant hemisferde ise versiyona ek olarak disfazi de olabilir (Yeni, 2005).

- **Aura (Somato-sensör nöbetler) :** Somato-sensör nöbetler korteksin duyu ile ilgili bölgelerinden (post-santral girus) kaynaklanan nöbetlerdir ve karşı beden yarısında uyuşukluk, iğnelenme, karıncalanma şeklinde hissedilirler. Motor nöbetler gibi bu nöbetlerde vücudun değişik bölgelerine atlayarak gelişebilirler.

Oksipital lobun primer görme korteksinden kaynaklanan nöbetler primer görsel fenomenlere neden olur (parlak renkler ve şekiller gibi). Temporal lobun unkusundan kaynaklanan nöbetler, kokuyla ilgili hislere sebep olur (kötü kokular, yanık lastik gibi) (Shneker ve Fountain, 2003). Temporal lobun işitme ile ilgili assosiyasyon korteksinden kaynaklanan nöbetler, basit veya entegre işitsel halusinasyonlara neden olur (bir müzik parçası gibi). Mesial temporal ve infero-mesial frontal bölgelerden kaynaklanan tad duyumu ile ilgili halüsinasyonlar “metalik, kötü, acı bir tad” olarak tarif edilirler. Vertijinö nöbetler düşme hissi ya da uçuyormuş hissi olarak tarif edilirler ve lateral temporal neokorteksten kaynaklanabilirler (Yeni, 2005).

**Psşik belirtiler:** Hasta daha önce hiç görmediği, yaşamadığı bir tecrübeyi daha önce yaşamış gibi (dejavu), ya da daha önce tanıdığı, bildiği bir yaşantıyı ilk defa (jamais vu) yaşıyormuş gibi hisseder. Dismnestik nöbetler olarak tanımlanan bu nöbetler sıklıkla temporal lob kaynaklıdır. Zamanın ve çevrenin algılanmasında bozukluk (mikropsi, makropsi), rüyavi hal olarak tanımlanan nöbetler de görülebilir. Affektif nöbetlerde ise yoğun korku ya da öfke hissedilebilir. Bu nöbetlere sıklıkla otonom belirtiler de eşlik eder (Yeni, 2005).

**Otonom nöbetler:** Kusma, renk solması, kızarma, terleme, piloereksiyon, pupillalarda dilatasyon, inkontinans gibi otonomik belirtiler izlenebilir. Bu belirtiler limbik korteks, singulat girus gibi pek çok alandan kaynaklanabilirler (Yeni, 2005). Fokal nöbetlerde farkındalık /duyarlılık değişmiş veya korunmuş olabilir. Şuuru etkilenen bir hastada davranışsal bir takım sapmalar ortaya çıkabilir (otomatizmalar). Otomatizmalar az ve ya çok koordine ve amaçlı imiş gibi görünen istemsiz hareketlerdir. Otomatizmalar basit ya da komplike olabilirler. Basit otomatizmalar yalanma, yutkunma, ağız şapırdatma şeklinde görülebilir. Komplike otomatizmalar ise yürüme, üstüyle başıyla oynama, nöbet öncesi hastanın yaptığı işe devam etmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Otomatizmalar pek çok nöbet tipinde izlenebilir. Herhangi bir

anatomik değerlendirme yapmaya yaramayan bu özellik limbik sistemin değişik bölgelerinden kaynaklanmaktadır. (Yeni, 2005; Berg ve ark., 2010). Fokal nöbetler bilateral konvulsif nöbetlere dönüşebilir (Berg ve ark., 2010).

**2) Jeneralize Nöbetler (Konvulsif ve Konvülsif Olmayan):** Nöbetin başlangıcından itibaren her iki beyin hemisferini etkileyen, sıklıkla tonik-klonik konvulsiyonlarla karakterize nöbetlerdir.

**A) Absans Nöbetleri:** Beynin temel talamokortikal aktive edici sistemi ile ilişkilidir. Genellikle 3-30sn süren bilinçsizlik veya bilinç azalması dönemleriyle karakterizedir. Bu durum bilincin geri dönmesi ve önceki etkinliğin devamı şeklinde sonlanır. Bu sürece absans sendromu veya ‘absans epilepsi’ adı verilir. Nöbet sırasında hasta konuşulanlara cevap vermez. Absans nöbetlerin de bu klinik görünümüne ek olarak gözlerde yukarı kayma, göz kapaklarında kloniler, otomatizmalar, başın öne düşmesi şeklinde atonik, başın retropulsiyonu şeklinde tonik komponentler de izlenebilir (Yeni, 2005).

**B) Myoklonik Nöbetler:** Bu nöbetler ani, kısa süreli, şok benzeri kas kontraksiyonlarıdır. Bu nöbetler jeneralize olabileceği gibi yüze, gövdeye ya da bir veya daha fazla ekstremiteye lokalize kalabilirler. Kollarda olduğunda hastanın elindeki eşyayı fırlatmasına, bacaklarda olduğunda ise yere düşmesine neden olabilirler. Hastalar myoklonileri sıklıkla titreme, sıçrama, atma olarak tanımlarlar. Myokloniler sıklıkla uyanma sırasında ya da yatağa yatma saatlerinde ortaya çıkarlar. Genellikle arka arkaya tekrarlama eğilimindedirler. Myokloniler her zaman epileptik natürde olmayabilir. Epilepsi dışı myoklonilerin ayırımında anamnez, muayene ve EEG yardımcı olabilir (Yeni, 2005).

**C) Klonik Nöbetler:** Nadir olarak jeneralize konvulsif nöbetler tonik faz olmaksızın ortaya çıkarlar. Bu tür jeneralize klonik nöbetlerde postiktal faz kısa süreli olur.

**D) Tonik Nöbetler:** Jeneralize tonik nöbetler de klonik nöbetler gibi seyrek görülürler. Klonik faz olmaksızın ortaya çıkan bu nöbetlerde postiktal dönem ya olmaz ya da kısa süreli olarak izlenir.

**E) Tonik Klonik Nöbetler:** En sık karşılaşılan jeneralize nöbetlerdir. Bu nöbetler öncesinde aura olmaz. Beynin, korteks, serebrumun derin kısımları ve hatta beyin sapı ve talamusuda içeren tüm alanlarında aşırı nöronal deşarjlarla karakterizedir. Medulla spinalise iletilen deşarjlar tüm vücutta tonik-klonik kas kasılmaları ortaya çıkarır. Ani tonik bir kas kontraksiyonu ile başlayan nöbetler sırasında solunum kaslarının da kasılmasıyla birlikte başlangıçta epileptik bir çığlık duyulabilir. Tonik fazda hasta yere düşer ve kendisini yaralayabilir. Bu fazda hasta kaskatı kesilmiştir, solunum durmuştur ve buna bağlı olarak siyanoz gelişir. Dil ısırılabilir. Tonik dönemi takiben klonik faz gelişir. Klonik dönemde ekstremitelerde ritmik istemsiz atmalar izlenir ve kloniler arasında solunum hareketleri başlar. Ancak henüz yeterli bir solunum başlamadığı için siyanoz devam etmektedir. Klonik fazda ağızdan salya gelebilir ve bu fazın sonunda sfinkter kusuru gelişebilir. Nöbetin sonunda hasta derin bir nefes alır ve tüm vücudu gevşek olarak derin bir koma hali ile yatar. 15-30 dakika arasında süren bu postiktal dönemden sonra şuur yavaşça açılırken, hasta kendisini yorgun ve halsiz hissetmektedir, sıklıkla yaygın kas ağrılarından ve baş ağrısından şikayet eder.

**F) Atonik Nöbetler:** Çenenin ve/veya ekstremitelerin kas tonusunun ani kaybıyla şekillenen ve buna bağlı olarak ani yere düşmelere neden olan nöbetlerdir. Bu nöbetler çok kısa sürelidir. Nöbet sırasında şuur etkilenmeyebilir, etkilendiği takdirde ise bu durum çok kısa süreli olur. Baş ve yüz travmalarına en çok sebep olan nöbetlerdir.

**3- Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler:** Yeterli bilgi olmayışı nedeni ile yukarıdaki kategorilere dahil edilemeyen nöbetlerdir.

**Status Epileptikus:** Epileptik tek nöbet aktivitesinin 30 dakikadan daha uzun sürmesi veya iki ve daha fazla nöbetin aralarında hasta bilinci açılmadan seriler halinde gelmesine “status epileptikus” adı verilir. Yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahiptir. Konvülfif status epileptikusta statusun nöbet tipine (tonik, klonik veya

myoklonik) göre kasılmalara ilave olarak taşikardi, hiperpne, midriyasis ve hipersekresyon gibi önemli otonomik belirtiler vardır. Nöbet devam edecek olursa hastada ateş, hipotansiyon, asidoz ve solunum depresyonu görülebilir (Okan, 2004).

## II- Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması

Diğer taraftan epilepsilerde klinik seyir, prognoz, etyoloji ve dolayısı ile tedavi yaklaşımının farklı özellikler gösterebileceği dikkate alınarak yalnızca nöbet tipi ve EEG ile oluşturulan nöbet sınıflaması yetersiz kaldığı düşünülmüştür. Bu nedenle araştırmacılar çabalarını epileptik sendromları sınıflama yönünde yoğunlaştırmışlardır (Baykan ve ark., 2010). 2010 yılında epileptik sendromlar “Elektroklirik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler” adı altında yayınlanmıştır (Berg ve ark., 2010). Epilepsi sendromlarının sınıflandırılması tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Elektroklirik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler ( ILAE 2010 )**

<b>Başlangıç yaşına göre sıralanmış elektrokliriksendromlar</b>
<b>Yenidoğan dönemi</b>
• İyi huylu yenidoğan epilepsisi
• İyi huylu ailesel yenidoğan epilepsisi
• Ohtahara sendromu
• Erken miyoklonik ensefalopati
<b>Süt çocukluğu</b>
• Febril nöbetler
• İyi huylu süt çocukluğu epilepsisi
• İyi huylu ailesel süt çocuğu epilepsisi
• West sendromu
• Dravet sendromu
• Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi
• İlerleyici olmayan hastalıklardaki miyoklonik ensefalopat
<b>Çocukluk çağı</b>
• Febril nöbet
• Panayiotopoulos sendromu
• Miyoklonik atonik (önceden astatik) nöbetli epilepsi
• Çocukluk çağının iyi huylu santrot temporal dikenli epilepsisi
• Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi
• Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut sendromu)
• Miyoklonik absanslı epilepsi
• Lennox-Gastaut Sendromu

**Tablo 1 Devamı: Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler ( ILAE 2010 )**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Landau-Kleffner Sendromu</li></ul>
<b>Ergenlik çağı- Erişkinlik</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Juvenil absans epilepsisi</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sadece jeneralize tonik klonik nöbetler olan epilepsi</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Juvenil myoklonik epilepsi</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İşitsel özellikleri olan otozomal dominant epilepsi</li></ul>
<b>Başlangıç yaşı değişken olanlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İlerleyici myoklonik epilepsiler</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Refleks epilepsiler</li></ul>
<b>Karakteristik olanlar/cerrahi sendromlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipokampal sklerozlu mesial ltemporal lob epilepsisi</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rasmussen sendromu</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotalamik hamartomlu j elastik nöbetler</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemikonvülziyon-hemipleji-epilepsi</li></ul>
<b>Yapısal- metabolik nedenlere bağlı epilepsiler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kortikal gelişim anormallikleri</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nörokütanöz sendromlar</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tümör</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfeksiyon</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Travma</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anjiyoma</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Perinatal hasarlanma</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İnme</li></ul>
<b>Nedeni bilinmeyen epilepsiler</b>
<b>Geleneksel olarak epilepsinin bir formu olarak kabul edilmeyen epileptik nöbet durumları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yenidoğanın iyi huylu nöbetleri</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Febril nöbetler</li></ul>

### 2.3.2. İnsidans

Her on kişiden birisi hayatının bir döneminde en azından bir sefer epileptik nöbet geçirmektedir ve dünyada 50 milyon kişi bu hastalıktan muzdariptir. Bu sayı kadınlardaki meme kanseri ve erkeklerdeki akciğer kanserine neredeyse denktir (Haslam, 2007). Erkeklerde, kadınlara göre biraz daha fazla görülmektedir. Bunun erkeklerde, kafa travmalarının daha çok görülmesine bağlı olduğu sanılmaktadır (Başoğlu, 2001). Epilepsi nörolojik hastalıklar arasında çocukluk ve ergenlik çağında en



sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarından sonra en sık rastlanan ikinci hastalıktır. (Andreoli ve ark., 1997). Ortalama olarak epilepsilerin %30'u 0-5 yaşlarında, %34'ü erken okul çağında, %13'ü ergenlikte ve %23'ü 20 yaşından sonra başlar. Nöbetlerin yıllık görülme oranı 100.000'de 11-34 arasında değişmektedir. En sık görülen nöbetler, kompleks parsiyel (%36), jeneralize tonik klonik (%23) ve basit parsiyel (%14) nöbetlerdir.

### **2.3.3. Epilepside Etiyolojik Faktörler**

Geniş etiyolojik kategoriler, genetik, yapısal/metabolik ve bilinmeyen nedenleri içerir (Berg ve ark., 2010).

**A. Genetik Epilepsi:** Genetik bir temeli olduğu varsayılır ve genellikle çocukluk çağında ani olarak başlarlar (Banerjee ve ark., 2009). Genetik sendromlara genelde başka bir nörolojik disfonksiyon eşlik etmez, gelişme basamakları normal ilerler, altta gösterilebilen herhangi bir patolojik süreç yoktur; nörolojik muayene ve görüntüleme normaldir. Ailesel özellik genellikle dikkat çeker, nöbetler görece daha seyrek ve tedaviye yanıt daha iyidir. EEG interiktal dönemde normal temel aktivite gösterir. Genetik form daha genelde iyi bir prognoz gösterir ve remisyon olasılığı vardır (Baykan, 2010).

**B. Yapısal/Metabolik Epilepsi:** Öyküde nöbete neden olabilecek bir MSS hastalığı, geçirilmiş kafa travması, infeksiyon, gelişmekte olan tümör, dejeneratif hastalıklar bulunur. Tedaviye cevap çok değişkendir ve spontan sonlanma (remisyon) olasılığı düşüktür (Baykan ve ark., 2010).

**C. Bilinmeyen Epilepsi:** Bugünkü koşullarda altta yatan sebebin tanımlanamadığı epilepsilerdir. Bu gruba giren epilepsi oranı teknik gelişmelere bağlı olarak zamanla azalmakta ve yerini yapısal/metabolik epilepsilere bırakmaktadır (Yeni, 2005).

Kronik epileptik nöbetlerin kronolojik olarak en sık nedenleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

**Tablo 2: Kronik Epileptik Nöbetlerin Kronolojik Olarak En Sık Nedenleri (Başoğlu, 2001)**

<b>İlk hafta:</b> Perinatal asfiksi, perinatal travma, serebral malformasyonlar, MSS enfeksiyonları, hipokalsemi, hipoglisemi, ve diğer metabolik nedenler,
<b>İkinci hafta:</b> MSS enfeksiyonları, hipokalsemi, kernikterus ve serebral malformasyonlar
<b>3 hafta- 3 ay:</b> MSS enfeksiyonları, subdural koleksiyon, serebral malformasyonlar
<b>3 ay- 2 yaş:</b> Febril konvulsiyon, MSS enfeksiyonları, serebral inme, serebrovasküler hastalıklar, metabolik nedenler, nörokütanöz hastalıklar
<b>3-10 yaş arası:</b> Benign lokalizasyonla ilgili ve idiyopatik jeneralize epilepsiler, epilepsi, serebral inme sekeli, travma, metabolik nedenler, nörokütanöz hastalık, MSS enfeksiyonları, intoksikasyon, tümör
<b>11-20 yaş arası:</b> idiyopatik jeneralize epilepsiler, travma, serebral inme sekeli, MSS enfeksiyonları, AVM, tümör
<b>21-40 yaş arası:</b> Travma, tümör, AVM, kronik alkolizm
<b>41-60 yaş arası:</b> Travma, tümör, serebrovasküler hastalıklar, kronik alkolizm
<b>60 yaş üstü:</b> Arteriyoskleroz, tümör (Primer ve metastaz)

#### **2.3.4. Epilepsinin Fیزیopatolojisi**

Gerek hayvan deneylerinde gerekse insanlarda yapılan çalışmalarda epilepside kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve uyarılma şekillerinde bazı karakteristik değişiklikler saptanmıştır. Paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK) olarak bilinen bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin anormal şekilde uzaması ve büyümesi söz konusudur. Bunun sonucu olarak nöronlar gruplar halinde uyarılabilir ve etrafındaki nöronları benzer şekilde uyarılabilecek potansiyele getirebilir. PDK'nın uyarıcı nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile baskılayıcı nörotransmitter GABA sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ileri

sürülmektedir. Bunun dışında membranların iyon kanallarındaki bozuklukların da PDK'ya yol açabileceği düşünülmektedir (Arzimanoglu, 2004; Henriksen, 2004; Baykan ve ark., 2004).

Epileptojenik odak olarak adlandırılan bölgede “pacemaker” hücreler yer almaktadır. Bu hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle artmış uyarılma ve ateşlenme özelliği gösterirler. Aynı zamanda çevrelerindeki hücreleri de bu uyarılmaya ortak edebilecek güçleri bulunmaktadır. Bu sonradan uyarılan hücrelerin miktarı; tablonun EEG'de bir interiktal (nöbet arası dönem) dikenle sınırlı kalmasını ya da yeterli sayıya ulaşabildiğinde EEG'de ve klinikte nöbet aktivitesinin oluşmasını belirler. Bazı nöbet tipleri için (örnek: absans nöbetleri) talamusta yer alan T-tipi kalsiyum kanallarının rolü kanıtlanmış olsa da bütün epilepsi nöbetlerinin kortikal mekanizmalarla tetiklendiği görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır (Baykan ve ark., 2004).

Nöbete eşlik eden anormal deşarjların fizyolojisi ile ilgili bilgimiz olmasına karşın epileptogenezden sorumlu hücrel mekanizmalar bilinmemektedir. İstirahat membran potansiyelinin değişkenliğine neden olan birincil bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Buna neden olduğu düşünölen mekanizmalar; potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında bozukluk ve ATPaz'a bağlı iyon taşınmasında bozukluk olarak özetlenmektedir (Michael, 2004). Bazı epilepsilerde iyon kanallarının işlevlerini düzenleyen genlerde bozukluklar gösterilmiştir. Bu bulgular da epilepsinin oluşumunda iyon kanalları işlev bozukluklarının rolünü gündeme getirmiştir. NMDA reseptörleri, kainat reseptörleri, Ca<sup>+2</sup> kanalları mekanizmada ayrı ayrı suçlanmıştır (Johnsen, 2005).

**Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPaz Pompası:** Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPaz pompasındaki anormallikler nöbetleri kolaylaştırabilir (Vaillend ve ark., 2002). Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPaz'ın blokajı deneysel preparasyonlarda nöbet aktivitesini başlatabilir (Grisar ve ark., 1992). Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>pompası rodentlerde doğumdan birkaç gün sonraya kadar gelişmez, bu da hayatın ilk günlerinde nöbet riskine yol açabilir (Haglund ve ark.,1985; Fukuda ve ark., 1992). Pompalara ek olarak, gliada ekstrasellöler iyon konsantrasyonu da önemli rol oynar, bu durum glianın da nöronlar gibi nöbet aktivitesinin regölasyonunda önemli rolü olduğunu düşündürür (Duffy ve MacVicar 1999; Fellin ve Haydon, 2005).

**Hipokalsemi:** Nöronal ekstabılıteyi artırarak konvülsiyonlara neden olur. Hücre dışı sıvıda  $Ca^{+2}$  iyonu azaldığı zaman, GABA'nın beyinde tutulması azalır ve eksitatör nörotransmitter salınımı artar (Başoğlu, 2001).

**Hiperpotasemi:** Yapılan çalışmalarda epileptojenik fokusta yeni sinapslar oluştuğu, astrositlerin artışıyla birlikte gliozis oluştuğu gösterilmiştir (Jiang ve ark., 1998). Epileptojenik odaktaki gliozisli hücrelerin, hücre dışı  $K^{+}$  iyonlarını dengeleme kabiliyetleri bozulduğundan, hücre dışında  $K^{+}$  iyon artışına yol açarak, nöronların uyarılabilme eşiğinin düşmesine ve epilepsi nöbetlerinin oluşmasına neden olur. Ayrıca epileptojenik bölgelerde  $Na^{+}$ - $K^{+}$ ATPaz aktivitesinin azalması nedeniyle de hücre dışı  $K^{+}$  iyon konsantrasyonu artar (Heinemann ve ark., 1986).

**Hipernatremi ve hiponatremi:** Gerek hipernatremi gerekse hiponatremi de konvülsiyonlara neden olabilir. Su yitiminin,  $Na^{+}$  iyonu yitiminden fazla olduğu hiperosmolaritede, aşırı  $Na^{+}$  alımı ve osmolaritenin merkezi düzenlenmesinin bozulması sonucu, hipernatremi ortaya çıkar. Hipernatremide hücre içine giren  $Na^{+}$  iyonlarının artmasıyla konvülsiyonların ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Ancak hiponatremide konvülsiyonların nedeninin ne olduğu bilinmemektedir (Başoğlu, 2001).  $Na^{+}$  kanalındaki anormallikler aksiyon potansiyeli eşiğinde bir düşüşe yol açabilir. Voltaj bağımlı  $Na^{+}$  kanallarının alt birimlerindeki mutasyonların da epilepsiye yol açabildiği gösterilmiştir (Meisler, 2001). Mutasyon, iletici  $Na^{+}$  kanallarını bloklamaz, fakat  $Na^{+}$  kanal fonksiyonlarını değiştirir. Bu konsept genetik epilepsilerden sorumludur.

**Hipomagnezemi:** Magnezyum, hiperpolarizasyonda NMDA kanallarını bloke eder. Daha depolarize potansiyelde  $Mg^{+2}$  kanaldan uzaklaşır ve  $Ca^{+2}$  kanalları açılır. Ayrıca ATPaz enzimini uyararak  $Na^{+}$ - $K^{+}$ pompasının aktivasyonunda etkili olur. Hipomagnezemi her iki nedene bağlı olarak konvülsiyona neden olmaktadır. Kronik alkoliklerde, alkolü bıraktıktan 6-48 saat sonra, pH yükselmesi ile birlikte hipomagnezemi ortaya çıkar (Başoğlu, 2001).

**Hipokloremi:** Hücre dışı Cl<sup>-</sup> iyon yoğunluğu azaldığı zaman, post sinaptik membranda, geçiş yönünün tersine dönmesine bağlı olarak İPSP'lerin EPSP'lere dönüşmesi ile konvülsiyonlara neden olabileceği düşünülmektedir (Başoğlu, 2001).

**Hipertermi:** Beden ısısındaki yükselme, iyon denge potansiyelini, dolayısıyla istirahat membran potansiyeli (İMP) ve hücre ekstabilesini etkiler. Hiperterminin yol açtığı konvülsiyonların tipik örneği febril konvülsiyonlardır (Başoğlu, 2001).

#### **2.4. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) ve Antioksidanlar**

Serbest radikaller dış yörüngesinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan kimyasal ürünlerdir. Eşleşmemiş elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar (Halliwell, 1989; Flora, 2007). Serbest radikaller, serbest oksijen radikalleri (SOR) ve serbest nitrojen radikalleri (SNR) olarak sınıflandırılmaktadır. SOR ve SNR biyolojik sistemde faydalı ve zararlı olmak üzere ikili role sahiptirler. Yüksek konsantrasyonda bulunduğu SOR, protein, lipit ve DNA'yı içeren hücresel yapıların oksidasyonunun (kısacası oksidatif stresin) mediatörüdür (Steel, 2002; Valko ve ark., 2006).

Oksidatif stresin hücre ölümüne uzanan zararlar verdiği bilinmektedir. Belirli beyin bölgelerinde ortak özelliklere sahip nöron popülasyonlarının ölümü sonucunda nörodejeneratif hastalıklar ortaya çıkmaktadır (Gerlach ve ark., 1996). Nörodejeneratif hastalıklar, farklı klinik fenotiplere ve genetik etiyojolojiye sahip bir grup heterojen hastalıktır. Bunlar arasında Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla birlikte, epilepsi, Friedrich ataksisi, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) yer almaktadır (Beal, 1995; Gerlach ve ark., 1996; Beal, 1998).

Organizmada oluşan serbest radikaller endojen ve ekzojen kaynaklıdır. Endojen serbest radikaller, mitokondriyal elektron transport zinciri (ETZ), fagositik ve endotelial hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar, redoks döngüleri, araşidonik asit metabolizması, otooksidasyon reaksiyonları esnasında ksantin oksidaz ile NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidaz gibi enzimlerinin etkisiyle meydana gelirler. Ekzojen kaynaklar ise endüstriyel kirleticiler, ilaçlar, diyet, iyonize radyasyon, ultraviyole (UV) ışık, sigara dumanı ve ksenobiyotiklerdir (Halliwell, 1989).

### 2.4.1. Başlıca Serbest Radikaller

Oksidanlar, tek elektron eksiklikleri nedeniyle başka moleküller ile kolayca elektron alışverişi yapabilenler (radikaller) ve elektron eksiklikleri olmadığı halde başka moleküllerle, radikallerden daha zayıf bir şekilde birleşebilenler (non-radikaller) olmak üzere iki grupta toplanabilir (Yavuzer, 1993; Erbaş, 1993).

#### 1- Serbest Oksijen Radikalleri (SOR):

##### ➤ Radikaller:

- ❖ Süperoksit radikal ( $O_2^-$ )
- ❖ Hidroksil radikal ( $OH^-$ )
- ❖ Alkoksil radikal ( $LO^-$ )
- ❖ Peroksil radikal ( $LOO^-$ )

##### ➤ Radikal olmayanlar:

- ❖ Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )
- ❖ Lipid hidroperoksit ( $LOOH$ )
- ❖ Hipoklorik asit ( $HClO^-$ )

##### ➤ Singlet oksijen

2- Reaktif Nitrojen Türleri (RNS): Biyolojik sistemlerde oluşan reaktif nitrojen türlerinin en önemlisi nitrik oksittir.

- Nitrik Oksit (NO)
- Peroksinitrit ( $ONOO^-$ )

### 2.4.2. Antioksidan sistem

Oksidatif reaksiyonu düzenleyen oldukça etkili, koruyucu ajanlar ve savunma mekanizmaları “antioksidan savunma sistemi” olarak adlandırılır. Antioksidan sistem, oksidatif hasarın onarılmasını, hasarlı moleküllerin değiştirilmesi ya da ortadan kaldırılmasını sağlar. Antioksidanlar eksojen veya endojen kaynaklı olup süpürücü

(scavenger) ya da koruyucu (preventive) olarak sınıflanabilir (Steel, 2002; Valko, 2006, 2007).

Süpürücü gruptakiler C vitamini, glutatyon (GSH) gibi suda çözünen veya E vitamini, lipoik asit gibi lipitte çözülebilen küçük molekülü antioksidanlardır. Koruyucu antioksidanlar yeni SOR oluşumunu engelleyen esansiyal proteinlerdir. Bu grup, albümin, metalotiyonin, transferrin, seruloplazmin, miyogloblin ve ferritini içerir (Valko, 2006). Enzim antioksidanlar büyük molekülü olup; süperoksit iyonunu detoksifiye eden süperoksit dismutaz (SOD), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile ilgili katalaz (CAT) ve hücre peroksitlerini detoksifiye eden glutatyon peroksidazı (GPx) içerirler.

Antioksidanlar enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılırlar. Enzimatik antioksidanlar SOD, GPx ve CAT gibi enzimlerdir. Enzimatik olmayanlar ise tokoferol, β karoten, askorbik asit, ürat, sistein, seruloplasmin, transferrin ve albumindir (Liebler, 1993; Takenaka ve ark., 1991; Traber ve Packer, 1995). Endojen ve eksojen antioksidanlar talo 3 ve 4'te gösterilmektedir.

**Tablo 3: Endojen Antioksidanlar (Baskın, 1997)**

<b><u>Endojen Antioksidanlar</u></b>	
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Hemoglobin
Katalaz (CAT)	Ferritin
Glutatyon-S-Transferazlar (GST)	Bilirubin
Mitokodriyal sitokrom oksidaz sistemi	Glutatyon (GSH)
Hidroperoksidaz	Sistein
Melatonin	Metalotiyonin
Seruloplazmin	Ürat
Transferin	Laktoferrin

**Tablo 4: Eksojen antioksidanlar (Baskın, 1997)**

<u>Endojen Antioksidanlar</u>
❖ Vitaminler
α-tokoferol (vitamin E)
β-karoten
askorbik asit (vitamin C)
folik asit
❖ İlaçlar
❖ Gıda oksidanları

Antioksidanlar, oksidatif strese karşı etkilerini dört farklı şekilde gösterirler:

- Serbest radikalleri tutarak veya daha zayıf yeni bir moleküle çevirerek,
- Serbest radikalle etkileşip aktivitelerini azaltarak,
- Serbest radikalleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini kırarak,
- ya da onarım yaparak gösterirler (Burton ve ark., 1985; Takenaka ve ark., 1991; Traber ve Packer, 1995; Durak ve ark., 1996).

Örneğin α- tokoferol, lipid faz zincir kıran bir antioksidan olarak zincirleme şekilde ilerleyen lipid peroksidasyonu gibi serbest radikal üreten basamaklara etki ederek reaksiyonları adeta kırar. Glutasyon gibi antioksidan moleküller ise direk olarak ROS konsantrasyonunu azaltırlar. Süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler serbest radikal üretimini başlatan ilk radikali etkisiz hale getirirler. Bazı maddeler ise geçiş metalleri ile şelat oluşturarak etkilerini gösterirler. Bu yolla laktoferritin, transferrin ile ferritin demirle; seruloplazmin ve albumin ise bakır ile uyarılan oksidan stresi engellerler (Baskın, 1997).

### **2.5. Timokinon [Thymoquinone (TQ)]**

NS, *Ranunculaceae* botanik familyasına ait, Hindistan, Pakistan, İran gibi Akdeniz kıyısındaki ülkelerde yetişen bir bitkidir. NS çoğunlukla çörek otu olarak



bilinir ve yüzyıllardır mutfak ile ilgili işlerde ve medikal amaçlarla kullanılmaktadır (Jansen, 1981).

NS çekirdekleri %36-%38 kullanılabilir yağ, protein, alkaloidler (nigellidin, nigellidin), saponin ve %0.4-%2.5 esansiyel yağ içerir. Birçok bileşeni karakterize edilmiştir, en büyük bileşenleri sırasıyla thymoquinone (%27.8-%57.0), p-eymene (%7.1-%15.5), carvacrol (%5.8-%11.6), 4-terpineol (%2.0-%6.6), longifoline (%1.0-%8.0), t-anethole (%0.25-%2.5) dur.

NS tohumu özütü veya yağına, anihistaminik (El Dakhakhny,1965; Mahfouz et al., 1965; Chakravarty, 1993), antihipertansif (El Tahir et al.1993), hipoglisemik (Al-Hader et al.1993), antibakteriyel, antifungal (Topozoda et al.1965; Hanafy ve Hatem, 1991) antitümör etki (Panikkar, 1992; Salomi et al., 1992; Worthen et al., 1998). gibi tedavi edici özellikler atfedilmiştir. NS'nin en büyük bileşeni TQ, analjezik ve anti-inflamatuvar etki (Houghton et al. 1995; Abdel-Fattah ve ark., 2000), kimyasal kaynaklı karsinogeneze karşı koruma (Hassan ve El-Dakhakhny, 1992; Worthen et al. 1998) gibi birçok özelliğe sahip aktif bir quinone'dur.

TQ, geleneksel terapötik değeri araştırılmak üzere bir dizi farmakolojik araştırmaya tabi tutulmuştur. Sıçanlarda periton lökositlerdeki eikosanoid oluşumunu ve öküz beyrinde membran lipid peroksidasyonu inhibe ettiği bulunmuştur (Houghton et al, 1995). Sıçanlarda ve farelerde cisplatin-indüklü nefrotoksisite (Badary ve ark., 1997) ve sıçanlarda ifosfamide-indüklü Fanconi sendromunda (Badary, 1999) TQ'nun etkisi çalışılmış ve TQ'nun serbest oksijen hasarının bir sonucu olan renal toksisiteyi azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, TQ'nun farelerde karbon-tetraklorid ile indüklenmiş hepatotoksisiteye karşı koruyucu olabildiği (Al-Gharably ve ark., 1997) ve yine farelerde doxorubicin ile indüklenmiş kardiyotoksisiteye karşı koruyucu olabildiği (Al-Shabanah ve ark., 1998) gösterilmiştir.

### **2.5.1. Timokinon ve Epilepsi**

TQ'nun antikonvulsan özelliği birçok çalışmada belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar, epilepside ve nöbet aktivitesinde düşüş olduğunu göstermektedir. Bunun yanında, TQ'nun nöroprotektif, antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri de bilinmektedir (Houghton et al. 1995; Burits, 2000; İlhan ve ark., 2005).

Farklı deneysel epilepsi modellerinde ve insanda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada NS özütünün veya TQ'nun antikonvulsan aktivite gösterdiği görülmüştür (Hosseinzadeh ve ark., 2004; 2005; İlhan ve ark., 2005; Akhondian ve ark., 2007).

Sıçanlarda, PTZ-indüklü nöbetlerde, intraperitoneal (i.p.) yoldan uygulanan 40 ve 80 mg/kg dozlarında TQ, nöbetlerin başlangıcını geciktirmekte ve myoklonik kasılma süresini azaltmaktadır. TQ'nun ölüm karşısındaki koruyucu etkisi bahsedilen dozlarda sırasıyla %71.4 ve %100'dür. Maximal elektroşok epilepsi modelinde ise TQ, nöbet süresini azaltmada başarısız olmaktadır, halbuki ölüm karşısında tam koruma sağlamaktadır. Bu sonuçlar, TQ'nun petit mal epilepsisindeki antikonvulsan etkiyi GABA'nın opioid reseptör-aracılı artışı sayesinde olabileceğini göstermektedir (Hosseinzadeh, 2004). Hosseinzadeh ve ark., (2005), sıçanlarda diğer bir PTZ modelinde intraserebroventriküler (i.s.v.) olarak uygulanan TQ'nun epileptik nöbetleri baskıladığını bulmuşlardır.

NSY'nin PTZ ile tutuşmuş sıçanlarda konvulsan ve öldürücü etkileri baskılama (antiepileptojenik etki) ve beyin dokusundaki PTZ-indüklü oksidatif hasarı hafifletme (antioksidan etki) yetenekleri test edilmiştir. Ayrıca majör antiepileptik bir ilaç olan valproate karşılaştırma için test edilmiştir. Her iki madde önemli derecede beyindeki oksidatif hasarı azaltmıştır, ancak NSY PTZ-indüklü nöbetleri önlemede valproat'a göre daha etkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, NSO'nun, sadece aşırı reaktif oksijen türevlerini (ROS) inhibe etmede değil, ayrıca nöbetleri önlemede de etkili olabileceğini göstermekte ve NSO'nun nöroprotektif etki hipotezini desteklemektedir (İlhan ve ark., 2005).

Guha ve ark., (2005) sıçanlarda NS'nin oral uygulanan sulu özütünün penisilinle oluşturulan epileptik aktivite başlangıcını geciktirdiğini bulmuşlardır. Serebral korteks, kaudat çekirdek ve orta beyinde serotonin (5HT) yüksekliği, dopamin ve norepinefrin seviyelerinin azaldığı kaydedilmiştir. Araştırmacılar çörek otu sulu özütünün antikonvulsan etkilerini seçici olarak beynin farklı bölgelerinde monoamin seviyelerini değiştirerek gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Akhondian ve ark. (2007) epilepsi hastası çocuklarda yaptığı çalışmada, NS sulu özütünün, inatçı nöbetlerde nöbet sıklığını, kontrol grubuna göre önemli derecede azalttığını gösterdiler.

## **2.6. Nitrik Oksit (NO)**

1980'lerde serbest radikal NO'nun hem fizyolojik, hem de sitotoksik ajan olarak memeli hücrelerinde sentezlenebileceğinin anlaşılmasından sonra, NO birçok fizyolojik ve patolojik mekanizmaları araştıran bilim dallarının ilgi odağı haline gelmiştir (Moncada ve ark., 1991; Moncada, 1992; Lincoln ve ark., 1997). 1980 yılında, izole damarlarda asetilkolinin gevşemeye sebep olduğu; ancak damarın endoteli çıkarılınca bu etkinin görülmediği tespit edildi. Bunun üzerine asetilkolin ile uyarılan endotel hücrelerinden endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF: Endotel Derived Relaxing Factor) denen bir maddenin salgılanarak damarı gevşettiği bulundu (Furchgott ve Zawadzki, 1980). 1987 yılında EDRF' nin NO veya ona benzeyen bir madde olduğu (Palmer ve ark., 1987; Ignarro ve ark., 1987), 1989'da ise sıçanın ön beyinde nitrik oksitin sentezini sağlayan, nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin varlığı anlaşıldı (Knowles ve ark., 1989). Heyecan verici çalışmalar nitrik oksiti konu edinen araştırmaların hızla artmasına yol açtı. Science dergisi 1992 yılını "NO Yılı" ilan etti (Culotta, 1992).

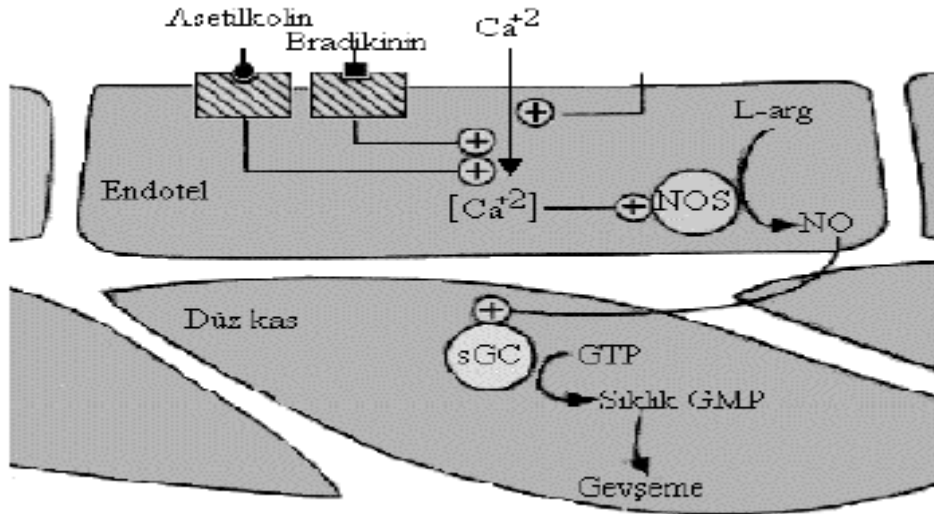
Bugünkü bilgilere göre NO, sinir, sindirim, immün, kardiyovasküler ve ürogenital sistemlerde bulunan çok önemli bir düzenleyici molekül, ikinci haberci ve transmitterdir. Normal fizyolojik fonksiyonlar yanında, septik şok, hipertansiyon, inme gibi patofizyolojik durumlarla da yakından ilgilidir. NO, özellikle Parkinson, Huntington, Alzheimer ve epilepsi gibi nörodejeneratif hastalıklarda rol oynar. Ağrı duyusunun iletimine aracılık eder. Transmitter ve hormon serbestlenmesini düzenler. Uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve uzun süreli depresyonda (LTD) ve öğrenmede rol alır. Sinir sisteminde morfogenezi etkiler. Uyku-uyanıklık ve diğer ritmik olayları düzenler (Garthwaite, 1991; Vincent, 1994). NO, viral replikasyonu önler. Septik şokta hipotansiyona sebep olur. Önemli bir endojen vazodilatördür. Platelet agregasyonunu duraklatır. Demir metabolizmasını düzenler. Sindirim kanalındaki peristaltik hareketleri düzenler ve akciğer fonksiyonlarını etkiler (Garthwaite, 1991; Dawson, 1996).

### **2.6.1. Nitrik Oksitin Fiziksel Özellikleri ve Biyosentezi**

Nitrik oksitin keşfinden önce bilinen nörotransmitterler, genellikle amino asit ve peptit yapılı maddelerdi. Bunlar presinaptik uçtaki kesecikte depolanır ve uygun uyarının varlığında kalsiyuma bağımlı olarak sinaptik aralığa serbestlenirler. Halbuki

çok küçük bir molekül olan NO, keseciklerde depolanmaz, özel bir protein reseptörü ve salgı mekanizması yoktur. (Garthwaite, 1991; Moncada ve ark., 1991; Vincent, 1994).

Eksitator transmitter olan glutamat, presinaptik uçtan serbestlenerek postsinaptik membrandaki NMDA (N-metil-D-aspartat) tipte reseptörüne tutunur. Açılan iyon kanalından dendrit içine kalsiyum girişi olur. Kalsiyum kalmoduline bağlanarak NOS enzimini aktifler. NOS enziminin etkisiyle L-argininden NO sentezlenir. NO, retrograd bir haberci olarak difüzyonla geriye, pesinaptik uca geçer ve burada demir ihtiva eden bir enzim olan ve NO reseptörü olarak bilinen guanilat siklazı (GC) aktifler. Aktif guanilat siklaz cGMP'yi oluşturan reaksiyonu katalizler ve bir ikinci haberci olan cGMP'nin miktarı artar (Şekil 2) (Marangoz, 1996). Sentez için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), kalmodulin, oksijen ve dört kofaktöre (hem, flavin mononükleotid, flavin dinükleotid, tetrahidrobiopterin (H4B) ihtiyaç bulunmaktadır (Morris, 1994). Nitrik oksit sentezi şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2: Nitrik Oksidin Sentezlenmesi (Marangoz, 1996)

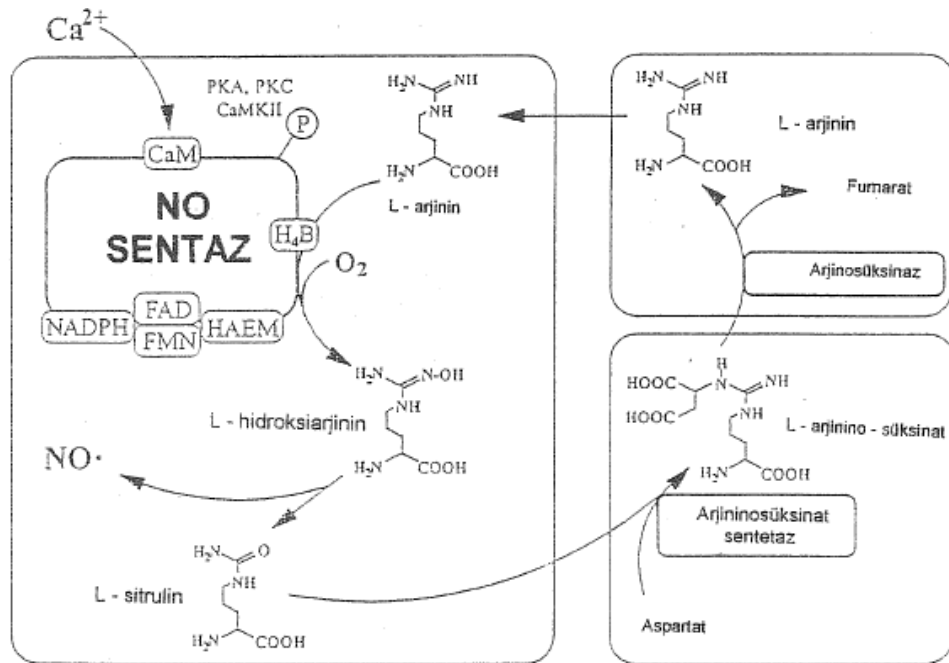
Arjininin NO'ya dönüşmesi iki ayrı basamakta katalizlenir ve şekil 3'te gösterilmektedir.

Birinci basamakta L-arjininin oksitlendirilmesiyle ara ürün olan NG-hidroksiarjinin oluşturulur. Bu basamakta kofaktör olarak, NADPH, flavinler,

kalmmodulin ile H4B kullanılır. Karbonmonoksit bu basamağı duraklatır (Bredt, 1994; Zhang, 1995).

İkinci basamakta hidroksiarjinin bir basamak daha oksitlenerek bir molekül NO ile sitrülün oluşturulmaktadır. Bu oksidasyon basamağında NADPH, moleküler oksijen, kalsiyum-kalmmodulin, H4B'ye ihtiyaç vardır. Karbonmonoksit ile arjinin analogları bu basamağı duraklatır (Bredt, 1994; Zhang, 1995).

Sinir sisteminde arjininin NO ile sitrülüne dönüşmesini başlatan en önemli uyarıcı glutamat reseptörünün aktiflenmesidir. NO üretimi, sadece NMDA reseptörünün değil non NMDA (AMPA) ve kainat reseptörlerinin (KA) de kontrolündedir. Ayrıca, bradikinin, endotelin, 5HT3, asetilkolin, ve noradrenalin reseptörlerinin de NO üretimini başlatabileceği bildirilmiştir. Diğer taraftan, herhangi bir uyarıcıdan kaynaklanan depolarizasyon, hücre içindeki serbest  $Ca^{2+}$  seviyesini artırarak NO üretimini gerçekleştirebilir (Garthwaite, 1993).



**Şekil 3:** Nitrik oksidin ön maddesi L-arjini sürekli olarak bulunur kılan devirli olayların şematik yapısı. CaM: kalmmodulin; FMN: flavin mononükleotid; FAD: flavin adenin dinükleotid; PKA: protein kinaz; PKC: protein kinaz C; CAM K II: protein kalmmoduline bağlı protein kinaz II; P: enzimin fosforilasyon bölgesi (Marangoz, 1996)

### 2.6.2. Nitrik Oksit Sentaz (NOS) Enzimi

Beyinde NOS, en fazla serebellumda en az medullada bulunur (Vincent, 1994). Nitrik oksit sentazın düzenleme ve etkinlik yönünden yapısal NOS (cNOS) ve uyarılabilir NOS (iNOS) olarak ifade edilen iki tipi bulunmakla birlikte bunlara bağımlı endotelial NOS (eNOS/NOS1), immünolojik ya da indüklenebilen NOS (iNOS/NOS2) ve nöronal NOS (nNOS/NOS3) olarak adlandırılan üç izoformu vardır. Bunlardan endotelial ve nöronal izoformları yapısal NOS (cNOS) şeklinde isimlendirilmiştir. (Furchgott, 1989; Förstermann ve ark., 1991; Förstermann ve ark., 1998).

1. Yapısal NOS (cNOS): Bu izoenzim nöronal yapılar, endotel hücreleri, endokart, miyokard ve trombositlerde bulunur. NOS bu dokularda her zaman mevcuttur, ancak aktif değildir. Hücre içi iyonize kalsiyum konsantrasyonu arttığında kalmodulinle birleşerek NOS enzimini aktifler. (Thiemmermann, 1994).

➤ Endotelde bulunan izoform (eNOS): Yapısal olarak üretilen iki NOS enziminden biri olan eNOS, damarların endotel hücrelerinde bulunan ve vazodilatasyona neden olan enzimdir (Lamas ve ark., 1992). Hipokampustaki bazı nöronlarda da eNOS'a rastlanmıştır. Kalsiyum-kalmoduline bağımlıdır (Marangoz, 1996).

➤ Beyinde bulunan izoform (nNOS): Diğer yapısal NOS enzimi nNOS nöronlarda bulunur. Nöronlarda NADPH ile birlikte bulunur. Kalsiyum-kalmoduline bağımlıdır ve normal fizyolojik şartlarda beyinde hazır olarak bulunur. Ancak, beyin hasarını takiben yeni NOS sentezi olduğu da gösterilmiştir (Bredt, 1994; Zhang, 1995).

2. İndüklenebilen NOS (iNOS): Endotoksin ve sitokinler (IL-I, TNF, IF- $\gamma$ ) tarafından indüklenen ve indüklendiğinde daha uzun sürede ve büyük miktarlarda NO üreten ve  $Ca^{+2}$  dan bağımsız bir sistemdir. İNOS, makrofajlarda, epitelium hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde bulunur (Thiemmermann, 1994).

➤ Makrofajlarda bulunan izoform (mNOS/iNOS): Makrofajlarda (monosit, nötrofil, hepatosit) ve damar endotel hücrelerinde  $Ca^{+2}$  dan bağımsız ve sitokinlerin

etkisiyle üretilir. Bu enzim, yapısal NOS enziminden farklı olarak hücre içinde bulunmaz (Lowenstein ve ark., 1994; Förstermann ve Kleinert, 1995; Sarela ve Mathie, 1996; Mayer ve Andrew, 1998). İmmünolojik NOS (iNOS) da denen bu enzime, normal şartlarda beyinde rastlanmamıştır. Toksik veya enfeksiyöz uyaranlar glia hücrelerini uyardığında beyinde de görülmeye başlar. Enfeksiyöz ajanlarla savaşta önemli rol oynar (Marangoz, 1996).

### **NO Vericileri**

Nitrik oksit sistemini etkileyen maddeleri kullanarak NO'nun sinir sistemindeki muhtemel görevlerini araştırmak mümkündür. Nitrovazodilatörlerin çoğu NO serbestleterek etki eder. En çok kullanılan NO vericiler şunlardır: Sodyum nitroprussid (SNP), hidroksilamin, izosorbit dinitrat, 3-morfoline-sidonimin (SIN-1), S-nitrozo-N-penisilamin (SNAP) ve S-nitro glutasyon (SNOG), gliserin nitrat (nitrogliserin).

### **NO İnhibitörleri**

Ca<sup>+2</sup> olmayan ortamlar, difenilen iyodonyum (DPI), NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA), NG-nitro-L-arjinin (NARG), ve Nω-nitro-L-arjinin Metil Ester (L-NAME), 7-Nitroindazol (7-NI), Aminoguanidin (AG).

### **2.6.3. Nitrik Oksitin Fizyolojik ve Patolojik Roller**

NO'nun lipofilik olması, üzerinde yük taşımaması ve çiftlenmemiş elektron bulundurması, hücreden hücreye hiçbir bariyerle karşılaşmadan kolaylıkla geçmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda NO, taşıdığı çiftlenmemiş elektron nedeniyle bir radikal molekül olarak isimlendirilebilir. Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlı iken NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. Ancak aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlı olmaktadır. NO bu özellikleri ile çok önemli fizyolojik haberci molekülü özelliği kazanmaktadır (Lowenstein ve ark., 1994).

NO için bir gazdır demek yanlış bir ifade olur. Çünkü biyolojik etkilerini, ancak sıvıda çözülmüş halde iken gösterebilir. NO ve oksijen, sulu ortamlarda kolaylıkla nitrit (NO<sub>2</sub>-) ve nitrat (NO<sub>3</sub>-) gibi biyolojik olarak aktif olmayan anyonları

meydana getirebilir (Vincent, 1994). NO miktarı ve ortam, etkilerin toksik olup olmayacağını belirler. Oksijenle NO arasındaki tepkimeler çok hızlı ve kolay gerçekleştiğinden, NO'nun yarı ömrü ancak saniyeler kadardır. Diğer taraftan NO, hemoglobin gibi demir içeren moleküllerle de ilişkiye geçerek hızla aktivitesini yitirir. (Marangoz, 1996; Lincoln ve ark., 1997).

Nitrik oksit moleküler yapısı içinde bulunduğu mikroçevrenin durumu ile yakında ilişkilidir. Ortamın fizikokimyasal özelliklerine göre farklı özellikler alabilen NO molekülü genellikle üç farklı yükseltgenme-indirgenme (redox) durumunda bulunabilir:

- a. Azot monoksit veya kaynak form (NO)
- b. Nitrik oksit veya redükte form (indirgenmiş form) (NO<sup>-</sup>)
- c. Nitrosonyum iyonu veya okside form (NO<sup>+</sup>)

NO, bu üç farklı moleküler durumu ile farklı tepkimelere girer ve farklı fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerde rol oynayabilir. Örneğin, indirgenmiş haldeki formu NO<sup>-</sup> süperoksit anyonu ile de tepkime vererek peroksinitrit radikalinin (ONOO<sup>-</sup>) oluşumuna neden olur. Son derece aktif bir radikal olan bu ürünün tetikleyeceği tepkimeler sonucunda ise sinir hücrelerinde ölüm ortaya çıkabilir (Marangoz, 1996). NO'nun kaynak formu ise bu tip bir etki göstermez. Halbuki okside formu olan NO<sup>+</sup>, NMDA reseptörlerinin tiol grupları ile tepkimeye girerek hücre içine kalsiyum akışını durdurur ve böylece sinaptik iletiyi engeller (Lipton ve ark., 1993). Böylece NO inhibitör bir etki ortaya koymuş olur. Dolayısıyla, epilepsi, nörotoksisite ve öğrenme gibi birçok farklı alanda NO'nun farklı etkilerinin ardında, bu farklı moleküler durumlar ve bunların zıt etkilerinin de rol oynadığı bir mekanizmanın varlığını düşünmek mümkündür (Lipton, 1993; Marangoz, 1996).

#### **2.6.4. Nitrik Oksit ve Epilepsi**

NO'nun deneysel epilepsilerdeki rolünü belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır ve halen de bu çalışmalara yenileri eklenmektedir. Şu ana kadar elde edilen sonuçların bir kısmı NO'nun endojen bir prokonvulsan madde olduğunu gösterirken, diğer bir kısmı ise antikonvulsan özellikler gösterdiğini düşündürmektedirler.



### ➤ **NO'nun prokonvulsan etkilerinin delilleri**

Mollace ve ark. (1991) NMDA'nın subkonvulsif dozundan (0,5µg i.c.v.) bir dakika önce sıçanların lateral ventriküllerine L-arjinin verilmesinin ECoG'da epileptiform aktivite başlattığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmadaki sonuçlara göre L-arjinin, NMDA'nın epileptik özelliğini artırmaktadır. L-arjininle beraber bir NOS inhibitörü olan N-nitro-L-arjinin uygulanmasının ise epileptiform aktiviteyi önlediği belirtilmiştir. Bu çalışmada L-arjininin gösterdiği prokonvulsan etkinin NO üretimindeki artışla gerçekleştiği öne sürülmüştür.

De Sarro ve ark. (1993), kortekse mikroenjeksiyon yoluyla verilen NMDA veya kainik asit sonrasında oluşan epileptiform aktiviteyi L-arjinin artırırken, D-arjinin etkisiz kalmıştır. L-arjininle birlikte bir NOS inhibitörü olan L-NAME verilmesi, L-arjininin bu etkisini ortadan kaldırmıştır. Aynı bölgeye, bir NO vericisi olan SNP (5- 20 nmol) uygulanması ise yine epileptiform aktiviteye neden olmuştur.

Sıçanlarda, kainik asitin subkonvulsif dozunun (6 mg/kg, i.p.) uygulanmasından önce bir NOS inhibitörü olan L-NNA (50 mg/kg, i.p.) verilmesi ise epileptik nöbetlere neden olmuştur. Bunun yanında aynı çalışmada L-NNA'nın, pilokarpin, bikukulin, pikrotoksin ve PTZ ile oluşturulan nöbetlerin latensini etkilemediği bulunmuştur. Farklı epilepsi modellerinde gözlenen bu etki farklılığı, kan akımının düzenlenmesindeki değişimler ile açıklanmaya çalışılmıştır (Penix ve ark., 1994).

NOS inhibitörleri olan NG-metil-L-arjinin ve L-NAME verilmesi, PTZ ile oluşturulan nöbetlerde görülen miyoklonik kasılmaları, klonik nöbetleri ve tonik jeneralize ekstansiyonları baskılamaktadır (Osonoe ve ark., 1994). Ayrıca, sıçanlarda sesle oluşturulan (audiogenic) kortikal potansiyellerde, önceden verilen L-NAME'in önemli derecede baskılayıcı etki gösterdiği gözlenmiştir (Bagezza ve ark., 1993).

### ➤ **NO'nun antikonvulsan etkilerinin delilleri**

NO sistemi ve epilepsi üzerinde yapılan çalışmalardan bir kısmında da, yukarıda sıralanan çalışma sonuçlarının tersine, NO sisteminin antikonvulsan özelliğe sahip olduğu ortaya konmuştur.

Farelerde lateral ventriküle NMDA uygulanması epileptiform aktivite oluştururken, NMDA ile birlikte L-arjinin veya cGMP verilmesi, epileptiform aktivitede

azalmaya neden olmaktadır (Buisson ve ark., 1993). O halde NMDA reseptörünün aktiflenmesiyle üretimi artan NO cGMP miktarının artışına ve o da epileptiform aktivitenin baskılanmasına neden olmaktadır (Marangoz, 1996).

Kainik asit modeli deneysel epilepside benzer bir antikonvulsan etki gözlenmiştir. NOS inhibitörleri L-NAME ve L-NMMA (3-30 mg/kg) kainik asidin konvülsiyon eşik dozunu düşürürler. Bunun yanısıra, L-NAME (3mg/kg), L-arjininin antikonvulsan etkilerini ortadan kaldırır (Przegaliniski ve ark., 1994).

Quinolinik asit (QA) ile oluşturulan deneysel epilepside NO antikonvülsif etki göstermiştir. Nitrik oksit sentezi duraklatıldığında QA'nın etkisi şiddetlenmektedir (Haberny ve ark., 1992). Bir NO vericisi olan SNP ise QA kaynaklı konvülsiyonları azaltmaktadır. SNP'den ayrılan NO, geri bildirim yoluyla NMDA reseptörünün kativitesini baskılayarak aşırı uyarılmayı önlemek suretiyle konvülsiyonları baskılar. Bu çalışmada, QA öncesi uygulanan L-arjinin konvülsiyonları artırırken, NG-monometil-L-arjinin ise azaltmıştır. Dolayısıyla SNP uygulanan bölüm itibariyle antikonvülsan bir rol oynadığı düşünülebilecek olan NO, ikinci bölümdeki verilere göre konvülsif bir etki göstermektedir (Nakamura ve ark., 1995).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Deney Hayvanları

Deneysel hayvanlar, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilen, ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 113 adet Albino Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar bu merkezde yem ve su kısıtlaması olmaksızın doğal aydınlık-karanlık döngüsünde 12-16 haftalık oluncaya kadar yetiştirildiler. Deneysel çalışmalardan yaklaşık 1 hafta önce hayvanlar, araştırma merkezinden alınıp Anabilim Dalımızdaki hayvan laboratuvarında aynı şartlar sağlanarak kontrol altında tutuldular. Deneysel araştırma standartlarına uymayan sıçanlar çalışma dışı bırakıldılar. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu onayı ile çalışmaya başlandı (OMÜ HAYDEK/2010-74).

#### 3.2. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri

Penisilin dışındaki tüm kimyasal maddeler Sigma®' dan temin edildi.

##### 3.2.1. Penisilin G Potasyum:

Moleküler formülü: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Moleküler ağırlığı: 372.48 g/mol

Uygulanma şekli: Epileptiform aktivite oluşturmak üzere 500 international ünite (IU) doz ve 2,5 µl hacimde Penisilin G Potasyum (çözücü: distile su) intrakortikal (i.k.) yoldan uygulandı. Bregma noktasından 2 mm lateral, 2 mm posterior ve 1 mm derinliğe Hamilton mikroenjektör ile enjekte edildi (Penisilinin infüzyon hızı: 0,5 µl/dk).

##### 3.2.1. Timokinon [Thymoquinone (TQ)]:

Moleküler formülü: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

Moleküler ağırlığı: 164.2 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin, i.k. yoldan uygulandıktan 30 dakika sonra TQ, (çözücü: saf zeytinyağı) belirlenen dozlarda (10-20-40-80-160 mg/kg) 1,5 ml hacimde intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.

**3.2.2. L-Arjinin:** NO prekürsörüdür.

Moleküler formülü: C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Moleküler ağırlığı: 174.2 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra L-arginin (çözücü: distile su), 1000 mg/kg doz ve 1 ml hacimde i.p. olarak uygulandı. Etkileşim grubunda ise; ek olarak, L-arginin uygulandıktan 15 dakika sonra TQ'nun etkin dozu (80 mg/kg) 1,5 ml hacimde i.p. olarak enjekte edildi.

**3.2.3. Nω-nitro-L- arjinin Metil Ester (L-NAME) :** NOS inhibitörüdür.

Moleküler formülü: C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> . HCl

Moleküler ağırlığı: 269.7 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra L-NAME (çözücü: distile su), 60 mg/kg doz ve 1ml hacimde i.p. olarak uygulandı. Etkileşim grubunda ise; ek olarak, L-NAME uygulandıktan 15 dakika sonra TQ'nun etkin dozu (80 mg/kg) 1,5 ml hacimde i.p. olarak uygulandı.

**3.2.4. Aminoguanidin Hydrochloride (AG):** iNOS inhibitörüdür.

Moleküler formülü: CH<sub>6</sub>N<sub>4</sub>. HCl

Moleküler ağırlığı: 110.55 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra Aminoguanidin (çözücü: distile su), 100 mg/kg doz ve 1 ml hacimde i.p. olarak uygulandı. Etkileşim grubunda ise; ek olarak, AG uygulandıktan 15 dakika sonra TQ'nun etkin dozu (80 mg/kg) 1,5 ml hacimde i.p. olarak uygulandı.

**3.2.5. 7-Nitroindazol (7-NI):** Spesifik nNOS inhibitörüdür.

Moleküler formülü: C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Moleküler ağırlığı: 163.1 g/mol

Uygulanma şekli: Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra 7-NI (çözücü:

[Dimetilsülfoksit (DMSO) /Salin: 7/3 ], 40 mg/kg doz ve 1ml hacimde i.p. olarak enjekte edildi. Etkileşim grubunda ise; ek olarak, 7-NI uygulandıktan 15 dakika sonra TQ'nun etkin dozu (80 mg/kg) 1,5 ml hacimde i.p. olarak uygulandı.

### 3.3. Deney Grupları

Hayvanlarda epileptiform aktivite oluşturmak için 500 IU (i.k.) Penisilin G potasyum kullanıldı. TQ'nun epileptiform aktivite üzerine etkin dozunu belirlemek amacıyla önce TQ grupları oluşturuldu. NO sisteminin epileptiform aktiviteye olan etkilerini araştırmak için L-Arjinin, L-NAME, AG, 7-NI grupları oluşturuldu. Ardından da iki sistemin birbiri ile etkileşimini incelemek için TQ'nun etkin dozu (80 mg/kg), NO agonist/antogonistleriyle kombine edilerek çalışıldı. Ayrıca epileptiform aktivitenin latensini izleyebilmek için penisilin öncesi TQ'nun etkin dozu verilerek bir grup daha oluşturuldu.

Deney grupları aşağıdaki gibidir:

1. Penisilin G Potasyum ( 500 IU/2,5µl, i.k.) (Kontrol grubu) [n=7].
2. Penisilin G (500 IU/2.5 µl, i.k.) + Saf zeytinyağı (1,5 ml, i.p.) grubu [n=7].
3. TQ grubu: Penisilin G (500 IU/2.5 µl, i.k.) uygulandıktan 30 dakika sonra, 10-20-40-80-160 mg/kg dozlarında TQ, i.k.yoldan uygulandı. [n=42].
  - a. Penisilin (500 IU i.k.) + TQ (10 mg/kg i.p.) grubu [n=7].
  - b. Penisilin (500 IU i.k.) + TQ (20 mg/kg i.p.) grubu [n=7].
  - c. Penisilin (500 IU i.k.) + TQ (40 mg/kg i.p.) grubu [n=7].
  - d. Penisilin (500 IU i.k.) + TQ (80 mg/kg i.p.) grubu [n=7].
  - e. Penisilin (500 IU i.k.) + TQ (160 mg/kg i.p.) grubu [n=7].

Deney sonuçlarına göre TQ'nun 80 mg/kg i.k. dozunun en etkili doz olduğu bulundu. Etkileşim çalışmalarında bu doz kullanıldı.

4. NO Grubu: Penisilin G (500 IU/2.5 µl, i.k.) verildikten 30 dakika sonra NO ilişkili ajanlar aşağıda belirtilen dozlarda i.p. olarak enjekte edildi [n=28].

- a. Penisilin (500 IU i.k.) + L-NAME (60 mg/kg, i.p.) grubu [n=7].
- b. Penisilin (500 IU i.k.) + L-Arjinin (1000 mg/kg, i.p.) grubu [n=7].
- c. Penisilin (500 IU i.k.) + AG (100 mg/kg, i.p.) grubu [n=7].
- d. Penisilin (500 IU i.k.) + 7-NI (40 mg/kg, i.p.) grubu [n=7].

5. TQ-NO Etkileşim Grupları: Penisilin G (500 IU/2.5 µl, i.k.) uygulandıktan 30 dakika sonra NO ile ilişkili ajanlar yukarıda belirtilen dozlarda i.p. olarak enjekte edildi. Bu enjeksiyondan 15 dakika sonra da TQ'nun etkin dozu (80 mg/kg) verildi [n=28].

- a. Penisilin (500 IU i.k.) + L-NAME (60 mg/kg, i.p.) + 80 mg/kg TQ (i.p.) grubu [n=7].
- b. Penisilin (500 IU i.k.) + L-Arjinin (1000 mg/kg, i.p.) + 80 mg/kg TQ (i.p.) grubu [n=7].
- c. Penisilin (500 IU i.k.) + AG (100 mg/kg, i.p.) + 80 mg/kg TQ (i.p.) grubu [n=7].
- d. Penisilin (500 IU i.k.) + 7-NI (40 mg/kg, i.p.) + 80 mg/kg TQ (i.p.) grubu [n=7].

6. Latens Grubu: TQ'nun etkin dozu (80 mg/kg/i.p.) uygulandıktan 50 dakika sonra Penisilin G (500 IU/2.5 µl, i.k.) verildi [n=8].

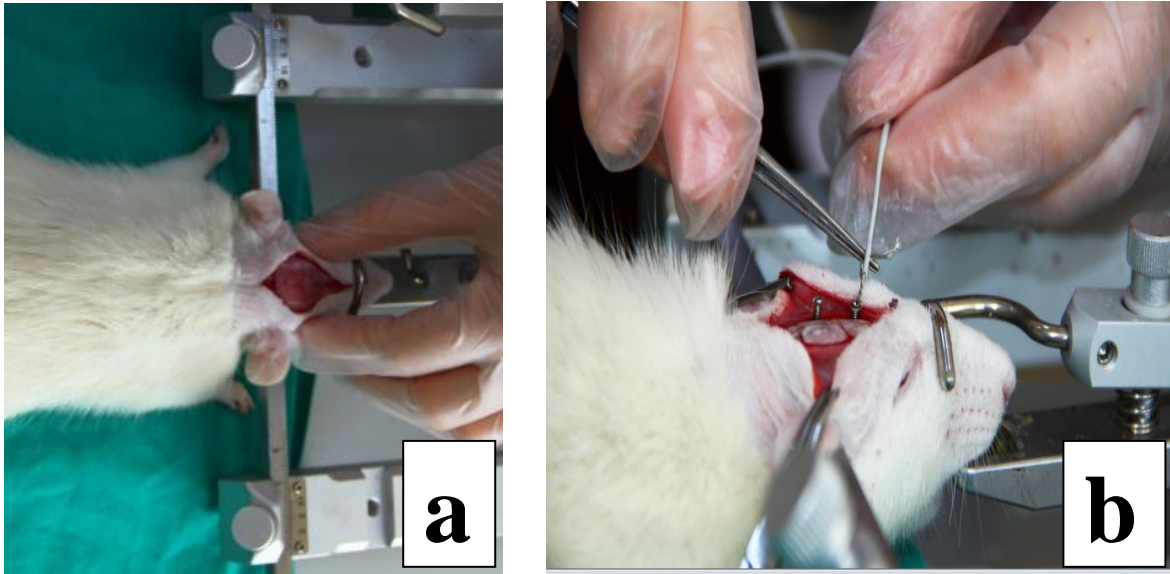
### **3.4. Cerrahi İşlem**

Epileptiform aktivite oluşturmak üzere operasyondan 1 gün önce aç bırakılan sıçanlar, 1,25 gr/kg üretan (i.p.) ile anesteziye alındıktan sonra başının üst kısmındaki tüyler temizlenerek stereotaksik cihaza sabitlendi. Hayvanların kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda ortalama 3-4 cm uzunluğunda bir insizyonla açıldı (Şekil 4-a). Somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldı. Bu işlem sırasında kemik dokuda meydana gelebilecek kanamalar bonewax (kemik mumu) ile engellendi. Sürtünmeden kaynaklanan ısınmayı önlemek amacıyla kafatası üzerine serum fizyolojik emdirilmiş spanç ile tampon yapıldı.

### **3.5. Elektrokortikogram (ECoG) Kayıtları**

Stereotaksik cihaz ile bregma (referans noktası) saptandı. Bregmadan 2 mm lateral, 2 mm kaudal doğrultuda i.k. enjeksiyon noktası belirlenip 1 delik açıldı. Bregma

referans alınarak, 3 mm lateral, 4 mm kaudal ve 3 mm lateral, 4 mm rostral doğrultusunda olmak üzere 2 nokta belirlenip, 1 mm çapında 2 adet delik el drilli ile açıldı. Açılan deliklere özel yapım paslanmaz çelik vidalar yerleştirildi ve vidalar vertikal yönde 1 mm derine iletildi. Kayıt işlemleri için bu vidalara soket elektrot sabitlendi. Elektrotlardan pozitif olanı bregmanın önündeki vidaya (bregmanın 4 mm rostral, orta çizginin 3 mm sol laterali), negatif olanı bregmanın arkasındaki vidaya (bregmanın 4 mm kaudal, orta çizginin 3 mm sol laterali) bağlanırken (Şekil 4-b), toprak elektrot ekartasyon için kullanılan mosquitoya sarıldı. Elektrotlar ile alınan aktivite BioAmp (AD Instruments, Avustralya) arabiriminde yükseltılarak PowerLab 4/SP (AD Instruments, Avustralya) veri-kazanım ünitesine bağlandı. PowerLab ile korteksten elde edilen analog sinyaller sayısal hale dönüştürüldü. Sonra bir USB kablosu yardımıyla bilgisayara aktarıldı. Bu şekilde beyinden ECoG kaydı elde edildi. Daha sonra elde edilen bu kayıtlar offline olarak analiz edildi. Kayıt öncesi yapılan işlemler şekil 4a-b'de gösterilmektedir.



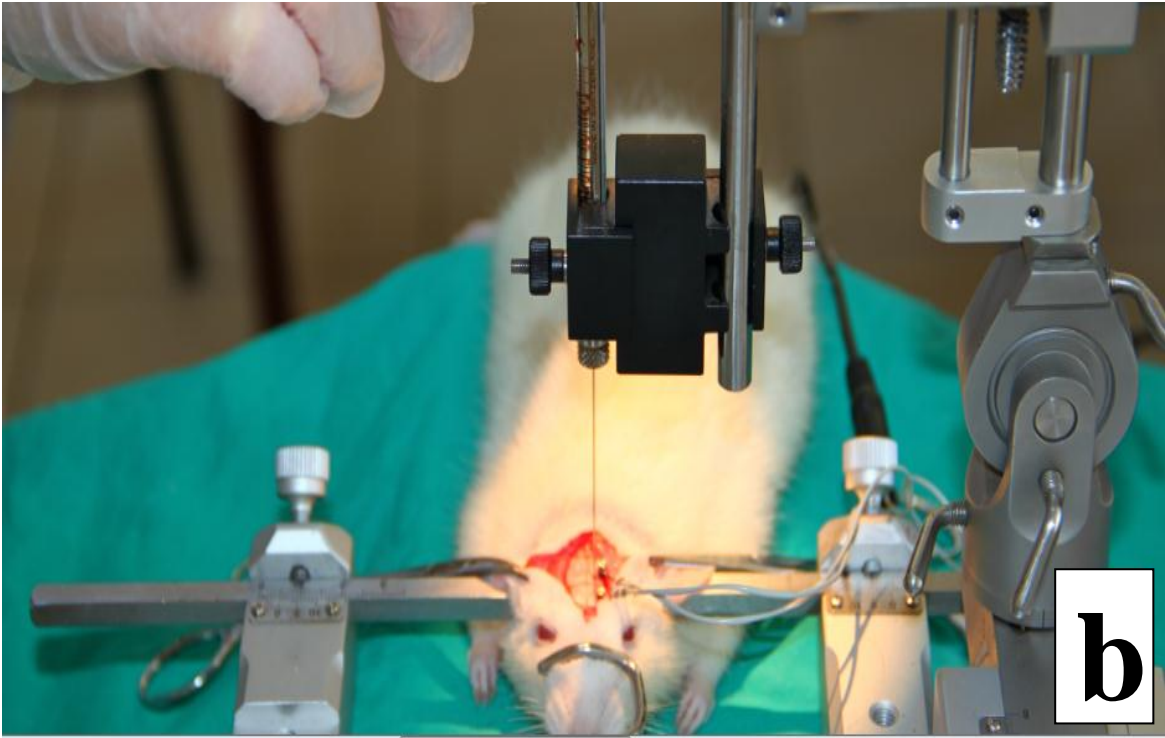
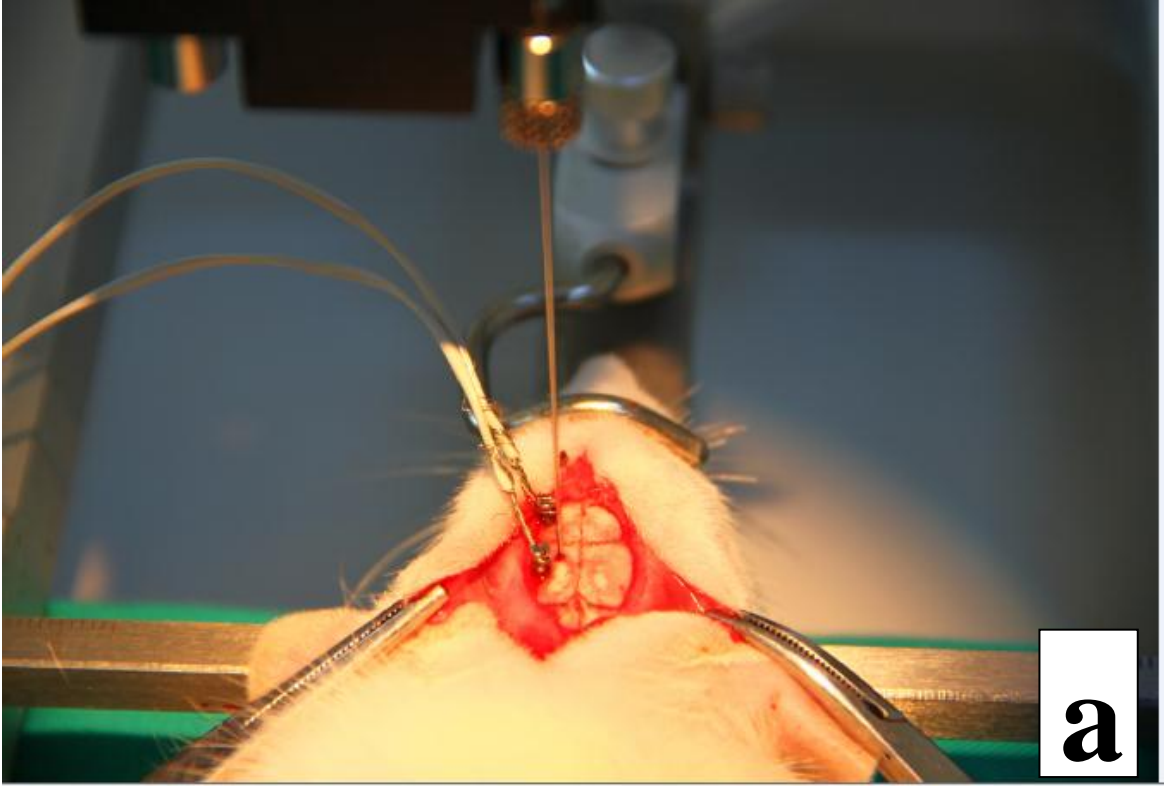
**Şekil 4:** Kafa derisinin rostro-kaudal doğrultuda açılması (a). Vidalara elektrot kablolarının sarılması işlemi (b)

### 3.6. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

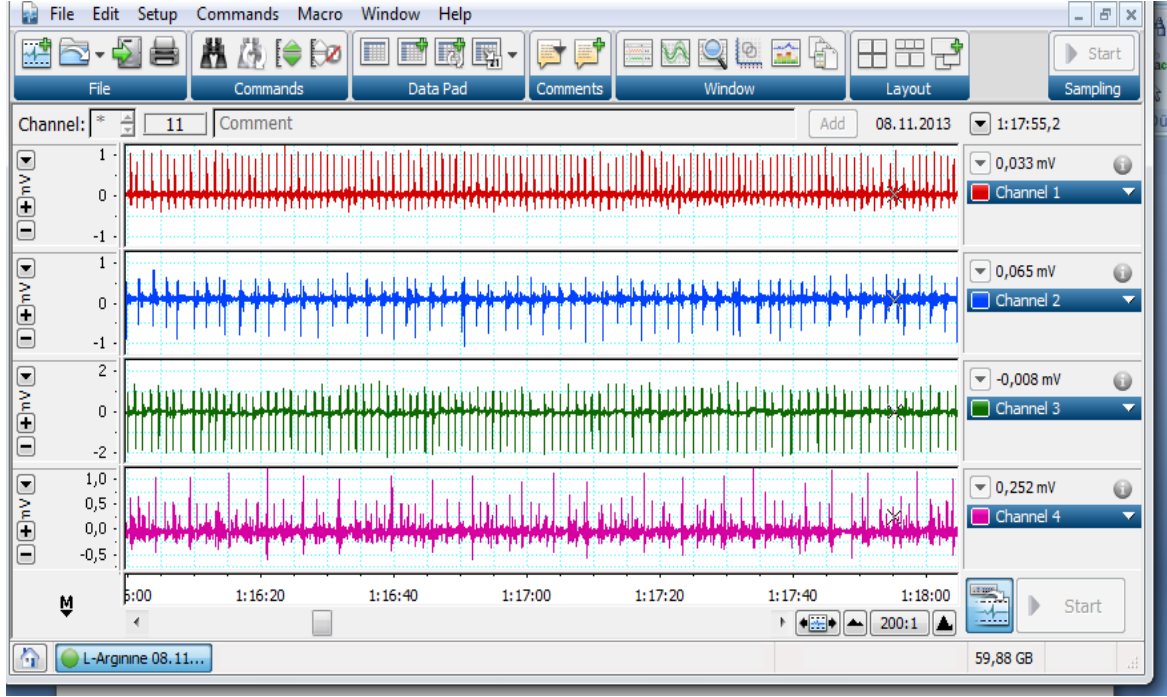
Deneylerde kullanılan tüm sıçanların 5 dakikalık bazal aktivite kayıtları alındıktan sonra penisilin enjeksiyonu yapıldı. Beyine yapılan penisilin enjeksiyonu, bregma noktasından 2 mm lateral, 2 mm posterior doğrultusunda belirlenen noktaya ve kafatası

yüzeyinden itibaren 2.5 mm derinliğe Hamilton mikroenjektörü aracılığıyla intrakortikal olarak enjekte edildi (Şekil 5a-b). Penisilin (500 IU, 2.5 µl, i.k.) enjeksiyonundan sonra 2-4 dk içinde ECoG'da diken-dalga kompleksleri ile karakterize olan epileptiform aktivite oluştu (Şekil 6). Oluşan spike'ların kararlı bir düzeye ulaşması beklendi. Penisilin enjeksiyonu sonrası uygulanan maddelerden ilki penisilinden 30 dakika sonra, diğeri ilk maddeden 15 dakika sonra yapıldı ve son maddenin verilmesinden sonra 3 saat kayıt alındı. İtrakortikal enjeksiyon şekil 5 a-b'de, ECoG kaydı şekil 6'da gösterilmektedir.





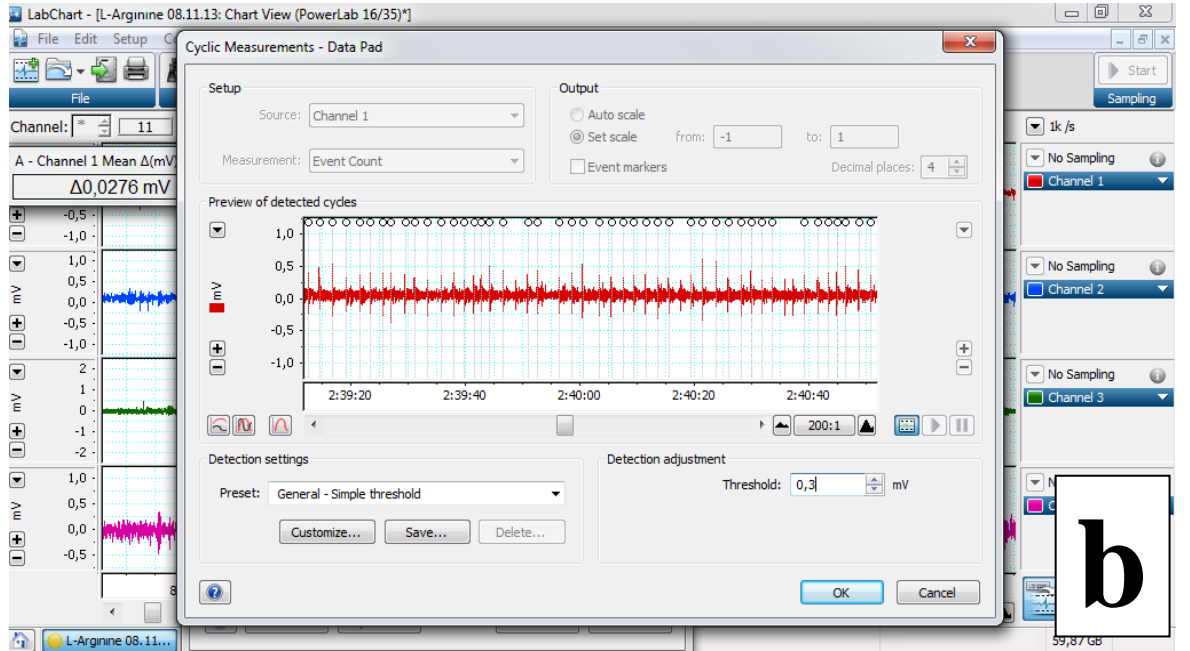
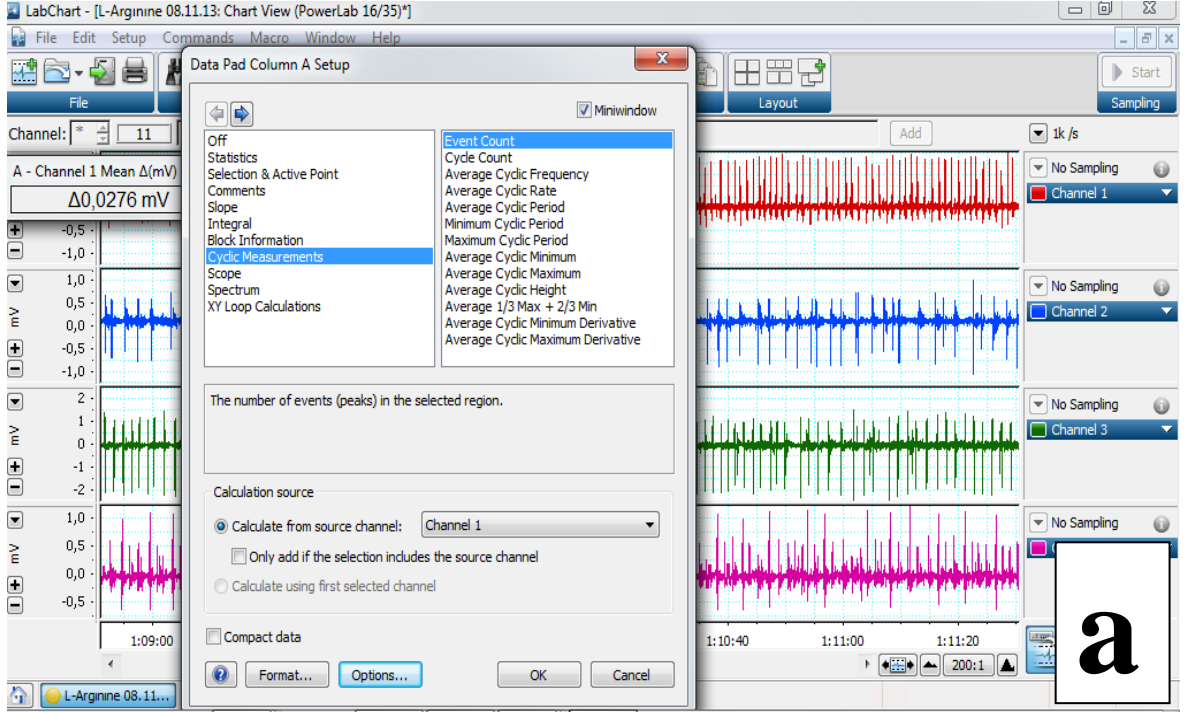
**Şekil 5:** Hamilton mikroenjektör ile intrakortikal penisilin enjeksiyonu (a). İtrakortikal penisilin enjeksiyonundan bir görüntü (b)



Şekil 6. ECoG kaydından bir görüntü

### 3.7. İstatistiksel Analiz

ECoG kayıtları Chart v7.0.3 (ADInstruments, Avustralya) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri sayesinde birer dakikalık bölümlere ayrıldı (Şekil 7-a). Her dakika başına düşen spike sayısı ve spike'ların ortalama amplitüdüleri (peak to peak) bu yazılımın özellikleri sayesinde otomatik olarak hesaplatıldı (Şekil 7-b). Elektrofizyolojik kayıtların tamamı rakamsal verilere dönüştürüldükten sonra bu veriler SPSS v12.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Elde edilen verilerin normal dağılıma uyduğu tespit edildikten sonra tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılıkların tespit edilmesi amacıyla Post-Hoc Tukey testi (One-Way Anova Post-Hoc Tukey Test) uygulandı. İki grup karşılaştırılmasında ise verilerin normal dağılıma uyduğu tespit edildikten sonra Bağımsız T Testi (Independent Samples Test) uygulandı. Grafik ve metin içerisinde kullanılan deney gruplarına ait değerler ortalama  $\pm$  standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Testlerden elde edilen sonuçlara göre  $p < 0.05$ 'in altında olan farklılıklar anlamlı kabul edildi. Spike sayısı ve spike'ların ortalama amplitüdülerinin hesaplanması şekil 7 a-b'de gösterilmektedir.



**Şekil 7:** Epileptik aktiviteye ait spike frekansı ve amplitüd hesaplanmasından bir görüntü (a). Epileptik spike frekans ve amplitüd değerlerinin hesaplanması (b)

## 4. BULGULAR

Sunulan çalışmada TQ'nun farklı dozlarının penisilinle oluşturulan epileptiform aktivite üzerine etkisi incelendi ve etkin dozu tespit edildi. Ayrıca epileptiform aktivite üzerine NO agonisti (L-Arjinin) ve antogonistlerinin (L-NAME, AG ve 7-NI) etkileri ile bu maddelerin TQ ile etkileşimi araştırıldı.

### 4.1. Penisilinle Oluşturulan Epileptiform Aktivite

Penisilin; epileptiform aktivite oluşturmak için 500 IU dozda i.k. olarak uygulandı. Penisilin (500 IU, 2.5 µl, i.k.) enjeksiyonundan sonra 2-4 dk içinde ECoG'da diken-dalga kompleksleri ile karakterize olan epileptiform aktivite oluştu. Oluşan spike'ların kararlı bir düzeye ulaşması beklendi ve 3-4 saat devam etti (Şekil 8E).

Tüm deneylerde son enjeksiyonun yapıldığı 30. dakikadan önceki 20-30. dakikalar arası sıfır noktası olarak kabul edildi. Yüzde değişim hesaplamaları yapılırken bu 10 dakikadaki spike sayısı toplamı 10'a bölündü ve elde edilen değer %100 olarak kabul edildi. 30-40. dakikalar arasındaki spike sayısı 10. dakika, 40-50. dakikalar arası ise 20. dakika olarak kabul edildi ve bu şekilde devam edilerek 180 dakikalık ECoG kayıt analizi tamamlandı. Amplitüd hesaplamaları da aynı şekilde elde edildi. İstatistiki analiz ise, yüzde spike değişimi ve yüzde amplitüd analizine göre yapıldı. Kontrol gruplarından alınan ECoG kayıtları şekil 8' de gösterilmektedir.

a) Bazal aktivite



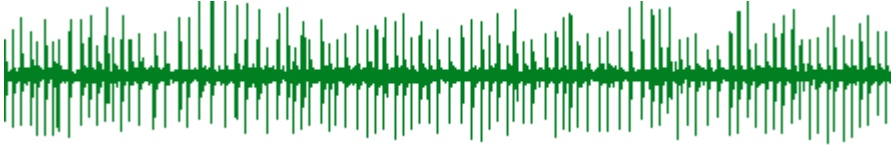
b) Serum fizyolojik



c) DMSO ( Dimetilsülfoksid )



d) Penisilin G (500 IU) + Zeytinyağı



e) Penisilin G (500 IU) (Kontrol)



**Şekil 8:** Kontrol gruplarından alınan ECoG kayıtları. a) Beyine herhangi bir madde enjeksiyonu yapılmadan alınan bazal aktivite kaydı. b) i.k. enjeksiyonun beyin aktivitesi üzerine etkisini incelemek için yapılan serum fizyolojik (SF, 2.5 µl, i.k.) enjeksiyonu sonrası 60. dakikadan alınan örnek ECoG kaydı. c) i.p. uygulanan DMSO (1ml) sonrası 60. dakikadan alınan örnek ECoG kaydı. d) Penisilin (500 IU, i.k.) + zeytinyağı (1,5 ml, i.p.) enjeksiyonu uygulanan kaydın 30. dakikadan alınan örnek ECoG kaydı. e) Penisilin enjeksiyonu (500 IU, i.k.) sonrası 30. dakikadan alınan örnek ECoG kaydı

## 4.2. TQ'nun Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Penisilin (500 IU, i.k.) enjeksiyonundan 30 dk sonra 5 ayrı deney grubu oluşturuldu ve her gruba TQ sırasıyla 10, 20, 40, 80 ve 160 mg/kg dozlarda (i.p.) uygulanarak epileptiform aktivite üzerine etkisi incelendi.

### 4.2.1. TQ'nun 10 mg/kg Dozdaki Etkisi

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra TQ 10 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Alınan 180 dk'lık kayıt boyunca kontrol grubuna göre spike frekansında ve amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ), (Şekil 9b).

### 4.2.2. TQ'nun 20 mg/kg Dozdaki Etkisi

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra TQ 20 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Yüzde değişim incelendiğinde, TQ (20 mg/kg) spike frekansını kontrol grubuna göre 110. dakikada anlamlı ölçüde azalttı ( $p<0.01$ ), (Şekil 9c).

TQ enjeksiyonundan sonraki 110. ve 120. dakikalarda spike frekansı değerleri (spike /dk, ort  $\pm$  SEM), kontrol grubunda sırasıyla  $45.8 \pm 3.99$ ,  $46.46 \pm 2.67$  iken TQ grubunda sırasıyla  $26.01 \pm 4.14$ ,  $23.95 \pm 4.09$  olarak bulundu (Tablo 6). Eş zamanlı spike frekansı yüzde değişim değerleri, kontrol grubunda sırasıyla  $98.66 \pm 6.92$ ,  $100.61 \pm 4.92$  iken TQ grubunda sırasıyla  $62.65 \pm 7.22$ ,  $57.78 \pm 5.59$  idi (Tablo 5). Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ). Alınan 180 dk'lık kayıt boyunca spike amplitüdünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

### 4.2.3. TQ'nun 40 mg/kg Dozdaki Etkisi

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra TQ 40 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Yüzde değişim incelendiğinde, TQ (40 mg/kg) spike frekansını kontrol grubuna göre 60. dakikada anlamlı ölçüde azalttı ( $p<0.01$ ), (Şekil 9d).

TQ enjeksiyonundan sonraki 60, 70 ve 110. dakikalarda spike frekansı değerleri (spike /dk, ort  $\pm$  SEM), kontrol grubunda sırasıyla  $45.16 \pm 2.18$ ,  $46.73 \pm 2.66$ ,  $45.8 \pm 3.99$  iken TQ grubunda sırasıyla  $32.97 \pm 6.13$ ,  $30.28 \pm 6.19$ ,  $24.41 \pm 5.83$  olarak bulundu (Tablo 6). Eş zamanlı spike frekansı yüzde değişim değerleri, kontrol grubunda sırasıyla  $98.46 \pm 6.16$ ,  $101.74 \pm 6.43$ ,  $98.66 \pm 6.92$  iken TQ grubunda sırasıyla  $63.86 \pm$

5.81,  $58.37 \pm 6.95$ ,  $44.31 \pm 7.14$  idi (Tablo 5). Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Alınan 180 dk'lık kayıt boyunca spike amplitüdünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p < 0.05$ ).

#### **4.2.4. TQ'nun 80 mg/kg Dozdaki Etkisi**

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra TQ 80 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Yüzde değişim incelendiğinde, TQ (80 mg/kg) spike frekansını kontrol grubuna göre 40. dakikada anlamlı ölçüde azalttı ( $p < 0.01$ ), (Şekil 9e).

TQ enjeksiyonundan sonraki 40, 50 ve 60. dakikalarda spike frekansı değerleri (spike /dk, ort  $\pm$  SEM ) kontrol grubunda sırasıyla  $44.25 \pm 1.32$ ,  $45.23 \pm 2.53$ ,  $45.16 \pm 2.18$  iken TQ grubunda sırasıyla  $30.82 \pm 3.07$ ,  $26.9 \pm 4.06$ ,  $24.35 \pm 4.43$  olarak bulundu (Tablo 6). Eş zamanlı spike frekansı yüzde değişim değerleri, kontrol grubunda sırasıyla  $96.61 \pm 5.25$ ,  $98.85 \pm 7.80$ ,  $98.46 \pm 6.16$  iken TQ grubunda sırasıyla  $68.73 \pm 4.47$ ,  $59.92 \pm 6.71$ ,  $53.92 \pm 6.69$  idi (Tablo 5). Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Alınan 180 dk'lık kayıt boyunca spike amplitüdünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

#### **4.2.5. TQ'nun 160 mg/kg Dozdaki Etkisi**

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra TQ 160 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Alınan 180 dk'lık kayıt boyunca kontrol grubuna göre spike frekansında ve amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ), ( Şekil 9f).

Penisilin (500 IU) ve Penisilin+TQ (10-20-40-80-160 mg/kg) gruplarına ait ECoG kayıtlarından örnek görüntüler şeki 9'da gösterilmektedir.

a) Kontrol (Penisilin )



b) Penisilin + Timokinon 10 mg/kg



c) Penisilin + Timokinon 20mg/kg



d) Penisilin + Timokinon 40 mg/kg



e) Penisilin + Timokinon 80 mg/kg



f) Penisilin + Timokinon 160 mg/kg



**Şekil 9:** a) Penisilin (500 IU) b) Penisilin+TQ (10 mg/kg) c) Penisilin+TQ (20 mg/kg) d) Penisilin+TQ (40 mg/kg) e) Penisilin+TQ (80 mg/kg) f) Penisilin+TQ (160 mg/kg) gruplarından elde edilen 90-120 dakikalar arasında alınan ECoG kayıtlarından örnek görüntüler

Frekans yüzde değişim  $\pm$  SEM, spike/dk  $\pm$  SEM, amplitüd yüzde değişim  $\pm$  SEM tabloları sırasıyla Tablo 5-6-7'de gösterilmektedir.



**Tablo 5:** Kontrol ( penisilin, 500 IU, i.k. ) ve TQ ( 10, 20, 40, 80, 160 mg/kg, i.p) gruplarından alınan kayıtların spike frekanslarının kontrol grubuna göre yüzdelерinin her 10 dakikadaki değeri (Frekans yüzde değışim  $\pm$  SEM)

Zaman	Kontrol	TQ 10 mg/kg	TQ 20 mg/kg	TQ 40 mg/kg	TQ 80 mg/kg	TQ 160 mg/kg
10. dk	101,40 $\pm$ 5,75	95,91 $\pm$ 1.57	96,46 $\pm$ 1.50	84,20 $\pm$ 4.64	82,66 $\pm$ 3.63	95,05 $\pm$ 4.20
20. dk	102,84 $\pm$ 5,041	101,55 $\pm$ 3.36	89,70 $\pm$ 5.78	81,69 $\pm$ 4.86	76,43 $\pm$ 6.16	93,38 $\pm$ 4.93
30. dk	95,48 $\pm$ 3.70	94,75 $\pm$ 3.62	86,18 $\pm$ 6.49	78,40 $\pm$ 2.60	79,07 $\pm$ 4.35	89,21 $\pm$ 4.93
40. dk	96,61 $\pm$ 5.25	93,95 $\pm$ 2.056	79,16 $\pm$ 4.00	78,69 $\pm$ 4.11	68,73 $\pm$ 4.47 **	83,27 $\pm$ 5.58
50. dk	98,85 $\pm$ 7.80	99,31 $\pm$ 2.24	80,92 $\pm$ 6.17	73,64 $\pm$ 6.09	59,92 $\pm$ 6.71***	87,38 $\pm$ 5.28
60. dk	98,46 $\pm$ 6.16	94,34 $\pm$ 3.80	80,22 $\pm$ 7.80	63,86 $\pm$ 5.81 **	53,92 $\pm$ 6.69***	87,85 $\pm$ 6.22
70. dk	101,74 $\pm$ 6.43	90,70 $\pm$ 3.80	78,86 $\pm$ 8.52	58,37 $\pm$ 6.95***	53,60 $\pm$ 6.63***	87,35 $\pm$ 6.45
80. dk	96,91 $\pm$ 6.24	91,56 $\pm$ 5.05	73,18 $\pm$ 8.85	53,42 $\pm$ 5.55***	48,27 $\pm$ 4.46***	87,11 $\pm$ 3.94
90. dk	97,15 $\pm$ 4.61	87,43 $\pm$ 3.41	71,56 $\pm$ 7.60	49,22 $\pm$ 7.47***	46,95 $\pm$ 4.82***	82,79 $\pm$ 5.60
100. dk	97,04 $\pm$ 6.67	82,44 $\pm$ 3.64	69,37 $\pm$ 9.50	49,02 $\pm$ 8.60***	46,33 $\pm$ 5.95***	84,37 $\pm$ 4.99
110. dk	98,66 $\pm$ 6.92	77,18 $\pm$ 8.15	62,65 $\pm$ 7.22 **	44,31 $\pm$ 7.14***	45,02 $\pm$ 6.32***	81,42 $\pm$ 4.62
120. dk	100,61 $\pm$ 4.92	74,52 $\pm$ 8.001	57,78 $\pm$ 5.59***	42,48 $\pm$ 7.38***	41,09 $\pm$ 5.48***	82,39 $\pm$ 5.22
130. dk	95,45 $\pm$ 7.22	75,23 $\pm$ 7.41	57,05 $\pm$ 3.43***	40,89 $\pm$ 6.05***	43,37 $\pm$ 4.52***	79,22 $\pm$ 5.83
140. dk	90,11 $\pm$ 6.51	68,46 $\pm$ 9.22	55,62 $\pm$ 2.76***	39,14 $\pm$ 5.56***	35,28 $\pm$ 5.38***	73,88 $\pm$ 5.11
150. dk	88,70 $\pm$ 6.86	62,82 $\pm$ 9.33	48,56 $\pm$ 5.80***	40,77 $\pm$ 4.14***	33,62 $\pm$ 4.36***	70,26 $\pm$ 6.57
160. dk	91,13 $\pm$ 8.03	64,12 $\pm$ 9.02	46,78 $\pm$ 6.21***	37,14 $\pm$ 4.18***	26,37 $\pm$ 4.80***	68,76 $\pm$ 7.09
170. dk	88,33 $\pm$ 7.39	61,94 $\pm$ 10.04	48,76 $\pm$ 5.61***	36,30 $\pm$ 5.01***	22,07 $\pm$ 4.75***	62,67 $\pm$ 6.66
180. dk	90,20 $\pm$ 7.13	60,93 $\pm$ 10.8	42,45 $\pm$ 6.31***	31,78 $\pm$ 4.99***	17,91 $\pm$ 4.83***	59,65 $\pm$ 7.70

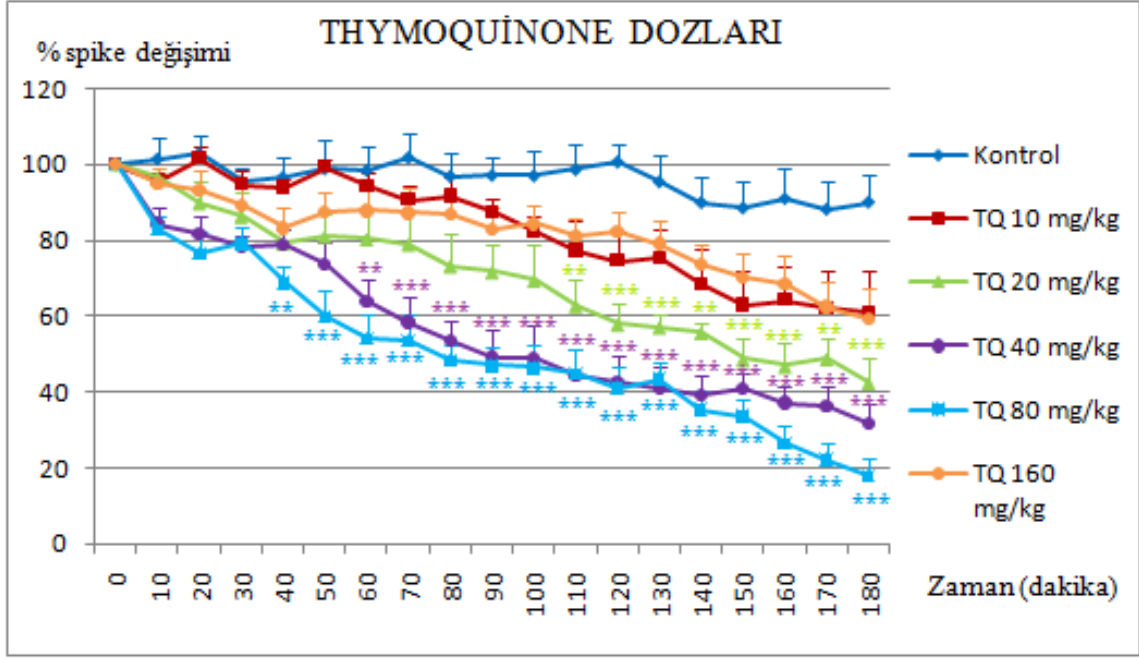
\*\*= p<0.01, \*\*\* = p<0.001

**Tablo 6:** Kontrol ( penisilin, 500 IU, i.k. ) ve TQ ( 10, 20, 40, 80, 160 mg/kg, i.p) gruplarından alınan kayıtların spike frekanslarının kontrol grubuna göre her 10 dakikadaki değerleri (spike/dk  $\pm$  SEM)

Zaman	Kontrol	TQ 10 mg/kg	TQ 20 mg/kg	TQ 40 mg/kg	TQ 80 mg/kg	TQ 160 mg/kg
0. dk	46,51 $\pm$ 2.85	44,75 $\pm$ 3.76	40,74 $\pm$ 3.89	48,85 $\pm$ 6.82	45,94 $\pm$ 5.46	41,88 $\pm$ 4.61
10. dk	47,26 $\pm$ 4.30	42,8 $\pm$ 3.36	39,41 $\pm$ 4.05	40,55 $\pm$ 5.74	38,65 $\pm$ 5.76	39,65 $\pm$ 4.71
20. dk	48,06 $\pm$ 4.38	45,15 $\pm$ 3.42	36,34 $\pm$ 3.75	38,97 $\pm$ 5.36	36,08 $\pm$ 6.20	38,85 $\pm$ 4.69
30. dk	44,43 $\pm$ 3.31	42,65 $\pm$ 4.46	34,4 $\pm$ 3.39	37,51 $\pm$ 4.77	36,74 $\pm$ 5.33	37,2 $\pm$ 4.37
40. dk	44,25 $\pm$ 1.32	42,08 $\pm$ 3.75	32,05 $\pm$ 3.21	39,07 $\pm$ 6.70	30,82 $\pm$ 3.07	34,7 $\pm$ 4.25
50. dk	45,23 $\pm$ 2.53	44,45 $\pm$ 3.86	32,84 $\pm$ 3.79	37,08 $\pm$ 7.32	26,9 $\pm$ 4.06	36,1 $\pm$ 3.89
60. dk	45,16 $\pm$ 2.18	42,28 $\pm$ 4.14	33 $\pm$ 4.72	32,97 $\pm$ 6.13	24,35 $\pm$ 4.43	36,08 $\pm$ 3.78
70. dk	46,73 $\pm$ 2.66	40,61 $\pm$ 3.96	32 $\pm$ 4.38	30,28 $\pm$ 6.19	24,7 $\pm$ 4.94	35,51 $\pm$ 3.12
80. dk	45,56 $\pm$ 5.08	40,93 $\pm$ 4.20	30,45 $\pm$ 5.20	27,52 $\pm$ 5.51	21,92 $\pm$ 3.23	35,91 $\pm$ 3.38
90. dk	45,48 $\pm$ 3.92	39,21 $\pm$ 3.92	29,45 $\pm$ 4.36	26,4 $\pm$ 6.41	20,8 $\pm$ 2.24	34,56 $\pm$ 4.09
100. dk	45,35 $\pm$ 4.18	36,76 $\pm$ 3.31	29,28 $\pm$ 5.52	26,81 $\pm$ 6.58	20,04 $\pm$ 1.78	34,55 $\pm$ 2.85
110. dk	45,8 $\pm$ 3.99	34,21 $\pm$ 4.51	26,01 $\pm$ 4.14	24,41 $\pm$ 5.83	19,14 $\pm$ 1.49	33,51 $\pm$ 3.05
120. dk	46,46 $\pm$ 2.67	33,26 $\pm$ 4.66	23,95 $\pm$ 4.09	23,12 $\pm$ 5.88	17,52 $\pm$ 1.24	33,61 $\pm$ 2.57
130. dk	43,84 $\pm$ 2.98	33,23 $\pm$ 3.84	23,01 $\pm$ 2.47	21,54 $\pm$ 5.09	18,58 $\pm$ 0.74	32,18 $\pm$ 2.48
140. dk	41,08 $\pm$ 1.54	29,78 $\pm$ 4.19	22,68 $\pm$ 2.56	20,81 $\pm$ 4.96	14,75 $\pm$ 1.11	30,61 $\pm$ 3.24
150. dk	40,61 $\pm$ 2.67	27,23 $\pm$ 4.12	20,15 $\pm$ 3.66	20,11 $\pm$ 3.86	14,25 $\pm$ 0.95	29,23 $\pm$ 3.79
160. dk	41,66 $\pm$ 2.99	27,65 $\pm$ 3.60	19,28 $\pm$ 3.41	18,95 $\pm$ 3.95	11,25 $\pm$ 1.51	28,53 $\pm$ 3.74
170. dk	40,53 $\pm$ 2.99	26,5 $\pm$ 3.73	20,64 $\pm$ 3.92	18,55 $\pm$ 4.45	9,74 $\pm$ 1.87	26,033 $\pm$ 3.58
180. dk	41,21 $\pm$ 2.38	25,63 $\pm$ 3.34	17,41 $\pm$ 3.27	16,31 $\pm$ 4.14	7,68 $\pm$ 1.77	24,81 $\pm$ 3.99

**Tablo 7:** Kontrol ( penisilin, 500 IU, i.k. ) ve TQ ( 10, 20, 40, 80, 160 mg/kg, i.p) gruplarından alınan kayıtların spike amplitüdlerinin kontrol grubuna göre yüzdelерinin her 10 dakikadaki değeri (Amplitüd yüzde değışim  $\pm$  SEM)

Zaman	Kontrol	TQ 10 mg/kg	TQ 20 mg/kg	TQ 40 mg/kg	TQ 80 mg/kg	TQ160 mg/kg
10. dk	99,89 $\pm$ 2,10	95,43 $\pm$ 4,78	89,79 $\pm$ 1,89	95,44 $\pm$ 3,20	94,36 $\pm$ 1,86	96,91 $\pm$ 3,17
20. dk	98,43 $\pm$ 2,02	95,23 $\pm$ 5,23	94,59 $\pm$ 2,63	93,16 $\pm$ 3,13	91,93 $\pm$ 2,75	92,02 $\pm$ 5,32
30. dk	94,64 $\pm$ 2,83	97,55 $\pm$ 6,92	95,35 $\pm$ 3,03	89,96 $\pm$ 4,25	91,05 $\pm$ 2,58	88,60 $\pm$ 3,62
40. dk	95,38 $\pm$ 4,58	91,33 $\pm$ 3,85	88,72 $\pm$ 4,29	86,31 $\pm$ 4,02	89,77 $\pm$ 2,08	86,18 $\pm$ 2,64
50. dk	91,71 $\pm$ 2,34	84,73 $\pm$ 6,30	88,28 $\pm$ 4,00	84,34 $\pm$ 5,32	88,70 $\pm$ 3,70	89,08 $\pm$ 5,75
60. dk	88,02 $\pm$ 1,68	86,00 $\pm$ 7,51	91,26 $\pm$ 3,15	83,68 $\pm$ 6,10	93,34 $\pm$ 2,82	87,95 $\pm$ 7,24
70. dk	83,53 $\pm$ 2,47	85,92 $\pm$ 5,31	85,09 $\pm$ 4,89	84,98 $\pm$ 6,17	91,32 $\pm$ 3,15	85,11 $\pm$ 6,04
80. dk	85,17 $\pm$ 1,91	84,60 $\pm$ 4,54	81,08 $\pm$ 3,28	82,25 $\pm$ 3,94	89,99 $\pm$ 3,59	88,89 $\pm$ 5,10
90. dk	86,11 $\pm$ 2,03	83,21 $\pm$ 4,60	82,73 $\pm$ 4,31	82,58 $\pm$ 4,14	90,93 $\pm$ 3,81	92,77 $\pm$ 5,27
100. dk	89,87 $\pm$ 2,35	89,82 $\pm$ 4,21	84,92 $\pm$ 4,30	84,35 $\pm$ 4,17	90,61 $\pm$ 3,25	88,12 $\pm$ 5,85
110. dk	92,07 $\pm$ 2,82	83,45 $\pm$ 3,05	80,95 $\pm$ 4,59	76,60 $\pm$ 4,64	85,58 $\pm$ 4,52	90,74 $\pm$ 7,02
120. dk	89,80 $\pm$ 4,91	83,00 $\pm$ 3,03	80,13 $\pm$ 2,99	78,04 $\pm$ 3,51	82,10 $\pm$ 3,87	87,22 $\pm$ 5,04
130. dk	89,06 $\pm$ 4,69	84,74 $\pm$ 3,39	79,74 $\pm$ 3,17	75,04 $\pm$ 4,90	83,14 $\pm$ 3,78	83,70 $\pm$ 4,87
140. dk	87,51 $\pm$ 4,43	86,27 $\pm$ 3,42	76,76 $\pm$ 2,52	77,00 $\pm$ 5,02	86,92 $\pm$ 4,91	82,16 $\pm$ 4,93
150. dk	87,99 $\pm$ 3,47	88,42 $\pm$ 5,42	77,73 $\pm$ 1,65	76,74 $\pm$ 5,07	82,82 $\pm$ 4,62	83,34 $\pm$ 4,11
160. dk	89,58 $\pm$ 3,74	86,20 $\pm$ 5,53	82,21 $\pm$ 2,57	74,88 $\pm$ 5,39	85,55 $\pm$ 4,88	80,57 $\pm$ 3,42
170. dk	86,13 $\pm$ 2,06	88,19 $\pm$ 5,80	80,53 $\pm$ 2,49	72,84 $\pm$ 4,21	82,17 $\pm$ 3,68	83,66 $\pm$ 3,89
180. dk	86,92 $\pm$ 1,94	85,82 $\pm$ 3,31	81,56 $\pm$ 1,87	76,29 $\pm$ 3,86	83,42 $\pm$ 3,71	84,03 $\pm$ 4,47

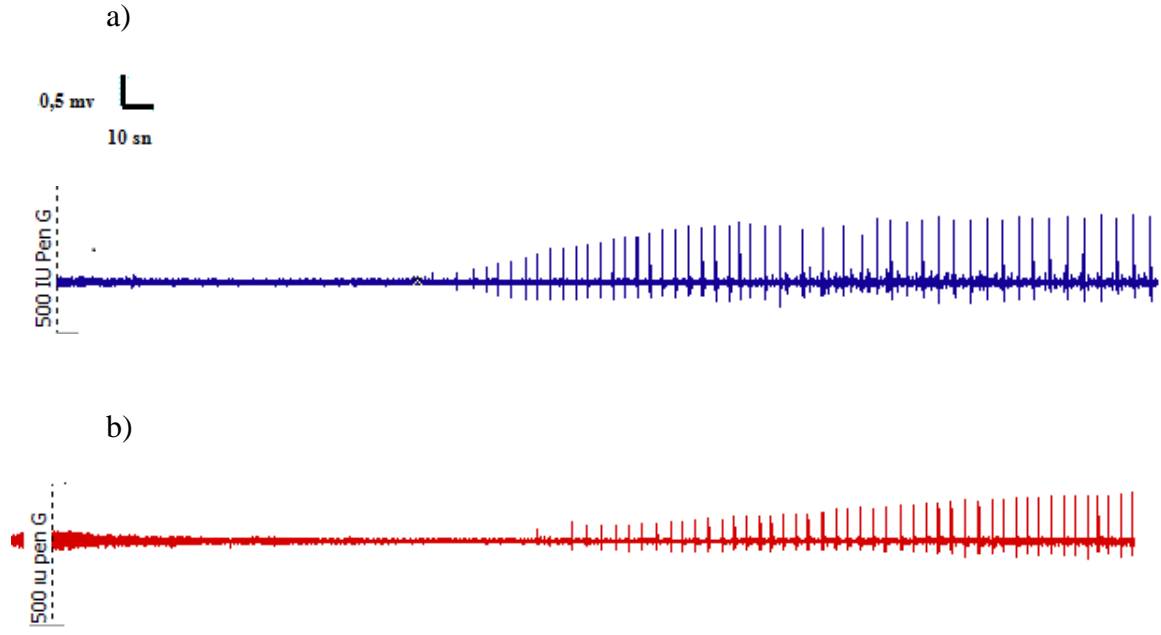


**Şekil 10:** Penisilin ve penisilin + TQ (10, 20, 40, 80 ve 160 mg/kg ) spike frekans değeri nin yüzde değışimleri (spike yüzde değışimi  $\pm$  SEM). Penisilin (kontrol) grubu ile karşılaştırıldığında, TQ 20 mg/kg uygulanan grupta 110. dk'dan itibaren, TQ 40 mg/kg uygulanan grupta 60. dk'dan itibaren, TQ 80 mg/kg uygulanan grupta 40. dk'dan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (\*= $p < 0.05$ , \*\*= $p < 0.01$ , \*\*\* =  $p < 0.001$  ). 10mg/kg ve 160 mg/kg uygulanan gruplarda ise hiçbir dakikada anlamlılık saptanmadı

#### 4.3. TQ'nun Epileptiform Aktivitenin Başlangıcına (Latense) Etkisi

TQ (80 mg/kg/i.p.) enjeksiyonundan 50 dk sonra Penisilin G (500 IU/ i.k.) uygulandı ve epileptiform aktivitenin başlangıç zamanı izlendi. TQ (80 mg/kg) spike başlangıç süresini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdı ( $p < 0.05$ ).

Epileptiform aktivitenin başlangıç süresi değeri (saniye, ort  $\pm$  SEM) kontrol grubunda  $115.57 \pm 5.44$  iken, TQ (80 mg) grubunda  $134.14 \pm 5.15$  idi. Penisilin G (kontrol) grubu ve TQ (80 mg )+Penisilin grubuna ait ECoG kaydından görüntü şekil 11a-b'de gösterilmektedir.



**Şekil 11:** Penisilin G (kontrol) grubuna ait ECoG kaydından bir görüntü (a). TQ (80 mg )+Penisilin grubuna ait ECoG kaydından bir görüntü (b)

#### 4.4. NO Agonist/Antagonistlerinin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

##### 4.4.1. L-Argininin Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra L-arginin 1000 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Yüzde spike değişimleri incelendiğinde, L-arginin (1000 mg) spike frekansını kontrol grubuna göre 70. dakikada anlamlı ölçüde azalttı ( $p < 0.01$ ), (Şekil 12b).

Spike frekansı değerleri (spike /dk, ort  $\pm$  SEM ); L-arginin enjeksiyonundan sonraki 70. ve 90. dakikalarda kontrol grubunda sırasıyla  $46.73 \pm 2.66$ ,  $45.48 \pm 3.92$  iken; L-arginin grubunda sırasıyla  $26.35 \pm 4.46$ ,  $23.06 \pm 5.38$  olarak bulundu ( Tablo 9). Eş zamanlı spike frekansı yüzde değişim değerleri kontrol grubunda; sırasıyla  $101.74 \pm 6.43$ ,  $97.15 \pm 4.61$  iken; L-arginin grubunda sırasıyla  $56.86 \pm 5.34$ ,  $51.44 \pm 6.92$  idi (Tablo 8). Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p < 0.01$  ve  $p < 0.01$ ). Alınan 180 dakikalık kayıt boyunca spike amplitüdünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

##### 4.4.2. NO Antagonisti L-NAME'in Epileptiform Aktiviteye Etkisi

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra L-NAME 60 mg/kg dozda i.p. olarak

uygulandı. Alınan 180 dakikalık kayıt boyunca L-NAME spike frekansında ve spike amplitüdünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ), (Şekil 12d).

#### **4.4.3. NO Antagonisti AG'nin Epileptiform Aktiviteye Etkisi**

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra AG 100 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Yüzde spike değişimleri incelendiğinde, AG (100 mg) kontrol grubuna göre spike aktivitesini 160. dakikada anlamlı ölçüde azalttı ( $p<0.05$ ), (Şekil 12f).

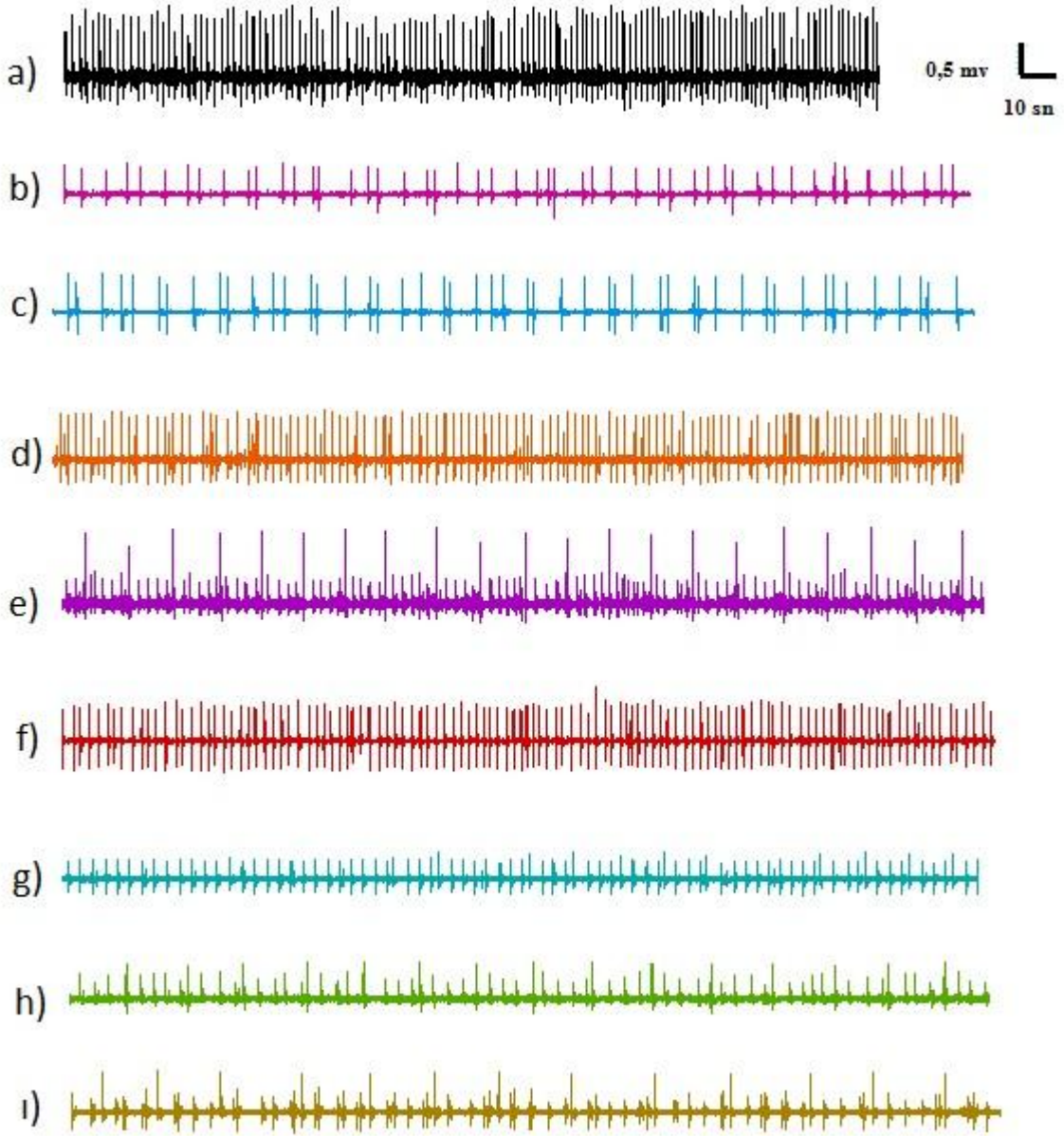
Spike frekansı değerleri (spike /dk, ort  $\pm$  SEM ); AG enjeksiyonundan sonraki 160. dakikada kontrol grubunda  $41.66 \pm 2.99$  iken; AG grubunda  $27.28 \pm 3.89$  olarak bulundu (Tablo 9). Eş zamanlı spike frekansı yüzde değişim değerleri kontrol grubunda;  $91.13 \pm 8.03$  iken; AG grubunda  $58.73 \pm 5.00$  idi (Tablo 8). Alınan 180 dakikalık kayıt boyunca spike amplitüdünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

#### **4.4.4. NO Antagonisti 7-NI'nın Epileptiform Aktiviteye Etkisi**

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra 7-NI 40 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Yüzde spike değişimleri incelendiğinde, 7-NI spike frekansını kontrol grubuna göre 50. dakikada anlamlı ölçüde azalttı ( $p<0,05$ ), (Şekil 12h).

Spike frekansı değerleri (spike /dk, ort  $\pm$  SEM ); 7-NI enjeksiyonundan sonraki 70 ve 110. dakikalarda kontrol grubunda sırasıyla  $46.73 \pm 2.66$ ,  $45.8 \pm 3.99$  iken; 7-NI grubunda sırasıyla  $29.48 \pm 3.44$ ,  $23.66 \pm 2.68$  olarak bulundu (Tablo 9). Eş zamanlı spike frekansı yüzde değişim değerleri kontrol grubunda; sırasıyla  $101.74 \pm 6.43$ ,  $98.66 \pm 6.92$  iken; 7-NI grubunda sırasıyla  $63.22 \pm 6.81$ ,  $51.00 \pm 5.71$  idi (Tablo 8). Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ). Alınan 180 dakikalık kayıt boyunca spike amplitüdünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

NO agonist /antagonistlerine ait ECoG görüntüleri şekil 12'de gösterilmektedir.



**Şekil 12:** a) Penisilin (500 IU) b) Penisilin+L-Arginin (1000 mg c) Penisilin+L-Arginin (1000 mg)+TQ (80 mg) d) Penisilin+L-NAME (60 mg) e) Penisilin+L-NAME (60 mg)+TQ (80 mg) f) Penisilin+AG (100 mg), g) Penisilin+AG (100 mg)+TQ (80 mg), h) Penisilin+7-NI (40 mg), ı) Penisilin+7-NI (40 mg)+TQ (80 mg) gruplarından elde edilen 90.-120. dakikalar arasında alınan 4 dk'lık ECoG kayıtlarından örnek görüntüler

**Tablo 8:** Kontrol, L-arginin (1000 mg/kg, i.p.), L-NAME (60 mg/kg, i.p.), AG (100 mg/kg, i.p.) ve 7-NI (40 mg/kg, i.p.) gruplarından alınan kayıtların spike frekanslarının kontrol grubuna göre yüzde değişimlerinin her 10 dakikadaki değerleri (Frekans yüzde değişim  $\pm$  SEM)

Zaman	Kontrol	L-Arginin	L-NAME	AG	7-NI
10. dk	101,40 $\pm$ 5,75	92,73 $\pm$ 5,97	102,31 $\pm$ 4,94	97,27 $\pm$ 4,55	93,60 $\pm$ 1,34
20. dk	102,84 $\pm$ 5,041	85,91 $\pm$ 7,76	107,11 $\pm$ 7,56	92,63 $\pm$ 3,72	94,67 $\pm$ 3,18
30. dk	95,48 $\pm$ 3,70	87,36 $\pm$ 11,62	114,31 $\pm$ 6,02	94,96 $\pm$ 5,44	91,21 $\pm$ 6,21
40. dk	96,61 $\pm$ 5,25	79,23 $\pm$ 10,92	110,85 $\pm$ 6,92	91,02 $\pm$ 6,18	84,56 $\pm$ 5,99
50. dk	98,85 $\pm$ 7,80	75,28 $\pm$ 9,27	109,12 $\pm$ 8,47	86,95 $\pm$ 6,28	72,49 $\pm$ 4,57*
60. dk	98,46 $\pm$ 6,16	67,012 $\pm$ 11,32	113,93 $\pm$ 9,09	89,00 $\pm$ 7,87	70,76 $\pm$ 6,67*
70. dk	101,74 $\pm$ 6,43	56,86 $\pm$ 10,34**	107,27 $\pm$ 8,32	88,93 $\pm$ 6,96	63,22 $\pm$ 6,81**
80. dk	96,91 $\pm$ 6,24	57,57 $\pm$ 10,48**	106,23 $\pm$ 6,95	87,24 $\pm$ 5,12	63,02 $\pm$ 10,12*
90. dk	97,15 $\pm$ 4,61	53,36 $\pm$ 10,72**	103,08 $\pm$ 8,58	82,71 $\pm$ 4,61	62,94 $\pm$ 10,95**
100. dk	97,04 $\pm$ 6,67	57,22 $\pm$ 8,64**	100,11 $\pm$ 6,98	81,53 $\pm$ 6,76	56,97 $\pm$ 8,63**
110. dk	98,66 $\pm$ 6,92	51,24 $\pm$ 8,86**	102,43 $\pm$ 5,25	77,64 $\pm$ 7,24	51,00 $\pm$ 5,71***
120. dk	100,61 $\pm$ 4,92	47,10 $\pm$ 10,63***	100,95 $\pm$ 4,99	76,81 $\pm$ 7,76	51,91 $\pm$ 7,94***
130. dk	95,45 $\pm$ 7,22	46,79 $\pm$ 10,84**	102,09 $\pm$ 6,76	71,31 $\pm$ 6,07	49,91 $\pm$ 6,63***
140. dk	90,11 $\pm$ 6,51	44,42 $\pm$ 8,42**	95,98 $\pm$ 7,44	68,84 $\pm$ 6,44	52,11 $\pm$ 9,31***
150. dk	88,70 $\pm$ 6,86	45,55 $\pm$ 8,99**	100,03 $\pm$ 7,25	67,63 $\pm$ 5,85	47,60 $\pm$ 7,93***
160. dk	91,13 $\pm$ 8,03	41,89 $\pm$ 7,54***	94,13 $\pm$ 8,94	58,73 $\pm$ 5,00*	46,97 $\pm$ 8,80***
170. dk	88,33 $\pm$ 7,39	41,88 $\pm$ 7,84**	94,89 $\pm$ 9,55	56,64 $\pm$ 6,57*	47,62 $\pm$ 9,50***
180. dk	90,20 $\pm$ 7,13	40,48 $\pm$ 9,04**	92,11 $\pm$ 6,98	56,92 $\pm$ 6,76**	47,90 $\pm$ 9,48***

\*=p<0.05, \*\*= p<0.01, \*\*\* = p<0.001



**Tablo 9:** Kontrol, L-arginin (1000 mg/kg, i.p.), L-NAME (60 mg/kg, i.p.), AG ( 100 mg/kg, i.p.) ve 7-NI (40 mg/kg, i.p.) gruplarından alınan kayıtların spike frekanslarının kontrol grubuna göre her 10 dakikadaki değerleri (Ortalama spike/dk  $\pm$  SEM)

Zaman	Kontrol	L-Arginin	L-NAME	AG	7-NI
10. dk	47,26 $\pm$ 4,30	44,05 $\pm$ 2,88	43,18 $\pm$ 4,14	43,73 $\pm$ 3,04	43,78 $\pm$ 3,24
20. dk	48,06 $\pm$ 4,38	41,58 $\pm$ 4,75	45,08 $\pm$ 4,53	42,13 $\pm$ 3,90	44,36 $\pm$ 3,78
30. dk	44,43 $\pm$ 3,31	40,58 $\pm$ 4,49	47,76 $\pm$ 3,83	42,7 $\pm$ 3,24	42,45 $\pm$ 3,63
40. dk	44,25 $\pm$ 1,32	36,25 $\pm$ 3,19	46,28 $\pm$ 4,16	41,05 $\pm$ 3,51	39,65 $\pm$ 3,99
50. dk	45,23 $\pm$ 2,53	34,63 $\pm$ 2,44	46,58 $\pm$ 6,16	39,3 $\pm$ 3,89	34,15 $\pm$ 3,67
60. dk	45,16 $\pm$ 2,18	30,48 $\pm$ 4,01	48,38 $\pm$ 6,13	40,5 $\pm$ 4,66	32,83 $\pm$ 3,27
70. dk	46,73 $\pm$ 2,66	26,35 $\pm$ 4,46	45,38 $\pm$ 5,53	40,58 $\pm$ 4,49	29,48 $\pm$ 3,44
80. dk	45,56 $\pm$ 5,08	26,35 $\pm$ 4,34	45,15 $\pm$ 5,38	39,5 $\pm$ 3,51	29,38 $\pm$ 4,64
90. dk	45,48 $\pm$ 3,92	24,4 $\pm$ 4,76	43,98 $\pm$ 5,90	37,55 $\pm$ 3,39	29,18 $\pm$ 4,86
100. dk	45,35 $\pm$ 4,18	25,03 $\pm$ 3,54	42 $\pm$ 4,41	37,65 $\pm$ 5,14	26,5 $\pm$ 3,88
110. dk	45,8 $\pm$ 3,99	23,65 $\pm$ 3,72	43,13 $\pm$ 4,14	36,36 $\pm$ 5,70	23,66 $\pm$ 2,68
120. dk	46,46 $\pm$ 2,67	21,45 $\pm$ 4,75	41,91 $\pm$ 2,69	37,6 $\pm$ 5,55	24 $\pm$ 3,45
130. dk	43,84 $\pm$ 2,98	21,28 $\pm$ 4,77	42,3 $\pm$ 3,04	33,1 $\pm$ 4,95	23,3 $\pm$ 3,20
140. dk	41,08 $\pm$ 1,54	20,2 $\pm$ 3,34	39,86 $\pm$ 3,25	32,08 $\pm$ 4,93	24,28 $\pm$ 4,16
150. dk	40,61 $\pm$ 2,67	20,96 $\pm$ 3,95	42,21 $\pm$ 4,38	31,38 $\pm$ 4,46	22,2 $\pm$ 3,61
160. dk	41,66 $\pm$ 2,99	19,18 $\pm$ 2,92	39,28 $\pm$ 4,45	27,28 $\pm$ 3,89	21,65 $\pm$ 3,74
170. dk	40,53 $\pm$ 2,99	19 $\pm$ 2,65	39,33 $\pm$ 4,29	26,38 $\pm$ 4,14	22,05 $\pm$ 4,13
180. dk	41,21 $\pm$ 2,38	17,75 $\pm$ 2,61	37,85 $\pm$ 2,41	25,83 $\pm$ 3,35	21,95 $\pm$ 3,88

**Tablo 10:** Kontrol, L-arginin (1000 mg/kg, i.p.), L-NAME (60 mg/kg, i.p.), AG ( 100 mg/kg, i.p.) ve 7-NI (40 mg/kg, i.p.) gruplarından alınan kayıtların spike amplitüdlerinin kontrol grubuna göre yüzdelерinin her 10 dakikadaki değeri ( Amplitüd yüzde değeri  $\pm$  SEM)

Zaman	Kontrol	L-Arginin	L-NAME	AG	7-NI
10. dk	99,89 $\pm$ 2,10	97,52 $\pm$ 2,76	99,69 $\pm$ 5,38	103,64 $\pm$ 6,68	91,91 $\pm$ 1,57
20. dk	98,43 $\pm$ 2,02	93,53 $\pm$ 6,02	95,52 $\pm$ 3,32	102,02 $\pm$ 8,91	90,85 $\pm$ 7,46
30. dk	94,64 $\pm$ 2,83	92,24 $\pm$ 9,96	87,09 $\pm$ 2,43	102,90 $\pm$ 2,52	88,10 $\pm$ 6,94
40. dk	95,38 $\pm$ 4,58	94,10 $\pm$ 10,32	80,74 $\pm$ 1,29	102,86 $\pm$ 2,26	91,72 $\pm$ 4,24
50. dk	91,71 $\pm$ 2,34	86,32 $\pm$ 7,91	80,40 $\pm$ 4,95	102,49 $\pm$ 1,88	86,13 $\pm$ 1,12
60. dk	88,02 $\pm$ 1,68	83,08 $\pm$ 8,07	85,85 $\pm$ 4,23	100,53 $\pm$ 6,05	82,25 $\pm$ 3,74
70. dk	83,53 $\pm$ 2,47	82,20 $\pm$ 9,76	80,57 $\pm$ 3,17	98,96 $\pm$ 5,98	80,72 $\pm$ 2,52
80. dk	85,17 $\pm$ 1,91	77,84 $\pm$ 8,74	79,25 $\pm$ 9,41	93,20 $\pm$ 7,18	85,44 $\pm$ 3,67
90. dk	86,11 $\pm$ 2,03	80,10 $\pm$ 10,20	76,13 $\pm$ 9,91	90,03 $\pm$ 6,77	84,98 $\pm$ 4,01
100. dk	89,87 $\pm$ 2,35	83,85 $\pm$ 10,40	73,3 $\pm$ 10,2	90,40 $\pm$ 8,12	86,13 $\pm$ 3,60
110. dk	92,07 $\pm$ 2,82	76,33 $\pm$ 8,41	74,45 $\pm$ 10,5	94,49 $\pm$ 6,65	85,58 $\pm$ 0,98
120. dk	89,80 $\pm$ 4,91	74,70 $\pm$ 9,63	68,17 $\pm$ 9,80	94,98 $\pm$ 7,44	79,74 $\pm$ 2,46
130. dk	89,06 $\pm$ 4,69	74,05 $\pm$ 10,42	75,04 $\pm$ 9,98	98,95 $\pm$ 7,40	74,86 $\pm$ 4,04
140. dk	87,51 $\pm$ 4,43	68,94 $\pm$ 10,08	74,23 $\pm$ 10,5	98,08 $\pm$ 7,44	73,69 $\pm$ 5,78
150. dk	87,99 $\pm$ 3,47	69,61 $\pm$ 11,42	78,50 $\pm$ 8,92	94,06 $\pm$ 7,08	79,82 $\pm$ 6,59
160. dk	89,58 $\pm$ 3,74	68,88 $\pm$ 11,55	76,36 $\pm$ 7,75	90,13 $\pm$ 6,65	80,31 $\pm$ 7,01
170. dk	86,13 $\pm$ 2,06	67,02 $\pm$ 11,25	78,72 $\pm$ 8,73	86,86 $\pm$ 7,83	80,70 $\pm$ 7,04
180. dk	86,92 $\pm$ 1,94	65,33 $\pm$ 11,50	80,67 $\pm$ 9,17	85,96 $\pm$ 8,36	79,82 $\pm$ 6,45

#### **4.5. TQ ve NO Agonist/Antagonistlerinin Etkileşiminin Epileptiform Aktiviteye Etkisi**

##### **4.5.1. TQ + L-Arginin Grubunun Epileptiform Aktiviteye Etkisi**

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra L-Arginin 1000 mg/kg dozda, L-Argininden 15 dk sonra TQ 80 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Yüzde değişim incelendiğinde, TQ+L-Arginin spike frekansını kontrol grubuna göre 50. dk'dan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttı ( $p<0.01$ ), (Şekil 12c).

Spike frekansı değerleri (spike /dk, ort  $\pm$ SEM ); TQ enjeksiyonundan sonraki 50. ve 90. dakikalarda kontrol grubunda sırasıyla  $45.23 \pm 2.53$ ,  $45.48 \pm 3.92$  iken; TQ+L-Arginin grubunda sırasıyla  $30.05 \pm 1.38$ ,  $18.86 \pm 3.04$  olarak bulundu (Tablo 12). Eş zamanlı spike frekansı yüzde değişim değerleri kontrol grubunda sırasıyla  $98.85 \pm 7.80$ ,  $97.15 \pm 4.61$  iken; TQ+L-Arginin grubunda sırasıyla  $66.80 \pm 5.57$ ,  $42.93 \pm 8.12$  idi (Tablo 11). Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ). Alınan 180 dakikalık kayıt boyunca kontrol grubuna göre spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

##### **4.5.2. TQ + L-NAME Grubunun Epileptiform Aktiviteye Etkisi**

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra L-NAME 60 mg/kg dozda, L-NAME'den 15 dk sonra TQ 80 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Yüzde değişim incelendiğinde, TQ+L-NAME spike frekansını kontrol grubuna göre 90. dk'dan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttı ( $p<0.05$ ), (Şekil 12e).

Spike frekansı değerleri (spike /dk, ort  $\pm$ SEM ); TQ enjeksiyonundan sonraki 90. dk'da kontrol grubunda  $45.48 \pm 3.92$  iken; TQ+L-NAME grubunda  $31.4 \pm 3.49$  olarak bulundu (Tablo 12). Eş zamanlı spike frekansı yüzde değişim değeri kontrol grubunda  $97.15 \pm 4.61$  iken; TQ+L-NAME grubunda  $71.51 \pm 6.20$  idi (Tablo 11). Alınan 180 dakikalık kayıt boyunca kontrol grubuna göre spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

##### **4.5.3. TQ + AG Grubunun Epileptiform Aktiviteye Etkisi**

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra AG 100 mg/kg dozda, AG'den 15 dk sonra TQ 80 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Yüzde değişim incelendiğinde, TQ+AG spike frekansını kontrol grubuna göre 80. dk'dan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

azalttı ( $p<0.05$ ), (Şekil 12g).

Spike frekansı değerleri (spike /dk, ort  $\pm$ SEM ); TQ enjeksiyonundan sonraki 80. ve 90. dakikalarda kontrol grubunda sırasıyla  $45.56 \pm 5.08$ ,  $45.48 \pm 3.92$  iken; TQ+AG grubunda sırasıyla  $36.58 \pm 7.38$ ,  $33.25 \pm 6.96$  olarak bulundu (Tablo 12). Eş zamanlı spike frekansı yüzde değişim değerleri kontrol grubunda sırasıyla  $96.91 \pm 6.24$ ,  $97.15 \pm 4.61$  iken; TQ+AG grubunda sırasıyla  $71.95 \pm 5.62$ ,  $65.31 \pm 7.05$  idi (Tablo 11). Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). Alınan 180 dakikalık kayıt boyunca kontrol grubuna göre spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

#### **4.5.4. TQ + 7-NI Grubunun Epileptiform Aktiviteye Etkisi**

Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra 7-NI 40 mg/kg dozda, 7-NI'dan 15 dk sonra TQ 80 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Yüzde değişim incelendiğinde, TQ+7-NI spike frekansını kontrol grubuna göre 40. dk'dan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttı ( $p<0.05$ ), (Şekil 12i).

Spike frekansı değerleri (spike /dk, ort  $\pm$ SEM ); TQ enjeksiyonundan sonraki 40, 60 ve 70. dakikalarda kontrol grubunda sırasıyla  $44.25 \pm 1.32$ ,  $45.16 \pm 2.18$  ve  $46.73 \pm 2.66$  iken; TQ+7-NI grubunda sırasıyla  $30.88 \pm 5.36$ ,  $25.43 \pm 3.44$  ve  $22.25 \pm 3.15$  olarak bulundu (Tablo 12). Eş zamanlı spike frekansı yüzde değişim değerleri kontrol grubunda sırasıyla  $96.61 \pm 5.25$ ,  $98.46 \pm 6.16$ ,  $101.74 \pm 6.43$  iken; TQ+7-NI grubunda sırasıyla  $72.04 \pm 8.00$ ,  $60.54 \pm 4.31$ ,  $54.40 \pm 7.17$  idi (Tablo 11). Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ). Alınan 180 dakikalık kayıt boyunca kontrol grubuna göre spike amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11:** Kontrol, TO (80 mg/kg), L-arginin (1000 mg/kg, i.p.)+TQ, L-NAME (60 mg/kg,i.p.)+TQ, AG (100 mg/kg/i.p.)+TQ ve 7-NI (40 mg/kg,i.p.)+TQ gruplarından alınan kayıtların spike frekanslarının kontrol grubuna göre yüzdelerinin her 10 dakikadaki değerleri (Frekans yüzde değişim  $\pm$  SEM)

Zaman	Kontrol	TQ(80mg/kg)	L-Arginin(1000 mg/kg)+TQ (80 mg/kg)	L-NAME (60 mg/kg) +TQ (80 mg/kg)	AG(100mg/kg) + TQ (80 mg/kg)	7-NI (40mg/kg) +TQ (80mg/kg)
10. dk	101,40 $\pm$ 5,75	82,66 $\pm$ 3,63	89,21 $\pm$ 3,94	97,94 $\pm$ 3,26	99,85 $\pm$ 4,38	92,40 $\pm$ 7,30
20. dk	102,84 $\pm$ 5,04	76,43 $\pm$ 6,16	81,38 $\pm$ 8,08	96,50 $\pm$ 9,06	96,33 $\pm$ 5,10	86,97 $\pm$ 6,21
30. dk	95,48 $\pm$ 3,70	79,07 $\pm$ 4,35	73,93 $\pm$ 5,79	98,32 $\pm$ 9,30	86,48 $\pm$ 5,07	79,86 $\pm$ 6,07
40. dk	96,61 $\pm$ 5,25	68,73 $\pm$ 4,47**	72,86 $\pm$ 3,84	97,02 $\pm$ 7,07	82,68 $\pm$ 8,11	72,04 $\pm$ 8,00*
50. dk	98,85 $\pm$ 7,80	59,92 $\pm$ 6,71***	66,80 $\pm$ 5,57**	92,54 $\pm$ 7,70	76,15 $\pm$ 7,18	67,69 $\pm$ 6,02*
60. dk	98,46 $\pm$ 6,16	53,92 $\pm$ 6,69***	57,59 $\pm$ 9,12*	88,14 $\pm$ 7,42	77,51 $\pm$ 8,02	60,54 $\pm$ 4,31**
70. dk	101,74 $\pm$ 6,43	53,60 $\pm$ 6,63***	54,99 $\pm$ 9,08**	86,67 $\pm$ 6,20	74,95 $\pm$ 7,12	54,40 $\pm$ 7,17***
80. dk	96,91 $\pm$ 6,24	48,27 $\pm$ 4,46***	48,04 $\pm$ 8,88**	79,19 $\pm$ 7,37	71,95 $\pm$ 5,62*	51,22 $\pm$ 5,90***
90. dk	97,15 $\pm$ 4,61	46,95 $\pm$ 4,82***	42,93 $\pm$ 8,12***	71,51 $\pm$ 6,20*	65,31 $\pm$ 7,05**	50,55 $\pm$ 4,83***
100. dk	97,04 $\pm$ 6,67	46,33 $\pm$ 5,95***	42,56 $\pm$ 9,06***	68,18 $\pm$ 4,81*	65,99 $\pm$ 6,41*	48,02 $\pm$ 4,24***
110. dk	98,66 $\pm$ 6,92	45,02 $\pm$ 6,32***	39,33 $\pm$ 9,84***	67,25 $\pm$ 6,35*	64,73 $\pm$ 5,14**	40,40 $\pm$ 4,62***
120. dk	100,61 $\pm$ 4,92	41,09 $\pm$ 5,48***	36,62 $\pm$ 8,75***	66,16 $\pm$ 6,30**	60,73 $\pm$ 6,56**	37,58 $\pm$ 6,02***
130. dk	95,45 $\pm$ 7,22	43,37 $\pm$ 4,52***	31,35 $\pm$ 7,28***	65,73 $\pm$ 7,85*	60,25 $\pm$ 7,01**	40,62 $\pm$ 6,13***
140. dk	90,11 $\pm$ 6,51	35,28 $\pm$ 5,38***	30,11 $\pm$ 7,17***	61,72 $\pm$ 8,42*	58,18 $\pm$ 9,80*	34,81 $\pm$ 7,20***
150. dk	88,70 $\pm$ 6,86	33,62 $\pm$ 4,36***	29,42 $\pm$ 7,44***	60,13 $\pm$ 7,65*	56,05 $\pm$ 10,46*	31,53 $\pm$ 6,90***
160. dk	91,13 $\pm$ 8,03	26,37 $\pm$ 4,80***	29,99 $\pm$ 8,48***	58,21 $\pm$ 4,47*	50,14 $\pm$ 11,70**	31,03 $\pm$ 7,63***
170. dk	88,33 $\pm$ 7,39	22,07 $\pm$ 4,75***	25,13 $\pm$ 6,80***	55,84 $\pm$ 6,32*	42,56 $\pm$ 8,11***	27,49 $\pm$ 5,91***
180. dk	90,20 $\pm$ 7,13	17,91 $\pm$ 4,83***	23,19 $\pm$ 6,92***	52,55 $\pm$ 6,90**	40,22 $\pm$ 6,15***	23,58 $\pm$ 5,30***

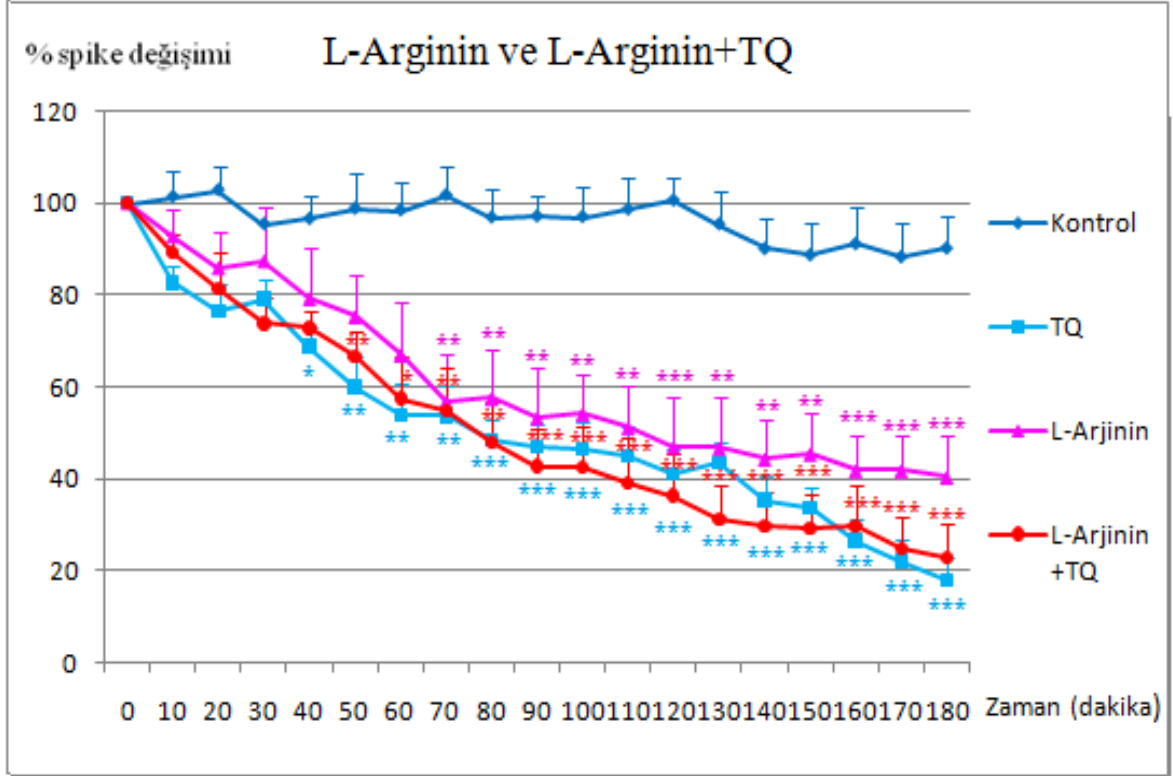
\*=p<0.05, \*\*= p<0.01, \*\*\* = p<0.001

**Tablo 12:** Kontrol, TO (80 mg/kg), L-arginin (1000 mg/kg, i.p.)+TQ, L-NAME (60 mg/kg,i.p.)+TQ, AG (100 mg/kg/i.p.)+TQ ve 7-NI (40 mg/kg,i.p.)+TQ gruplarından alınan kayıtların spike frekanslarının kontrol grubuna her 10 dakikadaki değerleri (Ortalama spike /dk  $\pm$  SEM)

Zaman	Kontrol	TQ (80 mg/kg)	L-Arginin (1000 mg/kg) +TQ (80 mg/kg)	L-NAME (60mg/kg)+ TQ (80 mg/kg)	AG (100 mg/kg)+TQ (80 mg/kg)	7-NI (40 mg/kg)+TQ (80 mg/kg)
10. dk	47,26 $\pm$ 4.30	38,65 $\pm$ 5.76	40,81 $\pm$ 2,28	43,61 $\pm$ 4,45	52,15 $\pm$ 9,71	36,93 $\pm$ 3,02
20. dk	48,06 $\pm$ 4.38	36,08 $\pm$ 6.20	37,2 $\pm$ 4,07	43,68 $\pm$ 6,70	48,86 $\pm$ 8,20	35,21 $\pm$ 3,99
30. dk	44,43 $\pm$ 3.31	36,74 $\pm$ 5.33	33,85 $\pm$ 3,25	44,41 $\pm$ 6,73	43 $\pm$ 6,48	33,8 $\pm$ 5,45
40. dk	44,25 $\pm$ 1.32	30,82 $\pm$ 3.07	35,15 $\pm$ 1,57	43,41 $\pm$ 5,63	40,48 $\pm$ 6,12	30,88 $\pm$ 5,36
50. dk	45,23 $\pm$ 2.53	26,9 $\pm$ 4.06	30,05 $\pm$ 1,38	41,66 $\pm$ 6,20	38,35 $\pm$ 6,48	29,03 $\pm$ 4,78
60. dk	45,16 $\pm$ 2.18	24,35 $\pm$ 4.43	25,33 $\pm$ 2,88	39,63 $\pm$ 5,77	37,86 $\pm$ 5,58	25,43 $\pm$ 3,44
70. dk	46,73 $\pm$ 2.66	24,7 $\pm$ 4.94	24,23 $\pm$ 3,15	38,8 $\pm$ 5,03	36,63 $\pm$ 5,49	22,25 $\pm$ 3,15
80. dk	45,56 $\pm$ 5.08	21,92 $\pm$ 3.23	21,15 $\pm$ 3,39	35,46 $\pm$ 5,29	36,58 $\pm$ 7,38	20,76 $\pm$ 2,53
90. dk	45,48 $\pm$ 3.92	20,8 $\pm$ 2.24	18,86 $\pm$ 3,04	31,4 $\pm$ 3,49	33,25 $\pm$ 6,96	22,56 $\pm$ 2,55
100. dk	45,35 $\pm$ 4.18	20,04 $\pm$ 1.78	18,78 $\pm$ 3,70	29,61 $\pm$ 2,13	34,41 $\pm$ 7,30	20,06 $\pm$ 3,09
110. dk	45,8 $\pm$ 3.99	19,14 $\pm$ 1.49	17,08 $\pm$ 3,98	29,46 $\pm$ 3,46	33,8 $\pm$ 6,46	17,06 $\pm$ 2,91
120. dk	46,46 $\pm$ 2.67	17,52 $\pm$ 1.24	15,71 $\pm$ 3,11	28,9 $\pm$ 3,19	30,91 $\pm$ 5,79	15,93 $\pm$ 2,86
130. dk	43,84 $\pm$ 2.98	18,58 $\pm$ 0.74	13,76 $\pm$ 2,95	28,76 $\pm$ 3,80	30,06 $\pm$ 5,99	16,75 $\pm$ 2,78
140. dk	41,08 $\pm$ 1.54	14,75 $\pm$ 1.11	13,3 $\pm$ 3,00	26,68 $\pm$ 3,04	28,91 $\pm$ 6,79	14,86 $\pm$ 3,06
150. dk	40,61 $\pm$ 2.67	14,25 $\pm$ 0.95	13,13 $\pm$ 3,34	25,83 $\pm$ 2,46	27,53 $\pm$ 6,56	13,66 $\pm$ 3,18
160. dk	41,66 $\pm$ 2.99	11,25 $\pm$ 1.51	13,28 $\pm$ 3,71	25,26 $\pm$ 1,65	24,25 $\pm$ 6,31	13,43 $\pm$ 3,38
170. dk	40,53 $\pm$ 2.99	9,74 $\pm$ 1.87	11,33 $\pm$ 3,19	24,28 $\pm$ 2,43	20,68 $\pm$ 5,09	12,15 $\pm$ 2,72
180. dk	41,21 $\pm$ 2.38	7,68 $\pm$ 1.77	10,61 $\pm$ 3,42	22,63 $\pm$ 2,49	19,4 $\pm$ 4,03	10,53 $\pm$ 2,54

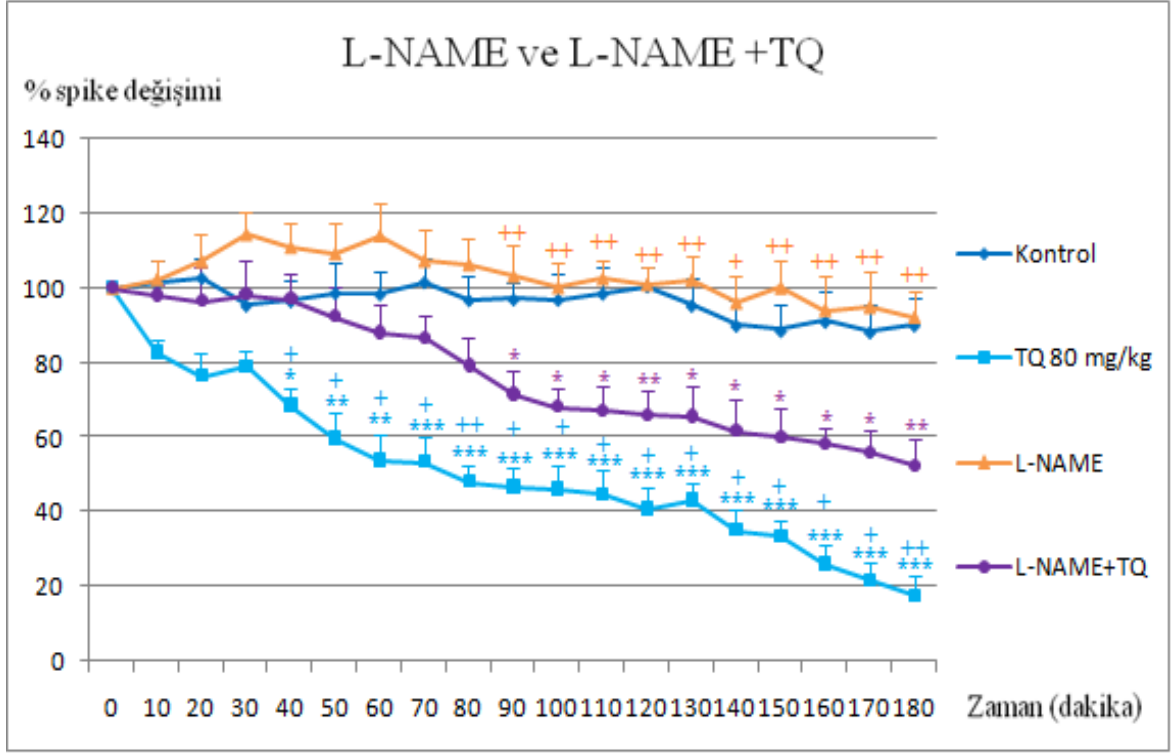
**Tablo 13:** Kontrol, TO (80 mg/kg), L-arginin (1000 mg/kg, i.p.)+TQ, L-NAME (60 mg/kg,i.p.)+TQ, AG (100 mg/kg/i.p.)+TQ ve 7-NI (40 mg/kg,i.p.)+TQ gruplarından alınan kayıtların spike amplitüdlerinin kontrol grubuna göre yüzdelerinin her 10 dakikadaki değerleri ( Amplitüd yüzde değişim  $\pm$  SEM)

Zaman	Kontrol	TQ (80 mg/kg)	TQ (80 mg/kg) + L-Arginin (1000 mg/kg)	TQ (80 mg/kg) + L-NAME (60 mg/kg)	TQ (80 mg/kg) + AG (100 mg/kg)	TQ (80 mg/kg) + 7-NI (40 mg/kg)
10. dk	99,89 $\pm$ 2,10	94,36 $\pm$ 1,86	103,76 $\pm$ 2,08	94,19 $\pm$ 4,75	97,52 $\pm$ 1,24	92,30 $\pm$ 4,92
20. dk	98,43 $\pm$ 2,02	91,93 $\pm$ 2,75	102,02 $\pm$ 6,27	93,50 $\pm$ 1,54	89,57 $\pm$ 2,23	95,50 $\pm$ 5,81
30. dk	94,64 $\pm$ 2,83	91,05 $\pm$ 2,58	93,73 $\pm$ 7,80	97,06 $\pm$ 8,00	89,48 $\pm$ 4,91	92,73 $\pm$ 6,31
40. dk	95,38 $\pm$ 4,58	89,77 $\pm$ 2,08	98,83 $\pm$ 3,65	104,57 $\pm$ 5,75	77,62 $\pm$ 5,99	83,64 $\pm$ 5,78
50. dk	91,71 $\pm$ 2,34	88,70 $\pm$ 3,70	97,38 $\pm$ 3,50	98,92 $\pm$ 5,82	77,45 $\pm$ 4,49	77,07 $\pm$ 4,26
60. dk	88,02 $\pm$ 1,68	93,34 $\pm$ 2,82	96,69 $\pm$ 2,59	98,86 $\pm$ 4,67	76,33 $\pm$ 4,95	73,85 $\pm$ 4,22
70. dk	83,53 $\pm$ 2,47	91,32 $\pm$ 3,15	95,31 $\pm$ 2,21	99,65 $\pm$ 4,39	79,72 $\pm$ 4,70	79,75 $\pm$ 5,22
80. dk	85,17 $\pm$ 1,91	89,99 $\pm$ 3,59	92,92 $\pm$ 2,66	94,62 $\pm$ 5,09	76,80 $\pm$ 5,05	70,20 $\pm$ 5,43
90. dk	86,11 $\pm$ 2,03	90,93 $\pm$ 3,81	96,25 $\pm$ 3,19	94,60 $\pm$ 5,58	77,17 $\pm$ 5,92	69,68 $\pm$ 7,47
100. dk	89,87 $\pm$ 2,35	90,61 $\pm$ 3,25	94,97 $\pm$ 4,71	88,04 $\pm$ 6,42	72,07 $\pm$ 6,20	71,03 $\pm$ 7,29
110. dk	92,07 $\pm$ 2,82	85,58 $\pm$ 4,52	91,50 $\pm$ 6,51	88,16 $\pm$ 3,19	67,48 $\pm$ 6,46	70,86 $\pm$ 6,99
120. dk	89,80 $\pm$ 4,91	82,10 $\pm$ 3,87	87,75 $\pm$ 8,07	87,30 $\pm$ 1,57	67,42 $\pm$ 6,73	69,03 $\pm$ 7,45
130. dk	89,06 $\pm$ 4,69	83,14 $\pm$ 3,78	84,89 $\pm$ 7,36	85,13 $\pm$ 2,68	68,26 $\pm$ 6,45	63,52 $\pm$ 6,93
140. dk	87,51 $\pm$ 4,43	86,92 $\pm$ 4,91	83,79 $\pm$ 7,49	81,43 $\pm$ 5,70	67,02 $\pm$ 6,25	62,73 $\pm$ 6,46
150. dk	87,99 $\pm$ 3,47	82,82 $\pm$ 4,62	76,45 $\pm$ 8,28	83,49 $\pm$ 6,67	67,34 $\pm$ 5,42	61,79 $\pm$ 7,89
160. dk	89,58 $\pm$ 3,74	85,55 $\pm$ 4,88	77,41 $\pm$ 7,92	79,37 $\pm$ 4,72	68,57 $\pm$ 5,92	61,65 $\pm$ 9,41
170. dk	86,13 $\pm$ 2,06	82,17 $\pm$ 3,68	74,14 $\pm$ 8,39	79,30 $\pm$ 4,85	69,59 $\pm$ 5,05	59,12 $\pm$ 7,44
180. dk	86,92 $\pm$ 1,94	83,42 $\pm$ 3,71	73,11 $\pm$ 7,80	79,30 $\pm$ 4,85	66,07 $\pm$ 5,7	58,38 $\pm$ 6,65

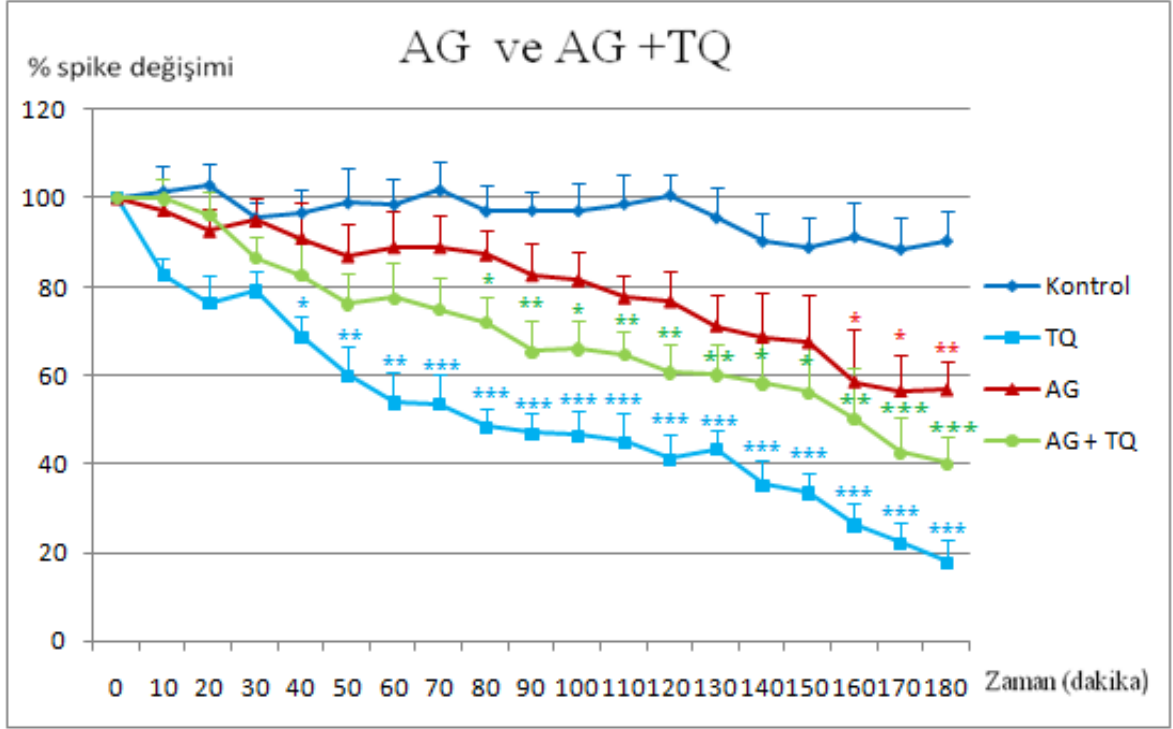


**şekil 13:** Penisilin (500 IU), TQ (80 mg), L-arginin (1000 mg), L-arginin+TQ gruplarının spike frekans değerlerinin yüzde değişimleri (spike yüzde değişimi  $\pm$  SEM). TQ (80 mg) grubu 40. dk'dan itibaren, L-arginin (1000 mg) grubu 70. dk'dan itibaren, L-arginin+TQ grubu 50. dk'dan itibaren penisilin (kontrol) grubuna göre frekans yüzdesini anlamlı oranda azalttı (\*= $p < 0.05$ , \*\*= $p < 0.01$ , \*\*\*= $p < 0.001$ ). TQ ve L-arginin gruplarında, L-arginin+TQ grubuna kıyasla bir anlamlılık yoktu ( $p > 0,05$ )

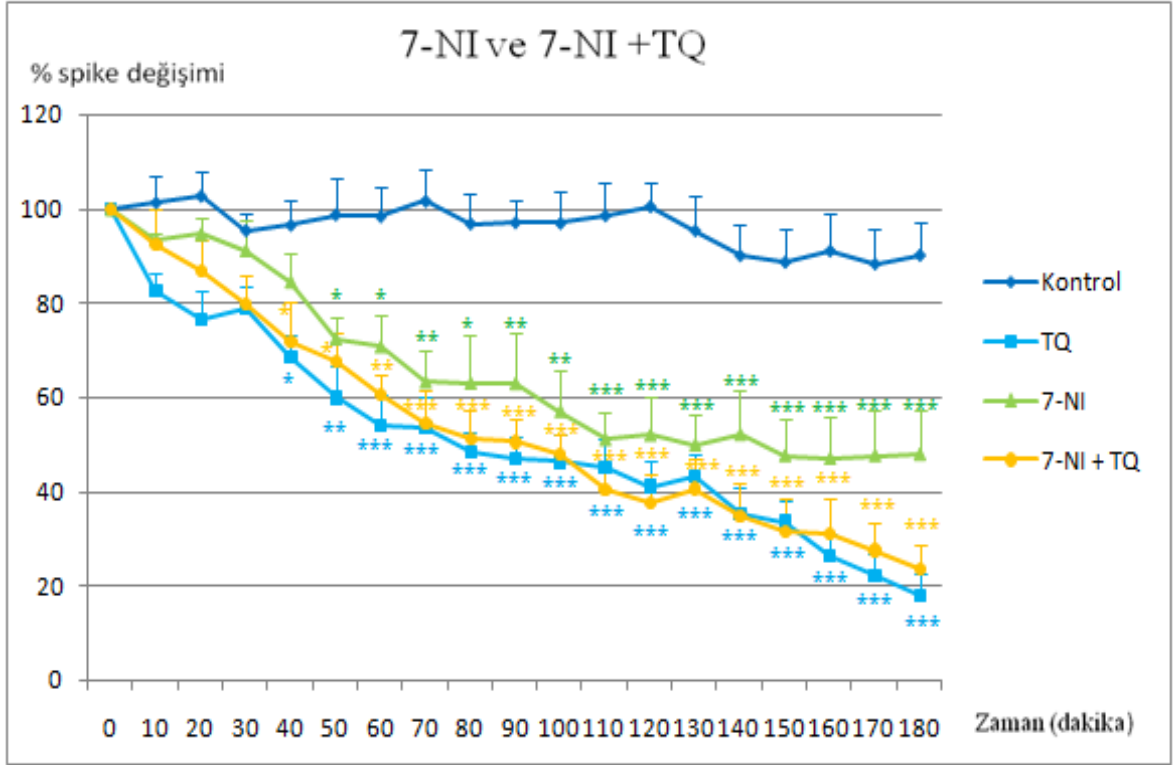




**şekil 14:** Penisilin (500 IU), TQ (80 mg), L-NAME (60 mg), L-NAME+TQ gruplarının spike frekans değerlerinin yüzde değişimleri (spike yüzde değişimi  $\pm$  SEM). TQ (80 mg) grubu 40. dk'dan itibaren, L-NAME+TQ grubu 90. dk'dan itibaren, penisilin (kontrol) grubuna göre frekans yüzdesini anlamlı oranda azalttı (\*= $p < 0.05$ , \*\*= $p < 0.01$ , \*\*\*= $p < 0.001$ ). L-NAME grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmadı ( $p > 0,05$ ). TQ grubu, L-NAME+TQ grubuna göre 40. dk'dan itibaren, L-NAME+TQ grubu ise L-NAME grubuna göre 90. dk'dan itibaren epileptiform aktiviteyi anlamlı şekildedey azalttı (+= $p < 0,05$ , ++= $p < 0,01$ )



**şekil 15:** Penisilin (500 IU), TQ (80 mg), AG (100 mg), AG+TQ gruplarının spike frekans değerlerinin yüzde değişimleri (spike yüzde değişimi  $\pm$  SEM). TQ grubu 40. dk'dan itibaren, AG grubu 160. dk'dan itibaren, AG+TQ grubu ise 80. dk' dan itibaren kontrol grubuna göre frekans yüzdesini anlamlı oranda azalttı (\*= $p < 0.05$ , \*\*= $p < 0.01$ , \*\*\*= $p < 0.001$ ). TQ ve AG gruplarında, TQ+AG grubuna kıyasla bir anlamlılık yoktu ( $p > 0,05$ )



**Şekil 16:** Penisilin (500 IU), TQ (80 mg), 7-NI (40 mg), 7-NI+TQ gruplarının spike frekans değerlerinin yüzde değışimleri (spike yüzde değışimi  $\pm$  SEM). TQ ve 7-NI+TQ grupları 40. dk' itibaren, 7-NI grubu ise 50. dk' dan itibaren kontrol grubuna göre frekans yüzdesini anlamlı oranda azalttı (\*= $p < 0.05$ , \*\*= $p < 0.01$ , \*\*\*= $p < 0.001$ ). TQ ve 7-NI gruplarında, TQ+7-NI grubuna kıyasla bir anlamlılık yoktu ( $p > 0,05$ )

## 5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada TQ'nun penisilinle oluşturulan deneysel epilepsiye etkisinde NO'nun rolü incelendi. Deneysel hayvanlarında penisilin (500 IU, i.k.) ile epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra, TQ 10-20-40-80-160 mg/kg dozlarında i.p. olarak uygulandı. Epileptiform aktivite üzerine TQ'nun etkin dozunun 80 mg/kg olduğu tespit edildi. NO agonisti L-arginin 1000 mg/kg; NO antagonistleri L-NAME 60 mg/kg, AG 100 mg/kg, 7-NI 40 mg/kg dozlarında uygulanarak epileptiform aktiviteye etkileri ayrı ayrı incelendi. Daha sonra epileptiform aktivite üzerine TQ'nun etkin dozu ile NO agonist/antagonistlerinin birlikte kullanımının etkisi araştırıldı.

Sunulan çalışmada; deney hayvanlarına penisilin 500 IU, i.k. olarak uygulandı ve penisilin enjeksiyonundan sonra 2-4 dakika içinde epileptik spike'lar ve spike-dalga kompleksleri görülmeye başlandı. Epileptiform aktivite 30 dk içinde kararlı hale geldi ve 3 saat sürdü. Penisilin enjeksiyonundan epilepsi oluşumuna kadar geçen sürede deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Yine penisilin enjeksiyonundan sonraki 30 dk içinde deney grupları arasında kaydedilen epileptik aktivitenin spike frekansı veya amplitüdü açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Penisilinden sonra uygulanan ilk maddelerin enjeksiyonları 30. dakikada yapıldı. Daha sonra uygulanan maddeler ise ilk enjeksiyondan 15 dk sonra verildi. Sunulan çalışmada penisilin i.k. enjeksiyonuyla oluşturulan epileptiform aktivitenin özellikleri literatürden elde edilen bilgilerle uyumluydu.

Laboratuvarımızda yapılan diğer çalışmalarda da 500 IU i.k. penisilin enjeksiyonunu 2-4 dakika içerisinde bilateral spike'lar ve spike-dalga kompleksleri ile karakterize epileptiform aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir. Epileptiform aktivitenin 3-5 saat kadar devam ettiği, kararlı frekans ve amplitüd düzeyine ise 30 dk içinde ulaştığı belirtilmektedir (Ayyıldız ve ark., 2006; Ayyıldız ve ark., 2007; Bosnak ve ark., 2007).

Sunulan çalışmada penisilin (500 IU, i.k) enjeksiyonundan 30 dakika sonra TQ, 10, 20, 40, 80 ve 160 mg/kg dozlarında i.p. olarak uygulandı ve interiktal faz dönemindeki spike sayısı ölçüldü. TQ (80 mg/kg) 40. dakikadan itibaren, TQ (40 mg/kg) 60. dakikadan itibaren, TQ (20 mg/kg) ise 110. dakikadan itibaren kontrol grubuna göre yüzde spike frekansını istatistiksel açıdan anlamlı oranda azalttı ve bu azalma 180. dakika sonuna kadar devam etti. TQ (10 mg/kg ve 160 mg/kg) gruplarında ise kontrol grubuna göre 180. dakika sonuna kadar

istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu bulgular, daha önce yapılan doz çalışmasıyla örtüşmektedir. Ancak, sunulan çalışmada 40 mg/kg ve 80 mg/kg dozlarına ek olarak 20 mg/kg dozunun da epileptiform aktiviteyi azalttığı saptandı. TQ 80 mg/kg dozu, etkin doz kabul edilerek kombinasyon gruplarında kullanıldı.

Son zamanlarda NS'nin en büyük bileşenlerinden biri olan TQ bileşimine (Ali ve Blunden, 2003) farmakolojik açıdan büyük dikkat çekilmiştir. NS'nin, epilepsi çalışmaları için umut vaat eden bir antioksidan olabileceği düşünülmektedir (Burits, 2000). Bazı deneysel epilepsi modellerinde sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda TQ'nun antikonvulsan aktivite gösterdiği görülmüştür (Hosseinzadeh ve ark., 2004; 2005; Ilhan ve ark., 2005; Akhondian ve ark., 2007).

Hosseinzadeh ve ark. (2004) PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde i.p. enjekte edilen TQ'nun 40 ve 80 mg/kg dozlarında myoklonik nöbetlerin başlangıç süresini (latens) uzattığını ve epileptik nöbetleri azalttığını buldu, MES modelinde ise TQ'nun epileptik nöbetleri azaltmada başarısız olduğunu gösterdi. Sonuç olarak TQ'nun GABA inhibisyonunu kolaylaştırdığı sonucuna vardılar.

Ilhan ve ark. (2005), sıçanlarda PTZ ile tutuşmuş epilepsi modelinde, NSY'nin oksidatif hasarı önemli derecede azalttığını ve antiepileptik bir ilaç olan valproata göre epileptik nöbetleri baskılamada daha etkili olduğunu buldu. Bu çalışma, NSO'nun hem aşırı serbest radikal hem nöbet oluşumunu engelleyerek nöron koruyucu etkisinin ortaya çıktığı hipotezini desteklemektedir.

Hosseinzadeh ve ark. (2005), sıçanlarda diğer bir PTZ modelinde intraserebroventriküler uygulanan TQ'nun epileptik nöbetleri baskıladığını gösterdiler.

Guha ve ark. (2005), sıçanlarda penisilin (100 IU i.k.) ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde NS sulu özütünün latensi geciktirdiğini ve iktal faz dönem süresini ve nöbet sıklığını azalttığını buldu. Ayrıca, bu çalışmada serebral korteks, kaudat çekirdek ve orta beyinde serotoninin yükseldiğini, dopamin ve norepinefrin seviyelerinin ise azaldığını buldular. Araştırmacılar çörek otu sulu özütünün antikonvulsan etkilerini seçici olarak beyin farklı bölgelerinde monoamin seviyelerini değiştirerek gösterdiğini öne sürdüler. Çalışmada ayrıca iktal ve interiktal faz süreleri, şiddet skoru ve burst (ateşleme) fazındaki

spike frekansı ölçülmüştür. Epilepsi hastası çocuklarda yapılan diğer bir çalışmada, NS sulu özütünün (0,4ml/kg/8saat şurup), inatçı nöbetlerde nöbet sıklığını, kontrol grubuna göre önemli derecede azalttığı gösterildi (Akhondian ve ark., 2007).

Sunulan çalışmada nöbetlerin latensini incelemek amacıyla ayrı bir latens grubu oluşturuldu. Gruba penisilin (500 IU, i.k) enjeksiyonundan 50 dakika önce TQ 80 mg/kg (etkin doz) i.p. uygulandı ve nöbetlerin latensini istatistiksel açıdan anlamlı oranda uzattığı bulundu. Kontrol grubunda  $115.57 \pm 5.44$  (sn) iken, TQ (80 mg) grubunda  $134.14 \pm 5.15$  (sn) idi. Diğer latens çalışmalarındaki bulgular ise şöyledir: Hosseinzadeh ve ark. (2004) PTZ epilepsi modelinde latensini istatistiksel olarak anlamlı oranda arttırdığını gösterdi. Kontrol grubunda latensi  $44.4 \pm 2.1$  (sn), TQ (80 mg) uygulanan grupta  $341.1 \pm 69.1$  (sn) buldu. Guha ve ark. (2005) da sıçanlarda penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde NS sulu özütünün (250 mg/kg/14 gün) latensi geciktirdiğini buldu. Kontrol (penisilin) grubunda latens  $5.2 \pm 0.860$  (dk) bulunurken, NS+penisilin grubunda latens  $11.8 \pm 1.068$  (dk) bulunmuştur.

Çalışmamızla diğer çalışmalardaki latens bulguları birbiriyle uyumludur. Sayısal verilerdeki farklılığın sebepleri; kullanılan deneysel epilepsi modeli, kullanılan antikonvulsan madde ve bu maddenin veriliş zamanı olabilir. Şöyle ki Hosseinzadeh ve ark. (2004) çalışmasında PTZ modelini kullanmışlardır ve PTZ'den 30 dk önce verilen TQ (40 mg) grubunda latens  $128.5 \pm 17.9$  (sn) iken, PTZ'den 60 dk önce verilen TQ (40 mg) grubunda  $265.7 \pm 53.2$  (sn) bulunmuştur. TQ'nun veriliş zamanı sonucu etkilemiştir. Bu durum, TQ'nun peritondan dolaşıma yavaş emilimi ve kan-beyin bariyeri boyunca yavaş yavaş nüfuz etmesiyle ilişkili olabilir. Guha ve ark. (2005) ise çalışmamızdan farklı olarak penisilin modelinde farklı doz (100 IU) ve farklı madde (NS'nin sulu özütü) kullanmışlardır.

Sunulan çalışmada NO ile ilgili ajanların penisilin epilepsisi üzerine etkilerini araştırmak için NO agonist ve antagonistleri kullanılmıştır. Penisilin (500 IU, i.k) enjeksiyonundan 30 dk sonra ayrı gruplarda L-arginin (1000 mg), L-NAME (60 mg), 7-NI (40 mg), AG (100 mg) uygulandı. Yüzde spike değişimleri incelendiğinde penisilinden sonra i.p. uygulanan L-arginin (1000 mg) grubunda 70. dakikadan itibaren, 7-NI (40 mg) grubunda 50. dakikadan itibaren, AG (100 mg) uygulanan grupta 160. dakikadan itibaren kontrol grubuna göre anlamlı oranda epileptiform aktivitede azalma görüldü. L-NAME (60 mg)

uygulanan grupta ise 180 dakikalık kayıt boyunca spike frekansında ve spike amplitüdünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Epileptik aktiviteyi azaltmada en güçlü etkiyi gösteren L-arginin ve 7-NI olurken, AG daha az etki göstermiş, L-NAME ise etki göstermemiştir.

NO, fizyolojik ve epilepsi gibi patofizyolojik pek çok olayın anlaşılmasında önemli bir ajandır (Vincent, 1994; Marangoz ve ark., 1994; Marangoz, 1996). Birçok çalışma santral sinir sistemindeki (SSS) NO'nun epilepsinin patogeneziyle ilişkili olabileceğini savunur (De Sarro ve ark., 2000; Ferraro, 2004).

NO'nun etkisinin prokonvulsan mı antikonvulsan mı olduğu halen tartışmalıdır. Bu durum, NO sistemi ve epilepsi ile ilgili çalışmaların sonuçlarındaki çelişkilerden kaynaklanmaktadır (Marangoz, 1996; Del-Bel ve ark., 1997). Çeşitli epilepsi modellerinde, NOS inhibitörleri ve NO donörleri kullanılarak epilepsi-NO ilişkisine bakılmıştır, fakat sonuçlar tutarsızdır (De Sarro ve ark., 1991; Marangoz ve ark., 1994; Milatovic ve ark., 2002).

Yıldırım ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada NO öncülü L-arginin (500 mg/kg, i.p.) ve seçici nNOS inhibitörü 7-NI'nın (40 mg/kg) spike frekansını azalttığını buldu. Seçici olmayan NOS inhibitörü L-NAME (100 mg/kg) ise spike frekansını ve amplitüdünü değiştirmedi. Ayyıldız ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada L-arginin (500 mg.) ve NO vericisi sodyum nitroprussidin (SNP) (6 mg/kg) spike frekansını önemli derecede azalttığını, L-NAME (60 mg/kg) uygulamasının ise epileptiform aktiviteyi değiştirmediğini buldular. Bosnak ve ark. (2007), L-argininin enjeksiyondan sonra 70. dakikada, 7-NI'nın enjeksiyondan 40. dakikada spike frekansını azalttığını, L-NAME'in ise amplitüd ve frekansını etkilemediğini buldular. Buisson et al. (1993) L-NAME'in farelerde NMDA indüklü konvulsiyonları artırdığını buldu.

Bu çalışmaların aksine, bazı araştırmacılar L-NAME'in, NMDA'nın fokal enjeksiyonu ve kainik asidin derin prepiriform kortekse (De Sarro et al., 1991; 1993) veya hipokampusu (Moncada et al., 1992) uygulanması ile oluşturulan nöbetleri hafiflettiğini buldu. Diğer bir çalışmada L-NAME ve L-NMMA'nın farelerde kokain, bikukulin veya PTZ indüklü nöbetleri azalttığı gösterildi (Osonoe et al., 1994; Przegalinski et al., 1994; Hara et al., 1996). Lallement ve ark. (1995), somon indüklü nöbetlerde L-NAME ve 7-NI'nın latensi geciktirdiğini buldu: kontrol (salin) grubunda latens  $4.58 \pm 0.27$  (dk) iken, L-

NAME (100 mg/kg) grubunda  $7.47 \pm 1.01$  ve 7-NI (50 mg/kg) grubunda  $18.69 \pm 1.69$  bulunmuştur. PTZ ile oluşturulan diğer bir deneysel epilepside, L-argininin etkisiz dozu (50 mg/kg,i.p.) ve SNP (3 mg/kg,i.p.) adenosinin (sub-efektif doz) antikonvulsan etkisini azaltmış, L-NAME (2.5 mg/kg,i.p.) ve 7-NI (25 mg/kg, i.p.) ise bu etkiyi güçlendirmiş, AG (100 mg/kg,i.p.) ise etkili olmamıştır (Akula et al., 2008).

De Sarro ve ark. (2000), odyojenik tonik-klonik nöbetler karşısında 7-NI'nin (100, 125, 150, 175 mg/i.p.) önemli derecede koruma sağladığını gösterdi. Ayrıca çalışmada farklı geleneksel anti-epileptik ilaçlarla (phenobarbital, diazepam gibi) birlikte kombinasyon gruplar çalışılmış, 7-NI'nin anti-epileptiklerin etkinliğini artırdığı bulunmuştur. Mülsch et al. (1994) kainik asit modeli epilepside, Van Leeuwen et al. (1995) ise çalıştığı pilokarpin modeli epilepside 7-NI'nin epileptik aktiviteyi azalttığını buldu. Matsumura ve ark. (2008), 7-NI'nin hem hücre içi NOS aktivitesini hem glufosinat indüklü nöbetleri baskıladığını buldu. L-NAME'in ise hücre içi NOS aktivitesini %93 oranında baskıladığını ancak konvulsiyonlara etki etmediğini buldu.

Yine başka bir penisilin (500 IU, i.k.) modeli epilepside seçici iNOS inhibitörü AG (60 ve 100 mg/kg) uygulamalarının epileptik aktiviteyi sırasıyla enjeksiyondan 60. ve 70. dakikalarda azalttığı kaydedildi. Sırasıyla dakikadaki spike sayısını  $12.0 \pm 1.3$  ve  $17.6 \pm 2.3$  bulundu (Per ve ark., 2013). Rehni ve ark. (2009) farelerde PTZ ve pilokarpin epilepsi modellerinde AG'nin (50-100 mg/kg i.p.) nöbetleri baskıladığını buldu.

Literatürde NO ile ilgili çalışmalarda çelişkilerin nedeni, kullanılan epilepsi modeli, maddelerin verilmiş yolu ve maddelerin dozu olarak gösterilmektedir. Sunulan çalışmadan elde edilen sonuçlar beyindeki NOS sisteminin antikonvulsan etkide rol oynadığını düşündürmektedir.

Sunulan çalışmada ilk kez TQ ile NO ile ilgili ajanlar kombine edilerek çalışılmıştır. Penisilinden 30 dk sonra NO agonist/antagonistleri, ikinci enjeksiyondan 15 dk sonra da TQ (80 mg) uygulanmıştır. 7-NI (40 mg)+TQ (80 mg) grubu spike frekansını kontrol grubuna göre 40. dk'dan itibaren, L-Arginin (1000 mg)+TQ (80 mg) 50. dk'dan itibaren, AG (100 mg)+TQ (80 mg) 80. dk'dan itibaren, L- NAME (60 mg)+TQ (80 mg) 90. dk'dan anlamlı düzeyde azalttı.

Sunulan çalışmada, 7-NI grubu tek başına 50. dakikada spike frekansını azaltırken, TQ (80 mg) grubu tek başına 40. dakikada, 7-NI+TQ grubu da 40. dakikada azalttı.



Dolayısıyla 7-NI+TQ grubu, 7-NI grubuyla aynı antikonvulsan etkiyi göstermiştir. Bu da 7-NI'nın TQ'nun antikonvulsan etkisini değiştirmedğini, 7-NI'nın farklı bir yolağı da kullanıyor olabileceğini düşündürmektedir.

L-Arginin grubu tek başına 70. dakikada epileptik aktiviteyi azaltırken L-Arginin+TQ grubu 50. dakikada epileptik aktiviteyi azalttı. L-arginin TQ'nun antikonvulsan etkisini 10 dk geciktirmiştir.

AG grubu 160. dakikada spike frekansını azaltırken, AG+TQ 80. dk'dan itibaren azalttı. AG+TQ grubunda AG grubuna göre çok daha erken antikonvulsan etki ortaya çıktığı gözlemlendi. Sonuç olarak AG, TQ'nun antikonvulsan etkisini azaltmıştır.

L-NAME grubu tek başına epileptik aktiviteyi değiştirmezken, L-NAME+TQ grubu 90. dk'dan spike frekansını anlamlı düzeyde azalttı. L-NAME TQ'nun antikonvulsan etkisini 40. dakikadan 90. dakikada çıkacak şekilde geciktirmiştir.

Sonuç olarak L-Arginin, AG ve L-NAME'in TQ'nun antikonvulsan etkisini ertelettiği ve bunu aynı yolağı kullanarak yapabileceği düşünülmektedir.

NO ve antioksidanların etkileşimi ile ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayyıldız ve ark. (2007) penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde  $\alpha$ -tokoferol ile NO ilişkisini araştırmıştır. Tek başına  $\alpha$ -tokoferol (500 mg/kg, i.m.) uygulaması, spike sıklığını azaltırken amplitüdünü değiştirmemiştir.  $\alpha$ -tokoferol ile birlikte uygulanan L-NAME (60 mg)  $\alpha$ -tokoferolün antikonvulsan etkisini geri çevirirken, L-arginin (500 mg) ve NO vericisi SNP (6mg)  $\alpha$ -tokoferolün antikonvulsan etkisini değiştirmemiştir (Tüm NO ajanları  $\alpha$ -tokoferolden 10 dk sonra uygulanmıştır).

Diğer bir penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, askorbik asit ile NO ilişkisi araştırılmıştır. Tek başına askorbik asit (100 mg/kg, i.p.) uygulaması epileptiform aktivite sıklığı ve amplitüdünü azaltmıştır. Askorbik asit ile birlikte uygulanan L-NAME (60 mg), askorbik asitin antikonvulsan etkisini kısmen ve geçici olarak geri çevirirken, 7-NI (40 mg), spike sıklığını önemli derecede azaltmış fakat, askorbik asitin antikonvulsan etkisini değiştirmemiştir, L-arginin (500 mg) ise antikonvulsan etkiyi daha erken başlatmıştır. L-arginin+7-NI+askorbik asit birlikte uygulandığında, L-arginin hem 7-NI hem askorbik asidin antikonvulsan etkisini değiştirmemiştir. (Tüm NO ajanları askorbik asitten 10 dk önce

uygulanmıştır) (Yildirim ve ark., 2010).

Sonuçlar TQ'nun n6ron koruyucu ve antikonvulsan etkisini desteklemektedir ve TQ'nun epileptik aktiviteyi azaltmak için endotelyal-NOS/NO yolağı 6zerinden etki ettiğini, ayrıca başka yolakları da kullanıyor olabileceğini d6ř6nd6rmektedir. Bununla birlikte, sıçanlarda penisilin kaynaklı epileptiform ECoG aktivitesinde TQ'nun antikonv6lsan etkisinde NO yolağının rol6 ile ilgili mevcut yayınlanmış bir veri yoktur.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan çalışmadan elde edilen sonuçlar şöyledir;

**I.** Penisilin (500 IU, i.k) enjeksiyonundan sonra 2-4 dakika içinde epileptik spikelar ve spike-dalga kompleksleri görüldü. Epileptiform aktivite 30 dk içinde kararlı hale geldi ve 180 dk'lık kayıt boyunca devam etti.

**II.** TQ için doz çalışması yapıldı. Penisilin (500 IU, i.k) enjeksiyonundan 30 dk sonra 10, 20, 40, 80 ve 160 mg/kg (i.p.) TQ uygulandı. TQ'nun 20 mg'lık dozu 110. dakikadan, 40 mg'lık dozu 60. dakikadan ve 80 mg'lık dozu ise 40. dakikadan itibaren epileptiform aktiviteyi azalttı. 10 mg/kg ve 160 mg/kg uygulanan grupta kontrole göre istatistik açıdan bir anlamlılık yoktu. Epileptiform aktiviteyi en etkili ve erken azaltan dozun 80 mg'lık doz olduğu bulundu. Dolayısıyla TQ için etkin doz 80 mg olarak belirlendi.

**III.** Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra NO öncülü L-arjinin (1000 mg/kg, i.p.) uygulanan grupta kontrol grubuna göre 70. dakikadan itibaren yüzde spike frekansı istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı

**IV.** Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra seçici nNOS 7-NI inhibitörü (40 mg/kg, i.p.) uygulanan grupta kontrol grubuna göre 50.dakikadan itibaren yüzde spike frekans değerlerinde anlamlı oranda azalma meydana geldi.

**V.** Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra iNOS inhibitörü AG (100 mg/kg, i.p.) uygulanan grupta yüzde spike frekansı kontrol grubuna göre 160. dakikadan itibaren epileptiform aktivitede anlamlı oranda azalma tespit edildi.

**VI.** Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra seçici olmayan NOS inhibitörü L-NAME (60 mg) uygulanan grupta ise 180 dakikalık kayıt boyunca spike frekansında ve spike amplitüdünde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**VII.** L-Arginin (1000 mg) + TQ (80 mg) birlikte uygulandığında yüzde spike frekansı kontrol grubuna göre 50.dakikadan itibaren epileptiform aktivitede anlamlı oranda bir azalma meydana getirdi. L-Arginin grubuyla aynı sürede, TQ grubuna göre daha geç bir sürede antikonvulsan etki tespit edildi.

**VIII.** 7-NI (40 mg) + TQ (80 mg) birlikte uygulandığında kontrol grubuna göre

40.dakikadan itibaren yüzde spike frekans değerlerini anlamlı oranda azalttığı tespit edildi. 7-NI + TQ grubunda antikonvulsan etki, TQ grubu ile aynı sürede ortaya çıktı. 7-NI TQ'nun süresini etkilemedi.

**IX.** AG (100 mg) + TQ (80 mg) birlikte uygulandığında spike frekans yüzde değerlerini 80. dakikadan itibaren kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde azalttı. AG+TQ grubunda, TQ grubuna göre çok daha geç antikonvulsan etki ortaya çıktığı gözlemlendi.

**X.** L-NAME (60 mg) + TQ (80 mg) birlikte uygulandığında kontrol grubuna göre 90.dakikadan itibaren spike frekans yüzde değerlerinde anlamlı oranda azalma meydana geldi. L-NAME TQ'nun etkisini baskıladı. L-NAME grubunda antikonvulsan etki görülmezken, L-NAME + TQ grubunda antikonvulsan etki gözlemlendi.

**XI.** Deney gruplarının hiçbiri, kontrol grubuna göre ve kendi aralarında amplitüd yüzde spike değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**XII.** Mevcut bulgular ışığında, TQ'nun NO yolağı üzerinden etki ettiğini düşünmekteyiz. Ancak, bu hipotezin tamamen kanıtlanabilmesi için ileri düzeyde moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Arzimanoglou A. General aspect. In: Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J (Eds.). Aicardi's Epilepsy in Children 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 1-396.
- Al-Hader, Aqel MB, Hasan ZA. Hypoglycemic effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *Int J Pharmacogn.* 1993; 31:96-100.
- Al-Ghamdi MS, The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J Ethnopharmacol.* 2001; 76:45-48.
- Ali BH, Blunden G. Pharmacological and Toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res.* 2003; 17:299-305.
- Akhondian J, Parsa A, Rakhshande H. The effect of *nigella sativa* l. (black cumin seed) on intractable pediatric seizures. *Med Sci Monit.* 2007; 13(12):CR555-559.
- Akula KK, Dhir A, Kulkarni SK. Nitric oxide signaling pathway in the anti-convulsant effect of adenosine against pentylentetrazol-induced seizure threshold in mice. *European Journal of Pharmacology.* 2008; 587:129–134.
- Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F. Cecil essentials of medicine. 4th ed. Saunders WB. Philadelphia. 1997.
- Asanuma H. Cerebral cortical control of movement. *Physiologist.* 1973; 16:143-166.
- Bagetta G, Iannone M, Del Duca C, Nistico G. Inhibition by NG-nitro -L-arginine methyl ester of the electrocortical arousal response in rats. *Br J Pharmacol.* 1993; 108: 858-860.
- Baskin SI, Salem H. Oxidants, antioxidants, and free radicals. Washington DC: Taylor and Francis. 1997;79-120.
- Başar E, Schürman M, Demiralp T, Başar-eroğlu C, Ademoğlu A. Event-related oscillations are “real brain responses”-Wavelet analysis and new strategies. *Int J Psychophysiol.* 2001; 39:91-127.
- Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Acta.* 1998; 1366: 211-223.
- Beal MF. Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol.* 1995; 38: 357-366.
- Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001; 16:165–170.
- Baçoğlu M. Epilesiler. İzmir. 2001;3 1-49.

- Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. *Epilepsi*. 2010.
- Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. *Epilepsi*. Öge AE (Editörler). *Nöroloji'de*. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 2004; 279-308.
- Bağırıcı F, Gökce FM, Demir S, Marangoz C. Calcium channel blocker flunarizine suppresses epileptiform activity induced by penicillin in rats. *Neuroscience Research Communications*. 2001; 28 (2):135–140.
- Barr ML, Kiernan JA. *The human nervous system*. 5th Ed. Lippincott Company Philadelphia. 1988; 224-230.
- Berg AT et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51:676-685.
- Berg AT, Cross JH. *Lancet*. 2010; 9;459-461.
- Blume WT et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42;1212-1218.
- Bosnak M, Ayyildiz M, Yildirim M, Agar E. The role of nitric oxide in the anticonvulsant effects of pyridoxine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Res*. 2007; 76;49–59.
- Borowicz KK, Starownik R, Kleinrok Z, Czuczwar SJ. The influence of L-NGnitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthase, upon the anticonvulsive activity of conventional antiepileptic drugs against maximal lectroshock in mice. *J Neural Transm* 1998; 105:1-12.
- Borowicz KK, Kleinrok Z, Czuczwar SJ. 7-Nitroindazole, differentially affects the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against amygdala-kindled seizures in rats. *Epilepsia* 2000; 41:1112–8.
- Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchia C, Plotkine M, Boulu RG. Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuro Report*. 1993; 4:444-446.
- Burits M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res*. 2000; 14:323-328.
- Burton GW, Foster DO, Perly B, Slater TE, Smith IC, Ingold KU. Biological antioxidants. *Philos Trans R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 1985; 17:565-578.
- Braugher JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke: I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Rad Biol Med*. 1989; 6:289-301.

- Bredt DS and Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger molecule. *Ann Rev Biochem* 1994; 63:175-195.
- Bruce AJ, Baudry M. Oxygen free radicals in rat limbic structures after kainate induced seizures. *Free Radical Biology and Medicine*. 1995; 18:993-1002.
- Chakravarty N, Inhibition of histamine release from mast cells by Nigellone *Ann Allergy*. 1993; 70:237-242.
- Canan S, Ankaralı S, Marangoz C. Detailed spectral profile analysis of penicilin induced epileptiform activity in anesthetized rats. *Epilepsy Res*. 2008; 82(1):7-14.
- Cline H. Synaptogenesis: a balancing act between excitation and inhibition. *Curr Biol*. 2005; 15(6):R203-205.
- Colonnier M. Synaptic patterns on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex: An electron microscopic study. *Brain Res*. 1968; 9:268-287.
- Culotta E, Koshland DE Jr molecule of the year. NO news *Science* 1992; 258:1862-65.
- Daly DD, Pedley TA. *Current practice of clinical electroencephalography*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997.
- Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase: Role as a transmitter/mediator in the brain and endocrine system. *Ann Rev Med* 1996; 47:219-227.
- De Sarro G et al. 7-Nitroindazole potentiates the antiseizure activity of some anticonvulsants in DBA/2 mice. *European Journal of Pharmacology* 394. 2000; 275–288.
- De Sarro G, Gareri P, Falconi U, Sarro A.D. 7-nitroindazole potentiates the antiseizure activity of some anticonvulsants in DBA/2 mice. *European Journal of Pharmacology*. 2000; 394:275-288.
- De Sarro GB, Donato Di Paola E, De Sarro A, Vidal MJ. Role of nitric oxide in the genesis of excitatory amino acid-induced seizures from the deep prepiriform cortex. *Fundam Clin Pharmacol*. 1991; 5:503–11.
- De Sarro G, Donato Di Paola ED, De Sarro A, Vidal MJ. L-arginine potentiates excitory amino acid-induced seizures elicited in the prepiriform cortex. *Eur J Pharmacol*. 1993; 230:151-158.
- De Sarro GB, De Sarro A, Trimarchi GR, Nistico G. Effects of some calcium antagonists upon the activity of common antiepileptic compounds on sound-induced seizures in DBA/2 mice. *Gen. Pharmacol*. 1992; 23:75–82.

- Del-Bel EA, Oliveira PR, Oliveira JAC, Mishra PK, Jobe PC, Garcia- Cairasco N. Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models. *Med Biol Res.* 1997; 30:971-979.
- Duffy S, MacVicar BA. Modulation of neuronal excitability by astrocytes. *Adv Neurol.* 1999; 79:573–581.
- El Dakhakhny M. Studies on the Egyptian *Nigella sativa* L. Part IV: some pharmacological properties of the seeds active principle in comparison to its dihydro compound and its polymer. *Arzneim-Forsch.* 1965; 15:1227-1229.
- El Tahir KE, Ashour MM, Al Harbi MM. The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seeds (*Nigella sativa*) in rats: elucidation of the mechanisms of action. *Gen Pharmacol.* 1993; 24:1123-1131.
- Erakovic V, Zupan G, Varljen J, Laginja J, Simonic A. Altered activities of rat brain metabolic enzymes caused by pentylenetetrazol kindling and pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsy Research.* 2001; 43:165-173.
- Erbaş D. Radikal kavramı ve oksijen radikalleri, Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu: Oksidan hasarı ve kurs notları. 1993; 1-5.
- Evans PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. *British Med Bull.* 1993; 49: 577-587.
- Fellin T, Haydon P.G. Do astrocytes contribute to excitation underlying seizures? *Trends Mol Med.* 2005; 11:530–533.
- Ferraro G, Sardo P. Nitric oxide and brain hyperexcitability. *In Vivo* 2004; 18:357–366.
- Fisher, R.S. Animal models of epilepsies. *Brain Res. Rev.* 1989; 14: 245-278.
- Förstermann U, Boissel JP, Kleinert H Expressional control of the “constitutive” isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J.* 1998; 12: 773-790.
- Förstermann U, Schmidt HHW, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA, Warner TD, Nakane M, Murad F. Isoforms of nitric oxide synthase characterization and purification from different cell types. *Bioc Pharmacol.* 1991; 42(10):1849-1857.
- Furchgott RF, Vanhoutle PM Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 1989; 3:2007-2018.
- Förstermann U, Kleinert H. Nitric oxide synthase: expression and expressional control of the three isoforms. *Naunyn-Schmiedeberg’s Arch. Pharmacol.* 1995; 351-364.
- Fukuda A, Prince D.A. Postnatal development of electrogenic sodium pump activity in rat hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res.* 1992; 65:101–114.



- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288:373-6.
- Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. 20. Basım, Çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002.
- Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular Messenger in the brain. *Nature*. 1988; 385-388.
- Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci*. 1991; 14:60-67.
- Garthwaite J. Nitric oxide signalling in the nervous system. *Semin Neurosci*. 1993; 5: 171-180.
- Gerlach M, Rieder P, Youdim MBH. Molecular mechanisms for neurodegeneration. Ed: Battistin L, Scarlato G, Caraceni T, Ruggieri S. *Advances in Neurology* Vol. Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia. 1996; 69:177-194.
- Grisar T, Guillaume D, Delgado-Escueta AV. Contribution of Na<sup>+</sup>,K<sup>(+)</sup>-ATPase to focal epilepsy: a brief review. *Epilepsy Res*. 1992; 12:141-149.
- Grondahl TO, Langmoen IA. Epileptogenic effect of antibiotic drugs. *J Neurosurg* 1993; 78:938-943.
- Guha D, Biswas D, Punkayastha S: Suppression of penicillin-induced epileptiform activity by *Nigella sativa*: possible mediated by neurotransmitters. *Biogenic Amines*. 2005; 19(4-6):299-309.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th edition. 2007; 761-768.
- Gutnick MJ, Van Duijn H, Citri N. Relative convulsant potencies of structural analogues of penicillin. *Brain Res*. 1976; 114:139-143.
- Gutteridge JMC, Halliwell B. Oxidative stress. In, *Antioxidants in Nutrition, Health and Disease*. Oxford University Press. 1994; 90-102.
- Haberny KA, Pou S, Eccles CU. Potentiation of quinolinate-induced hippocampal lesions by inhibition of NO synthesis. *Neurosci Lett*. 1992; 146:187-190.
- Haglund M.M, Stahl W.L, Kunkel D.D, Schwartzkroin P.A. Developmental and regional differences in the localization of Na-K-ATPase activity in the rabbit hippocampus. *Brain Res*. 1985; 343:198-203.
- Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen radicals and the nervous system. *Trends Neurol Sci*. 1985; 1:22-26.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press. 1989; 188-196.

- Han D, Yamada K, Senzaki K, Xiong H, Nawa H, Nebeshima T. Involvement of nitric oxide in pentylenetetrazole-induced kindling in rats. *Journal of Neurochemistry*. 2000; 74:792-798.
- Hanafy MSM, Hatem ME. Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed black cumin. *J Ethnopharmacol*. 1991; 34:275-278.
- Hara S, Kuriwa F, Iwata N, Mukai T, Kano S, Endo T. Distinct effects of *N*<sup>v</sup>-nitro-L-arginine on seizures induced by several drugs in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1996;53:673–677.
- Haslam RHA. The nervous system. Eds: Johnstone MV. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2007; 2457-2475.
- Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, causes and consequences*. Demos, New York. 1990.
- Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71:578–86.
- Heinemann U, Konnerth A, Pumain R, Wadman WJ. Extracellular calcium and potassium concentration changes in chronic epileptic brain tissue. *Adv Neurol*. 1986; 44:641-661.
- Henriksen O and Wallace SJ. Definitions and classification of epileptic seizures and epilepsies. In: Wallace SJ and Farrell K (Eds.). *Epilepsy In Children* 2th ed. London:Arnold. 2004;1-470.
- Hille B. Modulation of ion-channel function by G-protein-coupled receptors. *Trends Neurosci*. 1994; 17(12):53153-53156.
- Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds in mice. *Phytomedicine*. 2004; 11:56-64.
- Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Nassiri-asl M, Mansouri M: Intra cerebroventricular administration of thymoquinone the major constituent of *Nigella sativa* seeds suppresses epileptic seizures in rat *Med Sci Monit*. 2005; 11(4): BR106–110.
- Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endotelium-derived relaxing factor pulmonary artery and vein possesses pharmacological and chemical properties that are identical to those for nitric oxide radical. *Circ Res*. 1987; 61:866-879.
- Ilhan A, Gurel A, Armutçu F, Kamisli S, Iraz M. Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Neuropharmacology*. 2005; 49: 456-464.
- Jansen PCM *Specieses, Condiments and Medicinal Plants in Ethiopia, their Taxonomy and Agriculture Publishing and Documentation, Addis Ababa, pp.1981; 76-85.*

- Jiang M, Lee CL, Smith KL, Swann JW. Spine Loss and Other Persistent Alterations of Hippocampal Pyramidal Cell Dendrites in a Model of Early-Onset Epilepsy. *The Journal of Neuroscience*. 1998; 18(20):8356-8368.
- Johnsen JD, Soltesz I. Dendritic channelopathy in epileptogenesis. *Neuron*. 2005; 45: 402-403.
- Jones EG. Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*. 2004; 769-773.
- Kaneko K, Itoh K, Berliner LJ, Miyasaka K, Fujii H. Consequences of nitric oxide generation in epileptic-seizure rodent models as studied by in vivo EPR. *Magn Reson Med*. 2002; 48:1051-6.
- Knowles RG, Palacios M, Palmer RMJ, Moncada S. Formation of nitric oxide from L-arginin in the central nervous system: A transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1989; 86, 5159-5162.
- Lallement G, Shih T, Pernot-Marino I, Baubichon D, Foquin A, McDonough JH. The Role of Nitric Oxide in Soman-Induced Seizures, Neuropathology, and Lethality. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 1996; 54(4):731-737.
- Lamas S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel T. Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc Natl acad Sci USA*. 1992; 89: 6348-52.
- Lamsa K, Palva JM, Ruusuvuori E, et al. Synaptic GABA (A) activation inhibits AMPA-kainate receptor-mediated bursting in the newborn (PO-P2) rat hippocampus. *J Neurophysiol*. 2000;83(1):359-366.
- Lapin IP, Mirzaev SM, Ryzov IV, Oxenkrug GF. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA, and pentylenetetrazole in mice. *J Pineal Res*. 1998; 24:215-218.
- Leite JP, Chimelli L, Terra-Bustamante VC, Costa ET, Assirati JA, de Nucci G, Martins AR. Loss and sprouting of nitric oxide synthase neurons in the human epileptic hippocampus. *Epilepsia*. 2002; 43:235-242.
- Lerner-Natoli M, Bock F, Bockaert J, Rondouin G. NADPH diaphorase- positive cells in the brain after status epilepticus. *Neuroreport*. 1994; 5:2633-2637.
- Liebler DC. The role of metabolism in the antioxidant function of vitamin E. *Crit. Rev. Toxicol*. 1993; 23:147-169.
- Lincoln J, Hoyle CHV, Burnstock G. Nitric oxide in health and disease. Cambridge University Press. 1997.
- Lipton SA, Choi Y-B, Pan Z-H, Lei SZ, Cho H-SV, Sucher NJ, Loscalzo J, Singel DJ, Stamler JS. A redox -based mechanism for the neuroprotective and

- neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature* 1993; 364:626-632.
- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med.* 1994; 120:227-37.
- Mahfouz M, Abdel-Meguid R, El Dakhakhny M. The effect of nigellone therapy on the histaminopexic power of the blood sera in asthmatic patients. *Arzneim-Forsch.* 1965; 15:2089-2096.
- Marangoz C. Beyin korteksinde bulunan piramidal nöron tipleri ve bunların deşarj şekli ile elektrokortikogram arasındaki ilişki. Doktora tezi. Atatürk Üniversitesi, Erzurum. 1978.
- Marangoz C. Nitrik Oksit ve Deneysel Epilepsi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi.* 1996; 13:165-183.
- Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi.* 1997; 14(3):147-186.
- Marangoz C. Sınır Fizyolojisine Giriş-I. Beyin korteksi. EEG ve Epilepsi. Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Matbaası baskısı. 2001; 130-131.
- Marangoz C. Özet fizyoloji. 2003; 60-61.
- Marangoz C, Ayyıldız M, Ağar E. Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *NeuroReport.* 1994; 5: 2454-2456.
- Mayer B, Andrew P. Nitric oxide synthases: catalytic function and progress towards selective inhibition. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1998; 358:127-133.
- Matsumura N, Kikuchi-Utsumi K, Nakaki T. Activities of 7-nitroindazole and 1-(2-(trifluoromethylphenyl)-imidazole independent of neuronal nitric-oxide synthase inhibition. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 325:357-362.
- Maxwell SRJ. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs.* 1995; 49:345-36.
- Meisler MH, Kearney J, Ottman R, Escayg A. Identification of epilepsy genes in human and mouse. *Annu. Rev. Genet.* 2001; 35:567-588.
- Michael VJ. Seizures in childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004; 1993-2009.
- Milatovic D, Gupta RC, Dettbarn WD. Involvement of nitric oxide in kainic acid induced excitotoxicity in rat brain. *Brain Res.* 2002; 957:330-7.
- Miller MW. (1987). The origin of corticospinal projection neurons in rats. *Exp Brain Res.* 1987; 67,339-351.

- Mollace V, Bagetta G, Nistico G. Evidence that L-arginin possesses proconvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuro Report*. 1991; 269-272.
- Moncada S. Nitric oxide gas: Mediator, modulator and pathophysiologic entity. *J Lab Clin Med*. 1992; 120:187-191.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991; 43:109-42.
- Mori A, Hiramatsu M, Yokoi I, Edamatsu R. Biochemical pathogenesis of posttraumatic epilepsy. *Pav J Biol Sci*. 1990; 25:54-62.
- Morris SM, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol*. 1994; 28:45-79.
- Murashima YL, Kasamo K, Suzuki J. Antiepileptic effects of allopurinol on EL mice associated with changes in SOD isoenzyme activities. *Epilepsy Res*. 1998; 32: 254-65.
- Mülsch A, Busse R, Mordvintcev PI, Vanin AF, Nielsen EO, Scheel-Krüger J, Olsen SP. Nitric oxide promotes seizure activity in kainate-treated rats. *NeuroReport*. 1994; 5:2325-2328.
- Nakamura TA, Yamada K, Hasegawa T, Nabeshima T. Possible involvement of nitric oxide in quinolinic acid-induced convulsion in mice. *Pharmacol biochem behav*. 1995; 51:309-312.
- Najm IM, Janigro D, Babb TL. Mechanisms of epileptogenesis and experimental models of seizures. Elaine Wyllie, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices*. 3. Ed. Lippicott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2001; 33-44.
- Nayak A, Roy RJ, Sharma A. Time-frequency spectral representation of the EEG as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Annals of Biomedical Engineering*. 1994; 22:501-513.
- Noh HS, Kim DW, Cho GJ, Choi WS, Kang SS. Increased nitric oxide caused by the ketogenic diet reduces the onset time of kainic acid-induced seizures in ICR mice. *Brain Res*. 2006; 1075:193-200.
- Nudo RJ, Masterton RB. Descending pathways to the spinal cord III: Sites of origin of the corticospinal tract. *J Comp Neurol*. 1990; 296:559-583.
- Osonoe K, Mori N, Suzuki K, Osonoe M. Antiepileptic effects inhibitors of nitric oxide synthase examined in pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *Brain Res*. 1994; 663:338-340.

- Rapisarda C, Simonelli G, Monti S. Cells of origin and topographic organization of corticospinal neurons in the guinea pig by the retrograde HRP method. *Brain Res.* 1985; 334:85-96.
- Royes LF, Figuera MR, Furian AF, Oliveira MS, Fiorenza NG, Petry JC, et al. The role of nitric oxide on the convulsive behavior and oxidative stress induced by methylmalonate: an electroencephalographic and neurochemical study. *Epilepsy Res.* 2007; 73(3):228–37.
- Palmer R, MJ Ferrige, A.G. and Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327: 524- 6.
- Palmer RMJ, Ashton DS and Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988; 333:664-6.
- Panikkar KR. Antitumour principles from *Nigella sativa* seeds. *Cancer Lett.* 1992; 63:41-46.
- Penix LP, Dawis W, Subramaniam S. Inhibition of NO synthase increases the severity of kainic acid-induced seizures in rodents. *Epilepsy Res.* 1994; 18:177-184.
- Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47(1):14-22.
- Przegalinski E, Baran L, Siwanowicz J. The role of nitric oxide in the kainate-induced seizures in mice. *Neurosci Lett.* 1994; 170: 74-6.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D ve ark. *Neuroscience.* 2nd edition. Sunderland, Sinauer Associates. 2001.
- Rauca C, Zerbe R, Jantze H. Formation of free hydroxyl radicals after pentylenetetrazol-induced seizure and kindling. *Brain Research.* 1999; 847:347-351
- Sanabria ER, Su H, Yaari Y. Initiation of network bursts by Ca<sup>2+</sup> dependent intrinsic bursting in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Physicol,* 2001; 532:205-216.
- Sarela AI, Mathie RT. The role of nitric oxide in surgical practice. *Surgery.* 1996; 14: 154-6.
- Rehni AK, Singh TG, Kalra R, Singh N: Pharmacological inhibition of inducible nitric oxide synthase attenuates the development of seizures in mice. *Nitric Oxide.* 2009; 21:120–125
- Salomi NJ, Nair SC, Jayawardhanane KK, Varghese CD, Panikkar KR. Antitumour principles from *Nigella sativa* seeds. *Cancer Lett.* 1992; 63:41-46.

- Scharfman HE. The Neurobiology of Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci*. 2007;348–354.
- Schmidt RF. Integrative functions of the central nervous system. *Humanphysiology*. 2nd Ed. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg. 1989; 124-165.
- Schuman EM and Madison DV. Nitric oxide ve synaptic function. *Ann Rev Neurosci*. 1994; 17:153-183.
- Shin C, McNamara J.O. Mechanism of epilepsy. *Annual Review of Medicine*. 1994; 45:379-389.
- Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Dis Mon*. 2003; 49:426-78.
- Sholl DA. The organization of the cerebral cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Volume 9, Issue 2. 1956; 385.
- Sies, H. Oxidative stress: Introduction. *Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants*, Academic Press. London. 1991.
- Smith SE, Man CM, Yip PK, Tang E, Chapman AG, Meldrum BS. Anticonvulsant effects of 7-nitroindazole in rodents with reflex epilepsy may result from Larginine accumulation or a reduction in nitric oxide or L-citrulline formation. *Br J Pharmacol*. 1996; 119:165–73.
- Spruston N. Pyramidal neuron. *Scholarpedia*. 2009; 4(5):6130.
- Steel GG (editor). *Basic clinical radiobiology*. 3rd ed. Oxford University Pres Inc. 198 Madison Avenue, New York, and NY10016. Edward Arnold Ltd. 2002; 24.
- Takei Y, Sachio T, Ohyu J, Takami T, Miyajima T, Hoshika A. Effects of nitric oxide synthase inhibition on the cerebral circulation and brain damage during kainic acid-induced seizures in newborn rats. *Brain & Development*. 1999; 21:253-259.
- Takenaka Y, Miki M, Yasuda H, Mino M. The effect of alpha-tocopherol as an antioxidant on the oxidation of membrane protein thiols induced by free radicals generated in different sites. *Arch. Biochem. Biophys*. 1991; 285:344-350.
- Tapozoda HH, Mazolum HA, El Dakhakny M. The antibacterial properties of *Nigella sativa* seeds. Active principle with some clinical applications. *J Egypt Med Assoc*. 1965; 48:187-202.
- Theodore HW, Porter RJ. Epilepsi. Çevirenler: Ekmekçi H, Çalıyurt O. 3.Basım. NobelTıp Kitabevi, İstanbul. 2001.
- Thiemmermann C. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in circulatory shock. *Adv Pharmacol*. 1994; 28:45-79.
- Timofeeva OA, Gordon CJ. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*. 2001; 893:165-177.

- Traber MG, Packer L. Vitamin E. Beyond antioxidant function. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 62:1501-1509.
- Walden J, Straub H, Speckmann EJ. Epileptogenesis: Contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1992; 150: 41-46.
- Worthen DR, Ghoshch OA, Crooks PA. The in vitro antitumour activity of some crude and purified components of black seed, *Nigella sativa* L. *Anticancer Res.* 1998; 18:1527-1532.
- Vaillend C, Mason SE, Cuttle MF, Alger BE. Mechanisms of neuronal hyperexcitability caused by partial inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPases in the rat CA1 hippocampal region. *J. Neurophysiol.* 2002; 88:2963–2978.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160(1):1-40.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1):44-84.
- Van Leeuwen R, De Vries R, Dzoljic MR. 7-Nitroindazole, an inhibitor of neural nitric oxide synthase, attenuates pilocarpine-induced seizures. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 287:211–213.
- Velisek L, Moshe SL. Penicillins: In *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Eds.. Spencer PS and Schaumburg HH. 2000; 948–951.
- Vincent SR. Nitric oxide: a radical neurotransmitter in the central nervous system. *Progress in Neurobiology.* 1994; 42:129-60.
- Yahyavi-Firouz-Abadi N, Tahsili-Fahadan P, Riazi K, Ghahremani MH, Dehpour AR. Involvement of nitric oxide pathway in the acute anticonvulsant effect of melatonin in mice. *Epilepsy Res.* 2006; 68:103–13.
- Yavuzer S. Serbest radikallerle hücre yaralanması, Tıpta Temel bilimler kolu sonbahar Okulu: Stres ve hücre hasarı kurs notları. 1993; 12-14.
- Yeni SN, Karaağaç N. Epilepsiler. *Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi.* 2005; 42:159-175.
- Yildirim M, Ayyildiz M, Açar E. Endothelial nitric oxide synthase activity involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity. *Seizure.* 2010; 19:102–108.
- Zhang J and Snyder SH. Nitric oxide in the nervous system. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1995; 213-233.



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Elif ALTINKAYNAK

**Doğum Yeri:** Terme/SAMSUN

**Doğum Tarihi:** 12.09.1986

**Medeni Hali:** Bekar

**Bildiği Yabancı Diller:** İngilizce

**Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu  
Hemşirelik Bölümü -Lisans (2005-2009)  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri  
Fizyoloji Anabilim Dalı-Yüksek lisans (2010-  
2014)

**Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:** Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2011-  
halen)  
OMÜ Tıp Fakültesi (2010-2011)  
Özel Medicalpark Hastanesi (2010)  
Özel Büyük Anadolu Hastanesi (2009)

**E-posta:** ealtinkynk@hotmail.com

**EK -1**



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
SAMSUN

Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 -41  
Konu : Dilekçeniz hk.

27/03/2012

**Prof. Dr. Erdal AĞAR**  
**OMÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı**

2010/74 numaralı “Thymoquinonun penisilin ile oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi ve nitrik oksit yolağı ile NMDA reseptör sistemi arasındaki etkileşimi” konu başlıklı Dilekçenizdeki isteğiniz üzere; proje yürütücünüz Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ olması ve proje yüksek lisans öğrencisi Elif ALTINKAYNAK’ın eklenmesi, projenin bütçesi ile birlikte revize edilmiş halinin sunulması halinde Hayvan Hakları ve Deney Etiği açılarından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

  
**Prof. Dr. Ferișat KOLBAKIR**  
**HADYEK Başkan**