



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA KRONİK TİMOKİNON UYGULANMASININ
PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Duru Aslıhan ÖZMERDİVENLİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

Düzce, 2020

KABUL VE ONAY

Fizyoloji Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “**Sıçanlarda Kronik Timokinon Uygulanmasının Penisilinle ile Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkileri**” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 02/01/2020

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Başkan

Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇIÇEK

Düzce Üniversitesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ÇETİNKAYA

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 10 / 01 / 2020 tarih ve 2020/41 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Adnan ÖZÇETİN

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

02.01.2020

Duru Aslıhan ÖZMERDİVENLİ



TEŞEKKÜR

İlk günden bu yana güler yüzü ve desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım değerli Hocam Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK'ye, tez çalışmam sırasında bana bütün olanakları sağlamaya çalışan değerli Hocalarım Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, tez çalışmam sırasında istatistiksel analizlerimde bana yardımcı olan değerli Hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali SUNGUR'a, maddi ve manevi olarak her zaman destekleyen yüksek lisansı başarılı bir şekilde bitirmemi sağlayan aileme teşekkür ederim.

Duru Aslıhan ÖZMERDİVENLİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLolar LİSTESİ	v
Resimler Listesi	vii
Kısaltmalar ve Simgeler	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Epilepsi.....	10
2.1.1. Tarihçe.....	11
2.1.2. Epidemiyoloji	12
2.1.3. Etiyoloji	13
2.1.3.1. Genetik etioloji	16
2.1.3.2. Yapısal etioloji.....	17
2.1.3.3. Enfeksiyon etiolojisi	17
2.1.3.4. Metabolik etioloji.....	18
2.1.3.5. İmmün etiolojisi	18
2.1.3.6. Bilinmeyen etioloji	18
2.1.3.7. Komorbidite	19
2.1.4. Epilepsinin Sınıflandırılması	19
2.1.4.1. Lokalizasyona bağlı epilepsiler	19
2.1.4.2. Generalize epilepsiler ve sendromlar.....	19
2.1.4.3. Fokal veya generalize oldukları belirlenemeyen epilepsiler.....	20
2.1.3.4. Özel Sendromlar	20
2.1.5. Epilepsinin Fizyopatolojisi	20
2.2. Beyin Korteksi	21

2.2.1. Beyin Korteksinin Özellikleri.....	21
2.2.2. Beyin Korteksinde Bulunan Hücre Grupları	22
2.2.3. Korteksteki Duraklatıcı Sinapslar.....	23
2.2.4. Elektroensefalogram.....	24
2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri	27
2.3.1. Penisilin modeli	30
2.3.2. Generalize Sistemik penisilin (tonik-klonik) modeli	31
2.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri.....	32
2.4.1. Timokinon	32
2.4.1. 1. <i>Nigella sativa</i> 'nın Antioksidan Etkisi.....	33
2.4.1. 2. Anti-inflatuvar etkisi.....	34
2.4.1. 3. Analjezik etkisi	35
2.4.1.4. Anti-karsinojenik etkisi.....	35
2.4.1.5. Antihepato ve nefrotoksik etkisi	36
2.4.1.6. Solunum ve immünolojik etkisi	36
2.4.1.7. Antidiyabetik etkisi.....	37
2.4.1.8. Kardiyovasküler sistem ve kan üzerindeki etkisi	38
2.4.1.9. Antiülser etkisi	38
2.4.1.10. Antimikrobiyal etkisi	39
2.4.1.11. Nöroprotektif etkisi.....	39
2.4.1.12. Toksikolojik özellikleri.....	40
2.4.2. Penisilin G	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM	42
3.1. Hayvanlar	42
3.2. Maddeler ve Dozları.....	42
3.3. Cerrahi Prosedür.....	42
3.2. Deneysel Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları.....	43

3.4. Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması	44
3.5. Elektrofizyolojik Kayıtlar	44
3.6. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. Elektrokortikografik Bulgular	46
4.1.1. Sham grubunda ve penisilinle uyarılmayan hayvanlarda timokinon uygulamasının etkisi	46
4.1.2. Penisilin kaynaklı epileptiform aktivitenin incelenmesi	46
4.1.3. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı	48
4.1.4. Kronik timokinon kullanımının epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı üzerine etkisi.....	49
4.1.5. Kronik timokinon uygulamasının toplam epileptiform aktivite diken dalga sıklığına etkisi.....	57
4.1.6. Kronik timokinon uygulamasının epileptiform aktivitenin diken dalga genliği üzerine etkisi.....	58
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	67
6. KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	86

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. Beyinden kaydedilen EEG’lerde ortaya çıkan temel 5 dalga.....	26
Tablo 2. 2. Deneysel epilepsi hayvan modelleri.....	28
Tablo 2. 3. Hayvan modellerinde ve klinikte antikonvülsan ilaçların etkinliği.....	29
Tablo 3. 1. Kronik timokinon uygulanacak gruplar.....	44
Tablo 4. 1. Grupların ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.....	48
Tablo 4. 2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	50
Tablo 4. 3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	51
Tablo 4. 4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	52
Tablo 4. 5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	53
Tablo 4. 6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	54
Tablo 4. 7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	55
Tablo 4. 8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sayılarına ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	57
Tablo 4. 9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	60

Tablo 4. 10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	61
Tablo 4. 11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	62
Tablo 4. 12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	63
Tablo 4. 13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	64
Tablo 4. 14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	65

Resimler Listesi

Resim 3. 1. Stereotaksik çerçeve ve ECoG kayıt düzeneği	43
Resim 3. 2. Kayıt düzeneğine bağlanmış ve ECoG kaydına hazır hayvanın genel görüntüsü.	43



Kısaltmalar ve Simgeler

μV	: Mikro volt
€	: Euro, avro
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BZD	: benzodiazepin
CA	: Korteks alanı, Cortical Area
Ca^{++}	: Kalsiyum
CAT	Katalaz
CCK	: Kolesistokinin
cm^2	: Santimetrekare
cm^3	: Santimetreküp
COX	: Siklooksijenaz
DDG	Diken Dalga Genliği
DDS	Diken Dalga Sıklığı
DEP	: Dizel egzoz partikülleri
DM	: Diyabetes mellitus
DMSO	: Dimetil sülfoksit, dimethylsulfoxide
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ECoG	: Elektrokortigogram, electrocorticographic
EEG	: Elektroensefalogram
g/kg	: Gram/kilogram
GABA:	: Gama-aminobutirik asit
GHB	: Gama-hidroksibütirat
GSH	: Glutatyon
Hz	: Hertz
IBE	: International Bureau for Epilepsy, Uluslararası epilepsi bürosu
IL	: İnterlökün
ILAE	: International League Against Epilepsy, Epilepsiye karşı uluslararası ligi
IU	: Uluslar arası birim, international unit

i.c.	: Beyin içine, İntrakortikal, İntracortical
i.p.	: Periton içi, intraperitoneal, intraperitoneally
K⁺	: Potasyum
LD	: Öldürücü doz, letal doz
LO	: Lipoksijenaz
MES	: Maksimal elektroşok
mg/kg	: Miligram/kilogram
Mg⁺⁺	: Magnezyum
mm	: Milimetre
MSS	: Merkezi sinir sistemi
mTOR	Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
<i>N. sativa</i>	: <i>Nigella sativa</i>
Na⁺	: Sodyum
NMDA	: N-methyl-D-aspartat
NO	: Nitro oksit
NS	: <i>Nigella sativa</i>
PASW	: Predictive Analytics software
PTZ	: Pentilentetrazol
SE	Status Epileptikus
SSS	Santral Sinir Sistemi
STZ	: Streptozotosin
TBHP	: Tert-bütil hidroperoksitin
TQ	: Timokinon, thymoquinone
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
WHO	: Worth Health Organization
µl	: Mikrolitre

ÖZET

SIÇANLARDA KRONİK TIMOKİNON UYGULANMASININ PENİSİLİNLE İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Duru Aslıhan ÖZMERDİVENLİ
Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK
Ocak 2020, 86 Sayfa

Timokinon (TQ), geleneksel tıpta bir ilaç ve baharat olarak kullanılan çörekotu (*Nigella sativa*) bitkisinden elde edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, antikonvülsan, antikanser, antioksidan ve nöroprotektif etkileri olduğu gözlenen timokinonun sıçanlarda penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli üzerindeki kronik etkisini araştırmaktır. Bu çalışmada 49 yetişkin erkek Wistar sıçan kullanılmış ve bu sıçanlar; kontrol (saline), kontrol (penisilin), kontrol (diazepam), 10 mg/kg ve 50 mg/kg'lık dozlarda timokinon grupları, 10 mg/kg TQ+ 2 mg/kg diazepam ve 50 mg/kg TQ+ 2 mg/kg diazepam olarak 7 farklı gruba ayrılmıştır. Penisilin dışındaki tüm maddeler 21 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Sıçanlar 1.25 g/kg'lık üretan dozunun intraperitoneal olarak uygulanmasıyla anestezi altına alınıp, sol korteks açılmış ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirilmiştir. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra penisilin (500 IU, 2.5 µl) intrakortikal olarak uygulanmasıyla epileptiform aktivite başlatılmıştır. Kayıtlardan elde edilen elektrokortikografik veriler yazılım programı ile analiz edilmiştir. Aynı zamanda ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi, epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı ve diken dalga genliği istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Sham ve sadece timokinon gruplarında herhangi bir epileptiform aktiviteye rastlanmamıştır. 10 mg/kg, ve 50 mg/kg'lık timokinon dozlarında ise kontrol grubuyla kıyaslandığında, ilk diken dalga latensini belirgin bir biçimde arttırdığı gözlemlenmiştir. Diken dalga frekansını ve diken dalga genliği bazı zaman dilimleri hariç gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak, yapılan çalışmada kronik timokinonun ratlarda penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli üzerine uygulanmasının epileptik nöbetleri temsil eden diken dalga sıklığı ve genliği üzerinde herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir. Fakat TQ'nun ilk diken dalga latensini belirgin bir biçimde uzattığı belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Elektrokortikografi, Epileptiform Aktivite, *Nigella sativa*, Sıçan, Timokinon

ABSTRACT

EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATION OF THYMOQUINONE ON PENICILLIN INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

Duru Ashhan OZMERDIVENLI
Master of Science, Department of Physiology
Advisor Assos. Prof. Dr. Ersin BEYAZCICEK
January 2020, 86 Pages

Thymoquinone (TQ) is derived from *Nigella sativa* (NS) which is a traditional medical plant and used as a food additive. Aim of this study is to investigate chronic effects of thymoquinone, which has been shown anticonvulsant, anticancer, antioxidant and neuroprotective effects, on experimental penicillin-induced epilepsy model in rats. In this study 49 adult male Wistar rats were used, and these rats were divided into 7 groups as control (saline), control (penicillin), control (diazepam), the doses of 10 mg/kg and 50 mg/kg of thymoquinone and 10 mg/kg TQ+ diazepam and 50 mg/kg TQ + diazepam. All of the substances were administered intraperitoneally during 21 days, except penicillin. After rats were anesthetized with administration of the 1.25 g/kg dose urethane intraperitoneally, the left part of the cortex was opened and the electrodes were placed on somatomotor area. Epileptiform activity was induced by intracortical (i.c.) administration of penicillin (500 IU, 2.5 µl). Obtained electrocorticographic (ECoG) data from recordings were analyzed by software. The first spike latency, spike wave frequency, and spike wave amplitude of epileptiform activity were analyzed statistically. When the groups were compared in terms of latency time to onset of the first epileptiform activity, it was determined that latency time to onset of the first epileptiform activity of all groups was longer than the control group ($p = 0.007$). There were no significant difference was found between the groups except for some time periods ($p > 0,05$). In conclusion, it was observed that the application of chronic thymokinone on an experimental penicillin induced epileptiform activity model in rats did not detect any spike wave frequency and amplitude representing epileptic seizures, but prolonged the onset of initial epileptiform activity. However it was determined that TQ prolonged latency time to onset of the first epileptiform activity.

Key words: Electrocorticography, Epileptiform Activity, *Nigella sativa*, Rat, Thymoquinone

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tekrarlayan spontan nöbetlerle karakterize olan epilepsi, en yaygın nörolojik rahatsızlıklardan biridir. Epilepsi sadece bir hastalık değil, aksine genetik faktörler, travmatik beyin hasarı, santral sinir sistemi enfeksiyonları, felç veya beyin tümörleri de dâhil yapısal beyin lezyonları gibi faktörlerin neden olduğu semptomatik bir durum olmasına rağmen hastaların yaklaşık %65'inde herhangi bir neden bulunmamaktadır².

Tarihteki ilk yazılan tıbbi yazılar incelendiğinde epilepsinin insanlık tarihiyle birlikte ortaya çıktığı saptanmıştır. İlk olarak milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanan epilepsi, dünyanın en eski ve en tanınmış rahatsızlıklarından biridir³. Epilepsinin ilk bilimsel tanımı Huggings Jackson tarafından 1874 yılında yapılmasına rağmen günümüzde hala dünyanın hemen hemen bütün ülkelerinde epilepsi hastalık olarak değil, mistik düşüncelerle yorumlanan bir kavram olarak bilinmektedir^{4,5}. Bu yanlış değer yargılarıyla savaş için 1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO), Epilepsiye Karşı Uluslararası Ligi (ILAE) ve Uluslararası Epilepsi Bürosu (IBE) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından “Epilepside Küresel Aydınlanma” kampanyası başlatılmıştır.

Günümüzde, tedaviye ihtiyaç duyan ve devamlı nöbetleri olan aktif epilepsiye sahip yaklaşık 65 milyon insan bulunmaktadır. Bu hastaların %30'u şimdiye dek keşfedilen tüm antiepileptik ilaçlara karşı dirençlidir⁶. Buna ek olarak antiepileptik tedavide kullanılan mevcut ilaçların yan etki profili de oldukça geniştir. Bu yüzden daha etkin, yan etki profili düşük ve ucuz antiepileptik ilaçlar bulma ve epilepsinin mekanizmalarını aydınlatma çalışmaları günümüzde hala yoğun bir şekilde devam etmektedir. Epilepsi vakalarının %85'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Bu ülkelerde yaşayan epilepsi hastalarının %60-90 arasında yetersiz sağlık bakım kaynaklarından ve sosyal durumlarından dolayı tedavi edilememektedir^{7,8}. Örneğin, Hindistan'da bulunan tahmini 5 milyon epilepsi vakasının toplam tedavi giderlerinin ülkeye maliyeti gayri safi milli hâsılatın % 0,5'ine eşdeğer olduğu rapor edilmiştir⁷. Avrupa'da bulunan 6 milyon aktif epilepsi hastasının yıllık tedavi maliyetinin ise 20 milyar euro olduğu tahmin edilmektedir.

Epilepsi, gerek tek başına gerekse diğer hastalıklarla eşlik eden bir semptom olarak morbiditeyi, mortaliteyi, iş verimini ve ülke ekonomisini olumsuz yönde etkileyen bir

hastalıktır. Epilepsinin insidansı toplumdan topluma değişmekle beraber, genellikle yüz binde 20-50; prevalansı ise binde 4-10 olarak verilmektedir⁹. Gelişmekte olan ülkelerde sağlıkla ilgili alt yapı yetersizlikleri, semptomatik ve özellikle perinatal sebeplere bağlı epilepsi oranlarının artmasına neden olmaktadır. Buna rağmen; dünyanın çok az ülkesinde epilepsi için ulusal planlar yapılmaktadır^{7,8}.

Beyin birbirleriyle elektriksel ve kimyasal iletimle bağlantı kuran milyarlarca hücrenin bir araya gelmesiyle oluşmuş oldukça karmaşık bir yapıdır. Epileptik nöbetler, bu yapıdaki kontrolün bozulduğu ve uyarı için gerekli eşik değerin azaldığı durumlarda ortaya çıkar. Epilepsili bireyler normal bireylere göre daha düşük uyarı eşik değerine sahiptir.

Epilepsi hastalarının yaklaşık %70'i mevcut antiepileptik ilaçların monoterapisiyle kontrol edilmektedir. Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde bitkisel ürünler önemli rol oynamaktadırlar. Birçok bitkinin antikonvülsan etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu antikonvülsan bitkiler üzerinde çeşitli fitokimyasal, farmakolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar gerçekleştirilmiştir ve bu çalışmalar günden güne artış göstermektedir.

Geleneksel tıpta ve mutfaklarda baharat olarak kullanılan çörekotu (*Nigella sativa*) tohumlarının kimyasal içerikleri bitkinin yetiştiği coğrafik bölgeye ve iklime bağlı olarak küçük değişiklikler göstermekle birlikte tohumlar ortalama % 36 – 38 oranında sabit yağ, protein, alkaloid, saponin ve %0.4 – 2.5 oranında uçucu yağ içerir. Uçucu bir yağ olan ve çörekotunun biyoaktif uçucu yağlarının en büyük kısmını oluşturan timokinon ($C_{10}H_{10}O_2$; 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon; moleköl ağırlığı 164.2) içeren çörekotu 2000 yılı aşkın süredir ilaç olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda antioksidan, anti-inflamatuar ve antineoplastik etkileri bulunan timokinonun pek çok kanser türünde hücre çoğalmasını durdurucu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık bilinen yan etkileri oldukça az olan bir maddedir. Timokinonun etkili olduğu kanser türleri; göğüs adenokarsinoması, over adenokarsinoması, kolorektal kanser, insan pankreatik adenokarsinomu, rahim sarkoması, neoplastik keratinosit, insan osteosarkoması, fibrosarkoma, akciğer sarkoması olarak sıralanabilir. Ayrıca timokinonun, androjen reseptörü ve transkripsiyon faktörü E2F-1'i hedefleyerek hormon-refrakter (cevap vermeyen) prostat kanserini inhibe ettiği rapor edilmiştir. Aynı zamanda Khanna ve ark., *N. sativa* yağının analjezik ve MSS'de baskılayıcı aktivitesini göstermiştir¹⁰. Abdal-Fattah ve ark.

timokinonun opionid reseptörlerde antinosiseptif etkilerini göstermişlerdir¹¹. Son zamanlarda timokinonun bazı nörofarmakolojik etkileri gösterilmiştir. Bunlardan antikonvülsan etki, kas gevşetici ve hipnotik etkilerinin yanı sıra motor koordinasyon ve lokomotor aktivite üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Oksidatif stres, reaktif oksijen/nitrojen türleri (ROS/RNS) arasındaki ve organizmanın bu reaktif oksijen/nitrojen türlerine karşı göstermiş olduğu antioksidan koruma sistemindeki denge eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres, endojen sistemlerin hedef biyomoleküllere yönelik oksidatif saldırılara karşı göstermiş olduğu mücadele kapasitesinin azalmasıyla karakterize olan, gelişmiş ROS/RNS üretimine veya antioksidan koruma yeteneğinin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu stresin şiddeti kardiyovasküler, kanser ve yaşlanma gibi çeşitli patolojilerle ilişkilidir¹².

Serbest radikallerin uyardığı oksidatif stresin amfizem, kardiyovasküler ve inflamasyonlu hastalıklar, katarakt, kanser ve nörodejeneratif durumlar (Parkinson, Alzheimer, Huntington hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz) gibi pek çok kronik sağlık problemlerinin patofizyolojisine ve patogeneze katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Oksidatif stresin kaynak olduğu ya da sonuçlarının sebep olduğu 100'den fazla hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur. Reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu oksidatif bozulma geri dönüşü olmayan bir ilerleme, fizyolojik fonksiyonlarda bozulma, hastalık insidansının artması ve yaşam ömrünün azalması gibi yaşlanmanın biyolojisi üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır¹³.

Artmış reaktif oksijen türleri (ROS) glutamin sentetazı inhibe ederek bir eksitatör nörotransmitter olan glutamik asit oluşumunu artır ve böylece nöbet aktivitesi tetiklenir. Hayvanlarda ROS ile konvülziyonların oluşumunun başlangıcına paralel olarak beyinde GABA seviyesinin de azaldığı gösterilmiştir. Bunun en önemli sebeplerinden biri ROS üretiminin glutamat dekarboksilaz enzimini inaktive etmesidir¹⁴. Son otuz yıldan beri sinir sisteminin çeşitli hastalıkları ile ilgili yapılan çalışmalar, oksidan ve antioksidan sistem arasındaki denge üzerine odaklanmıştır¹⁵. Oksidatif stres ile epilepsi arasındaki ilişkiyi tanımlayan ilk deneysel bulgular 1989 yılında Armstead ve ark tarafından sunulmuştur¹⁶. Farklı deneysel modellerde ve epilepsili hastalarda oksidatif stres ile epilepsi arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur¹⁷⁻¹⁹. Son dönemde epilepside oksidatif stresin rolü ve etkisinin açığa kavuşturulması için birçok çalışma yapılmakta veya planlanmaktadır. 2000'li yılların başında, epileptik durumlarda oksidatif

stres çalışılmıştır. Elde edilen bulgular, oksidatif stresin epilepsinin nörolojik patolojisinde önemli olduğunu göstermiştir. Özellikle, lityum-pilokarpin, kainik asit, bikukulin, PTZ, uyku yoksunluğu ve kokain hayvan modellerinde ROS'da, nitrit seviyesinde ve lipid peroksidasyon ürünlerinde artışa sebep olduğu görülmüştür. Aynı zamanda, hipokampus, striatum, talamus, korteks ve diğer tüm beyin bölgelerinde NOS, CAT, SOD, GPx ve glutasyon reduktaz gibi enzimlerin antioksidan aktivitesinde azalmaya da sebep olmuştur. Buna ek olarak indirgenmiş glutasyon (GSH) seviyesinde de azalma tespit edilmiştir.

Armstead ve arkadaşları yeni doğmuş domuz beyninde bicuculline indüklü epileptik nöbetler oluşturmuş ve bicuculline bağlı nöbetler sırasında az miktarda süperoksit anyon radikalleri üretildiğini göstermişlerdir³. Önceki çalışmanın akabinde yapılan çalışmalar, oksidatif stresin epileptik nöbetlerde etkin olduğunu göstermiştir²⁰. Metalothionein-I ve HO-1 gen ekspresyonundaki artış, oksidatif stresin kainik asidin neden olduğu nöbetlerle indüklendiğini göstermektedir²¹. Araştırmacılar epileptiform aktivitenin serbest radikal üretimiyle sonuçlandığını ve hücre ölümünü indükleyen bir faktör olarak düşünülebileceği sonucuna varmıştır²². 2014 yılında Martinc ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında epilepsi ile lipid peroksidasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Epileptik nöbetler sırasında, antioksidanlarla yapılan nöroprotektif tedavilerin, daha az yapısal hasara, epileptogenezin azalmasına ve bilişsel bozulmaların azalmasına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir²³. Bhuyan ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlara göre, edinsel epilepsilerde redoks değişikliklerinin nöbet aktivitesiyle korele olduğu ve oksidatif stresin, antiepileptik tedavilerde potansiyel bir hedef olduğunu göstermektedir²⁴.

Merkezi sinapsların yaklaşık % 30'unda mevcut olan *Gama-aminobütirik asit* (GABA) başlıca inhibitör santral nörotransmitterlerdendir. GABA aktivitesini arttıran ilaçlar antikönvulsan, sedatif-hipnotik ve genel anestetik etkileri olan ilaçları içerirken, GABA aktivitesini antagonize eden maddeler merkezi sinir sistemini (MSS) uyarır ve konvülsiyonlar meydana getirir.

GABA reseptörlerinin iki ana tipinden (GABA_A ve GABA_B) biri olan GABA_A reseptörünün bazı antibiyotiklerin prokonvulsan etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir. GABA_A reseptör kompleksi (Şekil 2.1), bir postsinaptik klorür (Cl⁻) kanalıdır. GABA, kendi reseptörüne (Cl⁻ kanalının bir parçası) bağlandığında, Cl⁻ akışının bir sonucu

olarak membran potansiyeli eşik değerden uzaklaşır ve hiperpolarizasyonla sonuçlanan nöronal ateşlemede genel bir azalma ortaya çıkar. GABA_A Cl⁻ kanalları, eksitator, depresan ve antikonvülsan ilaçların dahil olduğu ekzojen ve endojen modülatör ajanlar için çoklu bağlanma yerleridir²⁵. Bu ajanlar arasında benzodiazepinler, barbitüratlar ve propofol bulunur ve bu ajanların tümü GABA_A Cl⁻ iyonofor yoluyla Cl⁻ akışını artırır. Dolaylı agonistler olarak adlandırılan çoğu ligand, Cl⁻ iyon akışını oluşmak için GABA reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Bazı barbitüratlar Cl⁻ kanalını doğrudan açarlar.

GABA_A antagonistleri klor akımları üzerindeki inhibitör etkilerinden dolayı merkezi sinir sistemi üzerinde eksitasyon ve konvülziyonlar meydana getirir. Bikukulin gibi doğrudan antagonistler GABA'nın kendi reseptörüne bağlanmasını engellemek için GABA reseptörüne bağlanırlar. Dolaylı GABA antagonistleri ise kompleks üzerindeki diğer alanlara allosterik olarak bağlanarak GABA'nın bağlanmasını veya diğer mekanizmalar yoluyla Cl⁻ akışını engellerler. Bozulmuş GABAerjik aktivite ayrıca GABA sentezinin inhibisyonundan kaynaklanır.

İnsanlardan ve hayvanlardan elde edilen mevcut kanıtların neredeyse tamamı, sefalosporinler, fluorokinolonlar, aztreonam, imipenem ve penisilinlerin epileptojenik etkilerine dayanarak GABA_A kompleksindeki doğrudan ya da dolaylı antagonist etkileri desteklemektedir. Kanıtlar, penisilin GABA bağlanmasını doğrudan antagonize edebileceğini göstermektedir. Aynı zamanda bir monobaktam olan penisilin GABA_A kanalına bağlanarak Cl⁻un içe doğru akışını önlediği bildirilmiştir²⁶. Penisilin Cl⁻ kanallarına doğrudan bağlanma aktivitesine ilişkin kanıtlara ek olarak, BZD reseptörleri ve penisilin türevleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu durum BZD reseptör aracılı etkiyi desteklemekte ve dolayısıyla GABA_A kompleksinde dolaylı bir antagonist etki oluşturmaktadır.

Sınırlı sayıda birkaç çalışmada timokinonun antiepileptik etkileri olduğu bildirilmiştir. Akhondian ve ark. timokinonun çocukluk çağı epilepsi nöbetlerini azalttığını bildirmişlerdir²⁷. Aynı zamanda Hosseinzadeh ve ark. sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) modelini kullanarak oluşturdukları epileptiform aktivitede timokinonun nöbet sürelerini kısalttığını göstermişlerdir²⁸.

Epileptik nöbetler sırasında kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlarda hem anormal deşarjlara ait diken dalgalar oluştuğu, hem de normal beyin dalgalarının frekanslarında

ve yüksekliklerinde oldukça belirgin değişiklikler olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir ve bu değişiklikler epileptiform aktivite olarak adlandırılır. Fakat etik ve bilimsel kurallar nedeniyle insanlar üzerinde çalışmanın zorluğu sağlık bilimlerindeki birçok alanda olduğu gibi, bu konuda da hayvan deneylerinin kullanılmasını gerektirmektedir. Bir madde için ileri araştırmalara geçmeden ve ilaç olmadan önce birçok farklı deneysel modelde denenmeli ve etkinliği gösterilmelidir. Bu amaçla birçok epilepsi modelleri de geliştirilmiştir^{29,30}.

Kronik timokinon kullanımının penisilin modeli deneysel epilepsi üzerindeki etkilerinin gösterilmemiş olması ve bu modelin insanlardaki fokal motor ve generalize nöbetlerin prototipini oluşturması çalışmamızda bu modeli tercih etmemizin ana etmenini oluşturmuştur. Diğer bir etken ise penisilin etki mekanizmasıdır. nkn penisilin GABA'yı azaltarak epilepsi meydana getirmektedir.

Yukarıda verilen bilgiler ışığında, oksidatif stresin epileptik nöbetlerin oluşmasını ve sıklığının artmasını tetiklediği ve ayrıca oksidatif stresin nöbetler sonrası nöron kaybı ve bilişsel bozukları da artırdığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak oksidatif stresin hedeflenmesi, epileptik nöbetlerin ve bununla ilişkili nöronal kayıp ve bilişsel bozuklukların azaltılmasını ve hafifletilmesini sağlayacak yeni terapötiklerin geliştirilmesini sağlayabilir. Bu alanda yapılacak olan yeni çalışmalar, spesifik reaktif türlerini ve bunların normal beyni aşırı uyarılabilirliğe yatkın bir beyin haline getiren mekanizmalarının aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır. Böylece yeni terapötiklerin geliştirilmesi, mevcut anti-epileptik ilaçlarla birlikte ya da onların yerini alarak hastalığın hafifletilmesi ve kontrolünü sağlayabilir.

Bu çalışmada, penisilin G verilerek oluşturulan kronik epilepsi sıçan modelinde oksidatif stresi azaltarak epileptik nöbetlerin sıklığının azaltılması veya ortadan kaldırılması amacıyla Timokinon verilmesi ve sonrasında antioksidan enzimlerin aktivitesini gösteren CAT, GPx ve SOD seviyelerindeki değişikliklerinin araştırılması; anti-epileptik ilaçların terapötik etkinliğine, timokinonun herhangi bir katkısı veya bu ilaçların terapötik etkinliğini engelleyici bir etkinliğinin olup olmadığını belirlemek amacıyla klinikte yaygın olarak kullanılan anti-epileptik ilaç olan diazepam ile birlikte timokinon uygulanması sonrasında elektrofizyolojik kayıtların alınması ve sonrasında oksidatif stres ve nöronal hasarın değişimlerinin araştırılması; epilepsi hastalığına olumlu etkileri beklenen kronik TQ uygulamasının epileptiform aktivitenin azaltılması

ve bu hastalığın nöranal hücrelerde oluşturduğu olumsuz etkinin elektrofizyolojik yöntemlerle objektif incelemesi amaçlanmıştır.



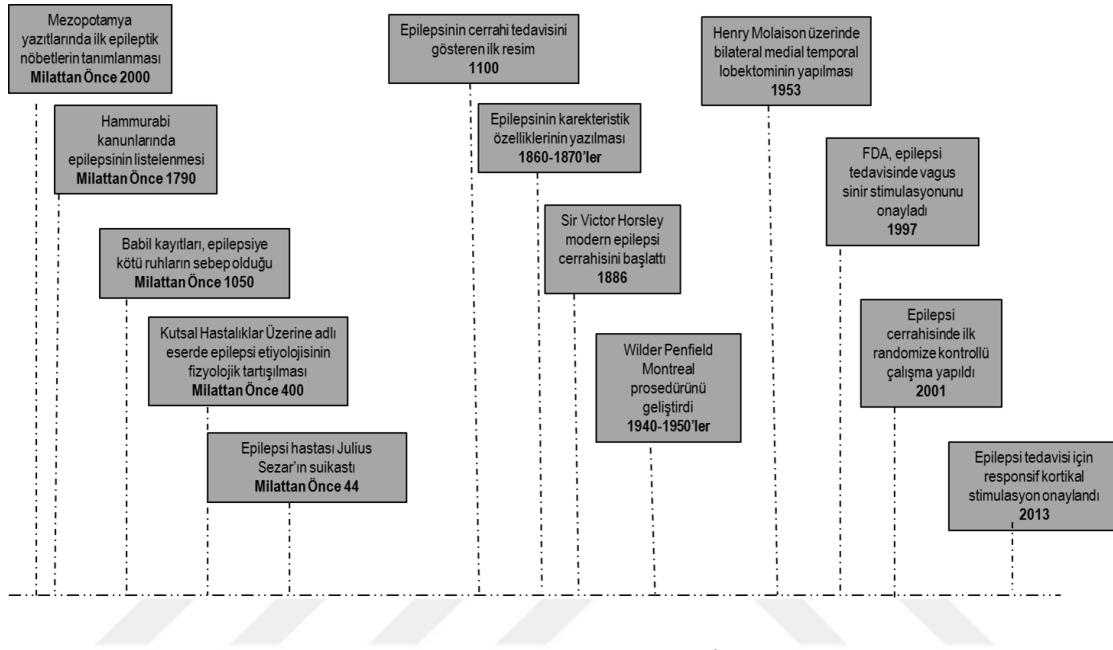
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

"Epilepsi" tekrarlayan spontan epileptik nöbetler ile karakterize olan nörolojik bozuklukları ifade etmektedir. Epileptik nöbetler beyindeki anormal, aşırı veya hipersenkronize nöronal aktivite sonucunda gelişir^{1,2}. %0,05'lik küresel insidansı ile en sık görülen ciddi nörolojik bozuklulardan biridir. Popülasyonun önemli bir bölümünü oluşturan epilepsi hastalarının %75'i bu rahatsızlığa ergenlik döneminden önce yakalanmaktadır¹. Epilepsi genetik faktörlerin, kortikal malformasyonların, akut beyin tavmalarının, metabolizma bozukluklarının, nörometabolik hastalıkların ve merkez sinir sistemi hastalıklarının neden olduğu yapısal, metabolik veya bilinmeyen faktörlerin sebep olduğu bir rahatsızlıktır. Yapısal bozukluklar arasında özellikle gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon, parazittik hastalıklar (özellikle nörosistiserkosis), perinatal beyin hasarı, vasküler hastalıklar ve kafa travması gelmektedir³. Epilepsi insidansı, prevalansı ve mortalitesi coğrafik, ekonomik ve sosyal farklılıklar bağlı olarak değişkenlikler göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde epilepsi insidansı gelişmiş olan ülkelere daha yüksektir. Fakat gelişmiş olan ülkelere epilepsi insidansı düşük olmasına rağmen prevalansı daha yüksektir. Bunun temel nedeni epilepsili kişilerin yüksek mortalite oranına sahip olmasına bağlı olabilir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunan kortikal veya subkortikal nöronlarda ani, anormal, hipersenkronize ve episodik olarak gelişen elektriksel deşarjlar, bu nöronlarla ilgili psişik ve somatik fonksiyonların gelip geçici fonksiyon bozukluklarına sebep olan konvülsiyonlardan farklıdır. Ancak konvülsif nöbetlerin tekrarlayıcı karakter kazanması, bu özelliğin yıllarca devam etmesi halinde hastaya epilepsi tanısının konulması düşünülebilir. Diğer bir ifade ile her konvülsiyon geçiren kişi epilepsi hastası değildir. Epilepsi, Yunanca kökenli olan "epi" (üstünde, üstünden) ve "lepis" (tutmak, tutup sarsmak) kelimelerinin bir ara getirilmesiyle oluşturulmuştur. Epilepsi terimi Yunanca "sarsmak" veya "saldırmak" anlamına gelen "epilambanein" fiiliyle aynı kökten türemektedir.

2.1.1. Tarihçe

Epilepsi, insanlıkla birlikte ortaya çıkmış olan ve ilk zamanlarda doğüstü güçlerin ya da kötü ruhların sebep olduğu düşünülen bir rahatsızlıktır. Epilepsi rahatsızlığının bu kadar çok bilinmesi şaşırtıcı değil, çünkü rahatsızlık tarih boyunca en çok tartışılan rahatsızlar arasında yer aldığı görülmektedir⁴ (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1 Epilepsi tarihindeki önemli olaylara ait zaman çizelgesi¹

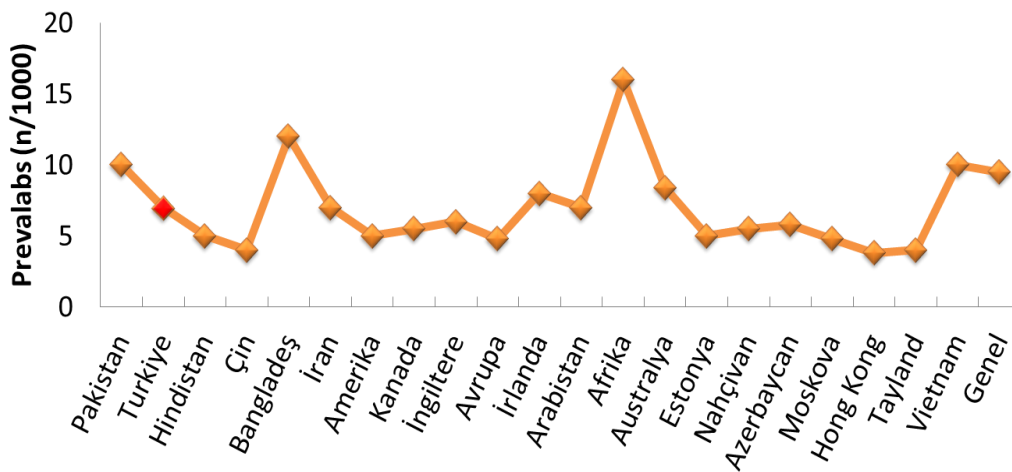
Epileptik nöbetlerle ilgili ilk bilgiler MÖ 2000'li yıllarda Mezopotamya bölgesinde kullanılmakta olan Akad dilinde yazılmış yazıtlarda karşımıza çıkmaktadır. Yazıtta hastanın durumu ile ilgili bilgiler yer almaktadır. Bunun yanında, yazıtta epilepsi hastalarının “*antasubbû*” (günahın eli) şeklinde tanımlanmaktadır⁵. Daha sonraki bilgilere ise Eski Mısır Tıp yazıtlarında rastlanılmaktadır. MÖ 1700'lü yıllarda yazılmış olan ve epileptik kasılmaları beş grupta incelendiğini Edwin Smith'in cerrahi papirüslerinde görmekteyiz⁴. Babillerin en eski tıbbi kitaplardan biri olan Sakikku (Tüm Hastalıklar, MÖ 1067-1046) da epilepsi hastalığına rastlanılmaktadır ve hastalığa kötü ruhların sebep olduğu düşünülmektedir⁶. Ayrıca Hamurabbi kanunlarında (MÖ 1790) da epilepsi hastalığına atıf yapılmaktadır⁷. Milattan Önce 6. yüzyıla gelindiğinde, Hindistanlı tıp yazarı Atreya epilepsinin ilahi bir rahatsızlık olmadığını, beyin fonksiyonlarındaki bozukluklardan kaynaklandığını belirtmiştir⁴. Milattan Önce 460-370 yılları arasında yaşamış olan Hipokrat, epilepsinin beyinde meydana gelen organik bir rahatsızlık olduğunu ve diğer birçok hastalıkta olduğu gibi kalıtsal olduğunu

düşünmüştür⁷. Roma döneminin en ünlü doktorlarından olan Aelius Galenus epilepsiyi, günümüzdeki hipotezlerle benzerlik gösteren üç formda incelemiştir⁸. Tarihi kronoloji içerisinde baktığımızda birçok bilim insanı ve doktor bu konu ile ilgili çeşitli hipotezler ve teoriler ortaya atmışlardır. Bunlardan biri olan ve John Huglings Jackson tarafından ortaya atılan hipotezdir. Bu hipoteze göre epilepsi, beynin korteksinde (gri cevherde) meydana gelen boşalmalar sonucu oluştuğudur. Gowers, epilepsiyi ilk kez sınıflandırmıştır. 1875 yılında Dr. Caton tarafından tavşan ve maymunların kafatasına çeşitli kayıt elektrotları yerleştirilerek ilk EEG kayıtlarını almıştır⁹.

On dokuzuncu yüzyıldaki bilimsel ilerlemelere rağmen, epilepsi doğüstü veya kutsal hastalık gibi köklü tarihsel kavramların etkisi altında derin bir toplumsal sorun olarak devam etmekteydi. Bir grup Avrupalı hekim 1909 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'ni (International League Against Epilepsy, ILAE) kurdu. Kuruluşundan itibaren ILAE, hem epilepsinin bilimsel ve sosyal yönleriyle hem de eğitimiyle ilgili olarak uluslararası işbirlikleri kurarak, kongreler düzenleyerek ve Epilepsia dergisi aracılığıyla çalışmalarını sürdürmektedirler. ILAE, Terminoloji ve Sınıflandırma Uluslararası Komisyonu aracılığıyla son 35 yılda nöbetlerin ve epilepsi sendromlarının sınıflandırılması ve tanımlanmasında önemli rol oynamaktadır.

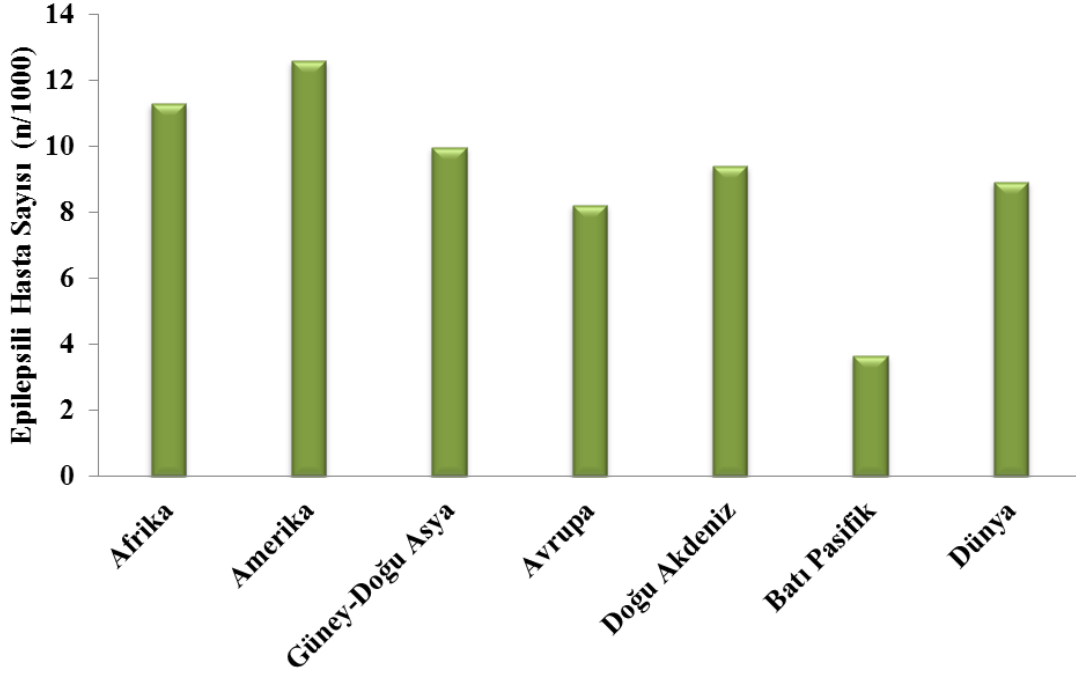
2.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsi kronik nörolojik hastalıklar arasında ilk dört sıra içerisinde yer almaktadır. Aktif epilepsi prevalansı dünya genelinde ortalama %8'dir¹⁰. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %10-40 arasında değişirken, gelişmiş ülkelerde bu oran %4,9 olarak görülmektedir¹¹ (Şekil 2.2).



Şekil 2. 2. Farklı ülkelerdeki epilepsi prevalansları¹

Epilepsi prevalansı ve insidansı popülasyonun demografik yapısı, cinsiyet, sosyoekonomik durum, coğrafik yapı ve çalışma metodolojisine göre farklılık göstermektedir (Şekil 2.3). Epilepsi prevalansı ortalama her 4-10/1000 kişiye iken, insidansı yaklaşık 50.4/100.000 civarındadır¹². Yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik durum gibi birçok faktör epilepsi insidansı ve prevalansı ile ilişkilidir.

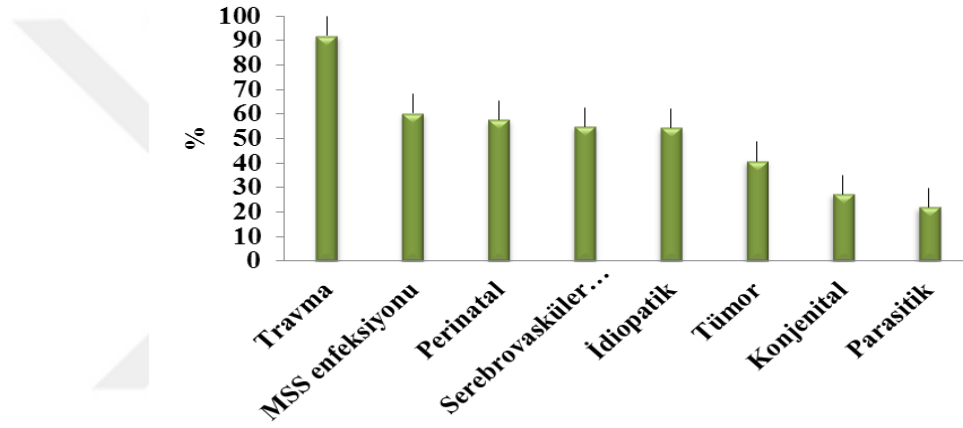


Şekil 2. 3. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre epilepsili insanların ortalama sayısı

2.1.3. Etiyoloji

Dünya genelinde, epilepsi en yaygın ve ciddi nörolojik rahatsızlıklardan biridir. Epilepsi hastalarının en az %40'ı yapısal veya metabolik etkilerin sebep olduğu bir beyin hasarı sonrasında gelişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, doğum öncesi ve perinatal risk faktörleri veya serebrovasküler hastalıklar epilepsinin etiyojisi arasında en sık görülenlerdir⁹. Bunların yanı sıra epilepsiye, genetik, korteks malformasyonları, nörodejeneratif bozukluklar ve febril konvülsiyonlar gibi birçok etken de sebep olmaktadır (Şekil 2.7). Makroskobik veya mikroskobik herhangi bir yapısal değişim veya nöronal fonksiyonların çalışmasını azaltacak veya artıracak herhangi bir etki epilepsiye yatkınlığa sebep olabilir. Yapılan çalışmalarda epilepsinin sebeplerinden %68'i halen bilinmeyen sebepler iken, %31'ine

ise beyin hasarının sebep olduğu bildirilmiştir. Bunların yanı sıra epilepsi sebepleri arasında serebrovasküler hastalıklar (%13.2), gelişimsel gecikmeler (%5.5), kafa travması (% 4.1), beyin tümörü (%3.6), enfeksiyonlar (%2.6), ve diğer sebepler (%6.8) sayılmıştır. Kompleks parsiyel nöbetler tüm yaş gruplarında en sık gözlemlenen nöbet tipidir. Bunun yanı sıra çocuklarda generalize nöbetler, yetişkinlerde ise parsiyel nöbetler en sık gözlemlenen nöbet tipleridir. Tüm yaş gruplarında en yaygın görülen nöbet tipi kompleks parsiyel nöbetlerdir. Nöbetler ya spontane oluşur ya da tetiklenerek meydana gelir. Tetiklenmemiş yani spontane nöbetler epilepsi hastalarında meydana gelirken, tetiklenmiş nöbetler ise sağlıklı bireylerde çeşitli faktörlerle meydana getirilebilir¹³.

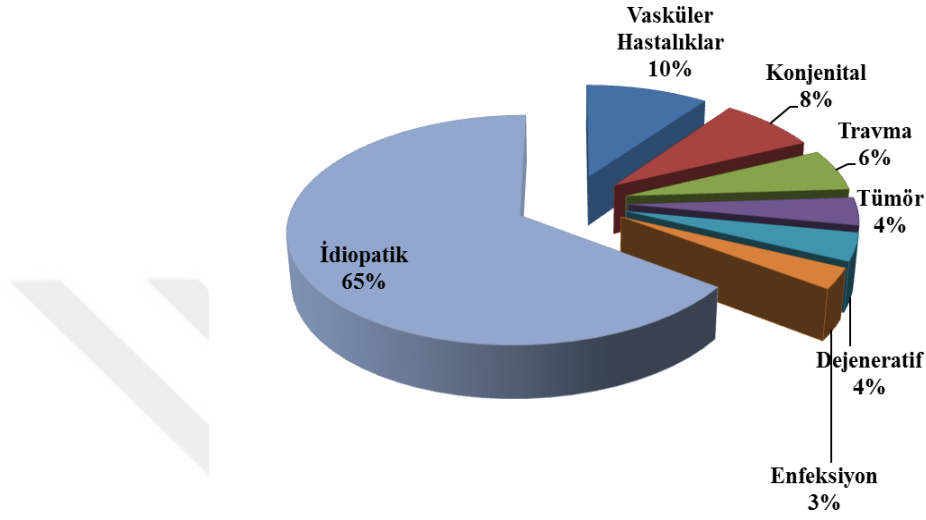


Şekil 2. 4. Epilepsi etiolojisinde en sık rapor edilen sebepler (ülkelerden elde edilen verilerin yüzdelik gösterimi)

Literatürler tarandığında, epilepsiye sebep olan bazı sebeplerin daha baskın olduğu görülmektedir. İdiopatik epilepsi, travma, MSS enfeksiyonları, serebrovasküler hastalıklar ve genetik faktörler en önemli ve yaygın epilepsi etiolojisi arasında yer almaktadır^{9,14,15} (Şekil 2.8). Genel olarak epilepsiye sebep olan etkenler aşağıda sıralanmıştır.

- Prenatal, perinatal veya postnatal komplikasyonlar
- Febril nöbetler
- Serebral enfarktüs, serebral hemoraji ve venöz trombozisi gibi bazı serebrovasküler rahatsızlıklar
- Kafa travması
- Menenjit ve ensefalit gibi MSS enfeksiyonları
- Nörodejeneratif hastalıklar

- Otoimmün hastalıklar
- Beyin tümörü
- Genetik hastalıklar
- İlaç zehirlenmesi, ilaç veya alkol yoksunluğu
- Üremi, hipoglisemi, hiponatremi ve hipokalsemi gibi metabolik bozukluklar



Şekil 2. 5. Epilepsi sebeplerinin dağılımı

Hastanın ilk epileptik nöbet geçirdiği andan itibaren, klinisyenler hastanın epilepsisinin etiyolojisini belirlemeyi hedeflenmektedir. Biri dizi etiyolojik grup, tedavi için etkileri olan yöntemleri tanımlamışlardır. Genellikle yapılan ilk araştırma nörolojik görüntülemedir (ideal olan MRI). Bu yöntem klinisyene, hastanın epilepsisi için yapısal bir etiyoloji olup olmadığına karar vermesine yardımcı olur. Epilepsi etiyolojisi genetik, enfeksiyon, metabolik ve idiyopatik olmak üzere beş etiyolojik grup altında incelenebilir (Şekil). Bir hastanın epilepsisi birden fazla etiyolojik kategoride sınıflandırılabilir. Etiyoloji hiyerarşik bir düzen göstermez ve hastanın etiyolojik grubuna verilen önem duruma göre değişebilir. Örneğin, tuberosklerozlu bir hastanın hem yapısal hem de genetik bir etiyolojisi vardır. Yapısal etiyoloji epilepsi cerrahisi için kritik öneme sahipken, genetik etiyoloji, genetik danışmanları ve mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) inhibitörleri gibi yeni tedavilerin değerlendirilmesi için anahtar öneme sahiptir.

2.1.3.1. Genetik etiyoloji

Genetik epilepsi kavramı, nöbetlerin temel semptomlarında bulunan doğrudan bilinen veya varsayılan genetik mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Genetik bir etiyolojinin dâhil edildiği epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda altta yatan genler henüz bilinmemektedir. İlk olarak, genetik bir etiyolojinin çıkarımı, yalnızca otozomal dominant bir hastalığın aile öyküsüne dayandırılabilir. Örneğin, Benign Ailevi Yeni Doğan Epilepsi sendromunda, ailelerin çoğunda potasyum kanalı genlerinden biri olan KCNQ2 veya KCNQ3 mutasyonları bulunmaktadır¹⁶. Bunun aksine, Otozomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe epilepsisi sendromunda bulunan mutasyon, şu anda bireylerin sadece küçük bir kısmında belirlenmiştir¹⁷. İkinci olarak, Çocukluk Çağı Absens Epilepsisi veya Juvenil Miyoklonik Epilepsideki gibi benzer sendromlu popülasyonlardaki klinik araştırmalar genetik etiyolojiyi desteklemektedir. Genetik bir temele dair kanıtlar, 1950'lerde yapılan Lennoxun ikiz çalışmaları gibi hassas araştırmalardan gelmektedir^{18,19}. Üçüncü olarak, tek bir geni veya etkili variantların kopya sayısını etkileyen bir moleküler baz tanımlanabilir. Hafif ve şiddetli epilepsilerin her ikisinde neden olan genetik anormallilerin sahip olduğu hasta sayıları artmaktadır. Moleküler genetik, çok sayıda epilepsi geninde nedensel mutasyonların tanımlanmasına sağlamıştır. Şiddetli gelişimsel ve epileptik ensefalopatili bebeklerin% 30-50'sinde nedensel mutasyonun tanımlanması yapılmıştır²⁰. En iyi bilinen örnek, hastaların >% 80'inin SCN1A'nın patojenik bir varyantına sahip olduğu Dravet sendromudur. Monojenik bir etiyolojinin, hafiften şiddetli epilepsi spektruma neden olabileceği gözden kaçmamalıdır. Örneğin, Febril nöbetlerle birlikte genetik epilepsi ve Dravet sendromu ile ilişkili olan SCN1A mutasyonlarının tedavisi etkili olabilir^{21,22}. "Saf" epilepsileri kodlayan on beş gen tanımlanmıştır, fakat yoğun çalışmalara rağmen idiopatik epilepsinin büyük çoğunluğunun genetik temelleri büyük ölçüde belirsiz kalmıştır. Bunun muhtemel sebebi idiopatik epilepsiye daha çok kompleks genetiksel ve gelişimsel faktörler olabilir. Son zamanlarda tek nükleotid polimorfizmin epilepsinin sebebi olarak görünmektedir. Epigenetik ve epistatik mekanizmaların çözümlenmesi çok zor olabilir, fakat bu mekanizmalar epilepsinin çözümlenmesinde anahtar rol oynayacaktır. Kopya sayı varyasyonları, genomik imprinting, kromozomal dengesizlik, X inaktivasyonu ve mitokondriyal mekanizmaların da dahil olduğu birçok mekanizma çalışmaları epilepsinin anlaşılmasına ayrıca yardımcı olacaktır¹.

2.1.3.2. Yapısal etiyoloji

Yapısal etiyoloji kavramı, uygun şekilde tasarlanmış çalışmalar sonucunda yapısal anormalliklerin epilepsi riskini önemli ölçüde artırdığı yönündeki bulgular sonucunda ortaya çıkmıştır²³. Yapısal bir etiyoloji, yapısal nöronal görüntülemelerde görülen anormallikleri belirtir; burada görüntüleme bulgularıyla birlikte elektroklinik değerlendirme sonucunda görüntüleme anormalliğinin hastanın nöbetlerinin olası nedeni olduğu konusunda önemli çıkarımların yapılmasına yardımcı olur. Yapısal etiyolojiler kortikal gelişim bozukluklarında olduğu gibi inme, travma, enfeksiyon veya genetik bozukluklar sonucunda ortaya çıkabilir. Bu tür malformasyonların genetik bir temeli olmasına rağmen, yapısal korelasyonlar kişinin epilepsisini desteklemektedir. İnce bir yapısal lezyonun tanımlanması, belirli epilepsi protokollerini kullanarak uygun *MRI* çalışmaları gerektirir²⁴. Epilepsi ile yapısal etiyoloji arasında iyi tanımlanmış bir ilişki bulunmaktadır. Bunlara hipokampal skleroz ile birlikte mesial temporal lob nöbetlerinde sık rastlanan bulgularda eklenebilir. Diğer önemli ilişki, gelastik nöbetler ile hipotalamik hamartoma, rasmussen sendromu ve hemikonvulsif-j-hemipleji epilepsisi arasında vardır. Bu ilişkilerin bilinmesi, hastanın görüntülemesinin belirli bir yapısal anormallik açısından dikkatle incelenmesine olanak sağlar. Bu da, tıbbi tedavinin başarısız olası durumunda epilepsi cerrahisi için göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır. Yapısal anormalliklerin altında yatan temel nedenler genetik veya edinilmiş yada herkisindende kaynaklanabilir. Örneğin, polimikrogria, GPR56 gibi genlerdeki mutasyonlara sekonder olarak gelişebilir²⁵. Edinilmiş yapısal nedenlere hipoksik-iskemik ensefalopati, travma, enfeksiyon ve inme de dahil edilebilir. Hamartini ve tuberini kodlayan TSC1 ve TSC2 genlerinde meydana gelen mutasyonların neden olduğu tuberoskleroz kompleksi gibi iyi tanımlanmış bir genetik temele sahip rahatsızlıklarda hem yapısal hem de genetik etiyolojiler kullanılabilir.

2.1.3.3. Enfeksiyon etiyolojisi

Dünya çapında epilepsinin en yaygın etiyolojilerinden biri de enfeksiyonlardır²³. Enfeksiyon etiyolojisi kavramı, hastalığın temel semptomlarıyla doğrudan ortaya çıkan nöbetlerin oluşumuna neden olan bir enfeksiyonu tanımlar. Enfeksiyon etiyolojisi, meninjit veya ensefalitis gibi akut enfeksiyonlar sonucunda ortaya çıkan nöbetlerden ziyade epilepsili bir hastayı ifade eder. Dünyanın spesifik bölgelerinde yaygın örnekler arasında nörokistisentoza, tüberküloz, HIV, serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazmoz ve Zika virüsü ve sitomegalovirüs gibi konjenital

enfeksiyonlar sayılabilir. Bu enfeksiyonlar bazen yapısal bozukluklarla ilişkili olabilir. Enfeksiyonlar spesifik tedavi gerektirmektedir. Aynı zamanda enfeksiyon etiyojisi, akut enfeksiyon sonrasında nöbetlere neden olan viral ensefalit gibi postenfeksiyöz epilepsinin gelişimini de ifade edebilir.

2.1.3.4. Metabolik etiyojisi

Bir dizi metabolik bozukluk sonucunda epilepsi ortaya çıkabilmektedir. Bu metabolik bozukluklar genişlemekte ve bu nedenle ortaya çıkan fenotipik spektrumun daha iyi anlaşılması ve araştırılması gerekmektedir¹¹. Metabolik epilepsi kavramı, hastalığın temel semptomlarıyla doğrudan ortaya çıkan nöbetlerin oluşumuna neden olan bilinen veya varsayılan bir metabolik bozukluğu tanımlar. Metabolik nedenler, iyi tanımlanmış bir metabolik bozukluğu veya porfiriya, üremi, aminoasidopatiler veya piridoksin bağımlı nöbetler gibi tüm vücutta biyokimyasal değişiklikler olabilir. Bazı durumlarda metabolik rahatsızlıklar genetik defektlerden kaynaklanabilmektedir. Metabolik epilepsilerin çoğunun genetik bir temeli olması muhtemeldir, fakat bazıları serebral folat eksikliği gibi edinilmiş olabilir. Epilepsinin metabolik nedenlerinin belirlenmesi, spesifik tedavilerin geliştirilmesi ve zihinsel bozulmaların önlenmesi nedeniyle oldukça önemlidir.

2.1.3.5. İmmün etiyojisi

İmmün epilepsi kavramı, doğrudan nöbetlerin hastalığın temel semptomu olduğu bir immün bozukluğunu ifade etmektedir. Son zamanlarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda karakteristik özellik gösteren bir dizi immün epilepsi tanımlanmıştır. Otoimmün aracılıklı merkezi sinir sistemi inflamasyonunun kanıtları immün etiyojisini kavramsallaştırmaktadır. Özellikle antikor testlerine erişimin kolaylaşması ile bu otoimmün ensefalitidlerin teşhisini hızlandırmaktadır. anti-NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör ensefaliti ve anti-LGI1 ensefaliti örnekler arasında verilebilir.

2.1.3.6. Bilinmeyen etiyojisi

Bilinmeyen terimi, epilepsinin nedeninin henüz bilinmediği durumlar için kullanılmaktadır. Birçok epilepsili hastasında epilepsiye neden olan nedenler bilinmemektedir. Bu kategoride yer alan hastalara frontal lob epilepsisinde olduğu gibi temel elektroklinik semiyoloji ile ayırıcı tanı koymak mümkün değildir. Ülkelere ve sağlık olanaklarına bağlı olarak dağılımı farklılık göstermektedir.

2.1.3.7. Komorbidite

Öğrenme, psikolojik ve davranışsal problemler gibi birçok bozukluk epilepsiye eşlik etmektedir ve bu konudaki farkındalık ise hergün artmaktadır. Bunların tipi ve şiddeti öğrenme zorluklarından zihinsel yetersizliğe, otizm spektrum bozuklukları ve depresyondan psikolojik rahatsızlıklara kadar değişkenlik gösterir. Daha şiddetli epilepsilerde, serebral palsi veya yürüyüşte bozulma, hareket bozuklukları, skolyoz, uyku ve gastrointestinal bozukluklar gibi motor bozukluklarda karmaşık bir dizi komorbidite görülebilir.

2.1.4. Epilepsinin Sınıflandırılması

2.1.4.1. Lokalizasyona bağlı epilepsiler

a-İdiyopatik (başlangıç yaşıyla ilişkili)²⁶

- Sentrot temporal dikenli selim çocuk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

b- Semptomatik²⁶

- Çocukluk çağının kronik ilerleyici parsiyel epilepsisi
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
- Temporal lop epilepsisi
- Frontal lob epilepsisi
- Parietal lob epilepsisi
- Oksipital lop epilepsisi

c-Kriptojenik

2.1.4.2. Generalize epilepsiler ve sendromlar

a-İdiyopatik²⁶

- Selim ailesel yenidoğan konvülsiyon ları
- Selim yenidoğan konvülsiyon ları
- Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)

- Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
- Diğer generalize idiyopatik epilepsiler
- Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

b- Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre) ²⁶

- West sendromu (çocukluğa ait spazm)
- Lennox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Miyoklonik absanslı epilepsi

c-Semptomatik²⁶

- Spesifik olmayan etioloji
 - Erken miyoklonik ensefalopati
 - Erken infantil epileptik ensefalopati ile birlikte supresyon burstleri
 - Diğer semptomatik generalize epilepsiler
- **Spesifik sendromlar**

2.1.4.3. Fokal veya generalize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

a- Generalize ve fokal konvülsiyon lu epilepsiler²⁶

- Yenidoğan konvülsiyon ları
- Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
- Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

b- Net generalize veya fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar²⁶

2.1.3.4. Özel Sendromlar

- Febril konvülsiyon lar
- İzole nöbet veya izole status epileptikus
- Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

2.1.5. Epilepsinin Fizyopatolojisi

Epilepsi üzerine yapılan araştırmalar epilepsilerin sınıflandırılması, fizyopatolojisinin anlaşılması, farklı tanı yöntemleri ve yeni tedavi yöntemlerine ışık tutmaktadır. Bu nörolojik hastalık süresince oluşan nöbetlerin yanı sıra nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik

ve davranış problemleri oluşabilmektedir. Bu durum ise hem hayat kalitesini hem de ekonomik durumu ciddi anlamda etkileyebilmektedir. Epileptik nöbetler, beyindeki inhibisyon ve eksitasyon sistemleri arasındaki dengesizlik sonucunda nöronal ağ bağlantılarında oluşan anormal aşırı hipersenkron elektriksel aktivitenin yansımasıdır. Epilepsi fizyopatolojisinde yıllardır yapılan araştırmalara rağmen hastalığın altında yatan nedenlerin birçoğu hala bilinmemektedir¹. Fakat epilepsinin sinaptik fizyopatolojisi ve epileptik bozuklukların birincil nedeni GABAerjik inhibisyonun azalması veya glutaminerjik eksitasyonun artmış olması varsayımı kabul edilmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda 6. kromozomun kısa kolunda bir bağlantı bulunmuş, fakat başka lokuslar da eklenmiştir. Epilepsi hastalığı olan bir ailede yapılan çalışmalar sonucunda GABRA1 gen mutasyonlarına ek olarak EFHC1 geni ve Ser1 reseptor geninde mutasyonlar belirlenmiştir¹. Genetik çalışmalarının yanı sıra Fizyopatolojiyi araştırmak için nöro-görüntülemeyle ilişkin çok sayıda çalışmada MR-spektroskopi, voksel tabanlı morfometri gibi ileri yöntemler kullanılmıştır. Epilepsinin elektrofizyolojik çalışmalarında özellikle EEG'den yararlanılmaktadır. Nöronlarda meydana gelen uyarıcı cevaplar elektriksel sinyallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Normal dinlenme durumunda nöronal membranların dinlenme zar potansiyelleri -60 ila -70 mV arasındadır.

Dinlenme membran potansiyelinin korunmasında Na^+ - K^+ ATPaz ve klor pompaları önemli rol üstlenmektedir. Sinaptik alana presinaptik nöronlardan salınan nörotransmitterler lokal postsinaptik potansiyel oluşmasına neden olmaktadır. Presinaptik nöronlardan sinaptik aralığa eksitator bir nörotransmitter salınımı genelde postsinaptik nöronda Na^+ kanallarının açılmasına neden olur ve bunun sonucunda eksitator postsinaptik potansiyel oluşur. Tersisi durumda, presinaptik nöronlardan sinaptik aralığa inhibitör bir nörotransmitter salınımı genelde postsinaptik nöronda Cl kanallarının açılmasına neden olur ve bunun sonucunda inhibitör postsinaptik potansiyel oluşur.

2.2. Beyin Korteksi

2.2.1. Beyin korteksinin özellikleri

Beyin korteksi serebrum veya kabuk olarak da adlandırılmaktadır. İnsanlardaki beyin korteksi diğer omurgalıların beyin korteksinden ayıran en önemli fark korteksin aşırı ölçüde geniş olmasıdır. Beynin yüksek ve hassasiyet gerektiren fonksiyonları ile ilişkili olan korteks insan beyninin en büyük bölümünü oluşturur. Beyin korteksi frontal lop,

parietal lop, oksipital lop ve temporal lop olmak üzere dört farklı loptan oluşmaktadır²⁷. İnsanda beyin korteksinin yüzey alanı 2.500 cm², kalınlığı 2-4 mm ve hacmi 600 cm³ kadardır²⁸. Beyin korteksinde yaklaşık 50 milyar nöron, yaklaşık 500 milyar nöroglial hücre ve oldukça yoğun kapiller yatak bulunmaktadır²⁹. Beyin korteksindeki hücreler tabakalar halinde yerleşmiştir. Bir memeli beynine dışarıdan bakıldığında görülen korteks bölgelerine neokorteks denir. Neokorteks, kalınlıkları işlevlerine göre farklılıklar gösteren 6 tabadan oluşur²⁸⁻³⁰. Bunlar;

Moleküler tabaka: Çok az sayıda veya hiç hücre içermezler. Piramidal hücrelerin apikal dendrit tiplerini içerirler. Aksonların distal dallarının çoğu talamusun intralaminar çekirdeğinden kortekse kadar uzanır.

Dış granüler tabaka: Yoğun paketlenmiş granül hücreler içerirler. Küçük piramidal ve yıldız hücrelerini barındırır.

Dış piramidal tabaka: Çok sayıda küçük ve orta büyüklükte piramidal ve yıldız hücrelerini içerirler.

İç granüller tabaka: Yoğun paketlenmiş granül hücreler içerirler. Talamik nukleustan afferentlerini alan yıldız hücrelerini barındırır. Yıldız hücreleri özellikle primer somatik duyu korteksinde, primer görme korteksinde ve primer işitme korteksinde yoğun olarak bulunur. Granüller tabaka ismini yukarıda belirtilen alanlardan almıştır. Bunun aksine, primer motor korteksin IV tabakası az miktarda yıldız hücrelerini içermektedir. Bu nedenle bu alana *agranüler tabaka* olarak adlandırılmaktadır.

İç piramidal tabaka: Korpus striatum, beyin sapına ve omuriliğe projeksiyon yapan büyük piramidal hücreleri içermektedirler.

Fusiform tabaka: Farklı şekil ve boyutlarda çok sayıda nöron içerir. Talamusa projeksiyon yapan modifiye piramidal hücrelerdir.

2.2.2. Beyin korteksinde bulunan hücre grupları

Beyin korteksinde, hücre gövdelerinin yapıları ve şekillerine, dendritlerinin uzunluk ve dağılımına, uzantılarının farklı dallanma ve sonlanmalarına göre çok çeşitli hücreler bulunur. Beyin korteksinde çok sayıda farklı hücre tipi bulunmasına rağmen kortekste

yer alan hücreleri dikenli yıldız hücreler, yıldız hücreler ve piramidal hücreler olarak üç büyük gruba ayırmak mümkündür²⁹.

Piramidal hücrelerin gövdesi genel görünüm itibariyle piramide benzemesi nedeniyle bu hücreler piramidal hücreler olarak adlandırılmaktadır. Piramidal hücrelerinin tepe kısmı (piramidin uç kısmı) Hücre korteks yüzeyine, tabanı ise alta doğru yerleşik bulunur. Aksonlar piramidal hücrenin taban kısmından çıkarak beynin ve omuriliğin çeşitli kısımlarına kadar uzanır. Beyin korteksinin V. tabakasından çıkan piramidal hücrelerinin aksonları beyin sapına ve omuriliğe kadar uzanır. Korteksin diğer bölgelerine giden daha küçük piramidal hücrelerin aksonları ise korteksin II. ve III. tabakalarına yerleşmiştir. Tüm piramidal hücreler eksitatördür ve nörotransmitter olarak glutamat veya aspartat kullanırlar²⁸⁻³⁰.

Yıldız hücrelerinin gövdeleri yuvarlak veya oval şeklindedir. Yıldız hücrelerinin aksonları korteksi terk etmez ve genelde yakın çevrede bulunan nöronlar üzerinde sonlanır. Aynı zamanda ara nöron olan yıldız hücreleri, kortekste ki kolonların içinde gerekli olan bağlantıların oluşturulmasında rol oynar. Yıldız hücreleri dikenli ve dikensiz (düz) yıldız hücreleri olmak üzere iki ayrılmaktadır. Eksitator özelliğe sahip olan dikenli yıldız hücrelerinin dikenli dendritlere sahiptir. Dikenli yıldız hücreleri girdilerini talamus ve korteksin diğer alanlarından alırlar ve piramidal hücreler üzerinde glutamaterjik sinapslar yaparlar. İnhibitör özelliğe sahip olan dikensiz yıldız hücreleri ise dikensiz dendritlere sahiplerdir. Dikensiz yıldız hücreleri piramidal hücrelerle GABAerjik sinapslar yaparlar. Bu hücre tiplerinin yanı sıra dış tabakada yer alan ve bipolar hücreler olarak adlandırılan bir grup hücre daha bulunur. Bu hücreler bir veya daha fazla sayıda peptit üretir ve salgırlar. Bu peptitler genel olarak vazoaaktif intestinal peptit (VIP), kolesistokinin (CCK) ve somatostatindir. Ayrıca bu peptitler aynı zamanda dikensiz yıldız hücrelerinden GABA ile birlikte salınırlar²⁹.

2.2.3. Kortekste ki duraklatıcı sinapslar

Kortikal sinapslar tip I ve tip II olmak üzere iki grupta incelenmektedir³¹. Tip I sinapslar eksitator özelliktedir ve genellikle dendritlerde ki çıkıntılarda yer alır. Diğer yandan inhibitör özelliğe sahip olan tip II sinapslar ise hem hücre gövdesinde hem de dendritlerde yerleşmiştir. Eksitator özelliğe sahip olan tip I sinapsları serebellumdaki purkinje hücrelerinin dendritlerine ait dikenlerde ki sinaps gruplarıdır. Duraklatıcı

özelliğe sahip tip II sinapsları ise sepet hücrelerinin purkinje hücre gövdesiyle yaptığı sinapslardır. Duraklatıcı özelliğe sahip olan sinapslar, uyarıcı özelliğe sahip olan sinapslara göre hücre gövdesine daha yakındır. Bu durum da bilginin hazırlanması bakımından büyük bir öneme sahiptir. Örneğin, sepet hücreleri beyin korteksinde bulunan piramidal nöronların gövdelerinde duraklatıcı sinapslar yapar. Bu duraklatıcı sinapslar sayesinde piramidal hücrenin tetikleyici bölgesinde bir potansiyelin ortaya çıkmasını hızlıca ve etkili bir biçimde kontrol eder. Aynı zamanda bu sinapslar gerektiğinde engelleyici etkilerde gösterir. Kortikal duraklatıcı sinapsların etkisi, omurilik motor nöronlarınınkinden 10 ile 20 kat daha uzun süreli etki gösterir. Bu nedenle kortekste meydana gelen duraklatıcı potansiyeller genel olarak uyarıcı yolların etkisini nötrleştirmek ve belirli hücre gruplarını güçlü bir duraklatıcı mekanizma ile kontrol altında tutmaktır.

2.2.4. Elektroensefalogram

Elektroensefalografi ile ilgili ilk bilgileri 1870 yılında Caton tarafından yayınlanan “*The Electric Currents of the Brain*” adlı çalışmadan ulaşılmaktadır³². İlgili çalışma tavşanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bundan yarım yüzyıl sonra ise Hans Berger’in hassas galvanometreler kullanarak insanda saçlı deriden beynin spontane aktivitesini kayıt etmesiyle de çalışmalara hız verilmiştir³³. Yirminci yüzyıldan itibaren nörobilim alanındaki gelişmelerin hız kazanmasıyla birlikte epilepsi ile ilgili araştırmalarda artmıştır. EEG ile epilepsiye neden olan kortikal aşırı uyarılabilirlik (hipereksitabilite) ve nöronal hipersenkronize gibi kavramlar tartışılmaya başlanmıştır. Günümüzde artık epilepsinin altında yatan temel mekanizmaların belirlenmesi için genetik ve kanal patolojileri düzeyinde hastalık fizyopatolojisi tartışılmaktadır. Bunun yanı sıra EEG’ye ek olarak ileri görüntüleme yöntemlerinden faydaniılmaktadır. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen günümüzde halen EEG klinik pratikte daha yaygın ve etkin bir şekilde kullanılmaktadır. EEG, özellikle epileptik nöbetlere benzer diğer paroksizmal olayların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır³⁴.

Beyin korteksi görevlerini, ihtiva ettiği çok sayıdaki hücrelerin çalışması sayesinde yerine getirmektedir. Nöron topluluklarının desarjlarının kaydedip gözlemek için EEG’den yararlanılır. EEG kaydı içinde mikro veya makro elektrotlar kullanılır. Zor ve hassasiyet gerektiren mikro elektrot metot ile hücrelerden tek tek kayıt alınır. Geniş bir alandan veya çok sayıda hücre gruplarında oluşan total deşarjların kaydında ise

makro elektrotlardan yararlanılır. Doğrudan beyin korteksi yüzeyinden makro elektrotlar elektrotlar aracılığıyla deşajların kayıt edilmesine elektrokortikografi elde edilen çıktıda elektrokortikogram (ECoG) adı verilmektedir. İnsanlarda beyin elektriksel aktivitesi prenatal dönemin ikin trimestirin başlarında (17-23 haftaları) başlamaktadır. Büyük hücre gruplarında ortaya çıkan elektriksel aktivitelerin kayıt edilmesiyle uyku-uyanıklık, rüya gibi fizyolojik durumlar veya travma ve epilepsi gibi fizyopatolojik olaylar üzerinde araştırmalar yapılabilir. Ayrıca, EEG ile elde edilen kayıtlar sayesinde nörolojik hastalıkların teşhisinde de önemli rol oynamaktadır. EEG aşağıda durumların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır¹.

- Koma ve beyin ölümlerinin izlenmesi,
- Kafa travması, inme ve tümör sonrası ortaya çıkan hasarlı alanların saptanması,
- Uyarılmış potansiyeller aracılığı ile aferent yolların test edilebilinmesi,
- Bilişsel alfa ritmlerinin monitörize edilmesi,
- Biofeedback durumlarını ve alfa ritminin oluşumunun sağlanması,
- Anestezi derinliğinin kontrol edilmesi,
- Epilepsi araştırmaları ve nöbet kaynaklarının saptanması,
- Epilepsi ilaç etkilerinin araştırılması,
- Deneysel epileptik odağın kortikal eksizyonuna yardımcı bir araç olarak kullanılması,
- İnsan ve hayvan beyinlerinin gelişiminin monitorize edilmesi,
- Uyku bozukluğu ve uyku fizyolojisinin incelenmesi

Sağlıklı bir insanda saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz, genlikleri ise 20-100 μ V kadardır. Ancak kafatası, deri ve BOS EEG dalgalarının genliklerini azaltıcı bir etki göstermektedir. EEG ile elde edilen dalgalarının hem frekansı hem de genliği oldukça karmaşık bir yapı göstermektedir. Örneğin, istirahat esnasında baskın EEG ritminin frekansı yaşı veya cinsiyete göre değişebilir. Bununla birlikte EEG dalgaları sıklıklarına ve genliklerine göre beş temel dalga gruba ayrılmaktadır³⁵ (Tablo 2.1 ve Şekil 2.6).

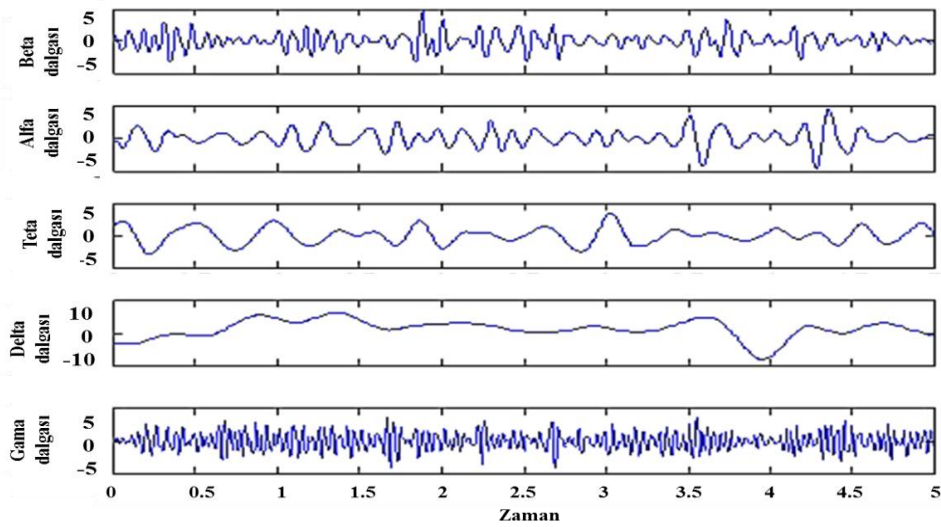
Tablo 2. 1. Beyinden kaydedilen EEG'lerde ortaya çıkan temel 5 dalga

Dalga Adı	Frekans (Hz)	Genlik (μV)
Alfa	8-13	2-10
Beta	13-30	1-5
Delta	0.5-4	20-200
Teta	4-8	5-100
Gama	35-50	200-800

Alfa Dalgaları: sağlıklı bir fertte, sessiz ve sakin bir ortamda gözler kapalı, zihnen ve bedenen tam dinlenim durumunda kayıt edilen dalgalara verilen addır. Parietal ve oksipital bölgede daha belirgin olan bu dalga uyku esnasında kaybolur¹.

Beta Ritmi: Dalga frekansları 13-30 Hz, genlikleri 1-5 μV olan ve frontal bölgede daha belirgin kayıt edilebilen dalgalardır. Beta dalgaları uyarıların varlığında ve aşırı zihin aktivitesi olduğunda daha yoğun hale gelir. Bu durumda genlikleri küçülür, fakat dalgaların sıklığı artar.

Teta Dalgaları: Frekansı 4-7 Hz ve genliği 20-100 μV arasında olan yavaş dalgalardır. Sağlıklı erişkin bireylerde uyanık durumda görülmez iken çocuklarda görülmesi normaldir. Subkortikal lezyonların varlığında, metabolik ensefalopatide ve hidrosefalide teta dalgaları kayıt edilir.



Şekil 2. 6. Beyinden kaydedilen EEG'lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandının gösterimi³⁶

Delta dalgaları: EEG’de görülen en düşük frekansa (0,5-4) ve en yüksek genliği (20-200) sahip olan dalgadır. Delta dalgaları bir yaşına kadar olan çocuklarda (özellikle yeni doğanlarda) ve uykunun Non-REM 3. ve 4. safhalarında dominant ritimdir. Subkortikal lezyonların varlığında, metabolik ensefalitte ve hidrosefalide görülür.

Gama dalgaları: EEG kayıtlarında frekansı 30 Hz üzerinde yer alan dalgalar genellikle gama dalgaları olarak adlandırılır³⁷. Deneysel hayvanlarında yapılan çalışmalar sonucunda gama dalgalarının dikkat, dikkate bağlı hareketsizlik, duyuşsal algılama ve paradoksal uyku ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁸. Genel olarak gama ritminin bazal önbeyin kolinerjik yolları ve beyin sapı – talamokortikal kolinerjik yolları ile düzenlendiği kabul edilmektedir³⁵.

2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri

Dünya nüfusunun büyük bir bölümünü etkileyen epilepsi, sosyal ve ağır sorumluluğu olan bir rahatsızlık olarak kabul edilmektedir. Epileptik bozukluklar, ani ortaya çıkan ve genellikle ilaçlara dirençli nöbetlerle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, epilepsinin altında yatan patofizyolojik mekanizmayı anlamak ve bu mekanizmalara yönelik daha iyi bir tedavi yöntemini belirlemek için çok sayıda deneysel çalışmalara ve modellere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu mekanizmayı ortaya çıkarmak için insanlar üzerinde yapılacak araştırmalara ihtiyaç duyulsada hem etik hem de pratik sınırlamalar nedeniyle bu mümkün olmamaktadır. Bu sebeple birçok hayvan modelinin geliştirilerek epilepsi çalışmalarına katkıda bulunulması şaşırtıcı değildir. Hayvan modellerinin tasarımında ve yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken en önemli unsurlardan bir tanesi, epilepsinin tek bir hastalık veya bir sendrom ya da homojen bir bozukluğun olmadığıdır. Epileptik nöbetlerin ortak özelliği, spontane olmalarına rağmen, nöbetleri oluşturan veya ortaya çıkaran etkenlerin çok çeşitlilik göstermesidir. Epilepsi beyindeki birçok seviyeyi ve oluşturan aktiviteyi kapsamaktadır. Bu nedenle çok sayıda epilepsi modeline ihtiyaç duyulmaktadır³⁹. İdeal bir epilepsi modeli bazı özelliklere sahip olmalıdır⁴⁰. Bunlar;

1. Nöbetler, spontane ve tekrarlayan nöbetler şeklinde olmalıdır.
2. Nöbetler, insanlardaki nöbetlerle benzerlik göstermelidir.
3. Alınan EEG örnekleri epilepsi türleri ile benzerlik göstermelidir.

4. Nöbetlerin sıklığı, test edilecek ilaçların akut veya kronik etkilerini test etmek için yeterli sayıda olmalıdır.

Fakat tüm bu kriterleri taşıyan tek bir model bulunmamaktadır. Hayvanlarda meydana gelen nöbetler, bazı araştırmacılar tarafından insanda meydana gelen nöbetlere göre değil, epilepsi modelinin oluşumuna göre sınıflandırmaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2. 2. Deneysel epilepsi hayvan modelleri¹

Nöbet Tipi	Etken	Model
Basit Parsiyel, Akut		<ul style="list-style-type: none"> • Penisilin • Bikukulin • Pikrotoksin • Strikinin
Basit Parsiyel, Kronik	1. Kortikal implante edilen metaller	<ul style="list-style-type: none"> • Alüminyum hidroksit • Çinko • Kobalt • Manganez • Demir
	2. Kriyojenik hasar	
Kompleks Parsiyel		Kainik asit Tetanos toksini Tutuşma
	1. Genetik	<ul style="list-style-type: none"> • Fotosensitif babunlar • Odyojenik nöbetli fareler • Moğolistan gerbilleri • Epilepsili fareler • Genetik epilepsi eğilimli sıçan
Generalize Tonik-Klonik	2. Maksimal elektroşok	
	3. Kimyasal konvülsanlar	<ul style="list-style-type: none"> • Pentilentetrazol • Sistemik penisilin • Pikrotoksin • Bikukulin • Metiyonin sulfoksimid • Bemegride
Generalize absans	4. Metabolik bozukluklar	Hipoksi Hipoglisemi Hiperbarik oksijen Hiperkarbi İlaç yoksunluğu Yüksek sıcaklık
		Talamik uyarılma Bilateral kortikal odaklar Sistemik penisilin İntraventricüler opiatlar
Status Epileptikus		Lityum-pilokarpin Kobalt-homosistin Tekrarlayan uyarılar

Deneysel modelleri bu kapsamda incelediğimizde modelleri üç gruba ayırmak mümkün görünmektedir. Bunlar; kimyasal konvülsanlar veya elektriksel uyarılmalar ile oluşturulan deneysel nöbetler, refleks epilepsiler ve idopatik epilepsiler şeklindedir. Genel olarak epilepsi nöbetleri üç grup altında incelemek mümkündür. Bunlar; basit parsiyel nöbetler ve kompleks parsiyel nöbetler olarak iki alt gruba ayrılan parsiyel nöbetler; tonik, klonik, tonik-klonik (grand mal), absans (petit mal) nöbetler ve status epileptikus, olarak alt gruplara ayrılan generalize nöbetler ve sınıflandırılmamış nöbetlerdir. Deneysel epilepsi çalışmalarında, hayvan modelleri bu sınıflandırmaya göre geliştirilir. “Deneysel epilepsi modelleri ve morfolojik değişiklikler” adlı bir derlemede kimyasal ve elektriksel oluşturulmuş epilepsi modellerinde farklılıkların olduğu belirtilmiştir⁴⁰(Tablo 2.3).

Tablo 2. 3. Hayvan modellerinde ve klinikte antikonvülsan ilaçların etkinliği¹

İlaç	Kemirgen Modellerinde Etkili Antikonvülsanlar (Fare/Sıçan)				Klinik Etkili (Nöbet Baskılayıcı)		
	Penisilin	MES	PTZ	Tutuşma	Parsiyel Nöbetlet	Generalize Nöbetler	
						(konvülsif)	(non-konvülsif)
Fenotin	+	+	-	+	+	+	-
Karbamazepin	+	+	-	+	+	+	-
Okskarbazepin	+	+	-	+	+	+	-
Lamotrijin	+	+	±	+	+	+	+
Zonisamid	?	+	±	+	+	+	+
Etosuksimid	+	-	+	-	-	-	+
Benzodiyazepin	+	+	+	+	+	+	+
Vigabatrin	?	-	+	+	+	+	-
Tiagabin	+	-	+	+	+	+	-
Valporate	+	+	+	+	+	+	+
Felbamat	?	+	+	+	+	+	+
Topiramet	+	+	-	+	+	+	+
Fenobarbital	+	+	+	+	+	+	±
Gabapentin	+	±	±	+	+	+	-
Pregabalin	+	+	-	+	+	+	-
Levetirasetam	+	-	-	+	+	+	±
Lakosamid	?	+	-	+	+		
Retigabin	+	+	+	+	+		

(+ etkili; - etkili değil; ± etkili/etkisiz; ? bilinmiyor)

Bazı kimyasallar birden fazla epilepsi model türüne sebep olabilir. Örneğin; kristalize penisilinün uygulanma şekline göre, basit parsiyel, generalize miyoklonik, generalize tonik-klonik ve generalize absans epilepsisi oluşturulabilir. Bunların yanı sıra birçok deneysel epilepsi hayvan modeli olmasına rağmen, hayvan modellerinden elde edilen antiepileptik ilaçların, klinikte etkisi gözlemlenmeyebilir Bu sebeple bir modeli analiz etmek için EEG ve davranış çalışmalarından yararlanılmalıdır.

2.3.1. Penisilin modeli

Basit parsiyel (fokla) nöbetleri oluşturmak için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri topikal kimyasal konvülsanların uygulanmasıdır. Kimyasal konvülsanlar, kolay ve hızlı olarak nöbetleri oluşturmak için kullanılır. Yaygın kullanılan bir antibiyotik olan penisilin (kimyasal bir konvülsan) beyin cerrahisi sırasında enfeksiyonları önlemek için kullanıldığında keşfedilmiştir.

Penisilin modeli ilk defa Walker tarafından tanımlanmıştır⁴¹. Penisilin emdirilmiş bir pamuk parçası sıçan veya kedi korteksi üzerine yerleştirildiğinde, birkaç dakika içerisinde bölgesel yerleştirilen elektrotlardan tekrarlayan dikenler kayıt edilir. Bu deşarjlar insan korteksinden kayıt edilen dikenlerle benzerlik gösterirler. Odak bölgesindeki nöronlar bu süre boyunca eş zamanlı ateşleme eğilimi gösterirler. Penisilin neokortekse enjekte edildiğinde, enjekte edilen kortikal alan epileptik nöbetlerin kaynağı haline alır.

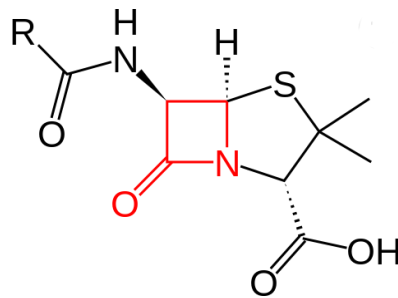
Penisilin epilepsi (PE) modeli, epilepsinin nöronal temelleri ile ilgili soruları cevaplamak için kullanılan en önemli modellerden biridir. Bu model aynı zamanda nöbet aktivitesinin yayılma analizi için de kullanılacak uygun bir modeldir. PE modeli deneysel epilepsi çalışmalarında kullanılacak en yararlı akut modellerden biridir. Aynı zamanda bu model epileptojenik nöbet aktivitesinin senkronizasyonunun ve yayılmasının analizi için de gereklilik gösterir. Kortikal yüzeye penisilin uygulanması sonucu oluşan akut parsiyel epilepsi aracılığıyla EEG ve ECoG kayıtlarının elde edilmesine imkân sağlar. Penisilinle oluşturulmuş epileptik aktivite lokal olarak başlar, fakat sonra yayılır ve generalize epilepsiye sebep olur. Bu bağlamda grand mal epilepsiye benzerlik gösterir. Sıçanlarda PE modeli, verilen dozla orantılı olarak hipokampüsün CA1-CA2-CA3 alt bölümlerinde ve hipokampal hacimde

azalmalara sebep olur. Fakat penisilin verilen epileptik sıçanların dentat giruslarında herhangi bir nöronal veya hacimsel kayıp gözlemlenmemektedir⁴².

Penisilin korteks yüzeyine doğrudan uygulanması GABAerjik inhibitör sistemi bloklar ve önemli düzeyde nöron kaybına sebep olur. Yapılan çalışmalarda penisilin bir GABA_A reseptörünün (GABA_AR) antagonisti olduğu bildirilmiştir⁴³⁻⁴⁶. Buna ek olarak yapılan diğer bazı çalışmalarda penisilin GABA_AR mutasyonuna sebep olduğu rapor edilmiştir⁴⁵⁻⁴⁹.

2.3.2. Generalize Sistemik penisilin (tonik-klonik) modeli

Yukarıda da belirtildiği gibi penisilin kortekse uygulandığında akut nöbet oluşturabilen bir ajandır. Klinik deneyimler, insanlarda yüksek dozda sistemik penisilin uygulanmasının miyoklonik, generalize tonik-klonik nöbetler ve ensefalopatiye sebep olduğunu göstermiştir. Hastane ortamında günde 20 milyon ünite penisilin intravenöz uygulanması sonucunda genelde ensefalopati gelişmektedir. Buna ek olarak, böbrek yetmezliği ve kan beyin bariyeri değişimi gelişmektedir. Peritoneal penisilin enjeksiyonunun kedilerde generalize nöbetler oluşturduğu gösterilmiştir. Kedilerde uygulanan bu modelde elde edilen EEG modeli klinik modele oldukça benzerlik göstermektedir. Klinik epilepsiden farkı yıllar boyunca devam etmemesidir. Bu model hem anestezili kedilerde akut olarak hem de elektrot yerleştirilmiş anestezisiz kedilerde kronik olarak meydana getirilmiştir. Penisilin epileptojenezisteki olası mekanizması; penisilin beta laktam halkasının GABA reseptörüne bağlanarak GABA'nın etkisini bloklamasıdır (Şekil 2.7).



Şekil 2. 7. Penisilin genel yapısı (kırmızı ile gösterilen beta-laktam halkasıdır)

Deney protokolü;

Bu çalışma için genellikle kediler tercih edilse de sıçanlar da sık kullanılmaktadır. Uygulama anestezili veya uyanık hayvanlarda gerçekleştirilebilmektedir. Hayvanlara 300000 unite/kg penisilin G'nin intramüsküler veya intraperitoneal uygulanması ile nöbet oluşturulur. Nöbet aktivitesi kedilerde genelde uygulamadan 30-60 dakika sonra ortaya çıkarken, sıçanlarda bu süre biraz daha kısadır. Uygulamadan sonra korteksten alınan EEG kayıtlarında generalize, bilateral ve senkronize diken-dalga modelinin belirlenmesine yol açar ve epileptik form aktivitesi 6-8 saat devam eder veya generalize tonik-klonik nöbet deşarjları halini alır⁵⁰.

Nöbetler tekrarlayan durgun ataklar, hareketsiz, miyoklonik, yüz-ağız seğirmesi, göz kırpması ve zaman zaman ilerleyen generalize tonik-klonik aktivite ile karakterizedir. Bu model petit mal epilepsisi için uygun ilaçların taranmasında kullanılmaktadır⁵¹.

2.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri

2.4.1. Timokinon

Nigella sativa Linn. (Ranunculaceae familyası), yaygın olarak kara tohum veya çörekotu olarak bilinir, tek yıllık bir bitkidir ve geleneksel olarak Hindistan kara parçasında (Nadkarni, 1976), Arap ülkelerinde (sayed, 1980), Avrupa da (Lautenbacher, 1997), Orta ve Doğu Asya ile Batı Afrika da (el-tahir ve ark., 1993) mutfak ve tıbbi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Geleneksel tıpta ve mutfaklarda baharat olarak kullanılan çörekotu (*Nigella sativa*) tohumlarının kimyasal içerikleri bitkinin yetiştiği coğrafik bölgeye ve iklime bağlı olarak küçük değişiklikler göstermekle birlikte tohumlar ortalama % 36 – 38 oranında sabit yağ, protein, alkaloid, saponin ve %0.4 – 2.5 oranında uçucu yağ içerir. Uçucu bir yağ olan ve çörekotunun biyoaktif uçucu yağlarının en büyük kısmını oluşturan timokinon (C₁₀H₁₀O₂; 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon; molekül ağırlığı 164.2) içeren çörekotu 2000 yılı aşkın süredir ilaç olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda antioksidan, anti-inflamatuar ve antineoplastik etkileri bulunan çörekotunun pek çok kanser türünde hücre çoğalmasını durdurucu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık bilinen yan etkileri oldukça az olan bir maddedir. Çörekotunun etkili olduğu kanser türleri; göğüs adenokarsinoması, over adenokarsinoması, kolorektal kanser, insan pankreatik adenokarsinomu, rahim sarkoması, neoplastik keratinosit, insan osteosarkoması,

fibrosarkoma, akciğer sarkoması olarak sıralanabilir. Ayrıca çörekotu bileşenlerinin, androjen reseptörü ve transkripsiyon faktörü E2F-1 üzerine etki ederek prostat kanserini inhibe ettiği rapor edilmiştir. Aynı zamanda Khanna ve ark., *N. sativa* yağının analjezik ve MSS'de baskılayıcı aktivitesini göstermiştir⁵². Abdal-Fattah ve ark. timokinonun opionid reseptörlerde antinosiseptif etkilerini göstermişlerdir⁵³. Son zamanlarda timokinonun bazı nörofarmakolojik etkileri gösterilmiştir. Bunlardan antikonvülsan etki, kas gevşetici ve hipnotik etkilerinin yanı sıra motor koordinasyon ve lokomotor aktivite üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Astım⁵⁴, anti-inflamasyon^{55,56}, anti-diyabet⁵⁷, öksürük, bronşit, baş ağrısı, egzama, ateş, baş dönmesi⁵⁸ ve Antiparazitik olarak birçok hastalığın tedavisinde yüzyıllardır kullanılmaktadır. Ayrıca, çörekotu karminatif ve baharat olarak önemlidir, bunlar ekmekte ve diğer yiyeceklerde tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır.

Geleneksel olarak, İslam inancına göre çörekotu gençlik ve ölüm dışındaki her derde deva olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca İncil ve Hipokrat'ın Melanthion'inde de "şifalı çörekotu" olarak söz edilmektedir⁵⁹. Bu bitkinin kullanımıyla ilgili halk arasındaki iddialar bilimsel olarak test edilmiştir. Bu derlemede çörekotunun temel fitokimyasal, farmakolojik ve toksikolojik özellikleri üzerine uygun literatürler kısaca gözden geçirilmiştir.

Çörekotunun bileşenleri, aktif katı-faz ekstraksiyonu (SPE) ve yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) ayırma metoduyla isole edilmiştir⁶⁰. Aynı zamanda esansiyel yağların gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) analizi yapılmıştır. *Nigella sativa* tohumları, uçucu olmayan yağlar (%30-36 w/w) ve uçucu yağlar (%0,43-0,72 w/w) olmak üzere iki tip yağ içermektedir⁶¹. Uçucu olmayan yağlar temel olarak C20:2 araşidik ve eikosadienoik asitlerin de dahil olduğu bileşiklerdir (Houghton ve ark. 1995). Bileşiklerin birçoğu tanımlanmıştır (Tablo I ve Tablo II)⁶². Bu bileşiklerden bazıları timokinonun ditimokinona dimerizasyonunda olduğu gibi dimerize olmaktadır⁶³.

Birçok çalışma, özellikle son 20 yılda, *Nigella sativa* tohum ekstreleri veya aktif bileşiklerinin (timokinon) vücut sistemleri üzerine in vivo veya in vitro etkisine dair çalışmalara rehberlik etmektedir. Aşağıda bu çalışmalardan bir kaç seçilmiştir.

2.4.1. 1. *Nigella sativa*'nın antioksidan etkisi

Çörekotunun antioksidan özelliği birçok çalışmada gösterilmiştir^{64,65}. Çörekotu bileşenlerinden timokinon demir bağımlı lipid peroksidazı inhibe etme yeteneğine

sahiptir⁶⁶. Aynı zamanda O₂ süpürücü potansiyele sahiptir⁶⁷. Bu özellikleri ile timokinon, vücutta oksitativ stresi azaltıcı ve antioksidan savunmayı artıcı yönde etki etmektedir. Timokinonun liposomlardaki enzimatik olmayan (non-enzymatic) lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir⁶⁸. Burtid ve Bucar ince-tabaka kromatografi kullanımı ile yapmış oldukları çalışmada *N. sativa*'dan izole edilen bileşiklerin kayde değer bir serbest radikal temizleyici özelliğe sahip olduğu göstermişlerdir⁶⁹. Bu antioksidant özellik aynı zamanda diğer araştırmacılar tarafından da rapor edilmiştir⁷⁰.

Ashraf ve arkadaşlarının sıçan ve hücre kültüründe yaptıkları in vivo ve in vitro çalışmalarında, *N. sativanın* petrokimyasal kirleticilerin (tolüene) neden olduğu oksitativ zararları azalttığını rapor etmişlerdir⁷¹.

Valeelat ve ark. 2011, Plasmodium yoelli nigeriensis ile oluşturdukları oksitativ strete Metanolik *N. sativa* ekstratlarının kullanılması lipid peroksidazyonunu azalttığını, antioksidan enzim durumunda iyileşme ve hepatositlerin detoksifikasyon yeteneğinde artış olduğunu rapor etmişlerdir⁷²

Genellikle serbest radikaller birçok insan hastalığının temelini kısmen ya da tamamen oluşturmaktadır. Bu nedenle geleneksel tıpta yararları iddia edildiği gibi NS'nin antioksidan etkisi araştırılabilir.

2.4.1. 2. Anti-inflatuar etkisi

İnflamasyonun akut veya kronik durumun ilerlemesi ve sürekliliğinde eikosanoidler, oksidanlar, sitokininler ve inflamatuvar hücreler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından üretilen litik enzimlerinde dahil olduğu birçok madde aracılık etmektedir. İnflamasyona aynı zamanda iki temel enzimde aracılık etmekte, bunlar siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LO) enzimleridir⁷³. COX araknoid asitten prostagladin ve troboksan üretirken, LO lökotrenleri katalizlemektedir. Prostagladinler ve lökotrienlerin her ikisi alerji ve inflamasyonun esas meditörleri olarak işlev gösterirler⁷⁴. Çörekotu kullanımı birçok inflamatuvar hastalıkta anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Farelerde yapılan bir çalışmada, timokinonun araknoid metabolizmasının COX ve LO yolağını inhibe ettiği rapor edilmiştir⁷⁵. Ayrıca timokinonun kullanılması deneysel

alerjik ensefalomyelitis, kolitis ve arteritinde dahil olduğu birçok inflamatuvar hastalıkta antiinflamasyon etkisi gösterilmiştir⁵⁷.

Khader ve ark., (2009) hepatositler üzerinde yaptıkları çalışmada, timokinonun hepatositleri hasarlardan koruyan temel iki mekanizmanın antioksidan ve anti-inflamatuvar etkisinin olduğunu göstermişlerdir⁷⁶. Timokinon yardımcı ve baskılayıcı T hücrelerinin oranlarını artırdığı, doğal katil T hücrelerinin aktivitesini güçlendirdiği, IL-3 üretimini artırdığı ve makrofajları uyarıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir⁷⁷. İnflamatuvar tepkiler ve aktive edilmiş nötrofiller karaciğer dokusunda miyeloperoksidaz aktivitesini artırabilir. Miyeloperoksidaz lipid peroksidasyonunu ve serbest radikal oluşumunu artırır. Bu durum karaciğer hasarının daha da kötüleşmesine neden olur⁷⁸.

Timokinon, malondialdehid ve lipid peroksidaz ürünlerini azaltarak, NF-κB aktivitesini baskılama yoluyla sitokin miktarını azaltarak ve karaciğerde ROS üretimini inhibe yoluyla mitokondrilerde sitokrom c ürünlerini azaltarak etkisini gösterir⁷⁹.

2.4.1.3. Analjezik etkisi

Nigella sativa'dan elde edilen uçucu yağların esas bileşiği olan timokinonun analjezik etkisi birçok çalışmada rapor edilmiştir^{52,53,56,80,81}. Al-naggar ve ark 2003, yetişkin albino Swiss farelerde (25±2 g) analjezik aktiviteyi göstermek için hot-plate testi ve basınç testi olmak üzere iki farklı deney prosedürü kullanarak *N. sativa* ekstralarının uygulanmasından 60 dakika sonra maksimum etkisini gösterdiğini rapor etmişlerdir⁸². Buna ek olarak Abdal-Fattah ve ark. Farelerde oluşturulan periferik ağrıları üzerinde *N. sativa*'nın analjezik etkisine sahip olduğunu bildirmişlerdir⁵³. Orient ve arkadaşlarının dört farklı modelde yaptıkları çalışmalarda timokinonun güçlü bir anti-nosiseptik etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir⁸³.

2.4.1.4. Anti-karsinojenik etkisi

Kanseri önleyici bileşiklerin araştırılmasında birçok yapı üzerine odaklanmıştır, bunlar özellikle birçok kanser tipine neden olan veya tetikleyen faktörlerle ilişkili olan yaşam tarzı ve gıda maddelerinde bulunan ajanlar olmuştur. İn vivo ve in vitro çalışmaları ile *N. Sativa* tohumları veya ekstralarındaki uçucu yağların anti-kanser etkisine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Çeşitli kanser hücre tiplerinde, timokinon DNA sentezinin inhibisyonu veya hücre döngüsünü engellenmesi gibi birçok yolla güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir^{84,85}.

Prostat kanseri, osteosarkoma, fibrosarkoma, miyeloblastik lösemi, kolorektal karsinoma ve pankreatik, akciğer, karsinoma karşı önemli toksisite göstermektedir⁸⁶⁻⁹². Timokinon, normal hücrelerde minimal toksisiteye sahip olduğu belirtilmiştir^{93,94}. Anti-kanser etkisini, tümör hücre apoptozisini uyarma yolu ile göstermektedir⁹⁵. Timokinonla tetiklenen apoptik hücre ölümleri p53 bağımlı⁹⁶ ve p53 bağımsız⁵⁸ yollar ile gerçekleştirildiği rapor edilmiştir. Timokinon aynı zamanda strese cevap yolağı algılayıcı CHEK-1'i inhibe ettiği ve kolorektal kanserde apoptozisi indüklediği gösterilmiştir⁹³.

2.4.1.5. Antihepato ve nefrotoksik etkisi

Birçok ülkelerde *N. sativa* tohumları, karaciğer rahatsızlıklarının da dahil olduğu bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmak amacıyla satıldığı bilinmektedir. Daba ve Abdel-Rahman 1998, izole rat hepatositlerini kullanarak, *N. sativa*'dan elde edilen timokinonun tert-bütül hidroperoksitin hepatotoksitesine (TBHP) karşı koruyucu etkisini araştırmışlardır⁹⁷. Yapılan çalışma sonucunda timokinonun TBHP'ye karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Timokinonun korucu etkisini hepatoprotektif etkisi bilinen silibin ajanı ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın bütününe bakıldığında, timokinonun hepatik fonksiyonlarının bazılarını korunmasında silibin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Timokinonun hepatoprotektif mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, fakat hücre içi glutatyonun (oksidatif stres tarafından glutatyonun tüketilmesi hücrenin duyarlılığını artırdığı ve bunda geri dönüşümsüz hasarlara neden olduğu bilinmektedir) korunması ile ilişkili olabilir. Ayrıca, etki mekanizmasının belki de tromboksan B2'nin üretimini baskılayan timokinonun inhibitör etkisiyle ilişkili olunabileceği de düşünülmektedir⁹¹. Çünkü bu ikinci madde, hepatosit plazma zarı kabarcık oluşum mekanizmasında(membran çift katlı lipit tabasının altındaki hücre iskeletinden ayrılması) rolü olduğu bilinmektedir.

2.4.1.6. Solunum ve immünolojik etkisi

İran'ın eski tıp kitaplarında timokinonun astım ve dispnea üzerine etkilerine dair birçok bilgi yer almaktadır. Bu bitkinin düz kas hücreleri üzerine gevşetici etkisi olduğu da rapor edilmiştir^{98,99}. Boskabady ve arkadaşlarının *Nigella sativa*'nın antiastimatik özelliğini göstermek için astımlı hastalarda yaptıkları çalışmalar sonucunda *Nigella*

sativa 'nın astimatik havayolları üzerinde güçlü bir antiastimatik etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir¹⁰⁰.

Literatürdeki güncel sonuçlara göre *N. Sativa* 'nın solunumsal alerjilerde yararlı etkilere sahip olduğu belirtilmiştir^{100,101}. Çalışma detaylarına baktığımız da, alerjik astımlı farelerde yapılan in vivo alerji modelinde kandaki eozinofil, toplam IgG1, toplam IgG2 ve akciğer inflamatör hücrelerinin sayısının azalttığı gösterilmiştir¹⁰².

Elmowalid ve ark. 2013, in vitro da *N. sativa* ekstratlarının koyun makrofajları üzerine direkt immünomodulator etkisini araştırmışlardır¹⁰³. Bu çalışmada *N. sativa* ekstralarının makrofaj hücre boyutunu artırdığı, fagositik aktiviteyi güçlendirdiği, mikrobisidal aktiviteyi ve makrofajların nitrik oksit üretimini uyardığını gösterilmiştir. Bu sonuçlar, *Nigella sativa* tohum ekstratının makrofaj hücre boyutunu büyüttüğünü, bunu sitoplazmik uzantılar ile hücre membranını kabartması sonucu sitoplazmik boşluğu büyütmesi ile sağlamakta ve bu durumun makrofaj aktivasyon sinyalini oluşturduğunu düşündürmektedir^{103,104}.

Eski kitaplarda *Nigella sativa* bitkisinin solunum sistemi üzerindeki terepatik etkileri hakkında bilgi verilmesine rağmen bu bitkinin farklı terepatik etkilerinin ve etki mekanizmalarının ortaya çıkarılması için birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.1.7. Antidiyabetik etkisi

Diyabetes mellitus (DM), hiperglisemi belirtisi olan bir metabolik hastalık, dünya da hızla büyüyen bir sağlık sorunudur. Diyabetes mellitus birçok dokuda ciddi metabolik dengesizliklere ve patolojik değişimler neden olmaktadır. Oksidatif stres, diyabet ve diyabetik kompliyansların etiyojisinde önemli bir rol üstlenmektedir¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

Diyabetik ve deneysel hayvan modelleri kalıcı ve kronik hiperglisemiden dolayı yüksek oksidatif stres sergiler, bu durum antioksidatif savunma sistemini çökeltir ve böylece yeni serbest radikallerin oluşumunu teşvik eder¹⁰⁹. Kanter ve ark, 2004, streptozotosin (STZ) ile oluşturulmuş diyabetik ratlarda yaptıkları çalışmada, *Nigella sativa* tedavisi yüksek serum glikozunu net bir azalışa ve düşük serum insülin konsantrasyonda artışa neden olduğunu ve bu artışın *N. sativa* tedavisinin langerhans adası hücrelerinin büyük çoğunluğu koruması nedeniyle olduğunu rapor etmişlerdir¹¹⁰. *Nigella sativa* tedavisi özellikle insülin immunoreaktif alanlarını artırmıştır. Bu durum doğal antioksidantların

diyabette kullanımı yüksek oksidatif stresden dolayı oluşan oksidatif zararları azalttığını göstermekten son çalışmalarla desteklenmektedir. Bu bulgular *Nigella sativa* tedavisinin oksidatif stresin azaltılması ve pankreas hücre bütünlüğünü koruyarak diyabete karşı terapötik korucu etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

2.4.1.8. Kardiyovasküler sistem ve kan üzerindeki etkisi

El-Tahir ve ark 1993, *N. sativa* uçucu yağlarının ve onun aktif bileşeni olan timokinonun arteryel kan basıncını ve kalp üzerindeki etkilerini anestetik ratlarda araştırmışlardır⁵⁴. Her iki ajanda intravenöz uygulandığında doza bağlı olarak arteryel kan basıncını ve kalp hızını azaltmaktadır.

Zaoui ve ark 2000, *N. sativa* tohumlarının diklorometan ekstratları verilen spontan hipertansif ratlarla yapılan çalışmada, ekstratların güçlü diüretik ve antihipertansif etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır¹¹¹.

N. sativa'nın sabit yağları ile oral olarak tedavi edilen ratlarda; serum kolesterol, trigliserit ve glukoz seviyeleri ile lökosit ve platelet sayılarının kontrol grubu değerlerine göre %15-35 daha az bulunmuştur¹¹².

Metanolde çözülmüş *N. sativa* yağları, platelet agresiyonu ve kan koagülasyonu ile uyarılmış arşidonik asit üzerine inhibitör etkisi gösterilmiştir¹¹³. *N. sativa* yağlarından izole edilen bir çok bileşik antikoagulant etkiye sahiptir ve bileşiklerin aspirinden daha etkilidir. Bu bileşikler tromboz için terapötik ajan olarak bilinmektedir.

Nemmar ve ark. 2011, dizel egzoz partikülleri (DEP) ile maruz edilen fareler ile yaptıkları çalışmada, fareler 18 saat boyunca DEP ile muamele edildiğinde akciğer inflamasyonunun yanı sıra akciğer fonksiyon kayıpları ve kardiyovasküler fonksiyonlarda bozulmalara neden olduğu bulunmuştur¹¹⁴. DEP sistemik inflamasyonla karakterize olan lökositosis ile artmış IL-6 konsantrasyonuna ve buna ek olarak azalmış sistolik kan basıncına neden olduğu bulunmuştur. Fakat, farelerin DEP ile muamele edilmeden önce *N. sativa* ekstratı olan Timokinon ile öncede tedavi edilmesi yukarıda belirtilen durumları engellediğini rapor etmişlerdir.

2.4.1.9. Antiülser etkisi

N. sativa sulu ekstratı ile tedavi edilen ratlarda, aspirin tarafında oluşturulan ülseri %36 oranında azaltıcı yönde etki ettiği rapor edilmiştir¹¹⁵. Tedavinin, peptid aktivitesini ve asit üretimini azalttığı, fakat müsin aktivitesini etkilemediği görülmüştür. Bu sonuçlar

peptik ülser tedavisinde bitkinin folklorik kullanımı ile hastalığın önlenilebileceğini göstermektedir. Fakat El-Dakhakhny ve ark. 2000, 0.88 g/kg/gün *N. sativa* yağını 2 hafta uyguladıklarında yukarıda belirtilen durumun tersi veriler elde edildi¹¹⁶. Bu çalışmada mide suyunun gastrik musin ve glutatyon içeriğinin arttığı, histamin içeriğinin azaldığı, fakat serbest asit ve peptik asit düzeylerinde değişimin olmadığı görüldü.

2.4.1.10. Antimikrobiyal etkisi

Nigella sativa bileşenleri ve aktif içeriğinin farmakolojik etkileri ile ilgili son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ve araştırmada bu bitkinin birçok farmakolojik etkisinin yanı sıra antimikrobiyal etkisiye de sahip olduğu rapor edilmiştir¹¹⁷⁻¹²². Novy ve ark, antimikrobiyal aktiviteyi disk difüzyon yöntemiyle değerlendirmişlerdir¹²³. Bu çalışmada, 20 µg konsantrasyonda uçucu yağ test disklerine uygulanmıştır ve *N. sativa* uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesini standart testlerle kıyaslamışlardır. Bu karşılaştırmada uçucu yağların antimikrobiyal etkisi standart testlere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada *N. sativa* uçucu yağları gram-pozitif bakteri ve mayalara karşı yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu, ancak sporisidal aktivitesi olmadığı rapor edilmiştir^{61,121,124}. Khan ve ark. 2003'te yaptıkları çalışmada, *N. sativa* tohumlarının sulu ekstratların önemli antikandidal aktiviteye sahip olduğunu murine modelinde göstermişlerdir¹²⁵. Murine modelinde, ekstratların *Candida albican*'nın inokülasyonundan sonra intraperitoneal enjeksiyonu güçlü bir antifungal aktivite gösterirken, *Candida* inokülasyonu öncesi uygulamada ise önemli bir etkinin olmadığı rapor edilmiştir. Rat nötrofillerinde kandidasidal yolun nitro oksit (NO) bağımlı olduğu gösterilmiştir. NO, birçok farklı tipteki somatik hücrenin intraselüler ortamında yaşayan ve çoğalan patojenlere karşı savunma cevabını oluşturmaktan sorumludur¹²⁶. Bu durum muhtemelen NO üretmeleri için doğrudan *Candida albican*'ları öldüren granulositleri ve monositleri uyaran aktif bileşenleri içermesinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışma, kullanılan sulu ekstratın muhtemelen nötrofil ve makrofajlarda NO aktivasyonu mükemmel bir antifungal aktiviteye neden olduğunu göstermektedir¹²¹.

2.4.1.11. Nöroprotektif etkisi

Son yıllarda NS'nin SSS üzerinde nöroprotektif etkisi olduğuna dair çeşitli yayınlar yayınlanmıştır. NS'nin nöroprotektif mekanizması ile ilgili sorular henüz tam olarak

cevaplanamamıştır. *N. sativa* ekstratlarının spontan motor aktivitesi ve ipsilateral fleksör refleksler üzerinde azaltıcı etki oluşturduğu ve ayrıca MSS üzerine depressant etkisi gösterilmiştir¹²⁷⁻¹³². *N. sativa* ekstratlarının epileptik nöbetleri baskıladığı gösterilmiştir¹³³.

2.4.1.12. Toksikolojik özellikleri

Yukarıda *Nigella sativa* tohumlarının hem yağlarının hem de ekstratların aktif komponentlerinin bazı hastalıklara karşı terapötik potansiyelleri ilgili bilgiler tartışılmıştır. Fakat tıbbi bitkilerin toksisitesi ancak onların terapötik amaçla insanlara uygulandığında ortaya çıkmaktadır. Maalesef, çok az sayıda da olsa *Nigella sativa* tohum ve bileşenlerinin olası toksisitesi ile ilgili çalışmalar rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, *Nigella sativa* tohumlarının sulu ekstratlarının 14 gün boyunca oral olarak uygulandığı erkek Sprague-Dawley ratlarında karaciğer enzim seviyelerinin ölçülmesi ve histopatolojik değişiklikler ile toksisite değerlendirilmiştir¹³⁴. *N. sativa* ekstratlarının uygulanmasından sonra, serum gamma-glutamil transferaz ve alanin aminotransferaz konsantrasyonlarında önemli bir artış belirlenmesine rağmen patolojik değişimlere dair bulgulara rastlanılmadı¹³⁴. Diğer bir çalışmada, *N. sativa* tohumlarının sabit yağların potansiyel toksisitesinin belirlenmesi için fare ve ratlarda LD₅₀ değeri, olası biyokimyasal, hematolojik ve histopatolojik değişimler araştırılmıştır. LD₅₀ değeri, farelerde tek doz olarak (akut toksisite) 28.8 ml/kg oral ve 2.06 ml/kg intraperitoneal uygulanması olarak belirlenmiştir. Kronik toksisite ratlarda çalışılmış ve 12 hafta süresince günlük 2 ml/kg doz oral olarak uygulanmıştır. 12 hafta boyunca *Nigella sativa* yağı ile muamele edilen ratlarda ALT, AST ve GSH dahil olduğu hepatik enzim seviyelerinde ve histopatolojik değişimler (kalp, karaciğer, böbrekler ve pankreas) gözlemlenmemiştir. Fakat, kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında, hematokrit ve hemoglobin seviyelerinde önemli bir artış olmasına rağmen, serum kolesterol, trigliserid ve glukoz seviyeleri ile lökosit ve platelet sayısında önemli derecede azalma saptanmıştır. Aynı zamanda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *Nigella sativa* ile muamele edilen ratlarda kilo alımında azalma olduğu gözlemlenmiştir¹¹². Yapılan güncel çalışmada, *Nigella sativa*'nın non-toksik etkisi ile uyumlu olarak, 14 hafta boyunca *Nigella sativa* ham yağlarıyla muamele edilen 344 ratın karaciğer, böbrekler, dalaklar veya diğer organlarda patolojik değişimleri tetikleyen hiçbir bulguya

ulaşılmadığı ve sadece idrar ve kanın biyokimyasal parametrelerinde değil aynı zamanda kilo alımında da bir değişim olmadığını rapor edilmiştir¹³⁵.

Bölgesel olarak saf *Nigella sativa* yağı kullandıktan sonra makulopapuler egzama ağrısı şikayetinde bulunan iki olgu rapor edilmiştir. Fakat buna tezat olarak, *N. sativa* yağının cilt hasarını düzeltme, inflamasyon, akne ve egzama tedavisine yardımcı olduğu belirtilmektedir. Daha önce belirtilen kontakt dermatit olgularında kozmetik ve parfümlerde mevcut olan essansiyel yağların kullanıldığı rapor edilmiştir¹³⁶.

2.4.2. Penisilin G

Penisilin G olarak da bilinen benzilpenisilin, birçok bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. Benzilpenisilin 1929'da Alexander Fleming tarafından keşfedildi ve 1942'de ticari kullanıma girdi. Olumsuz etkiler arasında ürtiker, ateş, eklem ağrıları, döküntüler, anjiyoödem, anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları bulunabilir. Konvülsiyonlar (özellikle yüksek dozlarda veya ciddi böbrek yetmezliğinde), interstisyel nefrit, hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni ve pıhtılaşma bozuklukları dahil olmak üzere birçok yan etkisi bilinmektedir.

Kedi, köpek ve sıçan gibi hayvanlarda yüksek dozda penisilin G uygulaması sonucunda insanlardaki epileptik nöbetlere benzer epileptik aktivite ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Penisilin G'nin bu özelliğinden yola çıkılarak oluşturulan "penisilin ile uyarılmış epilepsi modeli" modeli geliştirilmiştir. Özellikle kedilerde oluşturulan sistemik penisilin EEG modeli, klinik modele oldukça benzemektedir^{133,137}. Sıçanlara 500 IU/kg dozun 2,5 µl hacim ile intrakortikal uygulamadan sonra 5-10 dakika içerisinde generalize, bilateral, senkronize diken-dalgaların ortaya çıkmasıyla karakterize olan bir modeldir. Penisilin G'nin epileptik nöbetleri oluşturma mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, penisilin G'nin GABA sistemini inhibe ettiğine inanılmaktadır¹³⁸.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Çalışmada kullanılan hayvanlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Laboratuvarında 23 °C oda ısısında, 60± 5% nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulan, besin ve su alımları serbest olan, 230±30 gr ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçanlar (n=49) kullanıldı.

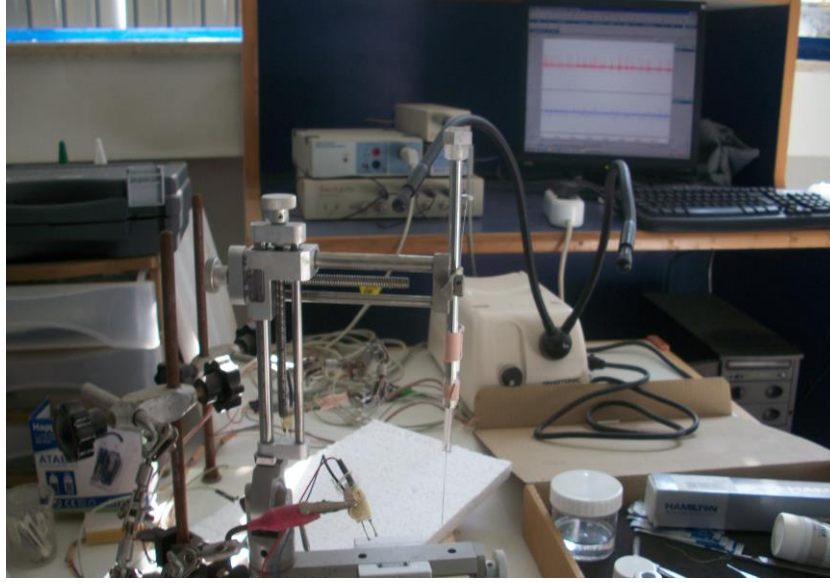
Çalışma için Düzce Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 2018/08 numaralı kod ile etik onay alınmıştır.

3.2. Maddeler ve Dozları

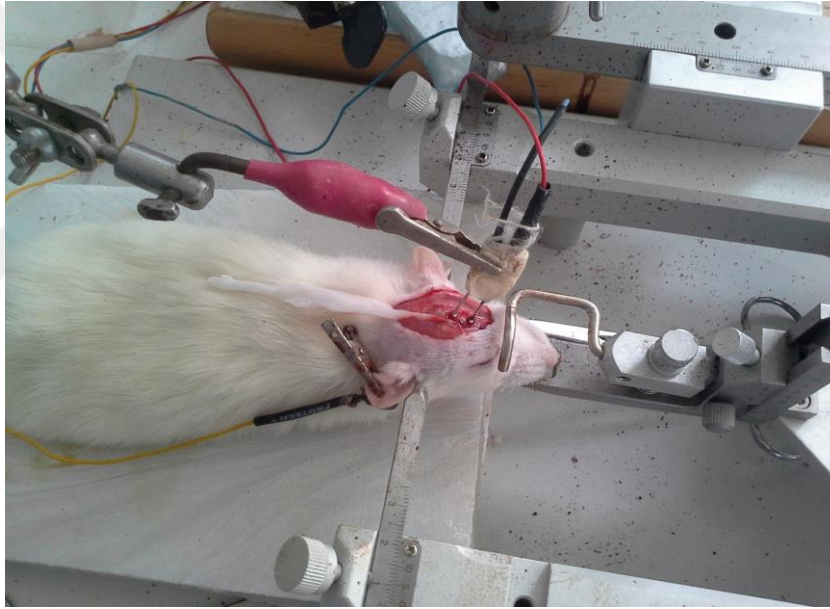
Çalışmada, kimyasal olarak satın alınan timokinon (Sigma, ABD) 10 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Anestezik olarak 1.25 gr/kg i.p. dozda üretan (Sigma, A.B.D) ve çözücü olarak %99'luk dimetil sülfoksit (DMSO; Loba Chemie, Hindistan) kullanıldı. Aynı zamanda pozitif kontrol olarak 2 mg/kg diazepam kullanıldı. Epilepsi oluşturmak için kullanılan penisilin G potasyum tuzu (İ.E. Ulagay, Türkiye) 2 µl hacim içinde 500 IU intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı. Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlandı.

3.3. Cerrahi Prosedür

Tüm gruplarda, her bir hayvan 1.25 gr/kg üretan ile anestezide alınıp yüzüstü yatırılarak stereotaksik çerçeveye tespit edildi (Harvard Instruments, South Natick, MA, ABD). Baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru bistüri ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla (Proxxon Minimot 40/E) inceltilerek dikkatlice kaldırıldı.



Resim 3. 1. Stereotaksik çerçeve ve ECoG kayıt düzeneği



Resim 3. 2. Kayıt düzeneğine bağlanmış ve ECoG kaydına hazır hayvanın genel görüntüsü.

3.2. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları

Sıçanlar (n=49) rastgele bir şekilde her grup 7 hayvan olacak şekilde 7 alt gruba ayrıldı (Tablo 3.1). Kronik timokinon uygulanan gruplara 21 gün boyunca 08.00-12.00 saatleri arasında Tablo 3.1'de belirtilen maddeler uygulandı. Kronik uygulamaların tamamlanmasından sonraki günde ise ECoG kaydı alındı. Bu kayıtlar cerrahi prosedür kısmında anlatıldığı şekli ile kafatası kaldırıldıktan sonra somatomotor alana iki adet

kayıt elektrotu yerleştirilecektir. Elektrotlar yerleştirildikten sonra beş dakikalık bazal aktivite kaydı alındı. Bazal aktivite kaydından sonra intrakortikal penisilin enjekte edildi ve 120 dakika daha kayıt alındı. Her bir hayvanda toplam 125 dakikalık ECoG kaydı alındı.

Tablo 3. 1. Kronik timokinon uygulanacak gruplar

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	Kontrol (sham)	Salin	1 ml/kg/gün	i.p	7
2	Kontrol (penisilin)	Salin	1 ml/kg/gün	i.p	7
3	Kontrol (diazepam)	Diazepam	2 mg/kg/gün	i.p	7
4	10 mg/kg TQ	Timokinon	10 mg/kg/gün	i.p	7
5	50 mg/kg TQ	Timokinon	50 mg/kg/gün	i.p	7
6	10 mg/kg TQ +Diazepam	Timokinon	10 mg/kg/gün+2mg/kg/gün	i.p	7
7	50 mg/kg TQ+Diazepam	Timokinon	50 mg/kg/gün+2mg/kg/gün	i.p	7

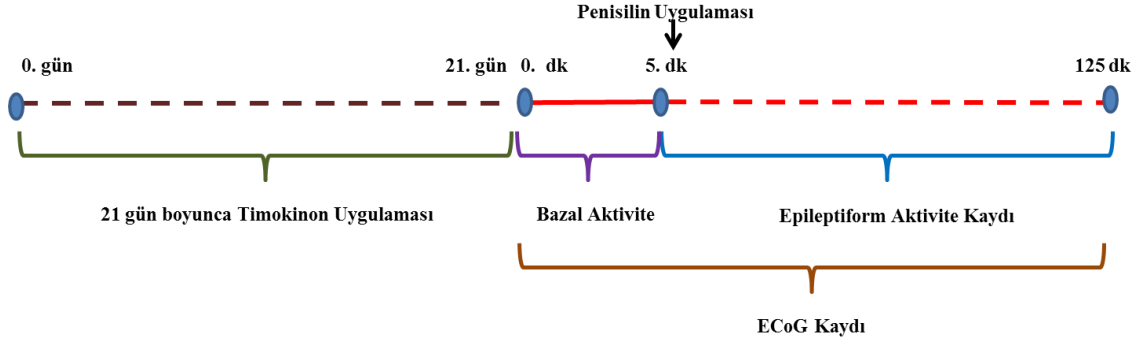
3.4. Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması

Epileptiform aktivite intrakortikal penisilin (500 IU/ 2 µl) uygulanmasıyla oluşturuldu. Epileptik aktivite, bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1.2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü (701N, Hamilton Co., Reno, NV, USA) ile 500 IU/ 2 µl penisilin i.c. olarak verilmesiyle uyarıldı.

3.5. Elektrofizyolojik Kayıtlar

Sol hemisfer üzerinde Bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi. Referans elektrot ise sıçanların sağ kulağına sabitlendi. Kayıt koordinatları aşağıdaki şekilde ayarlandı; birinci elektrot, bregma hattının 1 mm önüne ve sagittal sütürün 2 mm lateraline, ikinci elektrot ise bregma hattının 5 mm posteriyoruna ve sagittal sütürün 2 mm lateraline yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra PowerLab/8SP veri toplama kayıt sistemi ile elektrokortikografi (ECoG) kayıtları alındı (PowerLab/8SP, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya). Elektrotlardan alınan sinyaller 0,1-50 Hz band-pass ile filtrelenerek bir yükseltici aracılığıyla kayıt edildi (BioAmp, AD Instruments, Australia). Bunlar 1024 Hz örnekleme hızında dijitalize edildi. ECoG aktivitesi anlık olarak kişisel bilgisayarda görüntülenip kayıt edildi. Epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genliği offline olarak değerlendirildi. Alınan kayıtların analizleri PowerLab Chart v.6.0 yazılım programı yardımıyla yapıldı. Bipolar diken ve diken-dalga

kompleksleri şeklinde gerçekleşen epileptiform aktivite incelendi ve her bir hayvan için ECoG kaydının 5'er dakikalık zaman dilimlerinde dakikadaki diken dalga sayısı ve genlik ortalamaları ölçülerek veri olarak kullanıldı.



Şekil 3. 1. Akut gruplarında deney prosedürünün şematik gösterimi (zamanlar dakika olarak gösterilmiştir)

3.6. İstatistiksel Analiz

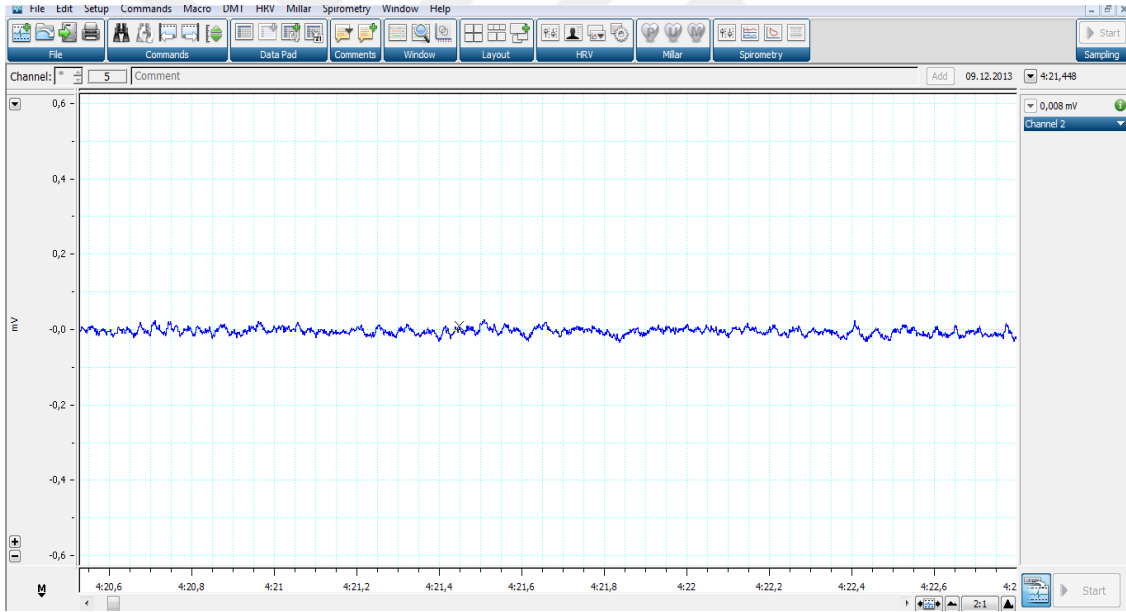
Her hayvan için elde edilen kayıtlardan epileptiform aktivite başlama latensi, diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği software yazılımı (Chart v.6.0, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. Epileptiform aktivite kayıtları beşer dakikalık periyotlara ayrıldıktan sonra analiz edildi. Latens ve her bir periyottaki diken-dalga sıklığı ve diken-dalga genliği ölçümleri bakımından gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile incelenmiş ve farklı gruplar post hoc Dunn testi ile belirlenmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ kabul edilmiştir. Analizlerde PASW programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Elektrokortikografik Bulgular

4.1.1. Sham grubunda ve penisilinle uyarılmayan hayvanlarda timokinon uygulamasının etkisi

Çalışmada kullanılan tüm maddeler, en az yedi hayvanda denenerek, sürmekte olan bazal aktiviteye bir etkisi olup olmadığı araştırıldı. Buna göre, çalışmada kullanılan TQ'nın 10 ve 50 mg/kg dozları bazal aktivite üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı tespit edildi (Şekil 4.1). Sham (kontrol) gruplarında da herhangi bir epileptik aktivite deşarjı gözlenmedi.



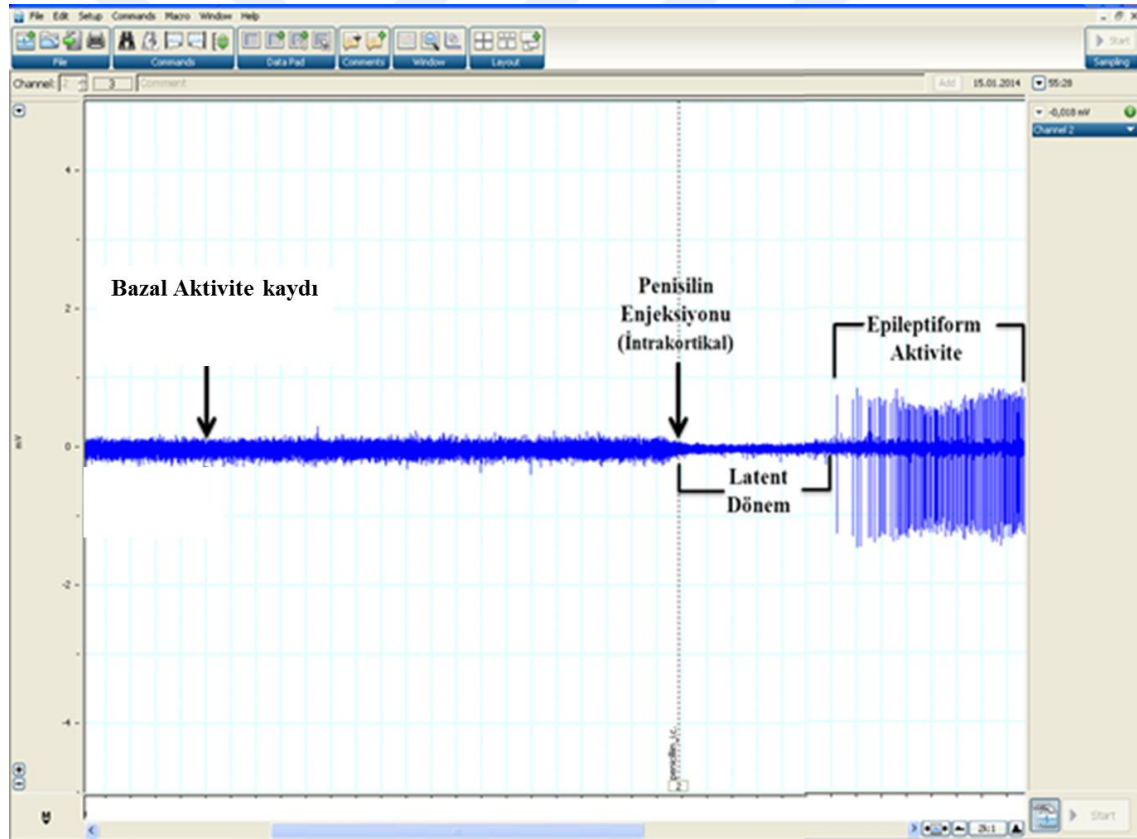
Şekil 4. 1. Üretan anestezisi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 7 Pro, AD Instruments) görüntüsü.

4.1.2. Penisilin kaynaklı epileptiform aktivitenin incelenmesi

Penisilin, kortekste epileptik boşalımlara sebep olmaktadır ve bu durum elektrokortikogram (ECoG) kayıtlarında belirgin bir şekilde kayıt edilebilir. Kontrol grubunda penisilinin korteks yüzeyinden 1,2 mm aşağısına enjekte edilmesinden 5-10 dakika sonra ECoG kayıtlarında diken-dalga motiflerinin ortaya çıkması ile kendini gösterdi (Şekil 4.2).

Penisilin verilmesinden yaklaşık 5-10 dakika sonra başlayan bu epileptik boşalmalar, 6-7 saat devam ettikten sonra sonlandı.

Kontrol grubunda penisilin verilmesinden sonraki ilk periyot olan 6-10 dak arasında ortalama diken-dalga sayısı 1,28 ve diken-dalga genliği 3,323 mV olarak bulundu. Ortalama diken-dalga sıklığının en yüksek olduğu periyot 86-90. dak arasında ve 155 olarak bulunurken, diken-dalga genliğinin en yüksek olduğu periyot 16-20. dak arasında ve 2,915 mV olarak saptandı. Kontrol grubunda son periyot olan 116-120. dak arasında ortalama diken dalga sayısı 84,57 olarak bulunurken, diken dalga genliği ise 1,720 mV olarak bulundur.



Şekil 4. 2. Penisilin G enjeksiyonundan sonra ECoG dalgalarında gözlenen değişimler.

Penisilin enjeksiyonundan hemen sonra başlayan ve bazal aktiviteye göre daha düşük genlikte dalgalarla kendisini gösteren latens dönemi, kontrol grubunda ortalama 442,28

saniye sürdü. Bu dönemin sonunda ise genellikle belirgin bir geçiş dönemi olmadan ani, düzensiz diken-dalga başlangıçları gözlenmekte ve epileptik süreç başlamaktaydı.

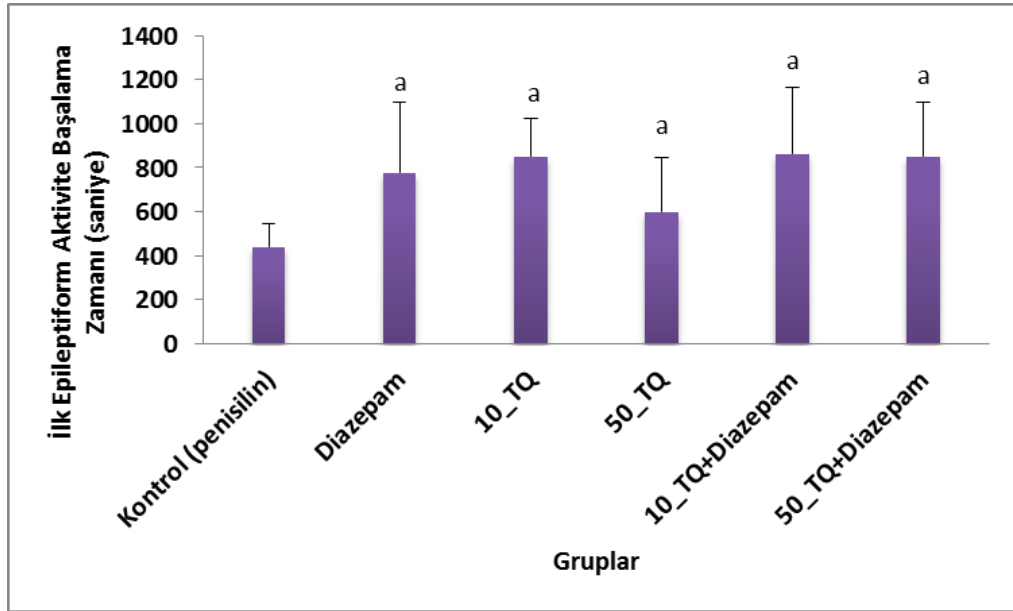
4.1.3. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı

Penisilin sonrası epileptiform aktiviteye ait diken dalgalar 5–14 dakikalar arasında görülmeye başlandı (Şekil 4.3). Gruplar ilk epileptiform aktivite başlama zamanına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0,007$) (Tablo 4.1, Şekil 4.3). Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde tüm grupların epileptiform aktivite başlama zamanı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu görüldü ($P<0,05$).

Tablo 4. 1. Grupların ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
Kontrol (penisilin)	7	442,29	103,26	378	522	0,007
Diazepam	7	780,71 ^a	314,61	561	848	
10_TQ	7	848,71 ^a	174,23	758	968	
50_TQ	7	598,29 ^a	248,44	308	838	
10_TQ+Diazepam	7	866,71 ^a	299,54	723	893	
50_TQ+Diazepam	7	851,71 ^a	244,89	501	1025	

^aKontrol grubuna göre anlamlı $p<0,05$



Şekil 4. 3. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı. (^aKontrol grubuna göre anlamlı)

4.1.4. Kronik timokinon kullanımının epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Kronik gruplarından alınan 5 dakikalık bazal aktivite kayıtları süresince ECoG kayıt ölçümlerinde herhangi bir epileptiform aktivite kaydı belirlenmedi. Penisilin uygulaması sonrası beşer dakikalık periyotlarda alınan 24 farklı ölçümde ise belirli sayılarda diken-dalga frekans değerleri elde tespit edilmiştir (Şekil 4.4). Farklı zamanlarda ölçülen diken dalga sıklığı değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar daha sonraki bölümlerde tablolarlar halinde verilmiştir. Tablolar incelendiğinde, penisilin uygulaması sonrası 0-120 dakikaları (11-15 ve 16-20 dakikaları hariç) arasında tüm grupların ortalama diken dalga sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p < 0,05$). Fakat 11-15 ve 16-20 dakikaları arasında alınan diken dalga sıklığı kayıtlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p değerleri sırasıyla $p = 0,001$ ve $p = 0,015$). Gruplardan alınan 120 dakikalık ECoG kayıtlarından elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına ait istatistiksel veriler ayrıntılı olarak aşağıda verilmiştir.

Gruplardan alınan veriler daha ayrıntılı incelendiğinde, 0-5 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P > 0,05$) (Tablo 4.2).

Gruplardan alınan veriler daha ayrıntılı incelendiğinde, 6-10 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P > 0,05$) (Tablo 4.2).

Gruplardan alınan veriler daha ayrıntılı incelendiğinde, 11-15 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P = 0,001$) (Tablo 4.2). Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde 50 mg/kg TQ grubunun ortalama DDS sayısının 50 mg/kg TQ +Diazepam grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ($p = 0,012$). Benzer şekilde 50 mg/kg TQ grubunun ortalama DDS sayısının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi ($p < 0,01$). Aynı zaman diliminde alınan ECoG kayıtlarında Diazepam grubunun ortalama DDS sayısının kontrol ve 50 mg/kg TQ gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla $p = 0,001$ ve $p = 0,026$). Benzer şekilde 10 mg/kg

TQ+Diazepam grubunun ortalama DDS sayısının kontrol ve 50 mg/kg TQ+Diazepam gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla p=0,001 ve p=0,038). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4. 2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
0-5	Kontrol	7	0,00	0,00	0	0	-
	Diazepam	7	0,00	0,00	0	0	
	10 mg/kg TQ	7	0,00	0,00	0	0	
	50 mg/kg TQ	7	0,00	0,00	0	0	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	0,00	0,00	0	0	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	0,00	0,00	0	0	
6-10	Kontrol	7	0,00	0,00	0	0	-
	Diazepam	7	0,00	0,00	0	0	
	10 mg/kg TQ	7	0,00	0,00	0	0	
	50 mg/kg TQ	7	0,00	0,00	0	0	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	0,00	0,00	0	0	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	0,00	0,00	0	0	
11-15	Kontrol	7	37,14	14,11	17	55	0,001
	Diazepam	7	0,14	0,38	0	1	
	10 mg/kg TQ	7	13,00	13,67	3	37	
	50 mg/kg TQ	7	0,00	0,00	0	0	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	0,71	1,89	0	5	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	24,29	33,16	7	98	
16-20	Kontrol	7	131,43	73,86	34	244	0,015
	Diazepam	7	32,57	38,31	1	110	
	10 mg/kg TQ	7	75,00	61,10	20	185	
	50 mg/kg TQ	7	32,71	31,46	0	77	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	27,00	31,26	6	95	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	64,00	61,10	9	174	

Gruplardan alınan veriler daha ayrıntılı incelendiğinde, 16-20 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi (P=0,015) (Tablo 4.2). Gruplar daha ayrıntılı

incelendiğinde 10 mg/kg TQ +Diazepam grubunun ortalama DDS sayısının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0,044$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Gruplardan alınan veriler daha ayrıntılı incelendiğinde, 21-120 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0,05$) (Tablo 4.3-4.7).

Tablo 4. 3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
21-25	Kontrol	7	142,57	64,45	76	254	0,342
	Diazepam	7	85,71	60,61	19	186	
	10 mg/kg TQ	7	80,86	61,08	19	173	
	50 mg/kg TQ	7	92,86	61,44	19	177	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	70,71	60,61	4	171	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	69,14	43,58	13	126	
26-30	Kontrol	7	152,14	73,27	64	247	0,276
	Diazepam	7	98,43	60,71	20	180	
	10 mg/kg TQ	7	80,14	43,58	24	137	
	50 mg/kg TQ	7	98,86	54,46	27	167	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	78,43	34,99	28	118	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	72,86	47,29	9	126	
31-35	Kontrol	7	151,57	94,25	44	327	0,557
	Diazepam	7	93,43	34,99	43	133	
	10 mg/kg TQ	7	83,86	47,29	20	137	
	50 mg/kg TQ	7	96,86	57,08	27	190	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	74,29	40,95	9	114	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	81,71	38,76	37	133	
36-40	Kontrol	7	138,86	96,26	53	318	0,776
	Diazepam	7	89,29	40,95	24	129	
	10 mg/kg TQ	7	92,71	38,76	48	144	
	50 mg/kg TQ	7	88,29	37,84	37	131	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	74,00	42,68	11	128	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	86,29	34,37	36	135	

Tablo 4. 4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
41-45	Kontrol	7	135,71	73,90	61	250	0,615
	Diazepam	7	89,00	42,68	26	143	
	10 mg/kg TQ	7	97,29	34,37	47	146	
	50 mg/kg TQ	7	90,00	36,53	36	128	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	81,14	36,95	36	125	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	91,14	61,36	28	200	
46-50	Kontrol	7	132,14	73,21	58	247	0,789
	Diazepam	7	96,14	36,95	51	140	
	10 mg/kg TQ	7	102,14	61,36	39	211	
	50 mg/kg TQ	7	94,43	43,06	37	146	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	76,43	39,17	20	127	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	98,14	36,96	42	146	
51-55	Kontrol	7	130,71	79,98	46	229	0,780
	Diazepam	7	91,43	39,17	35	142	
	10 mg/kg TQ	7	104,86	41,44	64	191	
	50 mg/kg TQ	7	93,14	36,84	50	143	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	73,71	42,36	11	137	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	92,43	63,98	18	179	
56-60	Kontrol	7	138,29	86,76	43	228	0,526
	Diazepam	7	88,71	42,36	26	152	
	10 mg/kg TQ	7	109,14	36,96	53	157	
	50 mg/kg TQ	7	91,43	21,87	58	121	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	83,43	60,71	5	165	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	72,71	62,09	10	172	

Tablo 4. 5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

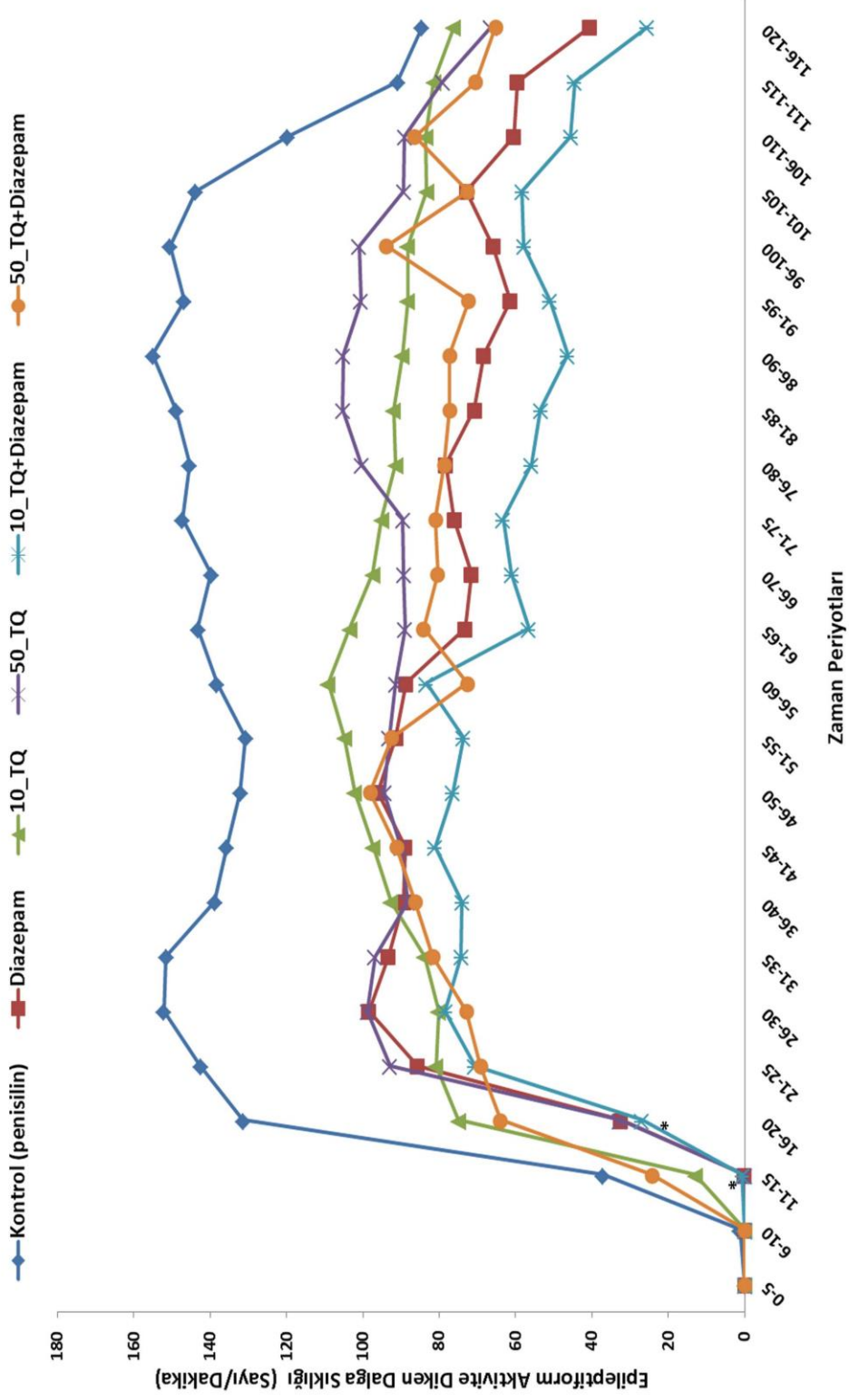
Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
61-65	Kontrol	7	143,29	104,45	40	327	0,390
	Diazepam	7	73,29	44,45	25	151	
	10 mg/kg TQ	7	103,43	63,98	29	190	
	50 mg/kg TQ	7	89,00	34,82	29	135	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	56,57	37,65	16	109	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	84,14	83,70	10	212	
66-70	Kontrol	7	139,71	99,53	40	303	0,538
	Diazepam	7	71,57	37,65	31	124	
	10 mg/kg TQ	7	97,43	81,03	22	215	
	50 mg/kg TQ	7	89,29	42,74	19	153	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	61,14	43,46	14	112	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	80,43	81,16	10	200	
71-75	Kontrol	7	147,29	127,67	36	399	0,661
	Diazepam	7	76,14	43,46	29	127	
	10 mg/kg TQ	7	95,14	83,70	21	223	
	50 mg/kg TQ	7	89,57	43,25	20	158	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	63,29	42,91	17	117	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	81,00	73,05	13	187	
76-80	Kontrol	7	145,43	98,03	37	306	0,356
	Diazepam	7	78,29	42,91	32	132	
	10 mg/kg TQ	7	91,43	81,16	21	211	
	50 mg/kg TQ	7	100,43	53,95	21	178	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	55,86	40,23	11	123	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	78,71	69,41	11	195	

Tablo 4. 6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
81-85	Kontrol	7	149,00	94,75	30	270	0,247
	Diazepam	7	70,86	40,23	26	138	
	10 mg/kg TQ	7	92,00	73,05	24	198	
	50 mg/kg TQ	7	105,29	52,24	20	171	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	53,43	35,05	11	98	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	77,29	73,92	16	193	
86-90	Kontrol	7	155,00	134,08	27	426	0,191
	Diazepam	7	68,43	35,05	26	113	
	10 mg/kg TQ	7	89,71	69,41	22	206	
	50 mg/kg TQ	7	105,14	52,48	21	171	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	46,43	40,68	12	112	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	77,29	74,74	10	192	
91-95	Kontrol	7	146,86	106,75	29	305	0,274
	Diazepam	7	61,43	40,68	27	127	
	10 mg/kg TQ	7	88,29	73,92	27	204	
	50 mg/kg TQ	7	100,57	52,31	19	160	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	51,00	46,12	9	128	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	72,29	71,07	10	184	
96-100	Kontrol	7	150,57	102,21	27	258	0,292
	Diazepam	7	66,00	46,12	24	143	
	10 mg/kg TQ	7	88,29	74,74	21	203	
	50 mg/kg TQ	7	101,00	55,37	19	168	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	57,86	53,19	4	144	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	93,86	41,44	53	180	

Tablo 4. 7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
101-105	Kontrol	7	143,86	102,16	28	259	0,556
	Diazepam	7	72,86	53,19	19	159	
	10 mg/kg TQ	7	83,29	71,07	21	195	
	50 mg/kg TQ	7	89,29	46,50	19	147	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	58,29	44,45	10	136	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	72,57	71,34	8	202	
106-110	Kontrol	7	119,71	74,46	24	204	0,296
	Diazepam	7	60,57	41,98	19	123	
	10 mg/kg TQ	7	83,57	71,34	19	213	
	50 mg/kg TQ	7	89,14	43,97	19	140	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	45,57	41,98	4	108	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	86,43	81,03	11	204	
111-116	Kontrol	7	91,00	75,24	8	191	0,687
	Diazepam	7	59,57	43,64	19	121	
	10 mg/kg TQ	7	81,43	82,58	19	247	
	50 mg/kg TQ	7	79,14	37,37	19	121	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	44,57	43,64	4	106	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	70,43	82,58	8	236	
116-120	Kontrol	7	84,57	67,92	19	180	0,141
	Diazepam	7	40,57	31,07	19	107	
	10 mg/kg TQ	7	76,29	75,48	19	224	
	50 mg/kg TQ	7	66,57	41,65	19	120	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	25,57	31,07	4	92	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	65,29	75,48	8	213	



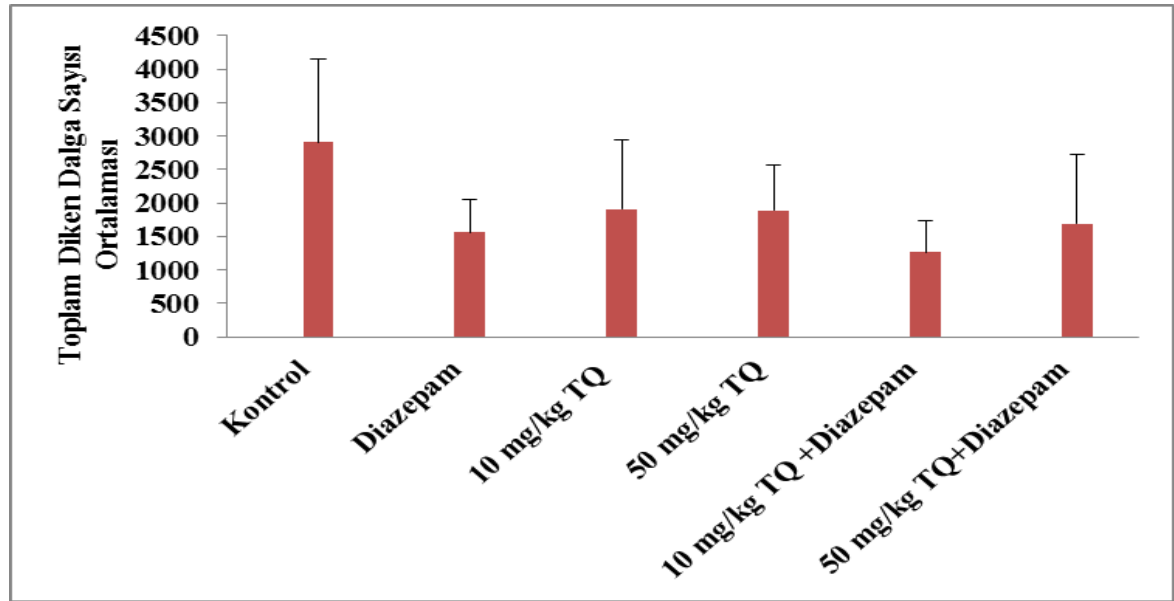
Şekil 4. 4. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-120 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri. (Gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi * P<0,05)

4.1.5. Kronik timokinin uygulamasının toplam epileptiform aktivite diken dalga sıklığına etkisi

Gruplar penisilin sonra 120 dakikalık ECoG kaydı süresince meydana gelen toplam diken dalga sayı ortalamaları değerlendirildi. Gruplar toplam DDS sayılarının ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0,147) (Tablo 4.8, Şekil 4.5).

Tablo 4. 8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sayılarına ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	7	2906,86	1245,13	1061	4094	
Diazepam	7	1564,43	482,93	999	2399	
10 mg/kg TQ	7	1909,29	1024,44	814	3322	
50 mg/kg TQ	7	1883,00	675,40	1271	2965	0,147
10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1259,43	478,62	683	2084	
50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1692,43	1030,45	588	3090	



Şekil 4. 5. Penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen toplam diken-dalga sayısı ortalamalarının gösterimi.

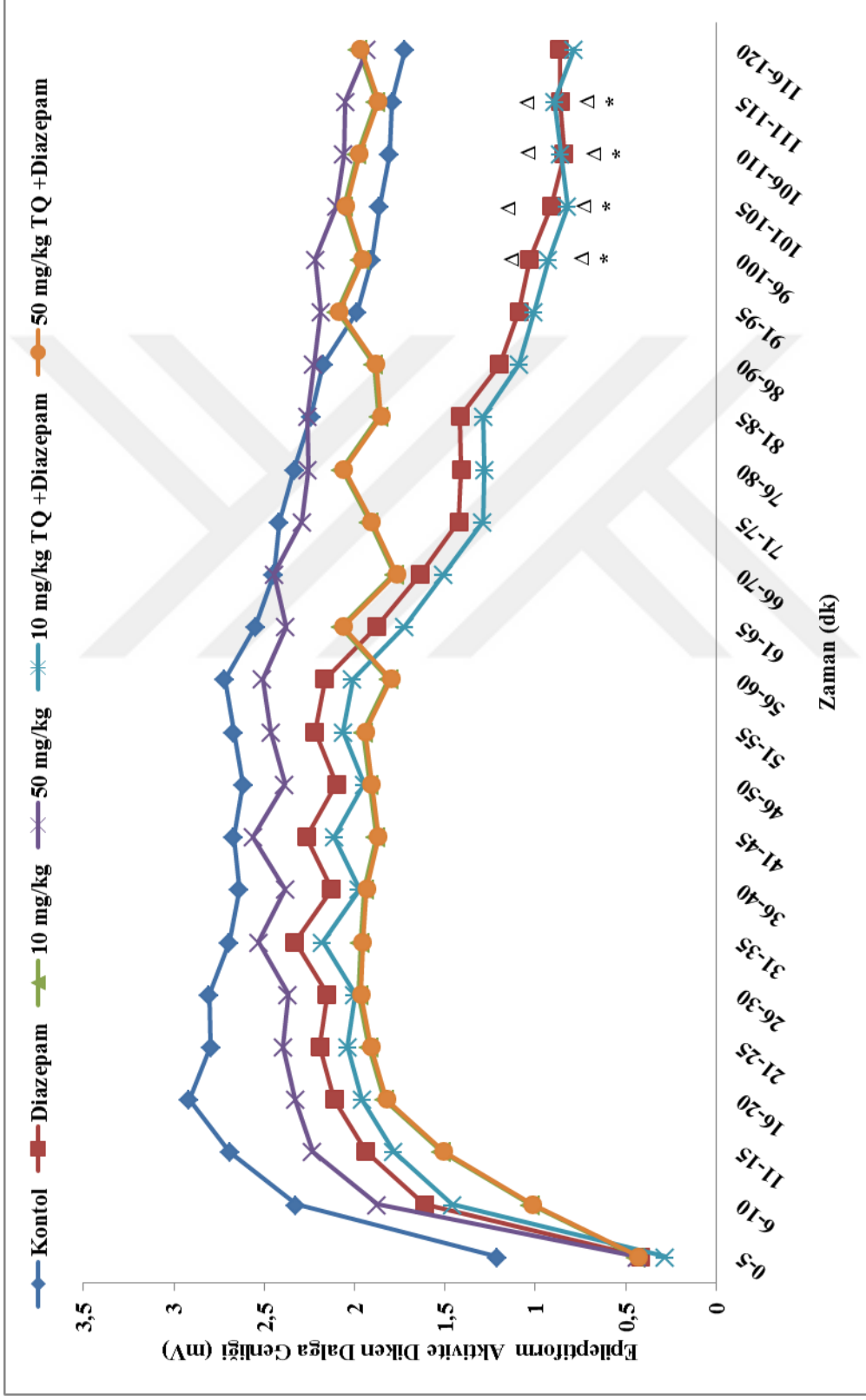
4.1.6. Kronik timokinon uygulamasının epileptiform aktivitenin diken dalga genliği üzerine etkisi

Uygulanan maddelerin epileptiform aktivite genliği üzerine etkilerini hesaplamak için, penisilin uygulamasından itibaren beşer dakikalık periyotlarla 120 dakikalık diken dalga genliği/dk (min-maks) değerleri hesaplandı. Aşağıda, grupların her ölçüm aralığında elde edilen diken dalga genlik ortalama değerleri ve gruplar arası farklılıkları içeren bulguların özeti verilmiştir (Şekil 4.6).

Farklı zamanlarda ölçülen diken dalga genlik değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar daha sonraki bölümlerde tablolarlar halinde verilmiştir. Tablolar incelendiğinde, penisilin uygulaması sonrası 0-95 ve 116-120 dakikaları arasında tüm gruplardan alınan ortalama diken dalga genlikleri bakımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9-4.14) . Bunun aksine 96-115 dakikaları arasında gruplarının diken dalga genlikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla $p=0,037$, $p=0,015$, $p=0,020$ ve $p=0,012$).

Gruplar 96-100 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde 10 mg/kg TQ+Diazepam grubunun epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ+Diazepam ve 50 mg/kg TQ gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu(p değerleri sırasıyla $p=0,025$, $p=0,016$ ve $p=0,012$) (Tablo 4.13). Buna ek olarak Diazepam grubunun diken-dalga genliği ortalamaları 50 mg/kg TQ+Diazepam ve 50 mg/kg TQ gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla $p=0,046$ ve $p=0,036$) (Tablo 4.13).

Gruplar 101-105 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde 10 mg/kg TQ+Diazepam grubunun epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının kontrol, 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ+Diazepam ve 50 mg/kg TQ gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu(p değerleri sırasıyla $p=0,022$, $p=0,007$, $p=0,020$ ve $p=0,009$) (Tablo 4.14). Aynı zamanda Diazepam grubunun diken-dalga genliği ortalamaları 10 mg/kg TQ ve 50 mg/kg TQ gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla $p=0,024$ ve $p=0,029$) (Tablo 4.14).



Şekil 4. 6. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-120 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga genliği (mV) değerleri. (Gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi * P<0,01; ^Δ Gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi P<0,05)

Tablo 4. 9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
0-5	Kontrol	7	1,2150	1,5683	0,1931	4,5483	0,361
	Diazepam	7	0,4163	0,2743	0,0830	0,9137	
	10 mg/kg TQ	7	0,4417	0,1798	0,2122	0,6870	
	50 mg/kg TQ	7	0,4369	0,1818	0,2398	0,8114	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	0,2824	0,2498	0,0700	0,7597	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	0,4296	0,1798	0,2002	0,6750	
6-10	Kontrol	7	2,3233	1,5747	0,9161	5,5545	0,162
	Diazepam	7	1,6134	1,4643	0,3131	4,6259	
	10 mg/kg TQ	7	1,0283	0,3129	0,7789	1,5687	
	50 mg/kg TQ	7	1,8767	1,3739	0,5925	4,6259	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,4594	1,4643	0,1591	4,4719	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,0162	0,3129	0,7669	1,5567	
11-15	Kontrol	7	2,6893	1,6252	1,5777	6,0012	0,392
	Diazepam	7	1,9374	1,4521	0,6058	4,9011	
	10 mg/kg TQ	7	1,5181	0,3387	1,0927	1,9872	
	50 mg/kg TQ	7	2,2332	1,3658	1,1287	4,9011	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,7834	1,4521	0,4518	4,7471	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,5060	0,3387	1,0807	1,9752	
16-20	Kontrol	7	2,9153	1,6713	1,3619	6,3748	0,506
	Diazepam	7	2,1110	1,3911	0,7955	5,0012	
	10 mg/kg TQ	7	1,8365	0,3532	1,2886	2,3703	
	50 mg/kg TQ	7	2,3279	1,3764	1,2431	5,0012	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,9570	1,3911	0,6415	4,8472	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,7984	0,6772	0,7964	2,8882	

Tablo 4. 10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
21-25	Kontrol	7	2,7953	1,5191	1,3400	6,0083	0,564
	Diazepam	7	2,1930	1,3259	1,2689	5,1447	
	10 mg/kg TQ	7	1,9214	0,4491	1,2772	2,7117	
	50 mg/kg TQ	7	2,3963	1,3948	1,3772	5,1447	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	2,0390	1,3259	1,1149	4,9907	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	2,0633	0,8184	0,7963	3,1482	
26-30	Kontrol	7	2,8053	1,6269	1,2819	6,2842	0,647
	Diazepam	7	2,1522	0,9655	1,5322	4,2964	
	10 mg/kg TQ	7	1,9767	0,5624	1,2219	2,9727	
	50 mg/kg TQ	7	2,3665	1,1712	1,3541	4,2964	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,9982	0,9655	1,3782	4,1424	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,9074	0,7386	0,6460	2,8972	
31-35	Kontrol	7	2,6947	1,5385	1,2359	5,9541	0,794
	Diazepam	7	2,3318	1,2122	1,6534	5,0602	
	10 mg/kg TQ	7	1,9667	0,6057	1,1156	3,0395	
	50 mg/kg TQ	7	2,5314	1,3442	1,4342	5,0602	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	2,1778	1,2122	1,4994	4,9062	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,9647	0,5624	1,2099	2,9607	
36-40	Kontrol	7	2,6384	1,4811	1,2081	5,7331	0,824
	Diazepam	7	2,1268	0,7030	1,5537	3,6297	
	10 mg/kg TQ	7	1,9470	0,6120	1,1108	2,8858	
	50 mg/kg TQ	7	2,3818	0,8882	1,2447	3,6297	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,9728	0,7030	1,3997	3,4757	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,9547	0,6057	1,1036	3,0275	

Tablo 4. 11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
41-45	Kontrol	7	2,6696	1,4061	1,2483	5,5175	0,747
	Diazepam	7	2,2654	0,9908	1,4864	4,3617	
	10 mg/kg TQ	7	1,8818	0,6165	0,9967	2,8734	
	50 mg/kg TQ	7	2,5617	1,0930	1,3103	4,3617	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	2,1114	0,9908	1,3324	4,2077	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,9350	0,6120	1,0988	2,8738	
46-50	Kontrol	7	2,6160	1,4486	1,1569	5,4975	0,804
	Diazepam	7	2,1006	0,6041	1,4669	3,2156	
	10 mg/kg TQ	7	1,9173	0,7927	0,9842	3,0980	
	50 mg/kg TQ	7	2,3871	0,9536	1,1063	3,2478	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,9466	0,6041	1,3129	3,0616	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,8697	0,6165	0,9847	2,8614	
51-55	Kontrol	7	2,6707	1,5292	1,4150	5,7923	0,830
	Diazepam	7	2,2184	0,9812	1,3639	4,1886	
	10 mg/kg TQ	7	1,9521	0,7079	0,9356	3,1228	
	50 mg/kg TQ	7	2,4644	1,1592	1,0358	4,1886	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	2,0644	0,9812	1,2099	4,0346	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,9052	0,7927	0,9722	3,0860	
56-60	Kontrol	7	2,7191	1,4807	1,3128	5,6864	0,737
	Diazepam	7	2,1639	0,9584	1,4423	4,0827	
	10 mg/kg TQ	7	1,8105	0,6772	0,8084	2,9002	
	50 mg/kg TQ	7	2,5089	1,1046	1,1047	4,0827	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	2,0099	0,9584	1,2883	3,9287	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,9400	0,7079	0,9236	3,1108	

Tablo 4. 12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
61-65	Kontrol	7	2,5480	1,2992	1,2977	4,9695	0,670
	Diazepam	7	1,8788	0,5964	1,3406	2,9087	
	10 mg/kg TQ	7	2,0753	0,8184	0,8083	3,1602	
	50 mg/kg TQ	7	2,3809	0,9474	1,1344	3,5022	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,7248	0,5964	1,1866	2,7547	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,8244	0,3532	1,2766	2,3583	
66-70	Kontrol	7	2,4477	1,3032	1,1755	4,8016	0,570
	Diazepam	7	1,6361	1,0682	0,0692	3,7003	
	10 mg/kg TQ	7	1,7809	0,7129	0,6981	2,8708	
	50 mg/kg TQ	7	2,4448	1,0540	0,9547	3,7003	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,5064	1,0279	0,0848	3,5463	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	2,0599	0,9102	0,5713	3,1108	
71-75	Kontrol	7	2,4177	1,1050	1,1878	4,1402	0,145
	Diazepam	7	1,4215	0,7211	0,0720	2,5122	
	10 mg/kg TQ	7	1,9195	0,7386	0,6580	2,9092	
	50 mg/kg TQ	7	2,2896	0,9618	0,8783	3,3481	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,2909	0,6709	0,0820	2,3582	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,9094	0,4491	1,2652	2,6997	
76-80	Kontrol	7	2,3343	1,0048	1,3075	3,9159	0,178
	Diazepam	7	1,4119	0,7106	0,0759	2,4528	
	10 mg/kg TQ	7	2,0719	0,9102	0,5833	3,1228	
	50 mg/kg TQ	7	2,2578	0,8392	1,0319	3,0941	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,2802	0,6625	0,0781	2,2988	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,8547	0,9232	0,4791	2,9135	

Tablo 4. 13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
81-85	Kontrol	7	2,2407	0,9830	1,2550	3,6673	0,212
	Diazepam	7	70,86	40,23	26	138	
	10 mg/kg TQ	7	1,8668	0,9232	0,4911	2,9255	
	50 mg/kg TQ	7	2,2596	0,8936	0,8734	2,9294	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,2873	0,7488	0,0826	2,6412	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,8803	0,9179	0,4774	3,1482	
86-90	Kontrol	7	2,1729	0,9244	1,2453	3,6508	0,112
	Diazepam	7	1,4177	0,7943	0,0714	2,7952	
	10 mg/kg TQ	7	1,8923	0,9179	0,4894	3,1602	
	50 mg/kg TQ	7	2,2247	0,7839	0,9833	2,8487	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,0089	0,9782	0,0767	2,6282	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	2,0847	1,1546	0,3988	3,6410	
91-95	Kontrol	7	1,9854	0,7369	1,4034	3,5458	0,089
	Diazepam	7	1,1975	0,9374	0,0677	2,8080	
	10 mg/kg TQ	7	2,0967	1,1546	0,4108	3,6530	
	50 mg/kg TQ	7	2,1859	0,7540	1,0077	2,7822	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	0,9272	0,9997	-0,0848	2,7110	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,9561	0,9707	0,3258	3,2458	
96-100	Kontrol	7	1,9075	0,9203	1,1603	3,8898	0,037
	Diazepam	7	1,0921	1,0572	0,0677	2,7822	
	10 mg/kg TQ	7	1,9682	0,9707	0,3378	3,2578 ^a	
	50 mg/kg TQ	7	2,2181	0,7939	0,9237	2,8650 ^{ab}	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	0,8239	0,7347	0,0624	1,8510	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	2,0468	0,9516	0,3955	3,0225 ^{ab}	

^a10 mg/kg TQ +Diazepam grubuna göre anlamlı; ^bDiazepam grubuna göre anlamlı

Gruplar 106-110 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde 10 mg/kg TQ+Diazepam grubunun epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının 50 mg/kg TQ+Diazepam, 10 mg/kg TQ ve 50 mg/kg TQ gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu(p değerleri sırasıyla p=0,029, p=0,023 ve p=0,010) (Tablo 4.14). Buna ek olarak Diazepam grubunun diken-dalga genliği ortalamaları 50 mg/kg TQ+Diazepam, 10 mg/kg TQ ve 50 mg/kg TQ gruplarına göre istatistiksel olarak

daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla p=0,034, p=0,027 ve p=0,011) (Tablo 4.14).

Tablo 4. 14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
101-105	Kontrol	7	1,8645	0,7342	1,3634	3,4912 ^a	0,015
	Diazepam	7	1,0327	1,0495	0,0670	2,8650	
	10 mg/kg TQ	7	2,0588	0,9516	0,4075	3,0345 ^{ab}	
	50 mg/kg TQ	7	2,0997	0,6781	1,0711	2,8720 ^{ab}	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	0,8587	0,6220	0,0404	1,7710	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,9744	1,1534	0,2969	3,7772 ^a	
106-110	Kontrol	7	1,8082	0,8099	1,2877	3,5711	0,020
	Diazepam	7	0,9124	0,8130	0,0670	2,0050	
	10 mg/kg TQ	7	1,9865	1,1534	0,3089	3,7892 ^{ab}	
	50 mg/kg TQ	7	2,0608	0,6332	0,8688	2,8075 ^{ab}	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	0,8940	0,7671	0,0810	2,3694	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,8701	0,9604	0,2644	3,0752 ^{ab}	
111-116	Kontrol	7	1,7928	0,9172	1,2697	3,8273	0,012
	Diazepam	7	0,8420	0,7582	0,0659	1,9250	
	10 mg/kg TQ	7	1,8821	0,9604	0,2764	3,0872 ^{ab}	
	50 mg/kg TQ	7	2,0499	0,6528	0,7900	2,7322 ^{ab}	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	0,7875	0,8212	0,0799	2,3080	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,9688	1,0978	0,2839	3,6263 ^{ab}	
116-120	Kontrol	7	1,7205	0,9033	1,1083	3,7125	0,059
	Diazepam	7	0,8658	0,8980	0,0631	2,4620	
	10 mg/kg TQ	7	1,9809	1,0978	0,2959	3,6383	
	50 mg/kg TQ	7	1,9315	0,6648	0,7491	2,5655	
	10 mg/kg TQ +Diazepam	7	1,0902	0,8732	0,0771	2,6540	
	50 mg/kg TQ+Diazepam	7	1,7689	0,7129	0,6861	2,8588	

^a10 mg/kg TQ +Diazepam grubuna göre anlamlı; ^bDiazepam grubuna göre anlamlı

Gruplar 111-115 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde 10 mg/kg TQ+Diazepam grubunun epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının 50 mg/kg TQ+Diazepam, 10 mg/kg TQ ve 50 mg/kg TQ gruplarına göre istatistiksel olarak

daha düşük olduğu bulundu(p değerleri sırasıyla p=0,017, p=0,023 ve p=0,010) (Tablo 4.14). Buna ek olarak Diazepam grubunun diken-dalga genliği ortalamaları 50 mg/kg

TQ+Diazepam, 10 mg/kg TQ ve 50 mg/kg TQ gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla $p=0,015$, $p=0,021$ ve $p=0,010$) (Tablo 4.8).



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sunulan çalışmada, sıçanlarda deneysel olarak oluşturulmuş penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine intraperitoneal olarak 21 gün uygulanan TQ'nun 10 ve 50 mg/kg dozlarının nasıl bir etki gösterdiği araştırılmıştır. Alınan ECoG kayıtlarında gözlemlenen epileptiform aktivite kayıtları, literatürdeki bilgilerle uyumlu özellikler göstermektedir¹³³. Üretan anestezisine alınan sıçanlara intrakortikal 500 IU penisilin G uygulanması sonra 3-8 dakika içinde korteks yüzeyinden diken-dalga bileşenleri şeklinde bir epileptiform aktivite kaydedilmesine neden olmuştur. Bu aktivitenin yaklaşık 30 dakika içinde maksimum sıklığa ve genliğe ulaştığı gözlemlenmiştir. Mevcut çalışmada, daha önceki literatür bilgileri baz alınarak DMSO ve sadece TQ uygulaması yapılmamıştır^{1,133}. Literatürde penisilin epilepsisi oluşturmaksızın verilen TQ ve çözücü olarak kullanılan DMSO'nun herhangi bir epileptiform aktiviteye neden olmadığı bildirilmiştir^{1,133}. Bu da TQ tüketiminin ne epilepsili ne de epilepsisi olmayan insanlarda herhangi bir epileptiform aktiviteye neden olmayacağını düşündürmektedir.

Penisilin ile epileptiform aktivitenin uyarıldığı sıçanlardan elde edilen ECoG kayıtlarında, penisilin uygulaması sonrası ilk epileptiform aktivite başlama zamanları değerlendirilmiştir. Tüm grupların ilk epileptiform aktivite başlama süreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun bulunmuştur. TQ ve diazepamın kombine uygulandığı 10_TQ+Diazepam ve 50_TQ+Diazepam gruplarının ilk epileptiform aktivite başlama süreleri sadece TQ uygulanan 10_TQ ve 50_TQ gruplarına göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde 10_TQ grubunun ilk epileptiform aktiviteye başlama süresi 50_TQ grubuna göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun yanı sıra TQ uygulaması ile epilepsi tedavisinde kullanılan diazepam grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre kronik TQ uygulamasının penisilinle oluşturulmuş epileptiform aktivite başlama zamanını yaklaşık iki kat geciktirmiştir. Kontrol ile ilgili sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla uyum göstermektedir^{133,139,140}. TQ ile ilgili latens sonuçları farklı epilepsi modelleri olan PTZ ve MES ile uyumludur¹⁴⁴.

TQ'nun farklı dozlarına ait kayıtlarda epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalama değerleri incelendiğinde ilk 11-20 dakika hariç 2 saatlik tüm zaman aralıklarında

anlamli fark saptanmamış. Grupla ayrıntılı incelendiğinde ilk epileptiform aktivitenin oluşmasından itibaren grupların diken dalga sıklıkları kontrol grubuna göre azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular literatürden farklılıklar göstermektedir. Fakat literatürde benzer sonuçlarda mevcuttur.

TQ'nun farklı dozlarına ait kayıtlarda epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortanca değerleri incelendiğinde 96-115 dakikalar haricinde 2 saatteki tüm zaman aralıklarında anlamlı fark saptanmamıştır. 96-115 dakikalık zaman aralığında ise TQ diken dalga genliğinde azalmaya neden olmuştur. Bu sonuçlara göre TQ'nun epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine azaltıcı etkisinin olduğu ve bu etkinin uygulanmasından itibaren 90 dakika kadar sonra ortaya çıktığı söylenebilir. Bu bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Hosseinzadeh ve ark PTZ ile indüklenmiş status epileptikus modelinde, sıçanlara intraserebroventriküler 200 ve 400 µM TQ uygulamasının ilk epileptiform aktivite başlama süresini uzattığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada timokinonun 200 µM dozu ile birlikte epilepsi tedavisinde kullanılan nalokson (10 µM icv) uygulamasının ilk epileptiform aktivite başlama süresini uzattığı ve nöbet süresini azalttığı da bildirilmiştir¹⁴¹. TQ'nun antikonvülsan aktivitesi muhtemelen GABAerjik uyarının opioid reseptörünün aracılık ettiği bir artıştan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, başka bir çalışmada, PTZ ve MES kaynaklı konvülsiyon modelleri kullanılan farelerde TQ'nin antiepileptik etkisi bildirilmiştir. Bu çalışmada timokinonun 50 hem de 100 mg/kg dozlarının hem PTZ hem de MES modellerinde sodyum valproattın etkisini artırdığı bildirilmiştir¹⁴². Ayrıca, PTZ ile indüklenmiş sıçan modelinde fenobarbital birlikte TQ kombinasyon uygulamsı, sadece fenobarbital iuygulamasına kıyasla daha güçlü antikonvülsan etki göstermiştir¹⁴³. Başka bir çalışmada TQ ve C vitamininin, gama-aminobütirik asit B1 reseptörü (GABAB1R)/kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII)/CREB yolağının aktivasyonu ile antikonvülsan etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Hayvanlara oral TQ (yedi gün boyunca 40 mg/kg) veya C vitamini (PTZ enjeksiyonundan 2 saat önce ip 250 mg/kg) ya da kombinasyon halinde (PTZ'den 2 saat önce C vitamini ip 250 mg/kg ve TQ oral 40 mg/kg). PTZ grubu ile karşılaştırıldığında, TQ ve C vitamini nöbetlerin başlangıcını önemli ölçüde uzattığı ve yüksek dereceli nöbet sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Elektroensefalogram analizi, TQ veya C vitamini takviyesinin çoklu diken ve epileptiform deşarjları önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SE'nin, GABAB1R

ekspresyonunda bir düşüşe neden olduğu ancak protein kinaz A ekspresyonunda bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Ek olarak, nöbetlerin CaMKII'yi azalttığı ve sırasıyla hem korteks hem de hipokampus alanlarında fosfo-CREB'yi engellediği bildirilmiştir. TQ ve C vitamini uygulamasının, GABAB1R, CaMKII ve CREB'nin ifadesinde PTZ'nin neden olduğu değişiklikleri tersine çevirdiği rapor edilmiştir. Ayrıca PTZ, Bcl-2 ile ilişkili X proteini (Bax) konsantrasyonlarını önemli ölçüde arttırdığı, önemli bir antiapoptotik protein olan B hücreli lenfoma protein-2 (Bcl-2) ekspresyonunu azalttığı ve kaspaz-3 aktivasyonunu azalttığı bildirilmiştir¹⁴⁴. Penisilin kaynaklı bir epilepsi modelinde, TQ sıçanlarda antiepileptik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 10, 50, ve 100 mg/kg TQ uygulamasının ilk epileptiform aktivite başlama zamanını uzattığı, epileptiform aktivite diken dalga sıklığını ve genliğini azalttığı bildirilmiştir¹³³. Diğer bir epilepsi modeli sıçanlara bilateral 0.5 µg icv kainik asit uygulamasıyla oluşturulmuş SE modelidir. Lezyonlanan fareler dört gün boyunca TQ (10 mg/kg i.p.) ile tedavi edilmiştir. TQ, spontan motor nöbetlerini anlamlı derecede azalttığını, CA1, CA3 ve dentat hilusta nöron dejenerasyonunu (% 25) azalttığını bildirmişlerdir¹⁴⁵. Diğer bir çalışmada, lityum-pilokarpin sıçan modelinde TQ beyin hasarını azalttığı bildirilmiştir. 10 mg/kg TQ'nun ilk epileptiform aktivite başlama latensini uzattığı gösterilmiştir. Bu ek olarak, TQ uygulamasının, hipokampusta SOD'nin yanı sıra Nrf2 ve HO-1 protein ekspresyonunu da önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir¹⁴⁶.

Deneysel epilepsi modelleri, epilepsinin temelinde yatan mekanizmaları aydınlatmak ve antiepileptik etkiye sahip olduğu düşünülen birçok farklı maddenin epilepsi üzerine olan etkilerini araştırmak için kullanılmaktadır. Böylece önemli bir sağlık sorunu olan epilepsiye kalıcı ve etkin bir tedavi yöntemi geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Bir iyon kanalı olan GABA_A reseptörleri üzerinden etki gösteren duraklatıcı yollar beyindeki en önemli baskılayıcı (duraklatıcı) kontrol sistemi olarak kabul edilmektedir. Konvülsan aktivitelerin temelinde yatan nedenlerin bu duraklatıcı aktivitenin zayıflaması veya ortadan kalkması olduğu düşünülmektedir¹³⁴. Azalan duraklatıcı aktivite, inhibitör-eksttatör dengesini eksttatör yönünde bozarak, epileptiform aktivitenin başlaması ve yayılması için uygun sinirsel ortamın oluşmasına yol açmaktadır¹³⁵. Bazen bir glutamat reseptör çeşidi olan N-metil-D aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı aktivasyonu epileptiform aktivitelere neden olmaktadır¹³⁶. Her iki durumda da ortaya çıkan epileptiform aktivite, NMDA ve diğer NMDA olmayan

glutamat reseptörleri ile kompetitif veya kompetitif olmayan NMDA kanal antagonistleri (bloker) kullanılarak azaltılabilmektedir¹³³.

MSS'de GABA reseptörleri GABA_A ve GABA_B, pikrotoksin veya kompetitif antagonist bikukuline maruz kaldıklarında baskılanarak epileptiform aktivitenin oluşmasına neden olurlar^{137,138}. Epileptiform alan potansiyelleri ve paroksizmal depolarizasyon kaymaları GABA_A reseptör antagonisti bikukulin veya GABA_A kanal blokörü pikrotoksin uygulanması ile oluşturulabilir ve bu aktivite çeşitli antagonistler ile engellenebilir. Belirtilen bilgilerden yola çıkarak, beyinde GABA'nın inhibisyon etkisinin ortadan kalkmasına veya zayıflamasına bağlı olarak uyarıcı transmitter salınımında meydana gelen nisbi artışın, beyindeki en yaygın uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın aşırı salgılanması sonucunda aşırı derecede uyarılmalar meydana gelecektir.

Penisilin aracılığıyla oluşturulan epileptiform aktivite de kortikal piramidal hücreler etkin bir rol oynamaktadır. Penisilin ile oluşturulmuş epilepsi modelinde; hücrelerde gözlenen ani depolarizasyon kaymalarına, GABA_A ve GABA_B reseptörlerine bağlı potansiyeller katkıda bulunurlar¹³⁹. Kortekse doğrudan uygulanan penisilin, bikukuline benzer etki yaparak GABA reseptörlerinde inhibisyona neden olur ve böylece baskılanan GABA aktivitesi, beynin inhibitör sistemini sekteye uğratarak lokal epileptiform aktiviteyi başlatır¹⁴¹.

Marangoz ve ark. (1994), 500 IU kortikal penisilin enjeksiyonunun kortikal GABA sisteminin etkisini baskılayarak, inhibisyon dengesini bozma yoluyla, artmış uyarıcı aktiviteye bağlı epileptiform aktivite oluşumuna neden olabileceğini öne sürmüştür¹⁴¹. Benzer diğer bir çalışma Chen ve ark. (1986) tarafından yapılmıştır¹⁴². Bu çalışmada, sıçanlara 2.5-5 milyon IU/kg i.p. penisilin uygulanması 45 ± 31 dakika sonra diken aktivitenin ortaya çıkmasına, 71 ± 38 dakika sonra da olgun nöbet aktivitesinin oluşmasına yol açtığı görülmüştür.

Sonuç olarak, sınırlı sayıda da olsa diğer deneysel epilepsi modellerinde olduğu gibi TQ'nun penisilin modeli epilepsi üzerinde de koruyucu etkisinin olduğunu gösterdik. Sunulan çalışmada moleküler ve biyokimyasal analizler yapmayıp sadece elektrofizyolojik olarak epileptiform aktiviteye etkiyi araştırdık. Diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlarda selektif opioid kappa reseptör agonistlerinin, bikukulin ile oluşturulmuş nöbetleri baskıladığı rapor edilmiştir. Bu da bize uyarılmış opioid kappa reseptörlerinin antikonvülsan etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bilindiği gibi

opioid kappa reseptör agonistleri genellikle Ca^{++} kanalları üzerine etki ederek hücre içerisine Ca^{++} girişini bloke ederler. GABA reseptörlerinin postsinaptik blokajı nöronal eksitabilitenin en büyük sebeplerinden biridir. Bu sonuçlar, TQ'nun antikonvülsan etkisinin de opioid kappa reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirebileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda TQ, hücre içerisine Ca^{2+} girişini azaltarak ve GABA ile ko-lokalizasyonundan dolayı GABA'yı indükleyerek antiepileptik etki gösteriyor olabilir. Belki yakın gelecekte TQ sisteminin GABA gibi epilepsinin önlenmesinde önemli bir yere sahip olduğu anlaşılacak ve klinik nörolojik kullanımda kendisine bir yer bulabilecektir. Mevcut çalışmada TQ'nun penisilin öncesi koruyucu etkisine bakıldı, bu konuda ileriye dönük daha uzun süreli ve nöbet esnasındaki koruyucu etkisi multidisipliner yaklaşımlı çalışmalar yapılması konunun aydınlatılmasına ışık tutacaktır.



6. KAYNAKLAR

1. Beyazçiçek E. Sıçanlarda Akut ve Kronik Uygulanan Elajik Asidin Penisilin ile Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi. Düzce Üniversitesi, 2017.
2. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47:1558–68.
3. Barragán Pérez E. Epilepsy and related psychiatric conditions. IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health. 2012:1–13.
4. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy and Behavior*. 2010;17:103–8.
5. Labat R. *Traité akkadien de diagnostics et pronostics médicaux*, Brill, Paris-Leiden. Paris/ Leiden: Académie Internationale d'Histoire des Sciences/Brill; 1951.
6. Longrigg J. Epilepsy in ancient Greek medicine—the vital step. *Seizure*. 2000;9:12–21.
7. International League Against Epilepsy (ILAE). The History and Stigma of Epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:12–4.
8. Brock A. *Greek medicine: being extracts illustrative of medical writers from Hippocrates to Galen*. London: Dent & Sons; 1932.
9. Prilipko L, Saxena S, Boer H, Organization WH. Atlas : epilepsy care in the world. *Buch*. 2005;129:17.
10. Ngugi A, Bottomley C, Kleinschmidt I, Wagner R. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *The Lancet Neurology*. 2013;12:253–63.
11. Sadr S, Javanbakht J, Javidan A, Ghaffarpour M. Descriptive epidemiology: prevalence, incidence, sociodemographic factors, socioeconomic domains, and quality of life of epilepsy: an update and systematic. *Arch Med Sci*. 2016:In press.
12. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77:1005–12.
13. Shneker B, Fountain N. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2003;61:1066–73.

14. Ali N, Nabi M. The prevalence, incidence and etiology of epilepsy. *Journal of Clinical and Experimental Neurology*. 2014;2:29–39.
15. Lowenstein D. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*. 2009;50:4–9.
16. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, Williams TC, Casalaz DM, Yendle S, Linder I, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015;56:1071–80.
17. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, Provini F, Scheffer IE, Tassi L, Vignatelli L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86:1834 LP-1842.
18. Lennox, G. W. The Genetics of Epilepsy. *American Journal of Psychiatry*. 1947;103:457–62.
19. Lennox WG. The Heredity Of Epilepsy as Told By Relatives and Twins. *Journal of the American Medical Association*. 1951;146:529.
20. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *The Lancet Neurology*. 2016;15:304–16.
21. Mullen SA, Scheffer IE. Translational Research in Epilepsy Genetics. *Archives of Neurology*. 2009;66:21–6.
22. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, Reavey E, Lee E, Forbes G, Appleton R, Cross Jh, Ferrie C H. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013;55:154–61.
23. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Mosh SL, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
24. Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, Simon Harvey A, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Gilbert Vezina L. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:2147–53.
25. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *The Lancet Neurology*. 2014;13:710–26.
26. Beyazcicek E, Ankarali S, Beyazcicek O. the Effect of Thymoquinone on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats. n.d.;55.

27. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S. Principles of neural science. 5th ed. New York: McGraw-hill; 2012.
28. Sherwood L. Human physiology: from cells to systems. 9th ed. Boston: Cengage Learning; 2015.
29. Fitzgerald M, Gruener G, Mtui E. Clinical neuroanatomy and neuroscience. 6th ed. Saunders; 2012.
30. Barrett KE, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un Tibbi Fizyolojisi. 23rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2011.
31. Gray E. Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: an electron microscope study. *Journal of Anatomy*. 1959;93:420–33.
32. Caton R. The Electric Currents of the Brain. *American Journal of EEG Technology*. 1970;10:12–4.
33. Gloor P. Hans Berger on Electroencephalography. *American Journal of EEG Technology*. 1969;9:1–8.
34. Flink R, Pedersen B, Guekht A. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. *Acta Neurologica*. 2002;106:1–7.
35. Timofeeva O, Gordon C. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to the acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*. 2001;893:165–77.
36. Abo-Zahhad M, Ahmed S. A new EEG acquisition protocol for biometric identification using eye blinking signals. *International Journal Of*. 2015;7:48–54.
37. Başar E rol, Schürmann M artin. Event-related oscillations are 'real brain responses'—wavelet analysis and new strategies. *International Journal of Psychophysiology*. 2001;39:91–127.
38. Ferri R, Cosentino FI, Elia M, Musumeci SA, Marinig R, Bergonzi P. Relationship between Delta, Sigma, Beta, and Gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2001;112:2046–52.
39. Calcagnotto M, Baraban S. Animal Models of Epilepsy. In: Winn H, Kliot M, Brem H, editors. *Youmans Neurol. Surg*. 6th ed., Elsevier; 2011, p. 659–65.
40. Akdogan I, Yonguc NNG. Experimental Epilepsy Models and Morphologic Alterations of Experimental Epilepsy Models in Brain and Hippocampus. *Underlying Mechanisms of Epilepsy*. 2011:269–82.

41. Walker A, Johnson H. Convulsive factor in commercial penicillin. *Archives of Surgery*. 1945;50:69–79.
42. Akdogan I, Adiguzel E, Yilmaz I, Ozdemir MB, Sahiner M, Tufan AC. Penicillin-induced epilepsy model in rats: Dose-dependant effect on hippocampal volume and neuron number. *Brain Research Bulletin*. 2008;77:172–7.
43. Fisher RS, Prince D a. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. II. Cellular features. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1977;42:625–39.
44. Avoli M. Feline generalized penicillin epilepsy. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1995;16:79–83.
45. Leresche N, Lambert RC, Errington AC, Crunelli V. From sleep spindles of natural sleep to spike and wave discharges of typical absence seizures: Is the hypothesis still valid? *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2012;463:201–12.
46. Rubio C, Rubio-Osornio M, Retana-Márquez S, Verónica Custodio ML, Paz C. In vivo experimental models of epilepsy. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2010;10:298–309.
47. Bal T, von Krosigk M, McCormick DA. Synaptic and membrane mechanisms underlying synchronized oscillations in the ferret lateral geniculate nucleus in vitro. *The Journal of Physiology*. 1995:641–63.
48. Huguenard JR, Prince DA. Intrathalamic rhythmicity studied in vitro: nominal T-current modulation causes robust antioscillatory effects. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 1994;14:5485–502.
49. Castro-Alamancos M a. Origin of synchronized oscillations induced by neocortical disinhibition in vivo. *J Neurosci*. 2000;20:9195–206.
50. Cortez M a., Kostopoulos GK, Snead OC. Acute and chronic pharmacological models of generalized absence seizures. *Journal of Neuroscience Methods*. 2016;260:175–84.
51. Shetty Jagannatha L, Jagannatha L. Animal Models for Pre-Clinical Antiepileptic Drug Research. *Science*. 2015;34:82–5.
52. Khanna T, Zaidi F, Dandiya P. CNS and analgesic studies on *Nigella sativa*. *INVERNI DELLA BEFFA*, 1993, p. 407–407.

53. Abdel-Fattah AFM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2000;400:89–97.
54. El Tahir KEH, Ashour MMS, Al-Harbi MM. The respiratory effects of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in guinea-pigs: Elucidation of the mechanism(s) of action. *General Pharmacology*. 1993;24:1115–22.
55. Babar ZM, Jaswir I, Tareq AM, M Ali Reza AS, Azizi WM, Hafidz M, Ahfter F, Hasan M, Farhad S, Rokib Uddin MM, et al. Natural Product Research Formerly Natural Product Letters In vivo anxiolytic and in vitro anti-inflammatory activities of water-soluble extract (WSE) of *Nigella sativa* (L.) seeds In vivo anxiolytic and in vitro anti-inflammatory activities of water-soluble extract (WSE) of *Nigella sativa* (L.) seeds. 2019:1–6.
56. Nasuti C, Fedeli D, Bordoni L, Piangerelli M, Servili M, Selvaggini R, Gabbianelli R. Anti-Inflammatory, Anti-Arthritic and Anti-Nociceptive Activities of *Nigella sativa* Oil in a Rat Model of Arthritis. *Antioxidants*. 2019;8:1–17.
57. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*. 2005;5:1749–70.
58. Rahmani AH, Aly SM, Rahmani AH, Aly SM. *Nigella sativa* and Its Active Constituents Thymoquinone Shows Pivotal Role in the Diseases Prevention and Treatment. Article in *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2015;8:48–53.
59. Worthen DR, Ghosheh OA, Crooks PA. The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa* L. *Anticancer Research*. 1998;18:1527–32.
60. Ghosheh OA, Houdi AA, Crooks PA. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1999;19:757–62.
61. Hassanien MFR, Assiri AMA, Alzohairy AM, Oraby HF. Health-promoting value and food applications of black cumin essential oil: an overview. *Journal of Food Science and Technology*. 2015;52:6136–42.
62. Hosseini M, Jafarianheris T. Effects of different extracts of *Eugenia*

- caryophyllata on pentylenetetrazole-induced seizures in mice.... Xi Yi Jie He Xue Bao. 2012.
63. Meddah B, Ducroc R, El Abbes Faouzi M, Eto B, Mahraoui L, Benhaddou-Andaloussi A, Martineau LC, Cherrah Y, Haddad PS. *Nigella sativa* inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;121:419–24.
 64. Abulfadl YS, El-Maraghy NN, Ahmed AAE, Nofal S, Abdel-Mottaleb Y, Badary OA. Thymoquinone alleviates the experimentally induced Alzheimer's disease inflammation by modulation of TLRs signaling. *Human and Experimental Toxicology*. 2018;37:1092–104.
 65. Beheshti F, Hosseini M, Shafei MN, Soukhtanloo M, Ghasemi S, Vafae F, Zarepoor L. The effects of *Nigella sativa* extract on hypothyroidism-associated learning and memory impairment during neonatal and juvenile growth in rats. *Nutritional Neuroscience*. 2017;20:49–59.
 66. Nagi MN, Almakki HA. Thymoquinone supplementation induces quinone reductase and glutathione transferase in mice liver: Possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Phytotherapy Research*. 2009;23:1295–8.
 67. Jakaria M, Cho DY, Haque ME, Karthivashan G, Kim IS, Ganesan P, Choi DK. Neuropharmacological potential and delivery prospects of thymoquinone for neurological disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018.
 68. Houghton PJ, Zarka R, De Las Heras B, Hoult JRS. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Medica*. 1995;61:33–6.
 69. Burits M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy Research*. 2000;14:323–8.
 70. Sayed-Ahmed MM, Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Al-Yahya AA, Al-Shabanah OA, Hafez MM, Nagi MN. Thymoquinone attenuates diethylnitrosamine induction of hepatic carcinogenesis through antioxidant signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2010;3:254–61.
 71. Ashraf SS, Rao M V, Kaneez FS, Qadri S, Al-Marzouqi AH, Chandranath IS, Adem A. *Nigella sativa* extract as a potent antioxidant for petrochemical-induced oxidative stress. *Journal of Chromatographic Science*. 2011;49:321–6.

72. Okeola VO, Adaramoye OA, Nneji CM, Falade CO, Farombi EO, Ademowo OG. Antimalarial and antioxidant activities of methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (black cumin) in mice infected with *Plasmodium yoelli nigeriensis*. *Parasitology Research*. 2011;108:1507–12.
73. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical Pharmacology*. 2006;71:1397–421.
74. van Ryn J, Trummlitz G, Pairet M. COX-2 Selectivity and Inflammatory Processes. *Current Medicinal Chemistry*. 2012;7:1145–61.
75. Mansour MA, Ginawi OT, El-Hadiyah T, El-Khatib AS, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA. Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*. 2001;110:239–51.
76. Khader M, Bresgen N, Eckl PM. In vitro toxicological properties of thymoquinone. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47:129–33.
77. Daba MH, Abdel-Rahman MS. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicology Letters*. 1998;95:23–9.
78. Mollazadeh H, Hosseinzadeh H. The protective effect of *Nigella sativa* against liver injury: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2014;17:958–66.
79. Elkhoely A, Hafez HF, Ashmawy AM, Badary O, Abdelaziz A, Mostafa A, Shouman SA. Chemopreventive and therapeutic potentials of thymoquinone in HepG2 cells: Mechanistic perspectives. *Journal of Natural Medicines*. 2015;69:313–23.
80. Amin B, Taheri MMH, Hosseinzadeh H. Effects of intraperitoneal thymoquinone on chronic neuropathic pain in rats. *Planta Medica*. 2014;80:1269–77.
81. Tavakkoli A, Mahdian V, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Review on clinical trials of black seed (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone. *Journal of Pharmacopuncture*. 2017;20:179–93.
82. Al-Naggar TB, Gómez-Serranillos MP, Carretero ME, Villar AM. Neuropharmacological activity of *Nigella sativa* L. extracts. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003;88:63–8.
83. Orient A, Donkó A, Szabó A, Leto TL, Geiszt M. Novel sources of reactive

- oxygen species in the human body. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22:1281–8.
84. El-Najjar N, Ketola RA, Nissilä T, Mauriala T, Antopolsky M, Jänis J, Gali-Muhtasib H, Urtti A, Vuorela H. Impact of protein binding on the analytical detectability and anticancer activity of Thymoquinone. *Journal of Chemical Biology*. 2011;4:97–107.
 85. Mouwakeh A, Telbisz Á, Spengler G, Mohácsi-Farkas C, Kiskó G. Antibacterial and resistance modifying activities of *Nigella sativa* essential oil and its active compounds against *listeria monocytogenes*. *In Vivo*. 2018;32:737–43.
 86. Banerjee S, Kaseb AO, Wang Z, Kong D, Mohammad M, Padhye S, Sarkar FH, Mohammad RM. Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. *Cancer Research*. 2009;69:5575–83.
 87. Koka PS, Mondal D, Schultz M, Abdel-Mageed AB, Agrawal KC. Studies on molecular mechanisms of growth inhibitory effects of thymoquinone against prostate cancer cells: Role of reactive oxygen species. *Experimental Biology and Medicine*. 2010;235:751–60.
 88. Arafa E-SA, Zhu Q, Shah ZI, Wani G, Barakat BM, Racoma I, El-Mahdy MA, Wani AA. Thymoquinone up-regulates PTEN expression and induces apoptosis in doxorubicin-resistant human breast cancer cells. *Mutation Research*. 2011;706:28–35.
 89. Peng L, Liu A, Shen Y, Xu HZ, Yang SZ, Ying XZ, Liao W, Liu HX, Lin ZQ, Chen QY, et al. Antitumor and anti-angiogenesis effects of thymoquinone on osteosarcoma through the NF- κ B pathway. *Oncology Reports*. 2013;29:571–8.
 90. Velho-Pereira R, Kumar A, Pandey BN, Mishra KP, Jagtap AG. Radioprotection by macerated extract of *Nigella sativa* in normal tissues of fibrosarcoma bearing mice. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;74:403–14.
 91. Tekbas A, Huebner J, Settmacher U, Dahmen U. Plants and surgery: The protective effects of thymoquinone on hepatic injury—a systematic review of in vivo studies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19.
 92. Khalife R, Hodroj MH, Fakhoury R, Rizk S. Thymoquinone from *Nigella sativa* Seeds Promotes the Antitumor Activity of Noncytotoxic Doses of Topotecan in Human Colorectal Cancer Cells in Vitro. *Planta Medica*. 2016;82:312–21.

93. El-Najjar N, Chatila M, Moukadem H, Vuorela H, Ocker M, Gandesiri M, Schneider-Stock R, Gali-Muhtasib H. Reactive oxygen species mediate thymoquinone-induced apoptosis and activate ERK and JNK signaling. *Apoptosis*. 2010;15:183–95.
94. Wirries A, Schubert AK, Zimmermann R, Jabari S, Ruchholtz S, El-Najjar N. Thymoquinone accelerates osteoblast differentiation and activates bone morphogenetic protein-2 and ERK pathway. *International Immunopharmacology*. 2013;15:381–6.
95. Qadri SM, Mahmud H, Föller M, Lang F. Thymoquinone-induced suicidal erythrocyte death. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*. 2009;47:1545–9.
96. Gali-Muhtasib H, Diab-Assaf M, Boltze C, Al-Hmaira J, Hartig R, Roessner A, Schneider-Stock R. Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *International Journal of Oncology*. 2004;25:857–66.
97. Daba MH, Abdel-Rahman MS. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicology Letters*. 1998;95:23–9.
98. Reiter M, Brandt W. Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 1985;35:408–14.
99. Shakeri F, Khazaei M, Boskabady MH. Cardiovascular effects of *Nigella sativa* L. And its constituents. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;80:971–83.
100. Boskabady MH, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine*. 2010;17:707–13.
101. Nikakhlagh S, Rahim F, Aryani FHN, Syahpoush A, Brougerdnya MG, Saki N. Herbal treatment of allergic rhinitis: The use of *Nigella sativa*. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2011;32:402–7.
102. Abbas AT, Abdel-Aziz MM, Zalata KR, Abd Al-Galel TE-D. Effect of dexamethasone and *Nigella sativa* on peripheral blood eosinophil count, IgG1 and IgG2a, cytokine profiles and lung inflammation in murine model of allergic asthma. *The Egyptian Journal of Immunology*. 2005;12:95–102.
103. Elmowalid G, Amar AM, Ahmad AAM. *Nigella sativa* seed extract: 1.

- Enhancement of sheep macrophage immune functions in vitro. *Research in Veterinary Science*. 2013;95:437–43.
104. Elmowafy M, Samy A, Raslan MA, Salama A, Said RA, Abdelaziz AE, El-Eraky W, El Awdan S, Viitala T. Enhancement of Bioavailability and Pharmacodynamic Effects of Thymoquinone Via Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17:663–72.
 105. Butt MS, Sultan MT. *Nigella sativa*: reduces the risk of various maladies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2010;50:654–65.
 106. Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the effects of *Nigella sativa* L. and its constituent, thymoquinone, in metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;37:1031–40.
 107. Khan MA, Younus H. Thymoquinone Shows the Diverse Therapeutic Actions by Modulating Multiple Cell Signaling Pathways: Single Drug for Multiple Targets. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2018;19:934–45.
 108. Rani R, Dahiya S, Dhingra D, Dilbaghi N, Kim KH, Kumar S. Improvement of antihyperglycemic activity of nano-thymoquinone in rat model of type-2 diabetes. *Chemico-Biological Interactions*. 2018;295:119–32.
 109. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40:405–12.
 110. Kanter M, Coskun O, Korkmaz A, Oter S. Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Anatomical Record Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2004;279:685–91.
 111. Zaoui A, Cherrah Y, Lacaille-Dubois MA, Settaf A, Amarouch H, Hassar M. Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* on the spontaneously hypertensive rat. *Therapie*. 2000;55:379–82.
 112. Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M. Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002;79:23–6.
 113. Enomoto S, Asano R, Iwahori Y, Narui T, Okada Y, Singab AN, Okuyama T. Hematological studies on black cumin oil from the seeds of *Nigella sativa* L. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2001;24:307–10.
 114. Nemmar A, Al-Salam S, Zia S, Marzouqi F, Al-Dhaheri A, Subramaniyan D,

- Dhanasekaran S, Yasin J, Ali BH, Kazzam EE. Contrasting actions of diesel exhaust particles on the pulmonary and cardiovascular systems and the effects of thymoquinone. *British Journal of Pharmacology*. 2011;164:1871–82.
115. Akhtar A, Ahmad K, Gilani S, Nazir A. Antiulcer effects of aqueous extracts of *Nigella sativa* and *Pongamia pinnata* in rats. *Fitoterapia*. 1996;67:195–9.
 116. El-Dakhakhny M, Barakat M, El-Halim MA, Aly SM. Effects of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000;72:299–304.
 117. Chen C, Zuckerman DM, Brantley S, Sharpe M, Childress K, Hoiczky E, Pendleton AR. *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC Veterinary Research*. 2014;10.
 118. Kadam D, Momin B, Palamthodi S, Lele SS. Physicochemical and functional properties of chitosan-based nano-composite films incorporated with biogenic silver nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*. 2019;211:124–32.
 119. Arjumand S, Shahzad M, Shabbir A, Yousaf MZ. Thymoquinone attenuates rheumatoid arthritis by downregulating TLR2, TLR4, TNF- α IL-1, and NF κ B expression levels. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019;111:958–63.
 120. Hassan SS, Razzaque A, Ahmad Z, Pazdernik V, Amin SN. Does posttreatment thymoquinone reverse high-dose atorvastatin-induced hepatic oxidative injury in rats? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;96:51–9.
 121. Chaieb K, Kouidhi B, Jrah H, Mahdouani K, Bakhrouf A. Antibacterial activity of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* and its potency to prevent bacterial biofilm formation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011;11.
 122. Bacha K, Tariku Y, Gebreyesus F, Zerihun S, Mohammed A, Weiland-Bräuer N, Schmitz RA, Mulat M. Antimicrobial and anti-Quorum Sensing activities of selected medicinal plants of Ethiopia: Implication for development of potent antimicrobial agents. *BMC Microbiology*. 2016;16.
 123. Gerige SJ, Gerige MKY, Rao M, Ramanjaneyulu. GC-MS analysis of *Nigella sativa* seeds and antimicrobial activity of its volatile oil. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2009;52:1189–92.
 124. Novy P, Kloucek P, Rondevaldova J, Havlik J, Kourimska L, Kokoska L. Thymoquinone vapor significantly affects the results of *Staphylococcus aureus*

- sensitivity tests using the standard broth microdilution method. *Fitoterapia*. 2014;94:102–7.
125. Khan MAU, Ashfaq MK, Zuberi HS, Mahmood MS, Gilani AH. The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytotherapy Research : PTR*. 2003;17:183–6.
 126. Fierro IM, Barja-Fidalgo C, Cunha FQ, Ferreira SH. The involvement of nitric oxide in the anti-*Candida albicans* activity of rat neutrophils. *Immunology*. 1996;89:295–300.
 127. Ismail N, Ismail M, Azmi NH, Abu Bakar MF, Basri H, Abdullah MA. Modulation of hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human neuronal cells by thymoquinone-rich fraction and thymoquinone via transcriptomic regulation of antioxidant and apoptotic signaling genes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016.
 128. Firdaus F, Zafeer MF, Anis E, Ahmad F, Hossain MM, Ali A, Afzal M. Evaluation of phyto-medicinal efficacy of thymoquinone against Arsenic induced mitochondrial dysfunction and cytotoxicity in SH-SY5Y cells. *Phytomedicine*. 2019;54:224–30.
 129. Alhebshi AH, Gotoh M, Suzuki I. Thymoquinone protects cultured rat primary neurons against amyloid β -induced neurotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;433:362–7.
 130. Fouad IA, Sharaf NM, Abdelghany RM, El Sayed NSED. Neuromodulatory effect of thymoquinone in attenuating glutamate-mediated neurotoxicity targeting the amyloidogenic and apoptotic pathways. *Frontiers in Neurology*. 2018;9.
 131. Cobourne-Duval MK, Taka E, Mendonca P, Soliman KFA. Thymoquinone increases the expression of neuroprotective proteins while decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines and the gene expression NF κ B pathway signaling targets in LPS/IFN γ -activated BV-2 microglia cells. *Journal of Neuroimmunology*. 2018;320:87–97.
 132. Tabeshpour J, Mehri S, Abnous K, Hosseinzadeh H. Neuroprotective Effects of Thymoquinone in Acrylamide-Induced Peripheral Nervous System Toxicity Through MAPKinase and Apoptosis Pathways in Rat. *Neurochemical Research*. 2019;44:1101–12.
 133. Beyazcicek E, Ankarali S, Beyazcicek O, Ankarali H, Demir S, Ozmerdivenli R.

- Effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosciences* (Riyadh, Saudi Arabia). 2016;21:131–7.
134. Tennekoon KH, Jeevathayaparan S, Kurukulasooriya AP, Karunanayake EH. Possible hepatotoxicity of *Nigella sativa* seeds and *Dregea volubilis* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*. 1991;31:283–9.
 135. Salim EI, Fukushima S. Chemopreventive potential of volatile oil from black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds against rat colon carcinogenesis. *Nutrition and Cancer*. 2003;45:195–202.
 136. Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke W-H. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil-containing ointment. *Contact Dermatitis*. 2002;46:188.
 137. Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *Journal of Experimental and Clinical*. 1997;14:147–86.
 138. Biziere K, Chambon JP. Modeles Animaux D'epilepsie Et Crises Experimentales. *Revue Neurologique*. 1987;143:329–40.
 139. Ankaralı S, Beyazççek E, Ankaralı H, Demir Ş. The Effect of Rapamycin on Penicillin- Induced Epileptiform Activity in Rats: An Electrophysiological Study/Rapamisinin Sıçanlarda Penisilinle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi: Bir Elektrofizyolojik Çalışma. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. 2016;21:197–206.
 140. Bahadır A, Demir S, Orallar H, Beyazcicek E, Oner F. Effects of an Extract of *Salvia Miltiorrhiza* on a Penicillin-Induced Epilepsy Model in Rats. *Neurophysiology*. 2015;47:218–24.
 141. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Nassiri-Asl M, Mansouri MT. Intracerebroventricular administration of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, suppresses epileptic seizures in rats. *Medical Science Monitor*. 2005;11.
 142. Raza M, Alghasham AA, Alorainy MS, El-Hadiyah TM. Beneficial Interaction of Thymoquinone and Sodium Valproate in Experimental Models of Epilepsy: Reduction in Hepatotoxicity of Valproate. *Scientia Pharmaceutica*. 2006;74:159–73.
 143. Mostafa R, Moustafa Y, Science ZM. Thymoquinone alone or in combination with phenobarbital reduces the seizure score and the oxidative burden in

- pentylenetetrazole-kindled rats. 2012:185–92.
144. Ullah I, Badshah H, Naseer MI, Lee HY, Kim MO. Thymoquinone and vitamin C attenuates pentylenetetrazole-induced seizures via activation of GABAB1 receptor in adult rats cortex and hippocampus. *Neuromolecular Medicine*. 2015;17:35–46.
 145. Brito S, Journal MR. Thymoquinone enhances neurogenesis to a greater extent in middle-aged than in young aged rat in chronic epilepsy. *The FASEB Journal*. 2016:561–651.
 146. Shao YY, Li B, Huang YM, Luo Q, Xie YM, Chen YH. Thymoquinone attenuates brain injury via an antioxidative pathway in a status epilepticus rat model. *Translational Neuroscience*. 2017;8:9–14.



ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Meram’da doğdu. İlk ve orta öğretimimi Elazığ’da tamamladıktan sonra, 2011 yılında başladığı Düzce Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nden 2016 yılında mezun oldu. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda 2017 yılında Yüksek Lisansa başladı. Evlidir.

