



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA (R)-(+ VE (S)-(-) CARVON'UN PENİSİLİN İLE
OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

SÜMEYYE ALTUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce, 2018

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.

30.03.2018

Sümeyye ALTUN

TEŞEKKÜRLER

İlk günden bu yana güler yüzü ve desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım değerli Hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, tez çalışmam sırasında bana bütün olanakları sağlamaya çalışan değerli Hocalarım Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ ve Doç. Dr. Seyit ANKARALI'ya, tez çalışmam sırasında istatistiksel analizlerimde bana yardımcı olan değerli Hocam Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya, tezimin düzenlenmesinde bana yardımcı olan Arş. Gör. Ersin BEYAZÇİÇEK'e, ve Arş.Gör. Özge BEYAZİÇEK'e, maddi ve manevi olarak her zaman destekleyen yüksek lisansı başarılı bir şekilde bitirmemi sağlayan aileme ve tez yazım dönemimde bütün yoğun çalışmalarına rağmen benim tez çalışmamla ilgilenen, destek olan sevgili eşim Murat ALTUN'a teşekkür ederim.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DÜ BAYBP-2013.04.01.167 umaralı proje ile desteklenmiştir

Sümeyye ALTUN

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN	II
TEŞEKKÜRLER.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar LİSTESİ	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
KISALTMALAR	X
ÖZET	XII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. <i>Epilepsi</i>	5
2.1.1. Tarihçe	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	8
2.1.3. Etiyoloji	9
2.1.3.1. Genetik faktörler	9
2.1.3.2. Kortikal malformasyonlar	10
2.1.3.3. Akut beyin travması.....	10
2.1.3.4. Metabolizma bozuklukları ve nörometabolik hastalıklar	11
2.1.3.5. Merkez sinir sistemi hastalıkları	11
2.1.4. Epilepsinin Sınıflandırılması	11
2.1.4.1. Lokalizasyona bağlı epilepsiler	11
2.1.4.2. Generalize epilepsiler ve sendromlar.....	12
2.1.4.3. Fokal veya generalize oldukları belirlenemeyen epilepsiler.....	13
2.1.4.4. Özel Sendromlar	13
2.1.5. Epilepsinin Fizyopatolojisi	13
2.2. <i>Beyin Korteksi</i>	15

2.2.1. Beyin Korteksinin Özellikleri.....	15
2.2.2. Beyin Korteksinde Bulunan Hücre Grupları	16
2.2.3. Korteksteki Duraklatıcı Sinapslar	18
2.2.4. Piramidal Hücrelerin Deşarj Özellikleri	18
2.2.5. Dendritlerde Bulunan Tetikleyici Bölgeler.....	19
2.2.7. Glia Hücrelerinin Yeri ve Önemi.....	19
2.2.8. EEG (Elektroensefalogram).....	20
2.3. <i>Deneysel Epilepsi Modelleri</i>	23
2.3.1. Parsiyel (Lokal, Fokal) Epilepsi Modelleri.....	24
2.3.1.1. Akut Basit Parsiyel Epilepsi Modelleri	24
2.3.1.1.1.Fokal Penisilin Modeli.....	24
2.3.1.1.2. Akut elektriksel uyarı.....	24
2.3.1.1.3.GABA kesilmesi	25
2.3.1.1.4. Neokorteks ve hipokampus dilimleri	25
2.3.1.2. Kronik basit parsiyel epilepsi modelleri	25
2.3.1.2.2.Temperatür modeli.....	27
2.3.1.2.3. Sistemik lokal model	27
2.3.1.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri.....	27
2.3.1.3.1. Kainat modeli.....	27
2.3.1.3.2. Tetanos toksini modeli.....	28
2.3.1.3.3. Prepiriform korteks modeli	28
2.3.1.3.4. Tutuşma (kindling) modeli	28
2.3.2. Petit Mal Epilepsi Modelleri	28
2.3.2.1. Talamusun uyarılması.....	29
2.3.2.2. Çift taraflı odak modeli.....	29
2.3.2.3. Sistemik penisilin modeli.....	29
2.3.2.4. Gama-hidroksibütirat (GHB) modeli.....	29
2.3.2.5. Opioid peptit modeli	29
2.3.2.6. THIP modeli	30
2.3.2.7. Petit mal için genetik model	30
2.3.3. Grand mal (generalize tonik-klonik) epilepsi modelleri.....	30
2.3.3.1. Genetik modelj.....	30
2.3.3.2. Maksimal elektroşok modeli.....	31

2.3.3.3. Sistemik konvülsanlarla oluşturulan modeller.....	31
2.3.3.3.1. Pentilentetrazol (PTZ) modeli	31
2.3.3.3.2. Tonik-klonik epilepsinin sistemik penisilin modeli.....	31
2.3.3.3.3. Bemegrid (megimide) modeli	32
2.3.3.3.4. Konvülsif anestezipler	32
2.3.4. Status epileptikus modelleri.....	32
2.3.4.1. Lityum-pilokarpin modeli.....	32
2.3.4.2. Kobalt-homosistein modeli.....	32
2.3.4.3. Elektriksel modeller	33
2.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri.....	33
2.4.1. (R)-(-) ve (S)-(+) Karvon	33
2.4.1.1. Karvonun anti-inflamatuar etkisi	37
2.4.1.2. Karvonun analjezik etkisi	37
2.4.1.3. Karvonun antioksidan etkisi	38
2.4.1.4. Karvonun ülser olmayan dispepsiye etkisi	38
2.4.1.5. Karvonun anti-karsinojenik etkisi.....	38
2.4.1.6. Karvonun solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi	39
2.4.1.7. Karvonun antispazmodik etkisi	39
2.4.1.8. Karvonun antimikrobiyal etkisi	40
2.4.1.9. Karvonun nörofarmakolojik özellikleri	40
2.4.1.10. Toksikolojik özellikleri.....	41
2.4.2. Penisilin G.....	42
2.4.3. Dimetil Sülfoksit (DMSO).....	42
2.4.4. Üretan.....	43
3. MATERYAL VE METOT	44
3.1. Hayvanlar	44
3.2. Maddeler ve Dozları	44
3.3. Cerrahi Prosedür.....	44
3.4. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları.....	46
3.5. Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması	47
3.6. Elektrofizyolojik Kayıtlar.....	47
3.7. Elektrokortikografik kayıt	48

3.8. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	49
4.1. Sham Grubunda ve Penisilinle Uyarılmayan Hayvanlarda (R)-(-) ve (S)-(+) CVN ve DMSO Uygulamalarının Etkisi	49
4.2. Penisilin Kaynaklı Epileptiform Aktivitenin İncelenmesi	50
4.3. Latens.....	51
4.4. Diken Dalga Genliği.....	52
4.5. Frekans	57
5. TARTIŞMA	60
6.KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	71

Tablolar Listesi

Tablo 1. Beyinden kaydedilen EEG’lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandı.....	21
Tablo 2. Latens bakımından grupların karşılaştırılması.....	51
Tablo 3. Diken dalga genliği bakımından grupların 0-60 dakikaları arasında karşılaştırılması.....	53
Tablo 4. Diken dalga genliği bakımından grupların 61-120 dakikaları arasında karşılaştırılması.....	54
Tablo 5. Diken dalga genliği bakımından grupların ortalamalarının periyotlara göre değişimi.....	55
Tablo 6. Diken dalga sıklığı bakımından grupların 0-60 dakikaları arasında karşılaştırılması.....	57
Tablo 7. Diken dalga sıklığı bakımından grupların 61-121 dakikaları arasında karşılaştırılması.....	58
Tablo 8. Frekans ölçümlerinin periyot ve gruplara göre değişim grafiği.....	59

Şekiller Listesi

Şekil 1. <i>Caraway</i> bitkisi ve tohumları.....	34
Şekil 2. <i>Caraway</i> bitkisi tohumları.....	34
Şekil 3. <i>Caraway</i> bitkisi ve tohumları şekillendirilmiş formu.....	35
Şekil 4. Karvon'un kimyasal formülü.....	35
Şekil 5. S karvon ve R karvon kimyasal formülü.....	36
Şekil 6. Stereotaksik çerçeve ve ECoG kayıt düzeneği.....	44
Şekil 7. Kayıt düzeneğine bağlanmış ve ECoG kaydına hazır hayvanın genel görüntüsü.....	44
Şekil 8. Üretan anestezisi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 6 Pro, AD Instruments) görüntüsü.....	49
Şekil 9. Penisilin G enjeksiyonundan sonra ECoG dalgalarında gözlenen değişimler..	50

KISALTMALAR

CVN	: Karvon, Carvone
C. carvi / CC	: Carum carvi, caraway
DMSO	: Dimetil sülfoksit, dimethylsulfoxide
mg/kg	: Miligram/kilogram
g/kg	: Gram/kilogram
ml	: Mikrolitre
ECOG	: Elektrokortigogram, electrocorticographic
EEG	: Elektroensefalogram
IU	: Uluslar arası birim, international unit
i.c.	: Beyin içine, İntrakortikal, İntracortical
i.p.	: Periton içi, intraperitoneal, intraperitoneally
WHO	: Worth Health Organization
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ILAE	: International League Against Epilepsy, Epilepsiye karşı uluslararası ligi
IBE	: International Bureau for Epilepsy, Uluslararası epilepsi bürosu
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NMDA	: N-methyl-D-aspartat
GABA:	: Gama-aminobutirik asit
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
K⁺	: Potasyum
Na⁺	: Sodyum
Mg⁺⁺	: Magnezyum
cm²	: Santimetrekare
mm	: Milimetre
cm³	: Santimetreküp
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
µV	: Mikro volt
Hz	: Hertz
CA	: Korteks alanı, Cortical Area
GHB	: Gama-hidroksibütirat

MES	: Maksimal elektroşok
PTZ	: Pentilentetrazol
TBHP	: Tert-bütül hidroperoksitin
DEP	: Dizel egzoz partikülleri
IL	: İnterlökin
NO	: Nitro oksit
LD	: Öldürücü doz, letal doz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
GSH	: Glutasyon
PASW	: Predictive Analytics software
€	: Euro, avro
COX	: Siklooksijenaz
LO	: Lipoksijenaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
CCB	: Kalsiyum kanal blokeri
DPPH	: 1,1-difenil-2-picrylhydrazyl

ÖZET

SIÇANLARDA (R)-(-) VE (S)-(+) CARVON'UN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Sümeyye ALTUN

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Prof. Dr. Şerif DEMİR

Ocak 2018, Sayfa

(R)-(-) ve (S)-(+) karvon, nane (*Mentha spicata*) ve kimyon (*caraway*) tohumlarından elde edilir. Geleneksel tıpta bu madde sakinleştirici, gevşetici ve anticonvulsant gibi terapötik etkisi için halk tarafından elde edilmiş ve kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı, anksiyete giderici, antiepileptik, antinociceptive gibi koruyucu ve ayrıca membran lipid peroksidasyonu inhibisyonu olan (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun sıçanlarda penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli üzerindeki akut etkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada 91 yetişkin erkek Wistar rat kullanılmış ve bu ratlar; 500 I.U. penisilin-G uygulandığı kontrol grubu (n: 7), salin uygulanan sham grubu(n: 7), sadece 200 mg/kg (R)-(-) karvon grubu(n: 7), sadece 200 mg/kg (S)-(+) karvon grubu (n: 7), çözücü olarak kullanılan Dimetil sülfoksit (DMSO) grubu (n: 7), nöbet öncesi penisillin-G +100 mg/kg (R)-(-) karvon grubu (n: 7), penisillin-G +200 mg/kg (R)-(-) karvon grubu (n: 7), penisillin-G +100 mg/kg (S)-(+) karvon grubu (n: 7), penisillin-G +200 mg/kg (S)-(+) karvon grubu (n: 7), nöbet sırasında penisillin-G +100 mg/kg (R)-(-) karvon grubu (n: 7), penisillin-G +200 mg/kg (R)-(-) karvon grubu (n: 7), penisillin-G +100 mg/kg (S)-(+) karvon grubu (n: 7), penisillin-G +200 mg/kg (S)-(+) karvon grubu (n: 7) olacak şekilde 13 gruba ayrılmıştır. Penisilin dışındaki tüm maddeler intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Ratlar 1.25 g/kg'lık üretan dozunun intraperitoneal olarak uygulanmasıyla anestezi altına alınıp, sol korteks açılmış ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirilmiştir.

Tüm gruplarda beşer dakikalık bazal aktivite kaydı alındıktan, sonra nöbet öncesi gruplara (R)-(-) ve (S)-(+) karvon verildi. 30 dakika sonra intrakortikal olarak penisilin (500 IU) uygulandı. Nöbet esnası gruplarda ise beşer dakikalık bazal aktivite kaydı alındıktan sonra intrakortikal olarak penisilin (500 IU) verildi. 30 dakika sonra

(R)-(-) ve (S)-(+) karvon uygulandı. İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi, epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı ve genliği verileri istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Sadece madde uygulanan gruplarda, sham ve çözücü gruplarında herhangi bir epileptiform aktiviteye rastlanılmadı. Nöbet öncesi 100 mg/kg (S)-(+) grubunun ilk epileptik nöbetin başlama latensi ortancası kontrol, nöbet öncesi 100 ve 200 mg/kg (R)-(-) gruplarının ortancalarından anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,008$). Gruplar arasında 0-120 dakikalarında ölçülen epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı ve diken dalga genliği ortancaları bazı zaman periyotları hariç (0-5, 6-10, 31-35, 36-40 ve 41-45), gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,05$).

Sonuçlar: Bu çalışmada yalnızca 100 mg/kg (S)-(+) karvonun epileptiform aktivite başlama latensini azaltmasına rağmen, penisilin ile oluşturulmuş epilepsi modelinde diken dalga sıklığı ve genliği üzerinde etkili olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz verilere göre yapılan çalışmada karvonun ratlarda penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli üzerine uygulanmasının antiepileptik etkiye neden olduğunu ortaya çıkarmış ve bu durum karvonun gelecekte potansiyel bir antiepileptik ilaç olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: (R)-(-) ve (S)-(+) karvon , Epileptiform Aktivite, Elektrokortikografi, Sıçan, *Caraway*

ABSTRACT

EFFECTS OF (R)-(-) and (S)-(+) CARVONE ON PENICILLIN-INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

Sümeyye ALTUN

Master of Science, Department of Physiology

Advisor Assos. Prof. Dr. Şerif DEMİR

January 2018, Pages

(R)-(-) and (S)-(+) karvon, peppermint (*Mentha spicata*) and cumin (caraway) is obtained from the seeds of. This material were obtained and used by the public because it is sedative, relaxant, and anticonvulsant such as therapeutic effect in traditional medical. Aim of this study is to investigate acute effects of (R)-(-) ve (S)-(+) Carvon , which has been shown relieving anxiety, antiepileptic , effective as antinociceptive protective and also with the inhibition of membrane lipid peroxidation on experimental penicillin-induced epilepsy model in rats. In this study 91 adult male Wistar rats were used, and these rats were divided into 13 groups as 500 I. U. penicillin-G applied to the control group (n:7), Saline applied to the sham group(n: 7), only the 200 mg/kg (R)-(-) carbon group (n: 7) , only the 200 mg/kg (S)-(+) carbon group (n: 7) , Dimethyl sulfoksit used as a solvent (DMSO) group (n: 7), before the seizures pre-penicillin-G +100 mg/kg (R)-(-) carbon group (n = 7), penicillin-G +200 mg/kg (R)-(-) carbon group (n = 7), penicillin-G +100 mg/kg (S)-(+) carbon group (n = 7), penicillin-G +200 mg/kg (S)-(+) carbon group (n = 7), during a seizure, penicillin-G +100 mg/kg (R)-(-) carbon group (n = 7), penicillin-G +200 mg/kg (R)-(-) carbon group (n = 7), penicillin-G +100 mg/kg (S)-(+) carbon group (n = 7), penicillin-G +200 mg/kg (S)-(+) carbon group (n: 7). All of the substances were administered intraperitoneally 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.

After taking 5 minute basal activity recordings in all groups, (R)-(-) and (S)-(+) carvone were injected before seizure groups. After 30 minutes later, penicillin (500 IU) was injected intracortically. In seizure groups, penicillin was injected after 5 minutes basal activity recordings. 30 minutes later, (R)-(-) and (S)-(+) carvone were applied. The time to onset of first spike wave latency, spike-wave frequency and spike-wave amplitude of epileptiform activity were analysed statistically.

Results: In the group treated with only substance groups, sham and solvent groups were not identified any epileptiform activity. The median values of latency time to onset of first epileptic seizure of 100 mg/kg (S)-(+)-carvone were found to be significantly lower than the control, 100 and 200 mg/kg (R)-(-)-carvone ($p=0,008$). Median of frequency and amplitude of epileptiform activity measured between 0-120 minutes were not significantly different among groups, except some time periods (0-5, 6-10, 31-35, 36-40 and 41-45) ($p>0,05$).

Conclusion: In this study, although only 100 mg/kg (S)-(+)-carvone was reduced the time latency time to onset of first epileptiform activity, it has been shown that carvone was not affected on spike wave frequency and amplitude in penicillin induced epilepsy model.

Consequently, according to our data the results of the present study show that administration of carvone has antiepileptic effect in penicillin induced model of epilepsy in rats and it may be a potential antiepileptogenic drug in future

Keywords: (R)-(-) and (S)-(+)-Carvone, Epileptiform Activity, Electrocorticography, Rat, ,*Caraway*

1. GİRİŞ

Epilepsi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karşılaşılan kronik ve nörolojik sorunlardan biri olup, gerek tek başına gerekse diğer hastalıklara eşlik eden bir semptom olarak morbiditeyi, mortaliteyi, iş verimini ve ülke ekonomisini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır⁽¹⁾. 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 bulunmamaktadır⁽²⁾. Toplumda görülme sıklığı, ülkemizde ve dünyada olduğu gibi % 0,5 ile %1 arasındadır. Cinsiyetler arasında epilepsi hastalığının görülme oranında herhangi bir farklılık yoktur.

Epilepsi sözcüğü eski Yunanca'da uzakta tutulmak, yakalamak, kavramak anlamına gelen 'epilambanein' sözcüğünden türemiştir. 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 biridir.⁽³⁾ M.Ö. 400 yıllarında, Hipokrat epilepsiyi 'kutsal hastalık' olarak tanımlamıştır. Epilepsinin ilk bilimsel tanımı Huglings 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.

Epilepsi belli bir yaş grubunda değil herhangi bir yaş ve zamanda ortaya çıkabilmektedir; ancak ilk 16 yaşa kadar ve 65 yaşından sonra görülme sıklığı artmaktadır. Çocuklarda 16 yaşa kadar en sık görülen nörolojik hastalık epilepsidir. Günümüzde, tedaviye ihtiyaç duyan ve devamlı nöbetleri olan aktif epilepsiye sahip yaklaşık 50 milyon insan bulunmaktadır. İşin içine ailelerini de dahil ettiğimizde en az 150 milyon insanın hayatını birebir olarak etkiliyor. Bu hastaların %30'u şimdiye dek keşfedilen tüm antiepileptik ilaçlara karşı dirençlidir.⁽⁶⁾ 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 edilmiştir. (7) Avrupa'da bulunan 6 milyon aktif epilepsi hastasının yıllık tedavi maliyetinin ise 20 milyar € olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de bu rakamın 700 bin civarında olduğu tahmin ediliyor ve harcanılan ücretin verisi yeterli bulunmuyor.

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 verilmektedir. (9) 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 sahiptirler.

Epilepsi hastaları için tedavi planlaması öncelikle ilaçlar ile yapılmaktadır; ancak ilaçlar tıpkı şeker hastaları ya da tansiyon hastalarında olduğu gibi hastalığı iyileştirici değil, belirtilerini baskılayıcı etkiye sahiptirler. İlaç tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık %45 ile %65 oranındaki grubunda ilaçlarla nöbetler tek bir tip ilaçla tam kontrol altına alınabilmektedir. Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde bitkisel ürünler önemli rol oynamaktadırlar. Birçok bitkinin antikönvülsan etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu antikönvülsan bitkiler üzerinde çeşitli fitokimyasal, farmakolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar gerçekleştirilmiştir ve bu çalışmalar günden güne artış göstermektedir.

Geleneksel tıpta ve mutfaklarda baharat olarak kullanılan kimyon (*Caraway*) tohumlarının kimyasal içerikleri bitkinin yetiştiği coğrafik bölgeye ve iklime bağlı

olarak küçük değişiklikler göstermekle birlikte tohumlar ortalama % 22 – 30 oranında sabit yağ, protein, alkaloid, saponin ve %3.9 – 5 oranında uçucu yağ içerir. Uçucu bir yağ olan ve kimyonun biyoaktif uçucu yağlarının en büyük kısmını oluşturan karvon(Formül: C₁₀H₁₄O (P-mentha-6,8-dien-2-on), Molar kütle: 150,22 g/mol) içeren 2000 yılı aşkın süredir ilaç olarak kullanılmaktadır.(10) Yapılan çalışmalarda antioksidan, anti-inflamatuar ve antineoplastik etkileri bulunan karvonun pek çok kanser türünde hücre çoğalmasını durdurucu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık bilinen yan etkileri oldukça az olan bir maddedir. Karvon alternatif tıptaki kullanımı yanısıra gıda uygulamaları (baharat olarak kullanımı, Avrupada içecek esansı kullanımı),tarım(Hollandada depolanmada erken filizlenmesini önlemek için patates üzerinde kullanımı),böcek kontrolü,organik sentez olarak kullanılır. (11) Ayrıca karvon inflamatuvar etkisi astımı önler. Son zamanlarda karvonun bazı nörofarmakolojik etkileri gösterilmiştir. Bunlardan antikonvülsan etki, kas gevşetici ve hipnotik etkilerinin yanı sıra motor koordinasyon ve lokomotor aktivite üzerinde etkilidir.Karvon gıda kozmetik ve ilaç sektöründe yaygındır.En önemlisi MSS üzerindeki monoterpenler reseptörlerinin enantioselektiflik özelliğidir. Karvon etkili olduğu kanser türleri;pankreas kanseri, göğüs adenokarsinoması, kolorektal kanser, meme sarkoması, rahim sarkoması, neoplastik keratinosit, insan osteosarkoması, fibrosarkoma, akciğer sarkoması olarak sıralanabilir.

Birçok ilaç nöbetleri engellemek, önlemek veya hastalığa az etki vererek gösterir. Giderek artan ilaç endüstrisi araştırma ve ilaç geliştirme alanında mevcut epilepsi tedavisi için güvenli ve etkili yeni tedavi alternatifleri aramak için yatırım yapıyor. Bu açıdan, doğal bileşikler epilepsi modelleri, şifalı bitkilerden elde edilen özellikle monoterpenler incelenmiştir.Yeni çalışmalar diğere nörotransmitter sistemlerinde karvon (CVN) etkilerini daha iyi görmek için bu alanda daha fazla çalışma yapılmalıdır.Çünkü çalışmamızın karvon (CVN) ‘nun antikonvülsan etkiler, yeni bir ilaç formülasyonu ve epilepsi tedavisi için umut verici bir alternatif olma hipotezini güçlendiriyor. (12)

Epileptik nöbetler sırasında kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlarda hem anormal deşarjlara ait diken dalgalar oluştuğı, 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. (13) (14)

Karvon penisilin modeli, deneysel epilepsi üzerindeki etkilerinin gösterilmemiş olması ve bu modelin insanlardaki fokal motor nöbetlerin prototipini oluşturması çalışmamızda bu modeli tercih etmemizin ana etmenini oluşturmuştur. Diğer bir etken ise penisilin etki mekanizmasıdır. Çünkü penisilin GABA'yı azaltarak epilepsi meydana getirmektedir.

Yapılan çalışmalarda kedilerde ve sıçanlarda periton içine verilen penisilin diken-dalga deşarjları oluşturduğu gösterilmiştir ve bu deşarjlar detaylı olarak incelenmiştir. Ayrıca korteks yüzeyine ve içine lokal olarak penisilin uygulanmasının da aynı şekilde epileptiform aktivite oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir. (15) (16)

Bu çalışmada amaç, farklı dozlarda (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun intraperitoneal yoldan uygulanmasının bir deneysel epilepsi modeli olan penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine etkisinin, sıçanlarda elektrokortikogram aracılığıyla elektrofizyolojik olarak araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

Epilepsi; entellektüel, sensoriyal, motor, otonomik veya efektif aktivitenin paroksizmal değişikliğidir. Epilepsi bir hastalık değil, beynin jeneralize veya fokal ani paroksizmal bir reaksiyonudur. Merkezi sinir sisteminde (MSS) bir fonksiyonu olan kortikal veya subkortikal nöronların ani, anormal, hipersenkron ve episodik olarak gelişen elektriksel deşarjı sonucu bu nöronlarla ilgili psişik ve somatik fonksiyonların gelip geçici fonksiyon bozukluğu olan konvülsiyon un, epilepsi ile eş anlamlı kullanılması hatalıdır. Ancak konvülsif nöbetlerin tekrarlayıcı karakter kazanması, bu özelliğin yıllarca devam etmesi halinde hastaya epilepsi tanısının konulması düşünülebilir. Kısacası her konvülsiyon geçiren kişi epileptik değildir. Epilepsi, Yunanca kökenli olan epi (üstünde, üstünden) lepsis (tutmak, tutup sarsmak) kelimelerinin bir ara getirilmesiyle oluşturulmuştur. Epilepsinin kelime anlamı yakalamak, birden tutulmaktır. Epilepsi terimi Yunanca “sarsmak” veya “saldırmak” anlamına gelen “epilambanein” fiiliyle aynı kökten türemiştir. Epilepsi antik çağlarda hem “nöbet” olarak kronik hastalığı hem de tek bir atağı ifade etmek amacıyla kullanılmıştır. Fakat modern tıpta nöbet epilepsi hastalığının bir semptomu olarak kabul edilmektedir.

2.1.1. Tarihçe

İlk zamanlarda doğaüstü güçlerin ya da kötü ruhların epilepsiye sebep olduğu neredeyse toplumun büyük bir kesimi tarafından benimsenmişti. Eski Mezopotamya’da “tüm hastalıklar” anlamına gelen ve yaklaşık kırk tablettten oluşan “Sakikku kil” tabletlerinin bir kısmında epilepsi hastalığından bahsedilmiştir. Bu belgeler Türkiye’de Urfa yakınlarında Sultantepe’de bulunan Yeni Asur yazısıyla yazılmış tablet yazıtlardır.(M.Ö. 718-612)

Diğer tablet ise British Museum’daki Babil koleksiyonunda bulunmaktadır.(M.Ö. 1.000) Babilli hekimler epilepsinin sebebi konusunda iblis ve hayaletler ile ilişkili düşünmüşlerdir. Buna rağmen nöbet tiplerini tanımlamak için çalışmışlardır ve az

uyumak, duygusal sorunlara sahip olmak gibi sebeplerin epilepsiyi tetiklemesine ilişkin doğru yaklaşımlarda da bulunmuşlardır.

Hipokrat, epilepsinin beynin organik bir hastalığı olduğunu ve diğer hastalıklar gibi genetik kaynaklı olduğunu düşünmüş ve bunu yazılarında da belirtmiştir. Galen ise epilepsiyi üç etiyolojik gruba ayırmıştır (ki bu gruplar bugünkü teorilerle büyük benzerlik göstermektedir). Eski tarih Temkin tarafından iyi çalışılmıştır. (17) Temkin'in ayrıntılı çalışmaları on dokuzuncu yüzyılın ortalarında son bulmuştur. Huglings Jackson'a göre epilepsi, özellikle beynin gri cevherinde oluşan deşarjlardır. Jackson korku ile epilepsi arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Doktor Jackson'a göre korku ile epileptik atak veya nöbet arasında kurduğu bağ, aşırı emosyonun, bir insanın sinir sisteminde istikrarsız sinirsel hücreleri serbest bırakmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür. Daha sonra Gowers, epilepsiyi ilk kez sınıflandırmıştır. Caton, 1875 de tavşan ve maymunların kafatasına elektrotlar takarak çalışmalar yapmıştır. (18) Bir Alman psikiyatristi olan Hans Berger de ilk defa insanlarda elektroensefalografiyi uygulamıştır. Daha sonra Gibbses, spesifik EEG bulgularını ortaya koymuş ve epilepsi tanı ve tedavisinde önemli bir adım atılmıştır. Epilepsi olgularında ilk sistematik tedavi 1857 yılında Sir Charles Locock tarafından yapılmıştır. O epileptik hastaları potasyum bromür vererek tedavi etmeye çalışmıştır. Aynı yıllarda Esquirol, bu hastaların akıl hastanelerinde yatmalarına karşı çıkmıştır. (19) On dokuzuncu yüzyılın ortalarında, epilepsi ve sebepleri ile ilgili yapılan araştırmalara olan ilgi ise nörolojik çevrelerde büyük yankılar uyandırmaya başlamış, bu konuda bir dizi etkileyici kitaplar yazılmasına yol açmıştır. Özellikle İngiliz nörologlar bu konuyla fazlasıyla ilgilenmiş ve önceki çalışmalara oranla daha fazla kliniksel ve fizyolojik bakış açısı getirmeye çalışmışlardır. Epilepsi alanında yazılan kitaplardan ilki Edward Sieveking tarafından yazılan *Epilepsi ve Epileptik Nöbetler* adlı eserdir. (17) Bir diğer önemli yayın ise, epilepsi üzerindeki çalışmaların yer aldığı Sir William Gowers tarafından yazılan *Epilepsi ve Diğer Kronik Konvülsif Hastalıklar (Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases)* başlıklı, ilk baskısı 1881 ve ikinci baskısı 1901 yılında yayınlanan, ünlü eserdir. Yirminci yüzyılın ortalarına kadar (1907-1960), epilepsideki etiyoloji çalışmalarında I. ve II. Dünya Savaşları'ndan dolayı çok fazla bir bilimsel aşama kaydedilememiştir, fakat bu tarihten sonraki dönemde ise epilepsi dünyasındaki terapötik gelişmeler, nedenselliğe olan büyük ilgiyi gerilerde bıraktı. Bu durum antiepileptik ilaçlarda ve ayrıncı nörolojik tedavi

alanlarında büyük keşiflerin yapılmaya başlandığı bir dönem başlangıcının habercisi olmuştur. Bu tarihten itibaren de epilepsi çalışmaları büyük bir hızla devam etmiştir.

Epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülsif ilaçlara bakıldığında; 1912 yılına kadar tek antikonvülsif ilaç olarak Bromid kullanılmıştır. 1912 yılında ise Fenobarbitalin sentezi ile etkin tedavi dönemine geçilmiştir. Daha sonra 1938 de Merritt ve Putnam tarafından Difenilhidantoin epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 20. yüzyılın ortalarına gelindiğinde ise yeni antikonvülsif ilaçlar kullanılmaya başlandı. Bugün modern antikonvülsanlarla epileptik nöbetlerin %75-80'i kontrol altına alınabilmektedir. Epilepsinin cerrahi tedavisine baktığımızda ilk cerrahi tedavi 1800'lü yıllardan önce Frans Joseph Gall ve Johonn Camper düşünmüşlerse de ilk kez 25 Mayıs 1886 tarihinde Sir Victor Horsley tarafından yapılmıştır .(19)

Günümüzde epilepsi, dünya nüfusunun büyük bir bölümünü etkileyen önemli bir nörolojik hastalıktır. (20) Üzerinde uzun yıllardır çalışılmasına rağmen epilepsi mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Epilepsi nöbetleri her yaşta ortaya çıkabilir, fakat özellikle bebekler ve çocuklar ile yaşlılar etkilenir. Popülasyonun %10' u hayatları boyunca en az 1 nöbet yaşamışlardır. (21) (22) Ekonomik, sosyal ve kişisel kayıpları olan bu hastalık kontrol edilemeyen nöbetlerden kaynaklanmaktadır. (23) Çinko ve bakır gibi pozitif divalent değerli eser elementlerin beyinde fazla miktarda bulunması epilepsiyi başlatan sebep olduğu ileri sürülmüştür. (24) McNamara'ya göre epileptik nöbetlerin %25'inden daha fazlası kontrol altına alınamamaktadır. (25) Genelde bir beynin işlevleri için uyarıcı ve duraklatıcı sistemler arasındaki denge önemli bir unsurdur ve genel olarak epileptik nöbetler, uyarıcı ve duraklatıcı sistemler arasındaki dengenin, uyarıcı sistemlerin aktivitelerinin artışı yönünde bozulması sonucunda meydana gelir. (26)

Epilepsi nöbetlerinin çok değişik çeşitleri olmasına rağmen kliniksel ve EEG değişikliklerine göre parsiyel nöbetler, generalize nöbetler ve sınıflandırılmayan nöbetler olarak ayrılmaktadır. (27) Tonik-klonik nöbeti gibi bazı nöbetler çok iyi anlaşılabilirdiği halde başkaları tarafından hiç fark edilmeyecek kadar hafif nöbet çeşitleri de vardır. Bu nedenle pek çok hastaya tanı konulması uzun yıllar alabilir ya da nöbetlerin benzerliği nedeniyle yanlış epilepsi tanısı konulabilir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsi, baş ağrısından sonra en sık görülen kronik bir nörolojik durumdur. Yapılan çalışmalarda, epilepsi görülme sıklığı gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olarak bulunmuştur. (28) Epilepsinin insidansı ve prevalansı pek çok çalışmada farklılık göstermektedir. Epilepsi prevalansı ortalama her 5-10/1000 kişide iken, insidansı yaklaşık 50/100.000 civarındadır. (29)

Çocuklarda ilk bir yılda 150/100000, 5–9 yaşlarda 60/100000, ileri çocukluk döneminde 45-50/100000 olarak bildirilmiştir. Güney Amerika ve Asya da ise ileri çocukluk ve adölesan döneminde insidans daha sıktır. Az gelişmiş ülkelerdeki yüksek insidansın sebebi tam olarak belirlenemese de doğum öncesi ve doğum sırasında yaşanan sorunların, kafa travmalarının, enfeksiyon hastalıklarının daha sık olmasına ilişkilendirilmiştir. Bunlara ek olarak gelişmemiş ülkelerde nöroşistisizerkoz, AIDS ve sıtma gibi hastalıkların da epilepsi sıklığını arttırdığı belirlenmiştir. (30) Toplumların %1'inde yirmili yaşlara kadar epilepsi gelişme riski varken, yaş ilerledikçe bu olasılık %3.4'e yükselir (80 yaşındaki bireylerde). Epileptik nöbetler yaşlı kişilerde yaygındır. Yaşlı hasta tanımlaması 60 ya da 65 üstü olarak tanımlanmaktadır. İlk basamak sağlık hizmetlerini de kapsayan bir araştırmada yaşlı kişilerde epilepsi prevalansı 100'de 11.8 ve yıllık insidansı 100.000'de 117 olarak bulunmuştur. Nüfusun %1'lik bir kesimi hayatlarının herhangi bir döneminde herhangi bir sebebe bağlı olarak epileptik nöbet geçirebilir. Yeni doğan döneminde metabolik bozukluklar, çocukluk çağında merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, genç erişkinlerde travma, yaşlılarda beynin damarsal hastalığı gibi MSS hastalıklarına bağlı nöbet gelişebilir. Çocukların %2'sinin 5 yaşına kadar febril konvülsiyon geçirme riski vardır. Yukarıda belirtilen verilerden yola çıkılarak epilepsi gelişim sıklığı gençlik dönemi hariç yaşla doğru orantılı olarak arttığı söylenebilir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansı 1/100 olarak bulunmuş ve buna göre ülkemizde aktif epilepsi hastası olan ortalama 760.000 dolayında kişi olduğu kabul edilmektedir. (31) (32) En sık görülen nöbet tipi parsiyel nöbetlerdir ve bunu generalize tonik-klonik nöbetler izlemektedirken diğer nöbet tiplerinden absans, izole tonik, atonik veya miyoklonik nöbetler nispeten daha seyreklerdir. (33)

2.1.3. Etiyoloji

Epilepsiye; genetik, korteks malformasyonları, akut beyin travması, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, MSS hastalıkları ve febril konvülzyonlar gibi birçok faktör neden olmaktadır. Yapıları (makroskobik veya mikroskobik) veya serebral nöron fonksiyonlarını değiştiren herhangi bir sebep epilepsi için yatkınlığa neden olabilir. Populasyon temelli çalışmalarda epilepsinin nedenlerinden % 68'i bilinmeyen nedenler iken, % 31'i geçmişte geçirilen beyin hasarlarıdır. Epilepsiye hazırladığı farzedilen, nedeni bilinmeyen sebeplerin yanısıra, hastaların % 13.2'sinde serebrovasküler hastalıklar, % 5.5'inde gelişimsel gecikmeler, % 4.1'inde kafa travması, % 3.6'sında beyin tümörü, % 2.6'sında enfeksiyon, % 1.8'inde işlem ve %5'inde diğer sebepler sayılmıştır. Tüm yaş gruplarında en yaygın görülen nöbet tipi kompleks parsiyel nöbetlerdir. Generalize nöbetler çocuklarda, parsiyel nöbetler ise yetişkinlerde daha çok görülür. Nöbetler ya kendiliğinden oluşur ya da provoke edilerek meydana gelir. Provoke edilmemiş nöbetler epilepsi hastalığında meydana gelir. Provoke edilen nöbetler ise sağlıklı beyinde belirli faktörlerle meydana gelebilir. (34)

2.1.3.1. Genetik faktörler

Epilepside genetik eğilimin önem taşıdığı Hipokrat döneminden beri bilinmektedir. Tüm epilepsilerin %40-60'ının etyolojisinde genetik faktörler rol oynamaktadır. Özellikle idyopatik epilepsi sendromlarında aile öyküsünün pozitifliği semptomatik epilepsilere oranla daha belirgindir. Genel olarak toplumdaki epilepsi prevalansı %0.5 iken örnek olarak idyopatik absans nöbetleri olan anne veya babanın çocuğunda epilepsi olasılığı % 9 oranında bildirilmiştir. Epileptik olguların akrabalarında epilepsi olasılığının artmasının yanısıra, % 50'ye varan oranlarda EEG anomali varlığı da bildirilmektedir.

Özellikle son yıllarda genetikte kaydedilen büyük ilerlemeler sonucunda epilepsi genetiği ile ilgili bilgiler giderek artmaktadır. 1980'lerin ortalarından bu yana devam eden İnsan Genom Projesi ile insan DNA'sının yapısı, düzeni ve işlevleri konusunda birçok bilgi hazır hale gelmiştir. Epilepsiler bir çok diğer sık rastlanan sistemik (hipertansiyon) ve nörolojik (Alzheimer, Parkinson Hastalığı, migren) hastalık gibi kompleks bir kalıtım gösterirler ve moleküler genetik çalışmalar bu durumda güçtür. Ancak özellikle otomozomal dominant geçiş gösteren bazı epilepsilerin genetik temelleri son yıllarda bulunmuştur (35)

Epilepside genetik yatkınlık kavramı son yarım asırdır yapılan çalışmalarda incelenmektedir. Epilepsi kompleks bir genetik materyale sahiptir. Bugüne kadar bulunan nedeni bilinmeyen epilepsi (idiopatik) genlerinin çoğu ligand veya voltaja duyarlı iyon kanallarının alt birimlerini kodlayan genlerdir. Literatürlere bakıldığında, genetik yatkınlık ilişkili epilepside generalize nöbetlerin parsiyel nöbetlerden daha sık olduğu görülmektedir. (36)

2.1.3.2. Kortikal malformasyonlar

Korteks deformasyonları en şiddetli epilepsilerin sebepleri arasında yer almaktadır. Erken dönemli epilepsili beyin korteks malformasyonları olan hastalarda nöbetlerde gerilemeler olsa da, bu durum uzun dönemli olduğunda düzelmeler gözlemlenmemektedir. Kortikal bozukluklara baktığımızda karşımıza farklı tipleri çıkmaktadır. Bunlar;

- Tuberoskleroz da olduğu gibi anormal nöronal, glial proliferasyon ya da apoptozise bağlı epilepsi gelişimi
- Lizensefali de olduğu gibi nöronal migrasyon bozukluklarına bağlı epilepsi gelişimi
- Polimikrogiri veya mikrodisgenesis de olduğu gibi anormal kortikal organizasyona bağlı epilepsi gelişimi
- Mitokondrial, peroksizomal hastalıklar ve sublobar displazi gibi diğer gruplara girmeyen kortikal gelişim bozukluklarına bağlı epilepsiler. (37)

2.1.3.3. Akut beyin travması

Akut beyin travmalarına bağlı epilepsi insidansı I. Dünya savaşında yaygın olarak çalışılmıştır. Bu çalışmalarda, delici kafa yaralanmalarından sonra epilepsi gelişme oranı %30 oranında bulunmuştur. Sivil toplumda kapalı akut beyin travmalarına bağlı epilepsi, yaklaşık %3-7 oranında bildirilmiştir. Bilinç kaybı, amnezi veya kafa kırığı olduğunda bu oran 3 ila 6 kez artmaktadır. Beş yıllık risk yaklaşık %5'tir. Yarım saatten az süren amnezi ve bilinç kaybı durumlarında belirgin bir risk artımı yoktur. Çökme kırığı olmadan 30 dakika ile 24 saate kadar bilinç kaybı olanlarda risk % 2'dir. Bir günden fazla bilinç kaybı süren ve/veya intrakranial kitle etkisi olanlarda risk yaklaşık %12'dir. Künt akut beyin travmalarını takiben 10 yıl içinde, delici akut beyin travmalarında ise hayat boyu epilepsi riski vardır.

Travmanın ciddiyetine ilaveten travmanın ilk haftası içinde nöbet olması, subdural hematoma ve enfeksiyon gibi komplikasyonların olması, prognozu etkileyecektir. Ciddi travması ve ilk günlerde nöbeti olanlarda postravmatik epilepsi riski en yüksek olup %36'dır. Ciddi travması olan, fakat erken dönemde nöbeti olmayanlarda risk %10'dur. Ciddi travması olanların hayatta kalma oranları oldukça düşüktür. Bu nedenle tüm epileptiklerin içinde travmaya bağlı epilepsi oranı %4'tür.

Akut beyin travması sonrası gelişen epilepsilerin yaklaşık %50'sinde yıllar içerisinde düzelmeler olduğu bildirilmiştir. (38)

2.1.3.4. Metabolizma bozuklukları ve nörometabolik hastalıklar

Metabolizma bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklar da epilepsinin etiyolojik faktörleri arasındadır. Metabolik hastalıkların en yaygını olan ensefalopatiye neden olan formlar epilepsiye yol açmaktadır. Yenidoğan döneminde vitamin B6 bağımlılığı, folinik asit cevaplı nöbetler, GABA-T eksikliği, nonketotik hiperglisinemi, sülfidoksidaz eksikliği, hiperamonyemi ve peroksizomal hastalıklar etiyolojide rol oynar. Süt çocuğu ve çocukluk döneminde ise amino asit metabolizma bozuklukları, organik asidemiler, üre siklus defektleri, biotidinaz eksikliği, vitamin B6 bağımlılığı, amin metabolizma bozuklukları, glukoz transport bozuklukları, respiratuar zincir bozuklukları, pirüvatdehidrogenaz kompleks bozuklukları, peroksizomal hastalıklar, lizozomal hastalıklar, nöronal seroid lipofuksinoz ve Rett sendromu epilepsiye sebep olmaktadır. (39)

2.1.3.5. Merkez sinir sistemi hastalıkları

MSS hastalıklarında özellikle tropikal ülkelerde enfeksiyonlar status epileptikusun en sık sebebidir. MSS enfeksiyonu olan hastaların % 5'inde geç semptomatik epilepsi gelişmektedir. Enfeksiyon döneminde nöbet geçiren hastalarda geç semptomatik epilepsi riski artmıştır.

2.1.4. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsi bu güne kadar pek çok şekilde sınıflandırılmıştır. En son 1989 yılında Ulusal Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından epilepsi sınıflandırılmıştır.

2.1.4.1. Lokalizasyona bağlı epilepsiler

a-İdiyopatik (başlangıç yaşıyla ilişkili)

- Sentrotemporal dikenli selim çocuk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

b- Semptomatik

- 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-İdiyopatik

- 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)

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

c-Semptomatik

- Spesifik olmayan etiyoloji
- 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 epilepsiler

- 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 olmayanlar

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 Fiziopatolojisi

Yapılan deneysel çalışmalarda epilepside kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve uyarılma şekillerinde bazı karakteristik değişiklikler saptanmıştır. Paroksizmal depolarizasyon kayması olarak da adlandırılan bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin anormal şekilde uzaması ve büyümesi söz konusudur. Bunun sonucu olarak nöronlar gruplar halinde uyarılabilir veya çevresinde yerleşik bulunan diğer nöronları benzer şekilde uyarılabilecek potansiyel eşiğine getirebilir. Paroksizmal depolarizasyon kaymasının nedeni olarak uyarıcı nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile baskılayıcı nörotransmitter olan GABA sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunlara ek olarak membranlarda yerleşik bulunan iyon kanallarında meydana gelen bazı bozukluklarda paroksizmal depolarizasyon kaymasına yol açabileceği düşünülmektedir.

Aynı anda ve birçok nöron gruplarının hipersenkron olarak beliren boşalmaları, bu elektrokimyasal olaya katılan sinir sisteminin bölgesine göre klinik belirtiler oluşur. Normalden daha fazla elektriksel aktiviteye sahip bu hücre grupları epileptojenik odak olarak adlandırılırlar ve bu odaklarda “pacemaker” olarak bilinen hücreler yerleşiktir. Bu hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle artmış uyarılma ve ateşlenme özelliği gösterirler. Aynı zamanda çevrelerindeki hücreleri de bu uyarılmaya ortak edebilecek güçleri bulunmaktadır. Bu sonradan uyarılan hücrelerin miktarı; EEG’de bir interiktal (nöbet arası dönem) dikenle sınırlı kalmasını ya da yeterli sayıya ulaşabildiğinde EEG’de ve klinikte nöbet aktivitesinin oluşmasını belirler. Bazı nöbet tipleri için (absans nöbetleri) talamusta yer alan T-tipi kalsiyum kanallarının rolü kanıtlanmış olsa da bütün epilepsi nöbetlerinin kortikal mekanizmalarla tetiklendiği görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır. Kortekste yer alan bazı odaklarda bulunan nöronların epilepsiye eğilim oluşturduğu düşünülmektedir. Bunlar;

1. Sinaptik eksitasyon ve yavaş inaktive edici kalsiyum iletkenliği ile ortaya çıktığı düşünülen uzamış depolarizasyona yanıt olarak kortikal nöronların yüksek frekanslarda ateşlenme yetileri.
2. Nöbet aktivitesinin oluşumu ve yayılımının altında yatan “pozitif feed back” mekanizmalarına olanak sağlayan tekrarlayan eksitator bağlantıların varlığı.
3. Hipokampus gibi nöbet aktivitesinden en kolay etkilenen belli korteks bölgelerindeki piramidal hücrelerin yoğun ve tek tip dağılımı.
4. Korteksdeki sinaptik yolların karakteristiği olan N-metil-D-aspartat (NMDA) cevaplarının yenilenmesi dâhil olmak üzere frekans güçlendirme mekanizmaları.
5. Yüksek frekanslı aktivasyon tarafından oluşturulan tekrarlayan inhibitör sinapsların (GABAerjik) belirgin zıt etkileri.

Generalize epilepsilerde beyin sapı retiküler formasyonundan, orta hat talamus nükleusları üzerinden taşınan diffüz bir iletinin hipereksitabl durumdaki kortekse etkisi üzerinde durulmakta ve bazı asendan biyojenik aminlerin rolleri vurgulanmaktadır. Bazı araştırmacılar ise tetikleyici bölgenin büyük olasılıkla kortikal olduğunu ve anterograd veya retrograd yolla senkron aktivitenin talamusa yayıldığını savunmaktadırlar.

Nöbete eşlik eden anormal deşarjların fizyolojisi ile ilgili bilgimiz olmasına karşın epileptogenezden sorumlu hücrel mekanizmalar bilinmemektedir. İstirahat membran

potansiyelinin değişkenliğine neden olan birincil bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Buna neden olduğu düşünölen mekanizmalar; potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında bozukluk ve ATPaz'a bağlı iyon taşınmasında bozukluk olarak özetlenmektedir.

Bazı epilepsilerde iyon kanallarının işlevlerini düzenleyen genlerde bozukluklar gösterilmiştir. Bu bulgular da epilepsinin oluşumunda iyon kanalları işlev bozukluklarının rolünü gündeme getirmiştir. NMDA reseptörleri, kainat reseptörleri, Ca⁺⁺ kanalları mekanizmada ayrı ayrı sorumlu tutulmuştur. Persistan nöronal hipereksitasyonla kazanılmış ya da kalıtsal kanalopatilerin sebep olduğu bilinmektedir. Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺ voltaj kapılı iyon kanalları bu kanalopatiler içerisinde daha önceden de bilinenleridir. Son dönemde ise bu kanallara ek olarak siklik nükleotit kapılı kanallar, spesifik olmayan katyonik iyon kapılı kanallar ve H-kanalları epilepsi patogeneğinde en çok suçlanan kanallardır. H-kanalları voltaj-kapılı iyon kanallarıdır ve yapısal olarak K⁺ kanallarıyla benzerlik göstermektedirler. H-kanallarını diğer tüm kanallardan ayıran kendine özgü bir dizi olağanüstü özelliklere sahiptir ve bu özellikler H-kanallarının fonksiyonlarını ayarlamaktadır.

Düzeltilemeyen epilepsili vakaların cerrahi tedavisi sonucu çıkarılan materyallerin incelenmesi bu dokuların hamartomatöz ve ensefalomalzik olduğunu göstermiştir. Bunun sonucunda da epilepsinin patolojik mekanizmasında immatür beynin geçirdiği ontogenetik süreçte nöronlar arasındaki iletim mekanizmalarının uğradığı değişiklikler suçlanmıştır. Günümüzde yapılan çalışmalarda kortikal displazinin epilepsinin oluş mekanizmasında kilit rolü oynadığı gösterilmiştir. Bütün bu bulgulara rağmen epilepsi fizyopatolojisi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır.

2.2. Beyin Korteksi

2.2.1. Beyin Korteksinin Özellikleri

Serebellum veya kabuk olarak da adlandırılan ve insan beynini diğer omurgalıların beyninden ayıran en önemli fark korteksin aşırı ölçüde geniş olmasıdır. İnsan beyninin en büyük bölümünü oluşturan korteks, beynin yüksek fonksiyonları ile ilişkilidir (örneğin; konuşma, hareket). Beyin korteksi lop olarak adlandırılan frontal lop, parietal lop, oksipital lop ve temporal lop olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. (40)

İnsanda beyin korteksinin yüzey alanı 2.500 cm^2 , kalınlığı 2-4 mm ve hacmi 600 cm^3 kadardır. Beyin korteksinde bulunan sinir hücrelerinin sayısının 10 milyardan fazla olduğu tahmin edilmektedir (beyinde bulunan hücrelerin %90'ından fazlasını glia hücreleri oluşturur). (41) Beyin korteksinde bulunan hücreler tabakalar oluşturacak şekilde dağılmışlardır. Anatomistler beyin korteksinin, kortekste bulunan tabaka sayısına ve korteksin embriyolojik orijinine göre arşikorteks, paleokorteks ve neokorteks olmak üzere üç bölgeye ayırmışlardır. Arşikorteks ile paleokorteksin ikisine birden allokorteks denir. İnsanda allokorteks bütün beyin hacminin sadece %10'u ile ilgilidir. Beynin filogenetik bakımdan bilinen en eski kısımları olduğu kabul edilen arşikorteks (hipokampus) ile paleokorteks (rihinensefalon ile aynı anlamda olan, medyal temporal lobun bazı kısımları) üçer tabakadan meydana gelmiştir. Bir memeli beynine dışarıdan bakıldığında görülen korteks bölgelerine neokorteks denir. Neokorteks genel itibarıyla altı tabakadan meydana gelir. Beyinde en sık görülen nöron tipi, kortikal yüzeye kadar ulaşabilen yoğun dikey dentritik dallanmaları bulunduran piramidal hücrelerdir.(42) Presantral grupta bulunan motor alanlarda IV. tabaka iyi gelişmemiştir. Bu sebepten dolayı söz konusu bu bölgeye agranüler korteks denir. (43)

2.2.2. Beyin Korteksinde Bulunan Hücre Grupları

Beyin korteksinde, hücre gövdelerinin yapıları ve şekillerine, dentritlerinin uzunluk ve dağılımına, uzantılarının farklı dallanma ve sonlanmalarına göre çok çeşitli hücreler bulunur. Pekçok farklı hücre çeşidi içermesine rağmen kortekste bulunan hücreleri yıldızlı hücreler (stellate hücreler) ve piramidal hücreler (pyramidal hücreler) olarak iki büyük sınıfa ayırmak mümkündür. (43) (44)

Piramidal hücrelerde, hücre gövdesi genel görünüm itibarıyla piramit şeklindedir. Bu görünüşleri nedeniyle bu hücreler piramidal hücreler olarak isimlendirilmiştir. Hücre gövdesindeki piramit şeklinin tepe kısmı korteks yüzeyine, tabanı ise alta doğru yerleşmiştir. Akson hücrenin taban kısmından çıkarak beynin ve omuriliğin çeşitli kısımlarına kadar uzanır. Piramidal nöronlar genel özellikleri bakımından ekstatör hücrelerdir. Beyin sapına ve omuriliğe kadar uzanan piramidal hücrelerin aksonları motor korteksin V. tabakasında bulunur. Korteksin diğer bölgelerine giden daha küçük piramidal nöronların aksonları ise korteksin II. ve III. tabakalarında bulunur. Piramidal hücrelerde oldukça tipik bir dendrit organizasyonu görülür. Dendritler yatay dendritler ve dikey dendritler olmak üzere iki çeşittir. Yatay dendritler tabana bağlı köşelerden çıkar ve hücreden ayrıldıktan sonra dallanırlar. Hücrenin tepesinden çıkarak korteksin

en üst tabakasına kadar uzanan dikey dendritler ise yüzeye paralel dallar verir. Sınırsız sistemde görülen dendritlerin en uzununu (2 mm kadar olabilir) ve en kalını olan bu dendritlerin çapları 5-20 mikron arasındadır. Diken (spine) olarak adlandırılan postsinaptik çıkıntılar, dikey dendritte ve dikey dendritten ayrılan dalların üzerinde çok fazla sayıda bulunur.

Piramidal hücrelerin özel organizasyonu çeşitli kaynaklardan beyin korteksine gelen girişlerin, dendritlerin farklı bölgelerine ayrılmasına neden olur. Ayrıca, dendritlerde sinaptik akımları artıran yükseltici bölgelerin varolması uzaklarda bulunan sinapsların daha etkili olmalarına neden olur. Piramidal hücrelerin amino asit nörotransmitterlerinden olan glutamik asit veya aspartik asidi serbestleterek etki ettikleri düşünülmektedir.

Gövdeleri yuvarlak veya oval olan nöronlara yıldız hücreleri adı verilir. Yıldız hücrelerin aksonları korteksi terk etmeyip yakın çevrede bulunan nöronlarda sonlanır. Aynı zamanda ara nöron olan yıldız hücreleri kortekste ki kolonların içinde gerekli olan bağlantıların kurulmasını sağlar. Yıldız hücrelerinin, dendritleri dikine uzanan önemli bir çeşidi vardır. Dendritleri dikine uzanan bu çeşit yıldız hücreleri bilgiyi direk olarak talamusdaki nöronlardan alır ve bu bilgiyi diğer ara nöronlara veya piramidal hücrelere dağıtırlar. Ayrıca dikenli yıldız hücreleri olarak adlandırılan ve görme korteksinde bulunan nöronlar da bu sınıftadırlar.

Yıldız hücrelerinin çok çeşitlilik göstermesine bağlı olarak salgılanan transmitterler de çeşitlilik gösterirler. Aksonları dikine uzanan bir grup yıldız hücrelerinde ya vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) veya kolesistokinin (CCK) bulunur. Bu iki peptid de kortekste ki nöronlar üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) veya kolesistokinin (CCK) ihtiva eden yıldız hücreleri uyarıcı ara nöronlardır.

Yıldız hücrelerinin bazılarında akson korteksin tabanına paralel olarak uzanır. Bu grubun en tipik örneği sepet hücreleridir. Sepet hücrelerinin bu şekilde adlandırılmalarının nedeni postsinaptik hücreyi kuşatıp içlerine alacak biçimde sinaps yapmalarıdır. Sepet hücrelerinin akson terminallerinde bol miktarda glutamik asit dekarboksilaz enziminin bulunduğu tespit edilmiştir. Glutamik asit dekarboksilaz enzimi ise inhibitör bir amino asit transmitter olan GABA'nın sentezini katalizler. Bu sebeple sepet hücreleri duraklatıcı ara nöronlardandır. Sepet hücrelerinin çevre

inhibisyonu meydana getirerek belli bir kolondaki hücreyi diğer kolonlarda bulunan hücrelerin etkilerinden koruduğu, izole ettiği ve böylece kolonlara gerektiğinde bağımsız çalışma imkânı sağladığı düşünülmektedir.

2.2.3. Korteksteki Duraklatıcı Sinapslar

E.G. Gray 1959 yılında beyin korteksinde bulunan sinapsları tip I ve tip II olarak iki gruba ayırdı. (45) Büyük çoğunluğu dentritlerdeki dikenlerde bulunan ve uyarıcı olan sinapslar Tip I sinapslarıdır. Hem hücre gövdesinde hem de dendritlerde bulunan tip II sinapsları ise genel olarak duraklatıcı sinapslardır. Uyarıcı olan tip I sinapsları beyincikte Purkinje hücrelerinin dendritlerine ait dikenlerdeki sinapslardır. Duraklatıcı olan tip II sinapsları ise sepet hücrelerinin Purkinje hücrelerinin gövdesinde yaptığı sinapslardır. Genel olarak duraklatıcı sinapslar, uyarıcı sinapslara göre hücre gövdesine daha yakın olur ve bu durum bilginin hazırlanması bakımından büyük öneme sahiptir. Örneğin sepet hücresi, beyin korteksinde piramidal nöronun gövdesinde duraklatıcı sinaps yapar. Bu sayede sepet hücreleri piramidal hücrenin tetikleyici bölgesinde bir potansiyelin meydana gelmesini daha yakından ve en etkili biçimde kontrol eder ve gerektiğinde önleyici etkisini gösterir.

Duraklatıcı sinapslar, beyin korteksinde bulunan ve karar mevkiinde yerleşmiş olan oldukça kuvvetli sinapslardır. Korteksteki duraklatıcı sinapsların etkisi, omurilik motor nöronlarınınkinden 10 ile 20 kat daha uzun sürelidir. Bu sebeple kortekste meydana gelen duraklatıcı potansiyellerin görevi genel olarak uyarıcı yolların etkisini nötrleştirmek ile birlikte belirli hücre gruplarını güçlü bir duraklatıcı baskısı altında tutmaktır.

2.2.4. Piramidal Hücrelerin Deşarj Özellikleri

Piramidal hücreler merkezi sinir sisteminde bulunur ve bu hücrelerde -50 ile -70 mV arasında istirahat potansiyeli ve yaklaşık 100 mV kadar aksiyon potansiyeli görülür. Bu hücreler art potansiyelleri bakımından omurilik motor nöronlarından farklılık gösterirler. Örneğin, motor nöronlarda çok belirgin hiperpolarize art potansiyeller görülür. Bu hiperpolarize art potansiyeller motor nöronun deşarj frekansını düşürerek sabit ve kararlı bir seviyede tutulmasını sağlarlar.

2.2.5. Dendritlerde Bulunan Tetikleyici Bölgeler

Tetikleyici bölge omurilikte bulunan motor nöron aksonlarının ilk segmentinde yer alır ve her aksonda sadece birer tane tetikleyici (trigger) bölge bulunmaktadır. Bunun aksine beyin korteksindeki nöronlarda ise, aksondakine ilave olarak dendritlerde de bir veya daha fazla tetikleyici bölge bulunur. A. Spencer ve E. Kandel 1961 yılında yaptıkları çalışmalarla ilk defa hipokampusun piramidal nöronlarından hücre içi kayıt aldılar. (46) Bu çalışmalar sırasında hücre gövdesine uzak olan bölgelerden (muhtemelen dendritlerden) küçük potansiyeller kaydedildi ve bu potansiyellere çabuk prepotansiyeller adı verildi. Daha sonra, R. Llinas ile C. Nicholson'un yaptığı araştırmalar sonucunda beyincikte bulunan Purkinje hücrelerinden benzer potansiyel kayıtlar elde edilip, dendrit kısmında ise birçok tetikleyici bölgelerin bulunduğunu keşfettiler. Özellikle dendritten alınan kayıtlarda kompleks aksiyon potansiyelleri ve bu potansiyellerin başlangıç ve bitiş kısımlarında şekil ve büyüklükleri farklı olan birçok çentik bulunmaktaydı. Purkinje hücresinde büyük potansiyellerin oluşmasının nedeni dendrit aksiyon potansiyellerinin süresinin uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

Son zamanlara kadar sadece motor korteks ile hipokampusta bulunan büyük piramidal hücrelerin özellikleri ayrıntılı olarak bilinmekteydi. Bunun sebebi ise büyük olan bu hücrelerden hücre içi kayıt almanın daha kolay olmasından ileri gelmekteydi. Günümüzde doku dilimi hazırlama teknikleri geliştirildi ve bulunan yeni tekniklerle beyin çeşitli yerlerinden, özellikle motor korteks ve hipokampustan doku dilimleri (200-250 μ kalınlığında) alarak in vitro ortamda çalışmak daha mümkün oldu. Prince ve ark., bu tekniği kullanarak hipokampusta bulunan piramidal hücrelerin dendritlerinden kayıt almayı başardılar. (47) Buna ek olarak araştırmacılar, biri küçük fakat hızlı diğeri de büyük fakat yavaş potansiyeller elde ettiler. Balon balığı gibi bazı balık türlerinden elde edilen ve Na^+ kanalı inhibitörü olan tetradotoksin çabuk prepotansiyelleri bloklamaktadır. Fakat tetradotoksin büyük-yavaş potansiyeller üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir. Büyük ve yavaş potansiyeller Ca^{++} kanallarını bloklayan Mg^{++} iyonları tarafından duraklatılır.

2.2.7. Glia Hücrelerinin Yeri ve Önemi

Glia hücreleri beyin diğer bölgelerinde olduğu gibi korteksinde de nöronların yaklaşık 10 katı kadar sayıda bulunur. Merkez sinir sisteminde ve beyin korteksinde en çok üç çeşit glia hücresine rastlanır. Bunlar; astrositler, oligodendrositler ve mikroglialardır.

Kuffler ve arkadaşlarının hücre içi kayıt metoduyla yaptıkları çalışmalar glia hücrelerinin aksiyon potansiyellerini meydana getirmediğini göstermiştir. Glia membranlarından elektrik akımına karşı sadece pasif cevap alınmasından dolayı, gliaların sinyal üretme ve haberleşmede rol oynamadıkları düşünülmektedir.

Glia membranları hücre dışı K^+ konsantrasyonundaki değişmelere karşı aşırı hassasiyet gösterir. Nöronların aktivasyonu arttığında hücre dışına çıkan K^+ miktarı da artar ve dolayısıyla hücre dışı ortamın K^+ konsantrasyonu yükselir ve glia membranlarında depolarizasyon meydana gelir. Bu depolarizasyon sonucunda glia hücrelerinin ekstraselüler ortamda artan K^+ 'un konsantrasyonunu azaltıp, ortamdaki K^+ konsantrasyonunu normal seviyede tuttuğu sanılmaktadır (Glia hücrelerinin tampon etkisi). Ayrıca glia hücrelerinin ekstraselüler K^+ 'u normal seviyede tutmasının yanı sıra hücre dışı ortamdan nörotransmitterleri ve toksinleri de aldığı düşünülmektedir.

2.2.8. EEG (Elektroensefalogram)

Tavşan beyninden spontan dalga kayıtlardan yola çıkan Caton, beynin spontane ve sürekli bir aktivite gösterdiği 1875 yılında yayınladı. (18) İnsan EEG'si ile ilgili ilk önemli bilgileri H. Berger'in çalışmalarına borçluyuz. Berger 1929-1938 yılları arasında hassas galvanometreler kullanarak insanda saçlı deriden beynin spontane aktivitesini yazdırdı. (48) Bazı hastalıklarda EEG'nin değiştiğini ileri sürdü. 19. yüzyıldan itibaren sinirbilim alanındaki gelişmelerin hız kazanmasıyla birlikte epilepsiye neden olan kortikal hipereksitabilite ve nöronal hipersenkroni gibi kavramlar tartışılmaya başlanmıştır. 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren EEG'yi de içeren deneysel nörofizyolojik çalışmalarla bu durum doğrulanmıştır. Bugün için artık genetik ve kanal patolojileri düzeyinde hastalık fizyopatolojisi tartışılmakta ve ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen EEG klinik pratikte giderek daha yaygın ve etkin olarak kullanılmakta, epilepsi tanısı ve dolayısıyla tedavinin yönlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem olarak önemini korumaktadır. Özellikle epilepsiyi taklit edebilen diğer paroksizmal olayların ayırıcı tanısında en önemli incelemedir. (49) (50)

Beyin korteksi görevlerini ihtiva ettiği çok sayıda hücre sayesinde yerine getirmektedir. Nöron topluluklarının davranışlarını kaydedip gözlemek için ya mikro veya makro elektrotlar kullanılır. Zor ve zaman alıcı olan mikroelektrot metod ile tek hücre cevaplar

kayıt edilir. Geniş bir alandan veya çok sayıda hücre içeren grupların toplam aktivitesi ise makro elektrotlarla kaydedilir. Bir cerrahi operasyon esnasında beyin korteksi yüzeyinden makroelektrotlar kullanılarak alınan kayıtlara elektrokortikogram (ECoG) adı verilmektedir. Kafatasının üzerinden yani saçlı deriden kaydedilen beyin dalgalarına da elektroensefalogram (EEG) adı verilir. Büyük hücre gruplarının aktivitesini kaydederek insanda uyku-uyanıklık, rüya gibi fizyolojik durumlar veya epilepsi gibi fizyopatolojik olaylar üzerinde araştırmalar yapılabilir. Ayrıca, elde edilen kayıtlar nörolojik hastalıkların teşhisinde kullanılabilir.

Beyin korteksinden alınan makroelektrot kayıtları ile elektrokardiogram birbirine benzemektedir. Her iki durumda belli hücre topluluklarının elektriksel cevapları, aktivite kaynağından uzak bir yerden yazdırılmaktadır. Her iki durumda elde edilen kayıtlar hacim iletimi teorisiyle izah edilir. Bu teori, çeşitli şartlar altında sinir hücrelerinde meydana gelen ve hücre dışı alana yayılan iyon akımıyla uğraşır.

Saçlı deriden EEG olarak kaydedilen potansiyel değişimlerini, kaydedici elektrodun altında bulunan binlerce hücre meydana getirmektedir. Elde edilen potansiyelleri binlerce hücreye ait iyon akımının cebirsel toplamı olarak görebiliriz. Ekstraselüler alandaki dirence karşı gerçekleşen net iyon akımını voltaj cinsinden kaydedebiliriz.

EEG'yi kaydetmek için iki tip elektrot kullanılır. Bunlardan biri aktif elektrottur ve kayıt alınacak aktif alana yerleştirilir. Diğer elektrot aktif elektrottan uzak ve potansiyeli sıfır olarak kabul edilen bir alana konur (genelde kulak memesine). Bu elektroda referans veya indifferent elektrot denir. Klinikte EEG kaydı yapılırken beyin çeşitli yerlerine çok sayıda aktif elektrot yerleştirilir. Bütün kayıtlarda ya bir aktif elektrot ile bir referans elektrot arasındaki potansiyel farkı ölçülür (monopolar kayıt); veya iki aktif elektrodun arasındaki potansiyel farkı yazdırılır (bipolar kayıt). Kaydedici elektrotlar genellikle belli bir şemaya göre frontal, parietal, oksipital ve temporal lobların üzerinde kafatasına yerleştirilir. (51) Özel durumlarda nazofaringeal veya sfenoidal elektrotlar kullanılarak medyal temporal lobdaki aktivitenin kaydı kolaylaştırılır. Bu işlem, özellikle epileptik nöbetlerin limbik sistemle ilgili olduğu tahmin edilen durumlarda çok önemlidir, çünkü teşhis ihtimalini artırır.

Normal bir insanda saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz; yükseklikleri ise 20 -100 mikrovolt kadardır. Kafatası ve deri EEG dalgalarının yüksekliğini azaltıcı bir etki gösterir. EEG dalgalarının hem frekansı hem de yüksekliği

oldukça karmaşık bir yapı gösterir ve çeşitli şartlarda değişebilir. Örneğin, istirahat esnasında baskın EEG ritminin frekansı yaşa göre değişir. Ergindeki alfa modeli ancak buluş çağında kesin şeklini alır. Bununla birlikte dalgalar sıklıklarına (frekans) ve genliklerine (dalga yüksekliği) göre beş temel dalga gruba ayrılmaktadır. (52) (53) (54)(Tablo 1).

Tablo 1. Beyinden kaydedilen EEG’lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandı

Dalga Adı	Frekans (Hz)	Genlik (μ V)
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: Normal bir fertte, sessiz ve sakin bir odada gözler kapalı, zihnen ve bedenen tam istirahat ederken kayıt edilen dalgalara verilen addır. Parietal ve özellikle oksipital bölgede daha belirgindir, fakat uykuda kaybolur. Baskın hemisferde dalga genliği daha yüksektir. Alfa dalgaları görme korteksinin IV. ve V. tabakadaki piramidal nöronlar tarafından meydana getirilmektedir. Uyku sırasında gözlenen uyku içcikleri de yine alfa aralığına (7-14 Hz) denk düşen dalgalar olup, genlikleri alfa dalgalarına oranla daha yüksektir. Alfa bandının oluşumunda, beyin sapı, önbeyin ve talamusun çeşitli bölgeleri karmaşık bir işbirliği içindedir. (54)

Beta Ritmi: Frontal bölgede daha belirgin olan beta dalgaları 13-30 Hz dalga frekansına sahiplerdir. Beta dalgalar, uyarıların varlığında ve aşırı zihin aktivitesi olduğunda daha yoğundur (genlikleri küçülür ve frekansları artar).

Teta Dalgaları: Frekansı 4-7 Hz ve genliği 20-100 mikron arasında olan yavaş dalgalarıdır. Sağlıklı erişkin bireylerde uyanık durumda görülmez iken çocuklarda görülmesi normaldir. Fokal korteks altı lezyonların varlığında, metabolik ensefalopatide, orta düzlemin derinliklerinde lezyon olduğunda ve sıklıkla hidrosefalide görülürler. Ayrıca, uyuklama, sevinç ve keder gibi durumlarda genç erişkinlerde teta dalgaları yazdırılabilir.

Hipokampus ve singulat kortekste daha fazla gözlenen yavaş teta aktivitesinin (55) medial septum ve Broca diagonal bandında bulunan kolinerjik liflerle yönetildiği düşünülmektedir. (54)

Delta dalgaları: EEG'nin frekansı en az (0,5-4) en fazla olan dalgalarıdır. Yeni doğan çocuklarda (bir yaşına kadar) ve uykunun 3. ve 4. safhalarında dominant ritimdir. Korteks altı lezyonların varlığında, yaygın lezyonlar olduğunda, metabolik ensefalide ve hidrosefalide görülür. Erişkinde frontal bölgede, çocuklarda ise oksipital bölgede daha belirgindir.

Gama dalgaları: EEG kayıtlarında 30 Hz üzerinde yer alan dalgalar genellikle gama aktivitesi olarak adlandırılır. Özellikle insanda yapılan deneyler, 40 Hz'lik aktivitenin bilişsel işlevlerde ve duyuşsal bilginin entegrasyonunda önemli olduğunu ortaya koymuştur. Üst düzey zihinsel faaliyetlere eşlik eden gama salınımları hayvanlarda da gözlenmektedir. (56)

Deney hayvanlarında bu dalgaların dikkat, dikkate bağılı hareketsizlik, odaklı uyanıklık, duyuşsal algılama ve paradoksik uyku ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (57) Anestezi altındaki hayvanlarda bu dalgalar büyük oranda ortadan kaybolmaktadır. (58) Genel olarak gama ritminin bazal önbeşin kolinerjik yolakları ve beyin sapı – talamokortikal kolinerjik yolakları ile düzenlendiğı kabul edilmektedir. (54)

Yapılarına göre EEG dalgaları diken ve dalga diye iki ayrı yapı ayırt edilir. Dikenin süresi 1/12 saniye veya daha azdır. Dalgalar ise, süresi 1/8 saniyeden fazla olan yavaş dalga (teta ve delta gibi); ve süresi 1/12 saniye ile 1/5 saniye arasında olan keskin dalga diye ikiye ayrılırlar. Bir diken bir dalga izleyebileceğı gibi (diken-dalga ikilisi), yan yana birden fazla diken de bir dalga izleyebilir. Diğer taraftan, üç fazlı dalgalar ile akut beyin hasarında görülen periyodik lateral deşarjlar EEG'nin diğer tipik elemanlarındandır.

2.3. Deneşsel Epilepsi Modelleri

Günümüze kadar epileptik mekanizmaların aydınlatılmasında pek çok hayvan modelleri oluşturulmuştur. Pentilentetrazol, penisilin ve GABA reseptör agonistlerinin uygulanması ile elektriksel, davranışsal ve farmakolojik olarak absans nöbet karakteristiklerinin oluşturulduğu kemirgenler, kediler veya primatlar gibi çeşitli hayvan türleri absans epilepsinin akut deneşsel modeli olarak kullanılmıştır. (50) Hastalarda daha yaygın olarak görülen ve deney hayvanlarında meydana getirilmesi kolay olduğundan lokal epilepsi daha çok araştırılmıştır. Epileptik bir çalışmada seçilmesi gereken modelin çeşidini araştırmanın amacı belirler. Bu; ilaç geliştirme, epilepsi

mekanizmasını aydınlatma veya temel olaylar arasındaki ilişkileri ve olayların gelişimini belirleme şeklinde önemli amaçlardan biri olabilir.

2.3.1. Parsiyel (Lokal, Fokal) Epilepsi Modelleri

Bu gruptaki modeller insanda travma veya hematoma sonucu görülen epileptik deşarjların benzerleridir.

2.3.1.1. Akut Basit Parsiyel Epilepsi Modelleri

2.3.1.1.1. Fokal Penisilin Modeli

Walker ve Johnson tarafından ilk kez penisilin konvülsif özelliği gözlenmiştir. (59) Basit parsiyel nöbetlerle ilgili çalışmalarda topikal olarak en çok kullanılan konvülsan madde olan penisilin sistemik olarak verildiğinde sistemik lokal epilepsi ve petit mal epilepsi modelleri oluşmaktadır.

Topikal penisilin modeli, epilepsinin nasıl yayıldığını araştırma bakımından da uygun bir metottur. Yapılan penisilin çalışmalarında odağın birkaç milimetre karelik bir bölgeyle sınırlı kaldığı gösterilmiştir. (60) Bunu sebebi ise; odağın çevresindeki nöronların epileptiform aktivitenin yayılmasını bloke etmesidir. (47) Anestezili hayvan kortekse (61), doku kültürüne (62) ve hipokampus dilimlerine düşük dozda penisilin verildiğinde, GABA tarafından oluşturulan postsinaptik inhibisyonun seçici olarak engellendiği (63); yüksek dozda ise engelleme pek seçici olmadığı tespit edilmiştir. (64)

Lokal penisilin modelinin yanında, basit parsiyel nöbetin akut lokal modelini oluşturmak için bikukulin, (65) (66) pikrotoksin (67), strikinin (68), kolinerjik maddeler (69) ve antikolinerjikler (70) (71) kullanılmıştır.

2.3.1.1.2. Akut elektriksel uyarı

Korteksin doğrudan elektrik akımıyla uyarılmasıyla basit parsiyel nöbet modelleri oluşturulabilir. Korteks üzerine değdirilen bipolar çelik top elektrotlar vasıtasıyla tek uyarıcı belli bir şiddette, sürede ve frekansta olan alternatif kare dalga katarları verilir. Uyarı kesildikten sonra gelen ritmik keskin deşarjlar, basit parsiyel veya jeneralize tonik-klonik nöbetlerdekine oldukça benzerdir. (68)

2.3.1.1.3.GABA kesilmesi

Alkol gibi bazı beyin fonksiyonlarında depresyona neden olan kimyasal maddelerin uzun süre kullanılması veya uygulanmasından sonra aniden kesilme beyin aktivitesini arttırabilir ve epileptik nöbetlere neden olabilir. Brailowsky ve Menini, Babun türü maymunların motor korteksine 7 gün süreyle GABA enjekte etmişlerdir. GABA infüzyonu kesilince EEG’de diken ve diken-dalga aktivitesi ve arka ekstremitelerde kasılmaların olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer bir çalışmayı da Brailowsky ve Kunimotu sıçanlarda yapmışlardır. (72)

2.3.1.1.4. Neokorteks ve hipokampus dilimleri

Bazı kemirgenlerin ve maymunların beyin kortekslerinden alınan dilim örnekleri in vitro ortamda ölümleri engellenerek konvülsan maddelere maruz tutulur ve bunun sonucunda akut parsiyel nöbetlerin bir başka modeli oluşturulabilir.

2. 3.1.2. Kronik basit parsiyel epilepsi modelleri

Epilepsi modeli oluşturmak üzere topikal olarak beyne birçok metal ile muamele edilmektedir. Bunlardan alüminyum, demir, kobalt ve çinko modelleri en çok çalışılmış olanlardır. Bu metallerin kullanılmasının nedeni; verildikleri alanda kalmaları, çevreye çok az yayılması ve yıkılıp kaybolmamaları bakımından epileptojenik ajanlara üstünlük sağlamasıdır.

2.3.1.2.1.a. Alüminyum modeli

Maymunda duyu motor kortekse alüminyum hidroksit verilmesiyle kronik model elde edilir, en fazla ilgi çeken deneysel modellerden biri olmuştur. (73) Bunun en önemli nedeni ise; elektrofizyolojisi, biyokimyası, farmakolojik cevapları ve davranış bakımlarından insanlardaki lokal motor epilepsiye oldukça benzemesidir. Modelin bulucusu olan Kopeloff ilk zamanlarda alüminyum kremine pia yüzeyine uygulamıştır, fakat daha sonra bunu pia altına uygulamıştır. (74) Maymunda kronik nöbet alüminyum uygulamasından 5-8 hafta sonra görülür (bazen 8 ay sürebilir). Hayvanın yaşamı boyunca spontan olarak nöbetler nükse eder. Nöron kaybı, gliosis, dendritlerin

yapısındaki değişiklikler, GABA inhibitör nöronlarının azalması gibi değişiklikleri insandaki lokal motor epilepsi ile tamamen benzerlik gösterir.

2.3.1.2.1.b.Demir modeli

Kronik lokal epilepsinin diğer bir modeli olan demir modeli, demirin kedi ve sıçanlara pia altından uygulanması hem akut hem de kronik lokal modeli oluşturabilir. Demir uygulamasından 6-12 hafta sonra beynin histopatolojik çalışmasında, demir odağında patolojik değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiştir. Elde edilen bu bulgular insanlardaki posttravmatik epilepsi odağından elde edilen verilere oldukça benzerlik göstermektedir.

2.3.1.2.1.c. Kobalt modeli

Farelerde beyin korteksine uygulanan kobalt tozunun basit parsiyel nöbetlere yol açtığı ilk kez Kopeloff tarafından gösterildi. (74) Daha sonra ise birçok kemirgende ve maymunda bu model oluşturuldu. Sıçanlarda lateral ventriküllere uygulanan kobalt klorür yaklaşık 6 saatlik bir zaman diliminden sonra hayvanların %56'sında generalize konvülsiyonlara yol açtığı saptanmıştır. Oluşan bu nöbetler sodyum fenobarbital ve nitrazepam ile tamamen önlenmektedir. Bu model, uzun süreli bir model olmadığından dolayı insanlardaki uzun süreli lokal epilepsiyi araştırmak için uygun değildir, çünkü kortekse uygulandıktan 5-7 gün sonra nöbetler başlar ve iki hafta kadar devam eder.

2.3.1.2.1.d. Çinko modeli

Çinko, bakır, demir ve manganez iyonların intraventriküler olarak uygulanması konvülsiyonlara neden oldukları ve bu iyonların membrandaki $Na^+-K^+-ATPaz$ 'ı duraklatarak etki ettikleri ileri sürülmüştür. Tavşanlarda hipokampus çinko sülfat verilerek deneysel yeni bir kronik modeli oluşturuldu. Çinko modelinde epileptik nöbetler uzun süre devam etmekte ve klinik veya elektrofizyolojik açıdan basit parsiyel nöbetlerin yanında hem kompleks parsiyel nöbetlere hem de sekonder generalize nöbetlere benzerlik göstermektedir. Oluşan nöbetler sadece fenobarbital ile önlenmiştir. Çinko modeli epilepside hem hipokampus hemde serebellumda önemli ölçüde nöron kayıplarına neden olduğu tespit edilmiştir.

2.3.1.2.2. Temperatür modeli

Deney hayvanlarında korteksin belli bir bölgesi soğutularak lokal epilepsi modeli oluşturulabilir. Oluşturan epileptik nöbetler antikonvülsif maddeler ile aktivitenin başlamasını geciktirir veya tamamen önler.

2.3.1.2.3. Sistemik lokal model

Bu model hem lokal hem de generalize epilepsinin özelliklerine sahiptir. Bu modelde ilk olarak sıçan beyninin küçük bir alanına radyasyona maruz bırakılır. 3-6 ay içerisinde bu alanda bulunan kan-beyin bariyeri ortadan kalkar. Bu dönemden sonra kan beyin bariyerini geçemeyen bikukulinin sistemik olarak uygulanır. Beyne sadece bu kan-beyin bariyerinin yıkıldığı bölgeye ulaşan bikukulin haftalarca devam eden lokal epilepsiye neden olur. Oluşan bu nöbetler fenitoin, fenobarbital, klordiazepoksit ve valproik asit ile baskılanabilir.

2.3.1.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri

Kompleks parsiyel nöbetler genellikle amigdaller, hipokampus, temporal neokorteks gibi yapıları kapsayan limbik lobdan kaynaklanır.

2.3.1.3.1. Kainat modeli

Kainat ve benzeri doğal amino asitler beyne verildiklerinde konvülsiyonlara neden olurlar. Kainik asit sistemik uygulanması sonucunda rahatlıkla kan-beyin bariyerini geçerek konvülsiyonlara ve beyinde nöronların ölümüne yol açmaktadır. Konvülsiyon uzun süre devam edebilir ve bu süre boyunca epileptik nöbetlere ve hipokampusta hücre ölümlerine sebep olmaktadır.

İnsanlarda temporal lob epilepsisinde seçici hücre ölümleri hipokampusun CA1 bölgesinde meydana gelirken, sıçanlarda nöron kaybı CA3-CA4 bölgelerinde meydana gelir. Anestezi uygulaması yapılmayan sıçanlarda amigdallere verilen kainat lokal statüs epileptikus modeli oluşturulduğu bildirilmiştir. Banzodiazepinler, barbituratlar ve aminooksistik asit gibi eksitör amino asit antagonistleri sıçan ve farelerde kainik asitle oluşturulan epileptiform aktiviteyi önlemektedir.

2.3.1.3.2. Tetanos toksini modeli

Tetanos toksini modeli ilk defa köpeklerde denenmiştir. Tetanos toksini beyin korteksine verilerek kronik epilepsi meydana getirildi. (74) *Clostridium tetani* tarafından üretilen tetanos toksini, tetanos olarak adlandırılan, kaslarda tonik kasılmalar, sertleşme ve çene kilitlenmesi ile seyreden öldürücü bir hastalığa sebebiyet vermektedir. Hastalığın etki mekanizması; vücuda alınan toksin periferden omuriliğe taşınır ve o bölgedeki inhibitör nörotransmitterin salgılanmasını baskılar. Hipokampus toksin uygulanmasıyla 24 saatlik bir süre içerisinde nöbetler başlar ve haftalarca devam eder.

2.3.1.3.3. Prepiriform korteks modeli

Prepiriform korteksin çevresi epileptiform aktivitenin en kolay oluşturulduğu ve fırtınalar alanı denen bölgeye tek taraflı olarak bikukullin, karbakol, kainik asit, glutamat, aspartat veya N-metil-D-aspartat verilmesi çift taraflı klonik motor nöbetler oluşturulur.

2.3.1.3.4. Tutuşma (kindling) modeli

Limbik sistemin bazı bölgelerinde tekrarlayan yüksek frekanslı uyaranlarla uyarılmasının zamanla şiddetlenen epileptiform yol açtığı keşfedilmiştir. İlk defa Goddard tarafından tanımlanan tutuşma modeli, beynin belli bölgelerinde tekrarlayan subkonvülf elektriksel stimülasyonlardan kaynaklanmaktadır. (75) Başlangıçta lokal deşarj sonrası hafif davranışsal belirtileri ile ilişkilendirilmiştir, ancak devam eden stimülasyon elektriksel aktiviteyi muhtemelen yayar ve generalize konvülsiyon meydana gelir. Tutuşma nöbeti patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen deneysel antikonvülsan ajanların etkinliğini araştırmak için yararlı bir yol olarak hizmet vermektedir.

2.3.2. Petit Mal Epilepsi Modelleri

Petit mal (generalize absans, kesintiler, küçük nöbetler) epilepsi çeşidinde devam eden aktivitenin kısa süreyle kesilmesi, şuurluluk halinin kısa süreli olarak kaybı ve EEG’de 3-4 diken dalga modeli görülür.

2.3.2.1. Talamusun uyarılması

Anestezisiz hayvanlarda talamusun intralaminar ve orta hat nukleuslarının uyarılmasının kesintiye ve EEG’de diken-dalga modeline neden olduğu bilinmektedir. EEG’deki dikenler ile senkron hücreler deşarjları ve hücre içinden yazdırılan depolarize kaymalar aynı ana rastlamaktadır. Dalga ise nöronal inhibisyon olayıyla ilgilidir.

2.3.2.2. Çift taraflı odak modeli

Beyin korteksinin her iki tarafına yaygın olarak konvülsan maddeler verilerek oluşturulmuş modeldir. Penisilin gibi bir kimyasal bir konvülsandan 15 ms sonra senkronize 2,5-3 Hz frekanslı diken dalgalar belirlenmiştir. Anestezisiz maymunlarda yapılan uygulamada gözlenen davranışlar petit mal epilepsisine benzer bir tablo tespit edilmiştir.

2.3.2.3. Sistemik penisilin modeli

Yüksek doz sistemik penisilinle oluşturulan çok odaklı model en yaygın modellerden biri olarak bilinmektedir. Kedilerde uygulanan bu modelde elde edilen EEG modeli klinik modele oldukça benzerlik göstermektedir. Klinik epilepsiden farkı yıllar boyunca devam etmemesidir. Kedilere sistemik olarak verilen yüksek dozdaki penisilin 30-60 dakika sonra generalize, bilateral senkron diken-dalga modelinin belirlenmesine yol açar ve epileptik form aktivite 3-5 saat devam eder. Bu model hem anestezili kedide akut olarak hem de elektrot yerleştirilmiş anestezisiz kedide kronik olarak meydana getirilmiştir. Tam olarak etki mekanizması bilinmese de muhtemelen penisilin GABA’nın etkinliğini bloklayarak epileptiform aktivitesine yol açmaktadır.

2.3.2.4. Gama-hidroksibütirat (GHB) modeli

GHB, insan dâhil birçok türde epileptiform aktiviteye neden olur. Sıçanlara GHB verildiğinde EEG’de hızlı dikenler, saniyede 4-6 diken-dalga kompleksi ve absans epilepsidekini andıran bir davranış biçimi tespit edilmiştir. GHB’nin oluşturduğu nöbetler petit mal epilepsisine benzerlik göstermektedir.

2.3.2.5. Opioid peptit modeli

Biyoaktif peptitlerden bazıları epilepsiye neden olduğu bilinmektedir, bunlardan endojen ve sentetik opioid peptitler en çok çalışılanlardandır. Düşük dozlarda antikonvülsan olan morfin sülfatın, yüksek dozda kemirgenlerde klonik konvülsiyonlara yol açmaktadır. İntraventriküler yoldan uygulanan opioid peptitler kolayca merkezi

sinir sistemine ulaşırken, sistemik yoldan uygulananlar ise kolaylıkla merkezi sinir sistemine ulaşamazlar. Bazı araştırmacılara göre EEG ve davranış biçimi yönüyle petit mal epilepsiye diğer bir kısım araştırmacılara göre ise kompleks parsiyel epilepsiye benzetilmektedir.

2.3.2.6. THIP modeli

GABA_A reseptörünün parsiyel agonisti olan THIP, benzodiazepinlerin GABA-benzodiazepin reseptör kompleksine bağlanmasını duraklatır. Muhtemelen bunu endojen GABA'nın etkilerini bloklayarak gerçekleştirir.

2.3.2.7. Petit mal için genetik model

Wistar ve Sprague-Dawley sıçanları %30 kadarı spontan epilepsi nöbetleri gösterirler.

2.3.3. Grand mal (generalize tonik-klonik) epilepsi modelleri

Büyük nöbetler olarak da adlandırılan bu epilepside EEG'de frekansı 10 Hz kadar olan, aynı ana rastlayan, bilateral-ritmik deşarjlar görülür. Generalize epilepsiler primer ve sekonder olarak iki alt gruba ayrılır. Primer tipte EEG'de temel aktivite normal, 3 Hz'lik diken dalgalar görülür, nörolojik bulgular ve biyokimyasal sonuçlar normaldir. Sekonder generalize epilepsi hastalarında ise; zihin faaliyetlerinde gerilik, beyin hasarını ve kusurunu gösteren nörolojik ve biyokimyasal bulgular, bunun yanında EEG'de genelde yavaş ve düzensiz aktivite tespit edilmiştir.

2.3.3.1. Genetik modeli

Bazı hayvan türleri genetik yapılarından dolayı konvülsan bir madde gereksiz epileptik nöbetler kendiliğinden oluşabilmektedir. Bu tip hayvanların beyinlerinde genelde patolojik değişikliklere rastlanmaz. Bu gün birçok çeşitli genetik model bilinmektedir, fakat bu modellerden hiçbiri Grand mal epilepsiye tıpatıp benzemez. Bu modellerden;

- Işığa Duyarlı Babun Modeli
- Sese Duyarlı Fare Modeli
- Paytak Fare Modeli
- El Fareleri Modeli

- Genetikman Epilepsiye Meyilli Sıçan Modeli
- Moğol Gerbili Modeli
- Titrek Drozofilla Modeli

2.3.3.2. Maksimal elektroşok modeli

Epileptik çalışmalarda en çok kullanılan ve bunu yanında aynı zamanda kullanışlı olan maksimal elektroşok (MES) özellikle antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde sıklıkla başvurulan bir modeldir. Elektrik uyarılarının epileptik nöbetlere yol açtığı 1870'den beri bilinmektedir. Bu modelde, sabit akım veya sabit voltaj şeklindeki elektrik akımı kulaklardan veya korneadan verilir. MES nöbetlerinin en etkili inhibitörü fenitoindir.

2.3.3.3. Sistemik konvülsanlarla oluşturulan modeller

Sistemik olarak verildiğinde generalize nöbetlerle yol açan birçok kimyasal madde vardır.

2.3.3.3.1. Pentilentetrazol (PTZ) modeli

Pentilentetrazol (metrazol), antiepileptik ilaç geliştirmek için yapılan araştırmalarda en çok kullanılan kimyasal madde olarak bilinmektedir. Tetrazolün türevidir olan PTZ fare, sıçan, tavşan, kedi ve primatlarda konvülsan etki gösterir. PTZ önce miyoklonik kasılmalara yol açar, sonra generalize, tonik-klonik nöbetleri başlatır. EEG'de diken-dalgı kompleksi veya dikenler belirgindir. Sistemik yoldan verilen PTZ'nin önce mezensefalondaki retiküler formasyonun nöronlarını, daha sonra beyin korteksindeki nöronları etkilediği tespit edilmiştir. Farelerde ve kobaylarda PTZ ile oluşturulan nöbetlerde mamillar cisimciklerin, anterior talamusun ve mamillo talamik yolların önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. GABA'nın parçalanmasını önleyen gama vinil-GABA sıçanda retiküler formasyona ve hipokampusu verilirse, PTZ ile oluşturulan epileptik nöbetleri durdurur.

2.3.3.3.2. Tonik-klonik epilepsinin sistemik penisilin modeli

Kortekse verilen kristalize penisilin akut lokal epilepsiye neden olduğunu daha önce belirtmiştik. Yüksek doz penisilin bazı insanlarda miyoklonus, generalize tonik-klonik nöbetler ve ensefelopati oluşturabildiğini göstermiştir. Böbrek yetmezliği olan insanlara verilen günlük 20 milyon ünitiden fazla penisilin kandan uzaklaştırılmaması nedeniyle kandaki düzeyi artar ve kan-beyin bariyerini aşarak daha fazla penisilin

beyne ulaşmasına ve sonucunda ensefalopatiye neden olduğu gözlemlenmiştir. Parietral verilen penisilinin kedi ve sıçanlarda generalize epilepsiyi meydana getirdiği bilinmektedir.

2.3.3.3.3. Bemegrid (megimide) modeli

Bemegrid bir glutarimid türevidir. Etkisi PTZ'nin etkisine benzer. Klinikte analeptik olarak kullanılır. Hem lokal epilepsi hem de tonik-klonik nöbetleri oluşturmak için kullanılır.

2.3.3.3.4. Konvülsif anestezipler

İnhalasyon yoluyla verilen birçok anestetiklerin insanda konvülsiyonlara yol açtıkları bilinmektedir. Flurotil, insanlarda konvülsiyonlara neden olan anestetiklerden biridir.

2.3.4. Status epileptikus modelleri

Status epileptikusta, epilepsi nöbetleri art arda gelirler ve bu nöbetler sık sık tekrarlamaktadır. Hasta nöbetler arasında şuurunu kaybeder. Status epileptikusun konvülsif ve konvülsif olmayan iki çeşidi vardır. Epileptik nöbetler sebep olan NMDA, kainik asit, flurotil, bikukulin ve PTZ gibi kimyasal maddeler yüksek dozda verildiklerinde kemirgenlerde status epileptikusa sebep olurlar. Kainik asit anestezişiz sıçanlarda amigdalyaya verilince lokal status epileptikus oluşturmuştur. Antikonvülsan verilmediği takdirde status epileptikus genellikle ölümle sonuçlanır.

2.3.4.1. Lityum-pilokarpin modeli

Status epileptikusun en çok bilinen modelidir. Çalışmalarda ilk olarak lityum klorid ve daha sonra pilokarpin cilt altından verilir. Bundan yaklaşık yarım saat sonra generalize klonik veya tonik –klonik epileptik nöbetler başlar ve saatlerce sürer.

2.3.4.2. Kobalt-homosistein modeli

Lokal kobalt ve homosistein hayvanlarda status epileptikusu oluşturmaktadır. Homosisteinin tek başına tonik-klonik nöbetlere sebep olduğunu daha önce belirtmiştik. Bu modelde sıçanın kafatasında bir delik açılır, 25 mg toz kobalt bu delik aracılığıyla duranın üzerine konur ve hayvanın iyileşmesi beklenir. Bu süre içerisinde EEG'de çoklu dikenler veya motor nöbetler görülür. Bu süre sonunda 5,5 mmol/kg i.p. homosistein tiolakton verilir. Bundan yaklaşık yarım saat sonra ilk nöbet ve bundan 8 dakika sonra ise ikinci nöbet görülür ve her 5-10 dakikada bir tonik nöbetler tekrarlanır.

Saatlerce kayıt edilen EEG'nin yapısı status epileptikustakine benzerlik gösterir. Homosisteinden hemen sonra verilen fenitoin, fenobarbital veya benzodiazepinler nöbetleri önleyebilir.

2.3.4.3. Elektriksel modeller

Sıçanlarda elektrik uyaralarıyla status epileptikus oluşturulabileceği belirtilmiştir. Bu modeli meydana getirmek için sıçanda hipokampusun fimbria bölgesine katar frekansı 20 Hz, katar süresi 10 sn, katarlar arası aralık 30 sn olan 0,3 ms süreli monofazik karadalg uyarılardan ibaret katarlar verilir. Hipokampusun CA3 bölgesinden en büyük sinaptik cevabı alınca kadar akım şiddeti artırılır. Deneye alınan hayvanların %85'i 7 saat zarfında status epileptikus tipi nöbetler geçirir. Elektriksel nöbetler kimyasal nöbetlere göre daha zaman alıcıdır, fakat yabancı kimyasal maddelerin deney ortamına verilmemesi bu modellerin üstün yanıdır.

Günümüze kadar epileptik mekanizmaların aydınlatılmasında pek çok hayvan modelleri oluşturulmuştur. Pentilentetrazol, penisilin ve GABA reseptör agonistlerinin uygulanması ile elektriksel, davranışsal ve farmakolojik olarak absans nöbet karakteristiklerinin oluşturulduğu kemirgenler, kediler veya primatlar gibi çeşitli hayvan türleri absans epilepsinin akut deneysel modeli olarak kullanılmıştır. Hastalarda daha yaygın olarak görülen ve deney hayvanlarında meydana getirilmesi kolay olduğundan lokal epilepsi daha çok araştırılmıştır.

2.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri

2.4.1. (R)-(-) ve (S)-(+) Karvon

Yaygın olarak İran kimyonu olarak bilinen *Caraway* (Apiaceae familyası) iki yıllık bir bitkidir. *Caraway* birçok bölgede farklı adlarla adlandırılmıştır. Örneğin Yunancada karon olarak bilinen bitki daha sonra Latince *cumin* uyarlanmıştır son şekliyle *Caraway* olarak değiştirilmiştir. Kimyon özellikle ekmeklerde baharat olarak kullanılır. Bunun en seçkin örneği Çavdar ekmeğidir. (76) Bunun yanısıra mutfak ve tıbbi amaçlı (öksürük, bronşit, baş ağrısı tedavilerinde) olarak kullanılmaktadır. Kimyon Akdeniz bölgesi dışında tüm Avrupada yaygın bir bitkidir. Dünyada kimyon üretiminin yaklaşık %28'i Finlandiyadan sağlanmaktadır. Geleneksel tıpta iyi bir nefes açıcı olarak uzun süre bir kullanımı vardır.

Geleneksel olarak ortadoğu mutfağında kimyonla oluşturulmuş pudingler Ramazan ayında yapılır. Şu anda en fazla kimyon kullanan ülke mutfakları arasında Hindistan, Fas ve Mesika geliyor. Ancak, milattan önceki dönemde kimyonu en fazla Yunanlılar ve Romalılar kullanmıştır. Romalıların her yiyecekle kimyonu özgürce kullandıklarını söyleyebiliriz..

Eski Yunanlıların yemek masalarının üzerinde duran özel bir kimyon kutuları vardır. Antik Roma döneminde kimyonun, “hırsın ve paranın” sembolü haline geldiğini de söylemeliyiz. Her şeye hükmeden ve sahip olan Marcus Aurelius’un takma ismi kimyondur. Kimyonun diğer bir görevi ise vergi ödemek için para yerine geçmesiydi. Ayrıca, meşhur hatip Pliny, öğrencilerine konuşma yaparlarken tenlerine soluk, yüzlerine dikkatli ifade verdiği için kimyon yemelerini tavsiye etmiştir. (95)

Aşağı yukarı aynı yıllarda kimyon, Doğu Akdeniz ülkelerinde ve özellikle de Nil Nehri’nin yukarı kısımlarında yetiştiriliyordu. Bu sırada sindirimi kolaylaştırmasının yanı sıra, ekmeğe ve et yemeklerine lezzet vermesi için de kullanılırdı. Karvon ekmeğe, şeker sanayisi, et ürünleri, soslar ve alkol içeriği olan kozmetik sanayisi ve diş macunu içeriği için eczacılık sektöründe kullanılır. Aşağıda bu bitkinin temel fitokimyasal, farmakolojik ve toksikolojik özellikleri üzerine uygun literatür kısaca gözden geçirilmiştir.

Kimyasal içeriğine bakıldığında ise; kimyon farmakolojik aktif katı-faz ekstraksiyonu (SPE) ve yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) ayırma metoduyla izole edilmiştir. Aynı zamanda esansiyel yağların GC-MS analizi yapılmıştır. Kimyonda uçucu yağ oranı % 2.46 olarak belirlenmiştir. Uçucu yağın ana bileşenleri sırası ile β -pinen (% 15.77), α -terpinen (% 15.52), 1-fenil-1-butanol (% 15.13), kuminik aldehit (% 12.74) ve terpineol (% 8.42)’dir. (Baser et al (1992) ve Borges ve Pino (1993)). Bazı kodekslere göre minimum uçucu yağ oranı % 4 olmalıdır. Uçucu yağın en önemli maddesi karvondur (carvone) ve oranı % 50-80 kadardır. Karvon, kimyonun karakteristik kokusunu verir. Ayrıca büyük oranda limonen (% 20-30), karvakrol (carvacrol), dihidrokarvon (dihydrocarvon) bulunur. Meyve % 12 yağ, % 20 azotlu bileşikler, % 3 şeker ve % 4.5 nişastalı maddeler içerir (Ceylan, 1995; Baytop, 1999). Uçucu olmayan yağlar temel olarak C20:2 araşidonik ve eikosadienoik asidin de dahil olduğu bileşiklerdir. (77) (78)



Şekil 1. *Caraway* bitkisi ve tohumları

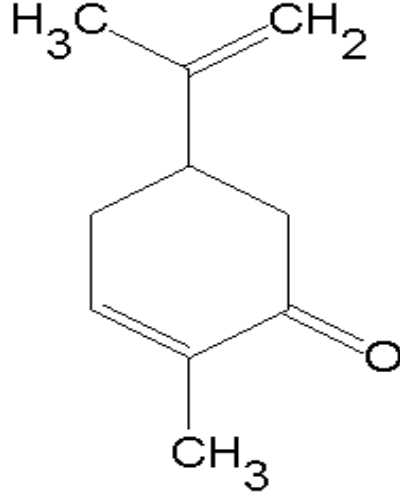


Şekil 2. *Caraway* bitkisi tohumları



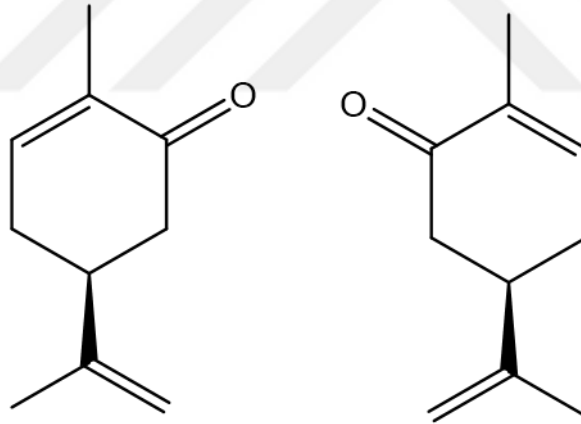
Şekil 3. *Caraway* bitkisi ve tohumları şekillendirilmiş formu (96)

Caraway bitkisinin bileşiklerin birçoğu tanımlanmıştır. (79) Bu bileşiklerden bazıları karvon gibi kimyasal formülü şekillendirilmiştir.



Şekil 4. Karvon'un kimyasal formülü

Karvon'un iki aynalı görüntü yapısal biçimi veya enantiyomerleri vardır.



S-(+)-carvona

R-(+)-carvona

Şekil 5. S karvon ve R karvon kimyasal formülü

R-carvone, nane olarak kokluken ayna görüntüsü S-carvone, karamürge veya dereotu gibi kokuyor. İki enantiyomerin farklı kokulu olduğu algılanması, burnundaki koku reseptörlerinin kiral gruplar içermesi ve bir algılamadan diğerine kıyasla daha güçlü tepki vermelerine neden olması bir kanıttır. R-carvone, terpenoidler denilen bir kimyasal ailesinin bir üyesidir. R-karvone pek çok uçucu yağda doğal olarak bulunur, ancak en çok nane yağı (*Mentha Spicata*'da) bulunur. S-carvone ise en çok kimyonda (*Caraway*) bulunur. (80)

Caraway (CC) ile ilgili literatür taramasında kimyon uçucu yağının (carvone); gaz kromatografi ve mass spektrometrik analizi , yine kimyon uçucu yağının(carvone) suda çözünen komponentlerinin araştırılması , antibakteriyel aktivitesi , sağlıklı sıçanlarda ve allokstanla diyabet oluşturulmuş sıçanlar üzerindeki hipolipidemik etkisi , galaktogog (süt getirici) etkisi araştırılmış, ayrıca deneysel kolon kanserinde bakteri enzim aktivitesi üzerine etkisi , kimyonun anti karsinojenik etkisi , sıçanlar üzerinde estrojenik etkisi konularında çalışıldığı tespit edilmiştir. (81)

2.4.1.1. Karvonun anti-inflamatuar etkisi

Vücut sisteminde inflamasyonun akut veya kronik durumun ilerlemesi ve sürekliliğinde eikosanoidler, oksidanlar, sitokinler 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) enzimleridir. COX araknoid asitten prostagladin ve troboksan üretirken, LO lökotrenleri katalizlemektedir. Prostagladinler ve lökotrienlerin her ikisi alerji ve inflamasyonun esas meditörleri olarak işlev gösterirler.

Geleneksel halk hekimliğinde kimyonun kas ve eklem ağrılarını giderici (antienflamatuvar) olarak kullanıldığı daha önceden bildirilmiştir (Pamuk, 1998; Baytop, 1999).Ayrıca Maria Graça Miguel (2010) yaptığı literatüre göre, uçucu yağların (karvon) kimyasal bileşimine bağlı olarak arachidonik metabolizmayı veya sitokinleri etkileyen anti-inflamatuar olarak hareket edebilirler. Üretim ya da pro-enflamatuar gen ekspresyonunun modülasyonu üzerinde durur. M. L. da Rocha ve ark tarafından yapılan deneyde; b-epoksi-karvon (EC) intraperitoneal olarak uygulanır.Asetik asit ile indüklenen nosiseptif yanıt üzerine fareler Karın kıvrırma testi, sıcak plaka testi ve formalinde ölçü ile anti-inflamatuar etki tespit edilmiştir. Asetik asit ile indüklenen peritoneal kılcal geçirgenlik testi yapılmıştır. EC'nin 100,200,300 mg/kg dozda uygulanmasının ardından farelerde asetik asit kaynaklı ağrının akut enflamasyon fazında antinosiseptif ve antienflamatuar etkilerini göstermiştir. (82) (83)

2.4.1.2. Karvonun analjezik etkisi

Hydroxydihydro carvone merkezi sinir sistemi üzerinde yatıştırıcı bir etkisi olduğu gösterilmiştir.(Francianne P. Nogocekea, Inara M.R. Barcaroa, Damião P. de Sousab,

Roberto Andreatina,). Buda karvonun analjezik etkisinin olduğunu kanıtlama yönündedir. Bir diğer kaynak olarak Dr. Damião P. de Sousa (2008) yaptığı çalışmada (R)-(-)- karvonun ve HCN'nin 1,2-ilavesinin ardından indirgeme reaksiyonu oluşturmak ve amino alkollerini vermek üzere lityum alüminyum hidrit ile reaksiyona sokulmuştur. (84) Daha sonra oluşturulan bu bileşik, hayvan modellerinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Farelerde psikoaktif olarak bilinen düşük toksisite ve yatıştırıcı etki göstermiştir. Buda Farelerin motor aktivitesi olağan bir şekilde düşüşüne sebep olmuştur. Sonuç olarak oluşan bileşik analjezik benzeri psikofarmakolojik aktivite göstermiştir. Buda (R)-(-)- karvonun önemli analjezik etkinlik oluşturduğunu göstermiştir.

2.4.1.3. Karvonun antioksidan etkisi

Hindistan mutfagında yaygın bir şekilde kullanılan nane (*Mentha spicata*) yapragında toplam fenol ve flavonoid miktarını ve antioksidan aktivitesini incelemişlerdir. Nane ekstralarının (Carvone) iyi derecede toplam fenol ve flavonoid içerdiğini tespit etmişlerdir. (85) Antioksidan aktivitesi için β -karoten agartma ve 1,1-difenil-2-picrylhydrazyl (DPPH) deneyleri yapılmış ve deney sonucunda karvonun mükemmel bir antioksidan aktivitesi sergilediğini kaydetmiştir. (83)

2.4.1.4. Karvonun ülser olmayan dispepsiye etkisi

Enterik kaplı nane yağı ve kimyon yağı içeren preparatlarda, non-ülser dispepsi semptomlarını azaltmak için çeşitli klinik çalışmalarda bir arada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan spesifik hazırlanan nane ve kimyon yağı artı diğer bitkisel özler içeren preparatlar çeşitli çalışmalarda fonksiyonel dispepsi tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Bunun yararı, alt özofagus sfinkteri üzerindeki abdominal basınç arasındaki dengeyi sağlamak, mide ve yemek borusundaki şişkinlik hissini azaltarak etki göstermesi müstahzarın rahatlatıcı bir etkisinin sonucuna ulaşılmıştır. Bu etki teorik olarak gastroözofageal reflü yatkın hastalarda, reflü semptomlarına neden olabilir. Uçucu yağ asit olarak bu bitkilerde bol miktarda bulunan karvon deneyler ve uygulamalar sonucunda etkisi olduğunu göstermiştir. (86) (87)

2.4.1.5. Karvonun 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. Çeşitli kanser hücre tiplerinde,

karvonun DNA sentezinin inhibisyonu veya hücre döngüsünü engellemesi gibi birçok yolla güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Elanur Aydın ve ark. 2013'te yaptıkları çalışmada (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun un pek çok kanser türünde hücre çoğalmasını durdurucu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Sınırlı birkaç çalışmada da anti epileptik etkileri olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık bilinen yan etkileri oldukça az olan maddedir. (88) (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun un 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 (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun un, androjen reseptörü ve transkripsiyon faktörü E2F-1'i hedefleyerek hormon-refraktör (cevap vermeyen) prostat kanserini inhibe ettiği rapor edilmiştir. Abdal-Fattah ve ark. Cyanocarvonun opionid reseptörlerinde antinociceptif etkilerini göstermiştir. Ayrıca CVN 100, 200 ve 400 mg/L dozları sıçan nöron ve N2a hücreleri NB hücreleri üzerinde etki ederek sıçanlarda beyin tümörüne durdurucu etki göstermiştir.

2.4.1.6. Karvonun solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Kimyonun yapısında bulunan antiseptik özelliğinden dolayı sinüzit, astım, zatürre, soğuk algınlığı ve bronşit gibi solunum sistemi rahatsızlıklarının tümüne yardımcı olmaktadır.

Uçucu yağ asitlerinin solunum ve kardiyovasküler sistem üzerinde etkisini saptamak için birçok deney yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri carvone ve limonen ile kobay farelerin trakea, aort ve düz kas üzerine etkinliğine bakılmıştır. R-Carvone ((+)) oksijenli monoterenler ve hidrokarbon monoterenler-limonen arasındaki farka bakıldığında karvonun daha etkili olduğu saptanmıştır. de Sousa DP ve ark. 2015 'te karvonun etkinliğini gösteren bu çalışmanın sonuçlarında, solunum ve kalp-damar sistemi hastalıklarının tedavisi için karvonun önemli bir tedavi potansiyeli gösterdiği saptanmıştır. (89)

2.4.1.7. Karvonun antispazmodik etkisi

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bağırsaklarda karvonun antispazmodik etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Karvonun antispazmotik etkisini daha iyi anlayabilmek için bir kobay bağırsakları üzerinde karvonun farmakolojik etkileri araştırılmıştır. (90) İnce bağırsağın (İleum) terminal bölümlerine izotonik kasılma kayıtları monte edilmiştir. Carvone etkisi klasik kalsiyum kanal blokeri (CCB) verapamil ile karşılaştırılmıştır.

İzole ileum düz kası karvon doğrudan kasılma ya da gevşeme yanıt vermemiştir ve karbakol yüksek konsantrasyonunda ortaya çıkan kasılma etkisi azalmıştır. Karvon tarafından bu oran tekrar yükseltilmiştir. Hiçbir katkı maddesi olmadan hareket-inkübasyon kasılma kaynaklı karbakol-karvon ve verapamil ile tespit edildi. Böylece, karvonun güçlü bir CCB etkisi gösterdiği saptanmıştır.(Fábía Valéria M. Souza Marcelly Barbosa da Rocha, Damião P. de Souza, Rosilene Moretti Marçal, 2012) Sonuç olarak karvonun hem iyi bir antispazmotik hemde güçlü bir kalsiyum kanal blokeri olduğu saptanmıştır. (91)

2.4.1.8. Karvonun antimikrobiyal etkisi

Karvon bileşenleri ve aktif içeriğinin farmakolojik etkileri ile ilgili son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ve araştırmada bu bitkinin birçok farmakolojik etkisinin yanı sıra antimikrobiyal etkiye de sahip olduğu rapor edilmiştir. Haşimi ve ark., 2013, antimikrobiyal aktiviteyi disk difüzyon yöntemiyle değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, 10 µg konsantrasyonda uçucu yağ, test disklerine uygulanmıştır ve Caraway uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi standart testlerle kıyaslanmıştır. Bu karşılaştırmada uçucu yağların antimikrobiyal etkisinin standart testlere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada Caraway uçucu yağları gram-pozitif bakteri ve mayalara karşı yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Haşimi ve ark. 2013, yaptıkları çalışmada, Caraway tohumlarının sulu ekstraktların önemli antikandidal aktiviteye sahip olduğunu murine modelinde göstermişlerdir. Murine modelinde, ekstraktların *Candida albican*'nın inokülasyonundan sonra intraperitoneal enjeksiyonu güçlü bir antifungal aktivite gösterir Caraway uçucu yağının 10 µL uygulamada 22±0.9 mm'lik inhibisyon zon çapı ile *C. albicans*'a karşı yüksek antimikrobiyal aktivite (inhibisyon zonu >20 mm) gösterdiği ve bu değer pozitif kontrol olarak kullanılan, antifungal ajan olan nystatinin gösterdiği aktiviteye (25.5±0.6 mm) çok yakın bir değer olduğu görülmektedir. (92)

2.4.1.9. Karvonun nörofarmakolojik özellikleri

Son zamanlarda cyanocarvonun bazı nörofarmakolojik etkileri gösterilmiştir. Bunlar; antikonvulsant etki, kas gevşetici ve hipnotik etkilerinin yanı sıra motor koordinasyon ve lokomotor aktivite üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Javad Akhondian ve ark. (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun un pediatrik nöbetleri azalttığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda

Hossein Hosseinzadeh ve ark. (R)-(-) ve (S)-(+ karvonun un ratlarda nöbet sürelerinin kısalttığını göstermiştir. Bir diğer araştırmada ise; Gonçalves ve ark yaptığı çalışmada Asetik asit kaynaklı kıvrılma testinde, (-) karvonla tedavi edilen farelere 100 ve 200 mg / kg uygulandığında, test değerlerinde belirgin bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Formalin testinin birinci ve ikinci fazlarında farelere uygulanmıştır. Nalokson (5 mg / kg, s.c.), bir Opioid antagonisti, (R) - karvonun (100 mg / kg) antinosiseptif etkisi üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. (R)- karvon ile tedavi edilen farelerin herhangi bir performans değişikliği göstermediğinden bu tür sonuçlar olası değildir. Antinosiseptif etkiler nöronal uyarılabilirlik ile ilişkili olabileceğinden inhibisyonu tek sukroz boşluğu tekniğini ve (R)-karvonun (10 mM), uyguladık. Bileşik aksiyon potansiyelinin azalması yoluyla izole edilen siyatik sinirin heyecanını azaltabilen kontrol kayıtlarından amplitüd yaklaşık% 50'dir. Sonuç olarak, (R)- karvonun azaltılmış periferik aktivitesi olan üzerinde etkili antinosiseptif aktiviteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır. (93)

2.4.1.10. Toksikolojik özellikleri

Yukarıda Caraway tohumlarının hem yağlarının hem de ekstraktların aktif komponentlerinin bazı hastalıklara karşı terapötik potansiyelleri ile ilgili bilgiler tartışılmıştır. Fakat tıbbi bitkilerin toksisitesi ancak onların terapötik amaçla insanlara uygulandığında ortaya çıkmaktadır. Maalesef, çok az sayıda da olsa Caraway tohum ve bileşenlerinin olası toksisitesi ile ilgili çalışmalar rapor edilmiştir. (94) Yapılan bir çalışmada, Uzun süre aşırı doz karvon böbrek ve karaciğer hasarına yol açabildiği saptanmıştır. Sıçanlara 28 hafta boyunca karvon 1.0 % olarak verilerek kontrol edilmiştir. En üst düzeyde olan grup 16 hafta sonra büyüme geriliği ve testiküler atrofi gelişmiştir. Karvonun %0.1 düzeyinde verilen grupta vücudun önemli organlarının kilo, organ ağırlığı ana organların ve dokuların yapısı dahil hiçbir yan etki görülmemiştir. Ayrıca % 0.25 karvon içeren bir diyetle beslenen sıçanlarda bir testis yıllık çalışma hiçbir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Caraway ve Salmonella typhimurium TA98 ve TA102 birlikte suş olarak kullanıldığında; tavşan karvon,1,5-1,5-dimetil--hexadien-1,6-dikarboksilik asit ve karbinol metabolize ederek orta mutajenik aktivite göstermiştir.

2.4.2. Penisilin G

Sıçanlara yüksek dozda penisilin verildiğinde insanlarda meydana gelen epileptik nöbetlere benzer epileptiform aktivite oluşmaktadır. Penisilin bu özelliğinden yola çıkılarak oluşturulan “penisilin ile oluşturulmuş epilepsi modeli” , epilepsi çalışmalarında en çok kullanılan hayvan deney modellerinden birisidir. Özellikle kedilerde oluşturulan sistemik penisilin EEG modeli, klinik modele oldukça benzemektedir. (17)

Sıçanlara intrakortikal olarak verilen yüksek doz penisilin (500 IU/kg, 2,5 µl) 5-10 dakika generalize, bilateral, senkronize diken-dalgı modelinin belirmesine yol açar ve bu epileptiform aktivite 3-5 saat devam eder. Bu model hem anestezili sıçanlarda akut olarak hem de elektrot yerleştirilmiş uyanık sıçanlarda kronik olarak meydana getirilebilir.

Penisilin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, penisilin, GABA'nın etkisini bloklayarak epileptiform aktiviteye sebep olduğu ileri sürülmektedir. İn vitro çalışmalarında penisilin hipokampus dilimlerinde inhibitör postsinaptik potansiyelleri önlediği ve asetilkolin'in uyarıcı etkisini ve presinaptik uçlardan asetilkolin salgısını artırdığı belirtilmiştir. Aynı zamanda penisilin'in korteks dilimlerinden glutamat salgısını artırdığı da bildirilmiştir. Ayrıca, penisilin parasinaptik yollardan ve kalsiyum üzerinden de etki ederek börs aktivitesine yol açabileceği tespit edilmiştir. Hokfelt'in anestezili kedilerde yaptığı penisilin epilepsi modelinde nöbetler başlamadan hemen önce ekstrasellüler kalsiyum seviyesinin arttığı bulunmuştur. (97)

2.4.3. Dimetil Sülfoksit (DMSO)

Birçok antiepileptik ilaç adayının suda çözülmesi çok zordur, bu nedenle dimetil sülfoksit (DMSO) gibi çözücülere ihtiyaç duyulmaktadır. DMSO, suda çözülmeyen ilaçlar için en etkin çözücülerden biridir, bu nedenle genellikle biyolojik çalışmalar sıklıkla kullanılmaktadır. Aynı zamanda ilaç tedavisi için çözücü (vehicle) olarak kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak, DMSO antioksidan, nöroprotektif ve kriyopreservatif özelliği nedeniyle terapötik ajan olarak kullanılmaktadır. (98) (99) Fakat DMSO'nun hücre membranı ve reseptör afinitesi üzerine etkileri gibi bazı yan etkileri bulunmaktadır.

Son zamanlarda, bazı olgu çalışmalarında DMSO'nun nöbetleri tetiklediği rapor edilmiştir. (100) (101) Dahası, DMSO ilişkili ensefalopati deneyimi olan hastaların beyin görüntüleme çalışmalarında talamusta bazı değişimler gözlemlenmiştir. (101) Zsolt Kovács ve ark. DMSO'nun farklı dozlarının WAG/Rij sıçanlarda absans benzeri epileptik aktiviteleri üzerine etkilerine dair yaptıkları çalışmalarda, düşük dozda DMSO'nun epileptik aktiviteyi azalttığını, buna rağmen yüksek dozda DMSO'nun aktiviteyi artırdığını rapor etmişlerdir. (102). Yapılan diğer çalışmalarda DMSO'nun epilepsi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir.

1) Beyazcicek, O., Taka, S., Demir, S., Beyazcicek, E., Tasci, S. Y., Bahadir, A., & Ankaralı, H. (2016, September). Effect of (R)-(-) and (S)-(+) Carvone on the Penicillin-induced Epileptiform Activity in Rats. In *ACTA PHYSIOLOGICA* (Vol. 218, pp. 83-83). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL.

2)Ankaralı, S., Beyazçiçek, E., Ankaralı, H., & Demir, Ş. (2016). The Effect of Rapamycin on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats: An Electrophysiological Study/Rapamisin'in Sıçanlarda Penisilinle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi: Bir Elektrofizyolojik Çalışma.

2.4.4. Üretan

Üretan (etilkarbamat) molekül ağırlığı 89.1 olan ve suda çözülebilen bir bileşiktir. Hayvan deneylerinde genel olarak anestezi olarak kullanılmaktadır. Karsinojen olması nedeniyle insanlarda anestezi olarak kullanılmamaktadır. Her yıl üretan anestezisi kullanılarak yapılan yüzden fazla çalışma yayınlanmaktadır. Hayvan anestesizinde üretan kullanımının avantajına bakıldığında; çeşitli parenteral yolla verilen üretan, uzun süreli sabit seviyede cerrahi anestezisi oluşturmaktadır. Fakat otonomik ve kardiyovasküler sistem üzerine minimum etkiye sahiptir.(103)(104)(105)

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Hayvanlar

Çalışmada kullanılan hayvanlar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma ve Uygulama 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=91) kullanıldı.

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 2013/08 numaralı kod ile etik onay alınmıştır.

3.2. Maddeler ve Dozları

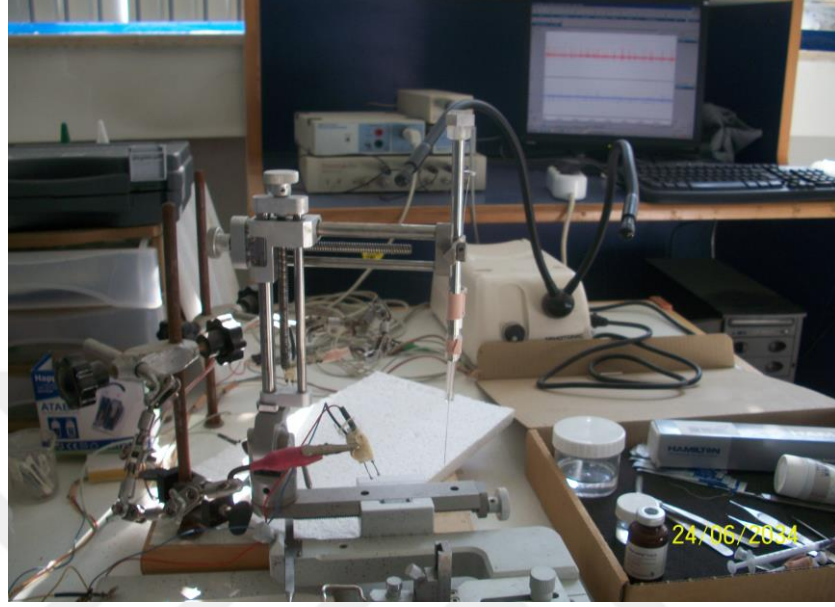
Çalışmada, kimyasal olarak satın alınan karvon (Sigma, ABD) 100 mg/kg, 200 mg/kg dozlarda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Anestezik olarak 1.25 gr/kg i.p. dozda üretan (Sigma, A.B.D) ve çözücü olarak %99'luk dimetil sülfoksit (DMSO; Loba Chemie, Hindistan) kullanılmıştır..

Epilepsi oluşturmak için kullanılan penisilin G potasyum tuzu (İ.E. Ulagay, Türkiye) 2 µl hacim içinde 500 IU intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı(106). The Effect of Rapamycin on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats: An Electrophysiological Study/Rapamisin'in Sıçanlarda Penisilinle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi: Bir Elektrofizyolojik Çalışma). Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlanmıştır. (106)

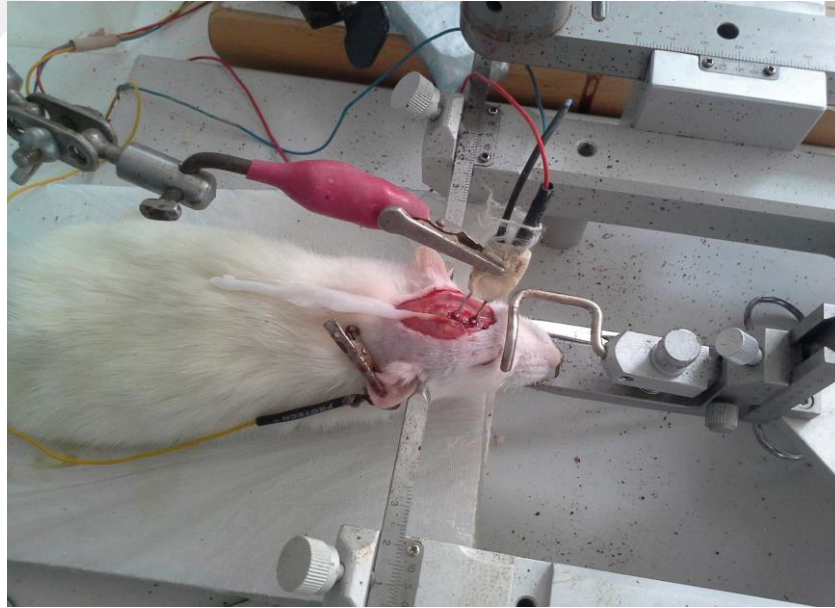
3.3. Cerrahi Prosedür

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

thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds , on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosciences*) (98)



Şekil 6. Stereotaksik çerçeve ve ECoG kayıt düzeneği



Şekil 7. Kayıt düzeneğine bağlanmış ve ECoG kaydına hazır hayvanın genel görüntüsü. (106)

3.4. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları

Bu çalışmada 91 yetişkin erkek Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar sham, çözücü, sadece (R)-(-) ve sadece (S)-(+) karvon grubu, kontrol (penisilin), nöbet öncesi ve nöbet esnası 100 mg/kg ve 200 mg/kg intraperitoneal (R)-(-) ve (S)-(+) karvon grupları olmak üzere 13 farklı gruba ayrıldı. Penisilin dışındaki maddeler intraperitoneal olarak uygulandı. Sıçanlara, intraperitoneal olarak 1,25 g/kg üretan ile anestezi yapıldı. Sol korteks üzerindeki kemik çıkartıldıktan sonra somatomotor alana elektrotlar yerleştirildi ve elektrokortikografi (ECoG) kaydı alındı. Tüm gruplarda beşer dakikalık bazal aktivite kaydı alındıktan, sonra nöbet öncesi gruplara (R)-(-) ve (S)-(+) karvon verildi. 30 dakika sonra intrakortikal olarak penisilin (500 IU) uygulandı. Nöbet esnası gruplarda ise beşer dakikalık bazal aktivite kaydı alındıktan sonra intrakortikal olarak penisilin (500 IU) verildi. 30 dakika sonra (R)-(-) ve (S)-(+) karvon uygulandı. İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi, epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı ve genliği verileri istatistiksel olarak analiz edildi.

Penisilin G Potasyum (C₁₆H₁₇KN₂O₄S): Epileptiform aktivite oluşturmak üzere 500IU/μl (i.c.) dozda kullanıldı (çözücü: distile su).

Karvon (CVN; C₁₀H₁₄O): 100 ve 200 (R)-(-) ve (S)-(+) CVN mg/kg (i.p.) dozda kullanıldı.

Dimetil sülfoksit [DMSO; (CH₃)₂SO]: Çalışmada çözücü olarak 0.2 ml/kg (1.1mg/kg) (i.p.) dozda kullanıldı. Bu amaçla onüç grup enjeksiyon yapıldı:

Grup 1. Sadece cerrahi işlemler uygulandı [n=8]- “Sham grubu”,

Grup 2. Sadece (R)-(-) CVN [n=7] - “sadece (R)-(-) CVN grubu ”

Grup 3. Sadece (S)-(+) CVN [n=7] - “sadece (S)-(+) CVN grubu

Grup 4. DMSO (1ml/kg i.p.) [n=7] – “Çözücü (vehicle) grubu”

Grup 5. Penisilin G (500IU/1μl, i.c.) [n=7] -“Kontrol grubu”

Grup 6. (R)-(-) CVN (100 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500IU/2μl, i.c.) [n=7]- “100 mg/kg nöbet öncesi (R)-(-) CVN grubu”

- Grup 7.** (S)-(+ CVN (100 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) [n=7]- “100 mg/kg nöbet öncesi grubu”
- Grup 8.** (R)-(-) CVN (200 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500IU/2µl, i.c.) [n=7]- “200 mg/kg nöbet öncesi (R)-(-) CVN grubu”
- Grup 9.** (S)-(+ CVN (200 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) [n=7]- “200 mg/kg nöbet öncesi grubu”
- Grup 10.** (R)-(-) CVN (100 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500IU/2µl, i.c.) [n=7]- “100 mg/kg nöbet sonrası (R)-(-) CVN grubu”
- Grup 11.** (S)-(+ CVN (100 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) [n=7]- “100 mg/kg nöbet sonrası grubu”
- Grup 12.** (R)-(-) CVN (200 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500IU/2µl, i.c.) [n=7]- “200 mg/kg nöbet sonrası (R)-(-) CVN grubu”
- Grup 13.** (S)-(+ CVN (200 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) [n=7]- “200 mg/kg nöbet sonrası grubu”

3.5. Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması

Epileptiform aktivite intrakortikal penisilin (500 IU/ 2 µl) uygulanmasıyla oluşturuldu. Epileptik aktivite, bregma hattının 2 mm laterale, 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.

3.6. 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 laterale, ikinci elektrot ise bregma hattının 5 mm posteriyoruna ve sagittal sütürün 2 mm laterale 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 kaydınının 5'er dakikalık zaman dilimlerinde dakikadaki diken dalga sayısı ve genlik ortalamaları ölçülerek veri olarak kullanıldı.

3.7. Elektrokortikografik kayıt

Tüm gruplarda, her bir hayvan 1,25 g/kg üretan ile anesteziye alınıp operasyon için stereotaksik (TSE System) çerçeveye tespit edilecek ve baş bölgesi traş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmında tur motoruyla (Proxxon Minimot 40/E) açılacak ve buralara pozitif ve negatif elektrotlar ve toprak elektrotu ise kulağa yerleştirildi.

On beşinci dakikaya kadar sürecek olan bazal aktiviteye ait kayıtlar alındıktan sonra kontrol, DMSO ve (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun gruplarında, on beşinci dakikaya girilirken i.p. olarak sham grubuna saline, çözücü grubuna %99 DMSO, kontrol grubuna saline, sadece (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun grubuna (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun verildi. Sonra madde gruplarından birincisine 10 mg/kg (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun i.p. ikinci gruba 50 mg/kg (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun i.p. ve üçüncü gruba 100 mg/kg i.p. (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun verilerek kayıtlara devam edildi. Madde gruplarına (R)-(-) ve (S)-(+) karvonun, kontrol grubuna saline verildikten 30 dakika sonra i.p. penisilin G verildi. Penisilin sonra gruplarda ise 15 dakikalık bazal aktivite kaydından sonra penisilin intrakortikal olarak verildikten 30 dakika sonra maddeler intraperitoneal olarak uygulandı. Tüm gruplarda kayıtlar 220 dakikaya tamamlandı.

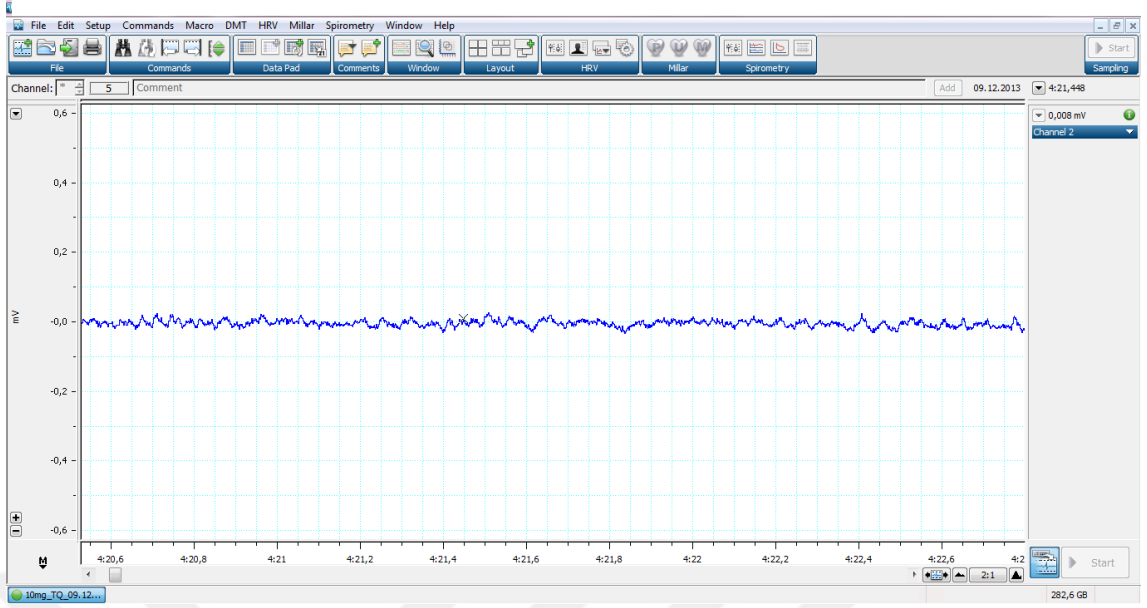
3.8. İstatistiksel Analiz

Latence, frekans ve genlik ölçümlerine ait tanımlayıcı değerler ortalama, medyan SD, minimum ve maksimum olarak tablolar halinde verilmiştir. Bu değerlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş ve ilgili değişkenlerin normal dağılmadığı sonucuna varılmıştır. Yapılan ölçümler bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis analizi ve farklı olan grupların belirlenmesinde ise Bonferoni düzeltmeli p değerleri kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde $p \leq 0,05$ ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda PASW(ver.18) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sham Grubunda ve Penisilinle Uyarılmayan Hayvanlarda (R)-(-) ve (S)-(+) CVN ve DMSO Uygulamalarının Etkisi

Çalışmada kullanılan tüm maddeler, en az yedi hayvanda denenerek, sürmekte olan bazal aktiviteye bir etkisi olup olmadığı araştırıldı. Buna göre, çalışmada kullanılan (R)-(-) ve (S)-(+)
CVN'nun 100 ve 200 mg/kg dozları ve DMSO'nun 1.1 mg/kg dozu, bazal aktivite üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı tespit edildi (Şekil 8). Sham grubunda da herhangi bir epileptik deşarj gözlenmedi.



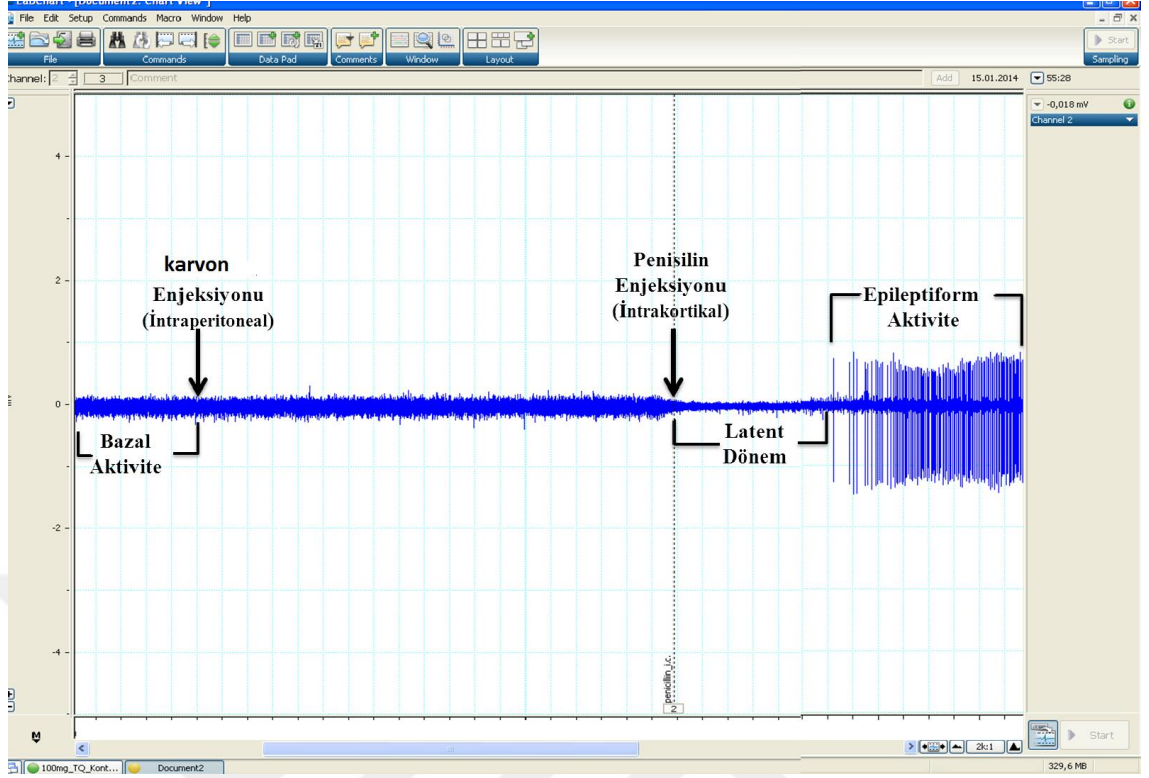
Şekil 8. Üretan anestezi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 6 Pro, AD Instruments) görüntüsü. (106)

4.2. Penisilin Kaynaklı Epileptiform Aktivitenin İncelenmesi

Penisilin, kortekste epileptik boşalmalara neden olmaktadır ve bu durum elektrokortikogram (ECoG) kayıtlarında belirgin bir şekilde kayıt edilebilir. Penisilin korteks yüzeyinden 1,2 mm aşağısına enjekte edilmesinden 3-8 dakika sonra ECoG kayıtlarında diken ve diken-dalga motiflerinin ortaya çıkması ile kendini göstermektedir (Şekil 9). Penisilin verilmesinden yaklaşık 3-8 dakika sonra başlayan bu epileptik boşalmalar, verilen doza bağlı olarak belli bir süre devam etmekte ve sonra yavaşça azalmaktadır.

Penisilin verilmesinden 30 dakika sonra diken sayısı 36 ± 5 /dk ve diken genliği $2,95 \pm 0,5$ mV düzeyine; 75 dakika sonra ise bu değerler 45 ± 6 /dk ve $2,54 \pm 0,54$ mV olarak en yüksek değerine ulaştı.

Penisilin enjeksiyonundan hemen sonra başlayan ve bazal aktiviteye göre daha düşük genlikte dalgalarla kendisini gösteren latent dönem, ortalama 3-8 dakika sürdü. Bu dönemin sonunda ise genellikle belirgin bir geçiş dönemi olmadan ani, düzensiz diken başlangıçları gözlenmekte ve epileptik süreç başlamaktaydı.



Şekil 9. Penisilin G enjeksiyonundan sonra ECoG dalgalarında gözlenen değişimler

Soldan ilk ok işareti periton içi karvon , ikinci ok korteks içine penisilin (500 IU/2,5 µl) verildiği anı göstermektedir. Penisilin verilmesinden hemen sonra gelen ve yaklaşık 3-8 dakika süren latent dönemde bazal aktiviteye göre genlik değerlerinde belirgin düşüş görülmektedir. Bundan sonra epileptik dikenlerin görülmeye başladığı dönem yüksek genlikli dalgalarla kendini belli etmektedir.

4.3. Latens

Aşağıdaki tabloda (Tablo 2) latans ortancaları bakımından grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, gruplar arasında latens ortancaları bakımından anlamlı farklılıklar vardır ($p=0,05$). Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde S-CAR_PÖ_100 grubunun latens ortancası Kontrol, R-CAR_PÖ_100 ve R-CAR_PÖ_200 ortancalarından anlamlı derecede düşük bulunurken (her biri için $p=0,05$), diğer gruplar arasında latens ortancası bakımından anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Tablo 2. Latens bakımından grupların karşılaştırılması

Grup	N	Ortalama	Medyan	SD	Minimum	Maximum	p
Kontrol	7	384,0000 ^a	353	72,98402	312,00	513,00	0,05
R-CAR_PÖ_100	7	425,7143 ^a	430	128,42470	220,00	596,00	
R-CAR_PÖ_200	7	452,8571 ^a	431	145,94340	285,00	650,00	
S-CAR_PÖ_100	7	253,2857	265	61,60550	166,00	322,00	
S-CAR_PÖ_200	7	450,2857	587	232,03858	165,00	652,00	

*S-CAR_PÖ_100 göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

4. 4. Diken Dalga Genliği

Aşağıdaki tabloda (Tablo 3.) farklı dakikalarda ölçülen (0-60 dak arası) genlik ortancaları bakımından her bir ölçüm periyodunda ayrı ayrı grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, gruplar arasında 46_50 ile 56_60 dakikaları haricinde tüm periyotların genlik ortancaları bakımından anlamlı farklılıklar vardır (her biri için $p < 0,05$) Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde 0-5 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında, 2. Grubun ortancası, 3, 4, 5, 6 ve 10. Grupların ortancalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Benzer şekilde 1. Ve 3. Grupların ortancaları 4,5 ve 10 gruplarının ortancalarından anlamlı derecede düşüktür. Buna karşın 10. Grubun genlik ortancası 1,2,3,7,8 ve 9 gruplarından anlamlı derecede yüksektir. 6_10 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında, 8, 3 ve 9. Gruplardaki genlik ortancaları 6,7 ve 10. Grupların genlik ortancalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 11_15 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında, 9. Grubun genlik ortancası 1,5,6,7 ve 10 grubundan anlamlı derecede düşük iken, benzer şekilde 3. Grubunun ortancası, 1,6,7 ve 10 gruplarından anlamlı derecede düşüktür. Ancak 6 ve 10. Grupların genlik ortancaları 8. Gruptan anlamlı derece yüksek bulunmuştur. 4. Grubun ortancası ise 10. Grubun genlik ortancasından düşüktür. 16_20 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında, 9. Grubun genlik ortancası 1,2,5,6,7 ve 10. Grupların

ortancalarından anlamlı derecede düşük iken, 10. Grubun genlik ortancası 3,8 ve 4. Grupların ortancalarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşın 3. Grubun ortancası, 7. Gruptan anlamlı derecede düşüktür. 21_25 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında 9. Grubun genlik ortancası 1,2,5,6,7 ve 10. Grupların ortancalarından anlamlı derecede düşük iken, benzer şekilde 3. Grubun genlik ortancasıda, 1,7, ve 10. Gruplardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 26_30 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında, 7. Grubun genlik ortancası 3,4 ve 9. Gruplardan anlamlı derecede yüksek iken, 9. Grubun ortancası 4,7,8 ve 10. Gruplardan anlamlı derecede düşüktür.31_35 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında, 9. Grubun ortancası, 1,2,5,6,7 ve 10 gruplarından anlamlı derecede düşük, 3. Grubun genlik ortancası 7 ve 10 gruplardan anlamlı derecede düşük iken, 7 . grubun ortancası 4. Gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.36_40, 41_45 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında, 9. Grubun ortancası 1,2,5,6,7 ve 10 gruplarından anlamlı derecede düşük, 3. Grubun genlik ortancası 7 ve 10 gruplardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Tablo 3. Diken dalga genliği bakımından grupların 0-60 dakikaları arasında karşılaştırılması

Grup		dk0_5	dk6_10	dk11_15	dk16_20	dk21_25	dk26_30	dk31_35	dk36_40	dk41_45	dk46_50	dk51_55	dk56_60
PÖ_kontrol	Ortalama	,84	1,73	2,85	3,23	3,17	3,18	2,93	2,98	2,76	2,82	2,92	2,86
	Medyan	,67	1,52	3,14	3,24	3,29	3,16	3,03	2,90	2,81	2,53	2,39	2,16
	SD	,838	1,328	1,183	1,405	1,462	1,692	1,588	1,679	1,274	1,371	1,591	1,525
	Minimum	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	3	4	4	5	6	6	6	6	4	4	5	5
R-CAR_PÖ_100	Ortalama	,49	1,64	2,19	2,51	2,62	2,73	2,53	2,52	2,56	2,63	2,76	2,56
	Medyan	,46	1,64	2,26	2,60	2,62	2,73	2,81	2,98	2,99	3,11	3,01	2,82
	SD	,290	,540	,667	,769	,961	1,132	,915	1,061	1,122	1,244	1,313	1,309
	Minimum	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	1	2	3	4	4	5	4	4	4	4	4	4
R-CAR_PÖ_200	Ortalama	,62	1,40	1,73	1,92	1,90	1,94	1,83	1,78	1,71	1,63	1,60	1,56
	Medyan	,62	1,18	1,43	1,89	1,81	1,69	1,52	1,61	1,45	1,48	1,52	1,52
	SD	,305	1,034	,825	,849	,843	,871	,903	,892	,778	,782	,799	,642
	Minimum	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	1	3	3	4	4	4	4	4	3	3	3	3
R-CAR_PS_100	Ortalama	1,84	1,96	1,89	1,99	2,06	2,17	2,28	2,17	2,23	2,15	2,25	1,97
	Medyan	1,90	1,96	1,89	1,99	2,06	2,17	2,28	2,17	2,23	2,10	2,25	1,70
	SD	,604	,757	,826	,944	1,039	1,001	1,060	,947	,896	,938	,999	,813
	Minimum	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
	Maximum	2	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	3
R-CAR_PS_200	Ortalama	2,38	2,25	2,48	2,63	2,75	2,79	2,78	2,91	2,69	2,77	2,76	2,56
	Medyan	2,26	2,18	2,44	2,50	2,67	2,98	2,94	2,94	2,69	2,80	2,92	2,74
	SD	1,398	,863	1,007	1,242	1,233	1,235	1,310	1,558	1,322	1,534	1,523	1,575
	Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	5	4	4	5	5	5	5	6	5	6	5	5
PS_kontrol	Ortalama	1,95	2,96	3,12	3,00	3,10	2,90	2,93	2,71	2,83	2,94	2,85	2,79
	Medyan	1,79	3,14	3,29	3,16	3,03	2,90	2,81	2,53	2,39	2,16	2,14	2,05
	SD	1,505	1,249	1,348	1,463	1,743	1,604	1,708	1,387	1,423	1,697	1,496	1,676
	Minimum	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	4	5	5	6	6	6	6	4	4	5	5	5
S_CAR_PÖ_100	Ortalama	1,27	3,46	2,65	2,98	2,99	3,11	3,28	3,23	3,21	3,10	2,92	2,90
	Medyan	1,27	2,44	2,86	3,14	2,99	3,11	3,25	3,23	3,21	3,03	2,74	2,83
	SD	,680	3,096	,762	,701	,714	,587	,284	,336	,486	,317	,362	,310
	Minimum	0	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3
	Maximum	2	10	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
S_CAR_PÖ_200	Ortalama	,95	1,28	1,76	1,95	2,11	2,29	2,37	2,35	2,37	2,26	2,26	2,13
	Medyan	,87	,57	1,58	1,81	2,13	2,32	2,33	2,31	2,39	2,41	2,29	2,10
	SD	,748	1,246	,873	,779	,740	,798	,817	,799	,828	,889	,799	,827
	Minimum	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	2	4	3	3	3	3	3	3	4	3	3	3
S_CAR_PS_100	Ortalama	1,50	1,41	1,38	1,35	1,52	1,47	1,40	1,39	1,40	1,39	1,37	1,41
	Medyan	1,34	1,33	1,37	1,33	1,49	1,49	1,48	1,63	1,53	1,52	1,43	1,57
	SD	,618	,518	,430	,332	,313	,314	,298	,356	,301	,342	,340	,430
	Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
S_CAR_PÖ_200	Ortalama	3,09	3,14	3,43	3,54	3,13	3,08	3,14	3,07	2,92	3,08	2,88	2,98
	Medyan	2,89	2,68	2,90	3,20	3,01	2,92	2,97	2,62	2,80	2,78	2,76	3,02
	SD	1,881	1,591	1,578	1,380	1,202	1,239	1,228	1,271	1,128	1,282	1,042	1,084
	Minimum	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Maximum	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5	4	4
P		0,001	0,030	0,008	0,009	0,045	0,05	0,037	0,044	0,034	0,64	0,049	0,075

51_55 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında, 9. Grubun ortancası 1,2,5,6,7 ve 10 gruplarından anlamlı derecede düşük, 3. Grubun genlik ortancası 1,2,6, 7 ve 10 gruplardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Farklı dakikalarda ölçülen genlik ortancaları bakımından diğer gruplar arasında ise anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Tablo 4. Diken dalga genliği bakımından grupların 61-120 dakikaları arasında karşılaştırılması

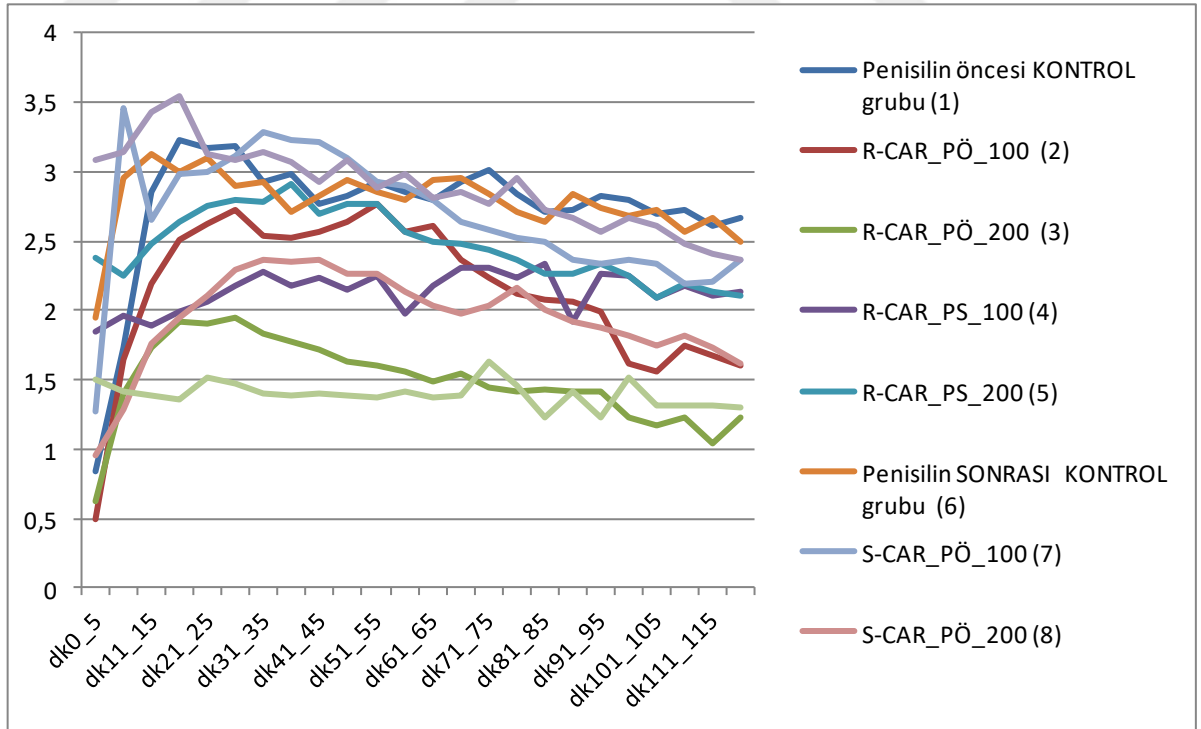
Grup		61_65	66_70	71_75	76_80	81_85	86_90	91_95	96_100	101_105	106_110	111_115	116_120
PÖ_kontrol	Ortalama	2,79	2,92	3,01	2,84	2,71	2,72	2,83	2,79	2,69	2,72	2,61	2,67
	Medyan	2,14	2,20	2,39	2,63	1,75	1,78	2,51	2,60	1,97	2,78	2,26	2,12
	SD	1,686	1,543	1,625	1,605	1,696	1,623	1,642	1,707	1,718	1,647	1,631	1,760
	Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
R-CAR_PÖ_100	Ortalama	2,61	2,37	2,23	2,12	2,07	2,06	1,99	1,61	1,56	1,75	1,68	1,60
	Medyan	2,92	2,57	2,42	2,25	2,07	2,06	2,03	1,61	1,56	2,01	1,96	1,84
	SD	1,350	1,314	1,247	1,203	1,222	1,233	1,174	,929	,878	,887	,837	,764
	Minimum	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2
R-CAR_PÖ_200	Ortalama	1,49	1,54	1,44	1,42	1,43	1,42	1,42	1,23	1,17	1,23	1,04	1,22
	Medyan	1,16	1,49	1,38	1,40	1,36	1,36	1,42	1,23	1,17	1,18	1,04	1,22
	SD	,622	,611	,638	,611	,593	,493	,457	,418	,415	,419	,339	,470
	Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0
	Maximum	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
R-CAR_PS_100	Ortalama	2,18	2,31	2,31	2,24	2,33	1,92	2,27	2,25	2,09	2,18	2,10	2,14
	Medyan	2,18	2,31	2,31	2,24	2,19	1,92	2,27	1,92	2,03	1,90	1,85	2,14
	SD	1,003	,882	1,180	,993	,885	,680	,837	,897	,617	,974	,721	,865
	Minimum	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
	Maximum	4	4	5	4	4	3	4	4	3	4	3	4
R-CAR_PS_200	Ortalama	2,50	2,48	2,43	2,36	2,26	2,27	2,34	2,25	2,09	2,19	2,13	2,11
	Medyan	2,39	2,18	1,96	1,86	1,79	1,87	1,86	1,74	1,78	1,55	1,49	1,42
	SD	1,577	1,591	1,563	1,504	1,424	1,442	1,607	1,497	1,265	1,433	1,449	1,455
	Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	5	5	5	5	4	4	5	5	4	4	4	5
PS_kontrol	Ortalama	2,94	2,95	2,84	2,71	2,63	2,84	2,74	2,68	2,73	2,57	2,66	2,49
	Medyan	2,20	2,39	2,63	1,75	1,78	2,51	2,60	1,97	2,78	2,26	2,12	1,82
	SD	1,593	1,718	1,603	1,679	1,619	1,640	1,757	1,737	1,626	1,679	1,713	1,582
	Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
	Maximum	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
S_CAR_PÖ_100	Ortalama	2,80	2,63	2,58	2,52	2,49	2,37	2,33	2,36	2,34	2,19	2,20	2,36
	Medyan	2,77	2,63	2,56	2,54	2,58	2,37	2,35	2,57	2,51	2,19	2,20	2,36
	SD	,297	,262	,307	,207	,309	,333	,287	,406	,428	,384	,424	,498
	Minimum	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Maximum	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
S_CAR_PÖ_200	Ortalama	2,03	1,97	2,03	2,16	2,00	1,92	1,88	1,81	1,74	1,82	1,73	1,61
	Medyan	2,01	1,96	1,94	2,48	2,47	2,40	2,33	2,27	2,18	1,96	1,85	1,81
	SD	,671	,636	,794	,822	,756	,743	,730	,797	,745	,651	,692	,656
	Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
S_CAR_PS_100	Ortalama	1,37	1,39	1,63	1,46	1,22	1,41	1,22	1,52	1,32	1,31	1,32	1,30
	Medyan	1,53	1,39	1,80	1,66	1,21	1,59	1,14	1,67	1,17	1,11	1,10	1,04
	SD	,394	,400	,573	,428	,565	,486	,687	,614	,792	,758	,910	,953
	Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	Maximum	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3
S_CAR_PÖ_200	Ortalama	2,81	2,85	2,77	2,95	2,73	2,66	2,56	2,66	2,61	2,48	2,41	2,37
	Medyan	2,94	3,01	2,86	2,98	2,84	2,84	2,80	2,85	2,66	2,57	2,67	2,75
	SD	1,053	,856	,893	,797	,806	,912	,606	,831	,787	,626	,676	,642
	Minimum	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Maximum	4	4	4	4	4	4	3	4	4	3	3	3
P		0,090	0,066	0,146	0,063	0,073	0,144	0,068	0,072	0,035	0,110	0,079	0,111

Yukarıdaki tabloda (Tablo 4.) farklı dakikalarda ölçülen (61-120 dk arası) genlik ortancaları bakımından grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır..

Tablo incelendiğinde, gruplar arasında 101-105 dakikalari haricinde periyotlardaki genlik ortancaları benzer bulunmuştur. (her biri için $p>0,05$) Ancak 101-105 dakikalarda ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında, 3. Grubun ortancası, 1,4,6,7 ve 10. Grupların ortancalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Benzer şekilde 9. Grubun ortancası 6 ve 7 gruplarının ortancalarından anlamlı derecede düşüktür. Buna karşın 10. Grubun genlik ortancası 2 ve 9 gruplarından anlamlı derecede yüksektir. Farklı zamanlar ölçülen genlik ortancaları bakımından ise kalan diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.

Grup ortalamalarının periyotlara göre değişimi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 5. Diken dalga genliği bakımından grupların ortalamalarının periyotlara göre değişimi



Aşağıdaki grafiklerde her bir ölçüm periyodunda ayrı ayrı grupların ortanca değerleri ve interquartile range değerleri yer almaktadır.

4.5. Frekans

Aşağıdaki tabloda (Tablo 6) farklı dakikalarda ölçülen (0-60 dk arası) frekans ortancaları bakımından grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, gruplar arasında 11-15, 16-20, 21_25, 26_30, 51_55, 56_60 dakikaları haricinde tüm periyotların frekans ortancaları bakımından anlamlı farklılıklar vardır (her biri için $p < 0,05$) Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde 0-5 dakikalarında ölçülen frekansların karşılaştırılması dikkate alındığında, 1, 2 ve 3. Gruplarının frekans ortancaları 4, 5, 6,9 ve 10. Grupların ortancalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Benzer şekilde 8. Grubun ortancası 4,5,9 ve 10 gruplarının ortancalarından anlamlı derecede düşüktür. 7. Grubun frekans ortancası 5,6, ve 9 gruplarından anlamlı derecede düşüktür.

6_10 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında 3. Gruptaki frekans ortancası 4,5,6,7,9 ve 10. Grupların frekans ortancalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Benzer şekilde 1,2 ve 8 gruplarının ortancaları da, 6,7 ve 10 gruplarının frekans ortancalarından düşüktür.

31_35 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında 7. Gruptaki frekans ortancası 3,4,6 ve 9. Grupların frekans ortancalarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 4. Grubun frekans ortancası 2 ve 5 gruplarının frekans ortancalarından düşüktür.

36_40 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında 7. Gruptaki frekans ortancası 3,6,9 ve 10. Grupların frekans ortancalarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 4. Grubun frekans ortancası 1,2,5,7 ve 8 gruplarının frekans ortancalarından düşüktür.

41_45 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında 7. Gruptaki frekans ortancası 4,6,9 ve 10. Grupların frekans ortancalarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 3. Grubun frekans ortancası 1,2,7 ve 8 gruplarının frekans ortancalarından düşüktür.

46_50 dakikalarında ölçülen genliklerinin karşılaştırılması dikkate alındığında 7. Gruptaki frekans ortancası 4,6,9 ve 10. Grupların frekans ortancalarından anlamlı

derecede yüksek bulunmuştur. 3. Grubun frekans ortancası 2,7 ve 8 gruplarının frekans ortancalarından düşüktür. Farklı dakikalarda ölçülen frekans ortancaları bakımından diğer gruplar arasında ise anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

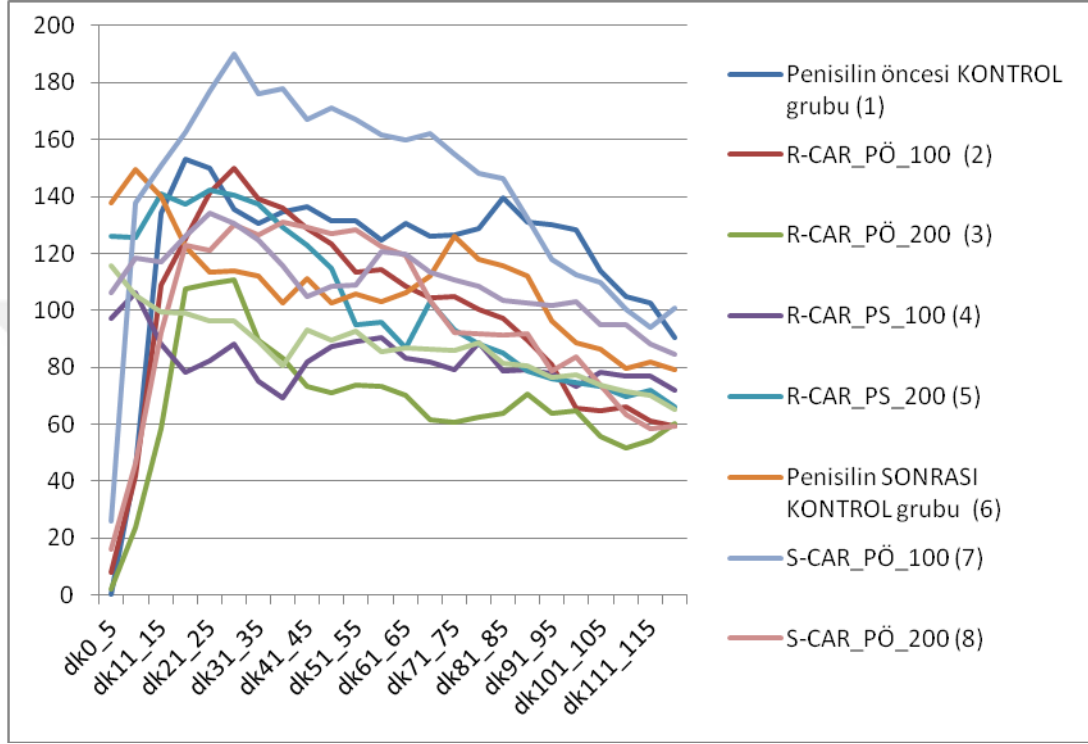
Tablo 6. Diken dalga sıklığı bakımından grupların 0-60 dakikalari arasında karşılaştırılması

Grup		0_5	6_10	11_15	16_20	21_25	26_30	31_35	36_40	41_45	46_50	51_55	56_60
PÖ_kontrol	Ortalama	,14	44,43	134,00	153,29	149,86	135,57	130,71	134,71	136,43	131,29	131,57	124,86
	Medyan	,00	38,00	108,00	136,00	147,00	153,00	131,00	113,00	108,00	98,00	96,00	93,00
	SD	,378	37,890	82,432	89,584	78,455	62,652	54,923	65,339	66,063	81,527	80,509	72,119
	Minimum	0	8	46	59	64	50	52	47	59	58	58	58
	Maximum	1	104	252	313	282	240	209	234	236	261	273	252
R-CAR_PÖ_100	Ortalama	7,86	41,57	109,00	125,00	141,29	149,86	139,29	136,14	128,71	123,29	113,57	114,14
	Medyan	,00	40,00	109,00	125,00	136,00	148,00	134,00	135,00	129,00	129,00	114,00	114,00
	SD	17,516	37,740	70,730	59,599	67,515	59,957	51,126	42,827	37,438	31,287	32,134	31,286
	Minimum	0	1	6	47	68	75	72	71	71	69	67	68
	Maximum	47	96	218	236	272	245	223	192	179	164	162	154
R-CAR_PÖ_200	Ortalama	2,00	23,57	58,29	107,57	109,29	110,86	89,57	83,29	73,29	70,86	73,71	73,14
	Medyan	,00	24,00	54,00	108,00	109,00	111,00	78,00	80,00	73,00	69,00	81,00	76,00
	SD	4,123	26,261	42,417	46,292	46,442	40,445	35,085	33,150	34,736	36,663	40,619	32,401
	Minimum	0	0	12	52	55	62	56	37	27	29	18	33
	Maximum	11	73	136	156	173	170	143	140	133	135	131	129
R-CAR_PS_100	Ortalama	97,00	106,00	88,14	78,43	82,29	88,14	75,29	69,29	81,86	87,29	89,14	90,57
	Medyan	96,00	106,00	99,00	96,00	88,00	88,00	75,00	65,00	69,00	87,00	89,00	91,00
	SD	53,858	59,206	44,890	38,487	41,692	51,450	42,327	37,125	41,843	42,355	43,869	38,785
	Minimum	33	35	18	17	22	30	4	31	39	32	23	34
	Maximum	197	226	150	123	137	181	130	139	167	166	168	162
R-CAR_PS_200	Ortalama	126,14	125,71	140,86	137,14	142,14	140,57	137,29	129,29	122,71	114,86	95,00	95,71
	Medyan	148,00	78,00	81,00	151,00	147,00	140,00	134,00	132,00	123,00	120,00	114,00	113,00
	SD	69,461	101,375	112,899	84,296	90,540	89,861	80,376	73,909	70,175	67,913	63,770	66,450
	Minimum	22	16	30	26	25	21	18	22	20	20	17	18
	Maximum	222	273	350	266	263	270	238	216	206	208	190	186
PS_kontrol	Ortalama	137,57	149,29	139,86	122,29	113,29	113,71	112,00	102,43	111,14	102,57	105,57	103,00
	Medyan	108,00	108,00	112,00	114,00	98,00	106,00	106,00	83,00	88,00	93,00	93,00	110,00
	SD	80,162	91,096	83,197	66,825	58,855	64,856	62,386	61,169	73,012	45,456	41,452	31,586
	Minimum	46	59	64	50	50	47	47	58	58	58	60	47
	Maximum	252	313	282	240	209	234	236	234	273	201	192	148
S_CAR_PÖ_100	Ortalama	26,00	137,57	150,71	162,71	177,00	190,00	176,29	177,71	167,00	171,00	167,29	161,57
	Medyan	9,00	137,00	150,00	162,00	177,00	190,00	176,00	177,00	167,00	171,00	167,00	161,00
	SD	43,016	120,607	80,612	43,672	31,979	28,142	17,774	26,943	23,159	29,687	33,200	36,161
	Minimum	0	13	46	106	119	148	154	151	146	140	131	103
	Maximum	120	385	276	224	208	243	199	227	209	228	233	224
S_CAR_PÖ_200	Ortalama	16,00	46,14	92,14	122,71	121,29	130,00	126,57	131,14	129,29	127,00	128,14	122,29
	Medyan	,00	1,00	107,00	121,00	116,00	114,00	118,00	131,00	124,00	128,00	129,00	119,00
	SD	31,353	68,545	62,887	39,470	26,594	30,935	42,739	40,429	38,470	37,895	44,379	44,910
	Minimum	0	0	3	63	93	102	84	83	86	79	80	70
	Maximum	84	162	184	184	174	174	202	192	183	177	197	190
S_CAR_PS_100	Ortalama	115,71	105,29	99,29	99,14	96,29	96,14	89,00	80,71	93,14	89,57	92,57	85,43
	Medyan	104,00	102,00	111,00	108,00	105,00	116,00	108,00	94,00	94,00	81,00	69,00	74,00
	SD	54,634	59,413	57,451	50,115	40,512	38,234	37,403	42,449	50,436	56,941	58,858	57,547
	Minimum	65	53	45	47	43	46	46	36	42	36	40	33
	Maximum	205	212	196	176	147	143	136	143	177	194	198	190
S_CAR_PÖ_200	Ortalama	106,14	118,29	116,86	126,14	134,14	130,43	124,86	115,86	105,00	108,57	109,00	120,43
	Medyan	85,00	118,00	112,00	107,00	109,00	110,00	112,00	104,00	90,00	106,00	114,00	120,00
	SD	73,256	68,719	61,659	41,587	49,647	45,048	48,708	44,600	43,707	44,317	51,104	59,000
	Minimum	2	23	51	89	85	83	69	75	58	48	34	35
	Maximum	207	210	195	185	213	203	209	180	175	177	180	202
P		<0,001	0,002	0,372	0,319	0,107	0,063	0,021	0,006	0,018	0,024	0,086	0,092

Tablo 7. Diken dalga sıklığı bakımından grupların 61-121 dakikaları arasında karşılaştırılması

Grup		61_65	66_70	71_75	76_80	81_85	86_90	91_95	96_100	101_105	106_110	111_115	116_120
PÖ_kontrol	Ortalama	130,43	125,86	126,57	128,57	139,71	131,14	130,14	128,14	114,00	105,00	102,43	90,29
	Medyan	107,00	115,00	116,00	123,00	110,00	108,00	97,00	96,00	96,00	95,00	109,00	77,00
	SD	72,899	70,909	68,046	70,107	89,226	81,467	95,204	102,485	85,569	75,242	70,266	64,474
	Minimum	60	47	35	22	38	30	11	12	12	9	12	9
	Maximum	267	270	257	233	299	268	290	302	249	236	225	194
R-CAR_PÖ_100	Ortalama	108,57	104,29	105,00	100,57	97,00	89,57	80,86	65,86	64,57	66,00	61,00	59,14
	Medyan	109,00	104,00	105,00	101,00	97,00	90,00	81,00	60,00	65,00	66,00	61,00	59,00
	SD	35,468	43,339	44,110	40,418	42,052	32,999	31,190	29,521	35,851	33,337	31,586	30,339
	Minimum	67	60	61	59	49	50	35	27	8	7	5	5
	Maximum	159	166	165	156	153	132	113	106	110	115	105	100
R-CAR_PÖ_200	Ortalama	70,00	61,57	60,71	62,71	64,00	70,71	64,00	64,71	55,57	51,71	54,29	60,14
	Medyan	75,00	62,00	61,00	57,00	64,00	71,00	64,00	65,00	55,00	51,00	54,00	60,00
	SD	35,214	33,955	34,062	34,769	42,056	45,383	37,256	38,849	41,880	41,125	55,937	64,623
	Minimum	17	19	23	12	13	9	12	15	3	5	5	4
	Maximum	128	128	129	127	144	150	121	126	127	125	159	190
R-CAR_PS_100	Ortalama	83,29	81,71	79,29	88,43	78,71	79,00	77,86	73,29	78,29	76,86	77,14	72,00
	Medyan	83,00	82,00	81,00	94,00	81,00	79,00	78,00	73,00	78,00	77,00	77,00	72,00
	SD	41,444	40,946	38,500	40,335	38,686	38,914	38,041	40,488	42,039	40,651	34,883	32,208
	Minimum	25	31	29	28	30	25	23	18	16	16	22	28
	Maximum	156	155	148	146	140	139	132	132	128	127	122	113
R-CAR_PS_200	Ortalama	87,00	103,14	93,00	88,14	84,86	78,57	76,14	74,57	73,29	69,57	72,00	66,14
	Medyan	111,00	118,00	97,00	97,00	94,00	82,00	60,00	59,00	55,00	60,00	55,00	52,00
	SD	68,484	62,555	60,330	60,109	58,545	53,981	53,698	54,006	53,758	54,969	55,958	51,347
	Minimum	12	18	15	16	9	8	13	9	7	8	9	6
	Maximum	190	204	191	190	175	160	161	158	162	163	163	145
PS_kontrol	Ortalama	106,29	111,86	125,86	118,00	115,86	112,00	96,29	88,57	86,43	79,43	81,86	79,14
	Medyan	115,00	119,00	110,00	108,00	97,00	96,00	96,00	95,00	109,00	77,00	97,00	96,00
	SD	36,568	52,894	81,714	73,464	85,423	92,145	62,758	50,289	46,404	48,524	44,983	45,623
	Minimum	35	22	38	30	11	12	12	9	12	9	5	7
	Maximum	150	198	299	268	290	302	205	162	141	145	130	132
S_CAR_PÖ_100	Ortalama	160,00	162,00	154,71	148,00	146,14	132,57	118,00	112,71	110,00	100,57	94,14	100,71
	Medyan	160,00	162,00	154,00	148,00	146,00	133,00	124,00	113,00	110,00	101,00	94,00	101,00
	SD	39,505	50,388	48,503	40,258	40,638	35,449	24,610	30,467	32,823	36,299	38,238	31,972
	Minimum	93	89	79	83	88	63	66	51	42	32	26	44
	Maximum	223	258	238	221	224	181	144	143	146	153	158	154
S_CAR_PÖ_200	Ortalama	119,43	103,29	92,43	91,86	91,43	92,00	78,86	83,86	73,71	63,57	58,29	59,43
	Medyan	101,00	90,00	80,00	76,00	76,00	72,00	75,00	74,00	77,00	64,00	52,00	54,00
	SD	45,996	37,093	30,653	32,132	24,677	27,429	26,804	25,958	26,462	35,753	45,232	49,689
	Minimum	79	77	65	69	68	66	36	46	23	12	11	7
	Maximum	195	181	151	156	133	127	116	122	105	121	141	143
S_CAR_PS_100	Ortalama	87,00	86,57	85,86	88,57	81,29	80,43	76,29	77,29	73,57	71,57	70,00	65,14
	Medyan	67,00	61,00	57,00	65,00	62,00	63,00	62,00	62,00	63,00	37,00	64,00	34,00
	SD	55,734	54,503	50,519	49,893	49,091	45,544	47,109	50,285	51,497	53,761	50,156	54,407
	Minimum	34	33	38	42	33	34	30	34	26	32	21	31
	Maximum	184	184	177	177	172	162	162	170	169	174	164	177
S_CAR_PÖ_200	Ortalama	119,57	113,43	110,71	108,43	103,43	102,57	101,71	102,86	95,00	95,14	88,00	84,71
	Medyan	87,00	85,00	85,00	99,00	115,00	114,00	100,00	106,00	108,00	114,00	115,00	90,00
	SD	68,917	65,536	58,471	55,437	50,973	42,213	41,359	43,237	40,559	42,463	41,956	37,295
	Minimum	34	34	36	39	31	35	43	46	28	31	25	28
	Maximum	225	211	189	188	164	158	160	166	144	145	127	120
P		0,094	0,088	0,081	0,118	0,116	0,276	0,250	0,371	0,358	0,547	0,534	0,521

Tablo 7’de farklı dakikalarda ölçülen (61-120 dk arası) frekans ortancaları bakımından grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, gruplar arasında 61-120 dakikalarında ölçülen frekans ortancaları arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir. (her biri için $p>0,05$)



Tablo 8. Frekans ölçümlerinin periyot ve gruplara göre değişim grafiği

5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada, sıçanlarda deneysel olarak oluşturulmuş penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine i.p. olarak uygulanan (R)-(-) and (S)-(+) karvonun 100 ve 200 mg/kg dozlarının nasıl bir etki gösterdiği araştırılmıştır. Alınan ECoG kayıtlarında gözlemlenen epileptiform aktivite kayıtları, literatürdeki bilgilerle uyumlu özellikler göstermektedir. Anestezi altındaki sıçanlara intrakortikal 500 IU penisilin G uygulanması, 3-8 dakika içinde korteks yüzeyinden diken-dalgalar şeklinde bir epileptiform aktivite kaydedilmesine neden oldu. Bu aktivitenin yaklaşık 30 dakika içinde maksimum sıklığa ve genliğe ulaştığı gözlemlendi. Penisilin epilepsisi oluşturmaksızın verilen (R)-(-) and (S)-(+) karvon hiçbir hayvanda epileptiform

aktiviteye neden olmadı. Bu veriler epilepsi olmayan sıçanlarda (R)-(-) and (S)-(+) karvonun verilmesinin epileptik bir etki oluşturmayacağını düşündürmektedir.

Penisilin ile epileptiform aktivitenin uyarıldığı hayvanlardan elde edilen ECoG kayıtlarında, gruplar ilk epileptik aktivite başlama latensi bakımından karşılaştırılmıştır. Nöbet öncesi 100 mg/kg (S)-(+) grubunun ilk epileptik nöbetin başlama latensi ortancası kontrol, nöbet öncesi 100 ve 200 mg/kg (R)-(-) gruplarının ortancalarından anlamlı derecede daha düşük bulundu. Bu sonuçlara göre penisilinden 30 dakika önce uygulanan (R)-(-) karvonun epileptiform aktivite başlama latensini (S)-(+) karvona göre uzattığı söylenebilir. (R)-(-) and (S)-(+) karvonun farklı dozlarına ait kayıtlarda epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genliği ortanca değerleri incelendiğinde 0-5, 6-10, 31-35, 36-40 ve 41-45 dakikaları dışında diken dalga sıklığı ve genliği üzerinde azaltıcı etkisi gözlemlenmedi.

Deneysel epilepsi modelleri, epilepsinin temelinde yatan mekanizmaları aydınlatmak ve anti-epileptik 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. (108)

Bir iyon kanalı olan GABA_A reseptörleri üzerinden etki gösteren duraklatıcı yolaklar beyindeki en önemli baskılayıcı (duraklatıcı) kontrol sistemi olarak kabul edilmektedir. Konvülsan aktivitelerin temelinde yatan nedenlerin bu duraklatıcı aktivitenin zayıflaması veya ortadan kalkması olduğu düşünülmektedir. Azalan duraklatıcı aktivite, inhibitör-ekstibatör dengesini ekstibatör yönünde bozarak, epileptiform aktivitenin başlaması ve yayılması için uygun sinirsel ortamın oluşmasına yol açmaktadır.(107) Bazen bir glutamat reseptör çeşidi olan N-metil-D aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı aktivasyonu epileptiform aktivitelere neden olmaktadır. (108) 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 azaltılabilmektedir (110).

MSS'de GABA reseptörleri GABA_A ve GABA_B, pikrotoksin veya kompetitif antagonist bikukuline maruz kaldıklarında baskılanarak epileptiform aktivitenin oluşmasına neden olurlar(113);(112). 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 bulunurlar(112). 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 başlatır.

Beyazçiçek ve ark. (2016), 500 IU kortikal penisilin enjeksiyonunun kortikal GABA sisteminin etkisini baskılayarak, inhibisyon dengesini bozma yoluyla, artmış uyarıcı aktiviteye bağlı epileptiform aktivite oluşumuna neden olabileceğini öne sürmüştür (111). Benzer diğer bir çalışma Chen ve ark. (1986) tarafından yapılmıştır (109). 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.

(R)-(-) and (S)-(+) epileptiform aktivite latensi, diken dalga sıklığı ve genliği üzerindeki etkileri literatür çalışması olmadığından karşılaştırılamamıştır.

Sonuç olarak, deneysel epilepsi modellerinde olduğu gibi (R)-(-) and (S)-(+) penisilin modeli epilepsi üzerine etkilerini 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, belli periyotlarda diken dalga sıklığını azaltan (R)-(-) and (S)-(+) karvonun antikonvülsan etkisinin de opioid kappa reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirebileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda (R)-(-) and (S)-(+) karvon, hücre içerisine Ca^{2+} girişini azaltarak ve GABA ile ko-lokalizasyonundan dolayı GABA yı indükleyerek antiepileptik etki gösteriyor olabilir. Mevcut çalışmada (R)-(-) and (S)-(+) penisilin öncesi ve sonrası 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

- 1Hasta bakış açısı: *Epilepsi hakkında bilgi ve anlayış* İstanbul
- 2Therapeutic role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in prfrefkansing epileptogenesis EnglandNeurosci Lett
- 3The genuine works of HippocratesLondon1849
- 4epilepsy an quality of life *Epilepsy & Behavior*.20023 Suppl 10-20
- 5Awareness and knowledge of epilepsy among studentsMalaysian university200514 (8): 593-596.
- 6Neurology Incidence of epilepsy a systematic review and meta-analysis1005-1012., 77:
- 7WHO. Epilepsy http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/en/index.html).
- 8Textbook of Epilepsy SurgeryLondon Lueders HO2008963-977
- 9 Epilepsi *Nöroloji*279-308
- 10Organic ChemistryNew YorkFreeman2007173
- 11TerpenlerCambridgeCambridge Üniversitesi1953394-408
- 12Industrial crops and products 2001 229 239
13. II. Cellular features. *Electroencephalogr Clin Neurophysio*1977;625–639.
- 14 Deneysel epilepsi modelleri Adana.1997
- 15Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin*Electroencephalogr Clin Neurophysio*1977625–639
- 16Epilepsia Aggravation of penicillin-induced epilepsy in rats with locus ceruleus lesions591-596
- 17 The Falling Sickness*Epilepsy and epileptiform seizures: their causes, pathology and treatment*.. London Johns Hopkins University Press Sieveking E.
- 18The Electric Currents of the Brain 278.
- 191000 tane İsmi olan kutsal hastalık: *Epilepsi Türk Nöroflirürji Derneği Bülteni*36-38
- 20 Global comparative assessment in the health; disease burden, expenditures, and intervention packages.Organization., World HealthGeneva1994
- 21Descriptive epidemiology of epilepsy. , 71:
- 22Epilepsy 49
- 23 The cost of epilepsy in the United States *Epilepsia* An estimate from population-based clinical and survey dat342–351

- 24 *Divalent transition metal ions in brains of epileptogenic and normal mice* Brain Research. 323-34.
- 25 *Emerging insights into genesis of epilepsy* Nature 15 22.399
- 26 *The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy.* Principles of Neural Science,
- 27 *Increased severity of pentylenetetrazol induced seizures in leptin deficient ob/ob mice* Neuroscience Letters 82–86. 433
- 28 Oğul E. Epilepsi Temel ve Klinik Nöroloji.
- 29 *The incidence and prevalence of epilepsy.* Epilepsy The National Society for Epilepsy
- 30 *Epilepsia- Epilepsy in malaria.* 2005 601.
- 31 *Epilepsiler.* i No: 42, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sempozyum Dizisi 2005 Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji. 159-175.
- 32 *Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population based studies using identical protocols.* 1997 716-22.
- 33 *Neurology in clinical practice.* Butterworth Heinemann.
- 34 *Epilepsy.* 426-478.
- 35 *Epilepsy: A comprehensive Textbook.* New York: Wolters Kluwer Lippincott-Raven, 2008
- 36 *Genetic association studies in epilepsy: ‘the truth is out there’.* Epilepsia. 1429–1442.
- 37 *Definitions and classification of epileptic seizures and epilepsies.* Epilepsy In Children 2th ed. London 1-470.
- 38 *Injuries in patients with epilepsy* 4. Lancet Neurol. 71-2.
- 39 *The epilepsies* 183-234.
- 40 *Principles of neuroscience* 4/E, New York, Jessel TM (Eds)
- 41 *Human physiology from cell to systems .* Brooks/Cole 127
- 42 *Brooks HL. Ganong’un Tıbbi Fizyolojisi* i. Nobel Tıp Kitapevi 230.
- 43 *Fundamental neuroscience* San Diego Academic Press
- 44 *Neuroscience* Sinauer Assoc. Massachusetts
- 45 *Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex* 1959 : 420–433.
- 46 *Electro-physiology of hippocampal neurons.* 1964 225-242.

- 47 “Centrencephalic” spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. 1969 309-310.
- 48 On the electroencephalogram of man, *Origins of Neuroscience* Amsterdam Oxford Oxford University Press 1969, 1994 41-45
- 49 Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy *Acta Neurol Scand* 2002 1-7106:
- 50 EEG epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training *Childhood Absence Epilepsy: Genes, Channels Neurons and Networks*. 1993 75-77.
- 51 Penisilin modeli deneyssel epilepside kalsiyum kanal blokerlerinin elektrokortikograma (ECoG) etkileri .Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- 52 *Integrative functions of the central nervous system.. Ed.(s), Schmidt, R.F., Thews, G., 2nd Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 1989; 124-165. In: Human physiology*
- 53 *Clinical electroencephalography and related techniques Clinical Neurology Philadelphia*
- 54 Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine *Brain Research* 165-177.
- 55 Acetylcholine release in the hippocampus of the urethane anaesthetized rat positively correlates with both theta frequency and relative power in theta band. *Brain Research* 3 Brain Research.
- 56 Event-related oscillations are “real brain responses”-Wavelet analysis and new strategies. *J Psychophysiol*. 91-127.
- 57 Relationship between delta, sigma, beta and gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology*. 2046-2052.
- 58 Time-frequency spectral representation of the EEG as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Annals of Biomedical Engineering*. 501-513.
- 59 Convulsive factor in commercial penicillin *Ai'ch Surg* 69-73
- 60 penicillin during experimental focal epilepsy in cat neocortex. Anatomic localization of topically applied *Brain Res* 293-303
- 61 A comparative study of some convulsant substances as gamma-aminobutyric acid antagonists in the feline cerebral cortex *Br J Pharmacol* 37-51

- 62 Pentilenetetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurons *Nature*267-721
- 63 *Reduced inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slice* *J Physiol (Lond)*297-313
- 64 *Penicillin as an epileptogenic agent: its effect on an isolated neuron* *Science*1257-1260
- 65 *F. Electrocorticographic effects of topically applied ouabain, epinephrine and bicuculline* *Arch int Pharmacodyn.*21-29
- 66 *Bicuculline epileptogenesis in the rat* *Brain Res.* 239-246
- 67 *On the mechanisms of picrotoxin epileptic seizures (macro- and micro-electrode investigations)* *Electroenceph Clin Neurophysiol*444
- 68 *Animal models of the epilepsies* *Brain Res Rev*245-278
- 69 *Studies of acetylcholine activated epileptiform discharge in cerebral cortex.* *Electroenceph Clin Neurophysiol*377-390
- 70 *The convulsant effect of topically applied atropine* *Electroenceph Clin Neurophysiol.*83-87
- 71 *Electrocorticographic effects of topically applied scopolamine* *Epilepsi* 223-232
- 72 *The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis* *Brain Res.*175-179
- 73 *Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means* *Am J Psychiat*881-902
- 74 *Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog* *Science.* 342-343
- 75 *A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation* *Exp Neurol*295–330
- 76 Endüstriyel Kimya Ansiklopedisi Ullmann Tatlar ve Kokular
- 77 Enantiyomerik karvonların kokuları arasındaki farkı destekleyen kimyasal ve duyuşal veriler
- 78 Dönüşüm (+) - Limonene için (-) - Karvon: *J. Chem. Educ.* Yerel ilgi organik laboratuvar dizisi 10
- 79 Karvon resmi <http://quimicaorganica-biologia.blogspot.com.tr/p/unidad-ii.htm>
- 80 Tatlar ve Kokular *Endüstriyel Kimya Ansiklopedisi Ullmann*

- 81 *Essential oil content and composition in commercially available dill cultivars in comparison to caraway* Industrial crops and products 2001 229-239
- 82 *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes* International League Against Epilepsy 1989 389-399
- 83 *Antioxidant activity of water and alcohol extracts of chamomile flowers, anise seeds and dill seeds. Journal of the Science of Food and Agriculture* 2173-178
- 84 *Karvon analgesik etki Monoterpenes with Analgesic Activity—A Systematic Review* Brazil Universidade Federal de Sergipe (DFS/UFS)
- 85 *Evaluation of antioxidant activities and antimutagenicity of turmeric oil A byproduct from curcumin production.-A Journal of Biosciences*
- 86 *melisa, adaçayı, nane yağlarının incelenmesi piyasa analizi kalite tayini* Kayseri
- 87 *Disepsid karvon Madisch A, Holtmann G, Mayr G, et al. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter trial. Digestion* 2004;69:45
- 88 *Potential anticancer activity of carvone in N2a neuroblastoma cell line*
- 89 *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy* Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 489-501
- 90 *Carvone: Antispasmodic effect and mode of action*
- 91 *Spasmolytic Activity of Carvone and Limonene Enantiomers*
- 92 *frenk kimyonu (Carum carvi L.)* VANYüzüncüyıl üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü
- 93 *Influence of the Chirality of (R)-(-)- and (S)-(+)-carvone in central nervous system compressive study* Brasil
- 94 *Effects of the fruit essential oil of Cumin seed Linn. (Apiaceae) on pentylene tetrazol induced epileptic form activity in F1 neurons of Helix aspersa* Journal of Ethnopharmacology
- 95 *Eğirdir (Isparta) yöresinin geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkileri.* Ankara, 1997
- 96 15. <http://www.chemsynthesis.com/base/chemical-structure-21732.html>

- 97 *Neuropeptides in perspective: the last ten years. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects.* Neuron Santos NC867-879.
98. 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;21:131–137.
- 99 *Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage* Pharmacol Rep 225–35
- 100 *Recurrent seizure and sustained encephalopathy associated with dimethylsulfoxide preserved stem cell infusion.* Leuk Lymphoma 1671–4
- 101 *DMSO-associated encephalopathy during autologous peripheral stem*
- 102 *The effect of intraperitoneally administered dimethyl sulfoxide on absence-like epileptic activity of freely moving WAG/Rij rats.* *Journal of Neuroscience Methods*. 133–136
- 103 *Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems. Part I. General considerations.* *Experientia* 1986;42: 109–14.
- 104 *Anesthetic and analgesic considerations in the experimental animal* Ann NY Acad Sci 32–47
- 105 *Veterinary Anaesthesia* İngiltere Printed at The Both Press. , Avon,
- 106 *Sıçanlarda timokinonun penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine etkisi*
- 107 *Inhibition of epileptiform activity by excitatory amino acid receptors in the disinhibited rat neocortex.* *J Neurophysiol*. 87-95.
- 108a *NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system-too little activation is bad, too much is even worse* *Neuropharmacology* 699—723.
- 109 *Chen RC, Huang YH, How SW. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy.* *Exp Neurol*. 1986; 92(3), 533-40.
- 110 *Cakil D, Yildirim M, Ayyildiz M, Agar E. The effect of co-administration of the NMDA blocker with agonist and antagonist of CBI-receptor on penicillin-induced epileptiform activity in rats.* *Epilepsy Research*. 2011; 93: 128—137.

- 111Beyazcicek Ersin, et al. "Effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, on penicillin-induced epileptiform activity in rats." *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)* 21.2 (2016): 131-137.
- 112Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanism of epilepsy: A status report. *Science*. 1987; 237: 157-164.
- 113Krishek BJ, Moss SJ, Smart TG. A functional comparison of the antagonists bicuculline and picrotoxin at recombinant GABA_A receptors.



ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Diyarbakır'ın Bismil ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğretimimi Batman'da tamamladıktan sonra, 2002 yılında başladığım Harran Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 2008 yılında mezun oldum. Aynı yıl Özel Sultan Hastahanesin'de Patoloji ve Mikrobiyoloji laboratuvarında birim şef olarak göreve başladım. 2011 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans programına başladım. Yüksek lisans eğitimimin sonunda, "Sıçanlarda (R)-(-) ve (S)-(+)-Karvon'un Penisilin İle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi" konulu yüksek lisans tezimi tamamladım.