



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA AKUT VE KRONİK UYGULANAN
ELAJİK ASİDİN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ
EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Ersin BEYAZÇİÇEK

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Seyit ANKARALI

İKİNCİ DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKÖĞLU

Düzce, 2017

TEZ ONAYI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,
Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “**Sıçanlarda Akut ve Kronik Uygulanan Elajik Asidin Penisilin ile Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi**” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 22.05.2017

Üye: Prof. Dr. Seyit ANKARALI

Istanbul Medeniyet Üniversitesi

Tıp Fakültesi

(Jüri Başkanı)

İmza

Üye: Prof. Dr. Erol AYAZ

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İmza

Üye: Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

Düzce Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İmza

Üye: Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İmza

Üye: Prof. Dr. Güler ÖZTÜRK

Istanbul Medeniyet Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İmza

Bu tez Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddelerince, yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitümüz Yönetim Kurulunun 25/05/2017 tarihli ve 2017/127 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Adnan ÖZÇETİN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İmza

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.

22.05.2017

Ersin BEYAZÇİÇEK

TEŞEKKÜR

İlk günden bu yana güler yüzü ve desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım değerli Hocam Prof. Dr. Seyit ANKARALI'ya, tez çalışmam sırasında bana bütün imkânlarını sağlamaya çalışan değerli Hocalarım Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ ve Pof. Dr. Şerif DEMİR'e, tez çalışmam sırasında istatistiksel analizlerimde bana yardımcı olan değerli Hocam Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya, ELISA çalışmalarında bana yardımcı olan değerli Hocam Yrd. Doç. Dr. Merve ALPAY'a Tez İzleme Komitemde yer alan ve bana yol gösteren değerli Hocam Prof. Dr. Erol AYZAZ'a, maddi ve manevi olarak her zaman destekleyen doktorayı başarılı bir şekilde bitirmemi sağlayan aileme ve ders aldığım dönemde beni sabırla bekleyen, sınav dönemlerimde her zaman yanımda olan, tez yazım dönemimde bütün yoğun çalışmalarına rağmen benim tez çalışmamla ilgilenen, destek olan sevgili eşim ve meslektaşım Arş. Gör. Özge BEYAZÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından BAP- 2016.04.01.483 numaralı proje ile desteklenmiştir

Ersin BEYAZÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR VE SİMGELER	xi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Epilepsi.....	9
2.1.1. Tarihçe.....	10
2.1.2. Epidemiyoloji	12
2.1.2.1. Yaş.....	13
2.1.2.2. Cinsiyet	14
2.1.2.3. Sosyoekonomik durum.....	15
2.1.3. Etiyoloji	16
2.1.3.1. Genetik faktörler.....	17
2.1.3.2. Kortikal malformasyonlar	18
2.1.3.3. Travmatik beyin hasarı	19
2.1.3.4. Metabolizma bozuklukları ve nörometabolik hastalıklar.....	20
2.1.3.5. Merkez sinir sistemi enfeksiyon hastalıkları.....	21
2.1.4. Epilepsinin Sınıflandırılması	22
2.1.5. Epilepsinin Fizyopatolojisi.....	23
2.2. Beyin Korteksi	26
2.2.1. Beyin korteksinin özellikleri.....	26
2.2.2. Beyin korteksinde bulunan hücre tipleri.....	28
2.2.3. Korteksteki duraklatıcı sinapslar	30
2.2.4. Piramidal hücrelerin deşarj özellikleri.....	31
2.2.5. Dendritlerde bulunan tetikleyici bölgeler	31
2.2.6. Nörogliya hücrelerinin yeri ve önemi	31
2.2.7. Elektroensefalografi	32
2.2.7.1. EEG'nin elektrofizyolojik temeli.....	33
2.2.7.2. Elektroensefalogram kaydının alınması	34

2.2.7.3. Elektroensefalogramda elde edilen dalga tipleri.....	35
2.2.7.4. Normal EEG ritimleri	38
2.2.7.5. Anormal EEG ritimleri	39
2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri	40
2.3.1. Basit parsiyel akut modeller	42
2.3.1.1. Penisilin modeli	42
2.3.1.2. Bikukulin, pikrotoksin ve striknin modelleri	44
2.3.2. Basit parsiyel kronik modeller	45
2.3.2.1. Alüminyum hidroksit modeli.....	45
2.3.2.2. Kobalt Modeli.....	45
2.3.2.3. Çinko modeli	46
2.3.2.4. Demir, bakır ve mangan modelleri.....	46
2.3.2.5. Kriyojenik epilepsi modeli	46
2.3.3. Kompleks parsiyel modeller	47
2.3.3.1. Kainik asit modeli	47
2.3.3.2. Tetanos toksini modeli.....	47
2.3.3.3. Tutuşma (kindling) modeli.....	48
2.3.4. Generalize tonik-klonik nöbet modelleri.....	48
2.3.4.1. Fotosensitif babun modeli	48
2.3.4.2. Odyojenik nöbet modeli	49
2.3.4.3. Epilepsili fare modeli	49
2.3.4.4. Genetik epilepsi eğilimli sıçan modeli	49
2.3.4.5. Maksimal elektroşok modeli.....	49
2.3.4.6. Pentilentetrazol modeli.....	50
2.3.4.7. Sistemik penisilin (tonik-klonik) modeli	50
2.3.4.8. Diğer inhibitör antagonist modelleri.....	51
2.3.5. Generalize-absens nöbet modelleri	52
2.3.5.1. Talamik uyarılma modeli.....	52
2.3.5.2. Bilateral kortikal odak modeli.....	52
2.3.5.3. Sistemik penisilin modeli.....	52
2.3.5.4. İntraventriküler opiat modelleri	53
2.3.6. Status epileptikus modelleri.....	53
2.3.6.1. Lityum-pilokarpin modeli.....	53
2.3.6.2. Kobalt-homosistein modeli.....	53
2.3.6.3. Tekrarlayan uyaran modeli	54

2.3.7. Epilepsi modellerinden elde edilen sonuçlar	54
2.4. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar.....	55
2.4.1.1. Oksidatif stres kavramı.....	55
2.4.1.2. Reaktif oksijen ve nitrojen türleri; oluşumu, karakterizasyonu ve aktivitesi.....	56
2.4.1.3. Oksidatif stresin kimyası: reaktif oksijen türleri ve biyomoleküllere bozulması.....	56
2.4.1.4. Oksidatif stres ve nörodejeneratif hastalıklar	58
2.4.2. Antioksidanlar	59
2.4.2.1. Antioksidan tanımı ve sınıflandırılması.....	59
2.5. Çalışmada kullanılan kimyasallar	65
2.5.1. Elajik Asit.....	65
2.5.2. Elajik asit biyosentezi ve kaynakları	66
2.5.3. Elajik asit biyoyararlanımı ve metabolizması	67
2.5.4. Elajik asit reaksiyonları	68
2.5.5. Elajik asidin etkileri	68
2.5.5.1. Elajik asidin inflamasyon üzerine etkisi	68
2.5.5.2. Elajik asidin anti-kanser etkisi	69
2.5.5.3. Elajik asidin karaciğer üzerine etkisi.....	69
2.5.5.4. Elajik asidin antioksidan etkisi.....	70
2.5.5.5. Elajik asidin anti-diyabetik etkisi.....	70
2.5.5.6. Elajik asidin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi	70
2.5.5.7. Elajik asidin sinir sistemi üzerine etkisi	71
2.5.6. Penisilin G	73
2.5.6.1. Penisilin ve gama-aminobütirik asit ilişkisi.....	74
2.5.7. Üretan	77
3. GEREÇ VE YÖNTEM	78
3.1. Hayvanlar.....	78
3.2. Gruplar, Maddeler ve Dozları	78
3.3. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü.....	79
3.3.1. Cerrahi prosedür	79
3.3.2. Epileptiform aktivitenin oluşturulması	80
3.3.3. Elektrofizyolojik kayıtlar.....	80
3.5. Antioksidan aktivitenin belirlenmesi.....	83
3.5.1. ELISA testi prosedürü	83

3.6. İstatistiksel Analiz	85
4. BULGULAR.....	87
4.1. Elektrokortikografik Bulgular.....	87
4.1.1. Sham gruplarında ve penisilinle uyarılmayan hayvanlarda elajik asit uygulamalarının etkisi.....	87
4.1.2. Penisilin kaynaklı epileptiform aktivitenin incelenmesi	87
4.1.3. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı	89
4.1.4. Elajik asidin epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı üzerine etkisi	90
4.1.5. Elajik asidin epileptiform aktivitenin diken dalga genliği üzerine etkisi	102
4.1.6. Elajik asidin toplam epileptiform aktivite diken dalga sıklığına etkisi	111
4.2. Elajik asidin vücut ağırlık değişimi üzerine etkisi	112
4.3. Elajik Asidin Antioksidan Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	113
4.3.1. Elajik asit kullanımının süperoksit dismutaz seviyesine etkisi	114
4.3.2. Elajik asit kullanımının katalaz seviyesine etkisi	115
4.3.3. Elajik asit kullanımının glutatyon peroksidaz seviyesine etkisi.....	116
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	118
6. KAYNAKLAR.....	129
ÖZGEÇMİŞ	151

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2. 1. 1999-2013 yılları arası Türkiye epilepsi prevalans çalışmaları	14
Tablo 2. 4. Beyinden kaydedilen EEG'lerde ortaya çıkan temel 5 dalga	36
Tablo 2. 5. Deneysel epilepsi hayvan modelleri.....	42
Tablo 2. 6. Hayvan modellerinde ve klinikte antikonvülsan ilaçların etkinliği	43
Tablo 2. 7. Bazı elajik asit kaynakları.....	67
Tablo 2. 8. İn vitro çalışmalarında farklı stresörlere karşı elajik asidin koruyucu etkisi	71
Tablo 2. 9. İn viro çalışmalarında farklı stresörlere karşı elajik asidin koruyucu etkisi	72
Tablo 3. 1. Akut elajik asit grupları.....	79
Tablo 3. 2. Kronik elajik asit grupları	79
Tablo 4. 1. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.....	89
Tablo 4. 2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	93
Tablo 4. 3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	95
Tablo 4. 4. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	97
Tablo 4. 5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	98
Tablo 4. 6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	100
Tablo 4. 7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	101
Tablo 4. 8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	106

Tablo 4. 9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	107
Tablo 4. 10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	108
Tablo 4. 11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	109
Tablo 4. 12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	110
Tablo 4. 13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	111
Tablo 4. 14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sayılarına ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	112
Tablo 4. 15. Elajik asit uygulanan kronik gruplarına ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	113
Tablo 4. 16. Elajik asidin SOD değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	114
Tablo 4. 17. Elajik asidin SOD değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	115
Tablo 4. 18. Elajik asidin GPx değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	116

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1 Epilepsi tarihindeki önemli olaylara ait zaman çizelgesi.....	10
Şekil 2. 2. Farklı ülkelerdeki epilepsi prevalansları	12
Şekil 2. 3. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre epilepsili insanların ortalama sayısı	13
Şekil 2. 4. Yaşa bağlı epilepsi prevalansı	14
Şekil 2. 5. Yaşa bağlı epilepsi insidansı.....	14
Şekil 2. 6. Ülkelerin farklı gelir gruplarına göre epilepsili hastalarının ortalama sayıları.....	15
Şekil 2. 7. Epilepsi etiolojisinde en sık rapor edilen sebepler (ülkelerden elde edilen verilerin yüzdelik gösterimi).....	16
Şekil 2. 8. Epilepsi sebeplerinin dağılımı	17
Şekil 2. 9. Cinsiyete göre travmatik beyin hasarı insidansı ⁸⁵	20
Şekil 2. 10. Yaş gruplarına göre travmatik beyin hasarı ile ilişkili ölümlerin insidansı ⁸⁵	21
Şekil 2. 11. Enfeksiyöz ajanlar ve merkezi sinir sistemi etkileşimleri.....	21
Şekil 2. 12. Basit ve sadeleştirilmiş epileptik nöbetlerin sınıflandırılması.....	23
Şekil 2. 13. Altı tabakalı korteksin şematik gösterimi ¹⁰⁰	27
Şekil 2. 14. Giriş-çıkış bağlantıları.	29
Şekil 2. 15. GABAerjik nöronların üç morfolojik tipinin gösterimi.	30
Şekil 2. 16. Ekstrasellüler alan potansiyeline eksitator ve inhibitör sinaptik akımların bireysel katkısının gösterim diyagramı.....	34
Şekil 2. 17. (A) Referans kaydı, (B) Bipolar kayıt.....	35
Şekil 2. 18. Yüzey elektrotlarının kafa derisi üzerine yerleşimi.	35
Şekil 2. 19. Beyinden kaydedilen EEG’lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandının gösterimi ¹¹³	37
Şekil 2. 20. Uyanıklık durumunda EEG.	38
Şekil 2. 21. Uyku fazları ve EEG görünümleri.....	39
Şekil 2. 22. Penisilinin genel yapısı (kırmızı ile gösterilen beta-laktam halkasıdır)51	
Şekil 2. 23. Nöron ve glialardaki reaktif oksijen türlerinin (ROS) başlıca üreticileri ve antioksidan savunmanın temsili görünümü.....	57
Şekil 2. 29. GABAerjik sinir sonlanması.	74

Şekil 2. 30. GABA _A kanalının şematik gösterimi	75
Şekil 3. 1. Penisilin enjekte edildiği alanın gösterimi (kırmızı nokta)	80
Şekil 3. 2. Akut gruplarında deney prosedürünün şematik gösterimi (zamanlar dakika olarak gösterilmiştir)	81
Şekil 3. 3. Akut gruplarında deney prosedürünün şematik gösterimi.....	82
Şekil 4. 1. Üretan anestezisi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 7 Pro, AD Instruments) görüntüsü.	87
Şekil 4. 2. Penisilin G enjeksiyonundan sonra ECoG dalgalarında gözlenen değişimler.....	88
Şekil 4. 3. İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi..	90
Şekil 4. 4. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-120 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri.....	91
Şekil 4. 5. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-120 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga genliği (mV) değerleri.....	103
Şekil 4. 6. Penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen toplam diken-dalga sayısı ortalamalarının gösterimi.....	112
Şekil 4. 7. Elajik asit uygulanan kronik gruplarına ait ağırlık değişimlerinin gösterimi. (^a KG_50_EA grubuna göre anlamlı).....	113
Şekil 4. 8. Elajik asidin SOD seviyesi üzerine etkisi.	114
Şekil 4. 9. Elajik asidin CAT seviyesi üzerine etkisi.	115
Şekil 4. 10. Elajik asidin GPx seviyesi üzerine etkisi.	116

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 3. 1. Stereotaksik çerçeve ve ECoG kayıt düzeneği 80**
- Resim 3. 2. Kayıt düzeneğine bağlanmış ve ECoG kaydına hazır hayvanın genel görüntüsü..... 82**



KISALTMALAR VE SİMGELER

Simge	Açılımı
μV	: Mikro volt
€	: Euro, avro
AEG	:Antiepileptik ilaçlar
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CA	: Korteks alanı, Cortical Area
Ca^{++}	: Kalsiyum
cm^2	: Santimetrekare
cm^3	: Santimetreküp
COX	: Siklooksijenaz
Da	: Dalton
dak	: Dakika
dB	: Desibel
DEP	: Dizel egzoz partikülleri
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EA	: Elajik asit
ECoG	: Elektrokortigogram, electrocorticographic
EEG	: Elektroensefalogram
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
g/kg	: Gram/kilogram
GABA:	: Gama-aminobutirik asit
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GHB	: Gama-hidroksibütirat
GSH	: Glutasyon
Hz	: Hertz
IBE	: International Bureau for Epilepsy, Uluslararası epilepsi bürosu
IL	: İnterlökün
ILAE	: International League Against Epilepsy, Epilepsiye karşı uluslararası ligi
IU	: Uluslar arası birim, international unit
i.c.	: Beyin içine, İntrakortikal, Intracortical
i.p.	: Periton içi, intraperitoneal, intraperitoneally
K^+	: Potasyum
LD	: Öldürücü doz, letal doz
LO	: Lipoksijenaz
MES	: Maksimal elektroşok
mg/kg	: Miligram/kilogram
Mg^{++}	: Magnezyum
mm	: Milimetre
msn	: <i>Milisaniye</i>
MSS	: Merkezi sinir sistemi
Na^+	: Sodyum
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NMDA	: N-methyl-D-aspartat
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NO	: Nitro oksit
Non-REM	:Non- Rate eyes movement
PASW	: Predictive Analytics software
pg	:Pikogram
PTZ	: Pentilentetrazol
REM	:Rate eyes movement
sn	:Saniye
STZ	: Streptozotosin
TBHP	: Tert-bütül hidroperoksitin

VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
WHO	: Worth health organization
YAS	: Yağ asit sentaz
α	:Alfa
β	:Beta
γ	:Gama
μl	: Mikrolitre



ÖZET

SIÇANLARDA AKUT VE KRONİK UYGULANAN ELAJİK ASİDİN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Ersin BEYAZÇİÇEK

Doktora Tezi, Fizioloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Prof. Dr. Seyit ANKARALI

Mayıs 2017, 166 Sayfa

Yeryüzünde epilepsi hastalığı olan yaklaşık 65 milyon insan vardır ve bunların büyük bir kısmı şimdiye dek keşfedilen antiepileptik ilaçlara karşı dirençlidir. Ayrıca bu ilaçların yan etki profili çok geniştir. Elajik asit (EA); nar, kuruyemiş ve elma gibi birçok bitkide bulunan polifenolik bir bileşiktir. Bu çalışmanın amacı, analjezik, antidepresan, antioksidan ve antikanser etkileri olduğu gözlenen elajik asidin akut ve kronik uygulamasının sıçanlarda penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli üzerindeki etkisini elektrofizyolojik olarak araştırılmasının yanı sıra oksidatif stres üzerindeki etkilerinin de incelenmesidir.

Bu çalışmada 94 yetişkin erkek Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar akut ve kronik gruplar olmak üzere iki büyük gruba ayrıldıktan sonra her bir grup sham, kontrol (penisilin), sadece elajik asit ve 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarda elajik asit grupları olarak farklı alt gruba ayrıldı. Penisilin dışındaki tüm maddeler intraperitoneal olarak uygulandı. Kronik çalışma gruplarına maddeler 21 gün boyunca uygulanırken, akut çalışma grubuna ise sadece epileptiform aktivitesi öncesi uygulandı. Sıçanlar 1.25 g/kg'lık üretan dozunun intraperitoneal uygulanmasıyla anestezi altına alınıp, sol korteks üzerindeki kemik kaldırılmış ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirildi. Akut gruplarına beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra elajik asit enjekte edildi. Elajik asit uygulanmasının 30. dakikasında penisilin (500 IU) intrakortikal olarak uygulandı. Penisilin sonrası 120

1 dakika daha ECoG kaydı alındı. Kronik çalışma gruplarında ise beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra penisilin intrakortikal uygulanarak 120 dakika daha ECoG kaydı alındı. Ayrıca elajik asidin antioksidan mekanizması üzerindeki etkilerini tespit etmek amacıyla süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz miktarları serumda, ELİSA metodu ile belirlendi. Kayıtlardan elde edilen elektrokortikografik veriler yazılım programı ile analiz edildi. Aynı zamanda ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı, epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı ve diken dalga genliği istatistiksel olarak analiz edildi.

Sham ve sadece EA (penisilin uygulanmamış) gruplarında herhangi bir epileptiform aktiviteye rastlanmamıştır. 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg'lık EA dozlarının hem akut hem de kronik grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında, ilk epileptiform diken dalga zamanını belirgin bir biçimde arttırmış ve diken dalga sıklığını ve genliğini bazı zaman periyotları hariç azaltmıştır. Kronik EA gruplarında SOD, CAT ve GPx seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, yapılan çalışmada elajik asidin penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli üzerine uygulanmasının antiepileptik etkiye sebep olduğunu ortaya çıkarmış ve bu durum elajik asidin gelecekte potansiyel bir antiepileptik ilaç olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Elajik Asit, Epileptiform Aktivite, Elektrokortikografi, Sıçan, Oksidatif Stres

ABSTRACT

EFFECT OF ACUTE AND CHRONIC ELLAGIC ACID ADMINISTRATION ON PENICILLIN INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

Ersin BEYAZCICEK

Doctoral Thesis, Department of Physiology

Advisor Assos. Prof. Dr. Seyit ANKARALI

May 2017, 166 Pages

There are about 65 million people with epilepsy on earth, and a large part of the patients are resistant to antiepileptic drugs ever discovered. In addition, the side effect profile of these drugs is very wide. Ellagic acid (EA) is a flavonoid which presents in some of fruits and plant including pomegranate, nuts and apples. Aim of this study was to investigate effects of ellagic acid, which has been shown analgesic, antidepressant, antioxidant and anticancer effects, on experimental penicillin-induced epilepsy model electrophysiologically as well as oxidative stress.

In this study 94 adult male Wistar rats were used. After the rats were divided two large groups as acute and chronic, each group were separated into different subgroups as sham, control (penicillin), only EA and 10, 50 and 100 mg / kg doses as EA. All of the substances were administered intraperitoneally except penicillin. When applying substances for 21 days to the chronic study group, in the acute study groups these substances were administered only before the epileptiform activity. Rats were anesthetized with 1.25 g/kg dose urethane intraperitoneally, the left part of the bone on cortex had been removed, and electrodes were placed onto somatomotor area. After recording five-minutes basal activity in acute groups, EA was applied. After the 30 minutes administration of EA, intracortical penicillin (500 IU) was injected. ECoG was recorded for 120 minutes more after the penicillin administration. In the chronic groups penicillin were applied intracortically and ECoG recording was taken 120 minutes more

after the recording of 5 minutes basal activity. Also superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in blood serum were determined by ELISA. Electroencephalographic data which obtained from recordings were analyzed by the software program. Meanwhile the latency time to onset of first spike-wave, spike-wave frequency and amplitude of epileptiform activity were analyzed as data.

There was no epileptiform activity in sham and only EA (non-induced with penicillin) groups. When both acute and chronic groups of 10 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg of EA doses were compared to the control group, significantly increased the latency time to onset of first spike wave and decreased the frequency and amplitude except some time periods were found. SOD, CAT and GPx levels of chronic groups were found lower than control group.

Consequently, the results of the present study show that administration of ellagic acid has antiepileptic effect in penicillin induced model of epilepsy in rats and it may be a potential antiepileptogenic drug in future.

Keywords: Ellagic acid, Epileptiform activity, Electroencephalography, Rats, Oxidative Stress

1. GİRİŞ

Tekrarlayan spontane nöbetlerle karakterize olan epilepsi migren, inme ve Alzheimer'dan sonra dördüncü sırada gelen en yaygın nörolojik rahatsızlıktır. 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 sebep olduğu semptomatik bir durum olmasına rağmen hastaların yaklaşık %65'inde herhangi bir sebep bulunamamaktadır¹.

Tarihteki ilk yazılan tıbbi yazılar incelendiğinde epilepsinin insanlık tarihiyle birlikte ortaya çıktığı saptanmıştır². Modern bakış açısıyla ilk olarak milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanan epilepsi, dünyanın en eski ve en tanınmış rahatsızlıklarından biridir. Epilepsinin ilk bilimsel tanımı Huggings Jackson tarafından 1874 yılında yapılmasına rağmen günümüzde hala dünyanın hemen hemen bütün ülkelerinde epilepsi hastalık olarak değil, mistik düşüncelerle yorumlanan bir kavram olarak bilinmektedir^{3,4}. Bu yanlış değer yargılarıyla savaşmak için 1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO), Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE), Uluslararası Epilepsi Bürosu (IBE) ve Türk IBE (Epilepsi ve Hasta Yakınları Derneği) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından "Epilepside Küresel Aydınlanma" kampanyası başlatılmıştır.

Günümüzde, tedaviye ihtiyaç duyan ve devamlı nöbetleri olan aktif epilepsiye sahip yaklaşık 65 milyon insan bulunmaktadır⁵. Bu hastaların %30'u şimdiye dek keşfedilen tüm antiepileptik ilaçlara karşı dirençlidir⁶. Buna ek olarak antiepileptik tedavide kullanılan mevcut ilaçların yan etki profili de oldukça geniştir. Bu yüzden daha etkin, yan etki profili düşük ve ucuz antiepileptik ilaçlar bulma ve epilepsinin mekanizmalarını aydınlatma çalışmaları günümüzde hala yoğun bir şekilde devam etmektedir. Epilepsi vakalarının %80'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir⁵. 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 hâsılâtın % 0,5'ine eşdeğer olduğu rapor edilmiştir⁸.

Avrupa'da bulunan 6 milyon aktif epilepsi hastasının yıllık tedavi maliyetinin ise 20 milyar Euro olduğu tahmin edilmektedir.

Epilepsi, gerek tek başına gerekse diğer hastalıklarla eşlik eden bir semptom olarak morbiditeyi, mortaliteyi, iş verimini ve ülke ekonomisini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Epilepsinin insidansı toplumdan topluma değişmekle beraber, genellikle 20-50/100.000; prevalansı ise %0,4-1 olarak verilmektedir⁹. Gelişmekte olan ülkelerde sağlıkla ilgili alt yapı yetersizlikleri, semptomatik ve özellikle perinatal sebeplere bağlı epilepsi oranlarının artmasına sebep 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 sahiplerdir. Epileptogenezin altında yatan patofizyolojik süreçler ve klasik, ikinci veya üçüncü nesil antiepileptik ilaçlar üzerinde ileri düzeyde bilgi sahibi olmamıza rağmen, hala epilepsi hastalarının yaklaşık %30'u monoterapi uygulanan antiepileptik ilaçlara karşı direnç göstermektedir. Buna ek olarak antiepileptik tedavide kullanılan mevcut ilaçların yan etki profili de oldukça geniştir. Bu sebeple, epilepsi hastalarının iki veya daha fazla sayıda antiepileptik ilaçlarla politerapi tedaviye ya da yeni antiepileptik ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son zamanlarda araştırmacılar ve klinisyenler epileptik nöbetleri baskılayacak tıbbi bitkiler veya otlardan izole edilen yeni ilaçları bulma arayışına girmişlerdir. Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde bitkisel ürünler önemli rol oynamaktadırlar. Birçok bitkinin antikonvülsan etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu antikonvülsan bitkiler üzerinde çeşitli fitokimyasal, farmakolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar gerçekleştirilmekte ve bu çalışmalar günden güne artış göstermektedir.

Elajik asit (2,3,7,8-tetrahidroksi-kromeno; C₁₄H₆O₈) nar, kuruyemiş ve elma gibi birçok bitkide bulunan polifenolik bir bileşiktir. Bu bileşiğin antidepresan¹⁰, anksiyolitik¹¹, antikanser¹², antioksidan¹³, anti-inflamatuvar¹⁴, antimalarial¹⁵, antialerjik¹⁶, antiastmatik¹⁷, hepatoprotektif, kardiyoprotektif¹⁸ ve antiproliferatif¹⁹ etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir. Elajik asitle ilgili insan sağlığı üzerine bazı çalışma yapılmasına

rağmen sinir sistemi üzerindeki etkilerine dair yapılan çalışma sayısı çok azdır²⁰. Bu çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Mansouri ve ark, fareler üzerinde yaptıkları çalışmada elajik asidin motor hareketlerde herhangi bir değişikliğe sebep olmaksızın, skopalamın ve diazepam kaynaklı bilişsel bozuklukları etkili bir şekilde engellediğini bildirmişlerdir²¹.

Elajik asit bileşenini içeren *Emblica officinalis*'in (Bektaşi üzümü) pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulmuş nöbetlerde antikonvülsan etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir²². Dhingra ve Jangra tarafından yapılan diğer bir çalışmada Elajik asidin PTZ ve pikrotoksinle oluşturulmuş nöbetleri azalttığını ve ayrıca bu modellerde görülen GABA düzeyindeki azalmayı engellediğini rapor etmişlerdir¹⁰. Bunların aksine Luszcki ve ark yaptıkları çalışmada Elajik asidin maksimal elektroşok (MES) ile oluşturulmuş nöbetler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir²³.

Epileptik nöbetler, uyarıcı nörotransmitterlerdeki (glutamat) artış veya inhibitör transmitterlerdeki (gama, aminobutrik asit; GABA) azalmaya bağlı olarak gelişmektedir. Bu sebeple anti epileptik ilaçlar ya beyindeki GABA'yı güçlendirici yönde etki eder ya da beyin glutamat düzeyini azaltarak veya glutamat reseptörlerini baskılayarak etki gösterirler.

Elajik asidin 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^{24,25}. Ayrıca korteks yüzeyine ve içine lokal olarak penisilin uygulanmasının da aynı şekilde epileptiform aktivite oluşmasına sebep olduğu gösterilmiştir.

Epileptik nöbetler sırasında kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlarda hem anormal deşarjlara ait diken dalgaların olduğu, hem de normal beyin dalgalarının frekanslarında ve yüksekliklerinde oldukça belirgin değişikliklerin olduğu uzun

yıllardan beri bilinmekte olup, meydana gelen bu değişiklikler epileptiform aktivite olarak adlandırılmaktadır. Fakat etik ve bilimsel kurallar sebebiyle 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 haline getirilmeden önce birçok farklı deneysel modelde denenmeli ve etkinliği gösterilmelidir. Bu amaçla deney hayvanlarında birçok epilepsi modeli geliřtirilmiřtir²⁶⁻²⁸.

Literatürde elajik asidin epilepsi üzerine etkisine dair yapılan çalışmaların tamamının gözlemsel olması; sadece PTZ, MES ve pikrotoksin modellerinin kullanılması; intraperitoneal olarak uzun süreli kullanımın antioksidan etkisinin bilinmemesi gibi sebepler bizi bu konuda çalışmaya yönlendirmiştir. Yapılan çalışmalarda elajik asidin GABA seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda elajik asidin beyinde antioksidan aktiviteye arttığı rapor edilmiştir. Verilen bilgiler doğrultusunda elajik asidin, GABA seviyesini azaltarak epileptik nöbetlerin oluşumuna sebep olan penisilinin ve oksidatif stresin etkisini tersine çevirmesi beklenmektedir.

Sunulan çalışmanın amacı, sıçanlarda intraperitoneal 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarındaki elajik asidin akut ve kronik olarak uygulanmasının deneysel penisilinin oluşturduğu epileptiform aktivite üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Aynı zamanda elajik asidin oksidatif stres üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

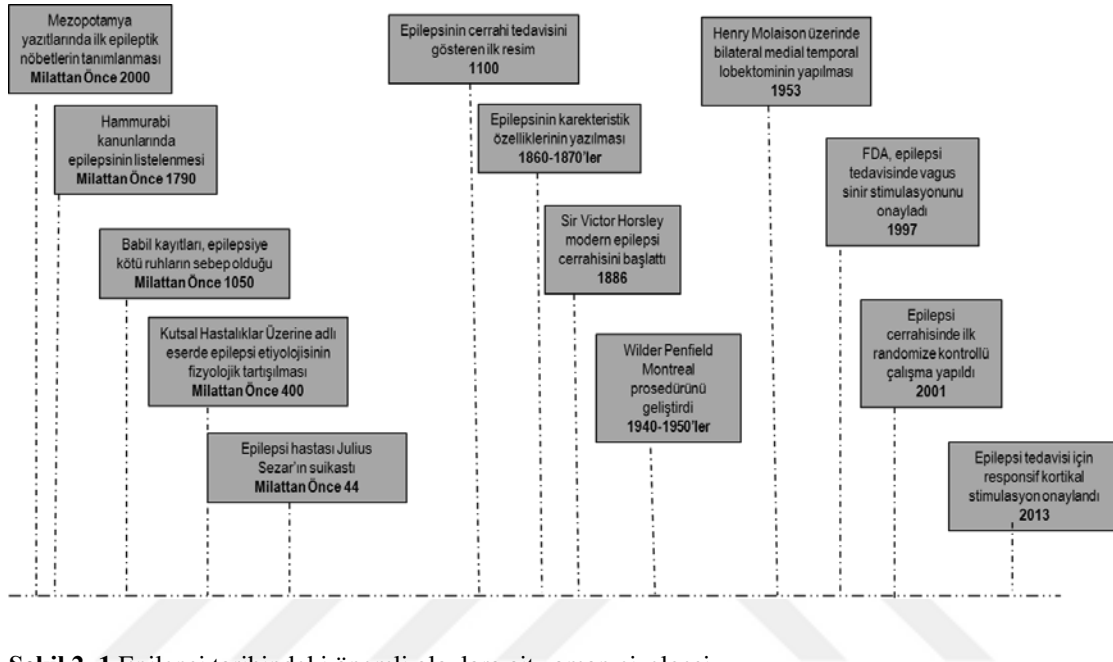
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

"Epilepsi" tekrarlayan epileptik nöbetler ile karakterize olan bozuklukları ifade etmektedir ve beyindeki anormal, aşırı veya hipersenkronize nöronal aktivite sonucunda gelişir²⁹. %0,05'lik küresel insidansı ile en sık görülen ciddi nörolojik bozuklulardan biridir. Popülasyonun %2-3'nü oluşturan epilepsi hastalarının %75'i bu rahatsızlığa ergenlik döneminden önce yakalanmaktadır. Epilepsi genetik, yapısal, metabolik veya bilinmeyen faktörlerin sebep olduğu bir rahatsızlıktır. Yapısal bozukluklar arasında özellikle gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon, parazittik hastalıklar (özellikle nörosistiserkosis), perinatal beyin hasarı, vasküler hastalıklar ve kafa travması gelmektedir³⁰. Epilepsi insidansı, prevalansı ve mortalitesi coğrafik, ekonomik ve sosyal farklılıklar bağlı olarak homojenite göstermez. Gelişmiş ülkelerde epilepsi insidansı gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür. Fakat gelişmekte olan ülkelere göre epilepsi insidansı yüksek olmasına rağmen prevalansı daha düşüktür. Bunun sebebi epilepsili kişilerin yüksek mortalite oranına sahip olmasına bağlı olabilir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunan kortikal veya subkortikal nöronlarda ani, anormal, hipersenkronize ve episodik olarak gelişen elektriksel deşarjlar, bu nöronlarla ilgili psişik ve somatik fonksiyonların gelip geçici fonksiyon bozukluklarına sebep olan konvülsiyonlardan farklıdır. Ancak konvülsif nöbetlerin tekrarlayıcı karakter kazanması, bu özelliğin yıllarca devam etmesi halinde hastaya epilepsi tanısının konulması düşünülebilir. Diğer bir ifade ile her konvülsiyon geçiren kişi epilepsi hastası değildir. Epilepsi (ἐπιληψία), Yunanca kökenli olan "epi" (üstünde, üstünden) "lepsi" (tutmak, tutup sarsmak) kelimelerinin bir ara getirilmesiyle oluşturulmuştur. 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

Epilepsi, insanlığın varlığı ile ortaya çıkmış olan ve ilk zamanlarda doğüstü güçlerin ya da kötü ruhların sebep olduğu düşünülen bir rahatsızlıktır. Epilepsi prevalansının bu kadar yüksek olması şaşırtıcı değil, çünkü rahatsızlık tarih boyunca en çok tartışılan rahatsızlar arasında yer aldığı görülmektedir³¹ (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1 Epilepsi tarihindeki önemli olaylara ait zaman çizelgesi

Epileptik nöbetin tanımlanmasıyla ilgili ilk bilgiler milattan önce 2000'li yıllarda Mezopotamya bölgesinde kullanılmakta olan Akad dilinde yazılmış yazıtlarda karşımıza çıkmaktadır. Yazıtta epilepsi benzeri semptomları olan hasta tanımlanırken; "hastanın boynunun sola dönük, elleri ve ayakları gergin, gözler tamamen açık, ağzından köpüklerin aktığı ve bilincinin kapalı olduğu" şeklinde tanımlanmaktadır. Aynı yazıtta bu durum antasubbû (günahın eli) şeklinde tanımlanmaktadır³². Epilepsi ile ilgili daha sonraki yazılara Eski Mısır Tıp yazıtlarında rastlanılmaktadır. MÖ 1700'lü yıllarda yazılmış olan ve epileptik kasılmaları beş grupta incelendiğini Edwin Smith'in cerrahi papirüslerinde görmekteyiz³¹. Babillerin en eski tıbbi kitaplardan biri olan Sakikku (Tüm Hastalıklar, MÖ 1067-1046) da epilepsi hastalığına rastlanılmaktadır ve hastalığa kötü ruhların sebep olduğu düşünülmektedir³³. Ayrıca Hamurabbi kanunlarında (MÖ 1790) da epilepsi hastalığına atıf yapılmaktadır³⁴. Milattan Önce 6. yüzyıla gelindiğinde, Hindistanlı tıp yazarı Atreya epilepsinin ilahi bir rahatsızlık olmadığını, beyin fonksiyonlarındaki bozukluklardan kaynaklandığını belirtmiştir³¹.

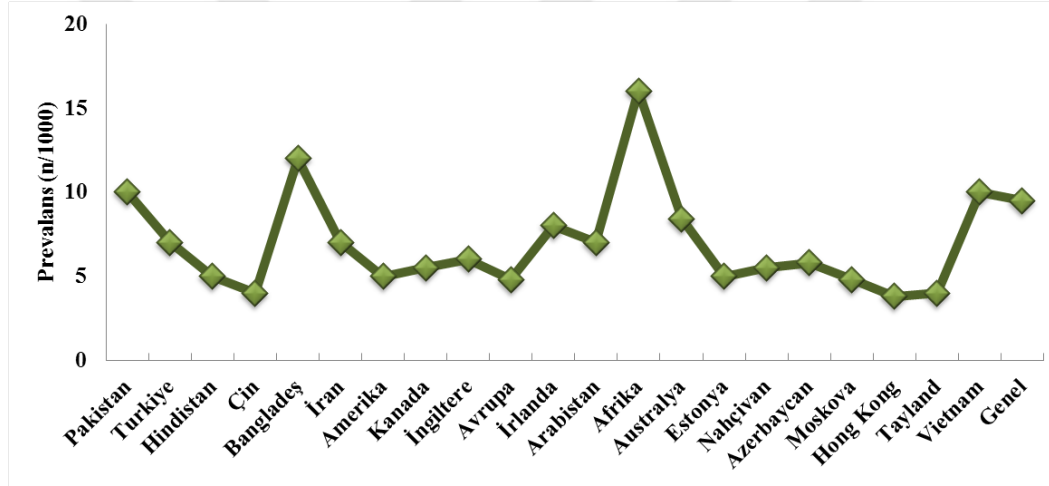
Milattan Önce 460-370 yılları arasında yaşamış olan Hipokrat, epilepsinin beyinde meydana gelen organik bir rahatsızlık olduğunu ve diğer birçok hastalıkta olduğu gibi kalıtsal olduğunu düşünmüştür³⁴. Roma döneminin en ünlü doktorlarından olan Aelius Galenus epilepsiyi, günümüzdeki hipotezlerle benzerlik gösteren üç formda incelemiştir³⁵. Temkin'in 19. yüzyılın ortalarına kadar yapmış olduğu araştırmalar ile eski tarih çok iyi incelemiştir³⁶. Tarihi kronoloji içerisinde baktığımızda birçok bilim insanı ve doktor bu konu ile ilgili çeşitli hipotezler ve teoriler ortaya atmışlardır. Bunlardan biri olan ve John Huglings Jackson tarafından ortaya atılan hipotezdir. Bu hipoteze göre epilepsi, beyin korteksinde (gri cevherde) meydana gelen boşalmalar sonucu oluştuğudur. Jackson'a göre korku ile epilepsi arasında bir ilişkinin olduğunu ve korku ile epileptik atak veya nöbet arasında kurduğu bağ, aşırı emosyonun, bir insanın sinir sisteminde istikrarsız sinirsel hücreleri serbest bırakmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür³⁷. Daha sonra Gowers, epilepsiyi ilk kez sınıflandırmıştır. 1875 yılında Dr. Caton tarafından tavşan ve maymunların kafatasına çeşitli kayıt elektrotları yerleştirilerek ilk EEG kayıtlarını almıştır³⁸.

On dokuzuncu yüzyıldaki bilimsel ilerlemelere rağmen, epilepsi doğüstü veya kutsal hastalık gibi köklü tarihsel kavramların etkisi altında derin bir toplumsal sorun olarak kalmıştır. Yaygın cehalet, korku, yanlış anlama ve damgalama gibi durumlar yasal ve sosyal cezalara katkıda bulunmuştur. 1909 yılında Budapeşte'de bir grup Avrupalı hekim Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'ni (International League Against Epilepsy, ILAE) kurdu. Kuruluşundan itibaren ILAE, hem epilepsinin bilimsel ve sosyal yönleriyle hem de eğitimiyle ilgili olarak uluslararası işbirlikleri kurarak, kongreler düzenleyerek ve Epilepsia dergisi aracılığıyla çalışmalarını sürdürmektedirler. Fakat Birinci Dünya savaşı sebebiyle 1915-1935 yılları arasında çalışmalarına ara vermiştir. İkinci Uluslararası Nöroloji Kongresi ile yeniden çalışmalarına başlamıştır. ILEA ikinci Dünya Savaşında kısa bir kesinti dışında büyüyerek uluslararası bir organizasyon haline geldi³⁸. Epilepsinin sosyal boyutu, hastaları ve kamuyu kapsayan kendine özgü bir organizasyonun gerekliliğini doğurmuştur. Böylelikle 1966 yılında Epilepsi Uluslararası Bürosu (International Bureau for Epilepsy, IBU) kuruldu. Yirminci yüzyılın sonlarında her kıtada ILAE 90'dan fazla şubeye ve IBE 80 üzerinde tam üye ve 30 kadarda yardımcı üyeye sahipti. Her iki kuruluş içinde bölgesel yapılanma hızlanmaktadır. ILAE, Terminoloji ve Sınıflandırma Uluslararası

Komisyonu aracılığıyla son 35 yılda nöbetlerin ve epilepsi sendromlarının sınıflandırılması ve tanımlanmasında önemli rol oynamaktadır.

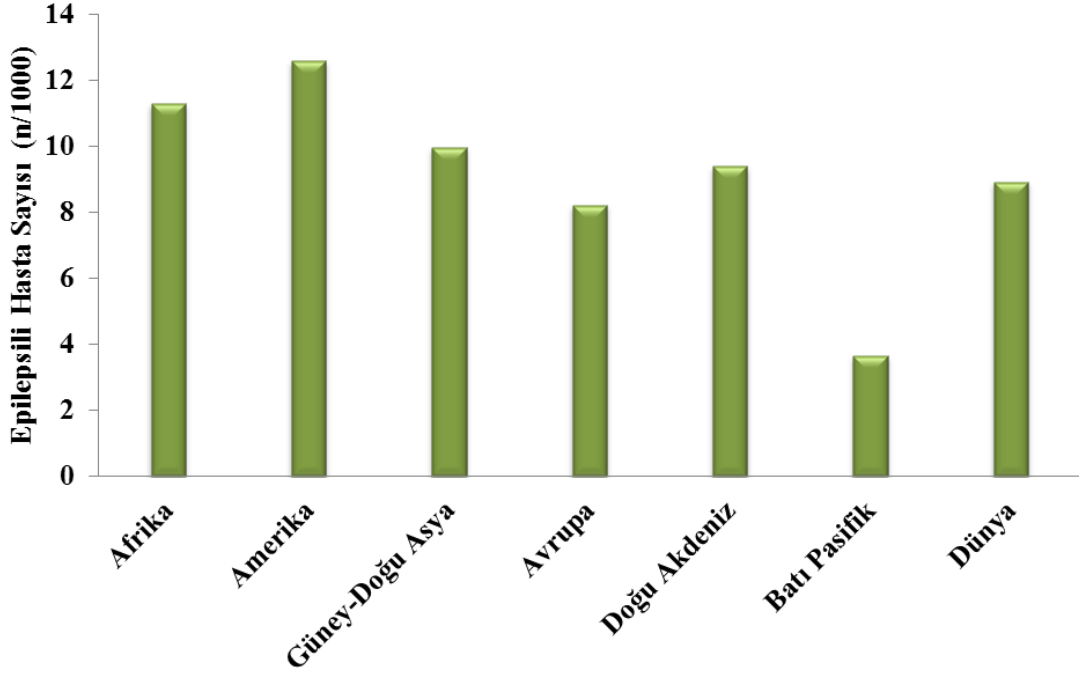
2.1.2. Epidemiyoloji

Nöroepidemioloji; insan popülasyonunda gözlemlenen nörolojik rahatsızlıkların dağılımını ve etkenini çalışmaktadır. Klinisyenler bireysel rahatsızlıklarla ilgilenirken, epidemiyologlar bir topluluk içindeki rahatsızlığın ortaya çıkışıyla ilgilenir. Epidemiyolojik bilgi; sağlık politikasını belirlemeye, kamu sağlığı, tıbbi uygulayıcılara, hastalara ve ilaç endüstrisine yararlar sağlar. Epilepsi kronik nörolojik hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Dünya genelinde aktif epilepsi prevalansı ortalama %8'dir³⁹. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %10-40 arasında değişirken, gelişmiş ülkelerde bu oran %4,9 olarak görülmektedir⁴⁰ (Şekil 2.2).



Şekil 2. 2. Farklı ülkelerdeki epilepsi prevalansları

Epilepsi prevalansı ve insidansı popülasyonun demografik yapısı, cinsiyet, sosyoekonomik durum, coğrafik yapı ve çalışma metodolojisine göre farklılık gösterebilir (Şekil 2.3). Epilepsi prevalansı (belirli bir popülasyonda ve belirli bir zamanda belirli bir hastalığa sahip tüm olguların oranı) ortalama her 4-10/1000 kişide iken, insidansı (yıllık yeni vaka sayısı) yaklaşık 50.4/100.000 civarındadır⁶. Birçok faktör epilepsi insidansı ve prevalansı ile ilişkilidir. Bunlardan bazıları aşağıda belirtilmiştir.



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

2.1.2.1. Yaş

Epilepsi yaşa bağlı olarak farklı insidanslar gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda çocuklarda ilk bir yılda epilepsinin görülme insidansı 150/100000, 5–9 yaş grubundaki çocuklarda 60/100000, daha ileri yaştaki çocuklarda 45-50/100000 olarak rapor edilmiştir. Güney Amerika ve Asya gibi bazı coğrafik bölgelerde ergenlik öncesi ve ergenlik döneminde epilepsi insidansının daha sık olduğu bildirilmiştir. Genellikle yirmili yaşlara kadar toplumun %1'inde epilepsi gelişme riski varken, 65 ve üzeri yaşlarda bu oran %3.4'e kadar yükselir⁴¹. Epileptik nöbetler çocuklarda olduğu gibi yaşlı kişiler de (60 veya 65 ve üstü) yaygındır. Hatta 75 ve üzeri yaşlardaki epilepsi hastalarında bu oran gençlere göre 2-3 kat daha yüksektir⁴². Nüfusun %10'lık bir kesimi hayatlarının herhangi bir döneminde herhangi bir sebebe bağlı olarak epileptik nöbet geçirebilir⁴³.

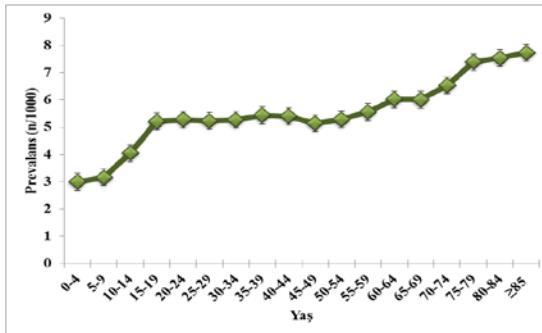
Türkiye'de 1997-2013 yılları arasında yapılan 10 farklı çalışma sonucunda aktif epilepsi prevalansı 7,35/1000 olarak bulunmuştur (Tablo 2.1). Bu çalışmalardan biri olan ve Tekeli ve ark. tarafından yürütülen çalışmada 20-32 yaş aralığında olan 13.200 erkek birey üzerinde yapılan araştırmada aktif epilepsi prevalansının 8.94/1000 olarak bildirmişlerdir⁵². Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada epilepsi prevalansı 10/1000

olarak bulunmuş ve buna göre ülkemizde aktif epilepsi hastası olan ortalama 787.000 dolayında kişi olduğu kabul edilmektedir⁵⁰.

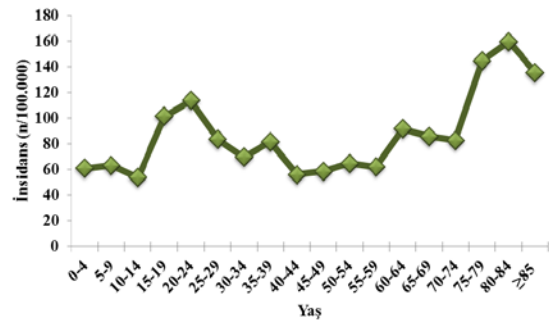
Tablo 2. 1. 1997-2013 yılları arası Türkiye epilepsi prevalans çalışmaları

Yer	Yıl	Sayı	Yaş	Prevalans (n/1000)	Kaynak
Ankara	1997	11.497	Tüm yaşlar	7,65	44
Sivas	1999	5.294	Tüm yaşlar	8	45
Silivri, İstanbul	1999	70.394	Tüm yaşlar	8,14	46
Küçükçekmece	2002	2.187	Tüm yaşlar	6,1	47
İzmir	2002	4.216	7-20	6	48
Türkiye	2004	48.260	0-16	8	49
Bursa	2006	2.116	Tüm yaşlar	8,5	50
Trabzon	2010	5254	15 yaş üstü	5	51
Çanakkale	2012	13.200	20-32	8,94	52
Trabzon	2013	4288	0-17	8,6	53

Wallace ve ark, İngiltere ve Wales'te 2.052.922 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada yaşa bağlı epilepsi prevalansını ve insidansını araştırmıştır⁵⁴. Bu çalışmada yaşa bağımlı olmayan prevalans 5.15/1000 olarak bulunurken, insidans 80.8/100.000 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada yaş artıca epilepsi prevalansının ve insidansında artığı görülmektedir (Şekil 2.4 ve Şekil 2.5)



Şekil 2. 4. Yaşa bağlı epilepsi prevalansı



Şekil 2. 5. Yaşa bağlı epilepsi insidansı

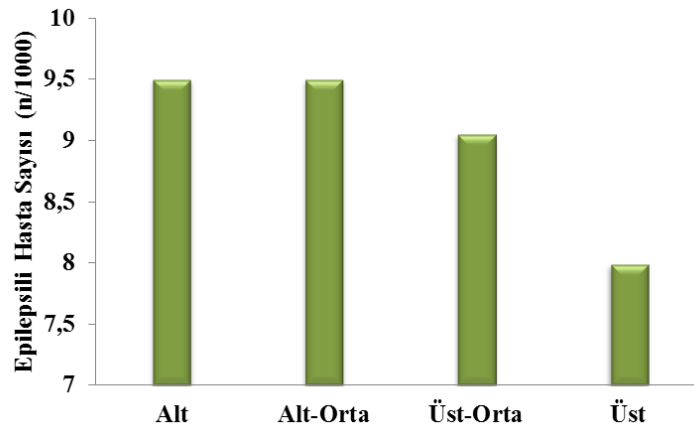
2.1.2.2. Cinsiyet

Erkeklerde kadınlara oranla epilepsinin gelişimi daha risklidir. Fakat bu risk yok denecek kadar azdır^{55,56}. Bir met-analizi ve sistematik bir inceleme sonucu cinsiyete

göre epilepsi prevalansı önemli bir farklılık göstermediği rapor edilmiştir^{57,58}. Ayrıca, benzer durumlar Pakistan ve Hindistan da görülmüştür⁵⁸. Güney İran'da cinsiyete dayalı yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler cinsiyete bağlı epilepsi prevalansında önemli bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir⁵⁹. Erkeklerdeki epilepsi prevalansı, New York haricinde Kuzey, Merkez ve Güney Amerika'da kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur⁶⁰⁻⁶³. Fakat Bolivya, Honduras ve Arjantin'de kadınlardaki oran erkeklerden daha yüksek bulunmuştur⁶⁴. Avrupa'ya baktığımızda İtalya'da epilepsi prevalansının kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilirken, Rocca ve ark., yaptıkları çalışmada Türkiye'de bu oran erkeklerde daha yüksek olduğunu bildirilmiştir⁶⁵⁻⁶⁷. Asya ülkelerinden olan Çin, Hindistan, Türkiye ve Suudi Arabistan'da epilepsi prevalansı erkeklerde daha yüksek iken, Pakistan'da kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir^{44,68,69}. Afrika ülkelerinde epilepsi prevalansı farklılık göstermektedir. Nijerya ve Uganda'da kadınlarda epilepsi prevalansı daha yüksek^{70,71} iken Ütopya, Tunus, Kenya ve Zambiya'da ise erkeklerde daha yüksek bulunmuştur⁷²⁻⁷⁵.

2.1.2.3. Sosyoekonomik durum

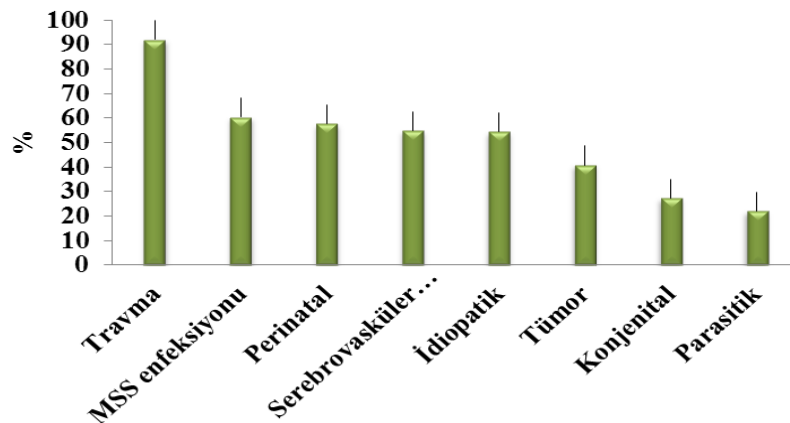
Enfeksiyon, kötü hijyen, düşük sağlık arama davranışı ve kötü beslenme gibi sosyoekonomik faktörler epilepsi riskini artırmaktadır. Dünya nüfusunun %85,4'nü oluşturan 108 ülkeden alınan verilere göre her 1000 kişiden 8.93'ü epilepsi hastası olduğu görülmektedir. Dünya genelinde sosyoekonomik durum, düşük gelir ve eğitimsizliğin epilepsi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Şekil 2.6). Yüksek gelirli ülkelerde epilepsi prevalansı 7.99/1000 iken, düşük geliri olan ülkelerde bu oran 9.5/1000 olarak karşımıza çıkmaktadır.



Şekil 2. 6. Ülkelerin farklı gelir gruplarına göre epilepsili hastalarının ortalama sayıları

2.1.3. Etiyoloji

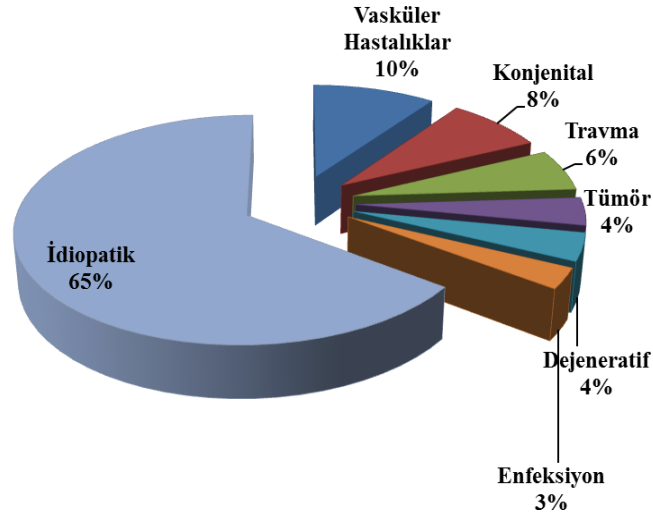
Dünya çapında, epilepsi en yaygın ve ciddi nörolojik rahatsızlıklardan biridir. Epilepsi hastalarının en az %40'ı yapısal veya metabolik etkilerin sebep olduğu bir beyin hasarı sonrasında gelişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, doğum öncesi ve perinatal risk faktörleri veya serebrovasküler hastalıklar epilepsinin etiyojisi arasında en sık görülenlerdir³⁸. Bunların yanı sıra epilepsiye, genetik, korteks malformasyonları, nörodejeneratif bozukluklar ve febril konvülsiyonlar gibi birçok etken de sebep olmaktadır (Şekil 2.7). Makroskobik veya mikroskobik herhangi bir yapısal değişim veya nöronal fonksiyonların çalışmasını azaltacak veya artıracak herhangi bir etki epilepsiye yatkınlığa sebep olabilir. Yapılan çalışmalarda epilepsinin sebeplerinden %68'i halen bilinmeyen sebepler iken, %31'ine ise beyin hasarının sebep olduğu bildirilmiştir. Bunların yanı sıra epilepsi sebepleri arasında serebrovasküler hastalıklar (%13.2), gelişimsel gecikmeler (%5.5), kafa travması (% 4.1), beyin tümörü (%3.6), enfeksiyonlar (%2.6), ve diğer sebepler (%6.8) sayılmıştır. Kompleks parsiyel nöbetler tüm yaş gruplarında en sık gözlemlenen nöbet tipidir. Bunun yanı sıra çocuklarda generalize nöbetler, yetişkinlerde ise parsiyel nöbetler en sık gözlemlenen nöbet tipleridir. Tüm yaş gruplarında en yaygın görülen nöbet tipi kompleks parsiyel nöbetlerdir. Nöbetler ya spontane oluşur ya da tetiklenerek meydana gelir. Tetiklenmemiş yani spontane nöbetler epilepsi hastalarında meydana gelirken, tetiklenmiş nöbetler ise sağlıklı bireylerde çeşitli faktörlerle meydana getirilebilir⁷⁶.



Şekil 2. 7. Epilepsi etiyojisinde en sık rapor edilen sebepler (ülkelerden elde edilen verilerin yüzdelik gösterimi)

Literatürler tarandığında, epilepsiye sebep olan bazı sebeplerin daha baskın olduğu görülmektedir. İdiopatik epilepsi, travma, MSS enfeksiyonları, serebrovasküler hastalıklar ve genetik faktörler en önemli ve yaygın epilepsi etiyolojisi arasında yer almaktadır^{38,58,77} (Şekil 2.8). Genel olarak epilepsiye sebep olan etkenler aşağıda sıralanmıştır.

- Prenatal, perinatal veya postnatal komplikasyonlar
- Febril nöbetler
- Serebral enfarktüs, serebral hemoraji ve venöz trombozisi gibi bazı serebrovasküler rahatsızlıklar
- Kafa travması
- Menenjit ve ensefalit gibi MSS enfeksiyonları
- Nörodejeneratif hastalıklar
- Otoimmün hastalıklar
- Beyin tümörü
- Genetik hastalıklar
- İlaç zehirlenmesi, ilaç veya alkol yoksunluğu
- Üremi, hipoglisemi, hiponatremi ve hipokalsemi gibi metabolik bozukluklar



Şekil 2. 8. Epilepsi sebeplerinin dağılımı

2.1.3.1. Genetik faktörler

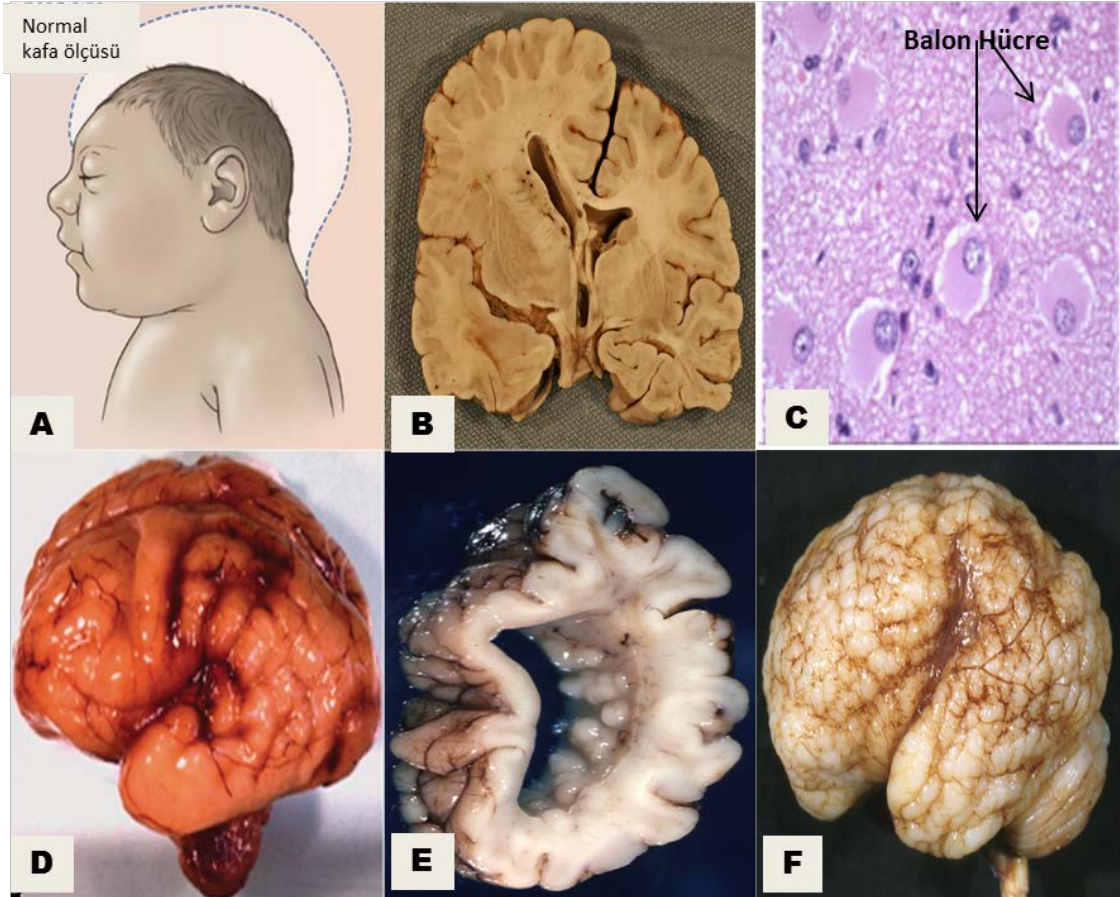
Epilepside genetik yatkınlık kavramı son yarım asırdır yapılan çalışmalarda incelenmektedir. Genetikteki gelişmelerin sınırlı olması sebebiyle genetik temelli epilepsinin anlaşılması zorlaşmaktadır. En etkileyici bulgular metabolik kökenli

semptomatik epilepsilerle ilişkili olarak yapılan çalışmalarda bulunmuş ve neredeyse tek gen metabolik-nörolojik bozukluklardan defektif genin sorumlu olduğu tespit edilmiştir⁷⁸. "Saf" epilepsileri kodlayan on beş gen tanımlanmıştır, fakat yoğun çalışmalara rağmen idiopatik epilepsinin büyük çoğunluğunun genetik temelleri büyük ölçüde belirsiz kalmıştır. Bunun muhtemel sebebi idiopatik epilepsiye daha çok kompleks genetiksel ve gelişimsel faktörler olabilir. Son zamanlarda tek nükleotid polimorfizmin epilepsinin sebebi olarak görünmektedir. Epigenetik ve epistatik mekanizmaların çözümlenmesi çok zor olabilir, fakat bu mekanizmalar epilepsinin çözümlenmesinde anahtar rol oynayacaktır. Kopya sayı varyasyonları, genomik imprinting, kromozomal dengesizlik, X inaktivasyonu ve mitokondriyal mekanizmaların da dahil olduğu birçok mekanizma çalışmaları epilepsinin anlaşılmasına ayrıca yardımcı olacaktır.

2.1.3.2. Kortikal malformasyonlar

Kortikal gelişim malformasyonları epilepsi ve gelişimsel gecikmenin en önemli sebeplerinden biridir. Dirençli epilepsili çocukların yaklaşık %40'ı kortikal malformasyona sahip olduğu tahmin edilmektedir⁷⁹. Kortikal gelişim malformasyonları; çeşitli genetik etiyoloji, anatomik anormallikler ve klinik belirtiler ile birlikte anormal kortikal gelişim ile ilişkili bozuklukların geniş bir spektrumunu kapsar. Bu hastalıkların birçoğu daha önce otopside teşhis edilse de, MRI kullanımı kortikal gelişim bozukluklarının belirlenmesinde yeteneğimizi önemli ölçüde geliştirmiştir. Serebral kortikal gelişim; nöronal kök hücre çoğalması, göç, veya nöronal farklılaşmanın da dahil olduğu bir seri son derece karmaşık ve organize olayları kapsar. Bu çeşitli basamakların kesilmesi kortikal gelişim malformasyonlarına sebep olur. Hücre çoğalmasının anormalliklerine bağlı olan bozukluklar mikrosefali (küçük beyin), megalensefali (büyük beyin) veya kortikal displaziye (fokal alanlarda anormal nöronal yapı) sebep olabilir. Başlangıçtaki nöronal göç bozuklukları periventriküler heterotopi (ventriküler duvar boyunca yer alan anormal nöron nodülleri) ile sonuçlanır. Sonradan göç veya hareket bozuklukları normalde altı tabakalı olan korteksin bozulmasına sebep olur ve bunun sonucunda ise klasik lissensefali (düz beyin) ve subkortikal bant heterotopisi (beyin ve lateral ventriküllerin yüzeyi arasında kalan heterotopik nöronlar) gibi bozukluklar meydana gelir. Son olarak, nöronal tutukluluk bozuklukları, serebral korteksteki nöronların hedefledikleri yere ulaşmadan durmalarına sebep olur. Bu durum

sebebiyle korteks yüzeyine aşırı nöronal göç meydana gelir ve kaldırım taşı benzeri yapı ile karakterize olan lissensefaliye sebep olur. Erken dönem epilepsili kortikal bozuklukları olan bireylerin nöbetlerinde gerilemeler olmasına rağmen, bu durum kronik olduğunda düzelmeler ya da gerilemeler gözlemlenmemektedir. Yukarıda da anlatıldığı gibi birçok kortikal bozukluğa bağlı farklı tipte kortikal gelişim malformasyonları karşımıza çıkmaktadır (Resim 2.1).

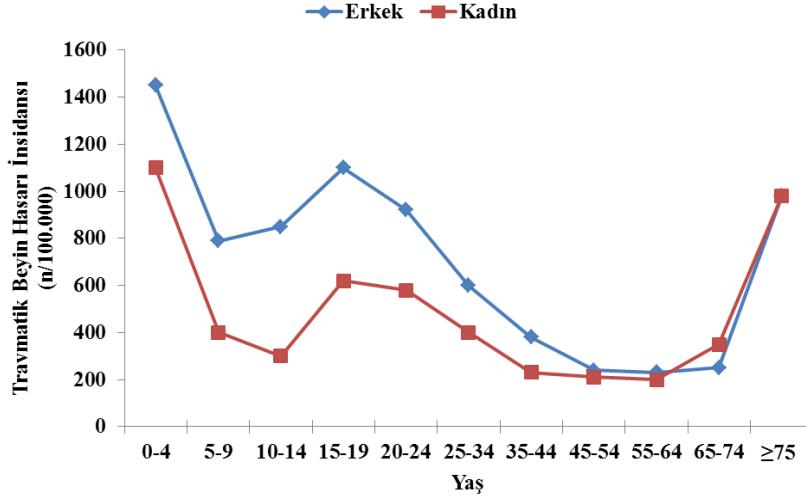


Resim 2. 1. A) Mikrosefali, B) Hemimegalensefali, C) Fokal kortikal displazi, D) Parketaşı lissensefali, E) Periventriküler heterotopi, F) Polimikrogiri^{82,83}

2.1.3.3. Travmatik beyin hasarı

Travmatik beyin hasarı (TBH) morbidite ve mortalite de önemli etkiye sahiptir. TBH hayat kalitesini ve yaşam süresi kısaltmaktadır⁸⁰. Tahminlere göre Amerika Bileşik Devletleri'nde yılda 1.7 milyon TBH meydana gelirken, Avrupa'da bu oran 1.2 milyona ulaşmaktadır⁸¹. TBH riski yaşla birlikte büyük ölçüde değişir, fakat erken erişkinlik döneminde de çarpıcı bir yükseklik göze çarpmaktadır. TBH oranı erkeklerde bayanlara oranla 1.4 kat daha yüksektir (Şekil 2.9). TBH sonuçları mortalite artışını en aza

indirmek için önemlidir. TBH sonrası mortalite oranı 15 yaşına kadar düşük kalırken, bu yaştan sonra keskin bir artış olduğu gözlemlenmektedir. Kadınlara oranla erkeklerde mortalite oranı 2.9 kat daha fazladır (Şekil 2.10).

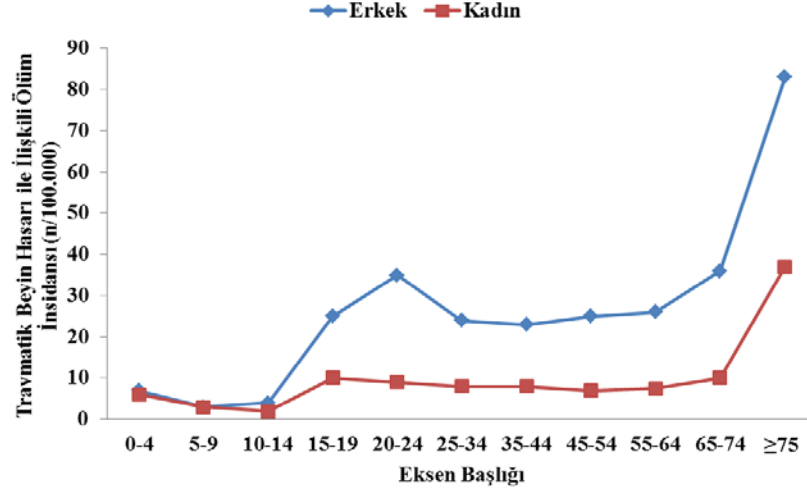


Şekil 2. 9. Cinsiyete göre travmatik beyin hasarı insidansı⁸⁴

TBH sonrası oluşan nöbetler şu şekilde sınıflandırılabilir: (1) hasar sonrası 24 saatten önce oluşan *ani nöbetler*, (2) hasar sonrası 1 haftadan daha kısa sürede meydana gelen *erken nöbetler*, (3) hasardan sonraki bir haftadan daha uzun süre sonra ortaya çıkan *geç nöbetler*. Geç nöbetler olarak sınıflanan nöbetler posttravmatik epilepsi tanısını oluşturmaktadır⁸⁵. Kafatası çökme kırıklarında, intrakrinal hematolarda, yaygın beyin ödeminde ve lokal nörolojik bulgusu olan olgularda epilepsi riski olasılığının arttığı rapor edilmiştir. Akut beyin travması sonrası gelişen epilepsilerin yaklaşık %50'sinde yıllar içerisinde düzelmeler olduğu bildirilmiştir^{86, 38}.

2.1.3.4. Metabolizma bozuklukları ve nörometabolik hastalıklar

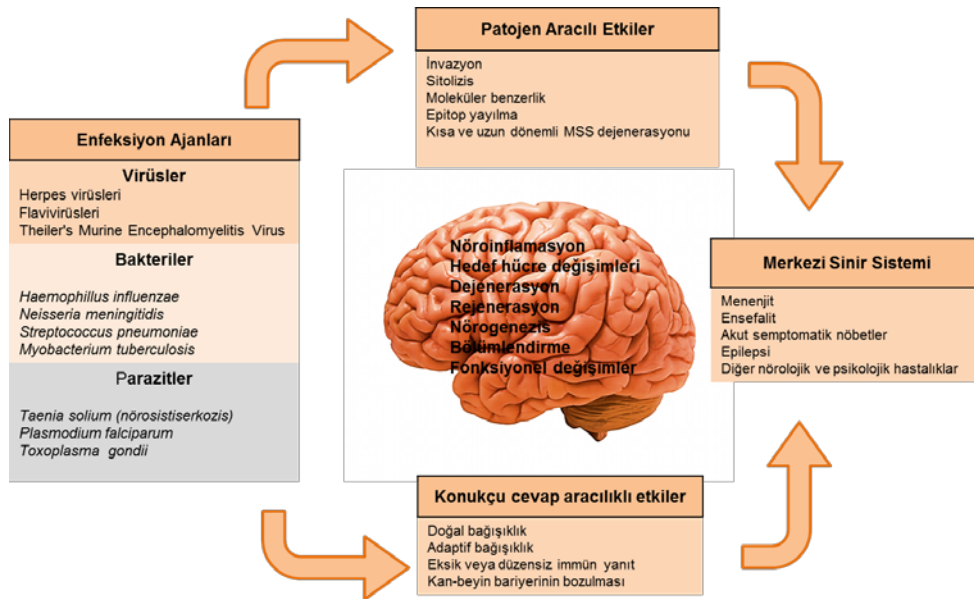
Metabolizma bozuklukları ve nörometabolik hastalıklar da epilepsinin etiyolojikleri arasında yer almaktadır. Metabolik bozuklukların en yaygını ensefalopatiye de sebep olan faktörler epilepsiye yol açmaktadır. Yenidoğanlarda piridoksin (vitamin B6) bağımlılığı, folik asit duyarlı nöbetler, nonketojenik hiperglisinemi, sülfidoksidad eksikliği, hiperamonyemi ve peroksizomal hastalıklar gibi etkenler epilepsi etiyolojisinde rol oynamaktadır.



Şekil 2. 10. Yaş gruplarına göre travmatik beyin hasarı ile ilişkili ölümlerin insidansı⁸⁴

2.1.3.5. Merkez sinir sistemi enfeksiyon hastalıkları

Dünya genelinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde epilepsi için en yaygın etiyolojilerden biri enfeksiyondur. MSS enfeksiyonları hem akut semptomatik nöbetlere (ilk enfeksiyon zamanı ile ilişkili) hem de epilepsiye sebep olurlar (Şekil 2.11). Tüberküloz, HIV, serebral sıtma, nörosistiserkoz, subakut sklerozan panensefalit ve serebral toksoplazma gibi durumlara epilepsi eşlik edebilir. Bazen bu enfeksiyonlar yapısal korelasyonlar gösterebilirler. Fakat, epilepsinin birincil sebebi enfeksiyon süreci olarak kabul edilir.



Şekil 2. 11. Enfeksiyöz ajanlar ve merkezi sinir sistemi etkileşimleri

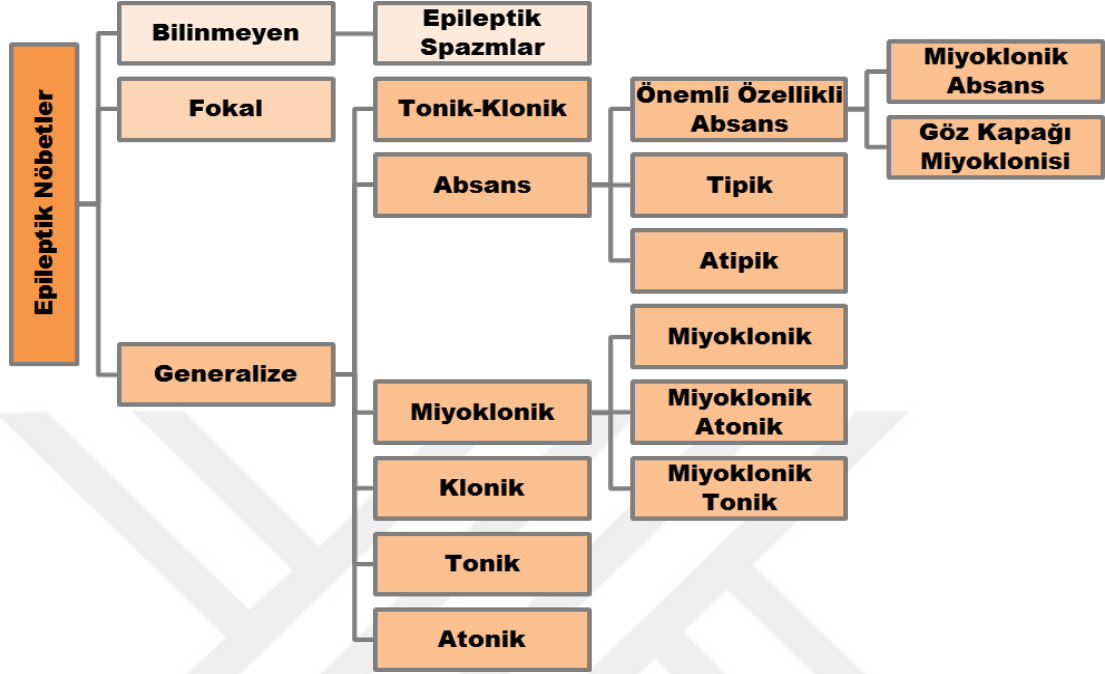
Her yaş grubundaki insanlarda enfeksiyondan dolayı epilepsi gelişebilir. Nöbetler, nörosistiserkoziste olduğu gibi sadece enfeksiyonun belirtisi, ya da subakut skleroza panensefalit veya kuduzda olduğu gibi tüm MSS bozukluğunun bir belirtisi olabilir⁸⁷. Enfeksiyondan sonra ilk 1-2 hafta içerisinde ortaya çıkan erken nöbetler ile enfeksiyondan sonra aylar hatta yıllar içerisinde oluşan geç provoke edilmemiş nöbetleri ayırt etmek önemlidir. Erken nöbetler tüm MSS enfeksiyonlarının %30'unda görülür. Fakat bunlar spontane nöbetler olarak kabul edilmezler^{85,88}. Bunların kronik epilepsiden farklı bir mekanizmaya sahip olduğu düşünülmektedir⁵⁴. Erken nöbetli insanların tümünde geç nöbetler gelişmemesine rağmen erken nöbetler epilepsinin geç gelişimi için bir risk faktörüdür.

2.1.4. Epilepsinin Sınıflandırılması

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) epileptik nöbetleri beyindeki anormal aşırı veya senkronize nöronal aktivitenin sebep olduğu geçici bir durum olarak tanımlamaktadır. Tüm nöbetleri tanımlamak için uygun olmasa bile nöbetleri parsiyel (fokal) ve generalize olmak üzere iki ana gruba ayırabiliriz. Epilepsinin sınıflandırılması uzun gözlemlere ve uzman görüşlerine dayanarak hazırlanmıştır. Bu güne kadar pek çok şekilde epilepsi sınıflandırılması yapılmıştır. Bu sınıflandırmalar genellikle tedavinin şekline, epileptik semptomlara, elektroklinik semptomlara veya etiyolojiye göre yapılmaktadır.

İlki 1960 yılında yayınlanan ve 1981 ile 1989 yıllarında tekrar güncellenen sınıflandırma modern nöron görüntüleme, genomik teknoloji ve moleküler biyoloji kavramlarına dayalı olarak ILAE tarafından yapılmıştır. Bir dizi faktör sınıflandırmayı komplike hale getirmektedir ve bu sebeple genellikle bu faktörler göz ardı edilmektedir. Bu sebepten dolayı aşağıda belirtilen bazı faktörler epilepsi sınıflandırması üzerine önemli etkiye sahip olmaktadır. Multifaktöriyel vakaların büyük çoğunluğunda epilepsi görülmektedir. Herhangi bir bireysel olguda, epilepsi genellikle (belki hemen hemen her zaman) genetik ve edinsel etkilerin her ikisinin sonucunda görülür. Diğer bir faktör ise epilepsiye sebep olan mekanizmaların birden fazla olmasıdır. En son 1989 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği tarafından epilepsi sınıflandırılmış ve güncel birkaç değişiklik dışında bu sınıflandırma günümüzde halen kullanılmaktadır.

Yukarıda belirtilen epilepsiye ek olarak daha basit ve sade olan diğer bir nöbet sınıflandırılması Şekil 2.12' gösterilmiştir. Bu nöbet sınıflandırılması yapılırken aşağıdaki bilgiler göz önünde bulundurulmuştur.



Şekil 2. 12. Basit ve sadeleştirilmiş epileptik nöbetlerin sınıflandırılması

Generalize epileptik nöbetler kavramsal olarak bir noktadan başlayıp, hızla bilateral yollarla yayılma şeklinde kendini gösterir. Böylece bilateral yollar kortikal ve subkortikal yapıları da içerebilir, fakat korteksin tamamına gereksinim duyulmamaktadır. Bireysel nöbetlerin başlangıç bölgeleri lokalize görülmesine rağmen, nöbetlerin konumu ve lateralizasyonu birbirleriyle tutarlılık göstermezler. Yani generalize nöbetler asimetrik olabilir.

2.1.5. Epilepsinin Fizyopatolojisi

Epilepsinin fizyopatolojisini anlamada en büyük problemlerden biri beynin birçok hastalığının bulunmasıdır. Bir nöronal devrede etkili bir bilgi akışı için gerekli olan elektriksel enerji deşarjları tamamen kontrollü sinir iletimine bağlıdır. Nöbet, çok sayıdaki kortikal nöronların anormal ve aşırı uyarılması sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. Nöbet şekli ve duyular etkilenen beyin bölgesine bağlı olarak değişmektedir. Muhtemelen nöbetler, hem sinaptik süreçler (nöbetin tetiklenmesinde ve yayılmasında katkıda bulunur) hem de non-sinaptik süreçler (azalmış sinaptik ileti durumlarında

nöbet aktivitesini destekler) tarafından üretilmektedir. Fakat en yaygın hipotez, nöronal devrelerdeki eksitasyon ve inhibisyon arasındaki hassas dengenin bozulması ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda beyin korteksinde bulunan nöronların membran potansiyellerinde ve uyarılma şekillerinde çeşitli karakteristik değişiklikler saptanmıştır. Bunlar; eksitatör nörotransmitter olan glutamatın ve inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın sentezi, serbestlenmesi, ve gerialımında ortaya çıkan değişiklikler, voltaj-duyarlı iyon kanalları ve iyon taşıyıcılarındaki değişiklikler veya hücrelerarası bağlantılardaki fonksiyonel veya anatomik değişiklikler şeklinde sıralanabilir. Potasyum kanal aktivasyonunun güçlendirilmesi ile membran repolarizasyonunu uzatarak aksiyon potansiyelinin oluşumu engellenir, böylece GABA serbestlenmesi azalır, bunun aksine potasyum iyon kanallarının aktivasyonunun azalması aksiyon potansiyelinin süresini uzatır ve glutamatın serbestlenmesi artar. *Paroksizmal depolarizasyon kayması* olarak da adlandırılan bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin süresinin anormal şekilde uzaması ve büyümesi söz konusudur. Böylece nöronlar gruplar halinde uyarılabilir veya çevre nöronları benzer şekilde uyarılabilecek potansiyel eşiğine getirebilir. Paroksizmal depolarizasyon kaymasının temel sebebi olarak baskılayıcı nörotransmitter olan GABA ile uyarıcı nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunlara ek olarak membranlarda yerleşik bulunan iyon kanallarında meydana gelen bazı bozukluklarda paroksizmal depolarizasyon kaymasına yol açabileceği düşünülmektedir. İnhibitör aranöronlar senkronize toplu deşarj kalıpları oluştururlar. Bu kalıplar hipokampusteki eksitatör trafiğin yayılmasını kısmı olarak azaltır. Bu azalmanın epileptik aktivitenin oluşumuna katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Aranöronlar arasında GABAerjik sinyalizasyonun glutamaterjik düzenlenmesi nöbetlerin başlatılmasında, yayılmasında ve sonlandırılmasında belirleyici etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Astrositik glutamat-aktiviteli postsinaptik eksitatör reseptörlerin uyarılmasının epileptik deşarjlara sebep olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda inozitol trifosfatın (IP3) astrositlere intraselüler uygulanması, astrositlerden glutamat içeren veziküllerin ekzositozuna sebep olmuştur. Bu durum, CA1 piramidal nöronlarda depolarizasyon ve epileptik deşarjların oluşumuyla sonuçlanır⁸⁹. Boitani ve ark IP3'ün gap junction kanallarından geçtiğini göstermişlerdir⁹⁰. Nöronal yavaş içe akım astrositlerden serbestlenen glutamat tarafından tetiklenmektedir. Maalesef, farmakolojik

araçların eksikliği sebebiyle, epileptik deşarjların ne kadarından astrositik glutamat serbestlenmesinin sorumlu olduğu ve bu serbestlenmenin nasıl düzenlendiği bilinmemektedir. Siddiqui ve Joseph, artan uyarılmanın yeni tekrarlayan eksitatör devrelerin oluşumundan kaynaklandığını ve bu oluşumun aksonal filizlenme sonucu granül hücreleri arasında yeni oluşan eksitatör sinapslardan kaynaklandığını bildirmişlerdir⁹¹. Nörobiyolojik değişimler, uyarıcı reseptörlerin ekspresyonunda değişikliklere sebep olabilir ve bu değişimler eksitatör-inhibitör nörotransmisyon dengesinin bozulmasına yol açabilir.

Neokorteks ve hipokampuste epileptik aktivitenin üretilmesinde ortak noktalar bulunmaktadır. Büyük tekrarlayan eksitatör bağlantılar inhibitör mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir⁹². Paroksizmal deşarj kaymaları ile ilişkilendirilmiş interiktal dikenler, neokorteks ve hipokampal ağların işlevi sonucunda üretilmektedir. Fakat her iki yapıdaki eksitatör hücrelerin etkileşimi sonucunda kontrolsüz uyarılmalar meydana gelmektedir.

Her bir kortikal nöron binlerce uyarıcı sinaptik girdi alır ve kortikal ağlar içinde çok sayıda ayrışma noktalarını oluşturur. Korteksteki gap junctionlardan oluşan GABAerjik nöronlar ve diğer GABAerjik hücreler lokal ağların hızlı senkronizasyonunu sağlarlar. Korteksin tüm tabakalarının epileptik aktivite oluşturma kapasitesi vardır. Fakat PDK sırasında büyük oranda deşarj üreten hücreler kortikal tabaka V'in piramidal nöronlardır, düşük dozda pikrotoksin bu tabakada aksonal geçiş aracılığıyla deşarjlar oluşturmakta ve dikey olarak üst ve alt tabakalara yayılmaktadır⁹³. Nöbetin yayılmasındaki birçok yol henüz tamamıyla tespit edilmemiştir. Bazı epilepsi hayvan modellerinde özellikle temporal ve somatosensoryel alanlarda kortikal NMDA reseptörlerin yoğunluğunda artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu alanlardaki hipereksitabilite EEG ile belirlenebilmektedir^{94,95}. Fakat insan ve sıçan epileptik neokorteksin postsinaptik NMDA reseptör komplekslerinin bileşenlerinin down-regulasyonu oluşmamaktadır⁹⁶.

Kortekste yer alan bazı alanlardaki nöronların epilepsiye yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Bunlar;

-Kalsiyum iletkenliğinin sebep olduğu uzamış depolarizasyon sonucunda kortikal nöronlarda yüksek frekanslarda deşarjların gelişimi,

- Beyinde nöbetlerin oluşumunu tetikleyen pozitif feedback mekanizmalarına yardımcı tekrarlayan uyarıcı etkileşim olması,
- Beynin belli kısımlarında epileptik aktiviteden kolay etkilenebilecek olan piramidal hücrelerinin yoğun olması
- Kortekste NMDA cevaplarının yenilenmesi sonucu daha güçlü uyarılmanın oluşumunu sağlayacak mekanizmaların varlığı

Sonuç olarak epilepsinin patofizyolojisi ve anatomisi oldukça kompleksdir, fakat yeni bilgilerin elde edilmesi ile bu komplekslik azalarak epilepsinin altında yatan mekanizmalar ortaya çıkarılacaktır. Böylece epileptik mekanizmaya uygun tedavi şekilleri geliştirilerek ve dirençli epilepsiler dahil olmak üzere tüm epilepsi türleri tedavi edilebilecektir.

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, beyin 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 oluşmaktadır⁹⁷⁴⁰.

İnsanda beyin korteksinin yüzey alanı 2.500 cm^2 , kalınlığı 2-4 mm ve hacmi 600 cm^3 kadardır⁹⁸. Beyin korteksinde yaklaşık 50 milyar nöron, yaklaşık 500 milyar nöroglial hücreler ve yoğun kapiller yatak bulunmaktadır⁹⁹. 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 ayırmışlardır⁹⁸. 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, mediyal temporal lobun bazı kısımları) üçer tabakadan meydana gelmiştir. Bir memeli beynine dışarıdan bakıldığında görülen korteks bölgelerine neokorteks denir. Neokorteks genel olarak 6 tabadan oluşur⁹⁸⁻¹⁰⁰ (Şekil 2.13). Bunlar;

Moleküler tabaka: Piramidal hücrelerin apikal dendrit tiplerini içerirler. Aksonların distal dallarının çoğu talamusun intralaminar çekirdeğinden kortekse projeksiyon yapar.

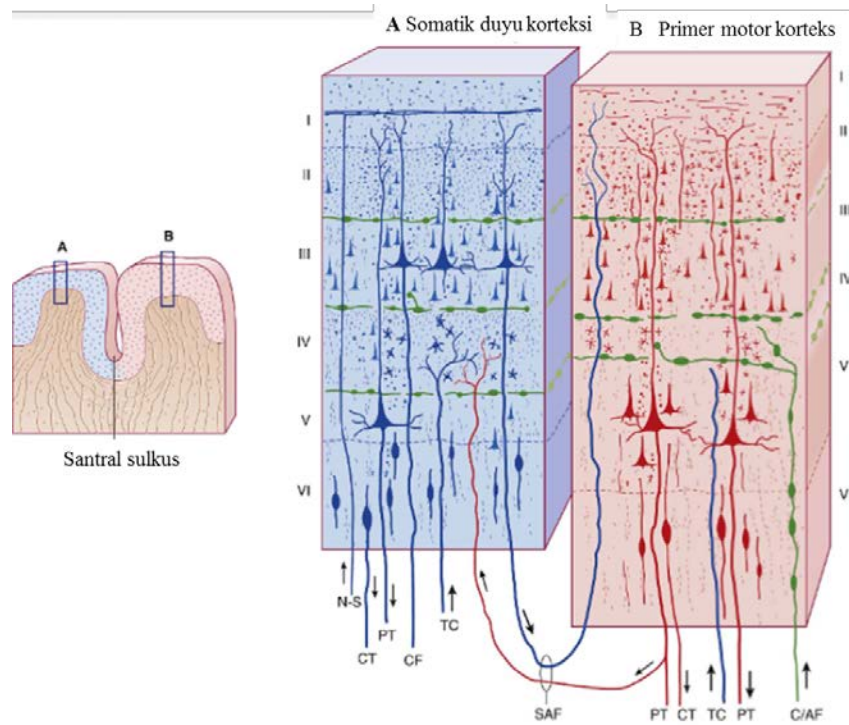
Dış granüler tabaka: küçük piramidal ve yıldız hücrelerini içerirler.

Dış piramidal tabaka: orta büyüklükte piramidal ve yıldız hücrelerini içerirler.

İç granüller tabaka: Talamik nukleustan afferentlerini alan yıldız hücrelerini içerirler. Yıldız hücreleri özellikle primer somatik duyu korteksinde, primer görme korteksinde ve primer işitme korteksinde yoğun miktarda bulunur. Granüller tabaka ismini bu alanlardan almıştır. Bunun aksine, primer motor korteksin IV tabakası az miktarda yıldız hücrelerini içermektedir. Bu sebeple burası *agranüller tabaka* olarak adlandırılır.

İç piramidal tabaka: Korpus striatuma, beyin sapına ve omuriliğe projeksiyon yapan büyük piramidal hücreleri içerirler.

Fusiform tabaka: Talamusa projeksiyon yapan modifiye piramidal hücreleri içerirler.



Şekil 2. 13. Altı tabakalı korteksin şematik gösterimi⁹⁹.

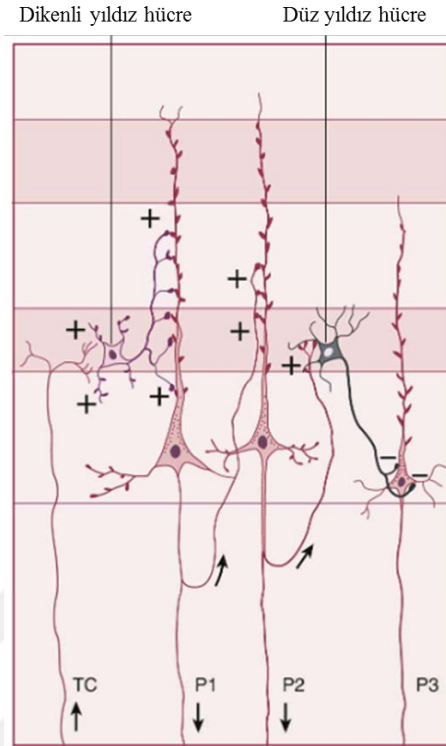
2.2.2. Beyin korteksinde bulunan hücre tipleri

Beyin korteksinde, hücre gövdelerinin yapıları ve şekillerine, dendritlerinin uzunluk ve dağılımına, uzantılarının farklı dallanma ve sonlanmalarına göre çok çeşitli hücreler bulunur. Pek çok farklı hücre çeşidi içermesine rağmen kortekste bulunan hücreleri dikenli yıldız hücreler (spiny stellate hücreler), düz yıldız hücreler (smooth stellate hücreler) ve piramidal hücreler (pyramidal hücreler) olarak üç büyük sınıfa ayırmak mümkündür⁹⁹ (Şekil 2.14).

Piramidal hücrelerde, hücre gövdesi genel görünüm itibariyle piramit şeklindedir. Bu görünümü sebebiyle 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 eksitator 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 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. Piramidal hücrelerin hücre gövdesi II. ve III. tabakada 20 µm ila 30 µm iken V. tabakada bu oranın yarısı kadardır. En uzunları motor kortekste bulunan ve boyları 80-100 µm olan *dev Betz hücreleridir*⁹⁹. Her piramidal hücrenin tek apikal dendriti tabaka I'e ulaşır. Birkaç taban dendrit dalı ise aynı tabakadaki diğer hücrelerle temas kurar. Tüm piramidal hücreler eksitatorüdür ve nörotransmitter olarak glutamat veya aspartat kullanırlar⁹⁸⁻¹⁰⁰.

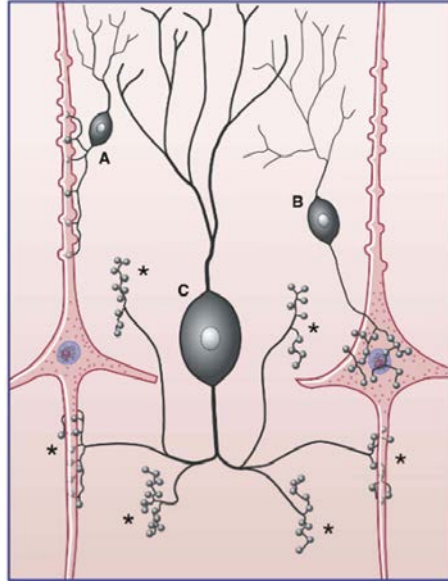
Gövdeleri yuvarlak veya oval olan nöronlara yıldız hücreleri adı verilir. Yıldız hücrelerinin aksonları korteksi terk etmeyip yakın çevrede bulunan nöronlarda sonlanır. Aynı zamanda ara nöron olan yıldız hücreleri korteksteki kolonların içinde gerekli olan bağlantıların kurulmasını sağlar. Yukarıda belirtildiği gibi yıldız hücrelerinde temel olarak iki tip mevcuttur. Bunlardan birincisi olan dikenli yıldız hücrelerinin dikenli dendritleri vardır ve bunlar genel olarak eksitatorlerdir. Bunlar afferent girdilerini talamus ve korteksin diğer alanlarından alırlar. Piramidal hücreler üzerinde

glutamaterjik sinapslar yaparlar. Diğer çeşidi olan düz yıldız hücreleri ise dikensiz dendritlere sahiptir ve bunlar inhibitör özellik gösterirler.



Şekil 2. 14. Giriş-çıkış bağlantıları. Okların yönü sinyal trafiğini göstermektedir. +/- eksitasyonu/inhibisyonu simgelemektedir. Piramidal hücre P1 dikenli yıldız hücreleri tarafından uyarılır; bu da aynı kolundaki P2'yi uyarır; komşu kolundaki P3 düz yıldız hücreleri tarafından baskılanır. (Clinical neuroanatomy and neuroscience'dan değiştirilerek alınmıştır⁹⁹)

Piramidal hücrelerden kolleteral dallara ulaşırlar ve piramidal hücrelerle GABAerjik sinapslar yaparlar. Serebral korteksteki nöronların yaklaşık %25'i GABA salgılayan inhibitör hücrelerdir. Bazı sinapslar piramidal hücrelerin dendritik dikenlerinin tabanı ile (aksodendritik), bazı sinapslar somaları ile (aksosomatik), bazıları ise aksonal segmentin başlangıç kısmı (kandil hücreler veya aksoaksonik) ile sonlanır (Şekil 2.15). Bunlara ek olarak bipolar hücreler olarak adlandırılan ve temel olarak dış tabakada yer alan bir grup daha hücre vardır. Bu hücreler bir veya daha fazla sayıda peptit içerirler. Bu peptitler genel olarak vazoaktif intestinal peptit (VIP), kolesistokinin (CCK) veya somatostatindir. Ayrıca bu peptitler bazı düz yıldız hücrelerinden GABA ile birlikte salınırlar⁹⁹.



Şekil 2. 15. GABAerjik nöronların üç morfolojik tipinin gösterimi⁹⁹.

2.2.3. Korteksteki duraklatıcı sinapslar

Gray 1959 yılında beyin korteksinde bulunan sinapsları tip I ve tip II olarak iki gruba ayırmıştır¹⁰¹. Tip I sinapslar eksitator özellikte olup büyük çoğunluğu dendritlerdeki çıkıntılarda bulunur. Genel olarak inhibitör özelliğe sahip olan tip II sinapslar hem hücre gövdesinde hem de dendritlerde bulunabilir. Uyarıcı olan tip I sinapsları beyincikte purkinje hücrelerinin dendritlerine ait dikenlerdeki sinapslardır. Duraklatıcı olan tip II sinapsları ise sepet hücrelerinin purkinje hücre gövdesiyle yaptığı sinapslardır. Genel olarak duraklatıcı sinapslar, uyarıcı sinapslara göre hücre gövdesine daha yakındır 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 hızlı ve etkili biçimde kontrol eder ve gerektiğinde önleyici etkisini gösterir. Duraklatıcı sinapslar, beyin korteksinde bulunan ve karar merkezine 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 nötrleştirme ile birlikte belirli hücre gruplarını güçlü bir duraklatıcı baskı altında tutmaktır.

2.2.4. Piramidal hücrelerin deşarj özellikleri

Piramidal hücreler -50 ile -70 mV arasında istirahat potansiyeline ve yaklaşık 100 mV kadar aksiyon potansiyeline sahip olabilen hücrelerdir ve merkezi sinir sistemine yerleşmişlerdir. Belirgin hiperpolarize art potansiyellere sahip olması onu omurilik motor nöronlarından ayırmaktadır. Bu hiperpolarize art potansiyeller motor nöronun deşarj frekansını düşürerek sabit ve kararlı bir seviyede tutulmasını sağlarlar¹⁰².

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 bölge bulunmaktadır. Bunun aksine beyin korteksindeki nöronlarda ise, aksondakine ilave olarak dendritlerde de bir veya daha fazla sayıda tetikleyici bölge bulunur. Spencer ve Kandel 1961 yılında ilk defa hipokampusun piramidal nöronlarından hücre içi kayıt aldılar¹⁰³. Bu çalışmalar sırasında hücre gövdesine uzak olan bölgelerden (muhtemelen dendritlerden) küçük potansiyeller kaydedilmiş ve bu potansiyellere çabuk prepotansiyeller adı verilmiştir. Daha sonra, Llinas ile Nicholson'un yaptığı çalışmalarda beyincikte bulunan purkinje hücrelerine benzer potansiyel kayıtlar elde ettiler ve dendritlerde birçok tetikleyici bölgelerinin bulunduğunu rapor etmişlerdir. Purkinje hücrelerinde büyük potansiyellerin oluşmasının sebebi dendrit aksiyon potansiyel 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 başardılar¹⁰⁴.

2.2.6. Nöroglia hücrelerinin yeri ve önemi

Beynin birçok bölgesinde yaygın olarak bulunan nöroglia hücreleri kortekste de bulunmaktadır. Korteksteki nöroglia hücrelerinin oranı diğer bölgelerdeki oranla aynıdır. Astrosit, oligodendrosit, mikrogliya, ependim, schwann, radyal, yıldız ve enterik

glial hücreler olmak üzere 8 çeşit nöroglia hücresi vardır. Fakat bu hücrelerden astrosit, oligodendrosit ve mikroglia hücreleri MSS ve beyin korteksinde en fazla bulunan nöroglia hücre çeşitleridir.

Kuffler ve ark, hücre içi kayıt metoduyla yaptıkları çalışmalarda glia hücrelerinin aksiyon potansiyellerini meydana getirmediğini göstermişlerdir. Glia membranlarından elektrik akımına karşı sadece pasif cevap alınmasından dolayı, nörogliaların 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 ortamdaki nörotransmitterleri ve toksinleri de aldığı düşünülmektedir¹⁰⁵.

2.2.7. Elektroensefalografi

Tavşan beyninden spontane dalga kayıtlarından yola çıkan Caton, beynin spontane ve sürekli bir aktivite gösterdiğine dair çalışmasını 1870 yılında yayınladı¹⁰⁶. İnsan EEG'si ile ilgili ilk önemli bilgileri Hans Berger'in çalışmalarına borçluyuz. Berger 1929-1938 yılları arasında hassas galvanometreler kullanarak insanda saçlı deriden beynin spontane aktivitesini kayıt etmeyi başardı¹⁰⁷. Elde ettiği kayıtlar sonucunda çeşitli hastalıklara bağlı olarak EEG kayıtlarının da değiştiğini ileri sürmüştür. 19. yüzyıldan itibaren sinirbilim alanındaki gelişmelerin hız kazanmasıyla birlikte epilepsiye sebep olan kortikal hipereksitabilite ve nöronal hipersenkronize gibi kavramlar tartışılmaya başlanmıştır. 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren EEG'yi de içeren deneysel nörofizyolojik çalışmalarla bu durum kanıtlanmaya çalışılmıştır. Bugün için artık genetik ve kanal patolojileri düzeyinde hastalık fizyopatolojisi tartışılmakta ve ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen EEG klinik pratikte daha yaygın ve etkin olarak kullanılmakta, epilepsi tanısı ve dolayısıyla tedavinin yönlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem olarak önemini korumaktadır.

EEG, özellikle epilepsiyi taklit edebilen diğer paroksizmal olayların ayırıcı tanısında ki en önemli incelemedir¹⁰⁸.

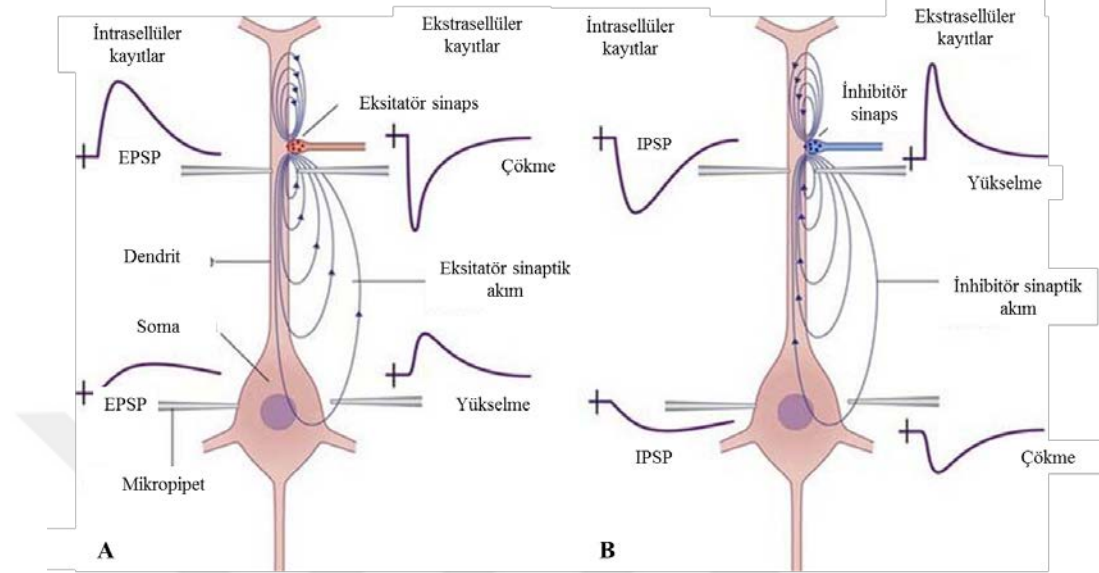
Beyin korteksi, görevlerini ihtiva ettiği çok sayıda hücre sayesinde yerine getirmektedir. Nöron topluluklarının davranışlarını kaydedip gözlemek için ya mikro veya makro elektrotlar kullanılır. Zor ve zaman alıcı olan mikro elektrot metot ile tek hücre cevapları kayıt edilir. Geniş bir alandan veya çok sayıda hücre içeren grupların toplam aktivitesi ise makro elektrotlarla kaydedilir. Bir cerrahi operasyon esnasında beyin korteksi yüzeyinden makro elektrotlar 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 makro elektrot 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.

2.2.7.1. EEG'nin elektrofizyolojik temeli

Geliştirildiği ilk günden beri EEG; kortikal fonksiyon çalışmalarında ve radyolojik çalışmalar ile fiziksel araştırma ve bilgi toplamaya destekleyici tek araç olarak kullanılmaktadır. Küçük metalik disk elektrotlar kafatası üzerine yerleştirildiğinde 20-100 μ V akım ölçebilmektedir. Saçlı deriden elde edilen bu kayda elektroensefalogram (EEG), direkt korteks üzerinden alınan kayda elektrokortikogram yapılan işleme ise elektroensefalografi adı verilir. Kaynağını korteksin radyal kolonunda yer alan kortikal piramidal nöron gruplarının aktivasyonundan alır. Kortikal girusların yüzeyi altında bulunan kolonlar bunlarla ilişkilidir. Bu kolonlarda membran potansiyellerinde iniş-çıkışlar olduğunda iki kutuplu (zıt kutuplu) değişimler gelişir. Bu zıt kutuplaşma elektriksel alan potansiyeliyle sonuçlanır ve hücre içine ve dışına iyon akımları meydana gelir. Bu akımın ekstrasellüler bileşimi EEG olarak kayıt edilir. Akım halkalarının güç ve yoğunluğundaki değişimlerin her ikisi de karakteristik sinüzoidal

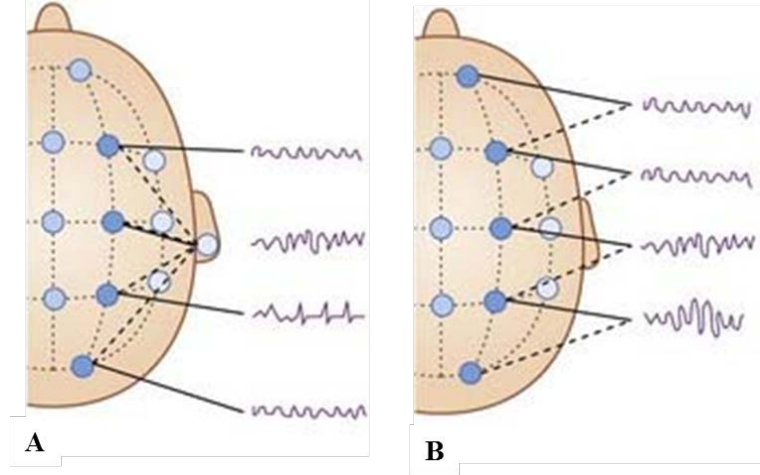
dalga formlarının oluşumuna sebep olur (Şekil 2.16). Mikrovolt olarak ölçülen EEG osilasyonlarının komşu kortikal hücre kolonlarının eksitator ve inhibitör etkileşimi ile üretildiği düşünülmektedir.



Şekil 2. 16. Ekstrasellüler alan potansiyeline eksitator ve inhibitör sinaptik akımların bireysel katkısının gösterim diyagramı.⁹⁹

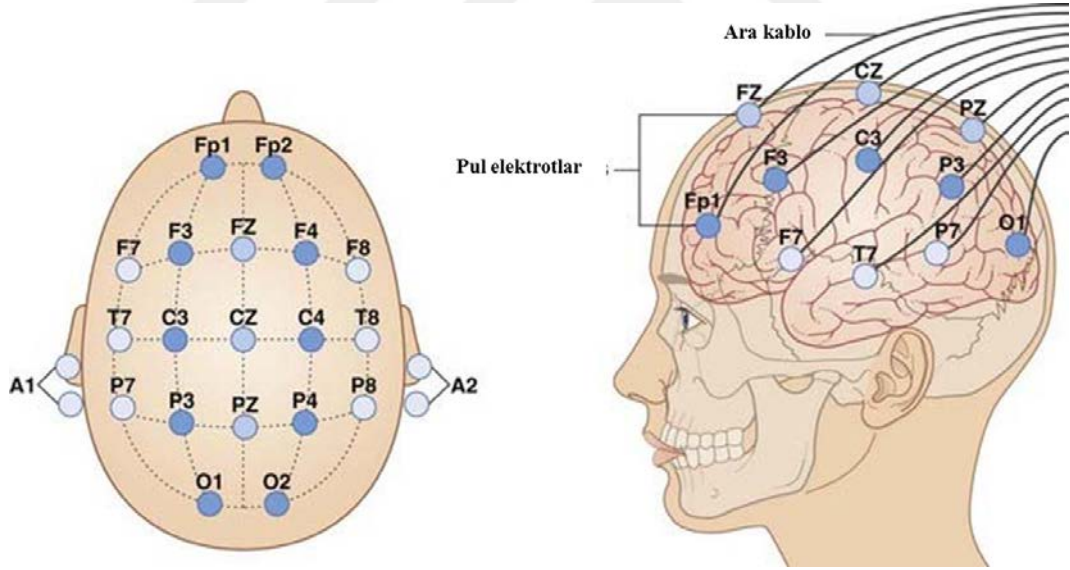
2.2.7.2. Elektroensefalogram kaydının alınması

Saçlı deriden EEG olarak kaydedilen potansiyel değişimlerini, kaydedici elektrotun altında bulunan binlerce hücre meydana getirmektedir. Elde edilen potansiyellerin binlerce hücreye ait iyon akımının cebirsel toplamı olarak görebiliriz. Ekstrasellüler 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 ise aktif elektrottan uzak ve potansiyeli sıfır olarak kabul edilen bir alana konur (genelde kulak memesine). Bu elektroda referans veya indifferent elektrot adı verilir. Klinikte EEG kaydı yapılırken beynin çeşitli yerlerine çok sayıda aktif elektrot yerleştirilir. Bütün kayıtlarda ya monopolar kayıt olarak adlandırılan bir aktif elektrot ile bir referans elektrot arasındaki potansiyel farkı ölçülür (Şekil 2.17A) veya bipolar kayıt adı verilen iki aktif elektrot arasındaki potansiyel farkı yazdırılır (Şekil 2.17B). Kaydedici elektrotlar genellikle belli bir şemaya göre frontal, parietal, oksipital ve temporal lobların üzerinde kafatasına yerleştirilir (Şekil 2.18).



Şekil 2. 17. (A) Referans kaydı, (B) Bipolar kayıt⁹⁹.

Özel durumlarda nazofaringeal veya sfenoidal elektrotlar kullanılarak mediyal temporal lobdaki aktivitenin kaydı kolaylaştırılır. Bu işlem, özellikle epileptik nöbetlerin limbik sistemle ilgili olduğu tahmin edilen durumlarda çok önemlidir, çünkü teşhis ihtimalini artırır.



Şekil 2. 18. Yüzey elektrotlarının kafa derisi üzerine yerleşimi.

2.2.7.3. Elektroensefalogramda elde edilen dalga tipleri

Normal bir insanda saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz, yükseklikleri ise 20-100 μ V 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. Ergendeki alfa modeli ancak buluş çağında kesin şeklini alır. Bununla birlikte dalgalar sıklıklarına (frekans) ve genliklerine (dalga yüksekliği) göre beş temel dalga gruba ayrılmaktadır¹⁰⁹ (Tablo 2.4).

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

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

Alfa Dalgaları: Normal bir fertte, sessiz ve sakin bir ortamda gözler kapalı, zihnen ve bedenen tam istirahat halindeyken kayıt edilen dalgalara verilen addır (Şekil 2.19). Parietal ve özellikle oksipital bölgede daha belirgindir, fakat uykuda kaybolur. Baskın hemisferde dalga genliği daha yüksektir. Alfa dalgalarının görme korteksinin IV. ve V. tabakadaki piramidal nöronlar tarafından meydana getirildiği düşünülmektedir. 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 içindedir⁵⁴.

Beta Ritmi: Frontal bölgede daha belirgin olan beta dalgaları 13-30 Hz dalga frekansına sahiplerdir (Şekil 2.19). Beta dalgalar, uyarıların varlığında ve aşırı zihin aktivitesi olduğunda daha yoğundur (genlikleri küçülür ve frekansları artar).

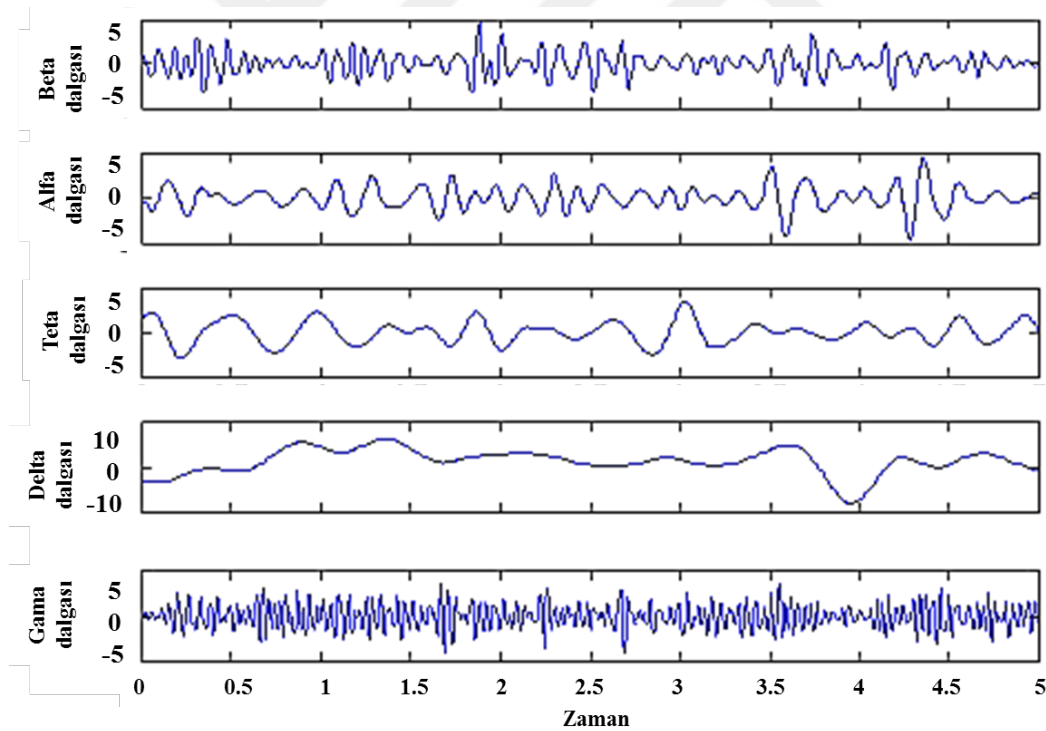
Teta Dalgaları: Frekansı 4-7 Hz ve genliği 20-100 mikron arasında olan yavaş dalgalarıdır. Sağlıklı erişkin bireylerde uyanık durumda görülmez iken çocuklarda görülmesi normaldir. Fokal korteks altı lezyonların varlığında, metabolik ensefalopatide, orta düzlemin derinliklerinde lezyon olduğunda ve sıklıkla hidrosefalide görülürler. Ayrıca, uyuklama, sevinç ve keder gibi durumlarda genç erişkinlerde teta dalgaları yazdırılabilir (Şekil 2.19). Hipokampus ve singulat kortekste daha fazla gözlenen yavaş teta aktivitesinin¹¹⁰ mediyal septum ve Broca diagonal bandında bulunan kolinerjik liflerle yönetildiği düşünülmektedir¹⁰⁹.

Delta dalgaları: EEG'nin frekansı en az (0,5-4), genliği (20-200) 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 ensefalitte ve hidrosefalide görülür. Erişkinde frontal bölgede, çocuklarda ise oksipital bölgede daha belirgindir (Şekil 2.19).

Gama dalgaları: EEG kayıtlarında 30 Hz üzerinde yer alan dalgalar genellikle gama aktivitesi olarak adlandırılır (Şekil 2.19). 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 gözlenmektedir¹¹¹.

Deney hayvanlarında bu dalgaların dikkat, dikkate bağılı hareketsizlik, odaklı uyanıklık, duyuşsal algılama ve paradoksal uyku ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹². Anestezi altındaki hayvanlarda bu dalgalar büyük oranda ortadan kaybolmaktadır¹¹³. Genel olarak gama ritminin bazal önbeyin kolinerjik yolları ve beyin sapı – talamokortikal kolinerjik yolları ile düzenlendiğı kabul edilmektedir¹⁰⁹.



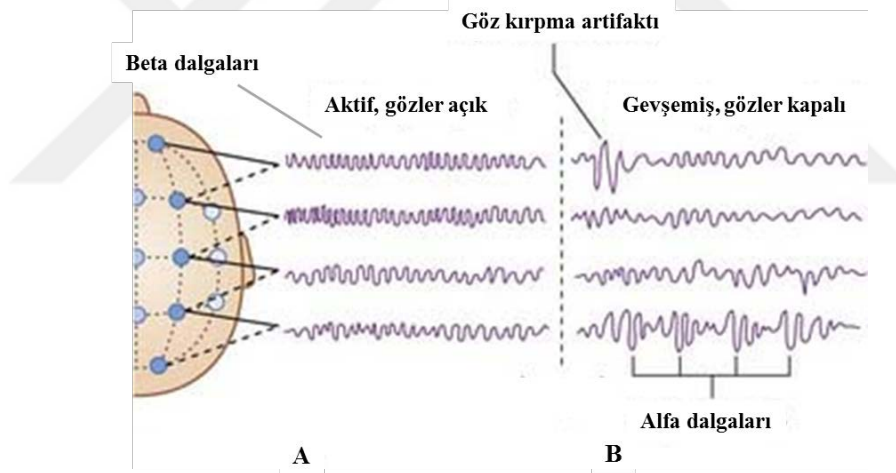
Şekil 2. 19. Beyinden kaydedilen EEG'lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandının gösterimi¹¹⁴

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 dikenli bir dalga izleyebileceği gibi (diken-dalga ikilisi), yan yana birden fazla dikenli de bir dalga izleyebilir. Diğer taraftan, üç fazlı dalgalar ile akut beyin hasarında görülen periyodik lateral deşarjlar EEG'nin diğer tipik elemanlarıdır.

2.2.7.4. Normal EEG ritimleri

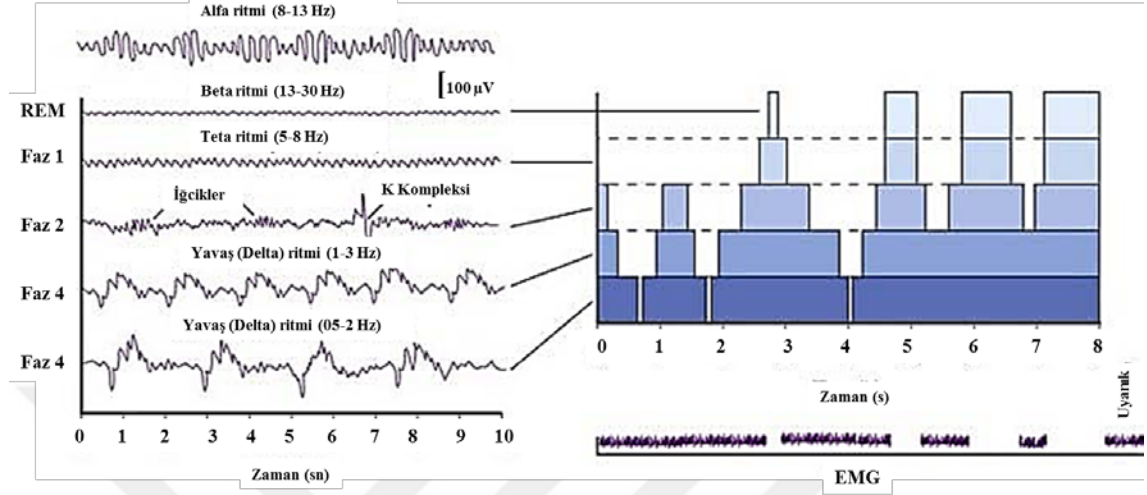
Uyanık durum EEG'si: EEG hem uyanıklık düzeyi hem de uykunun çeşitli fazları arasındaki belirgin değişikliği gösterir. Her bir şekil spesifiktir ve EEG yorumlanması sırasında dikkate alınır. Aktif uyanıklık durumunda, şekillerin oldukça düzensiz olması sebebiyle desenkronizasyon olarak tanımlanır. Dalga frekansı genellikle 9,5 Hz'in üzerindedir. Bir beta dalgası ise 14 Hz'den daha büyüktür ve başın ön bölgesinde daha baskındır (Şekil 2.20 A). Gözler kapalı ve rahat bir durumda, ritmik dalga özellikli 8-13 Hz frekansına sahip alfa dalgası gözlemlenir (Şekil 2.20 B). Bu dalga özellikle pariyato-oksipital lopta belirgindir.



Şekil 2. 20. Uyanıklık durumunda EEG⁹⁹.

Normal uyku EEG'si: İnsanlar normalde gecede 3 ila 5 uyku döngüsü geçirirler (Şekil 2.21). Bu sıralamayı şu şekilde özetleyebiliriz. Alfa ritmi, gözler kapalı sessiz dinlenme sırasında oksipital alanda belirgin hale gelir. Kaliteli uyku EEG'deki yavaş dalga şekilleri ile ilişkilidir. Faz 1 sürekli teta ritmi ile karakterizedir. Faz 2 uyku içcikleri adı verilen sinüzoidal dalga formları ve zaman zaman K kompleksi dikenleri ile kesintiye uğrayan teta dalgaları ile karakterizedir. Faz 3 yavaş delta dalgaları ile karakterizedir. Bu sebeple bu faza yavaş dalga uykusu adı verilir. Yavaş dalga uykusu sırasında kortikal aktivitenin azalması ve artması talamustan kaynaklanmaktadır. Buradan yavaş dalga

uykusu süresince, relay nukleusundan kortekse ritmik deşarjlar geçer. Bu ritim birbirini izleyen hiperpolarizasyon değişimleriyle birlikte ateşleme patlamaları sergileyen depolarize durumla karakterizedir. Kuvvetli şekilde ateşleme, geçici voltaj kapılı kalsiyum kanallarının (T kanallarının) açılması ile tetiklenir.



Şekil 2. 21. Uyku fazları ve EEG görünümleri

Talamokortikal projeksiyonlar talamik retiküler nukleus oluşumu içinden üst relay hücrelerine resiprokal bağlantılar ile inhibitör kabuğa geçer. Patlayıcı ateşleme retiküler nukleusu uyarır. Bu uyarılma, potasyum kanallarının açılmasına ve relay nukleusunun hiperpolarizasyonuna sebep olur. Talamik nöronların ritminin artması ve azalması retiküler nukleus hücrelerindeki pulsatif deşarjlar ile desteklenmektedir⁹⁹.

2.2.7.5. Anormal EEG ritimleri

Nöbetsiz fokal anormallikler: Fokal yavaşlama olarak tanımlanan ve bazı çocuklarda kitle veya lezyonların varlığında ortaya çıkan delta dalga formlarıdır. Komşu iki elektrot vasıtasıyla *fokal diken* veya *sivri dalga* deşarjları gözlenebilir. Bu dalgaların frontal veya parietal alanda gözlemlenmesi nöbetle, oksipital alanda gözlemlenmesi ise görsel bozuklukla ilişkili olduğunu düşündürür. Fokal dikenler veya sivri dalga deşarjları bazen korteks yüzeyinde yoğunlaşabilir. Her ikisi de kısa olaylar olarak görülür. Her bir diken 80-100 ms sürerken, sivri dalgalar 100-200 ms sürmektedir.

Nöbetsiz generalize anormallikler: Hipoglisemi, hipoksi ve demansında aralarında bulunduğu bazı hastalıklar kortikal veya subkortikal yapılarda generalize fonksiyon bozukluklarına sebep olur ve bu bozukluklar EEG üzerinde anormal dalgaların

görülmesine sebep olur. Beynin ak maddesinde meydana genel bozukluklar sıklıkla delta dalgaları ile ilişkili olup bunlar polimorftir.

Nöbetler: Serebral kortekste nöronların anormal aşırı ateşlenmesi ile meydana gelen ve geçici davranış değişimine sebep olan duruma nöbet veya iktus adı verilir. Nöbetler daha öncede açıklandığı gibi generalize ve fokal nöbetler olmak üzere iki temel grupta incelenmektedir. Generalize nöbetlerde tüm korteks yüzeyinde bilateral patlayıcı ateşlenmeler sonucu EEG’de yüksek dalgalı ve yüksek frekanslı dikenler yazdırılır. Fokal nöbetlerde de benzer dalgalar elde edilmesine rağmen olaylar sadece korteksin belirli kısımlarından kayıt edilebilir¹¹⁵⁻¹¹⁷.

2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsi, dünya nüfusunun büyük bir bölümünü etkileyen sosyal ve ağır sorumluluğu olan bir rahatsızlıktır. Epileptik rahatsızlıklar, kontrolsüz ve genellikle ilaçlara dirençli nöbetlerle sonuçlanmaktadır. Bu durum göz önüne alındığında, epilepsinin altında yatan patofizyolojiyi anlamak, daha iyi bir tedavi şeklini belirlemek için daha fazla sayıda deneysel çalışmalara ve modellere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hedeflere ulaşmak için insanlar üzerinde yapılacak çalışmalar büyük öneme sahip olsa da hem etik hem de pratik sınırlamalar sebebiyle bu mümkün olmamaktadır. Bu sebeple birçok hayvan modelinin geliştirilerek epilepsi çalışmalarına katkıda bulunulması şartıcı değildir. Tüm hayvan modellerindeki ortak kaygı, modellerin insandaki epilepsi durumunu karşılamada ne kadar güvenilir olduğudur. Bu sebeple birçok soru akıllarda dolaşmaktadır. “İnsan epileptik bozukluklar ile bu modellerdeki anatomik ve elektrofizyolojik benzerlikler ne kadar gerçek veya ne kadar üstünkörüdür? Hayvan araştırmalarındaki bulgular insanlara ne kadar uygulanabilir? Dahası ve belki de en önemlisi, klinik çalışmalarında elde edilemeyecek hangi bilgiler hayvan model çalışmalarında elde edilebilir?” Hayvan modellerinin tasarımında ve yorumlanmasında hatırlanması gereken, epilepsinin tek bir hastalık, bir sendrom veya homojen bir yapı olmadığıdır. Epilepsilerin ortak özelliği spontane epileptik nöbetler olmasına rağmen, nöbetleri oluşturan veya ortaya çıkaran yollar çok çeşitlilik göstermektedir. Nöbetler motor, duyu veya otonomik olabilir ve aşırı anormal nöronal deşarjlardan kaynaklanır. Epilepsi beyindeki birçok yapı seviyelerini ve aktiviteyi içerir. Bunlar moleküllerden nöronal ağlara kadar farklılık gösterebilir. Bu sebeple birçok epilepsi modeline ihtiyaç duyulmaktadır¹¹⁸. Epilepsi için ideal bir model aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır¹¹⁹;

1. Nöbetler, kendiliğinden tekrarlayan nöbetler gibi olmalıdır.
2. Nöbetler, insanlardaki nöbetlere benzer olmalıdır.
3. EEG örnekleri epilepsi türleri ile benzer olmalıdır.
4. Nöbet sıklığı, ilaçların akut ve kronik etkilerini test etmek için yeterli olmalıdır.

Fakat tüm bu kriterleri taşıyan tek bir model bulunmamaktadır.

Bazı araştırmacılar nöbetlerin sınıflandırmasını insandaki nöbetlere göre değil, epilepsi modelinin oluşumuna göre sınıflandırmaktadır. Deneysel modeller bu sınıflandırmaya göre üç gruba ayrılır:

1. Kimyasal konvülsanlar veya elektriksel uyarılmalar ile oluşturulan deneysel nöbetler
2. Refleks epilepsiler
3. İdopatik epilepsiler

Genel olarak epilepsi nöbetleri üç grupta sınıflandırılır:

1. Basit parsiyel nöbetler ve kompleks parsiyel nöbetler olarak iki alt gruba ayrılan parsiyel nöbetler
2. Tonik, klonik, tonik-klonik (grand mal), absans (petit mal) nöbetler ve status epileptikus, olarak alt gruplara ayrılan generalize nöbetler
3. Sınıflandırılmamış nöbetler

Deneysel epilepsi çalışmalarında, hayvan modelleri bu sınıflandırmaya göre geliştirilir (Tablo 2.5). “Deneysel epilepsi modelleri ve morfolojik değişiklikler” adlı bir derlemede kimyasal ve elektriksel oluşturulmuş epilepsi modellerinde farklılıkların olduğu belirtilmiştir¹¹⁹. Bazı kimyasallar birden fazla epilepsi model türüne sebep olabilir. Örneğin; kristalize penisilinin uygulanma şekline göre, basit parsiyel, generalize miyoklonik, generalize tonik-klonik ve generalize absans epilepsisi oluşturulabilir. Bunların yanı sıra birçok deneysel epilepsi hayvan modeli olmasına

rağmen, hayvan modellerinden elde edilen antiepileptik ilaçların, klinikte etkisi gözlemlenmeyebilir (Tablo 2.6). Bu sebeple bir modeli analiz etmek için EEG ve davranış çalışmalarından yararlanılmalıdır.

Tablo 2. 3. Deneysel epilepsi hayvan modelleri

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

2.3.1. Basit parsiyel akut modeller

2.3.1.1. Penisilin modeli

Basit parsiyel (fokla) nöbetleri oluşturmak için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri topikal kimyasal konvülsanların uygulanmasıdır. Kimyasal konvülsanlar, kolay ve hızlı

olarak nöbetleri oluşturmak için kullanılır. Yaygın kullanılan bir antibiyotik olan penisilin (kimyasal bir konvülsan) beyin cerrahisi sırasında enfeksiyonları önlemek için kullanıldığında keşfedilmiştir.

Tablo 2. 4. Hayvan modellerinde ve klinikte antikonvülsan ilaçların etkinliği

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

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

Penisilin modeli ilk defa Walker tarafından tanımlanmıştır¹²⁰. Penisilin emdirilmiş bir pamuk parçası sıçan veya kedi korteksi üzerine yerleştirildiğinde, birkaç dakika içerisinde bölgesel yerleştirilen elektrotlardan tekrarlayan dikenler kayıt edilir. Bu deşarjlar insan korteksinden kayıt edilen dikenlerle benzerlik gösterirler. Odak bölgesindeki nöronlar bu süre boyunca eş zamanlı ateşleme eğilimi gösterirler. Penisilin neokortekse enjekte edildiğinde, enjekte edilen kortikal alan epileptik nöbetlerin kaynağı haline alır.

Penisilin epilepsi (PE) modeli, epilepsinin nöronal temelleri ile ilgili soruları cevaplamak için kullanılan en önemli modellerden biridir. Bu model aynı zamanda nöbet aktivitesinin yayılma analizi için de kullanılabilir uygun bir modeldir. PE modeli deneysel epilepsi çalışmalarında kullanılabilir en yararlı akut modellerden biridir. Aynı zamanda bu model epileptojenik nöbet aktivitesinin senkronizasyonunun ve yayılmasının analizi için de gereklilik gösterir. Kortikal yüzeye penisilin uygulanması sonucu oluşan akut parsiyel epilepsi aracılığıyla EEG ve ECoG kayıtlarının elde edilmesine imkân sağlar. Penisilinle oluşturulmuş epileptik aktivite lokal olarak başlar, fakat sonra yayılır ve generalize epilepsiye sebep olur. Bu bağlamda grand mal epilepsiye benzerlik gösterir. Sıçanlarda PE modeli, verilen dozla orantılı olarak hipokampusün CA1-CA2-CA3 alt bölümlerinde ve hipokampal hacimde azalmalara sebep olur. Fakat penisilin verilen epileptik sıçanların dentat giruslarında herhangi bir nöronal veya hacimsel kayıp gözlemlenmemektedir¹²¹.

Penisilin korteks yüzeyine doğrudan uygulanması GABA_Aerjik inhibitör sistemi bloklar ve önemli düzeyde nöron kaybına sebep olur. Yapılan çalışmalarda penisilin bir GABA_A reseptörünün (GABA_AR) antagonisti olduğu bildirilmiştir^{24,122-124}. Buna ek olarak yapılan diğer bazı çalışmalarda penisilin GABA_AR mutasyonuna sebep olduğu rapor edilmiştir¹²³⁻¹²⁷.

2.3.1.2. Bikukulin, pikrotoksin ve striknin modelleri

Bir alkaloid olan ve yapısal olarak penisiline benzeyen bikukulin sadece deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Bikukulin modeli ilk defa Curtis tarafından tanımlanmıştır¹²⁸. Bikukulin bir GABA blokürüdür. Bir nörotransmitter salınım antagonisti olarak bikukulinin sistematik veya kortikal uygulanması sıçanlarda akut lokal epileptik nöbetlerin oluşmasına sebep olur¹²⁹. 2,70 mg/kg dozunun subkutanöz uygulanmasından 15-30 dakika sonra klonik etkilere sebep olur^{130,131}. 0,4-0,8 mg/kg intravenöz uygulanması frontal ve oksipital korteksin de dahil olduğu beynin bazı yapılarında tipik tonik-klonik generalize konvülsif nöbetlerle birlikte ciddi post-iktal çöküntülerin oluşmasına da sebep olur¹³².

Pikrotoksin, tırmanıcı bir bitki olan *Anamirta cocculus*'un meyvesinde bulunan bir zehirli kristalize bitki bileşimidir.

Striknin zehirli bir alkaloidtir ve *Strychnos* cinsi bitkilerle akraba olan *Strychnos nuxvomica* (kargabüken) ağacının tohumlarından elde edilmektedir. Striknin inhibitör glisininin nonkompetitif blokürü olarak hareket eder. Pikrotoksin ve strikнин bikukulin de olduğu gibi inhibitör nörotransmitter GABA'nın birer antagonistidir ve GABA_A reseptörlerini bloklayarak epileptiform aktiviteye sebep olurlar. GABA_A antagonistleri (bikukulin veya pikrotoksin) dopaminerjik nöronlarda patlayıcı ateşlemeleri artırır. Bunun aksine GABA_B antagonistleri patlayıcı ateşlemeleri pacemaker benzeri ateşlemelere doğru kaydırır^{119,133}.

2.3.2. Basit parsiyel kronik modeller

2.3.2.1. Alüminyum hidroksit modeli

Alüminyum ve epileptik nöbetler ile ilgili ilk raporlar Kopeloff ve arkadaşları tarafından 1942 yılında yayınlanmıştır¹³⁴. Yaptıkları çalışmalarda alüminyum kremine deneysel hayvanların serebral korteksine uyguladıklarında konvülsif nöbetlerin geliştiğini gözlemlemişlerdir. Daha sonrasında ise Kopeloff ve ark alüminyum hidroksiti (Al(OH)₃) kullanarak bir epileptogenesis modeli tanımlamışlardır¹³⁵. Bu model fokal tipte basit parsiyel nöbet sınıflaması içine alınmıştır. 100 µl %3-5'lik Al (OH)₃ solüsyonunun serebral kortekse uygulanmasından 2 ay sonra tekrarlayan nöbetler gözlemlenir. Alüminyum kreminin kedilerin motor korteksi üzerine uygulanmasında da benzer etkiler oluşturarak konvülziyonlara sebep olur¹³⁶. Alüminyum, fokal deneysel epilepsi çalışmaları için bir seçenektir. Bunun yanı sıra maymunların temporal lobu üzerine uygulandığında insanlardaki benzer nöbetler oluşturmaktadır¹³⁷.

2.3.2.2. Kobalt Modeli

Kobalt modeli Bonvallet tarafından geliştirilmiştir¹³⁸. Bu parsiyel kriz modeli, sıçan¹³⁹ ve kedilerin¹⁴⁰ motor korteksi üzerine veya talamusa kobalt tozu (veya teli) uygulandığında oluşmaktadır. Kobalt tozunun yüksek dozlarda uygulanması kronik status epileptikus modeli ile sonuçlanır¹⁴¹. 25 mg/kg kobalt dozunun sıçan motor korteksi üzerine uygulanması status epileptikuslu hastalarda gözlemlenen etkilere benzer cevapların oluşmasına sebep olur¹⁴². Epileptik aktivitenin yayılması ve ilk tonik-klonik atağın ortaya çıkması uygulamadan 15 dakika sonra gözlemlenir. EEG de gözlemlenen diken aktiviteleri ise uygulamadan yaklaşık 45 dakika sonra ortaya çıkmaktadır¹⁴³. SE gösteren deney hayvanları, antikonvülsan tedaviye karşı oldukça

dirençli hale gelir. Nöbet öncesi hayatlarına tekrar geri dönmeleri 3-5 gün sürebilir. Kobalt uygulaması kronik epileptik nöbetleri oluşturma avantajına sahiptir¹⁴⁴. Craig ve ark 1986 yılında yaptıkları çalışmada kobalt ile oluşturulmuş nöbetler boyunca GABA sentezinin ve GAD enziminin baskılandığını bildirmişlerdir¹⁴⁵. GABAerjik nöronların aksonal rejenerasyon yeteneği epileptik sendromun azalması sırasındaki GABAerjik fonksiyonların iyileşmesi ile ilişkili olduğu görülmektedir¹⁴⁶. Kobalt uygulamasından 20 gün sonra hipotalamusun CA1 bölgesindeki nöronlarda önemli kayıplar meydana gelmesine rağmen¹⁴⁷, dentat girus gibi hipotalamusun diğer bölgelerinin ise iyi durumda olduğu görülmüştür¹⁴⁸.

2.3.2.3. Çinko modeli

Çinko gibi bazı metallerin intraventriküler uygulanması nöbetlere yol açabilir¹¹⁹. Yüksek konsantrasyonda çinko (>100 mM) nöbet süresince nöronal ölümlere sebep olur¹⁴⁹. İntraserebral çinko sülfat (ZnSO₄) enjeksiyonu ile oluşturulan nöbetlerin kronik epilepsiye sebep olduğu rapor edilmiştir. 600 pg/kg ZnSO₄ intraserebral enjeksiyonunun deney hayvanlarında tipik klonik nöbetlere sebep olduğu gözlemlenmiştir¹²⁴. Başlangıçta hafif klonik nöbetler kontralateral kulak kaslarında, gözlerde ve yüzde çiğneme tipi hareketlerle birlikte meydana gelir ve daha sonra boyun kaslarında ve ön bacaklarda tonik ve klonik nöbetlerle devam eder¹⁵⁰. En son olarak hayvanlar ayakta ve hafif uzamış duruma geldikten sonra generalize nöbetler başlar¹⁵¹.

2.3.2.4. Demir, bakır ve manganez modelleri

Demirle oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli insanlardaki post-travmatik epilepsiye karşılık gelmektedir. Bu model genellikle epilepsinin farmakolojisinin yanı sıra mekanizma çalışmalarında da kullanılmaktadır¹⁵². Bu model sıçan beyinde demir kaynaklı fokal epileptiform aktivite üzerine antiepileptik ilaçların etkilerini araştırmak için kullanılmaktadır¹⁵³.

2.3.2.5. Kriyojenik epilepsi modeli

Korteksin kriyojenik lezyonu, fokal epilepsi ve fokal beyin hasarı deneysel modellerinde sıklıkla kullanılmaktadır. İlk çalışmalarda çeşitli teknikler (dondurulmuş buşon, etilklorid sprey) kullanılarak epilepside farklı türde sonuçları gösterilmiştir. Nöbetlerin erken ve geçici akut fazında ve bunu takip eden kronik boşalım odaklarında

meydana gelen olaylar incelenmiştir. Kriyojenik epilepsinin EEG olarak davranışsal, biyokimyasal ve patolojik değişiklikleri tanımlanmıştır¹⁵⁴.

2.3.3. Kompleks parsiyel modeller

Kompleks parsiyel nöbetler genellikle amigdala, hipokampus ve daha az sıklıkta temporal neokorteks veya ekstratemporal yapılarda ortaya çıkar. Kompleks parsiyel nöbetlerle ilgili birçok model geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları aşağıda açıklanmıştır.

2.3.3.1. Kainik asit modeli

Shinozaki ve Konishi 1970 yılında glutamatın potansiyel analogu olan kainik asidin¹⁵⁵, sıçan kortikal nöronları üzerinde güçlü eksitator etkisinin olduğunu göstermişlerdir¹⁵⁶. Kainik asidin direkt olarak veya intraventriküler olarak amigdala, hipokampus, striatum ve substansiya nigraya uygulanması epileptik nöbetleri tetiklemektedir¹⁵⁷. Kainik asitle oluşturulan ilerleyici limbik nöbetler insan temporal lop epilepsisi ile benzerlik göstermektedir¹⁵⁸. Kainik asit uygulanması yaygın beyin hasarı ile sonuçlanır. Bu modelde kronik veya akut epilepsi oluşturmak için 4 mg/kg'dan 15 mg/kg'ye kadar kainik asit enjeksiyonu yapılır¹²⁴. Hipokampus kainik asidin etkilerine karşı özellikle savunmasızdır. Çünkü kainik asidin etki ettiği reseptörlerin çoğu hipokampusun CA3 tabakasında bulunur¹⁵⁹. SE doruk noktasında hipokampus ve dentat girusta nöronal ölümler ve inflamasyon reaksiyonu meydana gelir.

2.3.3.2. Tetanos toksini modeli

Tetanos toksininin sıçan veya kedi hipokampusuna enjeksiyonu ile tekrarlayan bir kronik parsiyel nöbet oluşturulabilir. Kompleks parsiyel nöbet modelleri ile birlikte bu modelin de sınıflandırılması, toksinin kendi özelliğinden çok limbik yapılardaki genel enjeksiyon yerinden kaynaklanır. Tetanos toksini modeli hipokampusa enjekte edilen diğer konvülsan maddelerin oluşturduğu nöbetlere benzemektedir, fakat bazı ilginç farklılıkları vardır. Tetanos toksini bir asırdan¹⁶⁰ daha fazla süredir epilepsiye sebep olduğu bilinmesine rağmen ilk defa 1962 yılında köpeklerin serebral korteksine uygulandığında kronik epileptiform aktiviteye sebep olduğu gözlemlenmiştir¹⁶¹. Tetanos toksinin beynin farklı bölümlerine uygulanması sonucunda kolaylıkla epilepsi oluşturabilmektedir.

2.3.3.3. Tutuşma (kindling) modeli

Tutuşma (kindling) beynin çeşitli bölgelerinde tekrarlayan şokların sonucu olarak beyindeki elektriksel uyarılabilirliğin güçlenmesi olgusudur. Tutuşma, beyin uyarılabilirliğindeki uzun süreli plastisitedeki değişimlerin modellenmesinde kullanılan en popüler yollardan biridir. Bu tür plastisite değişimlerin sadece epileptogenesiste değil aynı zamanda hafızada ve öğrenmede de etkili olduğuna inanılmaktadır¹¹⁹. Delgado ve Sevellano 1961 yılında yaptıkları çalışmada kedi hipokampusundaki tekrarlayan elektriksel uyarıların nöbet aktivitesine yol açtığını gzlemlemiřlerdir¹⁶². Goddard tarafından yapılan çalışmalarda sıçan beyninin çeşitli subkortikal alanlarında uygulanan tekrarlayan düşük yoğunluklu elektriksel uyarıların epileptik nöbetlere sebep olabileceği bildirilmiştir.

2.3.4. Generalize tonik-klonik nöbet modelleri

Primer generalize ve spontane tekrarlayan tonik-klonik (grand mal) nöbetler için iyi bir model hala geliştirilememiştir. Çünkü idiopatik grand mal epilepsisi genetik bileşenler içermektedir. Araştırmacılar, babunlar, tazılar, Moğolistan gerbilleri, fareler ve sıçanların da içerisinde bulunduğu genetik olarak anormal hayvan modellerini geliştirmek için çalışmalar yapmaktadırlar.

2.3.4.1. Fotosensitif babun modeli

Senegal *Papio papio* babunları ışığa duyarlı epileptik nöbetler için genetik bir eğilim göstermektedirler. Stroboskopik uyarılar süresince tonik-klonik konvülziyonlar sergilemektedirler¹⁶³. Bu model generalize modeller sınıflamasına dahil edilmektedir ve 25 Hz'deki uyarının stroboskop ile 20-30 saniye verilmesiyle meydana gelmektedir¹²⁴. *Papio papio* nöbet duyarlılık düzeyine bağlı olarak, generalize miyoklonik tipte paroksizmal deşarjlar gösterirler ve bu deşarjlar her iki hemisferin oksipital ve fronto-sentral bölgelerine yayılır. Bu hayvanlardaki farmakolojik deneyler, GABAerjik aktivitenin antikonvülsan etkilere sahip olmasına rağmen, GABAerjik sinaptik transmisyonu engelleyen tüm ilaçların fotosensitiviteyi kolaylaştırdığını gstermiřtir¹⁶⁴. Barbituratlar, benzodiazepinler ve sodyum valproat bu modelde test edilmiş olup, nöbeti baskıladığı bulunmuřtur¹⁶⁵. Ayrıca bu modelde eksitator aminoasit antagonistlerinin de epileptik nöbetleri engellediği bilinmektedir¹⁶⁶.

2.3.4.2. Odyojenik nöbet modeli

İlk defa Smith tarafından tanımlanan farelerin sese duyarlı olduğu odyojenik nöbet modeli uzun zamandan beri biliniyordu¹⁶⁷. Nöbetler 102 ± 131 dB ile oluşturulmaktadır. Bu tip nöbetler, yüksek yoğunluktaki seslerin bir sonucu olarak tonik fleksiyon ve tonik kayıplarla karakterizedir. Oluşan odyojenik nöbetler genellikle generalize tiptedir. Bu nöbet için yapılan ikinci sınıflandırma temporal lobun dahil olduğu parsiyel epilepsidir¹⁶⁸. Farelerde, doğum sonrası 14. günde bir yangın alarm zili sesi tonik-klonik konvülsiyonlarla sonuçlanan kontrol edilemeyen nöbetler şeklinde ortaya çıkar¹⁶⁹. Bu konvülsif aktivitenin kaynağı, işitsel uyarıların primer transformasyon alanı olan inferior kolikül olarak görülmektedir. Fakat nöbetin kaynağı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

2.3.4.3. Epilepsili fare modeli

Epilepsili fareler, savurma veya döndürme gibi bazı vestibüler uyarımlarla nöbetler sergilemektedirler. Bu türdeki nöbet belirtileri, çiğneme ve salya gibi uzuv veya yüz otomatizmleridir. Elektriksel deşarjlar derin limbik yapılardan kaynaklanmaktadır. Bu özellikler klinik kompleks parsiyel epilepsi ile benzerdir. İnsan kompleks parsiyel epilepsisi gibi, nöbetler generalize tonik-klonik aktiviteye gidebilir. Epilepsili farelerde vestibülojenik nöbete yatkınlık kalıtımsaldır ve baskındır, fakat gen lokusu ve nörokimyasal defektler bilinmemektedir. EEG çalışmaları, interiktal deşarjların parietal korteks ve özellikle hipokampustan kaynaklandığını ortaya koymaktadır. Diğer bir ifade ile bu fareler temporal lobe epilepsisiye sahiptirler.

2.3.4.4. Genetik epilepsi eğilimli sıçan modeli

Genetik epilepsi eğilimli sıçan modeli en iyi bilinen genetik epilepsi modellerinden biridir. İlk zamanlar sadece odyojenik uyarımlarla bu türde nöbetlerin oluşturulabileceği düşünülmekteydi. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarla hipertermi, elektroşok, PTZ ve bikukulin gibi fiziksel ve kimyasal uyarımların da kolaylıkla nöbet oluşturabileceği gösterilmiştir¹¹⁹.

2.3.4.5. Maksimal elektroşok modeli

Maksimal elektroşok (MES) modeli 1946 yılında Toman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir¹⁷⁰. MES testi, tonik-klonik (grand mal) tip generalize nöbetlere karşı

tahminen etkili ilaçların klinik öncesi test edilmesinde kullanılan en iyi modellerden biridir^{171,172}. MES, bir maddenin nöronal doku boyunca nöbetin yayılmasını engelleme kabiliyetinin değerlendirilmesini mümkün kılar^{172,173}. MES testinde, fare ve sıçanların arka ayaklarına maksimal nöbetler oluşturmak için yeterli şiddette elektriksel uyarılar verilir^{174,175}.

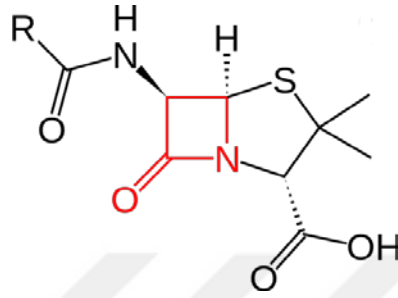
2.3.4.6. Pentilentetrazol modeli

Tutuşma, tekrarlayan elektriksel veya sub-konvülsif stimulatörlerin uygulanmasından dolayı konvülsif aktivitenin ilerleyen şiddetiyle sonuçlanan bir fenomendir¹⁷⁶. Eğer uyarılar deney hayvanlarında generalize konvülziyonlara sebep olursa, bu durum tutuşma olarak kabul edilir. Pentilentetrazol (PTZ) uygulaması antiepileptik ilaç geliştirmek ve beyin uyarılabilirlik çalışmaları için yaygın olarak tercih edilen bir yöntemdir¹⁷⁷. PTZ ile oluşturulan kimyasal tutuşma nöbetleri, insanlarda görülen absans epilepsi, miyoklonik, generalize tonik-klonik (primer generalize) nöbetlere benzemektedir. Buna ek olarak ilaca dirençli epilepsiler içinde uygun bir modeldir¹⁷⁸. Tutuşma nörokimyasal ve beyindeki uzun dönemli yapısal değişiklikleri araştırmak için kullanılan en önemli epilepsi modellerinden biridir¹⁷⁹. Tutuşma temporal lob epilepsisi için kronik hayvan modeli olarak kullanılmaktadır¹⁷⁹ ve ayrıca kompleks parsiyel epilepsi için çok önemli bir modeldir. Goddard sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda bazı bipolar elektrotları farklı subkortikal alanlara implante etti. Ayrıca, çeşitli akım gücüyle bu bölgeleri uyardı. Goddard başlangıçta herhangi bir davranış veya elektrofizyolojik cevap alamamıştır. Fakat sıçanlara sub-konvülsif dozların tekrarlı uygulanmasından sonra cevaplar almaya başlamıştır¹⁸⁰. Tutuşma ile elde edilen beyindeki kalıcı değişikliklerden dolayı, tekrarlı bir uyarı tekrar tutuşmaya sebep olur.

2.3.4.7. Sistemik penisilin (tonik-klonik) modeli

Yukarıda da belirtildiği gibi penisilin kortekse uygulandığında akut nöbet oluşturabilen bir ajandır. Klinik deneyimler, insanlarda yüksek dozda sistemik penisilin uygulanmasının miyoklonik, generalize tonik-klonik nöbetler ve ensefalopatiye sebep olduğunu göstermiştir. Hastane ortamında günde 20 milyon ünite penisilin intravenöz uygulanması sonucunda genelde ensefalopati gelişmektedir. Buna ek olarak, böbrek yetmezliği ve kan beyin bariyeri değişimi gelişmektedir. Peritoneal penisilin enjeksiyonunun kedilerde generalize nöbetler oluşturduğu gösterilmiştir. Kedilerde

uygulanan bu modelde elde edilen EEG modeli klinik modele oldukça benzerlik göstermektedir. Klinik epilepsiden farkı yıllar boyunca devam etmemesidir. Bu model hem anestezili kedilerde akut olarak hem de elektrot yerleştirilmiş anestezisiz kedilerde kronik olarak meydana getirilmiştir. Penisilinin epileptojenezisteki olası mekanizması; penisilinin beta laktam halkasının GABA reseptörüne bağlanarak GABA'nın etkisini bloklamasıdır (Şekil 2.22).



Şekil 2. 22. Penisilinin genel yapısı (kırmızı ile gösterilen beta-laktam halkasıdır)

Deney protokolü;

Bu çalışma için genellikle kediler tercih edilse de sıçanlar da sık kullanılmaktadır. Uygulama anestezili veya uyanık hayvanlarda gerçekleştirilebilmektedir. Hayvanlara 300000 unite/kg penisilin G'nin intramüsküler veya intraperitoneal uygulanması ile nöbet oluşturulur. Nöbet aktivitesi kedilerde genelde uygulamadan 30-60 dakika sonra ortaya çıkarken, sıçanlarda bu süre biraz daha kısadır. Uygulamadan sonra korteksten alınan EEG kayıtlarında generalize, bilateral ve senkronize diken-dalga modelinin belirlenmesine yol açar ve epileptik form aktivitesi 6-8 saat devam eder veya generalize tonik-klonik nöbet deşarjları halini alır¹⁸¹.

Nöbetler tekrarlayan durgun ataklar, hareketsiz, miyoklonik, yüz-ağız seğirmesi, göz kırpması ve zaman zaman ilerleyen generalize tonik-klonik aktivite ile karakterizedir. Bu model petit mal epilepsisi için uygun ilaçların taranmasında kullanılmaktadır¹⁸².

2.3.4.8. Diğer inhibitör antagonist modelleri

Pikrotoksin, bikukulin, metiyonin sülfomin, bemegrid, alliglisin, striknin ve bazı genel anestezileri diğer popüler sistemik konvülsanlardır. Bemegrid (megimid) glutarimid türevidir ve PTZ benzeri etkilere sahiptir. Bemegrid klonik, tonik-klonik nöbetler veya aktif fokal epilepsi oluşturmak için kullanılmaktadır.

2.3.5. Generalize-absens nöbet modelleri

2.3.5.1. Talamik uyarılma modeli

Talamik retiküler formasyon kavramı korteksin geniş bir alanını kapsamaktadır. Orta ve intralaminar talamusun uyarılması absans ve EEG diken dalgalarını oluşturabilir. Absans epilepsisinin gelişiminde kortekse karşı talamusun rolü büyük ilgi ve tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Petit mal için talamik uyarılma modeli kronik elektrot implantasyonuna ve test süresince devam eden uyarılara ihtiyaç duyması sebebiyle seyrek kullanılmaktadır.

2.3.5.2. Bilateral kortikal odak modeli

Bilateral kortikal odaklar tarafından üretilen petit mal modelleri, absans epilepsinin yaygın kortikal disfonksiyonunun bir sonucu olduğu hipotezine dayanmaktadır. Kedi korteksinin geniş bölgelerine östrojen, PTZ ve penisilin gibi dilue edilmiş konvülsanların uygulanması ateşlemeler meydana getirir. Benzer bir model, resus maymunlarında da üretilebilir.

2.3.5.3. Sistemik penisilin modeli

Penisilin G'nin 300.000 unite/kg dozunun kedilere intramüsküler enjeksiyonu, kesintili tekrarlayan atak aktivitelerinin oluşmasıyla, hareketsizlikle, miyoklonusla, yüz-oral seğirmesiyle ve zaman zaman generalize tonik-klonik nöbetlerle sonuçlanır. Nöbet aktivitesi yaklaşık ilacın enjeksiyonundan 1 saat sonra başlar ve 6-8 saat süreyle aralıklı olarak devam eder. EEG'de çeşitli diken-dalga morfolojileri gösterir. Bu özellikler, klinik absansın yıllarca spontane olarak nüksetmesi dışında, klinik absansta görülenlerle benzerlik gösterir.

Klinik absans (petit mal) epilepsinin beyin sapının ve talamik retiküler formasyonun da katılımıyla subkortikalden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Kedi penisilin modelindeki absans nöbetlerini bu hipotezle bağdaştırmak zor olmuştur. Penisilinin, talamus hariç, korteksin geniş alanlarına uygulanması diken-dalga deşarjları üretebilir. Bu modelde deşarjlar muhtemelen kortikal kökenlidir, fakat tekrarlayan talamo-kortikal devre tarafından korunmuş ve detaylandırılmıştır.

2.3.5.4. İntraventriküler opiat modelleri

Düşük doz morfin sülfatın antikonvülsan olduğuna, yüksek doz parenteral morfinin de sıçanlarda klonik konvülziyonları uyarabileceğine inanılmaktadır. Davranışsal-EEG paterni intraventriküler opiatlardan sonra epilepsinin kompleks parsiyel ya da absans modellerinden biri olarak sınıflandırılabilir. Petit mal epilepsisi opiatla uyarılmış nöbet üzerine yapılan ontogenetik çalışmalarla ve bu nöbetlerin anti-petit mal ajanlarına nispeten verdiği spesifik yanıtlarla desteklenebilir.

2.3.6. Status epileptikus modelleri

Status epileptikus konvülziyonların uzun süre devam etmesiyle karakterize olan ve yaşamı tehdit eden acil bir durumdur. SE, 30 dakikadan daha uzun süre devam eden, bilinç kaybı görülmeyen devamlı nöbet aktivitesi olan veya birden fazla nöbet meydana gelmesi şeklinde tanımlanır. İnsanlarda SE acil bir durumdur ve eğer tedavi edilmezse beyin hasarına ve ölüme yol açabilir¹⁸³. Generalize konvülsif SE ve non-konvülsif SE olmak üzere iki tip SE vardır. Tedavi edilmeyen SE'de, beynin nöbetleri kontrolde ve sonlandırmada yetersiz kalması sebebiyle ölüme sonuçlanır. SE patofizyolojisi net olarak aydınlatılmamıştır. Fakat aşırı eksitatör (glutamat) nörotransmisyonun ve normal inhibitör (GABA) nörotransmisyon kaybının en olası mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Kainik asit, flurotil, bikukulin ve PTZ gibi bazı kimyasal konvülsanlar nöbet oluşturabilme özelliğine sahiptir. Ayrıca bu kimyasallar yüksek miktarda uygulandığında status epileptikus oluştururlar.

2.3.6.1. Lityum-pilokarpin modeli

Status epileptikus çalışmalarında kullanılan popüler modellerinden biri lityum-pilokarpin modelidir. Lityum sıçanlarda prokonvülsan etkiye sahip olmamasına rağmen, lityum uygulanmasından sonra pilokarpin veya diğer kolinerjik agonistlerin subkonvülsan dozlarının uygulanması limbik nöbetleri tetiklemektedir. Nöbetler tekrarlanabilir ve generalizedir. Konvülziyonlar birkaç saat hız kesmeden devam eder ve sonunda ölüm gerçekleşir¹⁸⁴.

2.3.6.2. Kobalt-homosistein modeli

Status epileptikusa sebep olan diğer bir ilaç kombinasyonu ise sistemik homosistein ile birlikte fokal kobalttır. Homosistein güçlü tonik-klonik nöbetler oluşturabilme yeteneği

olan bir ajandır. Aynı zamanda bu model sıklıkla tekrarlayan nöbetler için bir odak avantajına sahiptir¹¹⁹. SE kobalt-homosistein modeline 1988 yılında Walton ve Treiman öncülük edilmiştir. Sıçanlarda generalize konvülsif SE, kortikal kobalt lezyonundan sonra intraperitoneal D, L-homosistein tiyolakton (HCTL) enjeksiyonu ile oluşturulabilir¹⁴³. Bu uyarılmış fokal motor nöbetler SE için özgül bir sekonder generalize model sağlar.

2.3.6.3. Tekrarlayan uyaran modeli

Sıçanlarda elektrik uyaralarıyla status epileptikus oluşturulabileceği belirtilmiştir. Bu modeli meydana getirmek için sıçanda hipokampusun fimbriya bölgesine frekansı 20 Hz, süresi 10 sn olan ve 30 sn aralıklarla 0,3 msn süreli monofazik dalga 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.

2.3.7. Epilepsi modellerinden elde edilen sonuçlar

Epilepsi sadece spesifik bir hastalık değil, bir grup nörolojik bozuklukla karakterize olan kliniksel bir durumdur. Nöbetler dışa yönelik belirtileri olan ve zaman zaman ortaya çıkan bir durumdur. Epilepsinin temel mekanizmalarını keşfetmek, etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek ve epileptik nöbetlerin altında yatan farklı tipteki patolojik olayları belirlemek için birçok model geliştirilmiştir. Şimdiye kadar bu modellerden elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

Epilepsi ile ilgili olarak, tüm sorulara cevap verebilecek bir model bulunamamıştır.

1. Deneysel modeller kullanılarak yapılan çalışmalarda, sadece hangi model kullanıldıysa onun temel mekanizması ortaya çıkarılmıştır.
2. Bazı kimyasal konvülsanlar birden fazla epilepsi modeli oluşturabilirler. Farklı şekillerde verildiğinde kristalize penisilin; basit parsiyel, generalize miyoklonik, generalize tonik-klonik veya generalize absans epilepsisi oluşturabilir. Bu sebeple, EEG ve davranış bu modelde analiz edilebilir.

3. Tutuşma modeli, beyinde nörokimyasal ve yapısal uzun süreli değişikliklerin araştırılmasında kullanılan en popüler modellerden biri haline gelmiştir.
4. Epilepsinin araştırılmasında bir veya bir kaç tane modelin kullanılması yeterli değildir. Sorulara yanıt bulunabilecek en iyi modeli bulana kadar yeni ve daha iyi modeller geliştirilmelidir.
5. Çeşitli modellerde; moleküler mekanizmalar, genetik geçmiş, iyon kanalları, hücre membranı ile ilişkili moleküller ve ikinci haberci sistemi gibi konular sürekli olarak araştırılmalıdır.

Bu sebeple, epilepsinin temel mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, epileptik nöbet çeşitlerine yönelik daha etkili ilaçların ve tedavi şekillerinin geliştirilmesine imkân sağlayacaktır.

2.4. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

2.4.1.1. Oksidatif stres kavramı

Oksidatif stres, reaktif oksijen/nitrojen türleri (ROS / RNS) arasındaki ve organizmanın bu reaktif oksijen/nitrojen türlerine karşı göstermiş olduğu antioksidan koruma sistemindeki denge eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres, endojen sistemlerin hedef biyomoleküllere yönelik oksidatif saldırılara karşı göstermiş olduğu mücadele kapasitesinin azalmasıyla karakterize olan, gelişmiş ROS/RNS üretimine veya antioksidan koruma yeteneğinin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu stresin şiddeti kardiyovasküler, kanser ve yaşlanma gibi çeşitli patolojilerle ilişkilidir¹⁸⁵.

Serbest radikallerin uyardığı oksidatif stresin amfizem, kardiyovasküler ve inflamasyonlu hastalıklar, katarakt, kanser ve nörodejeneratif durumlar (Parkinson, Alzheimer, Huntington hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz) gibi pek çok kronik sağlık problemlerinin patofizyolojisine ve patogenezine katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Oksidatif stresin kaynak olduğu ya da sonuçlarının sebep olduğu 100'den fazla hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur. Reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu oksidatif bozulma geri dönüşü olmayan bir ilerleme, fizyolojik fonksiyonlarda bozulma, hastalık insidansının artması ve yaşam ömrünün azalması gibi yaşlanmanın biyolojisi üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır¹⁸⁶.

2.4.1.2. Reaktif oksijen ve nitrojen türleri; oluşumu, karakterizasyonu ve aktivitesi

Serbest radikaller, dış yörüngede çiftlenmemiş elektron içeren reaktif kimyasal türlerini temsil eder ve bunlar aynı zamanda varlıklarını bağımsız olarak sürdürme yeteneğine sahiptirler.

Reaktif oksijen türleri (ROS), hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit (O_2^-), tekli oksijen ($1/2 O_2$) ve hidroksil radikal (OH) gibi hem serbest hem de serbest olmayan radikal oksijen molekülleri ile temsil edilebilmektedir. Ayrıca reaktif azot, demir, bakır ve kükürt türleri ile de karşılaşmaktadır¹⁸⁷. Oksidatif stresin ve redoks dengesinin bozulması bu radikal türlere bağlanabilir. Endojen ve ekzojen serbest radikal oluşum sıklığına, hem o anda ortaya çıkan metabolik süreçler hem de çevresel oksidanların etkisi sebebiyle engel olunamaz. Serbest radikaller; hücre solunum, fagosit aktivasyonunu içeren mikrobiyal enfeksiyonlara maruz kalma, yoğun fiziksel aktivite ya da sigara dumanı, alkol, UV ışınları, pestisitler ve ozon gibi kirletici maddeler/toksinler gibi aerobik işlemler sonucunda meydana gelir. Hücre proliferasyonu, apoptoz ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde transkripsiyon faktörlerinin uyarılması üzerine rol oynayan düşük miktarlardaki reaktif oksijen türleri aynı zamanda sinyal moleküllerini de temsil eder. Aerobik süreçlerde rol oynayan oksijen; kimyasal enerji ve ısı üretmek için karbon ve hidrojen içeren biyomoleküllere okside olur. Moleküler oksijen; hidroperoksit radikali, süperoksit radikal anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil anyonu ve hidroksil kökü gibi bir seri ara ürünlere aşamalı olarak indirgenir.

Süperoksit anyon radikali, süperoksit dismutaz ailesine ait enzimler tarafından değişime uğratılabilir ve bu enzim ailesi ekstraselüler faktörlerin etkisinde (iyonize radyasyonu ve oksidatif bozuklukları içeren) veya elektron transport zincirindeki oksijen metabolizmasında meydana gelen süperoksit anyon radikallerini yok eder.

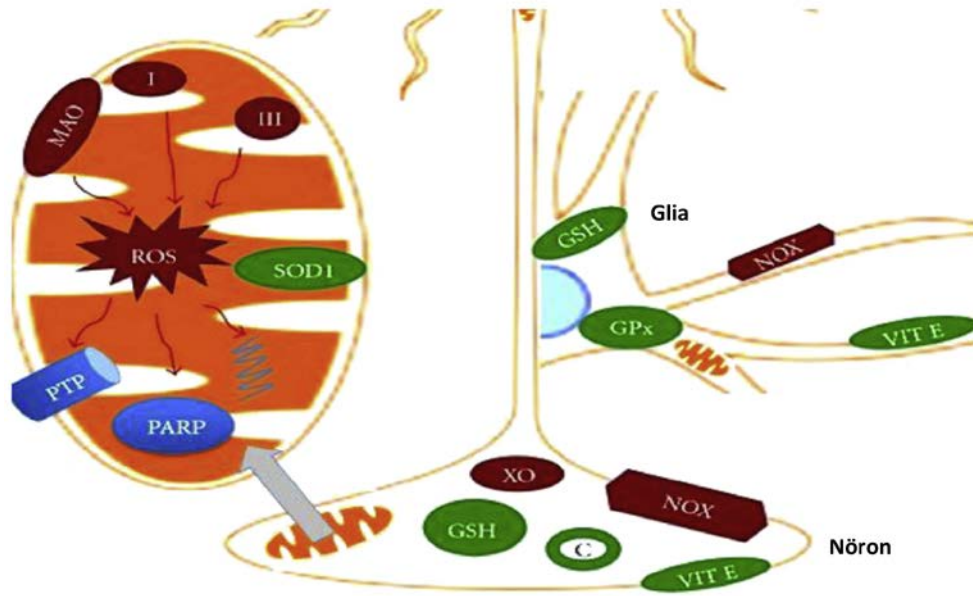
2.4.1.3. Oksidatif stresin kimyası: reaktif oksijen türleri ve biyomoleküllere bozulması

Reaktif oksijen türleri, tüm biyomolekül sınıfının fonksiyonlarını, neredeyse hücredeki tüm substratları hedefleyerek düzenler. Lipitlerin en duyarlı olduğu oksidasyonlar: lipitlerin oksidatif bozunma belirleyicileri olarak bilinen malodialdehit, 4-hidroksinonenal meydana getiren çoklu-doymamış yağ asitleri ve özellikle araşidonik asit ile dokosaheksaenoik asitlerdir. Reaktif oksijen türleri hem omurga hem de proteinlerin yan zincirlerini okside etme yeteneğine sahiptirler. Nükleik asitlerde

meydana gelen ROS hasarı; DNA-proteinlerinin çapraz bağlanmasına, zincir kırılmasına ve pürin ile primidin bazlarının yapısının değişmesine ve tüm bunların sonucu olarak da DNA mutasyonlarına yol açar.

Oksidasyon türlerinin en önemli endojen kaynağının mitokondrideki elektron transport zinciri ve nitrik oksit sentaz ile katalize edilmiş reaksiyonlar olduğu tespit edilmiştir. Mitokondriyal olmayan serbest radikallerin kaynağı; Fenton reaksiyonu, mikrozomal sitokrom P450 enzim kompleksi, peroksizomal beta oksidasyonu ve aktif fagositik hücreleridir. Bu değerlendirmeler dikkate alındığında, oksidatif stresin yeni kavramının sadece biyomoleküllerde hasara sebep olan serbest radikallerle kısıtlanamayacağını, aynı zamanda hücrel redoks durumunun bozulmasının belirlenmesine de dayandığını hatırlatmak önemlidir.

Stresin ilginç bir yönü; mitokondriyal membranların ve protein yapısının bozulması sonucu ilk fırsatta DNA bozukluğu ve apoptozisle hücre ölümüne yol açan reaktif oksijen türlerinin üretiminde artmanın meydana gelmesidir. Apoptozis sinyalini düzenleyen kinaz 1, oksidatif stres tarafından başlatılan apoptozisi belirleyen en önemli marker olarak görülmektedir. Nöron ve glia hücrelerindeki reaktif oksijen türlerinin üreticileri ve antioksidan savunma mekanizması Şekil 2.23'te gösterilmiştir¹⁸⁸.



Şekil 2. 23. Nöron ve glialardaki reaktif oksijen türlerinin (ROS) başlıca üreticileri ve antioksidan savunmanın temsili görünümü

2.4.1.4. Oksidatif stres ve nörodejeneratif hastalıklar

Lipoperoksidasyonun ana sonucu olarak membran fosfolipitlerinin tükenmesi, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların başlıca sebebi olarak öne çıkmaktadır¹⁸⁹. Beta amiloidleri, lipit peroksidasyonunu başlatma kapasitesini belirtir. Lipit peroksitlerin oluşumu ve antioksidan enzim aktivitelerinin azalması ile Alzheimer'lı beyinde nörofibriler yumaklarda yaşlılık plağının oluşumunun ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Akrolein, malondialdehit, F2 izoprostanlar ve 4-hidroksi-2,3-nonenal gibi oksidatif stresin bilinen belirleyicileri Alzheimer'lı beyinlerde ve serebrospinal sıvıda fark edilmiştir. Hidroksinonenalin en yüksek reaktiviteye ve hipokampal sitotoksositeye sahip olduğu, Alzheimer hastalığı durumunda önemli miktarlarda birikebildiği gösterilmiştir. Oksidatif stres kaynaklı bozulma sonucunda meydana gelen protein karbonizasyonu, beynin frontal ve pariyetal korteksinin yanı sıra Alzheimer'lı beynin hipokampüsünde bulunmuş ancak serebellumun etkilenmediği gözlemlenmiştir¹⁹⁰.

Nöronal glukoz taşıyıcı GLUT3, glutamat taşıyıcıları, Na⁺/K⁺-ATPazları, kinaz aktivasyonu, iyon transferlerinin düzenlenmesinin bozulması ve kalsiyum homeostazisi (kalsiyum miktarının artması) gibi membran proteinlerinin fonksiyonlarında meydana gelen bir hasar; hücrede ROS üretimine ve hücre ölümüyle sonuçlanan bir seri olayların başlatılmasını sebep olabilir. Bu durum nörodejenerasyona sebep olan apoptotik mekanizmaların uyarılmasına yol açabilir¹⁸⁹.

Sıçanların kortikal hücre kültürü üzerinde yapılan çalışmalar, β -amiloidlerinin hem kompleks I (NADH dehidrojenaz) hem de kompleks IV (sitokrom c oksidaz) seviyelerinde azalma meydana getirdiği gösterilmiştir. Kompleks I normal fizyolojik koşullarda ROS'un ana uyarıcısı olarak kabul edilir. Kompleks I'in fonksiyonunda meydana gelen herhangi bir değişim, oksidatif fosforilasyonun kesintiye uğramasına sebep olur ve bu durum ROS'un üretimiyle sonuçlanır. Alzheimer durumunda β amiloidin aşırı üretiminden kaynaklı olan mitokondriyal hasarlar, reaktif oksijenli türlerin oluşumunu tetikler ve bu da hücre hasarına ve sonunda ölümüne yol açar¹⁹¹. Nöronal ATP'nin tükenmesi nöronal iletimin bozulması ve aksonal transportun değişimiyle sonuçlanır. Bu durumun ATP bağımlı iyon kanallarını etkilemesiyle birlikte sitozolik iyon dengesi de değişir¹⁹¹.

Parkinson hastalığı, substansiya nigra'daki dopaminerjik nöronların aşamalı kaybı ve α -sinüklein aglütinasyonu ile tanımlanan ikincil oksidatif stres kaynaklı nörodejeneratif bir hastalıktır¹⁸⁸. Parkinson hastalığında, substansiya nigra'da çoklu doymamış serbest yağ asidi konsantrasyonu, lipid peroksidasyon belirleyicilerinin (malondialdehit 4-hidroksinonenal gibi) artışına paralel olarak azalır. Proteinin oksidatif hasarı sonucunda oluşan protein karbonilleri Parkinson'lu beyinde de mevcuttur. Parkinson'lu beyinde reaktif nitrojen türlerinin etkisi sonucunda, proteinlerin nitrasyonunun ve nitrosilasyonunun olduğu bildirilmiştir¹⁹².

Oksidatif stres Down sendromunun temel biyolojisine de katılır, yani serbest radikallerin metabolizmasındaki dengesizlik, Alzheimer'a doğru ilerlemenin de dahil olduğu, Down sendromunun nöropatolojisinde önemli bir rol oynar¹⁹³. Kromozom 21'deki genlerin aşırı ekspresyonunun oksidatif stres ve nöronal apoptozis ile bağlantılı olduğu doğrulanmıştır.

2.4.2. Antioksidanlar

2.4.2.1. Antioksidan tanımı ve sınıflandırılması

Antioksidanlar, bir hedef molekülün oksidatif hasarını geciktiren, engelleyen veya ortadan kaldıran maddeler olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik antioksidan maddeler oksitlenebilir bir madde ile kıyaslandığında; düşük konsantrasyonu olan, moleküllerin oksidasyonunu önleyen veya bozabilen maddelerdir¹⁹⁴. Epidemiyolojik çalışmalar, antioksidanların reaktif oksijen türlerinin aktivitesini sınırlandırma, kanser ve diğer dejeneratif hastalıkların görülme sıklığını azaltma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, özellikle sürekli serbest radikal etkilerine karşı gösterilen savunma sistemi kapasitesinin hastalığa yol açmayacak şekilde etkisizleşmesi durumu mevcuttur¹⁹⁴. Sitoplazma ve membran hücre kompartmanlarında bulunan bu sistemler enzimatik veya non-enzimatik olabilirler. Hücrenin bir başka önemli antioksidan sistemi, hücre metabolizmasının değişmesine yol açan zarar görmüş biyomoleküllerin birikmesine yol açmadan temizlenmesini sağlayan onarım mekanizmasıdır. Onarım sistemleri; belirli enzimler tarafından oksidatif hasar görmüş nükleik asitlerin onarımını, proteolitik sistemler tarafından okside proteinlerin çıkarılmasını ve fosfolipazlar, peroksidazlar veya açıl transferazlar tarafından okside lipidlerin tamirini içerir¹⁹⁵. Onarım sistemlerinde meydana gelen herhangi bir bozulma; yaşlanma ve yaşla bağlantılı hastalıklardan çok, ROS'un oluşumuna karşı antioksidan savunma

potansiyelinin değişimine yol açtığı kabul edilmektedir¹⁹⁶. Fizyolojik koşullar altında, oksidan ve antioksidan bileşikler arasındaki dengenin prooksidanlar tarafına doğru olduğu, böylece çok az bir oksidatif stresin dahi organizmanın endojen antioksidan sistemlerinin müdahalesini yol açtığı ifade edilmiştir¹⁹⁷.

2.4.2.1. a. Endojen antioksidanlar

1. Süperoksit dismutaz

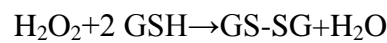
Süperoksit dismutazlar (SOD), süperoksit radikal anyonunu H₂O₂'ye dönüştürerek oksidatif bozunmaya karşı enzim savunma sisteminin bir parçasıdır. Memeli dokularında üç tip süperoksit dismutaz belirlenmiştir. Bunlar: sitozolde bulunan ve bakır-çinko ihtiva eden süperoksit dismutazlar (SOD1), mitokondriyal matrikste bulunan manganez ihtiva eden süperoksit dismutazlar (SOD2) ve ekstraselüler süperoksit dismutazlardır (SOD3). Sağlıklı böbreklerin renal tübüllerinde her üç tip SOD yüksek miktarlarda bulunur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, SOD1'in renal hasarlanma durumundaki oksidatif stresi kontrol altına almada ana antioksidan enzim görevi üstlendiği kanıtlanmıştır¹⁹⁸.

2. Katalaz

Katalaz, H₂O₂'nin suya indirgenmesiyle ilişkili olan enzimi temsil eder. Hücrelerde, organlarda, dokuların çoğunda ve karaciğer ile eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Esas olarak intraselüler olan peroksiredoksin, tiyoredoksin redüktaz ve glutatyon peroksidaz gibi diğer enzimatik antioksidanlar; H₂O₂'den, organik peroksit inaktivasyonundan ve su/alkol ile oksijenin meydana gelmesinden sorumludur.

3. Glutatyon peroksidaz

Selenyum içeren bir enzim olan glutatyon peroksidaz, hem H₂O₂'nin hem de organik hidroksiperoksitlerin suya ya da alkollere indirgenmesini katalizler. Azaltılmış glutatyon fonksiyonları süreçteki etkili serbest tiyol grupları gibi elektron donörü olarak disülfid bağlarını aşağıda gösterilen şekilde okside eder.



4. Tiyoller

Tiyoller neredeyse tüm fizyolojik oksidanlarla etkileşim gösteren temel bir antioksidan tampondur. Tiyollerin intraselüler ve doku redoksunu homeostatik dengede tutma kapasitesi, glutatyon, tiyoredoksinler (ditiyol-disülfid aktif alanına sahip) ve diğer sistein içeren proteinler gibi tiyol/disülfid redoks çiftine dayanmaktadır. Bilinen bir antioksidan ve sitoprotektan olan glutatyon, hidrojen peroksitti, hidroksil anyonunu ve klorlu oksidanları ortamdaki temizleyebilir.

5. Ürik asit

Ürik asit, hemoglobinin otooksidasyonu veya makrofajlarda peroksit üretimi gibi zararlı süreçler sonucunda oluşan reaktif radikalleri temizleyebilme özelliğine sahip olduğu kanıtlanmıştır¹⁹⁹. Ürik asit tekli oksijenin, peroksitin ve hidroksil radikallerinin etkili bir yok edicisidir ve aynı zamanda eritrosit membranını lipit peroksidasyonundan koruyabilmektedir. Çalışmalar, plazma ürettin lipit peroksidasyonuna karşı savaşma kapasitesinin ancak askorbik asidin varlığında gerçekleşebileceğini göstermiştir¹⁹⁶.

6. Bilirubin

Bilirubin etkili bir sitoprotektif aktivite göstermektedir¹⁹⁸. Bilirubin nanomolar doku konsantrasyonlarının çoğu hücrelerde milimolar konsantrasyonlarda karşılaşılan reaktif oksijen türlerinin faaliyetini ortadan kaldırmadaki etkisi çok düşük olduğu iddia edilmiştir²⁰⁰. Suda çözünür glutatyon esasen suda çözünür proteinleri koruduğu ve lipofilik bilirubin membran lipitlerinin peroksidasyonunu önlediği kanıtlanmıştır. Bilirubin dokudaki miktarının glutatyonunkinden bin kez daha az olmasına rağmen, tetrapireolik antioksidan etkili bir şekilde çalışır. Biliverdine oksidasyonundan sonra, biliverdin reduktaz tarafından hızlıca bilirubine geri indirgenebilir. RNA baskılanmasından dolayı biliverdin reduktazın tükenmesi ekzojen bilirubin sitoprotektif etkisini önemli ölçüde bozar ve bu durum oksijenli radikal türlerinin üretiminde ve hücre ölümünde artışla sonuçlanabilir. Biliverdin ile birlikte bilirubin de peroksil radikallerine karşı aktif bir temizleyici görevi gösterilmiştir. Aynı zamanda oksidatif türlerin, polisiklik aromatik hidrokarbonların ve heterosiklik aminlerin mutajen etkilerini azaltabilme yeteneğine de sahip olduğu kanıtlanmıştır²⁰¹.

7. Melatonin

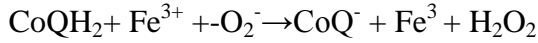
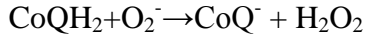
Bu amfifilik antioksidan; hidroksil radikalleri, süperoksit anyon radikalleri veya nitrik oksit gibi hem oksijenli hem de nitrojenli türleri temizleyebilme yeteneğine sahip olduğu ve mitokondriyal oksidatif strese karşı mükemmel bir koruyucu aktivite gösterdiği rapor edilmiştir¹⁹⁶. Melatoninin serbest radikal temizleyici kapasitesi sekonder, tersiyer ve kuaterner metabolitleri kapsamaktadır. Melatonin metabolitlerinden indirgeyici ve anti-radikal aktiviteye sahip olarak bilinen AFMK (N (1)-asetil- N-(2) -formil-5-metoksikinuramin) ve AMK (N1-asetil-5-metoksikinuramin) uyarılabilir nitrik oksit sentaz ve siklooksijenaz-2 gibi prooksidan ve proinflamatuvar enzimleri azaltarak düzenleyebilir. Çalışmalar melatonin E vitamininden iki kat daha etkili olmasının yanı sıra en güçlü lipofilik antioksidan olarak da sınıflandırılmaktadır¹⁹⁶.

8. Metal bağlayıcı proteinler

Transferrin, ferritin, laktoferrin, seruloplazmin ve hatta albümin gibi pek çok inflamasyon protein belirleyicileri non-enzimatik antioksidanlar olarak belirlenmiştir. Bahsedilen proteinlerin ferrooksidaz tipi (demir iyon oksidasyonunun kataliziyle oluşan) aktivitesi, demir bağımlı lipit peroksidasyonunun baskılanmasıyla ya da hidrojen peroksitten ve süperoksit iyonlarından OH'ın üretimiyle sonuçlanabilir. Seruloplazmin, demir iyonunu kolaylıkla ortadan kaldırır ve moleküler oksijeni aktif bölgede meydana gelen dört elektron transferi ile suya indirger. Çünkü seruloplazmin aynı zamanda bakır iyonlarını bağlar ve sonra plazmada biriktirip zararlı etkilerini azaltır.

9. İndirgenmiş koenzim Q

Elektron transport zincirinde temel elektron taşıyıcısı olan indirgenmiş koenzim Q'nun, radikal hasara karşı C ve E vitaminlerinin yanı sıra hücre membranlarını ve plazma lipoproteinlerini koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir. Lipit peroksil radikallerini yakalama kapasitesine ek olarak, CoQH2'nin alfa tokoferoksil radikalinden alfa-tokoferolün etkili bir üreticisi olduğu gösterilmiştir. CoQH₂ hem süperoksit radikalini (O₂⁻) hem de perferil radikallerini (Fe⁺⁺⁺- O₂⁻) aşağıda gösterilen şekilde yakalar.



Hidrojen peroksit, daha sonra katalazla, proksidazla veya glutatyon peroksidazla yıkılır. İndirgenmiş koenzim Q aynı zamanda karbon merkezli lipit radikallerini veya lipit peroksil radikallerini de baskılar.

2.4.2.1.b. Ekzojen antioksidanlar

Antioksidanlar açısından zengin bir diyetin sağlık açısından faydalı olabileceği ileri sürülmüş olup, yapılan çalışmalar pek çok doğal ürünün antioksidan kapasitesinin ölçülmesine yönelmiştir.

1. Askorbik asit

Askorbik asit (C vitamini) güçlendirilmiş aktiviteyle donatılmış, dehidroaskorbik asitte kolayca okside olabilen ve en yaygın bulunan suda çözünür antioksidanlardan biridir. Askorbik asit, birbirini takip eden dekarboksilasyon sonrasında, karbondioksit ve pentoz fosfat döngüsüyle ya da oksalik asit ve treonik asitle sonuçlanan 2,3-diketo-L-gulonik asitte geri dönüşü olmayacak biçimde hidrolize uğrar. Askorbik asidin L-enantiomeri, vasküler ve bağ dokusunun bütünlüğünün devam ettirilmesinde, demir emilimi ve kollajen biyosentezinde, nöronların korunmasında ve aynı zamanda hematopoiezis ile lökosit fonksiyonunda görev almaktadır²⁰².

E Vitamini

Alfa-tokoferol (E vitamini) hücre zarlarının lipit peroksidasyonuna karşı savaşıır. E vitamini, düşük reaktif ürün oluşumlarının lipit substratlarına saldırmasını engelleyerek radikal zincirlerin oluşumunu durdurur. Böylece E vitamini, düşük yoğunluklu lipoproteinler tarafından meydana getirilen serbest radikal hasarına karşı hücre membranı koruyucu etki gösterir.

2. Karotenoidler (beta-karoten)

Beta-karoten oldukça etkili fiziksel bir tekli oksijen baskılayıcısı olmakla birlikte, aynı zamanda deriyi UV ışık hasarından, kataraktan, maküler dejenerasyondan ve endoperoksitlerdeki dien yapılarının oluşumundan korur. Yapılan çalışmalar diğer bir

potansiyel karotenoid olan likopen üzerine yoğunlaşmıştır. Likopenin plazma ve serumda varlığı kanser riskini azaltacak yönde etki ettiği bildirilmiştir²⁰³. Kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, bilişsel fonksiyon ve vücut ağırlığı için karşılaştırmalı korelasyonlar kurulmuştur. 16 gram likopen içeren 40 gr domates salçasının 8 haftadan daha uzun süre tüketilmesi, UV ile indüklenmiş eritem üzerinde yararlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir²⁰⁴. Dolmalık biberin, beta-karoten ve C vitamininin varlığına bağlı olarak kataraktı önlediği kanıtlanmıştır¹⁹⁶.

3. Fenolik antioksidanlar

Stilben türevleri (resveratrol): Resveratrol; antioksidan, siklooksijenaz inhibitörü, fitoaleksinin, peroksizom proliferatif-aktive edici reseptör stimilatörü, endotelial nitrik oksit sentaz uyarıcısının yanı sıra çekinik eşleşme tip 2 homolog 1 aktivatörü olarak sınıflandırılmaktadır. Bu stilben türevleri reaktif oksijen türlerini yakalar. Aynı zamanda metal şelatı olarak rol oynayan bu bileşiğin enzim aktivitesini düzenleyici etkileri de gösterilmiştir.

Fenolik asitler (benzoik ve sinamik asid türevleri): Karşılaştırmalı araştırmalar sonucunda, *gallik asidin* ve esterlerinin hipoklorik asidi temizleyebildiği ve etanol solüsyonundaki okside beyin fosfolipitlerinin peroksidasyonunu azalttığı bulunmuştur. Triklorometil peroksil radikal etkileşimleri ile ilgili çalışmalarda *gallik asidin* metil, propil ya da loril gallat göre daha zayıf reaktivite göstermiştir. *Hidroksisinamik asit* türevleri zincir kırıcı antioksidanlar olarak etki gösterirken aynı zamanda hidrojen donörlüğü özelliğinden dolayı serbest radikalleri temizleyebilme özelliğine de sahiptir²⁰⁵.

Flavonoidler: Quersetin ve rutin en çok çalışılan flavonoidlerden ikisini temsil etmektedir. Lipit peroksidasyon sistemlerinde antioksidan etkileri incelenmiş olup uygun diğer flavonoidlerle karşılaştırılmıştır. Quersetin ve rutinin yanı sıra apigenin ile naringenin de süperoksit radikal anyonlarına karşı antioksidan aktivite gösterdiği ortaya çıkarılmıştır²⁰⁶.

Yağlı lesitinler

Emülgatör özellikleri ile tanınan yağlı lesitinler (kolza, soya, ayçiçeği, oleik, hurma, ceviz, balık yağları ve domuz yağı) antioksidan açısından test edilmiştir.

Fosfolipitlerin fosfatidil kolin, fosfatidil etanolamin, fosfatidil serin ve fosfatidil inositolün şeker kısmının amino gruplarına ait metal şelatlama özellikleri gibi çeşitli antioksidan mekanizmalarını izleyebildiği tespit edilmiştir. Yağ/su ara-yüzündeki fosfolipidler için oksijen atağına karşı koruyucu etkiye sebep olan bir oksijen bariyeri oluşturur.

4. Asetilsistein

Asetilsistein antioksidan özellikleri serbest radikalleri temizleme davranışına bağlıdır. Ayrıca, koroner ve periferel vasküler fonksiyonlarının yanı sıra hücrelerin antioksidan kapasitelerinin geliştirilmesinde özellikle reaktif sülfhidril grubu görev almaktadır. Aynı zamanda asetilsisteinin, hem asetil 8-izoprostan hem de okside olmuş düşük yoğunluklu lipo-proteinlerin plazmadaki seviyelerini ve anemiyi azalttığı bildirilmiştir²⁰⁷.

2.5. Çalışmada kullanılan kimyasallar

2.5.1. Elajik Asit

Farklı bitki türlerinde bulunan tanenler polifenolik bir bileşiktir. Molekül kütleleri 500 ila 20000 Da arasında değişen bu tanenler suda çözülebilirler. Tanenler meyve, sap, kök, kabuk ve yapraklarda dağılmış halde bulunurlar. Konsantrasyonları ve bileşiklerin çeşitlilikleri bitki türlerine göre farklılıklar göstermektedir. Tanenler sekonder metabolitler olarak kabul edilmektedir. Bunlar gallotaninler, elajitaninler, yoğunlaştırılmış tanenler ve kompleks tanenler olmak üzere dört grupta incelenmektedir²⁰⁸. Bu fitokimyasal maddeler bitki hücrelerindeki vakuollerde yer almaktadır. Bunlar; virüs, bakteri ve mantarların da dahil olduğu mikroorganizma saldırılarında serbestlenerek bitki dokularının enfeksiyonunu önlemektelerdir. Buna ek olarak, böcek istilasına karşı önleyici etkisi iyi bilinmektedir.

Son çalışmalar oksidatif stresin, nörodejeneratif hastalıklarda gözlemlenen kompleks nöronal patolojide önemli rolü olduğunu düşündürmektedir²⁰⁹. Hidroksil (OH), süperoksit anyonu (O₂⁻), Nitrik oksit (NO) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi reaktif oksijen türlerinin solunum ve oksidatif metabolizma yan ürünleri olarak üretildiği yukarıda belirtilmişti. Normal fizyolojik koşullar altında, ROS üretimi ve ROS detoksifikasyonu arasında denge endojen antioksidan savunma sistemi tarafından sağlanmaktadır. Elajik asit mükemmel bir reaktif oksijen toplayıcısıdır ve kronik

uygulanmasının nörodejenerasyonu önleme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir^{210,211}.

Doğal bileşiklerin antioksidan potansiyeli yeni ilaçların geliştirilmesinde bir ilham kaynağı halini almıştır. Son on yılda ilaç keşfinde bir azalmanın olmasına rağmen, modern ilaç araştırmaları, yeni kimyasal kombinasyonlar, yüksek verimlilik taramaları ve metabolomiks gibi yeni tekniklerin geliştirilmesi alana yeniden odaklandırmıştır. Aslında, piyasadaki mevcut ilaçların %60'ından fazlası doğal ürünlerin türevi olduğu bilinmektedir. Dahası, bu bileşiklerin biyolojik sistemlerde hücresel hedeflere spesifik seçiciliği, geniş kimyasal yapısal özelliklerinin yanı sıra birçok reseptörle etkileşim özelliği göstermesi doğal bileşiklerin önemini artırmaktadır.

Doğal polifenolik bir bileşik olan elajik asit (2,3,7,8-tetrahidroksi-kromen, C₁₄H₆O₈) yaygın olarak üzüm tipi meyvelerde, narda, fındıkta ve diğer bazı tıbbi bitkilerde bulunmaktadır. Elajik asit, molekül ağırlığı 302,197 g/mol, yoğunluğu 1,67 g/cm³ ve erime noktası 350°C olan bir moleküldür. EA bileşikleri son yıllarda insan sağlığına yararları nedeniyle büyük ilgi görmeye başlamıştır. Son araştırmalar elajik asidin anti-diyabetik, anti-hepatotoksik, anti-kanser, nöroprotektif, anti-obezite, anti-hipertansif, antinosiseptif ve antiviral gibi çok sayıda farmakolojik etkisi gösterilmiştir.

2.5.2. Elajik asit biyosentezi ve kaynakları

Elajik asidin kimyası ve kaynakları son zamanlarda ele alınmıştır. Bu çalışmada bu özelliklerin kısa bir özeti verilecektir. Elajitaninler, genellikle glukoz olan bir şeker molekül parçasıyla heksahidroksidifenik asidin esterleşmesiyle oluşur.

Elajitaninlerin asit ile katalize hidrolizi heksahidroksidifenik asit serbestlenmesine sebep olur ve bunun sonucunda elajik asit meydana gelir. Elajik asidin ana kaynakları, ahududu, böğürtlen, çilek olmasına rağmen, fındık, bazı ağaçların meyvesi, yaprağı ve kabukları da elajik asit bakımından zengindir (yaklaşık 1-3 mg/g). Tablo 2.7'de bazı elajik asit kaynakları ve ürünleri verilmiştir. Fakat literatür tarandığında, elajik asit miktarları ile ilgili bazı tutarsızlıklar olduğu görülmektedir. Bazı yazarlar sadece serbest elajik asit miktarlarını verirken, diğer bazı yazarlar ise total elajik asit içeriği vermişlerdir. Buna ek olarak, ürün miktarı, ekim, mevsimsellik, olgunlaşma, hidrolik koşullar ve yetiştirme metodolojisine bağlı olarak büyük ölçüde değişiklik göstermektedir.

Tablo 2. 5. Bazı elajik asit kaynakları²¹²

Elajik Asit Kaynağı	Kısım	Konsantrasyon (EA)
<i>Euterpe oleracea</i>	Meyve posası	19,5 mg/kg
<i>Malus domestica</i>	Özsu	0,6 mg/kg
<i>Rubus arcticus</i>	Meyve	686 mg/kg
<i>Rubus occidentalis</i>	Kuru yaprak	%2,06
<i>Rubus spp.</i>	Kuru yaprak	%3,76-6,89
<i>Campomanesia phaea</i>	Meyve	3,3 mg/kg;
<i>Castanea sativa</i>	Meyve	1.08-5.98 mg/g
	Kabuk	0.71-21.6 mg/g
<i>Rubus chamaemorus</i>	Meyve	559-606 mg/kg
<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Meyve	350 mg/kg
<i>Vitis vinifera</i>	Özsu	2.5 mg/kg
<i>Eugenia brasiliensis</i>	Meyve	85 mg/kg
<i>Myrciaria jaboticaba</i>	Meyve	60 mg/kg
<i>Dimocarpus longan</i>	Tohum	156 mg/100 tohum
<i>Mangifera indica</i>	Tohum	118 mg/100 tohum
<i>Vitis rotundifolia</i>	Özsu	4.4-102 mg/kg.
<i>Ananas comosus</i>	Meyve	1.2 mg/kg
	Özsu	0.008-0.16 mg/kg
	Tohum	4.8 mg/kg
<i>Punica granatum</i>	Kabuk	2600 mg/kg
<i>Fragaria ananassa</i>	Meyve	14.7 mg/kg

2.5.3. Elajik asit biyoyararlanımı ve metabolizması

Elajik asit ve elajitaninin metabolizması üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Özetle; elajitanin mide pH'sında stabildir ve elajik aside hidrolize olmaz. Elajik asidin ilk absorpsiyona uğradığı yer midedir. Fakat elajik asidin oluşması için elajitaninin bağırsak mikroflorası tarafından katabolize olması gerekir. Elajik asit, bağırsaklarda ürolitinin üretilmesi için, bağırsak mikroflorası tarafından dehidroksilasyonu takip edecek şekilde lakton halkalarının hidrolizi ve dekarboksilasyonu yoluyla metabolize edilir.

Ürolitinler, karaciğerde UDP-glukuranil transferaz (UGT) ya da sulfotransferazlar (ST) art arda konjigasyonla birlikte devam eden enterohepatik sirkülasyonla üretilir. Elajik asit, katekol O-metil transferaz (COMT) aracılığıyla monometil ve dimetil eterlerini üretmek üzere metillenir. Bu metillasyon türevleri daha sonra glukunoidlere ve sülfatlara konjüge edilir. Birçok çalışmada, insanlarda elajik asidin hızlı bir şekilde emildiği ve maksimum plazma konsantrasyonuna uygulamadan bir saat sonra ulaştığı rapor edilmiştir. Elajik asit türevi olan ürolitin maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması enjeksiyon sonrası 24-48 saati bulmaktadır. Elajik asit dimetil esterlerinin yanı sıra ürolitin A ve B biyokonjugatları kan dolaşımında katılır ve hedef organlara ulaşır.

2.5.4. Elajik asit reaksiyonları

Elajik asit reaksiyonları üç genel gruba ayrılabilir. Bunlar;

1. Reaktif serbest radikaller tarafından elajik asidin oksidasyonu
2. Elajik asidin nükleofilik hidroksil gruplarının reaksiyonu
3. Elajik asidin elektron bakımından engin aromatik halkalarının elektrofilik aromatik değişim reaksiyonu

Elajik asit kayda değer bir serbest radikal toplama aktivitesine sahiptir. Bu sebeple lipid peroksidasyonunun inhibisyonunda olduğu gibi reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerini önler. Markovi ve ark, sulu çözeltilerde bulunan maddelerin analizi için yoğunluk fonksiyon teorisini (DFT) kullanmışlardır²¹³. Tahmini mekanizmaya göre elajik asidin serbest radikallere elektron transferi ile bir protonunu kaybettiği iken, gaz fazında veya nonpolar solventlerde tahmini reaksiyonun ise bir hidrojen atomunun serbest radikallere transferi olduğudur.

2.5.5. Elajik asidin etkileri

2.5.5.1. Elajik asidin inflamasyon üzerine etkisi

Elajik asidin akut veya kronik ülseratif kolit modellerinde anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Balb/C dişi farelerde yapılan akut ülseratif kolit modelinde, hayvanlara 7 gün boyunca %5'lik dekstran sülfat sodyum (DSS) ile birlikte elajik asit tedavisine alınmıştır. Diğer bir çalışma olan kronik ülseratif kolit modelinde C57BL/6

dişi farelere dört hafta boyunca DSS verilmiş ve bir haftalık iyileşme döneminde ise elajik asit takviyesi yapılmıştır. Akut modelde, elajik asidin interlökin-6, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interferon- γ 'nında dahil olduğu inflamatuvar mediatörleri azalttığı ve hastalık şiddetini iyileştirdiği gösterilmiştir. Kronik modelde ise elajik asidin hastalığın ilerlemesini baskıladığı, bağırsak iltihabını azalttığı bildirilmiştir²¹⁴.

2.5.5.2.Elajik asidin anti-kanser etkisi

Elajik asidin anti-kanser etkisi deri, yemek barosu, kolon kanseri ve prostatında dahil olduğu birçok insan kanser hücre hattında çalışılmıştır. Bu çalışmalar elajik asidin anti-proliferatif aktivite sonucu hücre döngüsünü durdurduğu ve apoptozise sebep olduğunu göstermiştir²¹⁵. Elajik asit, engellenmediğinde kansere sebep olan genomik kararsızlığı engelleyen çeşitli DNA tamir reaksiyonlarında yer almaktadır²¹⁶. Elajik asit anti-proliferatif etkiye sahiptir ve normal kolon hücrelerini etkilemeden Caco-2 hücrelerinde mitokondriyal yollar aracılığıyla apoptozisi tetiklemektedir²¹⁵. Özellikle, elajik asit etkinliğini araştıran bir çalışma, 1,2 dimetil hidrazin ile oluşturulan kolon karsinomada apoptozisi tetiklediği ve genomik stabiliteyi koruyan DNA onarım reaksiyonlarının sürdürülmesine katkı sağladığını rapor etmişlerdir²¹⁷. Elajik asit PI3K/Akt aktivasyonunu engeller ve böylece intrensik apoptotik yolağın aktivasyonuna katılan Bcl-2 ailesi proteinlerinin düzenler. Elajik asit uygulanmasından sonra Bax ekspresyonunda ve kaspaz-3 aktivasyonunda meydana gelen artış sonrası, sitokrom c seviyesinde hücrenin ölümüyle sonuçlanan bir artış kayıt edilmiştir.

2.5.5.3.Elajik asidin karaciğer üzerine etkisi

Elajik asit antioksidan, anti-hepatotoksik, anti-steatosik, anti-koleostatik, anti-fibrojenik, anti-hepatokarsinojenik ve anti-viral özelliklere sahip olması sebebiyle toksik ve patolojik koşullara karşı hepatik düzenlemeye yardımcı olmaktadır. Hepatotoksisite, ilaç veya ksenobiyotik hasarla ilişkili karaciğer fonksiyon bozukluğu veya karaciğer hasarı anlamına gelmektedir. Elajik asit nükleer eritroid-2 ilişkili faktör 2'nin (Nrf2) transkripsiyonel aktivasyonunu ve dolaylı olarak da reaktif oksijen türlerine karşı toplayıcı aktiviteyi artırır. Ayrıca, EA alkolle oluşmuş karaciğer hücre hasarını baskıladığı bildirilmiştir²¹⁸.

2.5.1.4. Elajik asidin antioksidan etkisi

Elajik asidin anti-oksidatif stres aktivitesi üzerine birçok veri bulunmasına rağmen, sadece birkaç çalışmada elajik asidin antioksidan aktivitesi çalışılmıştır. Bu çalışmalarda elajik asidin serbest radikalleri toplama kapasitesi üzerine odaklanmıştır. Priyadarsini ve ark, azit, HPPH, halokarbonperoksil ve hidroksil radikallerinin aktivasyonu ile elajik asidin serbest radikalleri toplama aktivitesini rapor etmişlerdir²¹⁹. Büyük ve ark, intestinal iskemi sonrası akciğer hasarı üzerine elajik asidin antioksidan etkisini çalışmışlardır. Çalışmada akciğer dokusunda total antioksidan kapasitesinin elajik asit grubunda daha düşük olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak histolojik doku hasarı elajik asitle tedavi edilen grupta daha düşük olduğu görülmüştür²²⁰. Diğer bir çalışmada Akdemir ve ark. iskelet kasında iskemi/reperfüzyon hasarına karşı elajik asidin antioksidan etkisini çalışmışlardır. Bu çalışmada sıçanların sol arka bacağına iki saat süresince turnike oklüzyonu ile iskemi oluşturulmuştur. İskemiden hemen sonra turnike çıkarılıp bu bölgenin reperfüzyonu sağlanmıştır. Elajik asit (100 mg/kg) iskemiden bir hafta önce oral olarak vermeye başlanmıştır. Deney sonunda elajik asidin kas dokusunda antioksidan enzim aktivitesinin önemli düzeyde azalttığı rapor edilmiştir²²¹.

2.4.5.5. Elajik asidin anti-diyabetik etkisi

Elajik asidin insülin salgısını uyarması, glukoz tolerans bozukluğunu azaltması ve pankreasın β -hücreleri üzerine etkisi bir anti-diyabetik rolü olduğu görülmektedir. Elajik asidin bu etkisi Fatima ve ark tarafından rapor edilmiştir²²². Elajik asit bakımından zengin olan *Emblica officinalis* ekstraktı ile tedavi edilen diyabetik sıçanların açlık kan şekerleri doza ve zamana bağlı olarak azaldığı rapor edilmiştir. Chao ve ark. diyabetli farelerde yaptıkları çalışmada, elajik asit uygulaması sonrası, kardiyak içerikte EA arttığı, vücut ağırlığındaki kaybın azaldığı, plazma insülinin yükseldiği ve plazma glukoz seviyesinin azaldığını bildirmişlerdir²²³.

2.4.5.6. Elajik asidin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Dünya genelinde meydana gelen ölümlerin sebeplerinde biri ani kardiyak ölümdür. Ani kardiyak ölümlerin sebeplerinden biri ventriküler aritmilerdir. Bu durum Ca^{++} sinyal bozukluğu, miyokardiyal iskemi süresince iyon dengesizliği ve sempatik sistemin aşırı aktivasyonundan kaynaklanabilir²²⁴. Birçok çalışma diyet polifenollerin aritmi ve

hipertansiyonun önlenmesinde önemli bir role sahip olduğu bildirir^{225,226}. Elajik asit oksidatif strese karşı hücreleri koruyan bir polifenolik bileşik olarak birçok araştırmacının dikkatini çekmektedir. Çalışmalar elajik asidin, kalsiyumun sarkoplazmik retikulumu emilimini ve Ca⁺⁺-ATPaz aktivitesini artırarak pozitif inotrop etki oluşturduğunu göstermiştir. Elajik asit ayrıca QRS kompleks voltajını azaltan birçok faktörü inhibe etmekte ve kalp dokusunda pozitif inotrop etkiye sebep olmaktadır²²⁷. Yapılan bir çalışmada EA uygulanmasının izoproterenole oluşturulmuş miyokart enfarktüsüne; kalp hızını, sistolik ve diyastolik basıncı azalttığı ve ayrıca süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazda bir yükselişin olduğu gözlenmiştir²²⁸. Polifenolik bileşikler β-adrenerjik reseptörlerle bağlanarak artmış kalp atım hızını engellediği rapor edilmiştir²²⁹.

2.4.5.7. Elajik asidin sinir sistemi üzerine etkisi

2.4.5.7.a. Elajik asit ve in vitro çalışmaları

Elajik asit, fizyolojik koşullar altında midede oldukça kararlıdır ve bu sebeple ağızdan uygulanabilen nöroprotektif ilaçların geliştirilmesi için potansiyel bir fitoterapötik aday olabilir. Kesin bir bulgu bulunmamasına rağmen, elajik asidin kan-beyin-bariyerini geçtiği düşünülmektedir. Fakat elajik asidin glukoz ile kombinasyonu kan-beyin bariyeri boyunca rahatlıkla geçerek MSS üzerinde terapötik etki oluşturabilir²³⁰. Elajik asit birçok sinir sistemi hastalığının tedavisinde etkili olan birçok farmakolojik özelliğe sahiptir.

Elajik asidin glial ve nöronal hücreler üzerindeki etkileri in vitro deney modellerinde araştırılmıştır (Tablo 2.8). Bununla birlikte, biyoyararlanım çalışmalarına dayanarak, in vitro çalışmalarda kullanılan bazı EA konsantrasyonlarının in vivo olarak kullanılmayacağını belirlenmiştir. Bu sebeple, EA'nın glial ve nöronal hücreler üzerindeki yararları ile ilgili çalışmalar yaparken bu faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 2. 6. İn vitro çalışmalarında farklı stresörlere karşı elajik asidin koruyucu etkisi²³¹

Elajik asit dozu	Stresör	Deneysel model	Etkiler
30 µM 10 µM	Cd ²⁺ Amiloid-β	Sıçan primer astrositleri primer mürin kortikal mikrogliya	Hücre canlılığı ↑, ROS üretiminde ↓ ²³² TNF-α ↓ ²³³
5-10µM	Amiloid-β	SH-SY5Y nöroblastoma hücreler	Aβ-toksisitesi ↓ ²³⁴
10 µM	Rotenon	PC12 feokromositoma hücreler	ROS ve RNS üretimi ↓, HSP70 ↓, α-sinüklein agregasyonu ↓ ²³⁵

Elajik asit beyin tümör hücrelerinin büyümesine karşı etkinliği pek çok araştırmada incelenmiştir. Bununla birlikte, beyin tümörlerinde hücre ölümünü indüklemek için kullanılan elajik asit konsantrasyonları, beyin hücrelerinde (diğer faktörlerin yanı sıra) hücre canlılığını güçlendiren konsantrasyonlara kıyasla çok daha yüksektir.

2.4.5.7.b. Elajik asit ve in vivo çalışmaları

Elajik asidin beyin hücreleri üzerindeki etkileri hakkında veri elde etmek için farklı deneysel modellerde in vivo çalışmaları yapılmıştır (Tablo 2.9). Veriler başlangıç aşamasında değerlendirildiğinde, elajik asidin in vivo antioksidan kapasitesine bağlı potansiyel bir nöroprotektif ajan olarak listelenebilme özelliğine sahip olduğu bulunmuştur. Hassoun ve ark., elajik asit ile E vitamini suksinatın (VES) etkilerini karşılaştırmışlar ve elajik asidin dişi sıçanlarda 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) ile indüklenen nörotoksisiteye karşı VES'den daha az etkili olduğunu bulmuşlardır²³⁶. TCDD, insanlarda nöronal işlev bozukluğuna (uyku bozuklukları, baş ağrısı, tremor, distoni vb.) sebep olan çevresel bir kirleticidir. Elajik asidin (1 mg/kg/gün, 13 hafta gavaj ile) TCDD ile eş zamanlı olarak uygulanması sıçan hipokampusunda ve serebral korteksinde süperoksit anyon radikal (O_2^-) üretimini azaltmıştır. Elajik asit ayrıca TCDD'nin sıçan serebral korteksindeki lipit peroksidasyonu üzerine etkisini zayıflatmıştır. Buna ek olarak yazarlar elajik asidin, sıçan hipokampusunda ve serebral korteksindeki DNA tek zincir kırıkları üzerinde TCDD'nin etkisini hafiflettiğini bildirmiştir.

Tablo 2. 7. İn viro çalışmalarında farklı stresörlere karşı elajik asidin koruyucu etkisi

Elajik asit dozu	Stresör	Uygulama	Etkiler
1mg/kg/gün	TCDD	Gavaj, 13 hafta	O_2^- üretimi↓, lipit peroksidasyonu↓, DNA hasarı↓ ²³⁶
50mg/kg/gün	STZ	Gavaj, 21 gün	CAT↑, PON-1↑, NO üretimi↓, lipid peroksidasyonu↓ ²³⁷
100mg/kg/gün	TBI	Gavaj, 7 gün	IL-1β↓, IL-6↓, nöronal fonksiyon↑, hafıza ↑ ²¹⁰
6,25 ml/L	AD modeli	İçme suyu, 1-3 ay	p-IkB↓, NFATc1↓, NTF-α↓, hafıza ↑ ²³³
8-32 μmol	H-I	İçme suyu, 7 gün	Kaspaz-3↓, beyin alan kaybı↓ ²³⁸
20-40 mg/kg	PTZ	İ.P, 14 gün	GABA↑ ¹⁰
20-40 mg/kg	Pikrotoksin	İ.P, 14 gün	GABA↑ ¹⁰

Elajik asit tedavisi sıçan serebrum, serebellum ve pineal bezden alınan sitozolik preparasyonda 2-aminoflurenin N-asetilasyonunu (bir karsinojen ajan) azaltmıştır.

Aynı çalışmada, 10 mg/kg dozda EA uygulamasının pineal bezde total aminofluoren ve metabolitlerini azaltmıştır. Fakat serebellum ve serebrumda bu etki istatistiksel olarak gözlemlenmemiştir. Bu durum EA'nın sıçan beyinde karsinojenlerin N-asetilasyonu azalttığını gösterir²³⁹.

Elajik asidin, zorunlu yüzme testine veya kuyruk süspansiyon testine maruz kalan farelerde antidepresan benzeri etkileri gösterilmiştir. Elajik asidin (25-50 mg/kg oral doz) antidepresan etkisi fluoksetin (20 mg/kg) ile karşılaştırılmış ve bu antidepresan etkinin monoaminerjik sistemin modülasyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir²⁴⁰(91). Elajik asidin (25-100 mg/kg) anti-anksiyolitik etkileri diazepam (1 mg/kg) ile karşılaştırılarak gösterilmiştir. Ancak EA hipnotik özellik göstermemektedir. Sonuç olarak, EA'nın farelere akut veya kronik olarak verilmesinin GABAerjik sistemin dahil olduğu anti-anksiyete benzeri etkiler ürettiği sonucuna götürmektedir²⁴⁰. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada EA'nın, Alzheimer hastalığı ile ilişkili kolinesterazlar üzerinde zayıf inhibitör etkisi gösterilmiş olmasına rağmen çok güçlü bir antidepresan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir²⁴¹.

2.5.6. 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.

Sıçanlara intrakortikal olarak verilen yüksek doz penisilin (500 IU/kg, 2,5 µl) 5-10 dakika generalize, bilateral, senkronize diken-dalga modelinin belirmesine yol açar ve bu epileptiform aktivite 3-5 saat devam eder²⁴². Bu model hem anestezili sıçanlarda akut olarak hem de elektrot yerleştirilmiş uyanık sıçanlarda kronik olarak meydana getirilebilir²⁴².

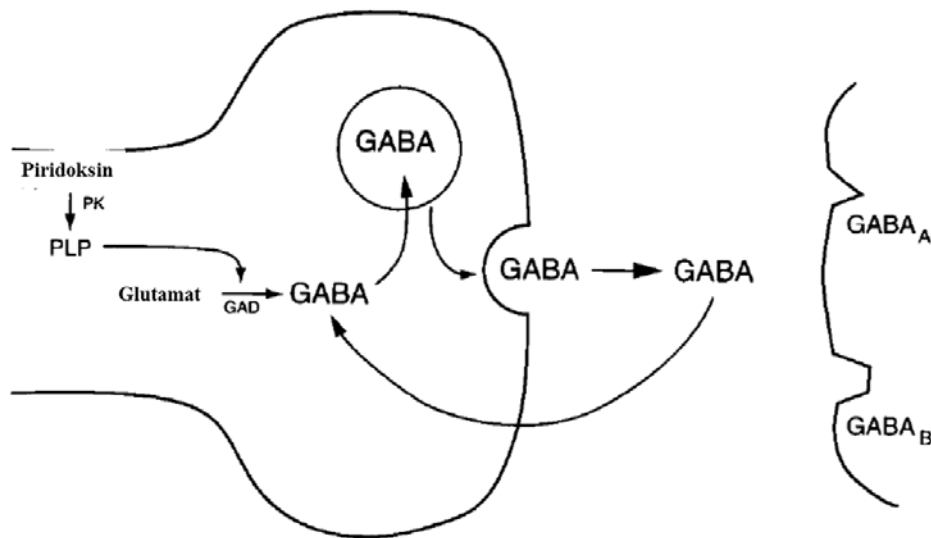
Penisilin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, penisilin, GABA'nın etkisini bloklayarak epileptiform aktiviteye sebep olduğu ileri sürülmektedir. İn vitro çalışmalarında penisilin hipokampus dilimlerinde inhibitör postsinaptik potansiyelleri önlediği ve asetilkolin'in uyarıcı etkisini ve presinaptik

uçlardan asetilkolin salgısını artırdığı belirtilmiştir. Aynı zamanda penisilin'in korteks dilimlerinden glutamat salgısını artırdığı da bildirilmiştir. Ayrıca, penisilinin parasinaptik yollardan ve kalsiyum üzerinden de etki ederek börs aktivitesine yol açabileceği tespit edilmiştir.

2.5.6.1. Penisilin ve gama-aminobütirik asit ilişkisi

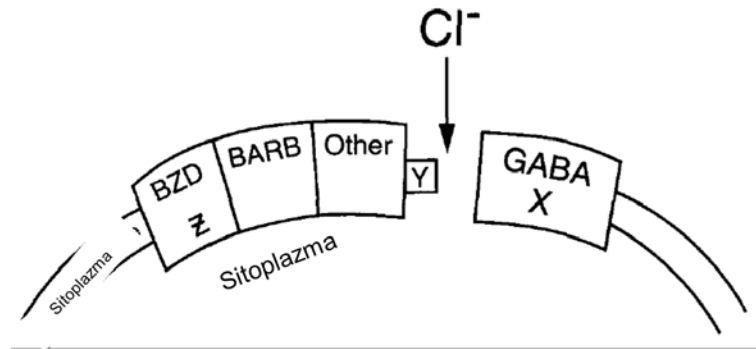
Seçilen antibiyotiklerin prokonvülsan etkisi, epileptojenik potansiyele sahip birçok başka ilaç ve toksine benzer şekilde, merkezi nöroinhibitörler üzerindeki etkilerin bir sonucudur. Merkezi sinapsların yaklaşık % 30'unda mevcut olan *Gama-aminobütirik asit* (GABA) başlıca inhibitör santral nörotransmitterlerdendir. GABA aktivitesini arttıran ilaçlar antikonvülsan, sedatif-hipnotik ve genel anestetik etkileri olan ilaçları içerirken, GABA aktivitesini antagonize eden maddeler merkezi sinir sistemini (MSS) uyarır ve konvülsiyonlar meydana getirir.

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD), beyindeki ana eksitatör nörotransmitter olan glutamattan (Şekil 2.29) GABA oluşumunu katalizler. GAD, bir kofaktör olarak piridoksal fosfatı (PLP) gerektirir. Buna karşılık PLP, piridoksin kinazın (PK) etkisiyle piridoksin (vitamin B) sentezlenir. GABA, Ca^{++} bağımlı ekzositoz yoluyla sinapsa salındığı yerden presinaptik sinir terminalindeki veziküllere girer. Sinapstan presinaptik nöronlara ve glial hücrelere GABA'nın geri alınımı Na^{+} bağımlı taşıyıcı aracılığıyla gerçekleşir. Sitoplazmik GABA veziküllere geri taşınabilir ya da GABA-transaminaz ile süksinasyon için oksidasyona uğramış olan süksinat semialdehite parçalanabilir.



Şekil 2. 24. GABAerjik sinir sonlanması.

GABA reseptörlerinin iki ana tipinden ($GABA_A$ ve $GABA_B$) biri olan $GABA_A$ reseptörünün bazı antibiyotiklerin prokonvülsan etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir. $GABA_A$ reseptör kompleksi (Şekil 2.30), bir postsinaptik klorür (Cl^-) kanalıdır. GABA, kendi reseptörüne (Cl^- kanalının bir parçası) bağlandığında, Cl^- akışının bir sonucu olarak membran potansiyeli eşik değerden uzaklaşır ve hiperpolarizasyonla sonuçlanan nöronal ateşlemede genel bir azalma ortaya çıkar. $GABA_A$ Cl^- kanalları, eksitator, depresan ve antikonvülsan ilaçların dahil olduğu ekzojen ve endojen modülatör ajanlar için çoklu bağlanma yerleridir²⁴³. Bu ajanlar arasında benzodiazepinler, barbitüratlar ve propofol bulunur ve bu ajanların tümü $GABA_A$ Cl^- iyonofor yoluyla Cl^- akışını artırır. Dolaylı agonistler olarak adlandırılan çoğu ligand, Cl^- iyon akışını oluşmak için GABA reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Benzodiazepinler (BZD), GABA'nın kendi reseptörüne bağlanma afinitesini ve GABA bağlanmasına yanıt olarak Cl^- kanalının açılma sıklığını artırmak için $GABA_A$ kanalları üzerindeki BZD reseptörüne bağlanır. Bunun aksine GABA da BZD'lerin spesifik bağlanma yerlerine bağlanmasını artırır. Barbitüratlar, çeşitli etkiler meydana getirmek için $GABA_A$ kompleksine bağlanır. Tüm barbitüratlar, GABA'ya bağlanmalarına yanıt olarak Cl^- kanalının açılma süresini ve Cl^- akışını artırır. Pentobarbital gibi depresan barbitüratlar GABA ve BZD reseptörlerinin kendi ligandlarına afinitelerini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda bazı barbitüratlar Cl^- kanalını doğrudan açarlar.



Şekil 2. 25. $GABA_A$ kanalının şematik gösterimi

$GABA_A$ antagonistleri klor akımları üzerindeki inhibitör etkilerinden dolayı merkezi sinir sistemi üzerinde eksitasyon ve konvülsiyonlar meydana getirir. Bikukulin gibi doğrudan antagonistler GABA'nın kendi reseptörüne bağlanmasını engellemek için GABA reseptörüne bağlanırlar. Dolaylı GABA antagonistleri ise kompleks üzerindeki diğer alanlara allosterik olarak bağlanarak GABA'nın bağlanmasını veya diğer

mekanizmalar yoluyla Cl akışını engellerler. Bozulmuş GABAerjik aktivite ayrıca GABA sentezinin inhibisyonundan kaynaklanır.

İnsanlardan ve hayvanlardan elde edilen mevcut kanıtların neredeyse tamamı, sefalosporinler, fluorokinolonlar, aztreonam, imipenem ve penisilinlerin epileptojenik etkilerine dayanarak GABA_A kompleksindeki doğrudan ya da dolaylı antagonist etkileri desteklemektedir. Kanıtlar, penisilinin GABA bağlanmasını doğrudan antagonize edebileceğini göstermektedir²⁴⁴. Aynı zamanda bir monobaktam olan penisilinin GABA_A kanalına bağlanarak Cl'un içe doğru akışını önlediği bildirilmiştir²⁴⁴. Penisilinin Cl kanallarına doğrudan bağlanma aktivitesine ilişkin kanıtlara ek olarak, BZD reseptörleri ve penisilin türevleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu durum BZD reseptör aracılı etkiyi desteklemekte ve dolayısıyla GABA_A kompleksinde dolaylı bir antagonist etki oluşturmaktadır.

Penisilin sınıfı antibiyotiklerin kullanımından kaynaklanan nöbet aktivitesi en yaygın olarak bildirilen ve en iyi incelenen antibiyotik kaynaklı nörotoksisite örneklerinden biri olmuştur. Şüphesiz ki bu durum penisilin sınıfı antimikrobiyal ajanların uzun süreli, yaygın ve az kontrollü klinik uygulamaları sonucunda ortaya çıkmıştır.

Penisilinin nörotoksik etkileri, ilk kez Walker ve Johnson tarafından 1945 yılında stafilokoksik ventrikülit için intraventriküler benzilpenisilin uygulaması sonucu miyoklonik seğirmeler 22 aylık bir erkek çocukta gözlemlendi¹²⁰. Daha sonraları hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar penisilinin veriliş dozu, şekli ve türüne bağlı etkileri ortaya çıkarmıştır. Penisilinle oluşturulmuş nöbet aktivitesi ve epilepsi arasındaki benzerlikler erken dönem araştırmacıları tarafından göz önüne alındığında penisilin ile tedavi edilen hayvanlar, epilepsinin patofizyolojisine ve farmakolojik tedavisine ilişkin daha ileri araştırmalar için bir model haline gelmiştir.

1970'lerden günümüze, yarı sentetik penisilinlerin verilmesini takiben, insanlarda ve hayvanlarda konvülsif aktivite tanımlanmıştır; buna rağmen prokonvülsan potansiyelinin benzilpenisilin için belirtilenden belirgin olarak daha düşük olduğu bulunmuştur²⁴⁵. Örneğin farelere intraserebral enjeksiyonla verilen amfisilinin benzilpenisilinin beşte biri kadar toksik olduğu ve kedi serebral korteksine uygulanan piperasilinin ise benzilpenisilinin prokonvülsan potansiyelinin yaklaşık yarısına sahip olduğu bulunmuştur²⁴⁶.

Kan-beyin bariyerinin penisiline geçirgenliğinde meydana gelecek artışın merkezi sinir sisteminin penisilin konsantrasyonunda artışa yol açtığı menenjit, bakteriyel endokardit ve sepsis gibi bir grup enfeksiyonel hastalıkta belirlenmiştir. Bakteriyel endokardit ve gram negatif septiseminin yüksek doz intravenöz penisilin ile tedavisi sırasında oluşan konvülsif epizotlar, sekonder böbrek yetmezliği olan hastalarda da ağırlıklı olarak gözlenmiştir.

Genel olarak, çoğu penisilin kaynaklı nöbet, antibiyotik tedavisine başlandıktan 12 ila 72 saat sonra ortaya çıkmıştır²⁴⁷. Miyoklonik ve generalize tonik-klonik nöbetler, nörotoksisitenin en sık açıklanan bulgularını temsil etmektedir. Penisilin uygulaması ile ilişkili nörotoksik bulgular ve semptomlar gösteren 46 hastadan 31'inde oküler seğirmeden tüm kas gruplarındaki sarsılma hareketlerine kadar çeşitli miyoklonik nöbetlerin meydana geldiği ve 26'sında generalize tonik-klonik nöbetlerin ilerlediği ve 18'inde koma geliştiği bildirilmiştir. Penisilin kullanımı ile ilişkili 12 konvülsif etki vakasında, elektroensefalografi tüm derivasyonlarda yavaş, keskin dalga formu aktivitesi olduğunu ortaya koymuştur²⁴⁸.

2.5.7. Üretan

Üretan (etilkarbamat) molekül ağırlığı 89.1 olan ve suda çözülebilen bir bileşiktir. Hayvan deneylerinde genel olarak anestezik olarak kullanılmaktadır. Karsinojen olması sebebiyle insanlarda anestezik olarak kullanılmamaktadır. Her yıl üretan anestezisi kullanılarak yapılan yüzden fazla çalışma yayınlanmaktadır. Hayvan anestezisinde üretan kullanımının avantajına bakıldığında; çeşitli parenteral yolla verilen üretan, uzun süreli sabit seviyede cerrahi anestezisi oluşturmaktadır. Fakat otonomik ve kardiyovasküler sistem üzerine minimum etkiye sahiptir²⁴⁹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Çalışmada kullanılan hayvanlar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Laboratuvarda 23 °C oda ısısında, 60± 5% nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulan, besin ve su alımları serbest olan, 250±30 gr ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçanlar (n=94) kullanıldı.

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 2016/16 numaralı kod ile etik onay alınmıştır.

3.2. Gruplar, Maddeler ve Dozları

Çalışmaya alınan sıçanlar deneyler başlamadan önce kronik (n=42) ve akut (n=42) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Daha sonra bu ana grupların her biri 6 alt gruba ayrıldı (Tablo 3.1 ve Tablo 3.2).

Kronik elajik asit gruplarına 21 gün boyunca 08.00-10.00 saatleri arasında Tablo 3.2'de belirtilen maddeler uygulandı. Kronik uygulamadan sonraki günde (22. gün) ise ECoG kaydı alındı.

Gruplar arasında mevsimsel veya zamansal farkın minimize olması için akut EA gruplarında ECoG kayıtları kronik gruplarla aynı zaman periyotlarında alındı.

Çalışmada, elajik asit (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Tokyo, Japonya) etil alkolde çözüldükten sonra salin ile seyreltildi (0,5 ml solüsyonun etil alkol/salin oranı 1/1, v/v). Elajik asit 10, 50 ve 100 mg/kg intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı^{10,250,251}. Anestetik olarak 1.25 gr/kg i.p. dozda üretan (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Missouri, USA) kullanıldı.

Epilepsi oluşturmak için kullanılan penisilin G potasyum tuzu (İ.E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş., İstanbul, Türkiye) 2 µl hacim içinde 500 IU intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı. Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlandı.

Tablo 3. 1. Akut elajik asit grupları

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	Akut Sham Grubu	-	-	-	7
2	Akut Sadece EA Grubu	Elajik Asit	100 mg/kg	İ.P	7
3	Kontrol Grubu (penisilin)	Salin	1 ml/kg	İ.P	7
4	Akut 10 mg/kg EA Grubu	Elajik Asit	10 mg/kg	İ.P	7
5	50 mg/kg Elajik Asit Grubu	Elajik Asit	50 mg/kg	İ.P	7
6	Akut 100 mg/kg EA Grubu	Elajik Asit	100 mg/kg	İ.P	7

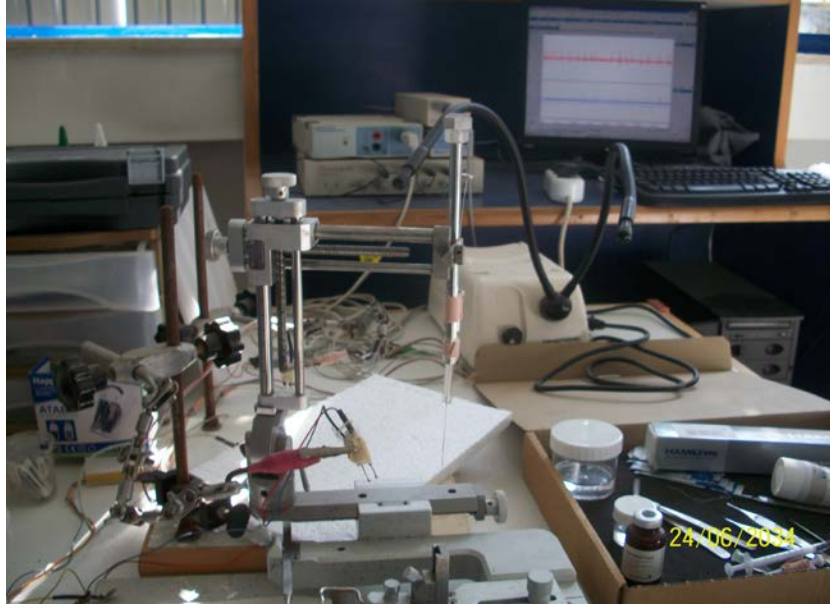
Tablo 3. 2. Kronik elajik asit grupları

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	Kronik Sham Grubu	-	-	-	7
2	Kronik Sadece EA Grubu	Elajik Asit	100 mg/kg/gün	İ.P	7
3	Kontrol Grubu (penisilin)	Salin	1 ml/kg/gün	İ.P	7
4	Kronik 10 mg/kg EA Grubu	Elajik Asit	10 mg/kg/gün	İ.P	7
5	Kronik 50 mg/kg EA Grubu	Elajik Asit	50 mg/kg/gün	İ.P	7
6	Kronik 100 mg/kg EA Grubu	Elajik Asit	100 mg/kg/gün	İ.P	7

3.3. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü

3.3.1.Cerrahi prosedür

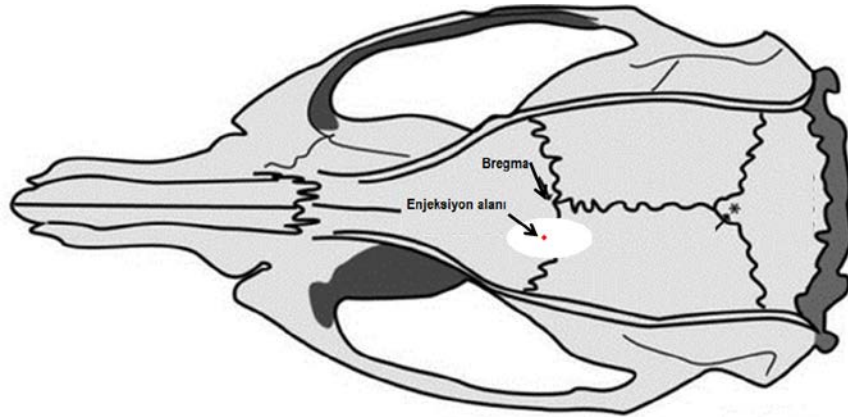
Tüm gruplarda, her bir hayvan 1.25 gr/kg üretan ile anesteziye alınıp yüzüstü yatırılarak stereotaksik çerçeveye tespit edildi (Harvard Instruments, South Natick, MA, ABD). Baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru bisturi ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla (FST Rechargeable Microdrill, KF Technology, Roma, İtalya) inceltilerek dikkatlice kaldırıldı.



Resim 3. 1. Stereotaksik çerçeve ve ECoG kayıt düzeneği

3.3.2. Epileptiform aktivitenin oluşturulması

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



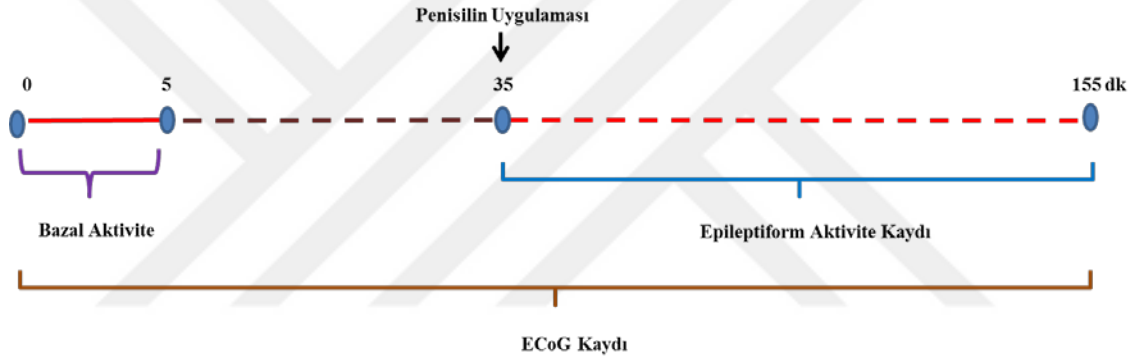
Şekil 3. 1. Penisilin enjekte edildiği alanın gösterimi (kırmızı nokta)

3.3.3. Elektrofizyolojik kayıtlar

Sol hemisfer üzerinde Bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi (Resim 3.2). Referans elektrot ise sıçanların sağ kulağına sabitlendi. Kayıt koordinatları aşağıdaki şekilde ayarlandı; birinci elektrot, bregma hattının 1 mm önüne ve sagittal sütürün 2 mm lateraline, ikinci

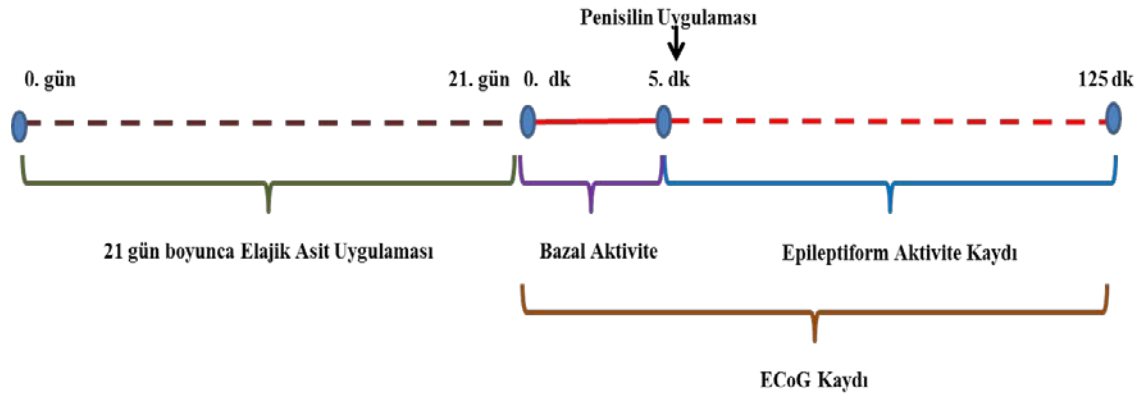
elektrot ise bregma hattının 5 mm posteriyoruna ve sagittal sütürün 2 mm lateraline yerleştirildi (Resim 3.2). Elektrotlar yerleştirildikten sonra PowerLab/8SP veri toplama kayıt sistemi ile elektrokortikografi (ECoG) kayıtları alındı (PowerLab/8SP, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya).

Akut elajik asit gruplarına maddeler enjekte edilmeden önce beş dakikalık bazal aktivite kaydı alındı. Bazal aktivite kaydından sonra (0 dak) elajik asit gruplarına elajik asit ve kontrol (penisilin) grubuna salin intraperitoneal verilerek 30 dakika daha ECoG kaydı alındı. Otuz dakikalık ECoG kaydından sonra intrakortikal penisilin enjekte edildi ve 120 dakika daha kayıt alındı. Sadece elajik asit grubuna ise beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra 100 mg/kg elajik asit enjekte edildi. Böylece her bir hayvanda toplam 155 dakikalık ECoG kaydı alınmış oldu (şekil 3.2).



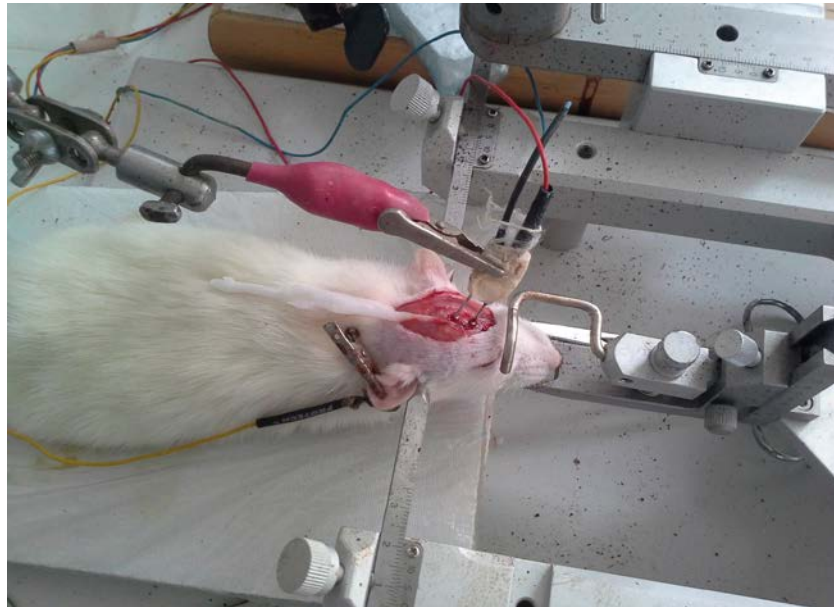
şekil 3. 2. Akut gruplarında deney prosedürünün şematik gösterimi (zamanlar dakika olarak gösterilmiştir)

Kronik elajik asit uygulanan gruplara 21gn boyunca 08.00-10.00 saatleri arasında maddeler uygulandı. Kronik uygulamanın 22. gününde ise ECoG kaydı alındı. Bu kayıtlar cerrahi prosedür kısmında anlatıldığı şekli ile sol somatomotor alan üzerindeki kafatası kemiği kaldırıldıktan sonra somatomotor alana iki adet kayıt elektrotu yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra beş dakikalık bazal aktivite kaydı alındı. Bazal aktivite kaydından sonra intrakortikal penisilin enjekte edildi ve 120 dakika daha kayıt alındı. Böylece her bir hayvandan toplam 125 dakikalık ECoG kaydı alınmış oldu (şekil 3.3).



Şekil 3. 3. Kronik gruplarında deney prosedürünün şematik gösterimi

Elektrotlardan alınan sinyaller 0,1-50 Hz band-pass ile filtrelenerek bir yükseltici aracılığıyla kayıt edildi (BioAmp, AD Instruments, Avustralya). Bunlar 1024 Hz örnekleme hızında sayısallaştırıldı. Epileptiform aktivite ilk başlama zamanı, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genliği değerlendirildi. Alınan kayıtların analizleri PowerLab Chart v.7.2.1 yazılım programı yardımıyla yapıldı. Bipolar diken ve diken-dalga kompleksleri şeklinde gerçekleşen epileptiform aktivite incelendi ve her bir hayvan için ECoG kaydının 5'er dakikalık zaman dilimlerindeki diken dalga sayısı ve genlik ortalamaları ölçülerek veri olarak kullanıldı.



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

3.5. Antioksidan aktivitenin belirlenmesi

Serumda süperoksit dismutaz (SOD) , katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GP_x) seviyelerini belirlemek için, elektrokortikografi işleminden sonra sıçanlardan alınan kanlar sarı kapaklı tüplere aktarılarak 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj (Heraeus Labofuge 400, Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) edildi. Santrifüj sonra elde edilen serumlar ependorf tüplerine alınarak test gününe kadar -20°C'de saklandı.

3.5.1. ELISA testi prosedürü

Çalışmamızda katalaz (Fine Test, Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd, Wuhan, Hubei, Çin), Glutatyon peroksidaz 1 (Fine Test, Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd, Wuhan, Hubei, Çin) ve süperoksit dismutaz [Cu-ZN] (Fine Test, Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd, Wuhan, Hubei, Çin) elisa (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri kullanıldı.

Kit içerikleri:

- 8X12 kuyucuklu mikro elisa plate
- Liyofilize standartı
- Örnek/ standart dilüsyon tamponu
- Biotin tespit antikoru (Konsantre)
- Antikor dilüsyon tamponu
- HRP-Streptavidin konjugatı (SABC)
- SABC dilüsyon tamponu
- TMB substratı
- Stop solüsyonu
- Yıkama solüsyonu (25X konsantre)

Elisa testi prosedüründe standartların hazırlanması aşağıda özetlenmiştir;

1. Kitler ve kan serumları çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi. Oda sıcaklığına getirilen serumlar vorteks ile homojenize edildi.
2. Homojenize hale gelen örnekler ürün kullanım protokolündeki öneriler doğrultusunda dilue edildi.
3. 25X konsantride olan “*yıkama solüsyonu*” distile su ile 1/25 oranında seyreltildi.
4. Liyofize haldeki standartta 1000 µl “*standart dilüsyon tamponu*” eklenerek 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve sonra vortekslenerek homojenize hale getirildi.
5. Standartların seyreltilmesi için 6 adet ependorf tüpü hazırlanarak numaralandırıldı.
6. Her bir tüpe 300 µl “*standart dilüsyon solüsyonu*” eklendi. Daha sonra bir önceki basamakta hazırlanan orijinal standarttan pipetaj yapılarak sırasıyla 300 µl dilue edilen standartlar ile diğer tüplere 300 µl aktarım yapıldı.
7. Sonuçta orijinal standart dahil olmak üzere farklı konsantrasyonda 7 adet standart elde edildi.
8. Bu standartların yoğunluğu sırasıyla 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5pg/ml, 31.25 pg/ml, 15.6pg /ml’dir (ilk konsantrasyona bağlı olarak değişiklik gösterebilir).

Elisa testi prosedüründe well’lerin hazırlanması aşağıda özetlenmiştir;

1. Hazırlanan 7 standartlardan 1. well (kuyucuk) boş kalacak şekilde yukarıdan aşağıya sırasıyla 100 µl standart eklendi.
2. Daha sonra 100 µl dilue edilen serumlar well’lere eklendi.
3. Hazırlanan mikro elisa plate’nin üstü seal bantla kapatılarak 37 ° C’de 90 dakika inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonra seal bant çıkartılarak plate 3 kez her defasında 350 µl ile manuel olarak yıkandı (inkübasyon sırasında istenmeyen bağların temizlenmesi ve arındırılması için)

5. Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 100 µl Biotin-antikoru eklenerek üstü seal bantla kapatıldı ve tekrar 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.
6. İkinci inkübasyon işleminden sonra seal bant tekrar çıkartılarak plate 3 kez her defasında 350 µl ile manuel olarak yıkandı.
7. Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 100 µl HRP-Streptavidin (SABC) eklenerek üstü seal bantla kapatıldı ve tekrar 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
8. Üçüncü inkübasyon sonrası plate 5 kez 350 µl (5 X 350 µl) yıkama solüsyonu ile yıkandı.
9. Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 100 µl TMB substrat eklenerek üstü seal bantla kapatıldı ve tekrar 37 ° C'de 15-30 dakika inkübe edildi (renk değişimi gözlemlenene kadar, Resim 5.7).
10. Renk değişimi sonra 50 µl “*stop solüsyonu*” eklenerek reaksiyon sonlandırıldı (mavi renkten sarı renge dönüş gözlemlendi).
11. Renk değişimi sonra plate 450 nm dalga boyunda spektrofotometre (Bio-Rad model 680 Microplate Reader, Bio-Rad Laboratories, Inc, ABD) ile okutularak optik yoğunlukları kayıt edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Her hayvan için elde edilen kayıtlardan ilk epileptiform aktivite başlama zamanı, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği software yazılımı (Chart v.7.2.1, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. Epileptiform aktivite kayıtları beşer dakikalık periyotlara ayrıldıktan sonra analiz edildi. İlk epileptiform aktivite başlama zamanı ve her bir periyottaki diken-dalga sıklığı ve diken-dalga genliği ölçümleri bakımından gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile incelendi ve farklı grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. SOD, CAT ve GPx değerleri bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı.

Vücut ağırlıkları iki faktörlü faktöriyel model ile analiz edildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P \leq 0.05$ kabul edilmiştir. Analizlerde PASW programı kullanıldı.

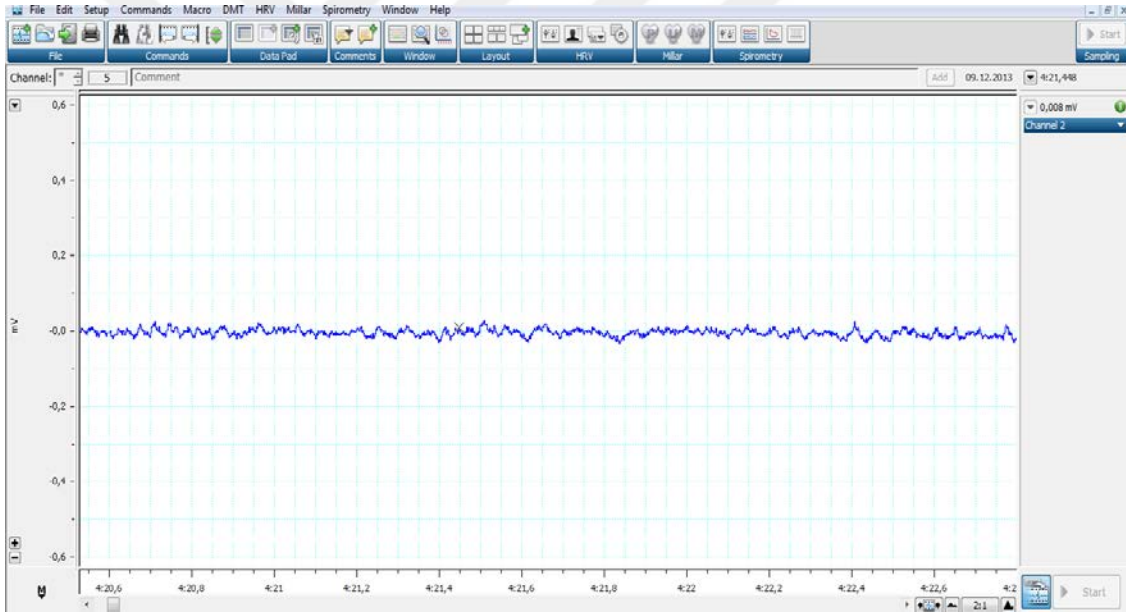


4. BULGULAR

4.1. Elektrokortikografik Bulgular

4.1.1. Sham gruplarında ve penisilinle uyarılmayan hayvanlarda elajik asit uygulamalarının etkisi

Çalışmada kullanılan tüm maddeler, en az yedi hayvanda denenerek, sürmekte olan bazal aktiviteye bir etkisi olup olmadığı araştırıldı. Buna göre, çalışmada kullanılan EA'nın 10, 50 ve 100 mg/kg dozları bazal aktivite üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı tespit edildi (Şekil 4.1). Sham gruplarında da herhangi bir epileptik aktivite deşarjı gözlenmedi.



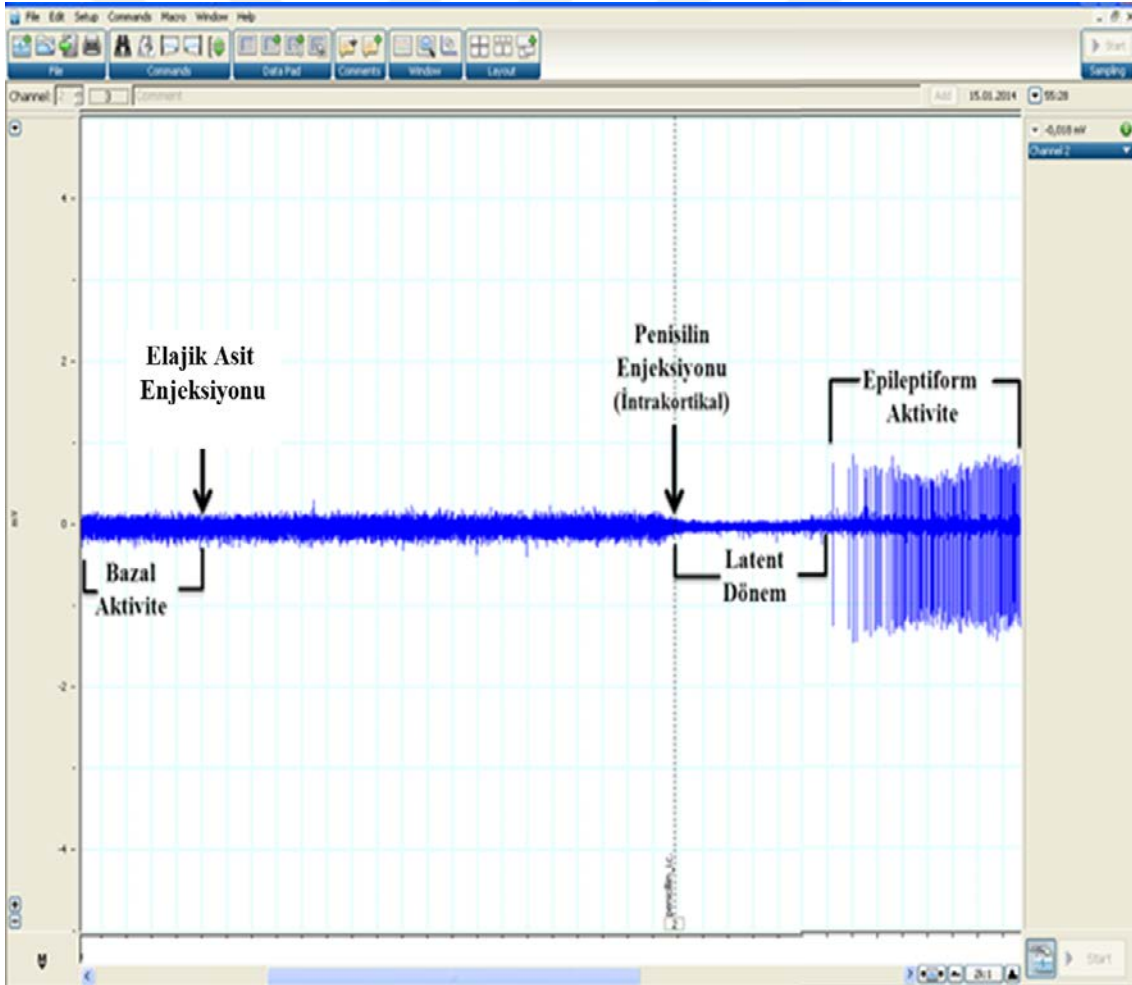
Şekil 4. 1. Üretan anestezisi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 7 Pro, AD Instruments) görüntüsü.

4.1.2. Penisilin kaynaklı epileptiform aktivitenin incelenmesi

Penisilin, kortekste epileptik boşalımlara sebep olmaktadır ve bu durum elektrokortikogram (ECoG) kayıtlarında belirgin bir şekilde kayıt edilebilir. Kontrol grubunda penisilinin korteks yüzeyinden 1,2 mm aşağısına enjekte edilmesinden 3-10 dakika sonra ECoG kayıtlarında diken-dalga motiflerinin ortaya çıkması ile kendini gösterdi (Şekil 4.2).

Penisilin verilmesinden yaklaşık 3-10 dakika sonra başlayan bu epileptik boşalım, 5-7 saat devam ettikten sonra sonlandı.

Kontrol grubunda penisilin verilmesinden sonraki ilk periyot olan 0-5 dak arasında ortalama diken-dalga sayısı 15,9 ve diken-dalga genliği 1,215 mV olarak bulundu. Ortalama diken-dalga sıklığının en yüksek olduğu periyot 21-25. dak arasında ve 239,5 olarak bulunurken, diken-dalga genliğinin en yüksek olduğu periyot 16-20. dak arasında ve 2,915 mV olarak saptandı. Kontrol grubunda son periyot olan 116-120. dak arasında ortalama diken dalga sayısı 102,5 olarak bulunurken, diken dalga genliği ise 1,720 mV olarak bulundur.



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

Penisilin enjeksiyonundan hemen sonra başlayan ve bazal aktiviteye göre daha düşük genlikte dalgalarla kendisini gösteren latens dönemi, kontrol grubunda ortalama 6 dakika sürdü. Bu dönemin sonunda ise genellikle belirgin bir geçiş dönemi olmadan ani, düzensiz diken-dalga başlangıçları gözlenmekte ve epileptik süreç başlamaktaydı.

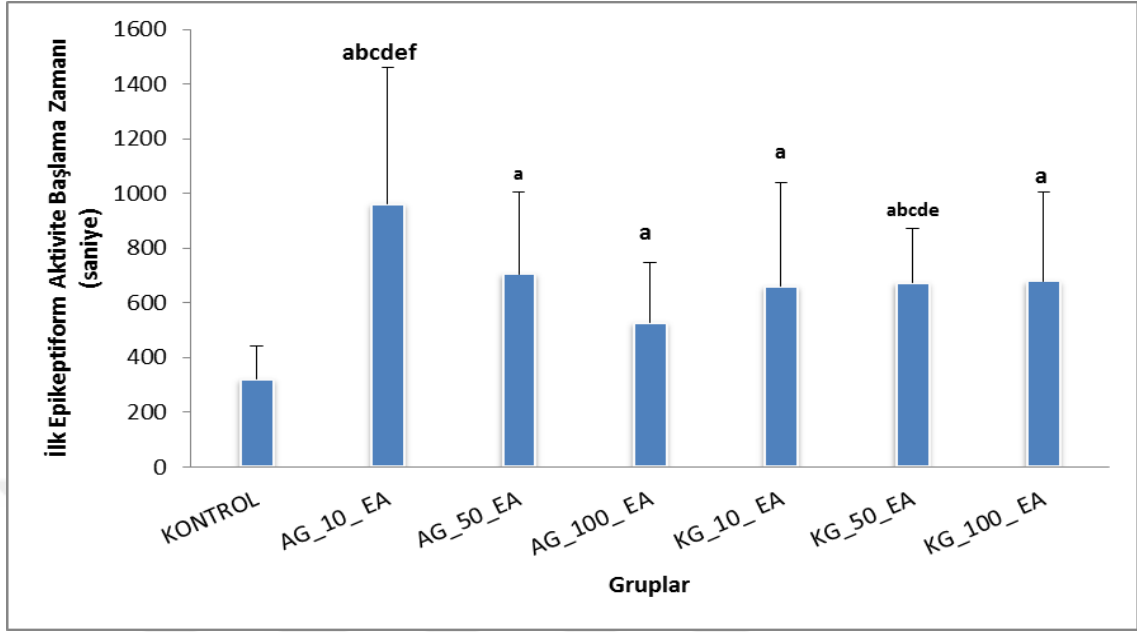
4.1.3. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı

Penisilin sonrası epileptiform aktiviteye ait diken dalgalar 3–20. dakikalar arasında görülmeye başlandı (Şekil 4.3). Gruplar ilk epileptiform aktivite başlama zamanına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0,028$) (Tablo 4.1, Şekil 4.3). Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının ilk epileptiform aktivite başlama zamanı ortalamalarının hem de kronik gruplarının ilk epileptiform aktivite başlama zamanı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu görüldü ($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA ve KG_50_EA gruplarının latens ortalamaları diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu saptandı ($P<0,05$)

Tablo 4. 1. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	H istatistiği (df)*	P
Kontrol	7	320,0 ^a	120,8	184,0	547,0		
AG_10_EA	7	961,4 ^{abcdef}	498,5	403,0	1838,0		
AG_50_EA	7	705,7 ^a	299,3	327,0	1203,0		
AG_100_EA	7	527,4 ^a	220,1	300,0	928,0	14,1 (6)	0,028
KG_10_EA	7	659,9 ^a	379,2	253,0	1275,0		
KG_50_EA	7	672,6 ^a	201,2	413,0	979,0		
KG_100_EA	7	678,1 ^{abcde}	325,7	409,0	1210,0		

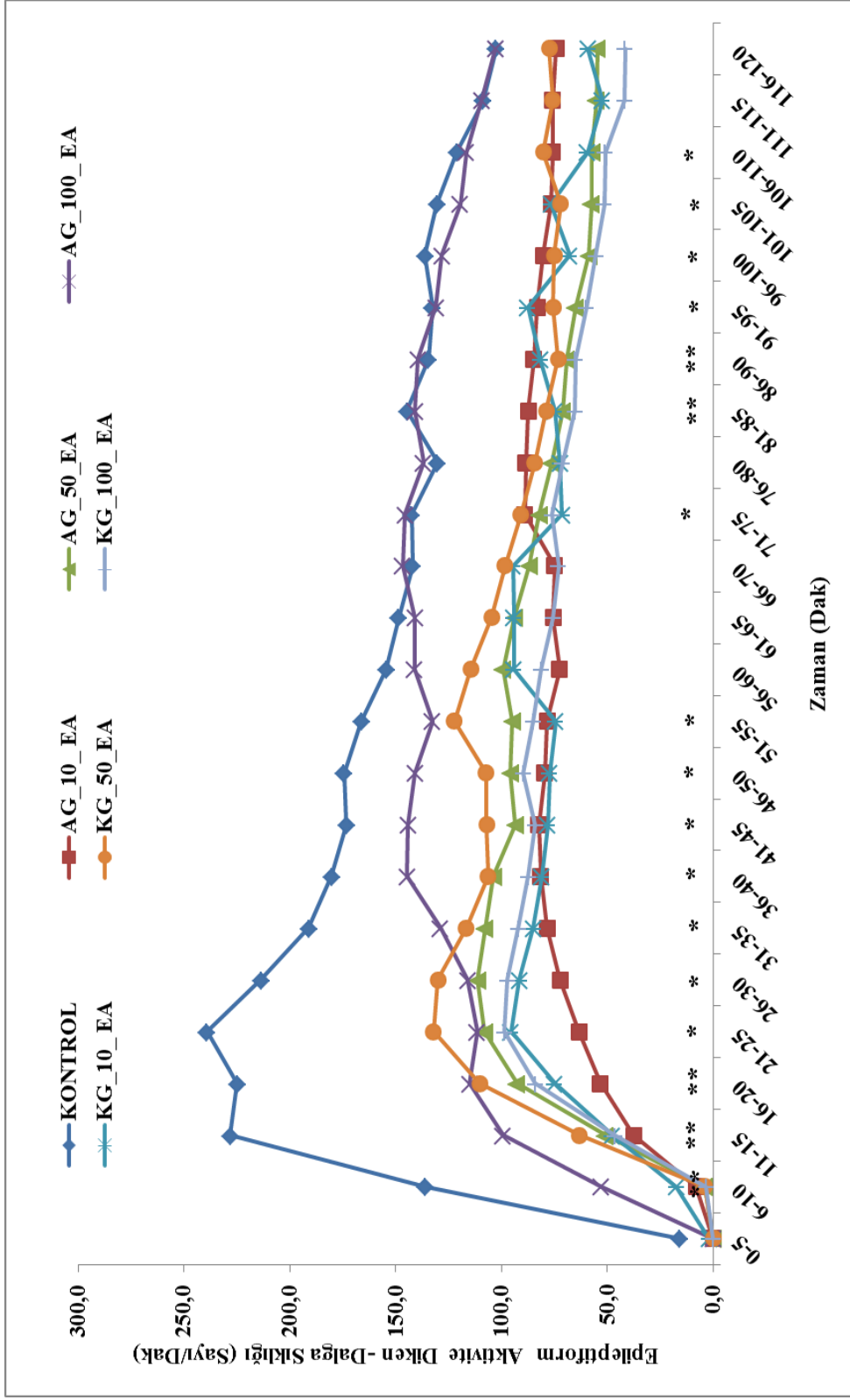
*Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^dKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_100_EA grubuna göre anlamlı).



Şekil 4. 3. İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^dKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_100_EA grubuna göre anlamlı).

4.1.4. Elajik asidin epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Akut gruplarında maddeler verilmeden hemen önce alınan bazal aktivite kayıt ölçümlerinde hiçbir epileptiform aktivite gözlemlenmedi. Akut gruplarında beş dakikalık bazal aktivite kaydı sonrası uygulanan elajik asidin penisilin uygulaması öncesine kadar alınan 30 dakikalık ECoG kayıt ölçümlerinde herhangi bir epileptiform aktivite kaydına rastlanmadı. Penisilin sonrası 5' er dakikalık periyotlarda alınan 24 farklı ölçümde ise belirli sayılarda diken-dalga frekans değerleri elde edildi (Şekil 4.4). Kronik gruplarında beş dakikalık bazal aktivite kaydı süresince ECoG kayıt ölçümlerinde herhangi bir epileptiform aktivite kaydına rastlanmadı. Penisilin sonrası 5' er dakikalık periyotlarda alınan 24 farklı ölçümde ise belirli sayılarda diken-dalga frekans değerleri elde edildi (Şekil 4.4). Farklı zamanlarda ölçülen diken dalga frekans değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar daha sonraki bölümlerde tablolarlar halinde verilmiştir. Tablolar incelendiğinde, penisilin uygulaması sonrası 6-110 dakikalığı (56-70 ve 76-80 dakikalığı hariç) arasında akut ve kronik tüm grupların ortalama diken dalga sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0,05$). Bunun yanı sıra AG_10_EA grubunun ortalama diken dalga sayıları 26-55 dakikalığı arasında AG_50_EA,



Şekil 4. 4. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-120 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri.(Gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi * P<0,05; ** Gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi P<0,01)

AG_100_EA ve KG_50_EA gruplarının diken dalga sayısına göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Buna ek olarak 71-110 dakikaları arasında (76-80 hariç) KG_100_EA grubunun diken dalga sıklığı ortalaması diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). 0-5, 56-70, 76-80 ve 111-120 zaman aralıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p>0,05$). Gruplardan alınan 120 dakikalık ECoG kayıtlarından elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına ait istatistiksel veriler ayrıntılı olarak aşağıda verilmiştir.

Gruplar 6-10 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P<0,05$). Buna ek olarak AG_100_EA grubunun diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.2).

Gruplar 11-15 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$) (Tablo 4.2).

Gruplar 16-20 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($P<0,05$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$) (Tablo 4.2).

Gruplar 21-25 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$) (Tablo 4.3).

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

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
0-5	Kontrol	7	15,9	30,0	0,0	78,0	30,64	9.24 (6)	0.161
	AG_10_EA	7	0,0	0,0	0,0	0,0	23,50		
	AG_50_EA	7	0,0	0,0	0,0	0,0	23,50		
	AG_100_EA	7	0,0	0,0	0,0	0,0	23,50		
	KG_10_EA	7	2,0	5,3	0,0	14,0	26,86		
	KG_50_EA	7	0,0	0,0	0,0	0,0	23,50		
	KG_100_EA	7	0,0	0,0	0,0	0,0	23,50		
6-10	Kontrol	7	136,0	68,2	11,0	245,0	43,14	18.11 (6)	0.006
	AG_10_EA	7	8,1	19,8	0,0	53,0	18,64 ^{ad}		
	AG_50_EA	7	4,1	5,7	0,0	14,0	21,29 ^{ad}		
	AG_100_EA	7	53,0	85,0	0,0	187,0	28,00 ^a		
	KG_10_EA	7	17,6	31,1	0,0	86,0	25,86 ^{ad}		
	KG_50_EA	7	4,1	10,1	0,0	27,0	18,07 ^{ad}		
	KG_100_EA	7	3,4	6,6	0,0	18,0	20,00 ^{ad}		
11-15	Kontrol	7	228,3	55,7	143,0	309,0	44,57	17,9 (6)	0,006
	AG_10_EA	7	37,6	47,8	0,0	125,0	17,29 ^a		
	AG_50_EA	7	51,0	51,0	0,0	154,0	22,71 ^a		
	AG_100_EA	7	99,4	109,1	0,0	282,0	27,57 ^a		
	KG_10_EA	7	47,7	57,3	0,0	129,0	18,79 ^a		
	KG_50_EA	7	63,3	59,4	0,0	144,0	23,93 ^a		
	KG_100_EA	7	46,6	52,4	0,0	133,0	20,14 ^a		
16-20	Kontrol	7	224,9	46,8	178,0	319,0	43,93	17,3 (6)	0,008
	AG_10_EA	7	53,3	54,0	0,0	122,0	15,50 ^a		
	AG_50_EA	7	92,9	59,8	0,0	185,0	22,79 ^a		
	AG_100_EA	7	115,1	65,4	42,0	204,0	26,93 ^a		
	KG_10_EA	7	74,9	68,1	0,0	176,0	19,14 ^a		
	KG_50_EA	7	110,3	95,0	19,0	256,0	25,43 ^a		
	KG_100_EA	7	84,1	67,8	0,0	187,0	21,29 ^a		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^gKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

Gruplar 26-30 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA grubunun diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu ($P<0,05$) (Tablo 4.3).

Gruplar 31-35 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA grubunun diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu ($P<0,05$) (Tablo 4.3).

Gruplar 36-40 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu ($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA, KG_10_EA ve KG_100_EA gruplarının diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P<0,05$) (Tablo 4.3).

Gruplar 41-45 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu ($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA, KG_10_EA ve KG_100_EA gruplarının diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P<0,05$) (Tablo 4.4).

Gruplar 46-50 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu ($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA, KG_10_EA ve

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

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
21-25	Kontrol	7	239,1	96,5	142,0	380,0	42,71	16,0 (6)	0,014
	AG_10_EA	7	63,6	60,0	0,0	148,0	14,57 ^a		
	AG_50_EA	7	108,0	64,2	9,0	216,0	22,79 ^a		
	AG_100_EA	7	111,6	48,1	64,0	172,0	23,79 ^a		
	KG_10_EA	7	95,6	73,3	7,0	218,0	20,57 ^a		
	KG_50_EA	7	132,1	75,9	12,0	226,0	28,36 ^a		
	KG_100_EA	7	98,6	55,3	10,0	167,0	22,21 ^a		
26-30	Kontrol	7	213,6	84,6	140,0	350,0	40,86	13,6 (6)	0,034
	AG_10_EA	7	72,4	55,8	0,0	155,0	15,21 ^{acdefg}		
	AG_50_EA	7	111,3	46,2	29,0	158,0	24,43 ^a		
	AG_100_EA	7	116,1	37,9	75,0	168,0	25,43 ^a		
	KG_10_EA	7	91,7	81,8	0,0	211,0	19,36 ^a		
	KG_50_EA	7	130,0	72,1	16,0	229,0	27,86 ^a		
	KG_100_EA	7	97,1	56,0	12,0	164,0	21,86 ^a		
31-35	Kontrol	7	191,0	63,3	137,0	320,0	40,07	12,9 (6)	0,044
	AG_10_EA	7	78,4	51,9	11,0	160,0	17,14 ^{acdefg}		
	AG_50_EA	7	107,9	38,9	52,0	154,0	23,14 ^a		
	AG_100_EA	7	129,0	45,4	75,0	184,0	29,14 ^a		
	KG_10_EA	7	85,0	87,1	2,0	217,0	18,29 ^a		
	KG_50_EA	7	116,7	58,7	18,0	200,0	26,71 ^a		
	KG_100_EA	7	92,1	54,0	11,0	157,0	20,50 ^a		
36-40	Kontrol	7	180,3	57,1	128,0	298,0	40,21	13,9 (6)	0,030
	AG_10_EA	7	81,4	46,8	22,0	160,0	17,64 ^{acdf}		
	AG_50_EA	7	103,7	37,2	49,0	150,0	23,86 ^a		
	AG_100_EA	7	144,7	74,3	76,0	290,0	31,29 ^a		
	KG_10_EA	7	81,0	81,3	0,0	225,0	18,57 ^{acdf}		
	KG_50_EA	7	106,4	63,3	22,0	183,0	24,71 ^a		
	KG_100_EA	7	87,3	36,6	46,0	134,0	18,71 ^{acdf}		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^c AG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^d AG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^gKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

KG_100_EA gruplarının diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P<0,05$) (Tablo 4.4).

Gruplar 51-55 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA ve KG_10_EA gruplarının diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P<0,05$) (Tablo 4.4).

Gruplar 71-75 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol ve AG_100_EA gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak AG_50_EA ve KG_10_EA gruplarının diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P<0,05$) (Tablo 4.5).

Gruplar 81-85 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak AG_100_EA grubunun diken-dalga sıklığı ortalamasının kontrol grubu hariç diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.6).

Gruplar 86-90 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol ve AG_100_EA gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA grubunun diken-dalga sıklığı ortalamasının AG_50_EA, KG_10_EA, KG_50_EA ve KG_100_EA gruplarına göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.6).

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

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
41-45	Kontrol	7	173,3	57,7	125,0	295,0	40,14	14,0 (6)	0,029
	AG_10_EA	7	82,6	40,0	37,0	154,0	18,07 ^{acdf}		
	AG_50_EA	7	93,6	36,7	55,0	140,0	21,79 ^a		
	AG_100_EA	7	144,1	80,2	73,0	299,0	31,07 ^a		
	KG_10_EA	7	78,3	77,2	0,0	219,0	18,07 ^{acdf}		
	KG_50_EA	7	107,0	65,0	0,0	175,0	26,79 ^a		
	KG_100_EA	7	84,0	28,9	41,0	116,0	19,07 ^{acdf}		
46-50	Kontrol	7	174,4	64,2	124,0	312,0	40,36	14,6 (6)	0,023
	AG_10_EA	7	79,6	38,3	35,0	150,0	17,29 ^{acdf}		
	AG_50_EA	7	95,9	43,6	43,0	158,0	22,14 ^a		
	AG_100_EA	7	140,9	77,0	74,0	292,0	31,07 ^a		
	KG_10_EA	7	77,4	79,4	4,0	232,0	16,86 ^{acdf}		
	KG_50_EA	7	107,3	60,0	0,0	169,0	26,50 ^a		
	KG_100_EA	7	89,9	33,9	34,0	131,0	20,79 ^{acdf}		
51-55	Kontrol	7	166,1	59,8	114,0	288,0	38,36	13,2 (6)	0,039
	AG_10_EA	7	78,4	34,9	35,0	140,0	17,79 ^{acdfg}		
	AG_50_EA	7	94,9	46,6	51,0	179,0	21,14 ^a		
	AG_100_EA	7	132,6	61,3	59,0	236,0	30,64 ^a		
	KG_10_EA	7	74,4	65,5	8,0	196,0	17,29 ^{acdfg}		
	KG_50_EA	7	122,4	68,7	1,0	207,0	29,93 ^a		
	KG_100_EA	7	85,1	32,6	34,0	126,0	19,86 ^a		
56-60	Kontrol	7	154,4	52,9	89,0	245,0	36,57	11,4 (6)	0,079
	AG_10_EA	7	72,7	38,5	24,0	133,0	15,86		
	AG_50_EA	7	99,4	40,3	62,0	182,0	22,64		
	AG_100_EA	7	141,1	73,4	62,0	278,0	31,50		
	KG_10_EA	7	94,3	79,4	7,0	199,0	21,57		
	KG_50_EA	7	114,6	59,3	1,0	174,0	28,57		
	KG_100_EA	7	81,3	33,2	28,0	122,0	18,29		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^c AG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^d AG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^gKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

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

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
61-65	Kontrol	7	148,7	61,4	87,0	254,0	35,36	9,5 (6)	0,144
	AG_10_EA	7	75,7	32,7	43,0	128,0	17,14		
	AG_50_EA	7	94,0	43,1	60,0	187,0	22,36		
	AG_100_EA	7	140,9	73,9	62,0	278,0	31,71		
	KG_10_EA	7	94,1	87,7	1,0	234,0	21,50		
	KG_50_EA	7	104,7	54,5	0,0	167,0	28,00		
	KG_100_EA	7	75,6	36,4	15,0	118,0	18,93		
66-70	Kontrol	7	142,1	55,2	88,0	219,0	35,14	11,9 (6)	0,064
	AG_10_EA	7	74,9	31,9	28,0	121,0	18,14		
	AG_50_EA	7	87,0	43,5	53,0	177,0	19,71		
	AG_100_EA	7	146,7	60,6	68,0	257,0	35,36		
	KG_10_EA	7	94,7	78,4	15,0	225,0	22,29		
	KG_50_EA	7	98,4	50,3	0,0	157,0	26,57		
	KG_100_EA	7	73,1	38,0	13,0	127,0	17,79		
71-75	Kontrol	7	142,4	55,4	95,0	239,0	35,36	13,6 (6)	0,034
	AG_10_EA	7	89,1	39,7	33,0	146,0	23,71 ^c		
	AG_50_EA	7	82,1	50,3	50,0	192,0	18,07 ^{abfg}		
	AG_100_EA	7	145,6	59,7	73,0	253,0	36,57		
	KG_10_EA	7	71,4	68,7	17,0	205,0	16,50 ^{abdfg}		
	KG_50_EA	7	90,9	42,0	0,0	130,0	25,57 ^c		
	KG_100_EA	7	76,1	33,3	36,0	122,0	19,21 ^c		
76-80	Kontrol	7	130,4	53,9	83,0	245,0	35,86	12,5 (6)	0,052
	AG_10_EA	7	88,6	43,5	34,0	166,0	24,14		
	AG_50_EA	7	76,3	49,3	21,0	179,0	18,00		
	AG_100_EA	7	136,9	55,9	78,0	238,0	35,64		
	KG_10_EA	7	72,3	61,4	14,0	188,0	18,14		
	KG_50_EA	7	84,3	40,4	0,0	132,0	24,21		
	KG_100_EA	7	71,3	33,6	31,0	116,0	19,00		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^c AG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^d AG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^gKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

Gruplar 91-95 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak KG_100_EA grubunun diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.6).

Gruplar 96-100 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol ve AG_100_EA gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak KG_100_EA grubunun diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.6).

Gruplar 101-105 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak KG_100_EA grubunun diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.7).

Gruplar 106-110 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak KG_100_EA grubunun diken-dalga sıklığı ortalamasının diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$). (Tablo 4.7). Gruplar 0-5, 56-70, 76-80 ve 111-170 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$) (Tablo 4.2, Tablo 4.4, Tablo 4.4, Tablo 4.7)

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

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
81-85	Kontrol	7	144,6	34,2	120,0	218,0	40,57	20,2(6)	0,002
	AG_10_EA	7	87,4	39,7	42,0	158,0	22,64 ^{ad}		
	AG_50_EA	7	71,1	51,7	0,0	173,0	16,71 ^{ad}		
	AG_100_EA	7	140,9	53,0	79,0	230,0	37,29 ^a		
	KG_10_EA	7	74,9	31,7	28,0	114,0	19,93 ^{ad}		
	KG_50_EA	7	78,9	36,9	0,0	112,0	22,43 ^{ad}		
	KG_100_EA	7	65,4	22,7	41,0	99,0	15,43 ^{ad}		
86-90	Kontrol	7	134,6	50,5	66,0	204,0	37,14	17,0 (6)	0,009
	AG_10_EA	7	84,7	38,0	42,0	150,0	22,71 ^{ab}		
	AG_50_EA	7	69,3	50,2	0,0	168,0	16,36 ^{abd}		
	AG_100_EA	7	139,4	51,2	79,0	227,0	38,29		
	KG_10_EA	7	81,7	46,4	18,0	169,0	22,21 ^{abd}		
	KG_50_EA	7	73,3	33,9	0,0	100,0	22,14 ^{abd}		
	KG_100_EA	7	65,0	24,5	33,0	95,0	16,14 ^{abd}		
91-95	Kontrol	7	132,6	46,7	52,0	195,0	36,79	14,8 (6)	0,022
	AG_10_EA	7	83,1	38,5	41,0	151,0	23,00 ^a		
	AG_50_EA	7	65,0	48,6	0,0	161,0	16,43 ^a		
	AG_100_EA	7	131,0	56,4	71,0	220,0	35,50 ^a		
	KG_10_EA	7	87,6	48,7	46,0	193,0	24,29 ^a		
	KG_50_EA	7	75,6	37,2	0,0	116,0	24,21 ^a		
	KG_100_EA	7	59,9	22,7	30,0	95,0	14,79 ^{abcdef}		
96-100	Kontrol	7	136,1	55,2	41,0	210,0	37,50	16,6 (6)	0,011
	AG_10_EA	7	80,3	34,9	44,0	139,0	23,93 ^{ad}		
	AG_50_EA	7	58,9	51,6	0,0	158,0	16,36 ^{ad}		
	AG_100_EA	7	128,3	51,4	73,0	217,0	36,57		
	KG_10_EA	7	67,9	20,8	40,0	96,0	20,00 ^{ad}		
	KG_50_EA	7	75,1	36,3	0,0	112,0	25,36 ^{ad}		
	KG_100_EA	7	55,4	23,6	21,0	87,0	15,29 ^{abcdef}		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^c AG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^d AG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^gKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

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

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
101-105	Kontrol	7	130,6	57,5	39,0	227,0	36,43	12,8 (6)	0,046
	AG_10_EA	7	76,7	36,0	36,0	141,0	23,57 ^a		
	AG_50_EA	7	57,6	51,8	0,0	155,0	17,57 ^a		
	AG_100_EA	7	119,6	58,3	38,0	206,0	34,14 ^a		
	KG_10_EA	7	76,7	44,6	47,0	174,0	22,79 ^a		
	KG_50_EA	7	72,1	35,0	0,0	104,0	25,36 ^a		
	KG_100_EA	7	51,4	22,9	19,0	87,0	15,14 ^{abcdef}		
106-110	Kontrol	7	121,1	61,7	27,0	226,0	35,57	13,4 (6)	0,037
	AG_10_EA	7	76,0	35,8	35,0	139,0	24,21 ^a		
	AG_50_EA	7	57,4	51,3	0,0	153,0	17,86 ^a		
	AG_100_EA	7	116,7	53,8	61,0	199,0	34,43 ^a		
	KG_10_EA	7	59,4	16,0	40,0	80,0	18,93 ^a		
	KG_50_EA	7	80,4	40,0	1,0	122,0	28,50 ^a		
	KG_100_EA	7	51,1	24,8	28,0	91,0	15,50 ^{abcdef}		
111-115	Kontrol	7	108,7	77,7	18,0	252,0	32,00	11,7 (6)	0,069
	AG_10_EA	7	75,9	31,2	43,0	131,0	27,14		
	AG_50_EA	7	55,3	50,4	0,0	150,0	19,64		
	AG_100_EA	7	109,4	57,4	44,0	195,0	34,00		
	KG_10_EA	7	52,4	13,6	32,0	72,0	18,14		
	KG_50_EA	7	75,9	37,1	0,0	113,0	29,57		
	KG_100_EA	7	41,9	30,9	1,0	91,0	14,50		
115-120	Kontrol	7	102,6	74,1	14,0	230,0	30,36	8,6 (6)	0,196
	AG_10_EA	7	74,3	29,6	40,0	122,0	27,14		
	AG_50_EA	7	54,7	49,2	0,0	146,0	19,64		
	AG_100_EA	7	103,0	60,6	25,0	189,0	32,21		
	KG_10_EA	7	59,3	19,1	28,0	87,0	21,79		
	KG_50_EA	7	77,6	38,1	0,0	111,0	29,29		
	KG_100_EA	7	41,6	30,0	0,0	89,0	14,57		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^gKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

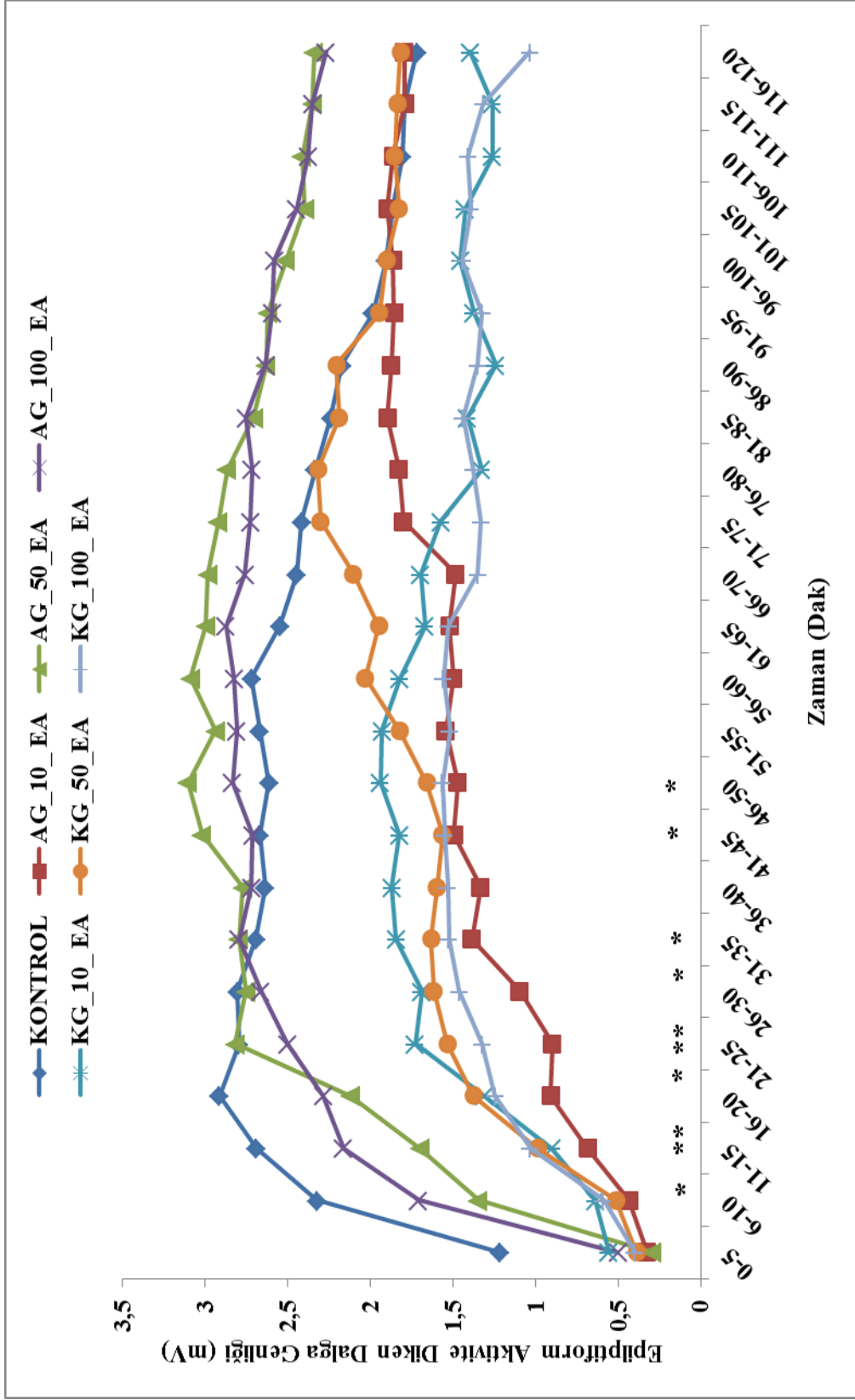
4.1.5. Elajik asidin epileptiform aktivitenin diken dalga genliği üzerine etkisi

Uygulanan maddelerin epileptiform aktivite genliği üzerine etkilerini hesaplamak için, penisilin uygulamasından itibaren 5'er dakikalık periyotlarla 120 dakikalık diken dalga genliği/dk (min-maks) değerleri hesaplandı. Aşağıda, grupların her ölçüm aralığında elde edilen diken dalga genlik ortalama değerleri ve gruplar arası farklılıkları içeren bulguların özeti verilmiştir (şekil 4.5).

Farklı zamanlarda ölçülen diken dalga genlik değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar daha sonraki bölümlerde tablolarlar halinde verilmiştir. Tablolar incelendiğinde, penisilin uygulaması sonrası 6-30 dakikalar arasında akut ve kronik tüm grupların ortalama diken dalga genliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Bunun yanı sıra AG_10_EA grubunun ortalama diken dalga genlikleri 06-30 dakikaları arasında diğer gruplarının diken dalga genliklerine göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Buna ek olarak 31-45 (36-40 hariç) dakikaları arasında AG_100 EA grubunun ve 41-45 dakikaları arasında AG_50 EA grubunun diken dalga genliği ortalamaları diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). 0-5, 36-40, 76-80 ve 51-120 zaman aralıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p>0,05$). Gruplardan alınan 120 dakikalık ECoG kayıtlarından elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine ait istatistiksel veriler ayrıntılı olarak aşağıda verilmiştir.

Gruplar 6-10 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu ($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA, KG_50_EA ve KG_100_EA gruplarının diken-dalga genliği ortalamaları diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.8).

Gruplar 11-15 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu ($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA, KG_10_EA ve



Şekil 4. 5. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-120 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga genliği (mV) değerleri.(Gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi *P<0,05; ** Gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi P<0,01)

KG_50_EA gruplarının diken-dalga genliği ortalamaları diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.8).

Gruplar 16-20 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının hem de kronik gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA grubunun diken-dalga genliği ortalamaları diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.8).

Gruplar 21-25 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde AG_10_EA, KG_10_EA, KG_50_EA ve KG_10_EA hem gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının diğer gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA grubunun diken-dalga genliği ortalamaları AG_50_EA hariç diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$). Bunun yanı sıra KG_100_EA grubunun diken dalga genliği ortalamasının AG_10_EA hariç diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$) Tablo 4.9).

Gruplar 26-30 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde AG_10_EA, AG_100_EA KG_10_EA, KG_50_EA ve KG_100_EA hem gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının kontrol ve AG_50_EA gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA grubunun diken-dalga genliği ortalamaları diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.9).

Gruplar 31-35 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının hem de kronik gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının AG_100_EA grubunun epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna

ek olarak AG_10_EA grubunun diken-dalga genliği ortalamaları diğer tım gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.9).

Gruplar 41-45 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının hem de kronik gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının AG_50_EA grubunun epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA grubunun diken-dalga genliği ortalamaları diğer tım gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.10).

Gruplar 46-50 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının hem de kronik gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının AG_50_EA grubunun epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulundu($P<0,05$). Buna ek olarak AG_10_EA grubunun diken-dalga genliği ortalamaları diğer tım gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$) (Tablo 4.10).

Gruplar 0-5, 36-40 ve 51-120 dakikaları arasında daha ayrıntılı incelendiğinde hem akut gruplarının epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortalamalarının hem de kronik gruplarının diken dalga genliği ortalamalarının istatistiksel olarak benzer bulundu ($P>0,05$). (Tablo 4.8, Tablo 4.9, Tablo 4.10, Tablo 4.11, Tablo 4.12, Tablo 4.13).

Tablo 4. 8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
0-5	Kontrol	7	1,215	1,568	0,193	4,548	32,00	9,9 (6)	0,126
	AG_10_EA	7	0,325	0,150	0,159	0,533	18,14		
	AG_50_EA	7	0,294	0,203	0,160	0,730	15,43		
	AG_100_EA	7	0,501	0,162	0,159	0,611	30,29		
	KG_10_EA	7	0,557	0,270	0,255	1,037	33,14		
	KG_50_EA	7	0,388	0,162	0,195	0,628	23,71		
	KG_100_EA	7	0,398	0,235	0,158	0,795	22,29		
6-10	Kontrol	7	2,323	1,575	0,916	5,555	40,29	14,2 (6)	0,027
	AG_10_EA	7	0,436	0,187	0,151	0,666	18,71 ^{acde}		
	AG_50_EA	7	1,348	1,548	0,163	4,124	23,14 ^a		
	AG_100_EA	7	1,711	1,452	0,246	4,311	32,86 ^a		
	KG_10_EA	7	0,638	0,443	0,240	1,341	21,29 ^a		
	KG_50_EA	7	0,514	0,312	0,151	1,144	19,86 ^{acde}		
	KG_100_EA	7	0,591	0,474	0,121	1,251	18,86 ^{acde}		
11-15	Kontrol	7	2,689	1,625	1,578	6,001	38,71	17,0 (6)	0,009
	AG_10_EA	7	0,684	0,319	0,206	1,097	15,14 ^{acdf}		
	AG_50_EA	7	1,700	1,219	0,455	3,205	28,14 ^a		
	AG_100_EA	7	2,164	1,344	0,941	4,620	35,14 ^a		
	KG_10_EA	7	0,902	0,694	0,279	2,229	18,00 ^{acdf}		
	KG_50_EA	7	0,988	0,690	0,314	2,332	19,71 ^{acdf}		
	KG_100_EA	7	1,030	0,715	0,156	1,973	20,14 ^a		
16-20	Kontrol	7	2,915	1,671	1,362	6,375	38,43	16,02(6)	0,012
	AG_10_EA	7	0,908	0,312	0,311	1,311	12,14 ^{acdefg}		
	AG_50_EA	7	2,122	1,519	0,150	4,248	28,14 ^a		
	AG_100_EA	7	2,285	1,087	1,101	3,857	33,29 ^a		
	KG_10_EA	7	1,311	0,969	0,321	2,999	20,14 ^a		
	KG_50_EA	7	1,377	0,710	0,401	2,611	22,29 ^a		
	KG_100_EA	7	1,245	0,596	0,199	2,062	20,57 ^a		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^gKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

Tablo 4. 9. Tüm gruplarda penisilin sonrası 21-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
21-25	Kontrol	7	2,795	1,519	1,340	6,008	34,29	20,01(6)	0,003
	AG_10_EA	7	0,898	0,402	0,287	1,450	9,57 ^{acdef}		
	AG_50_EA	7	2,817	1,224	1,357	5,039	36,14		
	AG_100_EA	7	2,501	1,098	1,336	4,212	33,14		
	KG_10_EA	7	1,729	1,077	0,369	3,618	23,43 ^{acd}		
	KG_50_EA	7	1,535	0,920	0,453	2,807	20,57 ^{acd}		
	KG_100_EA	7	1,325	0,484	0,573	2,172	17,86 ^{acdef}		
26-30	Kontrol	7	2,805	1,627	1,282	6,284	33,71	16,4(6)	0,012
	AG_10_EA	7	1,097	,421	0,368	1,623	11,86 ^{acdefg}		
	AG_50_EA	7	2,753	1,130	1,201	4,569	34,57		
	AG_100_EA	7	2,663	1,107	1,414	4,192	33,57 ^{ac}		
	KG_10_EA	7	1,689	1,319	0,286	3,860	21,86 ^{ac}		
	KG_50_EA	7	1,618	,960	0,590	3,402	20,14 ^{ac}		
	KG_100_EA	7	1,462	,495	0,509	2,050	19,29 ^{ac}		
31-35	Kontrol	7	2,695	1,538	1,236	5,954	31,43 ^d	12,9(6)	0,044
	AG_10_EA	7	1,387	,840	0,646	3,111	14,86 ^{acdefg}		
	AG_50_EA	7	2,794	1,194	1,185	4,610	33,43 ^d		
	AG_100_EA	7	2,794	1,138	1,429	4,425	34,29		
	KG_10_EA	7	1,845	1,320	0,355	4,055	22,86 ^d		
	KG_50_EA	7	1,633	1,027	0,740	3,553	18,57 ^d		
	KG_100_EA	7	1,524	,581	0,375	1,987	19,57 ^d		
36-40	Kontrol	7	2,638	1,481	1,208	5,733	31,14	11,6(6)	0,070
	AG_10_EA	7	1,333	,835	0,622	3,133	15,00		
	AG_50_EA	7	2,772	1,340	0,839	4,737	32,86		
	AG_100_EA	7	2,720	,993	1,459	3,802	33,71		
	KG_10_EA	7	1,871	1,295	0,320	3,901	23,29		
	KG_50_EA	7	1,597	,966	0,806	3,406	18,57		
	KG_100_EA	7	1,532	,597	0,392	2,043	20,43		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^gKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

Tablo 4. 10. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
41-45	Kontrol	7	2,670	1,406	1,248	5,518	31,00 ^b	12,8(6)	0,046
	AG_10_EA	7	1,494	,968	0,718	3,614	15,43 ^{acdefg}		
	AG_50_EA	7	3,018	1,421	1,146	5,209	34,57		
	AG_100_EA	7	2,712	,958	1,408	3,814	33,71 ^c		
	KG_10_EA	7	1,823	1,231	0,329	3,675	22,14 ^c		
	KG_50_EA	7	1,564	,815	0,606	3,002	18,86 ^c		
	KG_100_EA	7	1,551	,661	0,417	2,332	19,29 ^c		
46-50	Kontrol	7	2,616	1,449	1,157	5,498	29,71 ^d	13,1(6)	0,041
	AG_10_EA	7	1,472	1,126	0,684	3,969	14,43 ^{acdefg}		
	AG_50_EA	7	3,106	1,353	1,378	5,077	35,00		
	AG_100_EA	7	2,835	1,070	1,508	3,913	34,29 ^d		
	KG_10_EA	7	1,941	1,257	0,436	3,706	22,00 ^d		
	KG_50_EA	7	1,660	,770	0,606	2,786	20,00 ^d		
	KG_100_EA	7	1,565	,577	0,645	2,110	19,57 ^d		
51-55	Kontrol	7	2,671	1,529	1,415	5,792	29,14	11,5(6)	0,074
	AG_10_EA	7	1,545	1,075	0,656	3,910	15,43		
	AG_50_EA	7	2,937	1,277	1,207	4,621	34,00		
	AG_100_EA	7	2,807	,986	1,499	3,748	34,14		
	KG_10_EA	7	1,931	1,261	0,434	3,788	22,43		
	KG_50_EA	7	1,823	0,909	0,631	3,140	21,43		
	KG_100_EA	7	1,518	0,601	0,621	2,221	18,43		
56-60	Kontrol	7	2,719	1,481	1,313	5,686	29,86	11,6(6)	0,070
	AG_10_EA	7	1,498	1,083	0,665	3,889	14,86		
	AG_50_EA	7	3,088	1,378	1,150	4,724	33,43		
	AG_100_EA	7	2,824	1,040	1,578	3,991	34,14		
	KG_10_EA	7	1,820	1,169	0,468	3,459	20,71		
	KG_50_EA	7	2,031	1,063	0,623	3,186	23,14		
	KG_100_EA	7	1,559	0,576	0,806	2,279	18,86		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^fKG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^gKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

Tablo 4. 11. Tüm gruplarda penisilin sonrası 61-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
61-65	Kontrol	7	2,548	1,299	1,298	4,970	29,29	11,0(6)	0,086
	AG_10_EA	7	1,522	1,021	0,667	3,722	16,86		
	AG_50_EA	7	2,995	1,433	1,046	4,882	33,00		
	AG_100_EA	7	2,873	1,078	1,500	4,270	35,00		
	KG_10_EA	7	1,668	1,112	0,450	3,360	19,43		
	KG_50_EA	7	1,950	1,144	0,466	3,375	22,57		
	KG_100_EA	7	1,528	0,605	0,721	2,263	18,86		
66-70	Kontrol	7	2,448	1,303	1,176	4,802	29,14	11,7(6)	0,067
	AG_10_EA	7	1,486	0,987	0,710	3,627	16,86		
	AG_50_EA	7	2,984	1,378	0,967	4,702	33,57		
	AG_100_EA	7	2,760	1,086	1,430	4,387	33,86		
	KG_10_EA	7	1,696	1,021	0,512	3,228	19,86		
	KG_50_EA	7	2,103	1,148	0,474	3,540	25,71		
	KG_100_EA	7	1,351	0,628	0,614	2,224	16,00		
71-75	Kontrol	7	2,418	1,105	1,188	4,140	29,29	10,1(6)	0,118
	AG_10_EA	7	1,801	0,974	0,932	3,730	21,29		
	AG_50_EA	7	2,920	1,419	0,813	4,719	32,29		
	AG_100_EA	7	2,727	1,060	1,476	4,400	33,57		
	KG_10_EA	7	1,575	0,854	0,466	3,064	18,43		
	KG_50_EA	7	2,301	1,632	0,513	5,179	24,86		
	KG_100_EA	7	1,330	0,584	0,644	2,264	15,29		
76-80	Kontrol	7	2,334	1,005	1,308	3,916	29,86	10,4(6)	0,106
	AG_10_EA	7	1,826	0,895	0,948	3,506	22,71		
	AG_50_EA	7	2,868	1,498	0,630	4,754	31,86		
	AG_100_EA	7	2,716	1,198	1,355	4,601	32,57		
	KG_10_EA	7	1,328	0,746	0,482	2,780	14,57		
	KG_50_EA	7	2,317	1,669	0,556	5,315	26,29		
	KG_100_EA	7	1,378	0,604	0,571	2,252	17,14		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır.

Tablo 4. 12. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
81-85	Kontrol	7	2,241	0,983	1,255	3,667	28,14	8,8(6)	0,182
	AG_10_EA	7	1,897	0,916	0,992	3,595	23,43		
	AG_50_EA	7	2,705	1,461	0,464	4,471	31,57		
	AG_100_EA	7	2,752	1,179	1,364	4,660	33,43		
	KG_10_EA	7	1,412	,819	0,418	3,079	15,71		
	KG_50_EA	7	2,189	1,664	0,461	5,092	24,43		
	KG_100_EA	7	1,441	,671	0,564	2,231	18,29		
86-90	Kontrol	7	2,173	,924	1,245	3,651	28,86	10,1(6)	0,118
	AG_10_EA	7	1,873	,814	1,084	3,328	24,43		
	AG_50_EA	7	2,629	1,522	0,435	4,406	31,14		
	AG_100_EA	7	2,635	1,220	1,318	4,734	33,00		
	KG_10_EA	7	1,240	,612	0,421	2,403	14,00		
	KG_50_EA	7	2,206	1,618	0,526	5,058	26,14		
	KG_100_EA	7	1,349	,650	0,525	2,288	17,43		
91-95	Kontrol	7	1,985	,737	1,403	3,546	28,43	8,1(6)	0,229
	AG_10_EA	7	1,858	,837	1,003	3,344	24,71		
	AG_50_EA	7	2,620	1,527	0,424	4,441	31,14		
	AG_100_EA	7	2,595	1,257	1,240	4,650	32,29		
	KG_10_EA	7	1,374	,859	0,541	3,203	15,57		
	KG_50_EA	7	1,945	1,354	0,371	3,947	24,57		
	KG_100_EA	7	1,324	,643	0,497	2,165	18,29		
96-100	Kontrol	7	1,908	,920	1,160	3,890	25,29	6,0(6)	0,418
	AG_10_EA	7	1,864	,820	1,095	3,305	24,43		
	AG_50_EA	7	2,511	1,472	0,419	4,345	31,00		
	AG_100_EA	7	2,581	1,167	1,312	4,610	32,86		
	KG_10_EA	7	1,456	,841	0,530	3,018	18,14		
	KG_50_EA	7	1,902	1,297	0,461	3,800	23,71		
	KG_100_EA	7	1,442	,764	0,409	2,229	19,57		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır.

Tablo 4. 13. Tüm gruplarda penisilin sonrası 101-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
101-105	Kontrol	7	1,864	,734	1,363	3,491	25,14	4,8(6)	0,559
	AG_10_EA	7	1,897	,799	1,073	3,158	26,14		
	AG_50_EA	7	2,398	1,506	0,360	4,142	29,71		
	AG_100_EA	7	2,447	1,195	1,249	4,654	32,00		
	KG_10_EA	7	1,426	,847	0,521	3,002	18,29		
	KG_50_EA	7	1,828	1,262	0,432	3,701	23,43		
	KG_100_EA	7	1,394	,736	0,442	2,213	20,29		
106-110	Kontrol	7	1,808	,810	1,288	3,571	25,86	6,2(6)	0,394
	AG_10_EA	7	1,862	,792	1,077	3,162	26,43		
	AG_50_EA	7	2,414	1,504	0,413	4,323	29,86		
	AG_100_EA	7	2,377	1,192	1,169	4,535	32,00		
	KG_10_EA	7	1,260	,767	0,456	2,706	15,57		
	KG_50_EA	7	1,853	1,200	0,614	3,636	24,57		
	KG_100_EA	7	1,410	0,736	0,439	2,161	20,71		
111-115	Kontrol	7	1,793	0,917	1,270	3,827	24,71	6,1(6)	0,410
	AG_10_EA	7	1,793	0,668	1,083	2,803	26,43		
	AG_50_EA	7	2,350	1,485	0,338	4,155	31,00		
	AG_100_EA	7	2,350	1,158	1,147	4,565	31,86		
	KG_10_EA	7	1,260	0,808	0,455	2,732	16,86		
	KG_50_EA	7	1,838	1,273	0,368	3,823	24,29		
	KG_100_EA	7	1,316	0,693	0,419	1,988	19,86		
115-120	Kontrol	7	102,6	74,1	14,0	230,0	30,36	8,6 (6)	0,196
	AG_10_EA	7	74,3	29,6	40,0	122,0	27,14		
	AG_50_EA	7	54,7	49,2	0,0	146,0	19,64		
	AG_100_EA	7	103,0	60,6	25,0	189,0	32,21		
	KG_10_EA	7	59,3	19,1	28,0	87,0	21,79		
	KG_50_EA	7	77,6	38,1	0,0	111,0	29,29		
	KG_100_EA	7	41,6	30,0	0,0	89,0	14,57		

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır.

4.1.6. Elajik asidin toplam epileptiform aktivite diken dalga sıklığına etkisi

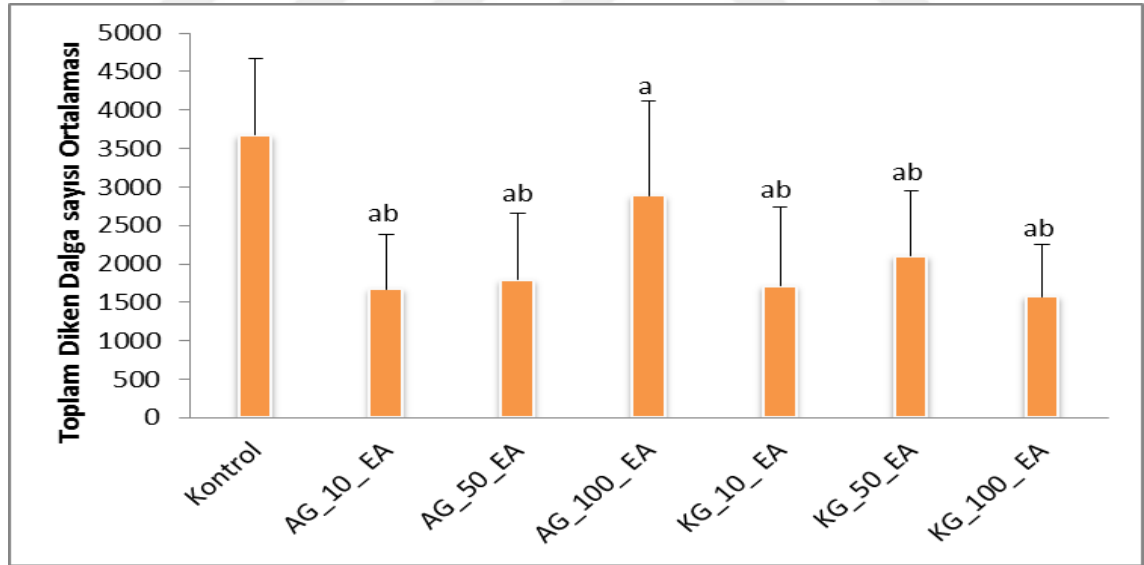
Akut ve kronik gruplar penisilin sonra 120 dakikalık ECoG kaydı süresince meydana gelen toplam diken dalga sayısı ortalamaları karşılaştırıldı. Gruplar toplam frekans ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark bulundu ($P=0,004$) (Tablo 4.14, Şekil 4.6). Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde akut ve kronik grupların toplam frekans ortalamalarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$). Buna ek olarak AG_100_EA grubunun toplam frekans ortalamasının kontrol grubu hariç diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($P=0,05$).

Tablo 4. 14. Tüm gruplarda penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sayılarına ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
Kontrol	7	3671,9	999,8	2749,0	5691,0	42,57		
AG_10_EA	7	1674,9	706,8	736,0	2766,0	18,43 ^{ab}		
AG_50_EA	7	1791,3	859,9	1029,0	3522,0	19,29 ^{ab}		
AG_100_EA	7	2886,0	1226,2	1501,0	5076,0	33,57 ^a	19,2(6)	0,004
KG_10_EA	7	1712,3	1029,9	464,0	3036,0	19,29 ^{ab}		
KG_50_EA	7	2101,4	841,9	571,0	2994,0	25,29 ^{ab}		
KG_100_EA	7	1577,4	670,4	652,0	2353,0	16,57 ^{ab}		

*Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_100_EA grubuna göre anlamlı)



Şekil 4. 6. Penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen toplam diken-dalga sayısı ortalamalarının gösterimi. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_100_EA grubuna göre anlamlı)

4.2. Elajik asidin vücut ağırlık değişimi üzerine etkisi

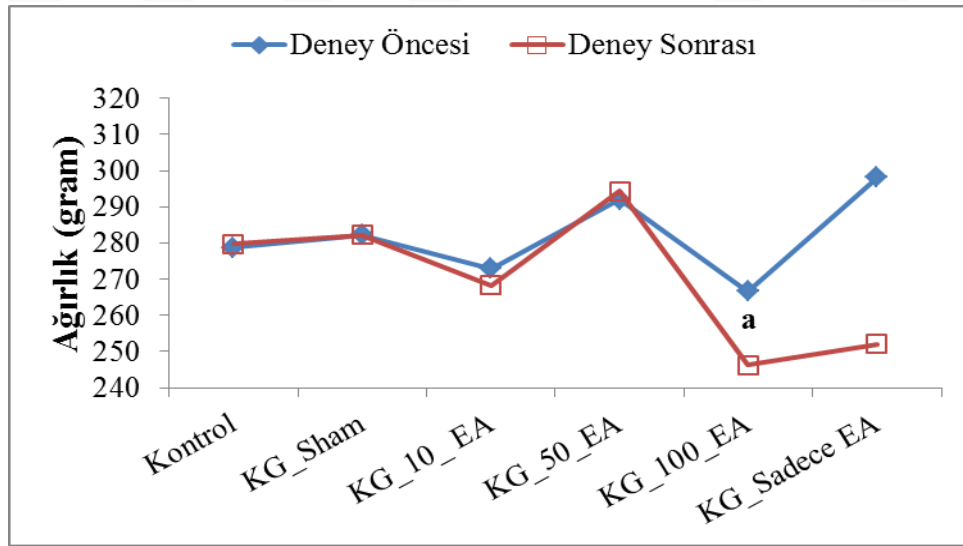
Gruplar arasında ağırlık bakımından gözlenen farkın deney öncesi (DÖ) ve deney sonrası (DS) ölçümlerde aynı yönde olduğu belirlendi ($P=0.195$). Bu sonuca göre

gruplar arası farklılık incelenirken, DÖ ve DS ölçümlerde ayrı ayrı karşılaştırma yapılmadı, bunun yerine genel grup ortalamaları karşılaştırıldı. Bu değerlendirme sonucunda ise sadece KG_50_EA ile KG_100_EA grupları arasında ağırlık bakımından anlamlı farka rastlandı (P=0.011) (Tablo 4.15, Şekil 4.7). Buna göre KG_100_EA grubundaki ağırlık azalışının KG_50_EA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha fazla olduğu bulundu. Diğer gruplar arasında gözlemlenen farkların ise anlamlı olmadığı görüldü (p<0,05). Ayrıca DÖ ve DS ölçümler arasında anlamlı farka rastlanmamış (P=0.078). Diğer gruplar arasında da benzer sonuçlar saplandı. (P=0.195).

Tablo 4. 15. Elajik asit uygulanan kronik gruplarına ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	7	279,2	18,71	265,944	292,484	0,011
KG_sham	7	282,2	19,28	269,016	295,556	
KG_10_EA	7	270,6	12,15	257,373	283,913	
KG_50_EA	7	293,1	20,60	279,873	306,413	
KG_100_EA	7	256,4 ^a	11,66	243,159	269,698	
KG_sadece_EA	7	275,0	19,18	261,802	288,341	

İki faktörlü faktöriyel model ile analiz edilmiştir. (^aKG_50_EA grubuna göre anlamlı)



Şekil 4. 7. Elajik asit uygulanan kronik gruplarına ait ağırlık değişimlerinin gösterimi. (^aKG_50_EA grubuna göre anlamlı)

4.3. Elajik Asidin Antioksidan Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Antioksidan aktivitenin değerlendirilmesi sırasında grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılırken, farklı olan grupların belirlenmesinde ise Homojen alt

gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. SOD, CAT ve GPx seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

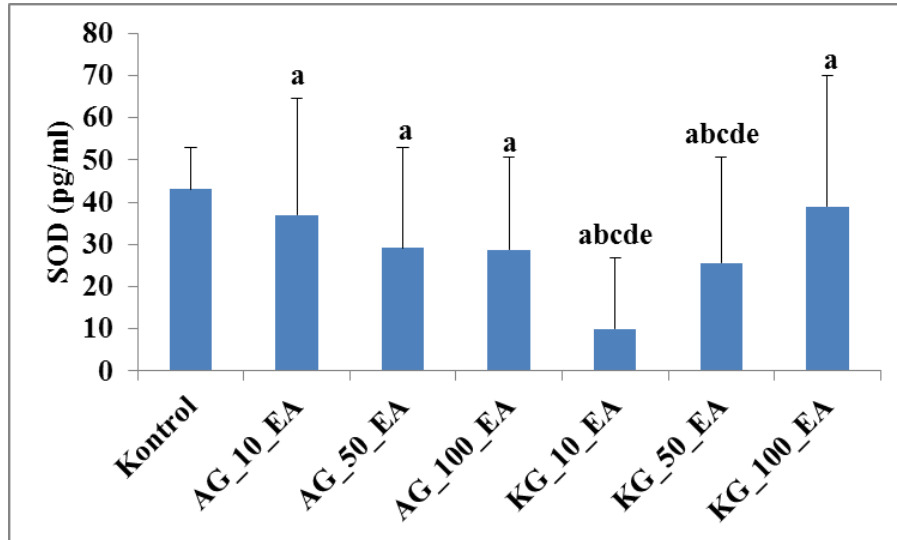
4.3.1. Elajik asit kullanımının süperoksit dismutaz seviyesine etkisi

Gruplar SOD seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P=0,025$) (Tablo 4.16, Şekil 4.8). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, hem kronik hem de akut gruplardan elde edilen SOD değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($P<0,05$). Bunun yanı sıra KG_10_EA ve KG_50_EA gruplarından elde edilen SOD değerleri akut gruplarına göre daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 4. 16. Elajik asidin SOD değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama (pg/ml)	SD	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
SOD	Kontrol	7	42,99	10,5	31,15	48,22	40,5	15,96(7)	0,025
	AG_10_EA	7	36,92	27,7	8,00	78,44	37,42 ^a		
	AG_50_EA	7	29,20	23,6	2,00	73,09	32,78 ^a		
	AG_100_EA	7	28,76	22,0	4,00	72,41	34,14 ^a		
	KG_10_EA	7	9,97	16,7	2,00	43,88	13,75 ^{abcde}		
	KG_50_EA	7	25,56	25,2	5,00	63,92	29,42 ^{abcde}		
	KG_100_EA	7	38,96	31,1	3,00	82,13	37,14 ^a		

*Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı; ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_100_EA grubuna göre anlamlı)



Şekil 4. 8. Elajik asidin SOD seviyesi üzerine etkisi. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı, ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

Kronik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise KG_100_EA grubunun SOD değeri diğer kronik gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p>0,05$).

Diğer taraftan akut gruplarında kendi aralarında karşılaştırıldığında da istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$).

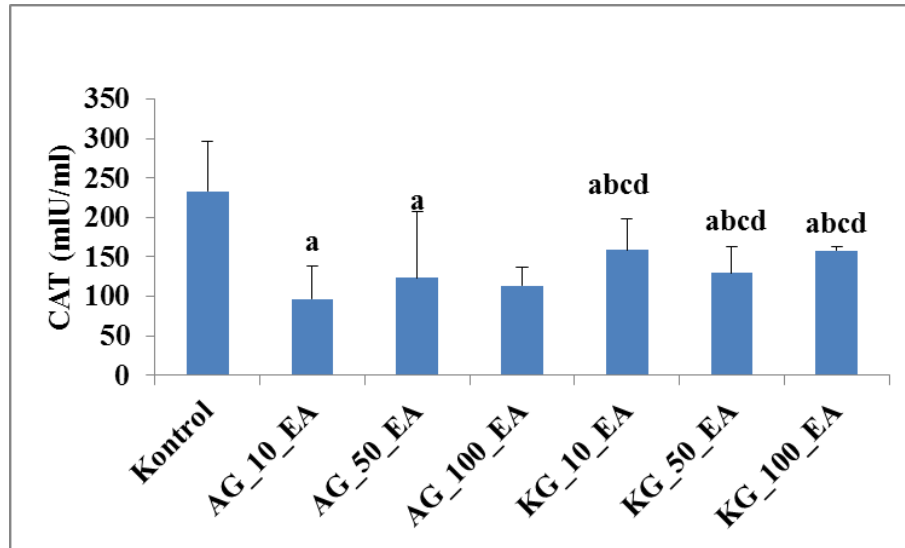
4.3.2. Elajik asit kullanımının katalaz seviyesine etkisi

Gruplar CAT seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P=0,007$) (Tablo 4.17, Şekil 4.9). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, hem kronik hem de akut gruplardan elde edilen CAT değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4. 17. Elajik asidin SOD değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama (mlU/ml)	SD	Minimum (mlU/ml)	Maksimum (mlU/ml)	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
CAT	Kontrol	7	232,80	63,5	166,95	340	42,5	19,48(7)	0,007
	AG_10_EA	7	96,7237	63,5	69,15	124,24	40,57 ^a		
	AG_50_EA	7	123,3814	41,3	85,96	201,27	36,57 ^a		
	AG_100_EA	7	113,8503	83,3	76,49	173,37	36,42 ^a		
	KG_10_EA	7	158,4606	22,6	101,62	248,72	20,66 ^{abcd}		
	KG_50_EA	7	129,5550	40,4	102,20	220,89	31,14 ^{abcd}		
	KG_100_EA	7	157,9754	33,8	92,92	281,14	28,14 ^{abcd}		

*Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı, ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı)



Şekil 4. 9. Elajik asidin CAT seviyesi üzerine etkisi. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı, ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı)

Kronik gruplardan elde edilen CAT değerleri akut gruplarından anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($P<0,05$). Kronik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında

ise istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde akut gruplarının da kendi aralarında karşılaştırıldığında da istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$).

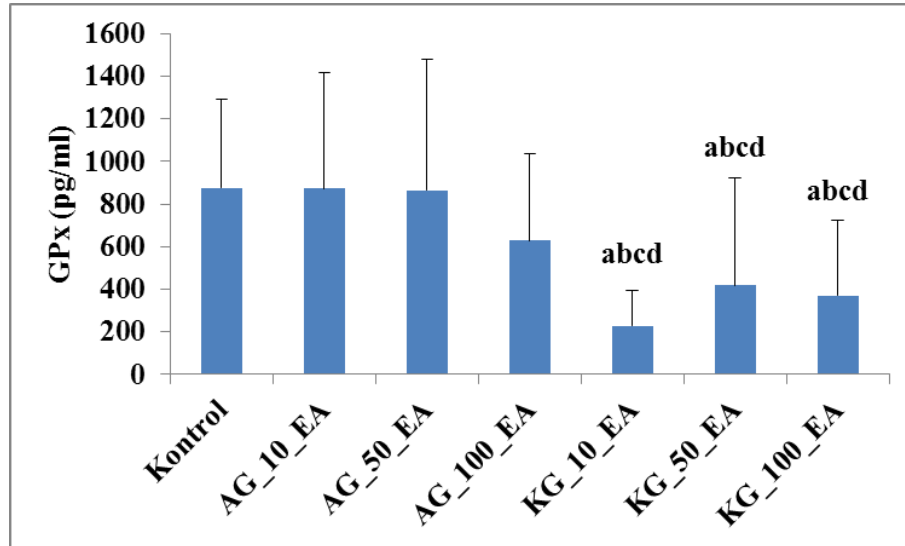
4.3.3. Elajik asit kullanımının glutasyon peroksidaz seviyesine etkisi

Gruplar GPx seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P=0,001$) (Tablo 4.18, Şekil 4.10). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, kronik gruplarda elde edilen GPx değerleri akut gruplarından ve kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($P<0,01$).

Tablo 4. 18. Elajik asidin GPx değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama (pg/ml)	SD	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	Mean Rank	H istatistiği (df)*	P
GPx	Kontrol	7	874,43	415,8	291,66	1683,80	44,62	23,45(7)	0,001
	AG_10_EA	7	872,22	547,0	57,91	477,08	43,42		
	AG_50_EA	7	862,62	616,2	42,24	1177,38	39,71		
	AG_100_EA	7	629,49	408,5	46,33	1002,57	37,37		
	KG_10_EA	7	226,52	169,3	477,08	226,52	20,66 ^{abcd}		
	KG_50_EA	7	418,64	502,5	1177,38	418,64	22,21 ^{abcd}		
	KG_100_EA	7	368,37	354,4	1002,57	368,37	24,00 ^{abcd}		

*Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı, ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı)



Şekil 4. 10. Elajik asidin GPx seviyesi üzerine etkisi. (^aKontrol grubuna göre anlamlı; ^bAG_10_EA grubuna göre anlamlı; ^cAG_50_EA grubuna göre anlamlı, ^dAG_100_EA grubuna göre anlamlı; ^eKG_100_EA grubuna göre anlamlı)

Kronik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p>0,05$). Diğer taraftan akut grupları da kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Elajik asidin epileptik nöbetler üzerindeki etkilerini elektrofizyolojik olarak inceleyen ilk araştırma olma özelliği taşıyan bu çalışmada, erkek Wistar sıçanlarda intraperitoneal olarak uygulanan akut ve kronik elajik asidin 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarının deneysel olarak oluşturulmuş penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine etkisi araştırılmıştır. Alınan ECoG kayıtlarında gözlemlenen epileptiform aktivite şekil ve motifleri literatürdeki bilgilerle uyumlu özellikler göstermektedir²⁵²⁻²⁵⁴. Anestezi altındaki sıçanlara intrakortikal olarak 500 IU penisilin G'nin uygulanması, kontrol grubunda 3-5 dakika içinde korteks yüzeyinden diken-dalgı bileşenleri şeklinde bir epileptiform aktivite kaydedilmesine sebep olurken, akut gruplarında bu değer 7-18 dakika ve kronik gruplarında 8-15 dakika olarak bulunmuştur. Bu aktivitenin yaklaşık 20-30 dakika içinde maksimum sıklığa ve genliğe ulaştığı gözlenmiştir. Penisilin epilepsisi oluşturmaksızın verilen akut ve kronik EA hiçbir hayvanda epileptiform aktiviteye sebep olmamıştır. Bu veriler epilepsili veya sağlıklı sıçanlarda EA kullanımının epileptik bir etki oluşturmayacağını düşündürmektedir.

Penisilin ile epileptiform aktivitenin uyarıldığı hayvanlardan elde edilen ECoG kayıtlarında, gruplar ilk epileptik aktivite başlama zamanı bakımından karşılaştırılmıştır. Hem tüm akut gruplarında hem de tüm kronik gruplarda ilk epileptiform aktivite başlama zamanının kontrol grubuna göre daha uzun olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre akut gruplarında (ortalama 731 sn) ve kronik gruplarda (ortalama 670 sn) penisilinden önce uygulanan EA'nın ilk epileptiform aktivite başlama zamanını kontrol grubuna (ortalama 320 sn) göre en az üç kat geciktirdiği gözlemlenmiştir. Buna ek olarak akut gruplarında ilk epileptiform aktivite başlama zamanını en çok uzatan AG_10_EA grubu (961,4 sn) iken, kronik gruplarında ilk epileptiform aktivite başlama zamanını en çok uzatan ise KG_100_EA grubu (678,1 sn) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu ile ilgili sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla uyum göstermektedir^{242,254,255}. Bu çalışmalardaki kontrol gruplarının ilk epileptiform aktivite başlama zamanları ortalama 3-10 dakika olarak belirlenmiştir. Elajik asit ile ilgili ilk epileptiform aktivite başlama zamanları farklı epilepsi modelleri olan PTZ,

pikrotoksin ve MES modellerinde test edilmiştir^{10,256}. Dhingra ve Jangra farelerde yaptıkları çalışmada EA'nın ilk epileptiform aktivite başlama zamanını uzattığını bildirmişlerdir¹⁰. Yaptıkları bu çalışmada akut ve kronik olarak EA'nın 20 ve 40 mg/kg dozları PTZ ve pikrotoksin modellerinde test edilmiştir. Akut gruplarda 40 mg/kg EA ilk epileptiform aktivite başlama zamanını geciktirirken, kronik gruplarda ise EA'nın her iki dozunun da ilk epileptiform aktivite başlama zamanını kontrol gruplarına göre uzattığı bulunmuştur. PTZ modelinde akut EA'nın 40 mg/kg dozu ilk epileptiform aktivite başlama zamanını 87,4 saniyeden 106 saniyeye çıkartırken, pikrotoksin modelinde ise EA'nın ilk epileptiform aktivite başlama zamanını 668,9 saniyeden 699,1 saniyeye çıkarmıştır. Mevcut çalışmada ise akut EA'nın her üç dozu (10, 50 ve 100 mg/kg) da ilk epileptiform aktivite başlama zamanını 320 saniyeden sırasıyla 961,4 saniyeye, 705,7 saniyeye ve 527,4 saniyeye uzatmıştır. PTZ modelinde kronik EA'nın 20 ve 40 mg/kg dozu ilk epileptiform aktivite başlama zamanını 86,11 saniyeden sırasıyla 102,33 ve 555,9 saniyeye çıkartırken, pikrotoksin modelinde ise EA'nın ilk epileptiform aktivite başlama zamanını 669,44 saniyeden sırasıyla 701,33 ve 707,55 saniyeye çıkarmıştır. Mevcut çalışmada ise kronik EA'nın her üç dozu (10, 50 ve 100 mg/kg) da ilk epileptiform aktivite başlama zamanını 320 saniyeden sırasıyla 659,9 saniyeye, 672,6 saniyeye ve 678,1 saniyeye uzatmıştır. Bunların aksine, Luszccki ve ark, farelerde yaptıkları çalışmada 300 mg/kg EA'nın etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada MES öncesi 4 farklı zaman periyodunda (15, 30, 60 ve 120 dak) 300 mg/kg EA intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Golechhave ve ark, EA içeriği yüksek olan *Emblica officinalis*'in hidroalkolik özütünü PTZ ile oluşturulmuş nöbet modelinde test etmişlerdir²². Bu çalışmada 300, 500 ve 700 mg/kg *Emblica officinalis*'in hidroalkolik özütü i.p. olarak sıçanlara yedi gün boyunca enjekte edilmiştir. Çalışma sonunda 300, 500 ve 700 mg/kg *Emblica officinalis*'in hidroalkolik özütünün (sırasıyla; 110,16 sn, 207,16 sn ve 290, 16 sn) miyoklonik hareketin latensini kontrol (34,66 sn) grubuna göre uzattığı rapor edilmiştir.

Mevcut çalışmada, akut ve kronik gruplarda penisilin öncesi alınan bazal aktivite kaydı süresince ECoG kaydı ölçümlerinde herhangi bir epileptiform aktivite kaydına rastlanmamıştır. Buna ek olarak sham ve sadece EA gruplarında tüm kayıt süresince herhangi bir epileptiform aktivite diken dalga motifi gözlemlenmemiştir. Bu veriler elektrofizyolojik olarak literatürde başka bir çalışma olmaması sebebiyle karşılaştırılamamıştır. Fakat sadece EA gruplarından alınan veriler EA'nın akut veya

kronik kullanımının konvülziyonlara sebep olmayacağını düşündürmektedir. Literatürde EA'nın epilepsi üzerine etkisi elektrofizyolojik olarak çalışılmadığı için bu bulgu önemlidir.

Penisilin sonrası 5'er dakikalık periyotlarda alınan 24 farklı ölçümde ise belirli sayılarda diken-dalga frekans değerleri tespit edilmiştir. Hem akut hem de kronik EA gruplarından elde edilen ortalama epileptiform aktivite diken dalga sayısı 6-110 dakikaları (56-70 ve 76-80 dakikaları hariç) arasında kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Aynı zamanda, AG_10_EA grubunun ortalama diken dalga sayıları 26-55 dakikaları arasında AG_50_EA, AG_100_EA ve KG_50_EA gruplarının diken dalga sayılarına göre daha düşük bulunmuştur. Buna ek olarak 71-110 dakikaları arasında (76-80 hariç) KG_100_EA grubunun diken dalga sıklığı ortalamasının diğer tüm gruplara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. 0-5, 56-70, 76-80 ve 111-120 zaman aralıklarında gruplar arasında fark belirlenmemiştir. Bu veriler zamana bağlı farklı periyotlardaki kayıtlardan elde edilmiştir. Fakat literatürde zamana bağlı olarak epileptiform aktivite diken dalga sayılarındaki değişimleri gösteren herhangi bir çalışma olmaması sebebiyle elde edilen veriler karşılaştırılamamıştır. Ancak gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında zamana bağlı olarak penisilinle oluşturulmuş epileptiform aktivite diken dalga sayılarının kontrol grubuna göre azaldığı belirlenmiştir. Bunun yanı sıra akut gruplarında 10 mg/kg EA'nın diken dalga sıklığını diğer akut gruplarına göre daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Kronik gruplarında ise 100 mg/kg EA dozunun diğer kronik gruplara göre diken dalga sayısını daha fazla azalttığı tespit edilmiştir. Bu durum EA'nın doza bağlı olarak diken dalga sayısını azalttığını göstermektedir. Literatürde EA'nın epilepsi üzerine etkisi elektrofizyolojik olarak çalışılmadığı için bu bulgu önemlidir.

Mevcut çalışmada, akut ve kronik grupların penisilin sonrası 120 dakikalık ECoG kaydı süresince meydana gelen toplam diken dalga sayı ortalamaları karşılaştırılmış ve hem akut (2117,38) hem de kronik (1797,04) grupların toplam frekans ortalamalarının kontrol (3671,85) grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak AG_100_EA grubunun toplam frekans ortalamasının (2886,0) kontrol (3671,85) grubu hariç diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular literatürle uyumluluk göstermektedir^{10,22,256}. Dhingra ve Jangra farelerde uyguladıkları PTZ modelinde, akut 40 mg/kg EA'nın tonik ve klonik kasılmaların

süresini azalttığını, fakat kronik gruplarda ise hem 20 mg/kg EA hem de 40 mg/kg EA'nın tonik-klonik kasılmaları azalttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kullanılan diğer bir model ise pikrotoksin modelidir. Bu modelde sadece akut 40 mg/kg EA kullanımının tonik ve klonik nöbetleri azalttığı, kronik 20 ve 40 mg/kg EA dozunun her ikisinin de kasılma sürelerini azalttığı gösterilmiştir¹⁰. Golechha ve ark tarafında yapılan PTZ modeli çalışmasında, EA içeren *Emblica officinalis*'in hidroalkolik 500 ve 700 mg/kg özütünün verildiği sıçanlarda nöbet gözlemlenmemiştir. Fakat 300 mg/kg *Emblica officinalis* hidroalkolik özütünün generalize tonik nöbetlerin süresini kısalttığı bildirilmiştir²². Farelerde yapılan diğer bir çalışmada kronik olarak yedi gün süresince 300 mg/kg EA uygulamasının MES ile oluşturulan nöbetler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

Mevcut çalışmada, penisilin sonrası 5' er dakikalık periyotlarda alınan 24 farklı ölçümde belirli voltajlarda diken-dalga genlik değerleri tespit edilmiştir. Hem akut hem de kronik EA gruplarından elde edilen ortalama epileptiform aktivite diken dalga genliği 6-30 dakikalıkları arasında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bunun yanı sıra AG_10_EA grubunun ortalama diken dalga genlikleri 6-30 dakikalıkları arasında diğer grupların diken dalga genliklerine göre daha düşük bulunmuştur. Buna ek olarak 31-45 (36-40 hariç) dakikalıkları arasında AG_100 EA grubunun ve 41-45 dakikalıkları arasında AG_50 EA grubunun diken dalga genliği ortalamaları diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. 0-5, 36-40, 76-80 ve 51-120 zaman aralıklarında gruplar arasında benzerlik saptanmamıştır. Buna ek olarak, literatürde zamana bağlı olarak epileptiform aktivite diken dalga genliği değişimlerini gösteren herhangi bir çalışma olmaması sebebiyle elde edilen veriler karşılaştırılamamıştır. Ancak gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında zamana bağlı olarak penisilinle oluşturulmuş epileptiform aktivite diken dalga genliğinin kontrol grubuna göre azalma gösterdiği belirlenmiştir. Bunun yanı sıra akut gruplarında 10 mg/kg EA'nın diken dalga genliğinin istatistiksel olmasa da kayıt süresince diğer akut gruplarına göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Kronik gruplarında ise 100 mg/kg EA dozunun diğer kronik gruplara göre diken dalga genliğinin 120 dakikalık kayıt süresince anlamlı farklılık olmasa da daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum EA'nın doza bağlı olarak diken dalga genliğini zamana bağlı olarak azalttığını göstermektedir. Literatürde EA'nın epilepsi üzerine etkisi elektrofizyolojik olarak çalışılmadığı için epileptiform

aktivite diken dalga genliği bulgularının literatüre önemli katkılar sağlayacağı düşünölmektedir.

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

Epileptik nöbetler, beyindeki ani paroksizmal hipersenkronize elektriksel deşarjların oluşumuna sebep olan artmış eksitatör veya azalmış inhibitör uyarılardan kaynaklanmaktadır. Nöronların uyarılmasında veya baskılanmasında önemli olan birçok düzenleyici nörotransmitter rol almaktadır. GABA serebral kortekste inhibitör nörotransmitter olarak görev almaktadır. GABA primer olarak kısa aksonlu aranöronlarda lokalize olmuştur ve soma veya proksimal akson üzerine sinaps yaparak inhibitör-eksitatör dengenin devamlılığının sağlanmasında görev almaktadır. Bu dengenin bozulması sonucunda nöbetler ortaya çıkabilir. GABAerjik akson terminalinde α -ketoglutaratın glutamik aside transaminasyonu ve sonrasında glutamik asidin GAD aracılığıyla dekarboksilasyonu sonucu GABA oluşmaktadır. GABA daha sonra sinaptik aralığa salınarak kendi reseptörlerinden ($GABA_A$ veya $GABA_B$) birine bağlanarak etkisini gösterir. $GABA_A$ reseptörleri ligand-kapılı iyon kanalıdır ve hücre içi Cl^- akışını sağlayarak hiperpolarizasyona sebep olur. $GABA_A$ reseptörü; GABA, barbitüratlar, benzodiazepinler, pikrotoksin ve nörosteroidlerin bağlandığı bölgelerden oluşun pentamerik heterooligomer özelliğe sahiptir. $GABA_B$ reseptörleri G proteinleri ile ilişkilidir ve potasyumun hücreden çıkışını artırarak hiperpolarizasyona sebep olur ve böylece hücre içi Ca^{++} iyon girişini azaltır. $GABA_B$ reseptörleri hem eksitatör hem de inhibitör akson terminallerinde bulunur. $GABA_B$ reseptörlerinin aktivasyonu sonucu nörotransmitterlerin salınması azalır. GABA sinaptik yarığa salındıktan sonra hızlı bir şekilde hem presinaptik akson terminalinden hem de glia hücreleri tarafından geri alınır. Daha sonra GABA transaminasyonu aracılığıyla süksinik semialdehite katabolize edilir.

Bir iyon kanalı olan $GABA_A$ reseptörleri üzerinden etki gösteren duraklatıcı yollar beyindeki en önemli duraklatıcı (inhibitör) kontrol sistemi olarak kabul edilmektedir. Konvülsan aktivitelerin temelinde yatan sebeplerin bu duraklatıcı aktivitenin zayıflaması veya ortadan kalkması olduğu düşünölmektedir²⁵⁷ Azalan duraklatıcı

aktivite, inhibitör-eksitatör dengesini eksitatör yönünde bozarak, epileptiform aktivitenin başlaması ve yayılması için uygun sinirsel ortamın oluşmasına yol açmaktadır²⁵⁸. Bazen de bir glutamat reseptörü olan N-metil-D aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı aktivasyonu epileptiform aktivitelere sebep olmaktadır²⁵⁹. 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 azaltılabilmektedir²⁵².

MSS'de GABA reseptörleri GABA_A ve GABA_B, pikrotoksin veya antagonist olan bikukuline maruz kaldıklarında baskılanarak epileptiform aktivitenin oluşmasına sebep olurlar. Epileptiform alan potansiyelleri ve paroksizmal depolarizasyon kaymaları GABA_A reseptör antagonisti bikukulinin veya GABA_A kanal blokörü pikrotoksinin 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 nispi artışın, beyindeki en yaygın uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın aşırı salgılanmasına sebep olacaktır ve bu durum 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 bulunurlar²⁶⁰. Kortekse doğrudan uygulanan penisilin, bikukuline benzer etki yaparak GABA reseptörlerinde inhibisyona sebep olur ve böylece baskılanan GABA aktivitesi, beynin inhibitör sistemini sekteye uğratarak lokal başlayan fakat generalize devam eden epileptiform aktiviteyi başlatır. Yapılan çalışmalar, penisilin GABA_A reseptörlerinin alt birimlerine bağlanarak hücre içi Cl⁻ akışını azalttığını göstermektedir²⁶¹. Bunun yanı sıra, yapılan diğer çalışmalarda penisilin klor reseptörüne de bağlanarak kanalın açılmasını blokladığı bildirilmiştir²⁶². Diğer bir çalışmada ise penisilin benzodiazepinlerin bağlanma bölgesine bağlanarak konvülziyonlara sebep olduğunu ileri sürülmüştür²⁴³. Penisilin ilk hedefi GABA'nın bağlandığı GABA_A reseptörünün β -alt birimidir. Penisilin GABA bağlanma bölgesine β -laktam halkasıyla bağlanarak bu bölgeye GABA'nın bağlanmasını engellediği

düşünülmektedir. Bu bulgu penisilin epileptojenezisteki olası mekanizmasını göstermektedir^{263,264}.

Marangoz ve ark, 500 IU kortikal penisilin enjeksiyonunun kortikal GABA sisteminin etkisini baskılayarak, inhibisyon dengesini bozma yoluyla, artmış uyarıcı aktiviteye bağlı epileptiform aktivite oluşumuna sebep olabileceğini ileri sürmüştür²⁶⁵. Benzer diğer bir çalışma ise Chen ve ark tarafından yapılmıştır²⁶³. Bu çalışmada, sıçanlara 2.5-5 milyon IU/kg i.p. penisilin uygulanmasının 45 ± 31 dakika sonra diken aktivitenin ortaya çıkmasına, 71 ± 38 dakika sonra da olgun nöbet aktivitesinin oluşmasına yol açtığı görülmüştür.

Penisilin uygulamasının hem fokal hem generalize nöbetlerle sonuçlandığı gösterilmiştir¹¹⁹. Penisilin modeli, epilepsinin nöronal temelleri ile ilgili soruları cevaplamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Aynı zamanda epileptojenik nöbet aktivitesinin senkronizasyonun ve yayılmasının analizinde de kullanılmaktadır. Buna ek olarak petit mal epilepsisi için uygun ilaçların taranmasında da kullanılmaktadır¹⁸⁴. Hücre içine GABA aracılığıyla gerçekleşen klor akışının baskılanması eksitatör nöronların aktivasyonuna sebep olur. Bu nöronal aktivasyon epileptik deşarjlarla sonuçlanır. Penisilinle oluşturulmuş konvülziyonlarda beyin GABA içeriği azalmaktadır.

Dhingra ve Jangra tarafından yapılan çalışmada akut (40 mg/kg) ve kronik (20 ve 40 mg/kg) olarak uygulanan elajik asidin, PTZ ve pikrotoksinin sebep olduğu konvülziyonları engellediği ve azalmış beyin GABA seviyesini tersine çevirdiği bildirilmiştir. Ayrıca elajik asit, beyin GABA seviyesini artırarak antiepileptik özelliğini göstermiştir¹⁰. Bu etki Golechha ve ark tarafından yapılan çalışma ile de desteklenmiştir²². Mevcut çalışmada beyin GABA seviyesi araştırılmamıştır. Fakat elajik asidin hem akut hem de kronik gruplarda uygulanan farklı dozlarının penisilinle oluşturulmuş epileptiform aktiviteyi tersine çevirebildiği gösterilmiştir. Bu durum belki de elajik asidin PTZ ve pikrotoksin modellerinde olduğu gibi penisilin modelinde de azalmış GABA seviyesini arttırarak etki ettiğini düşündürmektedir. Muhtemelen elajik asit sadece GABA_A reseptörleri üzerine de etki ederek değil, aynı zamanda GABA_B reseptörleri üzerine etki ederek eksitatör nöronlardan uyarıcı nörotransmitterlerin

serbestlenmesini de azalttığını düşündürmektedir. Fakat bu bilgiyi doğrulayacak herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Obezite; metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler rahatsızlıklar, hipertansiyon ve bazı kanser türleriyle ilişkili olarak dünya genelinde bir salgın haline gelmektedir. Maalesef, klinikte birkaç anti-obezite ilacı kullanılmaktadır ve bu ilaçlar da ciddi yan etkilere sebep olmaktadır. Obezite prevalansındaki küresel artışın önlenmesinde ve tedavisinde beslenme ve egzersiz kilit rol oynamaktadır. Besinler, vücudun spesifik fizyolojik fonksiyonlarını etkiler ve ağırlığın düzenlenmesine aktif şekilde yardımcı olma potansiyeli gösterirler. Yağ asit sentaz (YAS), hayvanlarda asetil-CoA, malonil-CoA ve NADPH'den uzun zincirli yağ asidi sentezinde işlev gören dimer yapılı çok fonksiyonlu bir enzimdir. C75, serulenin ve epigallokateşin gallat gibi klasik YAS inhibitörleri önemli fizyolojik fonksiyonlar gösterirler. Obez farelerin vücut ağırlıklarının ve besin alımlarının, YAS inhibitörlerinin uygulamasından sonra ciddi şekilde azaldığı bildirilmiştir. Bu etki, YAS'ın substratlarından biri olan mal-CoA'nın aracılık ettiği hipokampüsteki sinyal nöropeptit Y ekspresyonunun inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Bu sebeple, YAS obezite için potansiyel bir terapötik hedef olmuştur²⁶⁶. Elajik asidin, obez fareler üzerinde önemli bir anti-obezite etkisine sahip olduğu bildirilmiştir²⁶⁷. Lei ve ark, yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite ve hiperlipidemili fare modelinde, EA içeriği yüksek olan nar ekstraktının anti-obezite etkilerini araştırmışlardır. Farelerde yüksek yağlı diyetle obezite oluşturulduktan sonra, 400 ve 800 mg/kg/gün nar ekstraktı 5 hafta süreyle verilmiştir. Deney sonunda nar ekstraktının, obez farelerde obezite ve hiperlipidemi gelişimini inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu etkiye, kısmen pankreatik lipaz aktivitesinin inhibisyonu ve kısmen de enerji alımının baskılanmasının aracılık ettiği düşünülmektedir. Yapılan diğer bir çalışmada EA, asetil/malonil transferaz ve β -ketoasil sentaz bölümlerini inaktive etmek suretiyle YAS'ı baskıladığı bildirilmiştir^{267,268}. Mevcut çalışmada kronik olarak kullanılan EA'nın (100 mg/kg) sıçanlarda kilo alımında gerilemeye sebep olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak kronik gruplarda yapılan gözlemsel analizler sonucunda besin alımında da azalma olduğu görülmüştür. Elde edilen bu veriler literatürle uyumluluk göstermektedir. Fakat çalışmada EA'nın FAS veya nöropeptit Y üzerindeki etkileri moleküler olarak incelenmemiştir.

Artmış ROS ürünleri glutamin sentetazı inhibe ederek bir eksitatör nörotransmitter olan glutamik asit oluşumunu artır ve böylece nöbet aktivitesi tetiklenir. Hayvanlarda ROS ile konvülziyonların oluşumunun başlangıcına paralel olarak beyinde GABA seviyesinin de azaldığı gösterilmiştir. Bunun en önemli sebeplerinden biri ROS üretiminin glutamat dekarboksilaz enzimini inaktive etmesidir²⁶⁹. Son otuz yıldan beri sinir sisteminin çeşitli hastalıkları ile ilgili yapılan çalışmalar, oksidan ve antioksidan sistem arasındaki denge üzerine odaklanmıştır²⁷⁰. Oksidatif stres ile epilepsi arasındaki ilişkiyi tanımlayan ilk deneysel bulgular 1989 yılında Armstead ve ark tarafından sunulmuştur²⁷¹. Yazarlar, bikukulin (GABA'nın kompetitif antagonisti) nöbetine maruz kalan yeni doğmuş domuzlardaki SOD enziminin, kontrol ve indometasin uygulanan gruplara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, yeni doğmuş domuz beyinlerinde bikukulin ile oluşturulmuş nöbetler süresince süperoksit reaktif türlerin oluştuğunu ve bu radikallerin oluşumuna araşidonik asidin siklooksijenaz metabolizmasının sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir²⁷¹. Farklı deneysel modellerde ve epilepsili hastalarda oksidatif stres ile epilepsi arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur²⁷²⁻²⁷⁴. Son dönemde epilepside oksidatif stresin rolü ve etkisinin açığa kavuşturulması için birçok çalışma yapılmakta veya planlanmaktadır. 2000'li yılların başında, epileptik durumlarda oksidatif stres çalışılmıştır. Elde edilen bulgular, oksidatif stresin epilepsinin nörolojik patolojisinde önemli olduğunu göstermiştir. Özellikle, lityum-pilokarpin, kainik asit, penisilin, bikukulin, PTZ, uyku yoksunluğu ve kokain hayvan modellerinde ROS'da, nitrit seviyesinde ve lipit peroksidasyon ürünlerinde artışa sebep olduğu görülmüştür. Aynı zamanda, hipokampus, striatum, talamus, korteks ve diğer tüm beyin bölgelerinde nitrik oksit sentaz, CAT, SOD, glutatyon peroksidaz ve glutatyon reduktaz gibi enzimlerin antioksidan aktivitesinde azalmaya da sebep olmuştur. Buna ek olarak indirgenmiş glutatyon (GSH) seviyesinde de azalma tespit edilmiştir. Diğer taraftan, rosiglizon (peroksizom proliferatif-aktive edilmiş reseptör γ agonisti), tempol (SOD mimetiği), muskimol (GABA agonisti), FK506 (immünosupresif ajan) ve buspiron (5-HT1A reseptörün agonisti) antioksidan sistemi uyararak oksidatif stresi azaltmıştır^{275,276}. Epilepsiye karşı bir terapi olarak antioksidanların kullanımı 1970'lerde önerilmesine rağmen, 2000'li yıllardan beri epilepsinin tedavisinde antioksidanların kullanımı konusunda geniş çalışmalar yapılmaktadır. Farklı çalışmalarda epilepsinin tedavisinde kullanılan vitamin E, vitamin C, koenzim Q10, N-asetil-sistein, 7-nitroindazol, melatonin ve çeşitli bitki ekstraktları

veya flavonoidler gibi çeşitli antioksidanların kullanımının hipokampus, striatum ve kortekste lipit oksidasyonunu azalttığı ve SOD, CAT, GSH ve GPx aktivitesini düzelttiği gösterilmiştir^{277,278}. Mevcut çalışmada antioksidan aktivite beyinde değil serumda çalışılmıştır. Kronik elajik asit kullanımının CAT seviyesini akut gruplarına göre önemli düzeyde artırdığı görülmüştür. Bunun aksine, SOD ve GPx seviyeleri akut ve kontrol gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Bunun temel sebebi kronik gruplarda uzun süreli EA kullanımının ortamda yer alan ROS ürünlerinin üretilmesinin baskılanmasına veya EA tarafından bu ürünlerin toplanmasına bağlı olabilir. Penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde kontrol ve akut gruplarında SOD ve GPx seviyelerinin artması, penisilinün reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklediğini düşündürmektedir. Akut gruplarında elde edilen veriler literatürle uyum göstermektedir.

Sunulan çalışmada elde edilen bu sonuçlarla birlikte diğer çalışmalar da göz önüne alındığında, oksidatif stres ile epileptik durum arasındaki yakın ilişkinin deneysel epilepsi modellerinde daha fazla test edilebileceği düşünülmektedir. Epileptik durumlardaki oksidatif stres, klinik çalışmalarda tanıya yönelik bir potansiyele sahip olabilir. Bu sebeple, klinik uygulamalar için en etkili ve yararlı eylemleri oluşturmak için fizyolojik süreçleri inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu fizyolojik süreçlerin anlaşılması beyin hasarlarını önleyen veya azaltan yeni terapilere ya da tedavilere yol açabilir. Ayrıca, antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımının deneysel modellerde ve insanlarda oksidatif stresi arttırdığının gösterilmesine rağmen, nöbetlerin düzenlenmesi, önlenmesi veya baskılanması için kullanımı büyük önem arz etmektedir²⁷⁹. Bu çalışmada, konvansiyonel tedavilerle elajik asit kullanımının beyin nöbet kaynaklı oksidatif stresini azaltacağını ve epilepsili hastalar için yararlı bir tedavi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu hipotezi doğrulamak için daha çok kanıt ve çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, sınırlı sayıda da olsa diğer deneysel epilepsi modellerinde olduğu gibi EA'nın penisilin modeli epilepsi üzerinde de koruyucu ve azaltıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Sunulan çalışmada elajik asidin beyindeki moleküler ve biyokimyasal değişiklikleri gösteren moleküler analizleri yapılmayıp sadece elektrofizyolojik olarak epileptiform aktiviteye etkisi araştırılmıştır. Diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlarda GABA reseptör agonistlerinin, penisilinle oluşturulmuş nöbetleri baskıladığı rapor edilmiştir. Bu da bize uyarılmış GABA_A veya GABA_B reseptörlerinin antikonvülsan

etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bilindiği gibi GABA_A reseptör agonistleri GABA bağlanma bölgesine bağlanarak hücre içine Cl⁻ akışını artırır. Bunun yanı sıra bazı GABA_B reseptör agonistleri de genellikle Ca⁺⁺ kanalları üzerine etki ederek hücre içerisine Ca⁺⁺ girişini bloke ederler. GABA reseptörlerinin postsinaptik blokajı nöronal eksitabilitenin en büyük sebeplerinden biridir. Bu sonuçlar, EA'nın antikonvülsan etkisini GABA reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirebileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda EA hücre içerisine Ca⁺⁺ girişini azaltarak ve GABA ile ko-lokalizasyonundan dolayı GABA'yı indükleyerek antiepileptik etki gösteriyor olabilir. Belki yakın gelecekte EA sisteminin GABA gibi epilepsinin önlenmesinde önemli bir yere sahip olduğu anlaşılacak ve klinik nörolojik kullanımda kendisine bir yer edinebilecektir. Bunun yanı sıra, epilepsi tedavisinde kullanılan levitirasetam gibi bazı antiepileptik ilaçların sebep olduğu yan etkileri azaltmak için bu ilaçlar elajik asit ile kombine edilerek kullanılabilir. Mevcut çalışmada bütçenin kısıtlı olması sebebiyle EA'nın sebep olduğu beyindeki kimyasal değişimler araştırılmamıştır. Bu konuda ileriye dönük daha uzun süreli ve multidisipliner yaklaşımlı çalışmalar yapılması konunun aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. McDaniel SS, Wong M. Therapeutic Role of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibition in Preventing Epileptogenesis. *Neuroscience Letters*. 2011;497:231–9.
2. Ali R, Connolly ID, Feroze AH, Awad AJ, Choudhri O a., Grant G a. Epilepsy: A Disruptive Force in History. *World Neurosurgery*. 2016;90:685–90.
3. Jacoby a. Stigma, epilepsy, and quality of life. *Epilepsy and Behavior*. 2002;3:10–20.
4. Rahman AA. Awareness and knowledge of epilepsy among students in a Malaysian university. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2005.
5. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, Hesdorffer DC, Hauser WA, Kazis L, Kobau R, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:2–26.
6. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77:1005–12.
7. Schüle S, McIntyre C, Lüders H. General principles of cortical mapping by electrical stimulation.... of *Epilepsy Surgery Informa Healthcare*, London. 2008.
8. WHO. Epilepsy. 2016.
9. Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiği A. *Epilepsi*. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2010.
10. Dhingra D, Jangra A. Antiepileptic activity of ellagic acid, a naturally occurring polyphenolic compound, in mice. *Journal of Functional Foods*. 2014;10:364–9.
11. Girish C, Raj V, Arya J, Balakrishnan S. Involvement of the GABAergic system in the anxiolytic-like effect of the flavonoid ellagic acid in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2013;710:49–58.
12. Dubey A, Park DW, Kwon JE, Jeong YJ, Kim T, Kim I, Kang SC, Chi K-W. Investigation of the biological and anti-cancer properties of ellagic acid-encapsulated nano-sized metalla-cages. *International Journal of Nanomedicine*. 2015;10 Spec Is:227–40.
13. Fanali C, Belluomo MG, Cirilli M, Cristofori V, Zecchini M, Cacciola F, Russo M, Muleo R, Dugo L. Antioxidant activity evaluation and HPLC-photodiode array/MS polyphenols analysis of pomegranate juice from selected italian cultivars: A comparative study. *Electrophoresis*. 2016;37:1947–55.

14. Velázquez-González C, Cariño-Cortés R, Gayosso de Lucio JA, Ortiz MI, De la O Arciniega M, Altamirano-Báez DA, Ángeles LJ-, Bautista-Ávila M. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Geranium bellum* and its isolated compounds. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014;14:506.
15. Dell'Agli M, Galli G V, Corbett Y, Taramelli D, Lucantoni L, Habluetzel A, Maschi O, Caruso D, Giavarini F, Romeo S, et al. Antiplasmodial activity of *Punica granatum* L. fruit rind. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;125:279–85.
16. Choi YH, Yan GH. Ellagic Acid attenuates immunoglobulin E-mediated allergic response in mast cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2009;32:1118–21.
17. Rogerio AP, Fontanari C, Borducchi E, Keller AC, Russo M, Soares EG, Albuquerque DA, Faccioli LH. Anti-inflammatory effects of *Lafoensia pacari* and ellagic acid in a murine model of asthma. *European Journal of Pharmacology*. 2008;580:262–70.
18. Girish C, Pradhan SSC. Drug development for liver diseases: focus on picroliv, ellagic acid and curcumin. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2008;22:623–32.
19. González-Sarrías A, Núñez-Sánchez MÁ, García-Villalba R, Tomás-Barberán F a., Espín JC. Antiproliferative activity of the ellagic acid-derived gut microbiota isourolithin A and comparison with its urolithin A isomer: the role of cell metabolism. *European Journal of Nutrition*. 2015:1–11.
20. Kwak H-M, Jeon S-Y, Sohng B-H, Kim J-G, Lee J-M, Lee K-B, Jeong H-H, Hur J-M, Kang Y-H, Song K-S. beta-Secretase (BACE1) inhibitors from pomegranate (*Punica granatum*) husk. *Archives of Pharmacal Research*. 2005;28:1328–32.
21. Mansouri MT, Farbood Y, Naghizadeh B, Shabani S, Mirshekar MA, Sarkaki A. Beneficial effects of ellagic acid against animal models of scopolamine- and diazepam-induced cognitive impairments. *Pharmaceutical Biology*. 2016;54:1–7.
22. Golechha M, Bhatia J, Arya DS. Hydroalcoholic extract of *Emblica officinalis* Gaertn. affords protection against PTZ-induced seizures, oxidative stress and cognitive impairment in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2010;48:474–8.
23. Łuszczki JJ, Włodarczyk M, Gleńsk M, Marzęda EW a, Durmowicz D, Florek-ŁUSZCZKI M. Effects of various naturally occurring compounds (arbutin, borneol, esculetin, esculin, ellagic acid, gallic acid, hesperidine, piperitol, piperonal, quercetin, thymoquinone and ursolic acid) against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2013;26:135–9.

24. Fisher RS, Prince D a. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. II. Cellular features. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1977;42:625–39.
25. Sullivan H, Osorio I. Aggravation of Penicillin-Induced Epilepsy in Rats with Locus Ceruleus Lesions. *Epilepsia*. 1991.
26. Grone BBP, Baraban SC. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions. *Nature Neuroscience*. 2015;18:339–43.
27. Stefanescu RA, Shivakeshavan RG, Talathi SS. Computational models of epilepsy. *Seizure*. 2012;21:748–59.
28. Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J. [Experimental models in epilepsy]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2010;25:181–8.
29. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47:1558–68.
30. Barragán Pérez E. Epilepsy and related psychiatric conditions. *IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. 2012:1–13.
31. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy and Behavior*. 2010;17:103–8.
32. Labat R. *Traité akkadien de diagnostics et pronostics médicaux*, Brill, Paris-Leiden. Paris/ Leiden: Académie Internationale d’Histoire des Sciences/Brill; 1951.
33. Longrigg J. Epilepsy in ancient Greek medicine—the vital step. *Seizure*. 2000;9:12–21.
34. International League Against Epilepsy (ILAE). The History and Stigma of Epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:12–4.
35. Brock A. *Greek medicine: being extracts illustrative of medical writers from Hippocrates to Galen*. London: Dent & Sons; 1932.
36. Temkin O. Ancient origins. In: *The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology*. London: John Hopkins Univ; 1971.
37. Critchley Macdonald CEA. *John Hughlings Jackson: Father of English Neurology*. Oxford: Oxford University Press; 1998.
38. Prilipko L, Saxena S, Boer H, Organization WH. Atlas : epilepsy care in the world. *Buch*. 2005;129:17.

39. Ngugi A, Bottomley C, Kleinschmidt I, Wagner R. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *The Lancet Neurology*. 2013;12:253–63.
40. Sadr S, Javanbakht J, Javidan A, Ghaffarpour M. Descriptive epidemiology: prevalence, incidence, sociodemographic factors, socioeconomic domains, and quality of life of epilepsy: an update and systematic. *Arch Med Sci*. 2016:In press.
41. Kariuki SM, Kakooza-Mwesige A, Wagner RG, Chengo E, White S, Kamuyu G, Ngugi AK, Sander JW, Neville BGR, Newton CRJ, et al. Prevalence and factors associated with convulsive status epilepticus in Africans with epilepsy. *Neurology*. 2015;84:1838–45.
42. Kinay D. Epilepsy and the Elderly. *The Medical Journal of Okmeydani Training and Research Hospital*. 2014;29:60–9.
43. Yeni N, Gürses C. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2015.
44. Aziz H, Güvener A, Akhtar S, Hasan K. Comparative Epidemiology of Epilepsy in Pakistan and Turkey: Population Based Studies Using Identical Protocols. *Epilepsia*. 1997;38:716–22.
45. Topalkara K, Akyuz A, Sumer H, Bekar D, Topaktas S, Dener S. An epilepsy prevalence study performed using stratified sampling method among urban residents of Sivas. *Epilepsi*. 1999;5:24–9.
46. Karaağaç N, Yeni S, Şenocak M, Bozluolgay M. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia*. 1999;40:637–42.
47. Onal A, Tumerdem Y, Ozturk M, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, Ozel S. Epilepsy prevalence in a rural area in Istanbul. *Seizure*. 2002;11:397–401.
48. Aydin A, Ergor A, Ergor G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure*. 2002;11:392–6.
49. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of Epilepsy in Turkish Children Between the Ages of 0 and 16 Years. *Journal of Child Neurology*. 2004;19:271–4.
50. Çalışır N, Bora I, Irgil E, Boz M. Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia*. 2006;47:1691–9.
51. Velioglu S, Bakirdemir M, Can G, Topbas M. Prevalence of epilepsy in northeast Turkey. *Epileptic Disorders*. 2010;12:22–37.
52. Tekeli H, Yaşar H, Tansel KENDİRLİ M, Güney ŞENOL M. The Prevalence of Epilepsy in Young Turkish Males. *Epilepsi*. 2012;18:1–6.

53. Topbaş M, Özgün Ş, Sönmez MF, Aksoy A, Çan G, Yavuzylmaz A, Çan E. Epilepsy Prevalence in the 0-17 Age Group in Trabzon, Turkey. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2012;22:344–50.
54. Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2 052 922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *The Lancet*. 1998;352:1970–3.
55. Newton C, Garcia H. Epilepsy in poor regions of the world. *The Lancet*. 2012;380:1193–201.
56. Wilden J, Cohen-Gadol A. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician*. 2012;86:334–40.
57. SAYEHMIRI K, TAVAN H, SAYEHMIRI F. Prevalence of epilepsy in Iran: a meta-analysis and systematic review. *Iranian Journal of*. 2014;8:9–17.
58. Ali N, Nabi M. The prevalence, incidence and etiology of epilepsy. *Journal of Clinical and Experimental Neurology*. 2014;2:29–39.
59. Inaloo S, Katibeh P. An epidemiologic study of 389 children with epilepsy in southern Iran. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2011;5:15–20.
60. Me C, Bs S, J R, P B, J P, F B, F S, Cl B. Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter. *Neuroepidemiology*. 1985;4:108–16.
61. Lavados J, Germain L, Morales A. A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984–1988. *Acta Neurologica*. 1992;85:249–56.
62. Placencia M, Shorvon S, Paredes V, Bimos C. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador: incidence and prevalence and regional variation. *Brain*. 1992;115:771–82.
63. Medina M, Durón R, Martínez L, Osorio J. Prevalence, incidence, and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salama Study. *Epilepsia*. 2005;46:124–31.
64. Nicoletti A, Reggio A, Bartoloni A, Failla G, Sofia V. Prevalence of epilepsy in rural Bolivia A door-to-door survey. *Neurology*. 1999;53:2064–2064.
65. Melcon M, Kochen S, Vergara R. Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. *Neuroepidemiology*. 2006;28:8–15.
66. Reggio A, Failla G, Patti F, Nicoletti A. Prevalence of epilepsy. A door-to-door survey in the Sicilian community of Riposto. *The Italian Journal of*. 1996;17:147–51.
67. Rocca W, Savettieri G, Anderson D. Door-to-door prevalence survey of epilepsy in three Sicilian municipalities. *Neuroepidemiology*. 2001;20:237–41.

68. Rakesh P, Ramesh R, Rachel P, Chanda R, Satish N. Quality of life among people with epilepsy: a cross-sectional study from rural southern India. *Natl Med J India*. 2012;25:261–4.
69. MacDonald B, Cockerell O, Sander J, Shorvon S. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000;123:665–76.
70. Rajeh S Al, Awada A, Bademosi O, Ogunniyi A. The prevalence of epilepsy and other seizure disorders in an Arab population: a community-based study. *Seizure*. 2001;10:410–4.
71. Osuntokun B, Adeuja A, Nottidge V. Prevalence of the epilepsies in Nigerian Africans: a community-based study. *Epilepsia*. 1987;28:272–9.
72. Tekle-Haimanot R, Forsgren L, Abebe M. Clinical and electroencephalographic characteristics of epilepsy in rural Ethiopia: a community-based study. *Epilepsy Research*. 1990;7:230–9.
73. Birbeck G, Kalichi E. Epilepsy prevalence in rural Zambia: a door-to-door survey. *Tropical Medicine & International Health*. 2004;9:92–5.
74. Kaiser C, Kipp W, Asaba G, Mugisa C. The prevalence of epilepsy follows the distribution of onchocerciasis in a west Ugandan focus. *Bulletin of the World Health Organization*. 1996;74:361–7.
75. Attia-Romdhane N, Mrabet A, Hamida M. Prevalence of epilepsy in Kelibia, Tunisia. *Epilepsia*. 1993;34:1028–32.
76. Shneker B, Fountain N. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2003;61:1066–73.
77. Lowenstein D. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*. 2009;50:4–9.
78. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1052–7.
79. Kuzniecky R. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia*. 1994;35:44–56.
80. Pickelsimer E, Selassie A, Gu J. A Population-based Outcomes Study of Persons Hospitalized With Traumatic Brain Injury: Operations of the South Carolina Traumatic Brain Injury Follow-up Registry. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2006;21:491–504.
81. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M. The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*. 2012;19:155–62.

82. Dimitri P. Agamanolis MD. Congenital Abnormalities of the CNS and Hydrocephalus. *Neuropathology*. 2012; <http://neuropathologyweb.org/chapter11/chapter11a>.
83. Devisme L, Bouchet C, Gonzalès M, Alanio E, Bazin A. Cobblestone lissencephaly: neuropathological subtypes and correlations with genes of dystroglycanopathies. *Brain*. 2012;awr357:1–14.
84. Christensen J. The epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Seminars in Neurology*. 2015;35:218–22.
85. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer D. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671–5.
86. Beghi E. Beghi, Ettore. "Injuries in patients with epilepsy." *The Lancet Neurology* 4.2 (2005): 71-72. *The Lancet Neurology*. 2005;4:71–2.
87. Garcia HH, Del Brutto OH. Chapter 36 – Infection and inflammation. *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 108, 2012, p. 601–20.
88. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2011;53:600–9.
89. Xu J, Kang N, Jiang L, Nedergaard M. Activity-dependent long-term potentiation of intrinsic excitability in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *The Journal of*. 2005;25:1750–60.
90. Boitano S, Dirksen E, Sanderson M. Intercellular propagation of calcium waves mediated by inositol trisphosphate. *Science*. 1992;258:292–5.
91. Siddiqui A, Joseph S. CA3 axonal sprouting in kainate-induced chronic epilepsy. *Brain Research*. 2005;1066:129–46.
92. Maglóczy Z, Freund T. Impaired and repaired inhibitory circuits in the epileptic human hippocampus. *Trends in Neurosciences*. 2005;28:334–40.
93. Telfeian A, Connors B. Epileptiform Propagation Patterns Mediated by NMDA and Non-NMDA Receptors in Rat Neocortex. *Epilepsia*. 1999;40:1499–506.
94. Ekonomou A, Angelatou F. Upregulation of NMDA receptors in hippocampus and cortex in the pentylenetetrazol-induced "kindling" model of epilepsy. *Neurochemical Research*. 1999;24:1515–22.
95. Steffens M, Huppertz H, Zentner J, Chauzit E. Unchanged glutamine synthetase activity and increased NMDA receptor density in epileptic human neocortex: implications for the pathophysiology of epilepsy. *Neurochemistry*. 2005;47:379–84.

96. Wyneken U, Marengo J, Villanueva S, Soto D. Epilepsy-induced Changes in Signaling Systems of Human and Rat Postsynaptic Densities. 2003;44:243–6.
97. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S. Principles of neural science. 5th ed. New York: McGraw-hill; 2012.
98. Sherwood L. Human physiology: from cells to systems. 9th ed. Boston: Cengage Learning; 2015.
99. Fitzgerald M, Gruener G, Mtui E. Clinical neuroanatomy and neuroscience. 6th ed. Saunders; 2012.
100. Barrett KE, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un Tibbi Fizyolojisi. 23rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2011.
101. Gray E. Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: an electron microscope study. *Journal of Anatomy*. 1959;93:420–33.
102. Hammond C. Cellular and molecular neurophysiology. 4th ed. London: Academic press; 2014.
103. Kandel E, Spencer W. Electrophysiology of hippocampal neurons: I. Sequential invasion and synaptic organization. *Journal of*. 1961;24:225–42.
104. Prince DA FD. “ Centrencephalic ” spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. *Neurology*. 1969;19:309–10.
105. Barres BA. Neuron Perspective The Mystery and Magic of Glia: A Perspective on Their Roles in Health and Disease. *Neuron*. 2008;60:430–40.
106. Caton R. The Electric Currents of the Brain. *American Journal of EEG Technology*. 1970;10:12–4.
107. Gloor P. Hans Berger on Electroencephalography. *American Journal of EEG Technology*. 1969;9:1–8.
108. Flink R, Pedersen B, Guekht A. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. *Acta Neurologica*. 2002;106:1–7.
109. Timofeeva O, Gordon C. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to the acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*. 2001;893:165–77.
110. Keita M, Frankel-Kohn L, Bertrand N, Lecanu L. Acetylcholine release in the hippocampus of the urethane anaesthetised rat positively correlates with both peak theta frequency and relative power in the theta band. *Brain Research*. 2000;887:323–34.

111. Başar E rol, Schürmann M artin. Event-related oscillations are “real brain responses”—wavelet analysis and new strategies. *International Journal of Psychophysiology*. 2001;39:91–127.
112. Ferri R, Cosentino FI, Elia M, Musumeci SA, Marinig R, Bergonzi P. Relationship between Delta, Sigma, Beta, and Gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2001;112:2046–52.
113. Nayak A, Roy RJ, Sharma A. Time-frequency spectral representation of the EEG as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Annals of Biomedical Engineering*. 1994;22:501–13.
114. Abo-Zahhad M, Ahmed S. A new EEG acquisition protocol for biometric identification using eye blinking signals. *International Journal of*. 2015;7:48–54.
115. Staunton H. Mammalian sleep. *Naturwissenschaften*. 2005;92:203–20.
116. Smith P. The bare essentials: epilepsy. *Practical Neurology*. 2008;8:195–202.
117. Siegel J. The neurobiology of sleep. *Seminars in Neurology*. 2009;29:277–96.
118. Calcagnotto M, Baraban S. Animal Models of Epilepsy. In: Winn H, Kliot M, Brem H, editors. *Youmans Neurol. Surg*. 6th ed., Elsevier; 2011, p. 659–65.
119. Akdogan I, Yonguc NNG. Experimental Epilepsy Models and Morphologic Alterations of Experimental Epilepsy Models in Brain and Hippocampus. *Underlying Mechanisms of Epilepsy*. 2011:269–82.
120. Walker A, Johnson H. Convulsive factor in commercial penicillin. *Archives of Surgery*. 1945;50:69–79.
121. Akdogan I, Adiguzel E, Yilmaz I, Ozdemir MB, Sahiner M, Tufan AC. Penicillin-induced epilepsy model in rats: Dose-dependant effect on hippocampal volume and neuron number. *Brain Research Bulletin*. 2008;77:172–7.
122. Avoli M. Feline generalized penicillin epilepsy. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1995;16:79–83.
123. Leresche N, Lambert RC, Errington AC, Crunelli V. From sleep spindles of natural sleep to spike and wave discharges of typical absence seizures: Is the hypothesis still valid? *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2012;463:201–12.
124. Rubio C, Rubio-Osornio M, Retana-Márquez S, Verónica Custodio ML, Paz C. In vivo experimental models of epilepsy. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2010;10:298–309.

125. Bal T, von Krosigk M, McCormick DA. Synaptic and membrane mechanisms underlying synchronized oscillations in the ferret lateral geniculate nucleus in vitro. *The Journal of Physiology*. 1995;641–63.
126. Huguenard JR, Prince DA. Intrathalamic rhythmicity studied in vitro: nominal T-current modulation causes robust antioscillatory effects. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 1994;14:5485–502.
127. Castro-Alamancos M a. Origin of synchronized oscillations induced by neocortical disinhibition in vivo. *J Neurosci*. 2000;20:9195–206.
128. Curtis DR, Duggan AW, Felix D, Johnston GA. GABA, bicuculline and central inhibition. *Nature*. 1970;226:1222–4.
129. Macdonald R, Olsen R. GABAA receptor channels. *Annual Review of Neuroscience*. 1994;17:569–602.
130. Nowak LM, Young AB, Macdonald RL. GABA and bicuculline actions on mouse spinal cord and cortical neurons in cell culture. *Brain Research*. 1982;244:155–64.
131. Kendall D, Fox D, Enna S. Effect of γ -vinyl GABA on bicuculline-induced seizures. *Neuropharmacology*. 1981;20:351–5.
132. Ben-Ari Y, Tremblay E, Riche D, Ghilini G, Naquet R. Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole: metabolic mapping using the. *Neuroscience*. 1981;6:1361–91.
133. Członkowska AI, Krzaścik P, Sienkiewicz-Jarosz H, Siemiatkowski M, Szyndler J, Bidziński A, Płaźnik A. The effects of neurosteroids on picrotoxin-, bicuculline- and NMDA-induced seizures, and a hypnotic effect of ethanol. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 2000;67:345–53.
134. Kopeloff L, Barrera S, Kopeloff N. Recurrent convulsive seizures in animal produced by immunological chemical means. *Am J Psychiatry*. 1942;98:881–9.
135. Kopeloff L, Chusid J. Epilepsy in *Macaca mulatta* after cortical or intracerebral alumina. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*. 1955;74:523–6.
136. Velasco M, Velasco F, ESTRADA-VILLANUEVA F. Alumina cream-induced Focal Motor Epilepsy in Cats Part 1. Lesion Size and Temporal Course. *Epilepsia*. 1973;14:3–14.
137. Lockard J, Congdon W, DuCharme L. Prophylaxis with Diphenylhydantoin and Phenobarbital in Alumina-Gel Monkey Model. *Epilepsia*. 1976;17:37–47.

138. Bonvallet M, Dell P, Hugelin A. Projections olfactives, gustatives, visckrales, vagales, visuelles et auditives au niveau des formations grises du cerveau anterieur du chat. *Journal de Physiologie*. 1952;44:222–4.
139. Craig CR, Colasanti BK. Reduction of frequency of seizures by carbamazepine during cobalt experimental epilepsy in the rat. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 1992;41:813–6.
140. Onozuka M, Imai S. Induction of epileptic seizure activity by a specific protein from cobalt-induced epileptogenic cortex of rats. *Brain Research*. 1990;507:143–5.
141. Treiman D, Walton N, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Research*. 1990;5:49–60.
142. Woodbury D. Experimental models of status epilepticus and mechanisms of drug action. *Advances in Neurology*. 1982;34:149–60.
143. Walton N, Treiman D. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D, L-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Research*. 1988;2:79–86.
144. Chusid J, Kopeloff L. Epileptogenic effects of metal powder implants in motor cortex of monkeys - Google Akademik. *International Journal of Neuropsychiatry*. 1967;3:24–8.
145. Craig CR, Colasanti BK. GABA receptors, lipids, and gangliosides in cobalt epileptic focus. *Advances in Neurology*. 1986;44:379–91.
146. Esclapez M, Trottier S. Changes in GABA-immunoreactive cell density during motor focal epilepsy induced by cobalt in the rat. *Experimental Brain Research*. 1989;76:369–85.
147. Tsuda T, Sugaya A, Ohguchi H, Kishida N, Sugaya E. Protective effects of peony root extract and its components on neuron damage in the hippocampus induced by the cobalt focus epilepsy model. *Experimental Neurology*. 1997;146:518–25.
148. Chang JH, Yang X-F, Zempel JM, Rothman SM. The unilateral cobalt wire model of neocortical epilepsy: a method of producing subacute focal seizures in rodents. *Epilepsy Research*. 2004;61:153–60.
149. Choi DW, Koh JY. Zinc and brain injury. *Annual Review of Neuroscience*. 1998;21:347–75.
150. Pei Y, Zhao D, Huang J, Cao L. Zinc-induced seizures: a new experimental model of epilepsy. *Epilepsia*. 1983;24:169–76.

151. Pei YQ, Koyama I. Features of seizures and behavioral changes induced by intrahippocampal injection of zinc sulfate in the rabbit: a new experimental model of epilepsy. *Epilepsia*. 1986;27:183–8.
152. Constantin RP, Constantin J, Pagadigorria CLS, Ishii-Iwamoto EL, Bracht A, de Castro CV, Yamamoto NS. Prooxidant activity of fisetin: effects on energy metabolism in the rat liver. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2011;25:117–26.
153. Das J, Singh R, Sharma D. Antiepileptic effect of fisetin in iron-induced experimental model of traumatic epilepsy in rats in the light of electrophysiological, biochemical, and behavioral observations. *Nutritional Neuroscience*. 2016:1–10.
154. Loiseau H, Averet N, Arrigoni E, Cohadon F. The Early Phase of Cryogenic Lesions: An Experimental Model of Seizures Updated. *Epilepsia*. 1987;28:251–8.
155. Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*. 1985;14:375–403.
156. Shinozaki H, Konishi S. Actions of several anthelmintics and insecticides on rat cortical neurones. *Brain Research*. 1970;24:368–71.
157. Schwob JE, Fuller T, Price JL, Olney JW. Widespread patterns of neuronal damage following systemic or intracerebral injections of kainic acid: a histological study. *Neuroscience*. 1980;5:991–1014.
158. Ben-Ari Y, Cossart R. Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress. *Trends in Neurosciences*. 2000;23:580–7.
159. Furtinger S, Bettler B, Sperk G. Altered expression of GABAB receptors in the hippocampus after kainic-acid-induced seizures in rats. *Brain Research Molecular Brain Research*. 2003;113:107–15.
160. Roux E, Borrel A. Tetanos cerebral et immunité contre le tetanos. *Ann Inst Pasteur*. 1898;12:225–30.
161. Carrea R, Lanari A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science (New York, NY)*. 1962;137:342–3.
162. Delgado J, Sevillano M. Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat. *Electroencephalography and Clinical*. 1961;13:722–33.
163. Naquet R, Meldrum B. Photogenic Seizures in Baboon, Experimental Models of Epilepsy- A Manual for the Laboratory Worker. New York: Raven Press; 1972.

164. Brailowsky S, Kunimoto M, Silva-Barrat C, Menini C, Naquet R. Electroencephalographic study of the GABA-withdrawal syndrome in rats. *Epilepsia*. 1990;31:369–77.
165. Meldrum B, Croucher M, Badman G, Collins J. Antiepileptic action of excitatory amino acid antagonists in the photosensitive baboon, *Papio papio*. *Neuroscience Letters*. 1983;39:101–4.
166. Watkins J, Evans R. Excitatory amino acid transmitters. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1981;21:165–204.
167. Chen CS, Gates R, Bock GR. Effect of priming and tympanic membrane destruction on development of audiogenic seizure susceptibility in BALB-c mice. *Experimental Neurology*. 1973;39:277–84.
168. Fisher RSR. Animal models of the epilepsies. *Brain Research Reviews*. 1989;14:245–78.
169. Faingold CL. Neuronal networks in the genetically epilepsy-prone rat. *Advances in Neurology*. 1999;79:311–21.
170. Toman JEP, Swinyard EA, Goodman LS. Properties of maximal seizures, and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents. *Journal of Neurophysiology*. 1946;9:231–9.
171. White H. Preclinical development of antiepileptic drugs: past, present, and future directions. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 7:2–8.
172. Holmes GL. Animal model studies application to human patients. *Neurology*. 2007;69:S28–32.
173. Löscher W, Fassbender CP, Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. II. Maximal electroshock seizure models. *Epilepsy Research*. 1991;8:79–94.
174. Luszczki JJ, Czuczwar M, Gawlik P, Sawiniec-Pozniak G, Czuczwar K, Czuczwar SJ. 7-Nitroindazole potentiates the anticonvulsant action of some second-generation antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2006;113:1157–68.
175. Borowicz KK, Luszczki JJ, Sobieszek G, Ratnaraj N, Patsalos PN, Czuczwar SJ. Interactions between zonisamide and conventional antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock test model. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2007;17:265–72.

176. Pavlova T V, Yakovlev AA, Stepanichev MY, Mendzheritskii AM, Gulyaeva N V. Pentylentetrazole kindling induces activation of caspase-3 in the rat brain. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2004;34:45–7.
177. Löscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 2002;50:105–23.
178. Ali A, Ahmad FJ, Pillai KK, Vohora D. Amiloride protects against pentylentetrazole-induced kindling in mice. *British Journal of Pharmacology*. 2005;145:880–4.
179. Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Progress in Neurobiology*. 2004;73:1–60.
180. Goddard G V. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*. 1967;214:1020–1.
181. Cortez M a., Kostopoulos GK, Snead OC. Acute and chronic pharmacological models of generalized absence seizures. *Journal of Neuroscience Methods*. 2016;260:175–84.
182. Shetty Jagannatha L, Jagannatha L. Animal Models for Pre-Clinical Antiepileptic Drug Research. *Science*. 2015;34:82–5.
183. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy & Behavior : E&B*. 2009;15:10–4.
184. Jagannatha L. Animal Models for Pre-Clinical Antiepileptic Drug Research. *Science*. 2015;34:82–5.
185. López-Alarcón C, Denicola A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Analytica Chimica Acta*. 2013;763:1–10.
186. Parinandi NL, Maulik N, Thirunavukkarasu M, McFadden DW. Antioxidants in Longevity and Medicine 2014. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:1–3.
187. Riley P. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *International Journal of Radiation Biology*. 1994;65:27–33.
188. Gandhi S, Abramov A. Mechanism of Oxidative Stress in Neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012:1–12.
189. Feng Y, Wang X, Feng Y, Wang X. Antioxidant Therapies for Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012;2012:1–17.

190. Hensley K, Butterfield D a., Hall N, Cole P, Subramaniam R, Mark R, Mattson MP, Markesbery WR, Harris ME, Aksenov M, et al. Reactive Oxygen Species as Causal Agents in the Neurotoxicity of the Alzheimer's Disease-Associated Amyloid Beta Peptide. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1996;786:120–34.
191. Luque-Contreras D, Carvajal K, Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Campos-Peña V, Luque-Contreras D, Carvajal K, Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Campos-Peña V, et al. Oxidative stress and metabolic syndrome: cause or consequence of Alzheimer's disease? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:497802.
192. Brown GC, Borutaite V. Inhibition of mitochondrial respiratory complex I by nitric oxide, peroxynitrite and S-nitrosothiols. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 2004;1658:44–9.
193. Lott IT. Antioxidants in Down syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822:657–63.
194. Godic A, Poljšak B, Adamic M, Dahmane R. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:860479.
195. Hitchon C a, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2004;6:265.
196. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;97:55–74.
197. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews*. 2002;82:47–95.
198. Gongora MC, Lob HE, Landmesser U, Guzik TJ, Martin WD, Ozumi K, Wall SM, Wilson DS, Murthy N, Gravanis M, et al. Loss of Extracellular Superoxide Dismutase Leads to Acute Lung Damage in the Presence of Ambient Air. *The American Journal of Pathology*. 2008;173:915–26.
199. Sautin YY, Johnson RJ. Uric Acid: The Oxidant-Antioxidant Paradox. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2008;27:608–19.
200. Sedlak TW, Saleh M, Higginson DS, Paul BD, Juluri KR, Snyder SH. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106:5171–6.
201. Bulmer A, Ried K, Blanchfield J, Wagner K. The anti-mutagenic properties of bile pigments. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2008;658:28–41.

202. May J, Qu Zc. Ascorbic acid efflux from human brain microvascular pericytes: role of re-uptake. *BioFactors* (Oxford, England). 2015;41:330–8.
203. Wakai K, Ando M, Ozasa K, Ito Y, Suzuki K, Nishino Y, Kuriyama S, Seki N, Kondo T, Watanabe Y, et al. Updated Information on Risk Factors for Lung Cancer: Findings from the JACC Study. *Journal of Epidemiology*. 2005;15:S134–9.
204. Stahl W, Heinrich U, Aust O, Tronnier H, Sies H. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem Photobiol Sci*. 2006;5:238–42.
205. Siquet C, Paiva-Martins F, Lima JLFC, Reis S, Borges F. Antioxidant profile of dihydroxy- and trihydroxyphenolic acids-A structure–activity relationship study. *Free Radical Research*. 2006;40:433–42.
206. Yuting C, Rongliang Z, Zhongjian J, Yong J. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*. 1990;9:19–21.
207. Hsu S-P, Chiang C-K, Yang S-Y, Chien C-T. N-acetylcysteine for the management of anemia and oxidative stress in hemodialysis patients. *Nephron Clinical Practice*. 2010;116:c207–16.
208. Khanbabaee K, van Ree T. Tannins: classification and definition. *Natural Product Reports*. 2001;18:641–9.
209. Halliwell B. Cell culture, oxidative stress, and antioxidants: Avoiding pitfalls. *Biomedical Journal*. 2014;37:99–105.
210. Farbood Y, Sarkaki A, Dianat M, Khodadadi A, Haddad MK, Mashhadizadeh S. Ellagic acid prevents cognitive and hippocampal long-term potentiation deficits and brain inflammation in rat with traumatic brain injury. *Life Sciences*. 2015;124:120–7.
211. Kim S, Nishimoto SK, Bumgardner JD, Haggard WO, Gaber MW, Yang Y. A chitosan/ β -glycerophosphate thermo-sensitive gel for the delivery of ellagic acid for the treatment of brain cancer. *Biomaterials*. 2010;31:4157–66.
212. Ahmed T, Setzer WN, Nabavi SF, Orhan IE, Braidy N. Insights into Effects of Ellagic Acid on the Nervous System: A Mini Review. *Curr Pharm Des*. 2016;22:1350–60.
213. Marković Z, Milenković D, Đorović J. A DFT and PM6 study of free radical scavenging activity of ellagic acid. *Monatshefte Für Chemie*. 2013;144:803–12.
214. Marín M, María Giner R, Ríos J-L, Carmen Recio M. Intestinal anti-inflammatory activity of ellagic acid in the acute and chronic dextrane sulfate sodium models of mice colitis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;150:925–34.

215. Larrosa M, Tomás-Barberán FA, Espín JC. The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2006;17:611–25.
216. Xu Y, Deng J-Z, Ma J, Chen S-N, Marshall R, Jones SH, Johnson RK, Hecht SM. DNA damaging activity of ellagic acid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2003;11:1593–6.
217. Umesalma S, Sudhandiran G. Ellagic acid prevents rat colon carcinogenesis induced by 1, 2 dimethyl hydrazine through inhibition of AKT-phosphoinositide-3 kinase pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2011;660:249–58.
218. Devipriya N, Sudheer AR, Menon VP. Dose-response effect of ellagic acid on circulatory antioxidants and lipids during alcohol-induced toxicity in experimental rats. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2007;21:621–30.
219. Priyadarsini KI, Khopde SM, Kumar SS, Mohan H. Free Radical Studies of Ellagic Acid, a Natural Phenolic Antioxidant. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2002;50:2200–6.
220. Büyük A, Onder A, Kapan M, Gümüş M, Fırat U, Başaralı MK, Alp H. Ellagic acid ameliorates lung injury after intestinal ischemia-reperfusion. *Pharmacognosy Magazine*. 2011;7:224–8.
221. Ekinci Akdemir FN, Gülçin İ, Karagöz B, Soslu R, Alwasel SH. A comparative study on the antioxidant effects of hesperidin and ellagic acid against skeletal muscle ischemia/reperfusion injury. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2016:1–5.
222. Fatima N, Hafizur RM, Hameed A, Ahmed S, Nisar M, Kabir N. Ellagic acid in *Embllica officinalis* exerts anti-diabetic activity through the action on β -cells of pancreas. *European Journal of Nutrition*. 2015:1–11.
223. Chao P, Hsu C, Yin M. Anti-inflammatory and anti-coagulatory activities of caffeic acid and ellagic acid in cardiac tissue of diabetic mice. *Nutrition & Metabolism*. 2009;6:33.
224. Belevych AE, Terentyev D, Viatchenko-Karpinski S, Terentyeva R, Sridhar A, Nishijima Y, Wilson LD, Cardounel AJ, Laurita KR, Carnes CA, et al. Redox modification of ryanodine receptors underlies calcium alternans in a canine model of sudden cardiac death. *Cardiovascular Research*. 2009;84:387–95.
225. Furuuchi R, Sakai H, Hirokawa N. Antihypertensive effect of boysenberry seed polyphenols on spontaneously hypertensive rats and identification of orally absorbable proanthocyanidins with. *Bioscience*. 2012;76:1694–701.

226. Kannan M, Quine S. Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats. *Metabolism*. 2013;62:52–61.
227. Antipenko AY, Spielman AI, Kirchberger MA. Interactions of 6-gingerol and ellagic acid with the cardiac sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1999;290:227–34.
228. Kannan MM, Quine SD. Ellagic acid ameliorates isoproterenol induced oxidative stress: Evidence from electrocardiological, biochemical and histological study. *European Journal of Pharmacology*. 2011;659:45–52.
229. Zhu M, Phillipson J, Greengrass P, Bowery N. Plant polyphenols: biologically active compounds or non-selective binders to protein? *Phytochemistry*. 1997;44:441–7.
230. Kyriakis E, Stravodimos GA, Kantsadi AL, Chatzileontiadou DSM, Skamnaki VT, Leonidas DD. Natural flavonoids as antidiabetic agents. The binding of gallic and ellagic acids to glycogen phosphorylase b. *FEBS Letters*. 2015;589:1787–94.
231. De Oliveira MR. The Effects of Ellagic Acid upon Brain Cells: A Mechanistic View and Future Directions. *Neurochemical Research*. 2016;41:1219–28.
232. Spector R, Johanson CE. The nexus of vitamin homeostasis and DNA synthesis and modification in mammalian brain. *Molecular Brain*. 2014;7:3.
233. Rojanathammanee L, Puig KL, Combs CK. Pomegranate Polyphenols and Extract Inhibit Nuclear Factor of Activated T-Cell Activity and Microglial Activation In Vitro and in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer Disease. *Journal of Nutrition*. 2013;143:597–605.
234. Feng Y, Yang S, Du X, Zhang X, Sun X, Zhao M, Sun G, Liu R. Ellagic acid promotes $A\beta_{42}$ fibrillization and inhibits $A\beta_{42}$ -induced neurotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;390:1250–4.
235. Kabiraj P, Marin JE, Varela-Ramirez A, Zubia E, Narayan M. Ellagic Acid Mitigates SNO-PDI Induced Aggregation of Parkinsonian Biomarkers. *ACS Chemical Neuroscience*. 2014;5:1209–20.
236. Hassoun EA, Vodhanel J, Abushaban A. The modulatory effects of ellagic acid and vitamin E succinate on TCDD-induced oxidative stress in different brain regions of rats after subchronic exposure. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2004;18:196–203.
237. Uzar E, Alp H, Ugur M. Ellagic acid attenuates oxidative stress on brain and sciatic nerve and improves histopathology of brain in streptozotocin-induced diabetic rats. 2012:567–74.

238. Loren DJ, Seeram NP, Schulman RN, Holtzman DM. Maternal Dietary Supplementation with Pomegranate Juice Is Neuroprotective in an Animal Model of Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Pediatric Research*. 2005;57:858–64.
239. Lin SS, Hung CF, Ho CC, Liu YH, Ho HC, Chung JG. Effects of Ellagic Acid by Oral Administration on N-Acetylation and Metabolism of 2-Aminofluorene in Rat Brain Tissues. *Neurochemical Research*. 2000;25:1503–8.
240. Girish C, Raj V, Arya J, Balakrishnan S. Evidence for the involvement of the monoaminergic system, but not the opioid system in the antidepressant-like activity of ellagic acid in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2012;682:118125.
241. Ferreres F, Grosso C, Gil-Izquierdo A, Valentão P, Andrade PB. Ellagic acid and derivatives from *Cochlospermum angolensis* Welw. Extracts: HPLC-DAD-ESI/MS(n) profiling, quantification and in vitro anti-depressant, anti-cholinesterase and anti-oxidant activities. *Phytochemical Analysis: PCA*. 2013;24:534–40.
242. Beyazcicek E, Ankarali S, Beyazcicek O, Ankarali H, Demir S, Ozmerdivenli R. Effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*. 2016;21:131–7.
243. Wallace KL, Aach R, Kissane J, Akahane K, Sekiguchi M, Une T, Osada Y, Anastasio GD, Menscer D, Little JM, et al. Antibiotic-induced convulsions. *Critical Care Clinics*. 1997;13:741–62.
244. Fujimoto M, Munakata M, Akaike N. Dual mechanisms of GABAA response inhibition by beta-lactam antibiotics in the pyramidal neurones of the rat cerebral cortex. *British Journal of Pharmacology*. 1995;116:3014–20.
245. A D, GB D, C A, G N. Epileptic activity of some p-lactam derivatives: Structure activity relationship. *Neuropharmacology*. 1989;28:359–65.
246. Gerald MC, Massey J, Spadaro DC. Comparative convulsant activity of various penicillins after intracerebral injection in mice. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1973;25:104–8.
247. Nicholls PJ. Neurotoxicity of penicillin. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1980;6:161–5.
248. Fossieck B, Parker RH. Neurotoxicity during intravenous infusion of penicillin. A review. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1974;14:504–12.
249. Karmarkar SW, Bottum KM, Tischkau SA. Considerations for the use of anesthetics in neurotoxicity studies. *Comparative Medicine*. 2010;60:256–62.

250. Kannan MM, Quine SD, Sangeetha T. Protective efficacy of ellagic acid on glycoproteins, hematological parameters, biochemical changes, and electrolytes in myocardial infarcted rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2012;26:270–5.
251. Łuszczki J, Włodarczyk M, Glensk M. Effects of various naturally occurring compounds (arbutin, borneol, esculetin, esculin, ellagic acid, gallic acid, hesperidine, piperitol, piperonal, quercetin). *Curr Issues Pharm*. 2013;26:135–9.
252. Cakil D, Yildirim M, Ayyıldız M, Agar E. The effect of co-administration of the NMDA blocker with agonist and antagonist of CB1-receptor on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Research*. 2011;93:128–37.
253. Beyazcicek E, Ankaralı S, Beyazcicek O. the Effect of Thymoquinone on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats. n.d.;55.
254. Ankaralı S, Beyazççek E, Ankaralı H, Demir Ş. The Effect of Rapamycin on Penicillin- Induced Epileptiform Activity in Rats: An Electrophysiological Study/Rapamisinin Sıçanlarda Penisilinle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi: Bir Elektrofizyolojik Çalışma. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. 2016;21:197–206.
255. Ayyıldız M, Coskun S, Yildirim M, Agar E. The effects of ascorbic acid on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsia*. 2007;48:1388–95.
256. Łuszczki J, Włodarczyk M. Effects of various naturally occurring compounds (arbutin, borneol, esculetin, esculin, ellagic acid, gallic acid, hesperidine, piperitol, piperonal, quercetin). *Curr Issues Pharm* 2013.
257. Raza M, Alghasham AA, Alorainy MS, El-Hadiyah TM. Potentiation of Valproate-induced Anticonvulsant Response by *Nigella sativa* Seed Constituents: The Role of GABA Receptors. *International Journal of Health Sciences*. 2008;2:15–25.
258. LEE WL, HABLITZ JJ. Initiation of Epileptiform Activity By Excitatory Amino-Acid Receptors in the Disinhibited Rat Neocortex. *Journal of Neurophysiology*. 1991;65:87–95.
259. Parsons CG, Stöffler A, Danysz W. Memantine: a 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*. 2007;53:699–723.
260. Dichter M a, Ayala GF. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science (New York, NY)*. 1987;237:157–64.
261. Erfanparast A, Tamaddonfard E. Effects of intracortical microinjection of vitamin B12 on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2015;75.

262. Arık A, Bağırıcı F, Sefil F, Marangoz C. Effect of levetiracetam on penicillin induced epileptic activity in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2014;74:266–75.
263. Chen RC, Huang YH, How SW. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Experimental Neurology*. 1986;92:533–40.
264. Hussein AM, Ghalwash M, Magdy K, Abulseoud OA. Beta Lactams Antibiotic Ceftriaxone Modulates Seizures, Oxidative Stress and Connexin 43 Expression in Hippocampus of Pentylenetetrazole Kindled Rats. *Journal of Epilepsy Research*. 2016;6:8–15.
265. Marangoz C, Ayyildiz M, Agar E. Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuroreport*. 1994;5:2454–6.
266. Selma M V., Romo-Vaquero M, García-Villalba R, González-Sarriás A, Tomás-Barberán FA, Espín JC, Bašić M, Butorac A, Jurcevic IL, Bacun-Druzina V, et al. The human gut microbial ecology associated with overweight and obesity determines ellagic acid metabolism. *Food Funct*. 2016;7:1769–74.
267. Lei F, Zhang XN, Wang W, Xing DM, Xie WD, Su H, Du LJ. Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *International Journal of Obesity*. 2007;31:1023–9.
268. Wu D, Ma X, Tian W. Pomegranate husk extract, punicalagin and ellagic acid inhibit fatty acid synthase and adipogenesis of 3T3-L1 adipocyte. *Journal of Functional Foods*. 2013;5:633–41.
269. Sudha K, Rao A V., Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clinica Chimica Acta*. 2001;303:19–24.
270. Choi BH. Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei Medical Journal*. 1993;34:1.
271. Armstead WM, Mirro R, Leffler CW, Busija DW. Cerebral Superoxide Anion Generation during Seizures in Newborn Pigs. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1989;9:175–9.
272. Folbergrová J. Oxidative stress in immature brain following experimentally-induced seizures. *Physiological Research*. 2013;62 Suppl 1:S39–48.
273. Cárdenas-Rodríguez N, González-Trujano ME, Aguirre-Hernández E, Ruíz-García M, Sampieri A, Coballase-Urrutia E, Carmona-Aparicio L, Cárdenas-Rodríguez N, González-Trujano ME, Aguirre-Hernández E, et al. Anticonvulsant and antioxidant effects of *Tilia americana* var. *mexicana* and flavonoids constituents in the pentylenetetrazole-induced seizures. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:329172.

274. Cárdenas-Rodríguez N, Coballase-Urrutia E, Pérez-Cruz C, Montesinos-Correa H, Rivera-Espinosa L, Sampieri A, Carmona-Aparicio L, Cárdenas-Rodríguez N, Coballase-Urrutia E, Pérez-Cruz C, et al. Relevance of the glutathione system in temporal lobe epilepsy: evidence in human and experimental models. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:1–12.
275. DU P, Tang H-Y, Li X, Lin H-J, Peng W-F, Ma Y, Fan W, Wang X. Anticonvulsive and antioxidant effects of curcumin on pilocarpine-induced seizures in rats. *Chinese Medical Journal*. 2012;125:1975–9.
276. Tawfik MK. Coenzyme Q10 enhances the anticonvulsant effect of phenytoin in pilocarpine-induced seizures in rats and ameliorates phenytoin-induced cognitive impairment and oxidative stress. *Epilepsy & Behavior*. 2011;22:671–7.
277. Carmona-Aparicio L, Zavala-Tecuapetla C, González-Trujano M, Sampieri AI, Montesinos-Correa H, Granados-Rojas L, Floriano-Sánchez E, Coballase-Urrutia E, Cárdenas-Rodríguez N. Status epilepticus: Using antioxidant agents as alternative therapies (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12:1957–62.
278. Ahmad M. Protective effects of curcumin against lithium–pilocarpine induced status epilepticus, cognitive dysfunction and oxidative stress in young rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2013;20:155–62.
279. Puttachary S, Sharma S, Stark S, Thippeswamy T, Puttachary S, Sharma S, Stark S, Thippeswamy T. Seizure-Induced Oxidative Stress in Temporal Lobe Epilepsy. *BioMed Research International*. 2015;2015:1–20.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Bitlis'in Mutki ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğretimimi Adana'da tamamladıktan sonra, 2005 yılında başladığı Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 2009 yılında Yüksek Şeref derecesiyle mezun oldu. Aynı yıl, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Bilimleri Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nın açtığı yüksek lisans sınavını kazanıp, bu bölümde yüksek lisans eğitimime başladı. Yüksek lisans eğitimi sırasında, Ordu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 2011 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı kapsamında araştırma görevlisi olarak atandı. Aynı yıl Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisansa başladı. Yüksek lisans eğitiminin sonunda, "Sıçanlarda Timokinonun Penisilin İle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi" konulu yüksek lisans tezini tamamladı. Doktorasını "Sıçanlarda Akut ve Kronik Uygulanan Elajik Asidin Penisilin ile Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi" konulu tez ile tamamladı. Evli ve iki çocuk babasıdır.