



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MOĞOLİSTAN GERBİLLERİNDE ÇÖREK OTU (NİGELLA
SATİVA) EKSTRAKTININ VE KRONİK EGZERSİZ
UYGULANMASININ PENİSİLİN MODELİ DENEYSEL EPİLEPSİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ayhan ÇETİNKAYA

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şerif DEMİR

İKİNCİ DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Şule Aydın TÜRKOĞLU

Düzce, 2016

TEZ ONAYI

Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Mogolistan Gerbillerinde Çörek Otu (Nigella Sativa) Ekstraktının Ve Kronik Egzersiz Uygulanmasının Penisilin Modeli Deneysel Epilepsi Üzerine Etkileri” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 14/12/2016

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Üniversitesi
Başkanı

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Düzce Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Seyit ANKARALI
Düzce Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Erol AYZAZ
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun ^{2016/12/3} // sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

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

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DÜ BAYBP- 2016.04.01452.numaralı proje ile desteklenmiştir

14.12.2016

Ayhan ÇETİNKAYA

TEŞEKKÜR

İlk günden beri yol göstericiliği ve sonsuz desteğiyle her zaman yanımda olan izini takip ettiğim tez danıőmanım değerli Hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, tez çalışmam sırasında bana bütün olanakları sağlamaya çalıőan, yönlendiren, değerli bilgilerini aktaran, öğreten değerli hocalarım Prof. Dr. Erol AYZ'a, Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ'ye, Prof. Dr. Seyit ANKARALI'ya, Prof.Dr. Fahri BAYIROğLU'na Yrd. Doç. Dr. Yıldırım KAYACAN'a, Yrd. Doç. Dr.Şule AYDIN TÜRKOğLU'na, Yrd. Doç. Dr. Hayriye ORALLAR'a, Yrd. Doç. Dr. Nuh YAVUZALP'e Araştırma görevlisi Őeyda KARABÖRK'e, Arő. Gör. Ersin BEYAZÇİÇEK 'e, Uzman Mücahit ÇAKMAK'a maddi ve manevi olarak hayat boyu desteklerini esirgemeyen doktoramı başarılı bir Şekilde bitirmemi sağlayan anne ve babama, sevgili eőime ve kızlarıma sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Ayhan ÇETİNKAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
RESİM LİSTESİ.....	XVII
SİMGELER /KISALTMALAR.....	XVIII
ÖZET XX	
ABSTRACT.....	XXII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epilepsi.....	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Epilepsinin Etiyolojisi.....	5
2.1.3. Tanısı.....	7
2.1.4. EEG ve Çözümlemesi	7
2.1.5. Patofizyolojisi	9
2.1.6. Deneysel Epilepsi Modelleri	9
2.2. ÇÖREK OTU	14
2.2.1. Çörek otunun Tarihçesi	14
2.2.2. Çörek otunun Kimyasal İçeriği	15
2.2.3. Çörek otu ile İlgili Yapılan Çalışmalar	16
2.3. Epilepsi ve Egzersiz	18
2.3.1. Epilepsi ve Rekreatif Faaliyetler	20
2.4. Serbest Radikaller	21
2.4.1. Antioksidanlar	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1. Deney Grupları.....	29
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	29
3.3. İlaçların Hazırlanması ve Gavaj Uygulanması	29
3.3.1. Çörek otu Özütünün Hazırlanması.....	29
3.3.2. Hayvanlara Gavaj Verilme İşlemleri	30
3.4. Koşu Egzersizinin Uygulanması	31
3.4.1. Koşu Bandı ve Düzeneginin Kurulması.....	31
3.4.2. Gerbillerin Egzersize Hazırlanması:	31

3.5.	Kayıtların Alınması ve Epilepsi Modellerinin Oluşturulması	33
3.5.1.	Cerrahi Prosedür, Epilepsi Modeli ve Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması.	33
3.5.2.	Elektrofizyolojik Kayıtlar	34
3.5.3.	Antioksidan aktivitenin belirlenmesi	35
3.5.4.	Elisa Testi.....	35
3.5.5.	ECoG Analizleri ve İstatistiksel Analizler.....	39
4.	BULGULAR.....	40
4.1.	Penisilinle Uyarılmayan Hayvanlarda Çörek otu Uygulamalarının Etkisi	40
4.2.	Çörek otu ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi.....	40
4.2.1.	Çörek otu ve Egzersizin İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Latensi Üzerine Etkisi	40
4.2.2.	Çörek otu ve Egzersizin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkisi	42
4.2.3.	Çörek otu ve Egzersizin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği Üzerine Etkisi	66
4.3.	Çörek otu ve Egzersizin Antioksidan Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	90
4.3.1.	Çörek otu ve egzersizin katalaz (CAT) seviyesi üzerine etkisi	90
4.3.2.	Çörek otu ve egzersizin glutatyonperoksidaz (GPx) seviyesi üzerine etkisi	91
4.3.3.	Çörek otu ve egzersizin süperoksit dismutaz (SOD) seviyesi üzerine etkisi.....	92
5.	TARTIŞMA	94
6.	KAYNAKLAR	101
	ÖZGEÇMİŞ	120

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Epilepsinin Nöbet Sınıflandırma Algoritması ³⁵	5
Şekil 2.2 EEG Beyin dalgaları	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 2.3 Beyinden kaydedilen EEG’de ortaya çıkan temel 5 dalga bandı gösterimi ⁵¹	9
Şekil 4.1 Çörek otu ve Egzersizin Nöbet Başlama Süreleri Üzerine Etkilerinin Ortalamaları	41
Şekil 4.2 Çörek otu ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Üzerine Frekansın Etkilerinin Ortalamaları	45
Şekil 4.3 Kontrol, Sadece Egzersiz, Sadece Çörek otu ve Çörek otu-Egzersiz Gruplarının 0-5. Dakikaları Arası Epileptiform Aktivite Dalga Diken Sıklığına (sayı/dakika) Ait Ortalama Değerleri	46
Şekil 4.4 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	47
Şekil 4.5 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	48
Şekil 4.6 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	49
Şekil 4.7 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	50
Şekil 4.8 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	51
Şekil 4.9 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	52
Şekil 4.10 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	53
Şekil 4.11 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	54

Şekil 4.12 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 46-50. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	55
Şekil 4.13 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	55
Şekil 4.14 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 56-60. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	56
Şekil 4.15 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	57
Şekil 4.16 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	58
Şekil 4.17 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	59
Şekil 4.18 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	59
Şekil 4.19 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 81-85. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	60
Şekil 4.20 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	61
Şekil 4.21 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	62
Şekil 4.22 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	63
Şekil 4.23 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	64

Şekil 4.24 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	65
Şekil 4.49 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	65
Şekil 4.26 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri	66
Şekil 4.52 Çörek otu ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Genlik Üzerine Etkilerinin Ortalamaları.....	70
Şekil 4.28 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 0-5. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri ...	71
Şekil 4.57 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 6-10. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri ..	72
Şekil 4.30 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 11-15. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	73
Şekil 4.31 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 16-20. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	74
Şekil 4.32 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 21-25. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	75
Şekil 4.33 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 26-30. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	76
Şekil 4.34 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 31-35. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	76
Şekil 4.35 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 36-40. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	77
Şekil 4.36 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 41-45. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	78

Şekil 4.37 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 46-50. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	79
Şekil 4.38 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 51-55. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	79
Şekil 4.39 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 56-60. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	80
Şekil 4.40 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 61-65. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	81
Şekil 4.41 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 66-70. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	82
Şekil 4.42 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 71-75. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	82
Şekil 4.43 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 76-80. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	83
Şekil 4.44 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 81-85. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	84
Şekil 4.45 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 86-90. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	85
Şekil 4.46 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 91-95. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	85
Şekil 4.47 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 96-100. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	86
Şekil 4.48 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 101-105. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	87

Şekil 4.49 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 106-110. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri	88
Şekil 4.50 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 111-115. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri... ..	89
Şekil 4.51 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 116-120. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri.	90
Şekil 4.52 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının katalaz (CAT) değişkenine ait ortalama değerleri	91
Şekil 4.53 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının katalaz (CAT) değişkenine ait ortalama değerleri	92
Şekil 4.54 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının süperoksitdismutaz(SOD) değişkenine ait ortalama değerleri.....	93

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Etiyolojik faktörlere göre epilepsi insidans oranları.	5
Tablo 2.2 EEG’lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandı	8
Tablo 2.3 Deneysel epilepsi modelleri	11
Tablo 2.4 Başlıca enzimatik endojen antioksidanlar	23
Tablo 2.5 Enzimatik Olmayan (Nonenzimatik) Antioksidanlar	24
Tablo 2.6 Vitamin Eksojen Antioksidanlar	24
Tablo 2.7 İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar.	25
Tablo 3.1 Çörek otu tohumunun etanol özütünün gösterimi.	31
Tablo 4.1 Kontrol, Sadece Egzersiz, Sadece Çörek otu ve Çörek otu-Egzersiz Gruplarının İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.	41
Tablo 4.2 Kontrol, Sadece Egzersiz, Sadece Çörek otu ve Çörek otu-Egzersiz Gruplarının Epileptiform Aktivite Frekansı Üzerine Etkileri Tablosu.	42
Tablo 4.3 Kontrol, Egzersiz, Çörek otu ve Çörek otu-Egzersiz Gruplarının 0-5. Dakikaları Arası Epileptiform Aktivite Dalga Diken Sıklığı Üzerine Etkileri Tablosu ve p değeri.	46
Tablo 4.4 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.	47
Tablo 4.5 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.	48
Tablo 4.6 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.	48
Tablo 4.7 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.	49
Tablo 4.8 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.	50

Tablo 4.9 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	51
Tablo 4.10 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	52
Tablo 4.11 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	53
Tablo 4.12 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 46-50. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	54
Tablo 4.13 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	55
Tablo 4.14 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 56-60. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	56
Tablo 4.15 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	57
Tablo 4.16 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	58
Tablo 4.17 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	58
Tablo 4.18 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	59
Tablo 4.19 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 81-85. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	60
Tablo 4.20 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri	61

Tablo 4.21 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	61
Tablo 4.22 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri.....	62
Tablo 4.23 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri	63
Tablo 4.24 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri	64
Tablo 4.25 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri	65
Tablo 4.26 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri	66
Tablo 4.27 Kontrol, Sadece Egzersiz, Sadece Çörek otu ve Çörek otu-Egzersiz Gruplarının Epileptiform Aktivite Genlik Üzerine Etkileri Tablosu ve p değeri.....	67
Tablo 4.28 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 0-5. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	71
Tablo 4.29 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 6-10. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri.	72
Tablo 4.30 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 11-15. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	72
Tablo 4.31 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 16-20. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	73
Tablo 4.32 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 21-25. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	74
Tablo 4.33 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 26-30. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]	75
Tablo 4.34 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 31-35. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]	76

Tablo 4.35 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 36-40. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	77
Tablo 4.36 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 41-45. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	77
Tablo 4.37 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 46-50. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	78
Tablo 4.38 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 51-55. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	79
Tablo 4.39 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 56-60. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	80
Tablo 4.40 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 61-65. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	81
Tablo 4.41 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 66-70. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	81
Tablo 4.42 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 71-75. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	82
Tablo 4.43 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 76-80. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	83
Tablo 4.44 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 81-85. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	84
Tablo 4.45 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 86-90. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	84
Tablo 4.46 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 91-95. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	85
Tablo 4.47 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 96-100. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	86
Tablo 4.48 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 101-105. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	87
Tablo 4.49 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 106-110. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	87
Tablo 4.50 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 111-115. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri	88
Tablo 4.51 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 116-120. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri.	89

Tablo 4.52 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının CAT üzerine etkileri tablosu ve p değeri	90
Tablo 4.53 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının GPx üzerine etkileri tablosu ve p değeri	91
Tablo 4.54 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının SOD değişkenine ait ortalama değerleri	92



RESİM LİSTESİ

Resim 2.1 Çörek otu tohumunun görünümü.....	15
Resim 3.1 Gerbil.....	29
Resim 3.2 Çörek otu ekstraktının gavaj için hazırlanışı	30
Resim 3.3 Hayvanlara gavaj verilışı	31
Resim 3.4 Hayvanlara egzersiz uygulaması	32
Resim 3.5 Hayvanlara egzersiz uygulaması	33
Resim 3.6 Hayvanlardan ECoG kaydı alımı.....	34
Resim 3.7 Kitlerin ve örneklerin oda sıcaklığına getirilmesi	37
Resim 3.8 Elisa testinin aşamaları	37
Resim 3.9 Elisa testinde kullanılan cihazlar	38
Resim 3.10 Substrat ve stop solüsyonun eklenmesi sonraki görüntüler.....	39
Resim 3.11 Standartların dilüsyonu.....	39
Resim 4.1 Gerbillerde sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 6 Pro, AD Instruments) görüntüsü.	40

SİMGELER /KISALTMALAR

μV	: Mikro volt
ACh	: Asetilkolin
CCK	: Kolesistokinin
cm^2	: Santimetrekare
cm^3	: Santimetreküp
DTQ	: Ditimokinon
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECoG	: Elektrokortigogram
EEG	: Elektroensefalogram
g/kg	: Gram/kilogram
GABA:	: Gama-aminobutirik asit
Hz	: Hertz
i.c.	: Beyin içine, İntrakortikal
i.m.	: Kas içi, intramuskuler
i.p	: İntra peritoneal, Periton içi
ILAE	: Epilepsiye Karşı Uluslararası Ligi
IU	: Uluslar arası birim
mg/kg	: Miligram/kilogram
mm	: Milimetre
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
N. sativa	: <i>Nigella sativa</i>
NMDA	: N-methyl-D-aspartat
NS	: <i>Nigella sativa</i>
PTZ	: Pentilentetrazol
SE	: Status epileptikus
THQ, nigellon	: Timohidrokinon
TQ	: Timokinon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi	: HPLC

μl	: Mikrolitre
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
THY	: Timol
PGD2	: Prostaglandin D2
NaF	: Sodyum Florür
SR	: Serbest Radikal
GSH-Px,GPx	: Glutasyon Peroksidaz
CAT	: Katalaz
SOD	: Süperoksit dismutaz
ROS	:Reaktif Oksijen Türleri

ÖZET

MOGOLİSTAN GERBİLLERİNDE ÇÖREK OTU (*NİGELLA SATİVA*) EKSTRAKTININ VE KRONİK EGZERSİZ UYGULANMASININ PENİSİLİN MODELİ DENEYSEL EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Ayhan ÇETİNKAYA

Doktora Tezi, Fizioloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Prof. Dr. Şerif DEMİR

Aralık 2016, 143 Sayfa

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize, insan yaşamını mental ve fiziksel olarak olumsuz etkileyen en yaygın sinir sistemi hastalıklarından birisidir. Eksitator ve inhibitör mekanizmalar arası dengenin bozulması sonucu oluşan senkronize deşarjlarla karakterizedir. Bu çalışmanın amacı, moğolistan gerbillerinde çörek otu (*Nigella sativa*) ekstraktı ve koşubandı egzersizi uygulamalarının penisilin G ile oluşturulan epilepsi modeli üzerindeki etkilerinin elektrofizyolojik olarak araştırılması ve oksidatif stres üzerine olan etkilerinin incelenmesidir.

Bu çalışmada 40 adet yetişkin erkek Moğolistan gerbili kullanıldı. Hayvanlar kontrol (saline) grubu, kontrol (penisilin) grubu, egzersiz grubu, çörek otu grubu ve çörek otu-egzersiz grubu olmak üzere toplam 5 gruba ayrılmıştır. Egzersiz gruplarına iki ay süre ile haftada beş gün ilk toplamda 30 dak. koşu bandı egzersizi uygulanmıştır. Çörek otu gruplarına ise iki ay süre ile haftada 5 gün gavaj yolu ile 50 mg/kg dozda 0,2 ml hacimde çörek otu ekstraktı verilmiştir. İki aylık egzersiz ve gavaj uygulamalarından sonra epileptiform aktivite, intrakortikal penisilin (500 IU/ 2,5 µl) uygulanmasıyla oluşturulmuş, power lab sistemi ile her hayvandan 120 dak.'lık elektrokortikografi (ECoG) kayıtları alınarak analizi yapılmıştır.

Kontrol (saline) grubunda herhangi epileptik aktiviteye rastlanmamıştır. Çalışmada elde edilen bulgulara göre çörek otu ve egzersiz ayrı ayrı uygulandığında, epileptiform aktivitenin başlama zamanını geciktirdiği ancak çörek otu-egzersiz kombinasyonunun daha fazla etkili olduğu görülmüştür. Moğolistan gerbillerinde çörek otu ve egzersiz

uygulamasý hem nöbeti geciktirmiş hem de diken dalga sayısını azaltmıştır. Epileptiform aktivite genlikleri değerlendirildiğinde bazı periyotlar hariç kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak, çörek otu ve egzersizin birlikte uygulanmasının ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanını geciktirdiği, epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığını ve genliğini azalttığı gösterilmiştir. Bu durum epilepsili hastaların çörek otu tüketimi ile birlikte egzersiz yapmaların yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Mogolistan gerbili, Çörek otu (*Nigella sativa*), Egzersiz Epileptiform Aktivite, Elektrokortikografi, Oksidatif Stres



ABSTRACT

THE EFFECT OF BLACK CUMİN (*NIGELLA SATİVA*) EXTRACTS AND CHRONİC EXERCİES ON PENİCİLLİN İNDUCED EXPERİMENTAL EPİLEPSY İN MONGOLIAN GERBİLS

Ayhan ÇETİNKAYA

Doctoral Thesis, Department of Physiology

Advisor Assos. Prof. Dr. Şerif DEMİR

December 2016, 143 Pages

Epilepsy is a most common neurological disease which characterized repeated seizures and has adverse mental and physical effect on human. It is characterized synchronize discharge which occurs when the balance between excitator and inhibitor mechanisms are breakdown. The aim of this study is to examine the effects on oxidative stress and electrophysiological investigation of *Nigella sativa* extract and chronic exercise in gerbils which penicillin induced experimental epilepsy.

In this study 40 adult male Mongolian gerbils were used. Gerbils were divided 5 groups as sham, control (saline), control (penicillin), exercise, *Nigella sativa* and *Nigella sativa* +exercise groups. Animals in exercise groups were performed treadmill exercise for 30 minutes daily and five times in a week for 2 months. Animals in *Nigella sativa* groups were applied with 50 mg/kg dose of 0,2 ml of *Nigella sativa* extract via intra gastric, five times a week for 2 months. After of exercise stage, epileptiform activity was induced by injecting 500 IU/ 2,5 µl penicillin intracortically and 120 minutes of ECoG recordings was taken via power lab system.

There was no any epileptic activity in control (saline) group. Separately application of *Nigella sativa* and exercise showed that onset of the epileptiform activity was delayed although it was seen effect of Exercise-*Nigella sativa* combination is better than each individual. Application of Exercise-*Nigella sativa* postponed seizure and reduced spike

wave frequencies in Mongolian Gerbils. Difference between control group and others were statistically significant except some periods according to epileptiform activity amplitudes.

Consequently, it was shown that application of Exercise-*Nigella sativa* combination postpone beginning of the epileptiform activity and decrease spike wave frequencies and epileptiform activity amplitudes. It is considered to be healthy for epilepsy patients using *Nigella sativa* with exercise.

Key words: Epilepsy, Mongolian gerbils, Black cumin (*Nigella sativa*), Epileptiform activity, Electrocorticography, Oxidative Stress



1. GİRİŞ

Dünyada %1 prevalansa sahip olduğu varsayılan, yaşamın bebeklikten yaşlılık dönemine kadar farklı yaş gruplarında görülebilen epilepsi hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak 1,5-2 milyon insanın aktif bir şekilde maruz kaldığı tahmin edilen bir hastalıktır. Epilepsi hastalığının patofizyolojik mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir¹.

Günümüzde epilepsinin sebeplerini anlamaya ve tedaviye yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Bu amaçla birçok deneysel epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Bu sayede epilepsiyle ilgili temel mekanizmaları açıklamak ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek mümkün olmuştur. Bu modellerden en çok kullanılanlardan birisi penisilin modeli epilepsi'dir. Bu modelde penisilin, gama-amino butirik asit (GABA)'in etkisini bloklayarak epilepsi oluşturduğu düşünülmektedir.² Deneysel Epilepsi modeli kullanılarak özellikle Ca kanal blokörleri ve diğer bazı maddelerin etkileri araştırılmıştır.³

Antiepileptik ilaçların kullanımıyla epilepsi hastalarının %70 civarında kontrolü sağlanabilmektedir. Bu kontrolü sağlayan ilaçları geliştirebilmek için bitkisel ürünler önemli bir fonksiyon üstlenmektedir. Bitkisel ürünlerin antikonvülsan etkilerini ortaya koyabilmek için her geçen gün artarak devam eden farmakolojik elektrofizyolojik ve fitokimyasal çalışmalar yapılmaktadır.

Son yıllarda çörek otu yağı özellikle sağlık alanında ve gıda teknolojisinde sıklıkla kullanılan maddeler arasındadır. Çörek otunun fonksiyonel özellikleri antioksidan etkiye sahip olması⁴⁵, içerisinde yer alan ve en büyük kısmını oluşturan timokinon (TQ) kullanımının kronik astımına olumlu etkileri⁶, bağışıklık sistemini güçlendirebileceği⁷, kanser üzerine olumlu etkileri⁸, anti-tümör, anti inflamatuvar modülasyonu ile tedavi ve korunma amaçlı kullanımı⁹, analjezik etki¹⁰, kardiotoksite üzerine koruyucu etkisi¹¹, iştah açıcı, süt artırıcı, adet düzenleyici, sarılık giderici, gaz giderici, idrar söktürücü (diüretik) gibi amaçlar için de kullanıldığı çalışmalara rastlanılmaktadır¹². Çörek otu yukarıda bulunan özelliklerinin yanı sıra nörotoksititeye yönelik tedavi edici rolü de bulunmaktadır. Siyatik sinir nöronal hasarı üzerine koruyucu etkileri¹³ global iskemi/reperfüzyon sonucu hipokampusun nöronlarda Nigella sativa (NS)'nin nöroprotektif etkilerinin olabileceği¹⁴, serebral iskemi deneysel çalışmalarında lokomotor aktivite ve kavrama gücünde olumlu etkilerinin olabileceği¹⁵, hipokampal

nöral hasarın iyileştirilmesinde potansiyel bir yeteneğe sahip olduğu¹⁶, tekrarlanan nöbet modelinde öğrenme ve hafıza bozuklukları üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir¹⁷.

Çörek otu özütünün ve içerisinde en fazla bulunan uçucu yağ timokinonun antiepileptik etkilerini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Timokinonun epilepsi üzerine koruyucu etkisi¹⁸, pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan epilepsi modelinde vitamin C ve TQ 'nun anti-konvülsan ve nöroprotektif etkileri bakıldığında antikonvülsan etkileri olduğu gösterilmiştir¹⁹.

Egzersiz günlük hayatımızda önemi gün geçtikçe artmakta, aynı zamanda insan sağlığı üzerine olan olumlu etkileri kabul edilmektedir²⁰. Egzersiz, İskelet-kas fonksiyonlarının gelişimine yardımcı olmakla beraber, vücut metabolik fonksiyonlar ve kardiovasküler sistem üzerine olumlu etkiler sağlamaktadır. Aynı zamanda bağışıklık sistemini güçlendirme, diabetes mellitus, kanser, osteoporoz, kronik solunum yolu hastalıkları, obezite, psikolojik ve anksiyete gibi hastalıklarından korunmada ve hastalık belirtilerinin kontrol edilmesinde rol oynamaktadır^{21,22}.

Egzersiz ile epilepsi arasındaki ilişki incelendiğinde, epilepsili hastaların fiziksel aktiviteye katılmadıkları ve sedanter bir yaşam sürdürdükleri görülmektedir²³. Bu nedenle egzersizden uzak duran epilepsili kişilerde, genel sağlık ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen durumlar gözlenmektedir²⁴. Aksine epilepsili hastalarda düzenli yapılan spor aktivitesi veya fizik tedavi programları sonrasında egzersizin yararlı olduğu, egzersize ara vermeden devam eden hastaların kendilerini daha iyi hissettikleri, epilepsi nöbet kontrollerini eskiye göre daha iyi sağladığı dahası nöbet sayısında önemli derecede azalma gözlenen bir çok deneysel ve klinik çalışmalar bulunmaktadır.^{23,25-28}

Stres epilepsi nöbetlerini görülmesini artıran nedenler arasında ön sıralarda yer almaktadır²⁹. Nöbet geçiren hastaların çoğunda stres, klinik belirtilerin sebebi olarak belirtilmiş, epileptik vakaların %30-64'ü nöbetin öncesi kendilerini stresli hissettiklerini ifade etmişlerdir³⁰. Stresin azaltılması için egzersiz önemli faktörlerdendir. Hastaların stresle baş etmeleri için düzenli egzersiz faydalı olmaktadır.

Biz bu çalışmamızda çörek otu ile egzersizin epilepsi üzerine ortak etkisini bakmayı amaçladık. Deney hayvanı olarak epilepsiye yatkın olan moğolistan gerbilleri tercih ettik³¹. Hayvanlara egzersiz yaptırmak amacıyla koşu bandını kullandık³².

Bu çalışmada yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak penisilin modeli deneysel epilepsi üzerine çörek otu ve egzersizin olası etkileri araştırılmıştır. Çalışmada iki ay boyunca çörek otu verilen, egzersiz yaptırılan hayvanların ECoG kayıtları ve serbest radikal düzeylerini değerlendirilmiştir. Çalışma sonundaki bulgulara göre gerbillerde çörek otu ve egzersiz uygulaması hem nöbeti geciktirmiş hem de diken dalga sayısını azaltmıştır. Epileptiform aktivitenin genlik üzerine etkilerinde ise, nöbetin başlangıcında ve bitişinde kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında genliği azalttığı görülmektedir.

Bu durum göz önüne alındığında çalışmamızın orijinal yönü deneysel epilepsinin penisilin modelin gerbillerde çörek otu ve egzersizin aynı anda uygulanması oluşturmaktadır. Çalışma sonucunda egzersizin ve çörek otunun antiepileptik olabileceği gösterilmiştir. Egzersiz çörek otunun antiepileptik etkisini artırmıştır. Çalışmanın egzersiz ile beraber çörek otunun içerdiği maddelerin ayrı ayrı verilerek antiepileptik etkileri ile ilgili ileri çalışmaları yapılmalıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

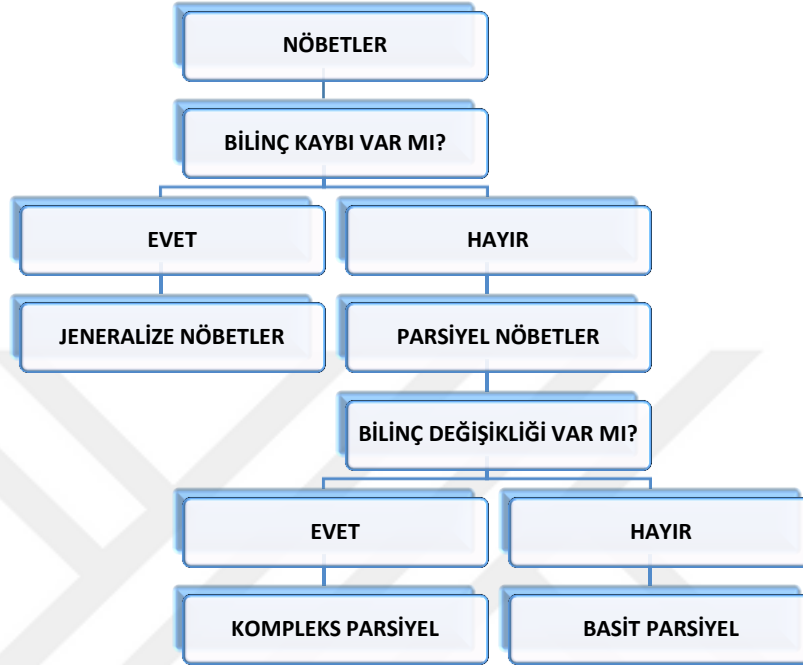
2.1.1. Tanımı

Yunanca'da Epilepsi, Epi (üstünde, üstünden) ve lepsis (tutmak, tutup sarsmak) kelimelerinden oluşmaktadır. Epilepsi yakalamak, birden tutulmak anlamlarına gelmektedir. Epileptik nöbet, Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından "beyindeki normal dışı, aşırı veya senkronize nöronal aktivite ile meydana gelen, geçici semptomlar" olarak tanımlanmaktadır.³³ Epileptik nöbetin Huggings Jackson'ın 150 yıl önceki tanımlamasına göre de, gri cevherin ani, aşırı deşarjı olarak ifade edilmiştir.³⁴ Epilepsi, merkezi sinir sisteminin oldukça sık gözlenen ve insanlarda görülme oranı %1-3 olan nörolojik bir hastalıktır³⁵. Dünya'da yaşayan her on kişiden birisi yaşamının belirli bir döneminde en azından bir defa da olsa epileptik nöbet geçirmektedir. Yeryüzünde 50 milyon kişinin bu hastalığa maruz kaldığı bilinmektedir. Bu oran yaklaşık olarak erkeklerdeki akciğer kanseri ve kadınlardaki meme kanserine denk gelmektedir³⁶. Epilepsi hastalarının neredeyse 1/3'ü antiepileptik ilaç kullanmalarına rağmen nöbetlerin kontrolünde yetersiz kalmakta ve bu ilaçlara dirençli hale gelmektedirler. Anti epileptik ilaçların (AEİ) birçoğu genellikle istenmeyen etkilere yol açmakla beraber bağımlılık oluşmasına sebep olmaktadır³⁷. Epilepsi hastalarında nöbetin tekrar görülme oranı yılda %65 civarındadır. Fakat, elektroensefalografi (EEG)' si normal aile öyküsü olmayan idiyo patik epilepsili hastalarında bu insidans % 24' e kadar düşmektedir³⁸. Epilepsi hastalarının neredeyse %30' u uygun antiepileptik tedavi almasına rağmen epileptik nöbet görülmeye devam etmektedir³⁹. Yapısal bir lezyona bağlı olan nöbetlerin kontrolü, lezyon saptanmayanlarla kıyaslandığında daha zordur. Bu hastalığa maruz kalan hastaların yaklaşık % 60-70 kısmında tek ilaç kullanılması hastalığın uzun süre tedavisinde iyileşmeye vesile olurken, bazı hastalarda ise uygulanan bütün tedavilere cevap vermemekte ve nöbetler devam etmektedir^{39,40}.

Epilepsi primer bilinen hasar veya risk faktörü yokken oluşabileceği gibi nörolojik, sistemik, metabolik, toksik veya travmatik nedenlerle de meydana gelebilmektedir.⁴¹

Epilepsi klinik semptom ve EEG kayıplarına göre basitçe sınıflandırılması şu şekildedir.

- 1- Jeneralize Nöbetler (tonik klonik, miyoklonik, absans vb.),
- 2- Parsiyel Nöbetler (basit parsiyel, kompleks parsiyel vb.)
- 3- Sınıflandırılmayan Nöbetler (uykuda oluşan bazı tonik klonik nöbetler vb.)⁴¹.



Şekil 2.1 Epilepsinin Nöbet Sınıflandırma Algoritması³⁵

2.1.2. Epilepsinin Etiyolojisi

Epilepsi için predispozan faktör olarak beyni etkileyen tüm faktörler (kafa travması, neoplazmalar, dejeneratif hastalıklar, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, iskemi ve hemoraji gibi) söyleyebiliriz⁴². Rochester'ın epilepsi üzerine yaptığı çalışmalarda izlenen yaygın etiyojik faktörleri Tablo 2.1'de verilmiştir⁴³.

Tablo 2.1. Etiyojik faktörlere göre epilepsi insidans oranları. (Rochester, Minnesota, 1935-1984 (Hauser 1997'den)

Etiyojik Faktör	İnsidans Oranı %
İdiyopatik	65,5
Vasküler	10,9
Konjenital	8,0
Travma	5,5
Neoplastik	4,1
Dejeneratif	3,5
Enfeksiyon	2,5
Toplam	100

Etiyolojik olarak epilepsiler üç başlık altında da toplanabilir. Bunlar;

- 1- İdiyopatik (Genetik) Jeneralize Epilepsi
- 2- Semptomatik (Beyin Anomalisi İle Bilinen) Epilepsi
- 3- Kriptojenik (Sebepl Olan Faktör Tanımlanamayan) Epilepsi⁴⁴

1-İdiyopatik Epilepsiler (Primer jeneralize epilepsiler): İdiyopatik epilepsi, genetik yatkınlığa bağlı olan, altında yatan herhangi bir nörolojik hastalığın sebep olmadığı epilepsiler olarak tanımlanır. Bu grupta epilepsi çocukluk veya genç-erişkinlik döneminde başlarlar. Hastaların muayenesinde nörolojik ve mental bulguları normaldir. Gelişimleri normal ve hastalarda karakteristik EEG görünümüleri vardır.

2-Kriptojenik Epilepsiler: Etiyolojik sebebi ortaya konulmamış, semptomatik olarak kabul edilen epilepsi grubudur. Bu gruptaki hastaların, primer jeneralize epilepsilerin (idiyopatik epilepsi) özelliklerine uymadıkları görülmüştür.

3-Semptomatik Epilepsiler: Belli bir beynin serebral kısmına bağlı bozukluğa veya onunla ilişkilendirilen epilepsi grubudur. Semptomatik epilepsi grubunun etiyojisinde pek çok neden sıralanabilir :

- a) **Dejeneratif ve demiyelinize hastalıklar:** Özellikle çocukluk yaşındaki epilepsilerde önemlidir.
- b) **Konjenital bozukluklar:** Girus anomalileri (makrogiri, mikrogiri, polimikrogiri), korpus kallosum agenezisi, heterotopi (kortikal disgenezis) başta olmak üzere değişik konjenital malformasyonlar bunlar arasındadır.
- c) **Kafa travmaları:** Doğum travmasından başlayarak, her yaşta geçirilen kafa travmaları, epilepsi etyolojisi yönünden önemlidir. Özellikle ağır kafa travmaları ve bunlara bağlı fraktürler, hematomlar, kommosyo ve kontüzyo serebri gibi durumlar.
- d) **Enfeksiyonlar:** İntrauterin enfeksiyonlar, her yaşta geçirilen menenjit ve ensefalitler, kronik ve ağır otitis media, mastoidit vs.
- e) **Kitle lezyonları :** Beynin primer ve metastatik tümörleri, abse ve kistler buldukları yere, türüne ve büyüklüğüne bağlı olarak epilepsiye neden olabilirler.
- f) **Metabolik bozukluklar:** Hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalsemi, hiponatremi veya diğer elektrolit bozuklukları, kronik böbrek yetmezliği, hepatik ensefalopati.
- g) **Sistemik Hastalıklar:** Malign hipertansiyon, kollagen doku hastalıkları
- h) **SSS'de inhibisyon yapan maddelerin ani kesilmesi:** alkol, morfin, hipnotik ilaçlar vs.

- i) **Toksik durumlar:** Karbonmonoksit (CO), kurşun (Pb), alkol, talyum ve çeşitli ilaç entoksikasyonları
- j) **Vasküler Lezyonlar:** A-V malformasyonlar, anevrizmalar. Geçyaştaki epilepsilerde serebrovasküler hastalıklar (enfarktüsveya kanamalar)
- k) Yüksek doz fenotiazinler, nöroleptikler, trisiklikantidepresanlar ve Seçici Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI) ⁴⁵.

2.1.3. Tanısı

Epilepsinin en önemli ve görülebilir semptomu nöbetlerdir. Nöbetleri belirleyebilecek en önemli metod ise elektroensefalogram (EEG) ve elektrokortikografi (ECoG) dir.

2.1.4. EEG ve Çözümlemesi

Caton tavşanlar üzerinde 1875 tarihinde beynin spontan ve sürekli olarak bir aktivite gösterdiğini keşfetmiştir Hans Berger ise insan beyninden elektriksel aktiviteyi yazdıran ve bu kaydı elektroensafalogram (EEG) olarak adlandıran ilk kişidir. EEG, saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedilen serebral biyoelektriksel aktivitedir. ECoG ise beyin korteksi yüzeyinden elektrotlarla direkt olarak kaydedilen beyin dalgalarına denir. EEG, epilepsi tanısının konulmasında, nöbet sınıflamasında ve hastaların takibinde kullanılan en önemli laboratuvar yöntemidir. EEG kaydedilen kortikal piramidal hücrelerin postsinaptik potansiyelleridir. Bu potansiyeller, hücre içi ve dışı arasındaki elektriksel potansiyel farkından oluşurlar ve kortekste toplanarak beyni saran yapılardan saçlı deriye yayılırlar. Sinaptik aktivitenin eksitator ya da inhibitör olmasına göre postsinaptik membran depolarize ya da hiperpolarize olur ⁴⁶.

EEG’de kaydedilen beyin dalgaları; alfa, beta, teta, delta olmak üzere 4 sınıfa ayrılır. Beyin dalgaları eksitator ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin (EPSP ve IPSP) cebirsel toplamı sonucu arta kalan sinaptik aktivitenin senkronizasyonu yoluyla oluşur ve yüzeydeki kaydedici elektrot yardımıyla yazdırılır. Korteks yüzeyine yakın nöronal yapıların EPSP’leri EEG dalgalarının pozitif kısımlarını oluştururlar. Ayrıca, yüzeyel IPSP’ler EEG dalgalarının pozitif kısımlarının, derindekiler ise negatif kısımlarının oluşumuna katkıda bulunur. ^{47,48}. Beyindeki normal ve anormal aktivitenin muhtemel yerinin belirlenmesinde kullanılan bir metottur.

Elde edilen EEG kayıtları spectral analiz yöntemleriyle analiz edilerek epilepsi hakkında daha detaylı bilgi elde edilebilmektedir. ^{48,49}.

2.1.4.1. Beyin Dalgaları

Beyin korteksi ve kafanın dış yüzeyinden elde edilen elektriksel kayıtlar, beyin sürekli bir elektriksel etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Büyük ölçüde elektriksel etkinliğin şiddeti ve içerdiği kalıplar, beyin uyarılma düzeyinde ortaya çıkan değişimler sayesinde (*uyku ve uyanıklık durumları, epilepsi gibi beyin hastalıkları ve bazı psikozlar*) belirlenmektedir. Elektriksel Potansiyellerdeki Salınımlar *Beyin Dalgaları* olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2.2). Kaydın tümüne ise **EEG (elektroensefalogram)** adı verilir. Beyin dalgalarının kafatası yüzeyindeki şiddetleri 0 ile 200 mikrovolt arasında, frekansları ise birkaç saniyede 1 ve saniyede 50 Hz veya üstü arasında değişir. Dalgaların karakteri serebral korteksin etkinlik düzeyine bağlıdır. Dalga karakterleri aynı zamanda uyanıklık, uyku ve koma durumları arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Çoğu zaman beyin dalgaları düzensiz olmakla beraber EEG'de genel bir kalıbın tanımlanması imkansızdır. Diğer zamanlarda değişik kalıplarda beyin dalgaları çıkmaktadır⁴⁸. EEG dalgalarının frekans ve yüksekliği çeşitli şartlarla değişmekle beraber, oldukça detaylı bir yapıdadır. Frekanslarına göre EEG dalgaları 5 gruba ayrılmaktadır (Tablo 2.2)⁴⁸.

Tablo 2.2 EEG'lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandı.⁴⁸

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

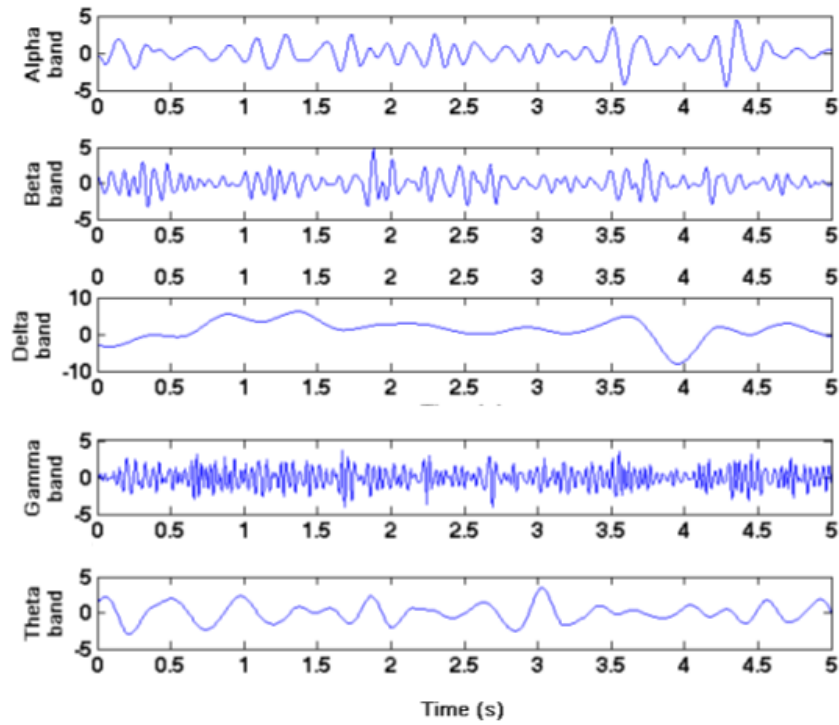
Bu dalgalardan bazıları, epilepsi hastalıklarına özgü kalıplardır. Diğer dalgalar ise normal kişilerde de ortaya çıkmakta ve *alfa, beta, teta ve delta dalgaları* olarak sınıflandırılmaktadırlar (Tablo 2.2)

Alfa dalgaları; saniyede 8 ile 13 arasında ritmik dalgalara sahiptir. Sessiz, sakin, durumdaki genç uyanık erişkinlerin yaklaşık tamamının EEG'sinde bulunan dalga çeşididir. Alfa dalgaları oksipital bölgede en güçlü olarak ölçülürken, frontal ve paryetal bölgelerde de gözlenmektedir. Gerilimleri yaklaşık 50 mikrovolttur. Bu dalgalar derin uyku sırasında ortadan kalkar. Uyanık durumdaki kişinin dikkati özel tipte bir zihinsel etkinliğe yöneltildiğinde, alfa dalgaları yerini yüksek frekanslı, şiddeti düşük *beta* dalgalarına bırakmaktadır.

Beta dalgaları; saniyede en az 14, en fazla 80 sıklıkta görülen dalgalarıdır. Gergin hallerde veya merkezi sinir sisteminin fazla aktivasyonu sırasında kafatasının paryetal ve frontal loblarından kaydedilirler.

Teta dalgaları; saniyede 4 ile 7 arasında sıklığa sahip dalgalarıdır. Özellikle çocukların temporal ve paryetal loblarda gözlenmekle aynı zamanda, bazı erişkinlerde ise düş kırıklığı gibi duygusal stresler sırasında ortaya çıkabilirler. Çoğunlukla başta beyin dejeneratif durumları ve birçok beyin hastalıklarında teta dalgaları görülmektedir.

Delta dalgaları; saniyede 3-5'tan az olan bütün dalgaları içermektedirler. Ciddi organik beyin hastalıklarında, çok derin uyku durumu ve çocuklukta ortaya çıkmaktadır. Deney hayvanlarının korteksinde subkortikal keski yapılarak korteks talamustan ayrılarakda oluşturulurlar. Yukarıda bahsedilen sebep doğrultusunda Delta dalgaları beyin daha aşağı bölgelerindeki etkinliklerden bağımsız olarak kortekste oluşabilmektedir⁵⁰.



Şekil 2.2 Beyinden kaydedilen EEG'de ortaya çıkan temel 5 dalga bandı gösterimi⁵¹

2.1.5. Patofizyolojisi

2.1.6. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsinin altında yatan hüresel mekanizmaların açıklanması, yeni antiepileptik ilaçların test edilmesi, uygun tedavi metodlarının geliştirilmesi ve epilepsinin yol açtığı davranış ve sosyal olarak açtığı sorunların giderilmesi amacıyla yeni yaklaşımların ortaya çıkarılmasında çok çeşitli epilepsi modelleri geliştirilmiştir. Bu modellerin

insandaki durumu davranışsal olarak ve EEG açısından iyi taklit etmesi, tekrarlanabilir olması, niceliksel özelliklerinin olması, bir laboratuardan diğerine değişkenlik göstermemesi, farmakolojik profilinin insana benzer özellikler göstermesidir⁵².

Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (ILAE) 2010 yılındaki raporunda epilepsi sınıflandırmasının genetik, metabolik ve sebebi bilinmeyen olarak değiştirilmesini önermiştir⁵³. Shorvon ve arkadaşlarına göre epilepsinin etiyolojik kategorizasyonu ile nöbet tipleri karşılaştırıldığında görülmektedir ki, bazı semptomatik epilepsiler generalize olurken, bazı idyopatik epilepsiler fokal özellik göstermektedir.

Çok sayıda nöbet modeli bulunmaktadır en çok kullanılan nöbet modelleri;⁵⁴

- a) Basit parsiyel nöbetler
- b) Kompleks parsiyel nöbetler
- c) Jeneralize tonik klonik nöbetler
- d) Jeneralize absans nöbetler
- e) Status epileptikus modelleri.

Bambal ve ark ise Deneysel epilepsi modelleri epilepsinin lokalizasyonuna göre;

- a) Basit parsiyel epilepsi modelleri,
- b) Kompleks parsiyel epilepsi modelleri ve
- c) Jeneralize nöbet epilepsi modelleri olmak üzere 3 sınıfta toplamıştır³³.

Deneysel epilepsi modelleri, konvülsan ilaçların (penisilin, Ba, Co, Fe, Ni, Cd, fluorothyl), GABAerjik antagonistlerin (bikukullin, pikrotoksin, pentilentetrazol), nörotoksinlerin (kainik asid, pilokarpin, tetanos toksini) uygulanması ve lezyon uygulamaları ile ortaya çıkarılabilir. Buna ilaveten bazı uyaranlar ile de nöbet oluşturulur⁵⁵.

Kimyasal olarak indüklenen nöbet modelleri lokal ve sistemik olarak uygulanan kimyasallara göre sınıflandırıldığında lokal uygulanan kimyasalların ya basit parsiyel akut nöbetleri ya da basit parsiyel kronik nöbetleri oluşturduğu, sistemik uygulanan kimyasalların ise kompleks parsiyel veya jeneralize tonik klonik nöbetlere neden olduğunu genel olarak söylenebilmektedir^{33,56}.

Tablo 2.3 Deneysel epilepsi modelleri³³

Kimyasallar		Nöbet Modeli
Lokal konvülsanlar	Penisilin	Basit parsiyel akut
	Tetanus Toksini	Kompleks parsiyel kronik
	Striknin	Basit parsiyel akut
	Alümin	Basit parsiyel kronik
	Kobalt	Basit parsiyel kronik
	Tungstik Asit	Basit parsiyel kronik
	Demir	Basit parsiyel kronik
Sistemik Konvülsanlar	Kainik Asit	Kompleks parsiyel
	Bikukullin	Jeneralize Klonik/tonik
	Bemegrid	Jeneralize Klonik/tonik
	Isoniazid	Jeneralize Klonik/tonik
	Methionine Sulfoksimin	Jeneralize Klonik/tonik
	Pentilenetetrazol (PTZ)	Jeneralize Klonik/tonik
	Pikrotoksin	Jeneralize Klonik/tonik
	Flurotil	Jeneralize Klonik/tonik

1. Basit Parsiyel Nöbetlerin Hayvan Modelleri:

- İnhibitör amino asit blokerlerinin (penisilin, bikukullin, pikrotoksin, sitriknin) bölgesel veya odaksal olarak uygulanması
- Kortikal olarak implante edilen metaller (alüminyum jel, kobalt, çinko, demir)
- Akut odaksal elektrik uyarımı
- Eksitatör (glutamat agonistleri; kainat, domoik asit, quisqualat, N-metil-D-Aspartat-NMDA, asetilkolin agonistleri, lityum±pilocarpin) ajanların bölgesel veya odaksal olarak uygulanması
- GABA yoksunluğu
- Kriyojenik hasar oluşturma,

2. Kompleks parsiyel nöbet modelleri:

- Tetanus toksini
- Area tempesta enjeksiyonları
- Sistemik quisqualik asit
- Kindling
- Parsiyel nöbetleri gösteren diğer genetik modeller
(Otx-/-fare, transgenik “jerky” fare, Ihara mutant sıçan ve diğer mutant fareler)

- f) Sistemik veya intrahipokampal kainik asit enjeksiyonu
- g) Sistemik domoik asit
- h) Sistemik pilokarpin veya soman uygulaması

3. Jeneralize Nöbet (tonik, tonik- klonik, absans) Modelleri:

- a) Maksimal Elektroşok Nöbetleri (MES)
- b) Genetik Modeller
- c) Kimyasal Konvülsanlar İle Oluşturulan Modeller

4. Kimyasal Konvülsanlar İle Oluşturulan Nöbetler:

- a) Glutamat Agonistleri (domoik asit, NMDA, quisqualik asit, kainik asit)
- b) Glutamik Asit Dekarboksilaz İnhibitörleri
- c) (tiosemikarbazid, 3-merkaptopropionik asit, alliglisin) ve diğer ajanlar (flurotil, oubain, risinin 4-deoksipiridoksin, teofilin, sitrikinin) kullanılmaktadır.
- d) GABA antagonistleri (Pentilentetrazol-PTZ, bikukullin, piktotoksin)

5. Jeneralize Nöbetlerin Alt Sınıfında Yer Alan Absans Nöbet Modelleri:

- a) Kimyasal Olarak İndüklenen Hayvan Modelleri
- b) (kedilerde penisilinin sistemik enjeksiyonu, gammahidroksi bütirat (GHB), {4, 5, 6, 7-tetrahidroisoksazolo[4, 5, -c]piridine-3-ol} (THIP), sistemik düşük doz PTZ, bikukullin, CO2 yoksunluk nöbetleri, vb.)
- c) Tek Gen Mutasyonları İle Oluşturulan Fare Modelleri (letharjik, stargezer, tottering, leaner, mocha, ducky)
- d) Poligenetik Sıçan Modelleri
 - i. Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS)
 - ii. Wistar Albino Glaxo from Rijswijk (WAG/Rij)

6. Genetik Modeller:

- a) Sıçan Modelleri(GEPRs, NODA, Flathead (fh/fh)
- b) Fare Modelleri (weaver, diğer mutant ırklar vb.)
- c) Diğer Hayvan Modelleri (Drosophila mutantları, mongolian gerbil, epileptik köpekler) ³³.

2.1.6.1. Penisilin Modeli Deneysel Epilepsi

Penisilinin epileptiform aktivitesi GABA 'nın etkisini bloklaması ile meydana gelmektedir. Penisilin-in vitro hipokampus dilimlerinde, asetilkolinin uyarıcı etkisini ve

presinaptik uçlardan asetilkolin salgısını artırır iken, inhibitör postsinaptik potansiyelleri önleyerek etkisini göstermektedir. Penisilinin korteks dilimlerinden eksitatör nörotransmitterlerin başında gelen glutamat salgısını ve hücre içine Ca^{+2} girişini artırdığı gözlenmiştir. Penisilin modeli epilepsi oluşturulmuş kedilerde nöbetler başlamadan önce ekstrasellüler kalsiyum seviyesinin arttığı bulunmuştur ⁵⁷. Bu çalışmanın tam tersi olarak başka bir çalışmada ise, kedi penisilin modelinde GABA ile iletilen inhibisyonda önemli değişikliklerin olmadığı belirlenmiştir ⁵⁸.

İnsanda petitmal epilepsinin korteks altı yapılardan, özellikle talamus ile beyin sapının retiküler formasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür ⁵⁸. Kedigillerde oluşturulan model için aynı şeyleri söylemek güçtür. Çünkü, bu modelde diken dalgalar medyal talamus veya retiküler formasyondan önce korteksten kaydedilmiştir ⁵⁹. Kortekse yaygın olarak verilen penisilin, talamusa ulaşamadığı halde EEG de diken dalga modelinin belirmesini sağlar ⁶⁰. O halde, bu modeldeki deşarjlar korteksten kaynaklanmakta, fakat talamus ile korteks arasındaki nöronal devreler tarafından kuvvetlendirilip sürdürülmektedir ^{60,61}. Bu modelin antikonvulsanlara olan farmakolojik cevabı, klinik petit mal epilepsininkine oldukça benzemektedir. Etosüksimid ve sodyum valproat hem deneysel hem de klinik epilepside etkili iken; difenilhidantoin çok daha az etkilidir. Ayrıca, karositler yoluyla verilen amobarbital ve pentilentetrazolün kedide diken dalga modeline olan etkisi, insandaki etkisine benzemektedir ^{60,62}.

2.1.6.1.1. Fokal Penisilin Modeli

Fokal penisilin modeli, basit parsiyel epilepsinin akut modellerinden biridir. Penisilin, basit parsiyel nöbetlerle ilgili çalışmalarda topikal olarak en çok kullanılan konvulsan maddelerdendir. İlk kez araştırmacılar Walker ve Johnson tarafından Penisilinin konvulsive özelliği ⁶³ gözlenmiştir. Penisilin sistemik olarak verildiğinde, sistemik fokal epilepsi ile jeneralize (petit mal) epilepsi modelleri oluşmaktadır.

Kedi, tavşan ve sıçan kafataslarının açılması ile 1,7-3,4 mM miktarında penisilinde ıslatılan küçük bir kurutma kağıt parçası korteks yüzeyine konursa akut fokal epilepsidekine benzer bir ECoG kaydedilir. Penisilinin enjekte edilmesinden 2-5 dk sonra gelmeye başlayan deşarjlar insandaki interiktal dikenlere benzemektedir ⁶⁴. Paroksizmal depolarize şift (PDS), EEG'de akut penisilin odağından kaydedilen interiktal deşarjların tek hücre cevabındaki karşılığı olarak tanımlanmaktadır. Penisilin

odağından alınan hücre içi kayıtların PDS odağından membran geçirgenliğinin aşırı ölçüde artışıyla ilgili olduklarını gösterir. ^{65,66,61}

2.1.6.1.2. Sistemik Penisilin Modeli

Yüksek doz sistemik penisilinin sistemik olarak uygulanması ile oluşturulan çok odaklı model en yaygın modellerden birisidir. Özellikle kedide oluşturulan sistemik penisilin EEG modeli, klinik modele oldukça benzemesinin yanı sıra ⁶⁷ klinik epilepsi gibi uzun süre tekrarlama özelliği ile ayrıcalık göstermektedir ⁶¹.

2.2. Çörek Otu

2.2.1. Çörek otunun Tarihçesi

Çörek otu, Ranunculacea (Düğünçiçeğigiller) familyasının *Nigella sativa* (NS) türüdür. Bitkinin kapsül içerisinde bulunan tohumu besin olarak kullanılmaktadır. Dünyada 35 Anadolu topraklarında ise 17 farklı cinsi yetişen, bunun yanısıra zehirli bitkilerin bulunduğu çok zengin ve önemli bir familyadır ^{68,69}. Ülkemizde yetişen türlerinin birçoğunun kimyasal ve farmakolojik açıdan özelliklerinin incelenmediği bilinmektedir. Çörek otunun alt türlerinden *Nigella damascena*, *Nigella arvensis* ve *Nigella sativa*'nın tohumları baharat ve halk hekimliğinde yaygın bir amaçla kullanıldığı bilinmektedir. Türkiye'de tarımı ile beraber ticarete konu olan tek tür yalnızca *Nigella sativa* L.'dir. ⁷⁰ Türkiye'de Akdeniz bölgesinde yer alan ve komşu İç Anadolu illerinden Afyon, Burdur, Isparta ve Konya illerinde üretimi yapılmakta olup çörek otu tohumu ve tohumundan elde edilen preparatlar eski zamanlarda olduğu gibi şuanda bile hala Ortadoğu ve bazı Asya ülkelerinde halk hekimliğinde, baş ağrısı, gaz giderme, soğuk algınlığı, astım, sarılık, idrar söktürücü, çeşitli romatizma ve iltihap hastalıkları gibi birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ⁷¹. NS için ülkemizde kullanılan diğer isimler: Çöreotu, ekilen çörek otu, kara çörek otu ve siyah kimyondur ⁷. Yaygın olarak Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Batı Asya ülkelerinden yetişen, aynı zamanda yeşil yaprakları ve beyaz ve morumsu çiçeklerle sivrilen küçük bir bitki türüdür. Koyu siyah renkte olgun minik meyve tohumları bulunmaktadır. Arapça 'da "Habba Al-Sauda" ya da "Habba olarak bilinen çörek otu El-Bereket manasına gelmekte iken İngilizcede siyah tohum olarak bilinmektedir. Tohum ve N. sativa yağı sıklıkla Asya bölgesindeki ülkelerde (Unani, Ayurveda, Çince ve Arapça) ve Orta Doğu'da eski ilaç olarak kullanıldı. İlginç bir tarihsel geçmişe sahip çörek otu ⁷², ülkemizde kültür bitkisi olarak yetişmekte, çok eskilerden belli çörek, bazı peynir çeşitleri ve ekmek çeşitlerinde yaygın

olarak kullanılmaktadır. Tarihte eski Mısır ve Yunan hekimlerince çörek otu burun tıkanıklığı, diş, baş ağrıları ve bağırsak kurtlarının devası için ve bunlara ilaveten süt artırıcı ve mentürasyonu düzenleyici olarak kullanıldığı kayıtlarda yer almaktadır⁷². Şişmanlık, enfeksiyon hastalıklar, dizanteri, baş ağrısı, bronşit, astım, mide barsak yolları problemleri ve hipertansiyon dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde geleneksel tedavide ilaç olarak Uzak Doğu Ülkeleri ve Orta Doğu Ülkelerinde halk içinde uzun yıllardır kullanılmaktadır⁷². Dermatoloji için önemli olan deri hastalıkları ve Egzamada da dünyada yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir⁷². Mısır kralları olan Firavunların saray tabipleri, yanlarında bulundurdukları kap içerisindeki çörek otu ile ölçülü ölçsüz miktarlarda büyük katılımlı yemek davetlerinden sonra hazıma yardımcı olması, diş ağrısı, baş ağrısı ve diş iltihaplanmalarında tedavi amaçlı yararlanılmıştır.⁷³ Türkler için çok kıymetli olan değerli tıbbilgini ve filozofu İbn-i Sina'nın Bin otuz bir yılındaki eserlerinde çörek otunun çok yönlü etkilerini ve tedavi ediciliğini açıklamış olup çörek otunun halk arasında, yılan ısırıkları ve kuduz bunun yanı sıra tümör tedavisinde, süt artırıcı ve antienflamatuvar olarak XVIII. yüzyıla kadar birçok amaçla kullanılmıştır. Çörek otu tohumu özütü ve yağının antihistaminik, anti-hipertansif, analjezik, antienflamatuvar, hipoglisemik, antibakteriyel, antifungal, antitümör yanı sıra hepatotoksisite ve nefrotoksisite gibi birçok tıbbi özelliklerinin olduğu belirtilmektedir. Buna ek olarak, NS yağının antioksidan enzim faaliyetlerini artırarak oksidatif stresin azaltılmasına yönelik antioksidan özellikleri de bulunmaktadır⁷⁴.



Resim 2.1 Çörek otu tohumunun görünümü

2.2.2. Çörek otunun Kimyasal İçeriği

Kimyasal içerik açısından çörek otu tohumu, hasat mevsimine, çeşidine ve yetiştirilen iklime göre değişmektedir. Kahire'ye yakın bölgelerde yetiştirilen bölgelerde bitkinin

tohumlarından üretilen uçucu yağın, 67 farklı bileşik ihtiva ettiği⁷⁵, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile yapılan içerik analizlerinde başlıca timokinon (TQ), ditimokinon (DTQ), timohidrokinon (THQ, nigellon) ve timol (THY) aktif maddelerinin bulunduğu⁷⁶ başka bir çalışmada ise timokinon, ditimokinon (% 30 -48), p- simen (%7 -15), karvakrol (%6-12), 4- terpineol (% 2 -7), t- anetol (%1- 4), longifolen (%1-8), α - pinen ve timol gibi bileşikler olduğu belirlenmiştir⁷⁷.

Çörek otu tohumlarının majör bileşiği olan TQ ilk olarak 1959 yılında sentez edilmiştir⁷⁸. Türkiye’de yapılan bir çalışmada, Çörek otu tohumlarında % 37, 4 karbonhidrat, % 32 yağ, % 20, 2 ham protein, % 6, 6 ham lif, % 6, 4 su ve % 4 miktarında kül bulunmuştur. Sabit yağ açısından bakıldığında; % 60, 8 linoleik, %17, 9 oleik, % 8, 4 palmatik, %2, 9 stearik % 1, 2 miristik, az miktarda araşidik ve % 1, 7 eikosadienoikasitlerden oluştuğu bildirilmiştir⁷⁵. Bunların yanı sıra A, B, C vitaminleri, kalsiyum, potasyum, selenyum, fosfor, demir, sodyum gibi mineralleri muhtevasında bulundurup, %6 oranında da su içermektedir⁷¹.

2.2.3. Çörek otu ile İlgili Yapılan Çalışmalar

2.2.3.1. Biyolojik etkisi

Çörek otunun günümüzde tedavi amaçlı olarak kullanıldığı alanlardan bazılarını şöyle sıralayabiliriz;

Son yıllarda çörek otu yağı özellikle sağlık alanında ve gıda teknolojisinde sıklıkla kullanılan maddeler arasındadır. Maalesef bu bitkinin fonksiyonel özellikleri antioksidan etkiye sahip bileşenleri, bilhassa uçucu (esansiyel) yağ kompozisyonu istenilen miktarda araştırılmamıştır⁴⁵. TQ kullanımının kronik astımın oluşturduğu histolojik değişiklikleri hafiflettiği gösterilmiştir. Sonuçta, TQ’nin gelecekte astım için umut verici bir tedavi ajanı olabileceği düşünülmüştür⁶.Çörek otu tohumunun İnsan bağışıklık sistemini güçlendirebileceği⁷, çörek otu tohumları iştah açıcı, süt artırıcı, adet düzenleyici, sarılık giderici, gaz giderici ve idrar söktürücü (diüretik) gibi amaçlar için de kullanıldığı çalışmalarda belirtilmiştir^{12,79}.

Bir çalışmada NS ve bileşenlerinden TQ, moleküler yolakların inaktivasyonu ile kanserin önlenmesinde önemli rol göstermektedir⁸. Çörek otu ve bileşenleri terapötik hastalıklarda, hepato-koruyucu özelliği, antioksidan, anti-tümör, antiinflamatuvar modülasyonu ile tedavi ve korunma amaçlı kullanılmıştır⁹. Etanol ile hazırlanmış NS ekstresinin farelerde anlamlı derecede analjezik etki gösterdiği gözlemlendi¹⁰. Çörek otunun

oral olarak alımında doza bağımlı olarak, karragenan ile indüklenen pençe ödemi ve formalin ile indüklenen ayak ödeminde azalma, sıçan adjuvan kaynaklı artrit modelinde ise TQ 'nun Anti-inflamatuar etkileri ve gastrik ülserin önlenmesinde ve mide mukozasını artırdığı gözlemlenmiştir⁸⁰. Üç hafta süreyle günlük olarak, metanolik ekstresi (500-800 mg/kg/gün) ve sabit yağının (2 ve 4 ml/kg/gün) oral uygulamaları, kan total antioksidan kapasitesi ve plazma antioksidan kapasite arttırmıştır⁸¹. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise eritrositler üzerinde 1,2-dimetilhidrazin ile oluşturulan oksidatif hasara karşı TQ'un koruyucu etkisi olduğu kanıtlanmıştır⁸². Karbon tetraklorür maruziyeti ve hepatotoksisite gibi serbest radikal oluşan durumlarda meydana gelen oksidatif hasara karşı bazı organların korunmasında TQ oral olarak kullanımını kilit rol üstlenmiştir⁸³. TQ'nun sodyum florür (NaF) ile oluşturulmuş hepatotoksisite modelinde antioksidan etkisi görülmüştür⁸⁴. TQ çoğunlukla antioksidan ve antienflamatuar aktiviteleri ile hücre koruyucu olarak etki etmektedir⁸⁵. TQ 'nun anti inflammatuar etkisinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında farelere ovalbumin vererek Prostaglandin D2 (PGD2) sentezinin indüksiyonu ve Th2 bağışıklık sistemini tahriki yoluyla meydana getirilen astım modelinde anti inflammatuar etkisinin olduğu⁸⁶, ratlarda oluşturulan arthrit modelinde⁸⁷ asetik asit, formalin ve hafif kuyruk fiskesi oluşturulan ağrı modellerinde⁸⁸ etkileri gözlemlenmiştir. Birçok doğal ürünlerin olduğu gibi *Nigella sativa*'nın kardiyak sistem üzerine koruyucu etkisinin olduğu ve farklı hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda görülebilmektedir. Sıçan kalbinde kronik siklosporine bağlı hasarlanmalarda koruyucu etkisi⁸⁹ kurşunun meydana getirdiği kardiyotoksite üzerine çörek otu yağının koruyucu etkisi¹¹ örnek olarak verilebilir.

Çörek otu yukarıda bulunan özelliklerinin yanı sıra nörotoksisite de tedavi edici rolü bulunmaktadır. Sıçanlar üzerine yapılan bir araştırmada siyatik sinir nöronal hasarı üzerine çörek otunun koruyucu etkilerinin olduğu, ayrıca travma sonucu meydana gelen dejenerasyona uğrayan nöronların sayısında ise azalma olduğu gösterilmiştir¹³. Diğer bir araştırmada ratlarda oluşturulan global iskemi/reperfüzyon sonucu hipokampus nöronlarda NS'ının nöroprotektif etkilerini değerlendirmek için yapılmış olup, deneyde kullanılan gruplardan 50 mg/kg çalışma grubunun sham çalışma grubu ile karşılaştırıldığında nöronlararası hücre içi ödem oluşumunda azalma olduğu gözlemlenmiştir¹⁴. Ratlarda serebral iskemi modelinde orta serebral arteri tıkanıklığı bulunan ratlar ile çörek otunun kloroform ve petrol eteri ile hazırlanmış ekstratları uygulanan grupları karşılaştırıldığında, çörek otu verilmiş grupta lokomotor aktivite ve

kavrama gücünde düzelme ve damar tıkanıklığı hacminde azalma görülmüştür¹⁵. NS bellek üzerindeki etkileriyle hipokampal nöral hasar üzerine iyileştirilmede potansiyel bir yeteneğe sahip olduğunu göstermektedir¹⁶. NS'nın tekrarlanan nöbet modelinde öğrenme ve hafıza bozuklukları üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmektedir¹⁷. PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde vitamin C ve TQ 'nun anti-konvülsant ve nöroprotektif etkileri ne bakıldığında tedavi öncesi C vitamini TQ GABAB1R / CaMKII / CREB yolunun aktivasyonu yoluyla antikonvülsan etkileri gösterdiği ve epilepsi potansiyel terapötik rol oynadığını düşündürmektedir¹⁹. 14 ile 17 yaş sağlıklı bireyler arasında yapılan bir çalışmada ise besin takviyesi olarak çörek otu kullanımı anksiyeteyi azaltmada olumlu biliş modülü olduğu gözlenmiştir.⁹⁰

2.3. Epilepsi ve Egzersiz

Epilepsili hastalarda egzersizin birçok yararının olduğu bilinmektedir. Ancak uygun öneriler yapılmadan önce çeşitli etmenler göz önünde bulundurulmalıdır. Egzersiz etkinlikleri sırasında nöbet sıklığı azdır ve akut olarak antiepileptik etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle pek çok epilepsi hastası, kendine olan güvenlerini kazanması ve sosyal hayata uyum sağlamalarını kolaylaştırmak amacıyla spor etkinliklerine katılması konusunda teşvik edilmelidir⁹¹.

Epilepsinin çoğu zaman belirsiz olan doğası, hastaların birçok psikososyal sorunlar yaşamasına yol açmaktadır⁹¹. Epilepsi ile ilişkili sosyal sorunlar hastanın yaşına, hastalığın altında yatan etiyojisine, nöropatolojisine, epilepsinin süresine, nöbet sıklığına, şiddetine ve türüne, EEG deşarjına, antiepileptik ilaçlara ve çeşitli psikolojik faktörlere bağlı olabilmektedir⁹². Hastanın başarısında, ailesel ve çevresel desteklerinde yetersizlik, kronik hastalık durumu, epilepsiye yönelik toplumun negatif davranışları psikososyal sorunlara neden olmakta ve hastaların sosyal sorunları, genel popülasyondan daha fazla görülmektedir⁹³.

Epilepsili hastalarda sıklıkla görülen sosyal sorunlar; sosyal izolasyon, sosyal adaptasyon sorunları, benlik saygısında azalma, okul performansında düşme, iş bulmada güçlükler, sosyalliğin ve evlilik yaşamının negatif yönde bozulmasıdır. Epilepsinin doğrudan etkileri kişinin günlük fonksiyonlarını etkileyebilir, mesleki ve sosyal işlevselliğini azaltabilir⁹³⁻⁹⁸. Bu sorunların en önemli nedeni nöbet geçirme ile ilgilidir. Nöbetler arası süre uzun bile olsa epilepsi hastaları sürekli olarak yeni bir nöbet geçirme korkusu yaşarlar. Tekrarlayan nöbetler hastaların eğitimini, iş hayatını, araba

kullanmasını, aile ve sosyal ilişkiler kurmalarını ve geliştirmelerini engelleyebilir⁹⁷. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında; epilepsili bireyler bedensel ve ruhsal sağlıklarının bozuk olduğunu, yaşama bağlılıklarının azaldığını ve toplumsal görevlerini yerine getirmediklerini düşünmektedirler⁹⁹. Yapılan son çalışmalarda, nöbetleri iyi bir şekilde kontrol altında tutulan epilepsili hastalarda, hastalığa uyumun ve psikososyal gelişimin daha iyi düzeyde olduğu ve bu tip hastalarda anksiyetenin daha az gözlemlendiği belirtilmiştir^{96,100}.

Birçok aile ve okul yöneticileri epileptik öğrencilerin sporun katılımını engellemek için birçok bahane ileri sürmektedirler. Epileptik çocuklarda ciddi yaralanmalar nadir yapılan sporlarda gelmesi olasılığı, banyoda meydana gelebilecek yaralanma riskinden daha azdır. Sınırlama ve sosyal ortamdaki izolasyonu sonucunda çocuğun psikolojik açıdan da gelişmesine zarar vermektedir. Aksine birçok başarılı epileptik sporcu vardır. Yorucu spor aktivitelerinin az da olsa nöbet oluşturacağına dair bir bilgi yoktur^{101,26}. Ancak spor aktivitelerinde yaygın olanlar seçilmelidir. Genel olarak dalış, yüksek irtifa dağcılık sporu gibi metabolik dengesizliği oluşturan sporlardan kaçınılmalıdır. Ayrıca bilinç kaybı ve ciddi yaralanmalara sebep olan potansiyel sporlar da yapılmamalıdır.

Su sporları (yüzme, kürek, kano, rafting, yelken, balık tutma, skuba dalışı) nöbet sırasında meydana gelebilecek boğulma riski açısından önem taşır. Ancak, nöbetler kontrol altında ise ve hastanın yanında bir gözetmen bulunuyorsa su sporları ve yüzmenin güvenli olduğu düşünülmelidir. Hastanın yanında bir gözlemci olduğu süreçte epilepsili hastalarda yüzmenin bir sakıncası yoktur. Genellikle, hastanın tecrübeli ve nöbet sırasında ne yapılacağını bilen bir kişi (arkadaş veya hastanın bir yakını) ile birlikte yüzmesi önerilir. Eğer mümkünse göl, nehir veya denizden çok havuzda yüzmeleri ve omuz hizasından daha derin bir boyda yüzmeleri uygundur. Kürek sporu, balık tutma nöbet sırasında denize düşme riski açısından tehlikeli olabilir. Bu nedenle hastaların can yeleği kullanmaları ve eğer nöbetleri sıkırsa bu tip etkinliklerin yapılmaması önerilmektedir^{102,91}.

Skuba dalışı aktif epilepsili hastalarda yasaklanmıştır. Tekrarlayan hafif kafa travmaları nöbetleri arttırdığına dair bir veri yoktur. Bu nedenle futbol, amerikan futbolu ve rugby gibi sporların yapılması genellikle sakıncalı değildir. Ancak oyun sırasında başı koruyucu kasklar kullanılması önerilebilir. Bu tip sporların epilepsi tanısı yeni konulan ve nöbet seyri henüz bilinmeyen hastalarda önerilmemesi daha doğrudur. Bisiklete binme, paten yapma ve kay kay gibi tekerlekli sporların belirgin bir sakıncası yoktur.

Çocuklar bisiklete binmeyi severler ve en sık yaptıkları etkinliktir. Epilepsili hastalarda bisiklete binmenin belirgin bir tehlike oluşturmadığı düşünülmektedir^{102,91}.

2.3.1. Epilepsi ve Rekreatif Faaliyetler

Fiziksel aktivite ve yenilenme; fiziksel ve duygusal açıdan yaşam kalitesinin önemli parçalarıdır. Bundan dolayı epilepsi hastaları fiziksel olarak mümkün olduğunca aktif olmaları konusunda desteklenmelidir¹⁰³. Obezite ve yüksek kilo, epilepsi hastalarının endişe duyması gereken bir durumdur. Çünkü yapılan çalışmalar; tedavi edilemeyen epilepsili hasta tanısı konulmuş çocuklarda khort gruplarındaki çocuklara oranla vücut kitle indeksinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bunun yanında epilepsili kadınlarda sağlıklı kadınlara oranla daha yüksek vücut yağ oranı tespit edilmiştir^{104,103}. Kanada Halk Sağlığı tarafından 2001-2005 yılları arasında yapılan nüfusa dayalı çalışmalarda, epilepsili bireylerin normal bireylere göre %1.4 daha az fiziksel aktivite yaptıklarını ortaya koymaktadır¹⁰⁵.

Ancak spor ve egzersiz üzerine yapılan araştırmalar; düzenli fiziksel aktivitenin çocuklar ve kadınlar dahil olmak üzere tüm yetişkin bireylerde epilepsi nöbetlerinin seviyesini ve sıklığını azaltabileceğini göstermektedir. Buna ilave olarak egzersizin bilinen pasif fizyolojik ve psikososyal faydaları da vardır^{106-109,25,23}.

Yıllar içerisinde epilepsili hastalara uygulanacak fiziksel aktiviteler hakkındaki tavsiyeler de değişmiştir. Amerikan Tıp Birliği Komitesi; 1968' deki "sporun tıbbi beklentileri" raporunda epilepsili bireylerin spora katılımına karşı çıkmış fakat 1978' de tam tersi görüşü tavsiye etmiştir. 1983 yönergesinde ise ortak kararlar bu kişilerin fiziksel eğitim programlarına ve okullar arası atletizm müsabakalarına katılmaları yönünde tavsiyede bulunulmuştur²⁶.

Yoğun egzersizin etkilerinin anlaşılması; egzersizin ve sporun nöbet ilaçlarının metabolizması üzerine olan etkileşimlerinin daha iyi saptanması için ileriki dönemlerde de çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bunun yanında epilepsi nöbetlerinin aerobik dayanıklılık ve denge üzerine olan etkilerinin de benzer şekilde araştırılması gerekmektedir. Epilepsili yetişkinlerde ve çocuklarda spor ve boş zaman aktivite seçimi kişisel tercihlere, sporun doğasına, yaralanma riskine, nöbetin tipine ve şiddetine bağlı olmaktadır^{26,110}.

2.4. Serbest Radikaller

Yaşam için en önemli unsurların başında oksijen gelmektedir. Oksijensiz ortamda yaşama şartlarına adapte olan canlıları hariç tutacak olursak bütün canlıların enerji üretimi sağlaması için oksijene ihtiyacı duymaktadır. Oksidan enzimleri tarafından hücrede bulunan oksijenin %10-15'i (ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz) katalize edildiği zaman kullanılırken %85-90'ı ise oksidatif fosforilasyonda şekillenen mitokondriyal elektron transportunda harcanmaktadır.¹¹¹

Bir bağın yapısına iki elektronun girebildiği ve oluşmakta olan elektron çiftlerinin bir hayli kararlı oldukları Kuantum kimyasında belirtilmektedir. Elektronların yaklaşık tamamı insan vücudunda elektron çifti halinde bulunmaktadır. Atomların etrafında dönmekte olan çift yörüngeli elektronların zıt yönde hareket eğiliminde olmaları dengede bulunan elektron çiftlerinin herhangi bir elektron giriş veya çıkışı ile dengesini bozmakta ve en dışta yer alan dengelenmemiş bir tek elektron aktif hale geçmektedir¹¹². Atomik orbitali üzerinde eşlenmemiş elektron (e-) taşıyan moleküller serbest radikal (SR) olarak ifade edilmektedir¹¹³. Serbest radikallerin kendilerinin kararsız olmaları kararlı moleküllerin yapısını bozarak kararsız yapıya geçmelerine sebep olmaktadır. Serbest radikaller, oksidatif reaksiyonlar sonucu, lipid, protein ve nükleik asitler gibi vücutta bulunan bileşiklere zarar vermekte ve bir çok biyolojik sorunlara sebep olmaktadır¹¹⁴. Oksidatif stres serbest radikal oluşumunun artması ile tetiklenmektedir. Vücudumuzda prooksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengenin, prooksidanlar lehine bozulması oksidatif stres diye ifade edilmektedir¹¹³.

Meydana gelen radikaller eşleşmemiş tek elektronu sebebiyle dengesiz halde ve hızlı bir şekilde kaybolmaktadır. Bu nedenlerden dolayı eğer radikaller, tek elektronunu bir başka moleküle verirlerse bu olaya **redüksiyon**, başka bir molekülden elektron alımı ile elektron çifti oluşturur ise bu olaya da **oksidasyon işlemi** denmektedir¹¹⁵.

Oksidatif stresi serbest radikal oluşumunda meydana gelen artış tetiklemektedir. Oksidatif stres hücrelerin kendi başlarına aktivasyonu ile inaktif hale getirilseler de çoğunlukla antioksidan enzim sistemlerini aktive etmektedirler. Hücrenin kendi içerisinde savunma mekanizmasının yeterli gelmediği durumlarda, antioksidanlar ile reaktif oksijen türleri (ROS) arasında denge bozulur, hücrel makromoleküller (protein, karbonhidratlar, lipitler ve DNA gibi) oksidatif hasara maruz kalırlar¹¹³.

Normal bir molekülde serbest radikaller temel olarak üç mekanizma tarafından oluşmaktadır.

- 1- Elektron Transferi
- 2- Kovalent Bağların Homolitik Kırılması
- 3- Elektron Kaybı ¹¹⁶.

Gerçekte serbest radikal olmayan ancak serbest radikal oluşumuna sebep olan reaksiyonlara katılan hidrojen peroksit (H_2O_2), yüksek reaktif bir moleküldür. Hidrojen peroksit, peroksizomlarda yer alan özel oksidazlar veyahut superoksit radikalının süperoksit dismutaz enzimleriyle dismutasyonu neticesinde meydana gelmektedir. Daha ileri derecede indirgenmeye çalışıldığında oksijen radikalleri içinde önemli ölçüde toksik olan hidroksil radikaline (OH) dönüşmektedir. Hücrenin hidroksil radikaline karşı hücrenin savunma mekanizması, radikalın etkisini doğrudan önlemeye yöneliktir. Direkt bu radikaller, aynı zamanda hidrojen peroksitten fenton reaksiyonu sırasında (Fe^{2+} veya Cu^{2+} yardımıyla) meydana gelebilmektedir. ¹¹⁵

2.4.1. Antioksidanlar

Vücudumuz, serbest radikallerin ve sebep oldukları zararlara karşı savunma sistemine sahiptir. Serbest radikallerin ve neden oldukları zararları engelleyen maddeler ise antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır ¹¹⁴. Antioksidanların gerçekleştirmiş olduğu bu savunma sistemine de antioksidan savunma denir ¹¹⁷. Oksidatif stresi önlemek için endojen maddeler ve enzimler vücudumuzda yer almaktadır (Valko ve ark 2007). Antioksidan ve oksidan arasında bulunan dengenin bozulması ile vücut yapısında yer alan yapı taşlarında zararlar meydana gelmekte bu zararları yok etmek veya en aza indirebilmek için dışarıdan antioksidanlar almak gerekmektedir. (Valko ve ark 2007). Oksidanların vücudumuzda meydana getirebilecekleri oksidatif hasarı yine vücutta bulunan antioksidanlarca etkisiz hale getirilebilmektedir ¹¹⁷. Serbest radikal üretimi patolojik durumlarda (travma, iskemi gibi) artmakta ve antioksidan savunma sistemleri yetersiz olmaktadır ^{118,119}. Son yıllarda antioksidanlar üzerine yapılan çalışmalarda antioksidanların kanser, solunum yolu hastalıkları, kalp damar hastalıkları vb. üzerinde iyileştirici özellikleri görülmüştür. ^{117,120-122}

2.4.1.1. Antioksidan Kaynakları

Antioksidanları sınıflandırmak gerekirse ikiye ayırabiliriz. ¹¹⁴

- 1- Endojen Kaynaklı Antioksidanlar:

- a) Enzimatik Antioksidanlar
- b) Enzimatik Olmayan (Nonenzimatik) Antioksidanlar

2- Eksojen Kaynaklı Antioksidanlar

- a) Vitaminler
- b) İlaç Antioksidanları

1- Endojen Kaynaklı Antioksidanlar:

- a) Enzimatik Antioksidanlar

Tablo 2.4 Başlıca enzimatik endojen antioksidanlar¹¹⁴

Antioksidan	Reaksiyonu
Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Özellikle eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimdir. $H_2O_2 + 2GSH \longrightarrow GSSG + 2H_2O$
Glutasyon Redüktaz	GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan Okside Glutasyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş Glutatyona (GSH) dönüşümünü kataliz eder.
Glutasyon S-Transferaz (GST)	Lipid peroksitlere karşı GSH-Px aktivitesi göstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.
Katalaz	Hidrojen peroksidi (H_2O_2) ve hidroksil (OH) radikallerinin oluşumunu önlemek için bunları suya ve oksijene parçalar.
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Süperoksit serbest radikalinin (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) radikallerinin moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. $(2O_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2)$
Mitochondriyal Sitokrom Oksidaz	Solunumun zincirinin son enzimi olup, Süperoksidi (O_2^-) detoksifiye eder.

b) Enzimatik olmayan antioksidanlar

Tablo 2.5 Enzimatik Olmayan (Nonenzimatik) Antioksidanlar¹¹⁴

Antioksidan	Reaksiyonu
Melatonin	Lipofilik özellik göstermesinden dolayı hücrenin hemen hemen bütün organellerine hatta hücrelerine kadar ulaşarak geniş bir dağılım gösteren melatonin, hidroksil ve süperoksit radikallerini tutarak antioksidan etki gösterir.
Seruloplazmin	Ferro demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu önler
Laktoferrin	Düşük pH'lı ortamlardaki demir iyonlarını bağlar.
Glutasyon (GSH)	Karaciğerde sentezlenen bir tripeptittir. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrositleri, lökositleri, göz lensini oksidatif hasara karşı korur.
Sistein	Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.
Ürik asit	Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken değişik radikalleri de toplar.
Glikoz	Hidroksil radikali gidericisidir.
Albumin	HOCl radikalini toplar. Proteini ve metal iyonlarını bağlar.
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır.

2- Eksojen Kaynaklı Antioksidanlar:

a) Vitamin Antioksidanlar

Tablo 2.6 Vitamin Eksojen Antioksidanlar¹¹⁴

Antioksidan	Reaksiyonu
Vitamin E (α - tokoferol)	Süperoksit, hidroksil radikallerini indirger. Membran lipidlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.
β -karoten	Serbest radikal türlerini toplar.
Vitamin C (askorbik asit)	Hidroksil radikal gidericidir ve tokoferolu indirger. Kollagen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir.
Koenzim Q (Ubikinon)	Mitokondriyal enerji metabolizmasında görev alan ve bütün canlılarda çeşitli oranlarda bulunan vitamin benzeri bir antioksidandır. B3 vitamini ile DNA onarımında rol almaktadır. Vücut tarafından sentezlendiği gibi dışarıdan besinlerle de alınabilir.

b) İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar

Tablo 2.7 İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar.¹¹⁴

Antioksidan	Reaksiyonu
Allopurinol, oksipurinol, pterin aldehit, tungsten	Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder.
Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvarlar	NADPH oksidaz inhibitörüdürler.
Trolox-C	Vitamin E analogu olarak görev yapar.
Ebselen, asetilsistein	Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) artırır.
Mannitol	Hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterirler.
Desferroksamin	Serbest ferri demiri (Fe ³⁺) bağlar.
Demir şelatörleri	Hücre içine girerek serbest demiri bağlayarak, fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.

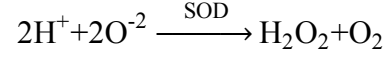
Antioksidanların etki mekanizmaları şu şekildedir.

- 1- Toplayıcı etki;** antioksidan enzimlerin etkisini gösteren bu yöntemde serbest oksijen radikallerinin daha zayıf moleküllere dönüşümünün sağlanması veya tutulması ile etkilerini göstermektedir.
- 2- Bastırıcı etki;** bir hidrojenin serbest oksijen radikallerinin aktivitelerini azaltmak veya inaktif hale dönüştürmek için bir hidrojenin eklenmesi ile etkilerini gösterirler. Bu grupta yer alan antioksidanlar flavanoidler ve vitaminlerdir.
- 3- Zincir kırıcı etki;** bu grupta bulunan antioksidanların etkilerini serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kırarak etkilerini gösterirler. Seruloplazmin, seruloplazmin ve hemoglobin zincir kırıcı etki gösterirler.
- 4- Onarıcı etki;** serbest radikallerin meydana getirdiği hasarı onarıcı etkiye sahiptirler.
- 5- Enzimatik etki;** SOD gibi antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini artırarak etkilerini gösterirler.
- 6- Hücresel kinaz kayıplarını önleme;** oksidasyon reaksiyonlarını durdurularak etkilerinin gösterirler.¹¹⁴

2.4.1.1.1. Süperoksid Dismutaz(SOD)

Serbest radikallerden süperoksit toksik etkilerine karşı koruyucu bir enzim olarak görev yapmaktadır. Aktivitesini oksijen basıncına göre ayarlayarak etkisini değişik şiddetlerde göstermektedir. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi, oksijen miktarının

kullanımının çok olduğu dokularda daha fazladır. SOD katalizör olarak, süperoksitin hidrojenperoksida dönüştürülmesinde görev alır. Süperoksitin hidrojen peroksida dönüştüğü reaksiyon, spontan dismutasyon reaksiyonundan 10.000 kat daha hızlı şekillenmektedir¹²³.



SOD, az miktarda mitokondride (%15) bulunurken, daha fazla miktarda stoplazma ve ekstra selüler sıvıda(%85) yer almaktadır¹²⁴.

İnsanda SOD vücutta 2 tipte bulunmaktadır.

- a) Dimerik Cu ve Zn içeren izomer (Cu-ZnSOD) ile sitozolde bulunur.
- b) Tetramerik Mn içeren izomerler ile (MnSOD) mitokondride bulunmaktadır. Fizyolojik fonksiyon açısından bakıldığında süperoksit dismutaz; oksijeni metabolize eden hücrelerde süperoksit düzeyini düşük tutmak ve lipid peroksidasyonunu inaktif hale getirmektir. Yüksek oksijen kullanımı olan dokularda SOD aktivitesi, daha yüksektir.¹²⁵

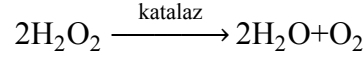
2.4.1.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Hidroperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu olan enzim Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)'dir. Solunum patlaması esnasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zararını diğeri antioksidanlarla beraber önlemektedir. GSH-Px, eritrositlerde de oksidatif strese karşı hasarı engellemede en etkili antioksidandır¹¹⁷. Glutasyon glutamate, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. Enzimlerden, indirgenmesinde glutasyon redüktaz, yükseltgenmesinde glutasyon peroksidaz görev yapmaktadır¹²⁶.

2.4.1.1.3. Katalaz (CAT)

Katalaz antioksidanı, daha çok peroksizomlarda bulunurken daha az miktarda da sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda yer almaktadır^{127,117}. Protein yapısındaki katalaz enzimi, bol miktarda bulunmaktadır. Yaygın olarak katalaz enzimi, mikroorganizma, hayvan ve bitkilerde bulunur¹²⁸. Ortamda bulunan hidrojen peroksit glutasyon peroksidaz gibi katalaz enzimi tarafından uzaklaştırılmaktadır¹²⁹.

Elektron alıcısı ve vericisi olarak iki adet hidrojen peroksit molekülünü kullanarak suya dönüşümünü sağlamaktadır. Toksik metabolitlerin oluşumunu da (hidroksil radikali gibi) önlemektedir.



Bu reaksiyonun gerçekleşebilmesi için H_2O_2 miktarının fazla olması gerekmektedir. Hidrojen peroksidin düşük miktarda olduğunda da peroksidazlar bu molekülleri su ve alkole dönüştürmektedir.¹³⁰

2.4.2. Antioksidan Aktivite ve Egzersiz

Merkezi sinir sistemi yaşam dinamizmini kontrol eder. Kalp, yaşam boyu düzenli olarak vücuda kan pompalar. Sürekli egzersizlerle solunum sindirim, boşaltım ve iskelet kas sistemlerinin istenen düzeyde tutulması sağlanır. Uzun süre hareketsiz kalan insan bedeni hareket yeteneğini kaybeder ve sağlık problemleri doğurabilir¹³¹. Düzenli egzersiz, iskelet kasında antioksidan savunmayı artırmanın yanı sıra oksidatif kapasiteyi de geliştirerek, oksidatif hasarın neden olduğu hastalık türlerini azalttığı, genel hayat kalitesini yükselttiği ve ömrü uzattığı belirtilmektedir^{132,133}. Egzersiz süresince kasta meydana gelen oksidatif stresi azaltmak için antioksidan ve vitamin ihtiyacı artmıştır¹³⁴. Fiziksel egzersizler aynı zamanda, enzimatik antioksidan aktivitesinde veya non-enzimatik antioksidan konsantrasyonlarında bazı değişikliklere yol açar. Bir çok çalışma^{135,136}, hem insanlar hem de hayvanlarda, aerobik egzersizden sonra dokularda veya kandaki antioksidan enzim aktivitesinin (SOD, GPx, CAT) arttığını saptamışlardır. Enzimatik olmayan antioksidan konsantrasyonlarındaki değişikliklerin ise çoğu çelişkilidir. Bazı çalışmalarda GSH veya GSH/GSSG'nin egzersiz esnasında serbest radikallere karşı kullanımı nedeniyle düştüğü ileri sürülürken^{137,138}, diğer çalışmalar da ise Vitamin E, C ve ürik asitin dayanıklılık antrenmanından sonra artma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir^{139,140}. Kronik egzersiz, çift yönlü etkilere sahiptir; Bir taraftan oksidan oluşumu ve oksidatif stresle sonuçlanırken, diğer taraftan egzersizin neden olduğu oksidatif stresin etkilerini en aza indirmek için antioksidan enzimleri harekete geçirmektedir^{141,142}.

Antioksidanlar içinde önemli bir bileşke olan polifenolikler, serbest radikalleri ve lipid peroksidasyonu temizleyip azaltırken ayrıca bunların neden olduğu görülme sıklığı olan hastalık risklerini de en az düzeye indirmektedir. Hem enzim hem de enzim olmayan antioksidanlar hücre içi ve dışında çözünmesi sonucu oluşan ROS'u önlemek için kompleks bir yapıya sahiptir. Özellikle hücre içi savunmayı en üst düzeyde tutmak için hücre içinde bulunan farklı silahlarla reaktif oksijen türleri (ROS) toksitesine karşı koruma sağlamaktadırlar¹⁴³⁻¹⁴⁵. Egzersiz ile alınan antioksidan ve vitaminlerin,

miyokard infarktüsü, ilaca bağı karaciğer ve böbrek hasarı, anti-trombotik, anti-tümör, anti-mutajenik, anti-radyasyon gibi dejeneratif fonksiyonlarına da etki ettiği saptanmıştır¹⁴⁶⁻¹⁵⁰.

Metabolizma için oksijen, yağ, protein ve lipidler enerji elde etmede gereklidir. Ancak oksijen aynı zamanda serbest radikaller denilen aşırı derecede reaktif ve hasar verici maddelere dönüşebilir. Serbest radikaller vücuttaki sağlıklı hücrelerle reaksiyona girerek onların fonksiyon ve yapılarını kaybetmelerine neden olabilir. Serbest radikaller elektrik yüklü moleküller olup, serbest bir elektron taşırlar. Bu nedenle çevrelerindeki maddelerden bir elektron çalmaya çalışırlar. Böylece bir radikal nötralize olurken yeni bir radikal ortaya çıkar ve ardışık reaksiyonlar birbirini takip eder. Antioksidanlar bu molekülleri çevredeki dokulara saldırmadan önce stabil hale getirirler. Antioksidanların varlığı optimal hücrel ve sistemik denge için şarttır¹⁵¹. Antioksidan sistem her zaman yeterli düzeyde olmayabilir. Oksidatif stres oksidan/antioksidan dengenin oksidatif metabolizmanın artması ile bozulmasını ifade eder. Serbest radikaller tarafından oluşturulan bu hasarların yaşlanma, dejeneratif hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immün ve beyin fonksiyonlarındaki bozukluklara da neden olduğu bilinmektedir. Ancak, SR oluşumu antioksidanlar tarafından kontrol edilmektedir. Fiziksel aktivite, şiddet ve süresiyle orantılı olarak metabolik süreçleri ve oksijen tüketimini artırarak daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olabilir. Bu artış ile sonuçlanan oksidatif stres, kas yorgunluğu, kas hasarı ve ağrısı, sürantrenman ve azalan fiziksel performans ile ilişkilidir^{152,153}.

Oksidatif hasarın sebep olduğu hastalıklar¹⁵²⁻¹⁵⁴.

- Kardiyo-vasküler hastalıklar
- Kanser
- Norodejeneratif hastalıklar
- Katarakt
- Artrit ve inflamatuvar hastalıklar
- Diyabet
- Şok, trauma, iskemi
- Pankreatit
- İnflamatuvar barsak hastalıkları ve kolit
- Allerji
- İnfeksiyonlar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Grupları

Bu çalışmada deney hayvanı olarak Moğolistan Gerbilleri (MG) kullanıldı. Hayvanlar Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Laboratuvarlarından temin edildi. Çalışma süresince tüm hayvanlar 50-55 nispi nem, 19-21°C ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda tutulmuşlardır. Adlibitum su (musluk suyu) ve pelet yem çalışma süresince bakım ve beslemesi gerçekleştirildi.

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Yerel Etik Kurulundan etik kurul izni alındı.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya başlamadan önce 2-4 aylık ve 80-90 gr ağırlıkta hayvanlar rastgele (randomize) seçilerek aşağıda verilen 5 grup oluşturulmuştur.

	Deney Grupları	Denek Sayısı (n)
Grup I	Kontrol Grubu	8
Grup II	Epilepsi Grubu	8
Grup III	Sadece Çörek otu Ekstraktı Verilen Grup	8
Grup IV	Sadece Egzersiz Yapıtılan Grup	8
Grup V	Çörek otu Ekstraktı ve Egzersiz Yapılan Grup	8



Resim 3.1 Gerbil

3.3. İlaçların Hazırlanması ve Gavaj Uygulanması

3.3.1. Çörek otu Özütünün Hazırlanması

Çörek otu ekstraktı Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü doku kültürü laboratuvarında hazırlandı. Çörek otu tohumu aktardan alındı.

Aktardan alınan ÇOT havanda ezilerek toz haline getirildi. Toz haline getirilen bitki örneğinden 100 gr alınıp 350 ml etanol ile 40 °C' ye ayarlanmış su banyosunda 18 saat özütü çıkarıldı. 18 saat sonunda bitki süzölmüş ve sıvı kısım (EtOH) rotary evaporatör cihazı kullanılarak uçuruldu. Uçurulduktan sonra balonda kalan özüt 20-30 ml distile su içerisinde çözdürölüp sıvı kısım (su) liyofilizatör cihazı kullanılarak uçurulup özüt toz halinde elde edilildi.

Özütün hazırlanmasından sonra 50 mg ÇOT ekstratı 10 ml Dimetil Sülfoksit (DMSO) ile çözdüröldükten sonra 10 ml distile su ile dilüe edilerek gavaj için hazır hale getirilmiştir. (Resim 3.2) Hazır hale getirilen solüsyon hayvanlara verilmek üzere +4 °C 'de saklandı.



Resim 3.2 Çörek otu ekstraktının gavaj için hazırlanışı

3.3.2. Hayvanlara Gavaj Verilme İşlemleri

Hayvanların gece aktif olmaları sebebiyle sabah erken saatte tok olan Grup III ve Grup V Moğolistan gerbillere saat 09:00' da her bir hayvan için 0,2 ml (50 mg/kg) olmak üzere hazırlanılan ÇO ekstratı 16 G gavaj iğnesi kullanılarak 60 gün boyunca verildi. Gavaj uygulaması sırasında meydana gelebilecek stresi ekarte edebilmek için normalde ÇO ekstratı verilmeyecek olan Grup I, Grup II ve Grup IV MG'ne ise serum fizyolojik (sf) 0,1 ml olarak aynı saat ve sürede verildi. (Resim 3.3)



Resim 3.3 Hayvanlara yapılan gavaj uygulaması

Tablo 3.1 Çörek otu tohumunun etanol özütünün gösterimi (%).

Bitkinin Türü ve Familyası	Türkçe Adı	Kullanılan Kısım	Özütler	Verim
Ranunculaceae Nigella sativa	Çörek otu	Tohum	Etanol	1.25 (%)

3.4. Koşu Egzersizinin Uygulanması

3.4.1. Koşu Bandı ve Düzenliğinin Kurulması

Çalışmamız süresince uygulanan tüm egzersiz programları fare ve sıçanlarda zorunlu egzersiz uygulamaları, yorgunluk ve doping testleri için özel tasarımı olarak dizayn edilen ve özellikleri (Tablo:1) May TIME 0804 Treadmill Exercise marka dört kulvarlı deney hayvanı koşu bandı (Resim 3.4, Resim 3.5) kullanılarak egzersiz uygulamaları yapıldı.

3.4.2. Gerbillerin Egzersize Hazırlanması:

Çalışma başlamadan önce tüm hayvanlara koku bandında deneme için egzersiz uygulaması yapıldı. Koşamayan gerbiller deney dışı bırakılarak deneye koşabilen hayvanlarla devam edildi. Hayvanların bu şekilde koşu bandına adapte olmaları için hafta içi günlerde yapılmak kaydıyla 10 günlük (pazartesi-cuma) sürede alıştırma dönemi geçirilmiştir. Hayvanlar koşu bandının en düşük hızında 30 dk süre ile 2 m/dk hızda koşturularak egzersize hazırlanılmıştır.

3.4.2.1. Gerbillerin Egzersiz Uygulaması

Uygulanan tüm egzersiz programlarında May TIME 0804 Treadmill Exercise marka dört kulvarlı deney hayvanı koşu bandı kullanılmıştır. Egzersizler 2 ay süresince sabah saat 10:00-12:00 arasında yaptırılmış olup egzersizi tetiklemek amacıyla koşu bandında düşük elektrik akımı uygulaması yapılarak hayvanların egzersiz yapmalarının devamlılığı sağlanmıştır. (Resim 3.4 ve Resim 3.5) Samina ve ark. çalışmalarında yapmış oldukları protokolde artırmalı olarak aşağıda yazılı bulunan egzersiz protokolü uygulanmıştır (Samina et al. 2010).

Kronik egzersiz uygulaması için 3 aşamalı olarak haftada 5 gün (hafta içi Pazartesi-Cuma) ve her egzersiz gününde, toplam 2 ay uygulama gerçekleştirilmiştir.

- Birinci aşama; 5 dk 2m / dk,
- İkinci aşama; sonraki 5 dk 5 m/dk ve
- Üçüncü aşama; son 20 dk 8 m/dk olmak üzere gerçekleştirilmiştir.



Resim 3.4 Hayvanlara egzersiz uygulaması



Resim 3.5 Hayvanlara egzersiz uygulaması

3.5. Kayıtların Alınması ve Epilepsi Modellerinin Oluşturulması

3.5.1. Cerrahi Prosedür, Epilepsi Modeli ve Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması

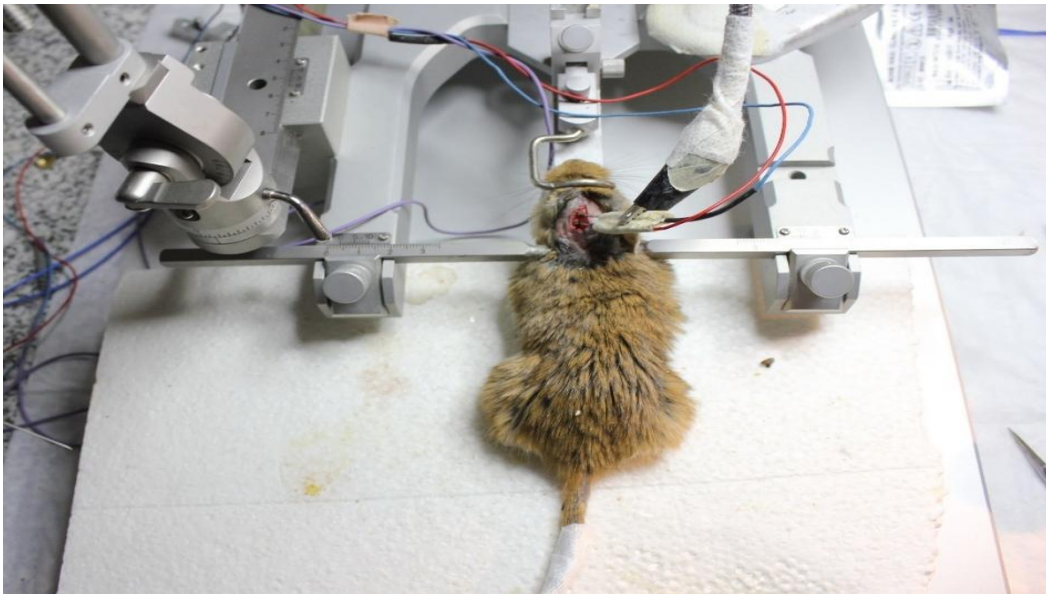
Gruplarda yer alan bütün hayvanlara son gavaj uygulamasının üzerinden 24 saat geçtikten sonra 12 saat aç bırakılarak her bir hayvan ksilazin/ketamin (10/90 mg/kg) ile anesteziye alınıp başlarının üst kısmından kulaklarının arkalarına kadar tıraşları yapıldıktan sonra yüzüstü yatırılarak stereotaksik çerçeveye tespit edilmiştir. Gerekli asepti ve antiseptis şartları yerine getirilmiştir. Kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda, bir bistüri ile yaklaşık 3 cm uzunluğunda açılarak, kafa derisi altındaki yumuşak dokuda oluşabilecek kanamalar elektrokoter veya nişadır vasıtasıyla önlenerek sol korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırılmıştır. Kafatası kemik bir tur motoru (drill) ile dairesel hareketler yaparak inceltilerek kafatası kemiği uzaklaştırılmıştır.

Elektrotların korteks yüzeyine yerleştirilmesinin ardından 5 dakika basal aktivite kaydı alınmıştır. Bazal aktivite kayıt sonrası bregma hattının 1.5-2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1.2 mm derinliğe hamilton mikroenjeksiyonu ile kontrol grubunda 2.5 µl hacimde % 0.9'luk serum fizyolojik (SF) verildikten sonra basal aktivitede hiçbir değişiklik olmadığından emin olunup kayıt alınmaya devam edilmiştir. Diğer gruplarda ise 2.5 µl hacimde % 0.9'luk serum fizyolojik (SF) verilmiştir. Bazal aktivitede hiçbir değişiklik olmadığından iyice emin olunduktan sonra 2.5 µl intra kortikal yolla 500 IU (2.5 µl

hacim içinde) penisilin G potasyum verilmış ve kayıt alınmaya devam edilmiştir (Resim 3.6).

3.5.2. Elektrofizyolojik Kayıtlar

Sol hemisfer üzerinde Bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirilmiştir. Referans elektrot ise Moğolistan gerbilinin kuyruğuna sabitlenmiştir. Kayıt koordinatları için 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 yerleştirilerek ayarlanmıştır. Elektrotlar yerleştirildikten sonra PowerLab/8SP veri toplama kayıt sistemi ile elektrokortikografi (ECoG) kayıtları alınmıştır. (PowerLab/8SP, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya). Elektrotlardan alınan sinyaller 0, 1-50 Hz band-pass ile filtrelenerek bir yükseltici aracılığıyla kayıt edilmiştir. (BioAmp, AD Instruments, Australia). Bunlar 1024 Hz örnekleme hızında dijitalize edilerek ECoG aktivitesi anlık olarak kişisel bilgisayarda görüntülenip kayıt yapılmıştır. Epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genliği offline olarak değerlendirilmiştir. Alınan kayıtların analizleri PowerLab Chart v.6.0 yazılım programı ile yapılmıştır. Bipolar diken ve diken-dalga kompleksleri şeklinde gerçekleşen epileptiform aktiviteleri incelenerek, her bir hayvan için penisilin ile epilepsi modeli oluşturulduktan sonra toplamda 120 dakikalık alınan ECoG kaydının 5'er dakikalık zaman dilimlerinde dakikadaki diken dalga sayısı ve genlik ortalamaları ölçülerek veri olarak kullanılmıştır.



Resim 3.6 Hayvanlardan ECoG kaydı alımı

3.5.3. Antioksidan aktivitenin belirlenmesi

Gruplarda bulunan hayvanlardan 120 dk ECoG kaydı tamamlandıktan sonra sterio taksit aletinde sabitlenmiş hayvanlar çıkartılarak serumda GPx, SOD, CAT seviyelerini belirlemek için sırtı üstü vaziyette intra cardiak punksiyon ile her hayvandan 2 ml kan alındı. Kanları alındıktan sonra 15 dk 4000 devir/dk santrifüj edilerek serumları çıkartıldı.

3.5.4. Elisa Testi

Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) testi antijen-antikor arasındaki ilişkinin, kantitatif olarak, antikora bağlanan bir enzimin aktivitesini araştırma temeline dayanan ölçüm yöntemidir. Özgül ifade ile antijen-antikor arasındaki reaksiyona dayanmaktadır. Antikora karşı antijen ya da tam tersi, antijene karşı antikor aramakta mümkündür¹⁵⁵.

ELİSA, paraziter ve viral hastalıklarda oldukça fazla şekilde kullanılan bir tanı yöntemi olmasının yanı sıra kompetitif olmayan indirek boyama yöntemini (immobilize edilen antijen kullanılarak) içermektedir. ELİSA testinin bilinen **İndirekt ELİSA** ve **Direkt ELİSA** olmak üzere temel iki çeşidi vardır.

3.5.4.1. Elisa Komponentleri

Katı faz (Matriks): Çoğunlukla çukurlarına antikor veya antijen analitlerinin bağlı olduğu 96 çukurlu mikropleytlerdir (Manuel ELİSA yönteminde kullanılan).

Antikor: IgG gibi fraksiyonlar kullanılmaktadır.

Enzim ve Substratlar: Konjugatın işaretlenmesinde en sık kullanılan horseradish peroksidaz (HRP) ve alkalin fosfat (AP) enzimleridir. HRP için de kullanılan substrat TMB (tetramethylbenzidine) 'dir.

Yıkama: Elisa yönteminde Fosfatlı tampon solüsyonları (PBS) her safha arasında yıkama işlemi için

Durdurma: Elisanın son safhasında H₂SO₄, HCl, NaOH asidik ve bazik çözeltiler ile olan reaksiyon durdurulma basamağı gerçekleştirilir.

Okuma: Testin sonucunda oluşan renk değişimleri okuyabilmek amacıyla otomatik mikroelisa okuyucuları sayesinde renk değişimleri spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu

okuma esnasında çeşitli dalga boylarından yararlanır. En sık kullanılan dalga boyları 405, 450 ve 630 nm'dir.

3.5.4.2. Elisa Çeşitleri

İndirekt ve Direkt ELİSA yöntemleri içerisinde yer alan Sandwich elisa, Kompetitif elisa yöntemleri de bilimsel çalışmalarda yoğun olarak kullanılan testler arasındadır.

Bu yöntemle, bilinmeyen örnekler içerisindeki bulunan antijen miktarının belirlenebilmesi amaçlanır. Direk ve indirek ELİSA yöntemlerde bilinmeyen örneklerde meydana gelen renk değişimleri antikorun varlığını gösterirken Sandwich ELİSA yönteminde ise bu renk değişim skalası bize antijenin varlığını göstermektedir.

Mikrotitre kabının kuyucuklarının katı fazına yakalama antikorları immobilize edilmesinin ardından antijeni içeren örnek ilave edilerek reaksiyonun (antijen-antikor) oluşması beklenir. Yıkama basamakları ile bağlanmamış proteinler uzaklaştırılır. İkinci bir antikor olan enzim işaretli deteksiyon antikoru ile yakalama antikoruna bağlanmış antijen farklı bir epitopundan bağlanır. Tekrar yapılan yıkama işlemi ile bağlanmayan deteksiyon antikorları uzaklaştırılır. Daha sonra ortama enzime ait substrat ilave edilir. Deteksiyon antikoruna bağlı enzim ile substrat reaksiyona girmesiyle renk değişimi gerçekleşir. Spektrofotometre ile meydana gelen renk değişimi ölçülür. İşaretsiz ligand ile yani serumdaki antijen veya antikor konsantrasyonuyla renkli ürün oluşum miktarı doğru orantılıdır.

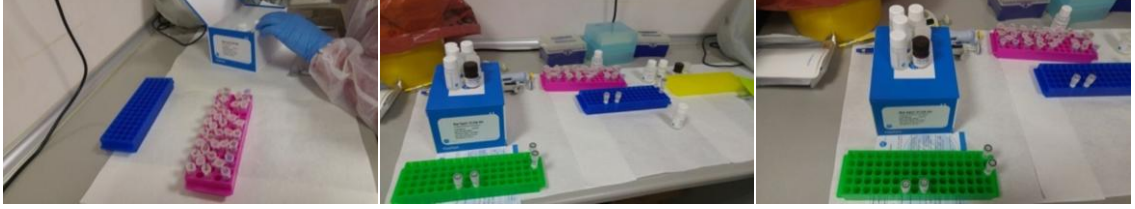
Çalışmamızda Fine Test marka CAT, GPx ve SOD elisa kitleri kullanılmıştır.

Kit içeriği:

- 1- 96 kuyucuklu mikroplate
- 2- Liyofilize standart
- 3- Örnek/ standart dilüsyon buffer/tamponu
- 4- Biotin antikor (Konsantre)
- 5- Antikor dilüsyon buffer
- 6- HRP-Streptavidin konjugat (SABC)
- 7- SABC dilüsyon buffer
- 8- TMB substrat
- 9- Stop solüsyonu
- 10- Yıkama solüsyonu (25X konsantre)

Çalışmanın uygulama aşamalarının sonunda her bir gerbil alınan 2 ml kan örnekleri santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örneklerinden CAT, GPx ve SOD seviyelerinin değerlendirilmesi için ELİSA yöntemi kullanıldı.

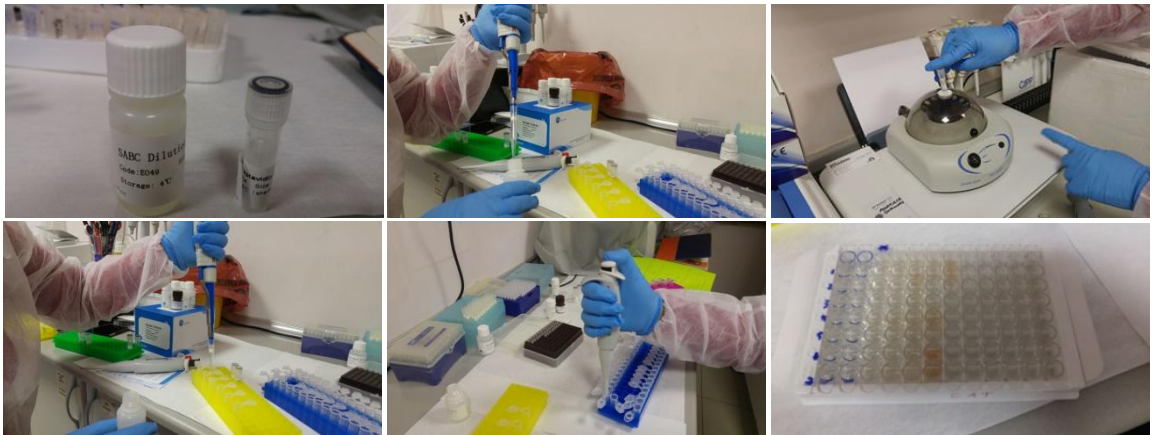
- Kitler ve örnekler, çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi. Oda sıcaklığına getirilen örnekler vorteks ile homojenize edildi.



Resim 3.7 Kitlerin ve örneklerin oda sıcaklığına getirilmesi

Homojen hale gelen örnekler firma önerileri doğrultusunda dilue edildi.

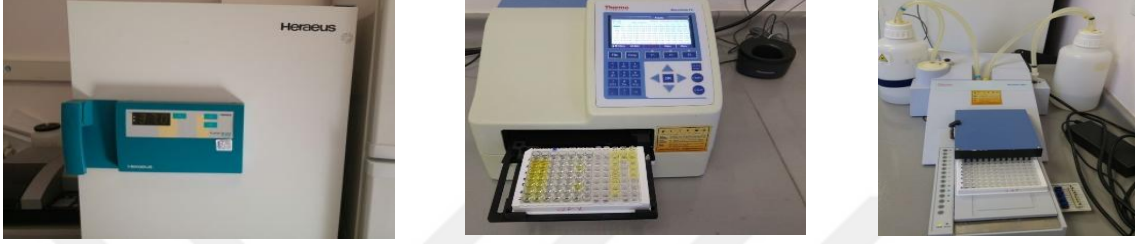
- Çalışma sırasında kullanılacak yıkama solüsyonu 25X konsantre olması sebebiyle distile su ile 1/25 oranında dilue edildi.
- Kit içerisinde bulunan liyofilize haldeki Standart 1000 μ L standart dilüsyon buffer eklenerek 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Vorteksenerek homojen hale gelmesi sağlandı. Standartların dilüsyonu için 6 adet dilüsyon tüpü (ependorf/gode) alındı. 1 den 6 ya kadar ependorflara numaralar verildi ve tüplere 300 μ L standart dilüsyon solüsyonu eklendi.
- Daha sonra bir önceki basamakta hazırlanan orijinal standart'dan pipetaj yapılarak sırasıyla ilk tüpten ikincisine, 300 μ L dilüe edilen standartlar ile diğer tüplere 300 μ L aktarım yapıldı. Sonuçta orijinal standart dahil 7 adet standart elde edildi.



Resim 3.8 Elisa testinin aşamaları

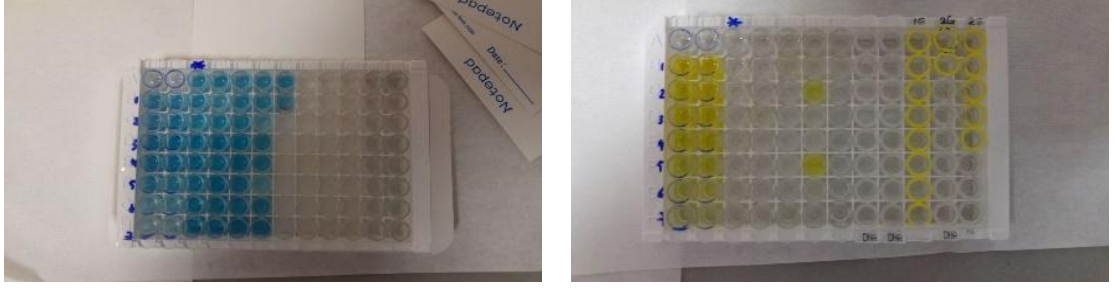
- 1.kuyucuk boş kalacak şekilde sırasıyla 7 adet standart 100 μ L olarak kuyucuklara pipetlendi.

- Ardından 100 μ L dilue edilen serumlar/örnekler kuyucuklara pipetlendi.
- Mikroelisa plate'in üzeri inkübasyon 37 °C'de olacağı ve buharlaşma riskine karşı seal bant adı verilen bantlarla kapatılarak 37 °C'de 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon bitiminde plate üzerine kapatılan bant uzaklaştırıldı.
- Inkübasyonun ardından istenmeyen bağlanmaların temizlenmesi ve arındırılması için 3 kere (3 X 350 μ L) 350 μ L otomatik yıkama cihazı ile yıkama yapıldı.



Resim 3.9 Elisa testinde kullanılan cihazlar

- Yıkama sonrası boş kuyucuk dahil tüm kuyucuklara, 100 μ L biotin-antikor eklendi. Plate üzerine yeni bir bant ile kapatılarak 37 °C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon bitiminde yine bant uzaklaştırılarak 3 kere (3 X 350 μ L) 350 μ L yıkama yapıldı.
- Yıkama sonrası boş kuyucuk dahil tüm kuyucuklara, 100 μ L HRP-Streptavidin (SABC) eklendi. Plate üzerine yeni bir bant ile kapatılarak 37 °C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonunda bu defa 5 kere (5 X 350 μ L) 350 μ L yıkama yapıldı.
- Yıkama ardından tüm kuyucuklara (Boş kuyucuk dahil) 90 μ L TMB substrat eklendi 37 °C'de 15-30 dakika inkübe edildi.
- Süre sonunda 50 μ L Stop solüsyon eklenerek reaksiyonu sonlandırma işlemi gerçekleştirildi. Hızlı bir şekilde kuyucukların içerisindeki karışımın mavi renkten sarı renge renk değişimi gözle görüldü.
- 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda okutuldu ve optik densite (OD) değerleri belirlendi.



Resim 3.10 Substrat ve stop solüsyonun eklenmesi sonraki görüntüler

Dilüsyon işleminin şematik görüntüsü



Resim 3.11 Standartların dilüsyonu

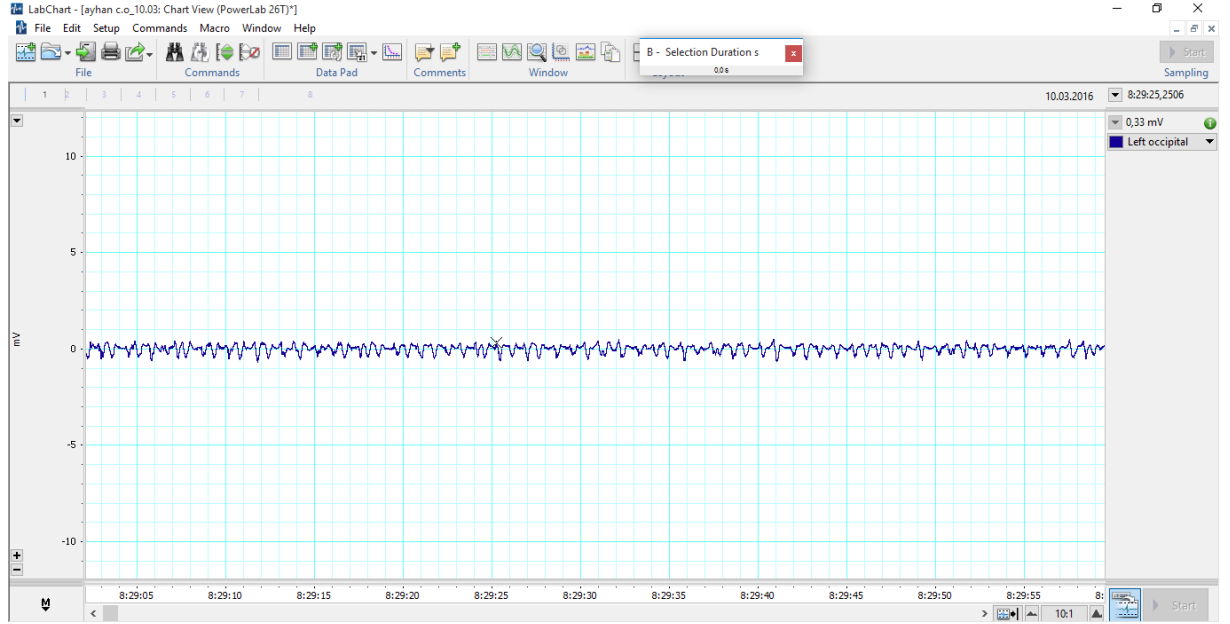
3.5.5. ECoG Analizleri ve İstatistiksel Analizler

Hayvanlardan kayıtlarından epileptiform aktivite başlama latensi, diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği software yazılımı (Chart v.6.0, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik şekilde hesaplandı. Epileptiform aktivite kayıtları beşer dakikalık periyotlara ayrımı yapıldıktan sonra analizleri yapıldı. Normallik dağılım analizinde verilerin normal dağılım göstermediği tespit edildi. Her bir periyotta ayrı ayrı diken-dalga sıklığı, latens ve her bir periyotta yine ayrı ayrı olmak üzere diken-dalga genliği ölçümleri bakımından gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile incelenmiş ve farklı gruplar MANN Whitney U testi ile belirlenmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ kabul edilmiştir. SOD, CAT ve GPx değerleri bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, gruplar arası farklılıklar ise MANN Whitney U testi ile belirlenmiştir. Analizlerde SPSS 15.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Penisilinle Uyarılmayan Hayvanlarda Çörek otu Uygulamalarının Etkisi

Çalışmada kullanılan çörek otu ekstraktının, en az sekiz hayvanda denenerek, devam etmekte olan bazal aktiviteye bir etkisinin varlığı araştırıldı. Buna göre, çalışmada kullanılan Çörek otu ekstraktının bazal aktivite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edildi (Resim 4.1).



Resim 4.1 Gerbillerde sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 6 Pro, AD Instruments) görüntüsü.

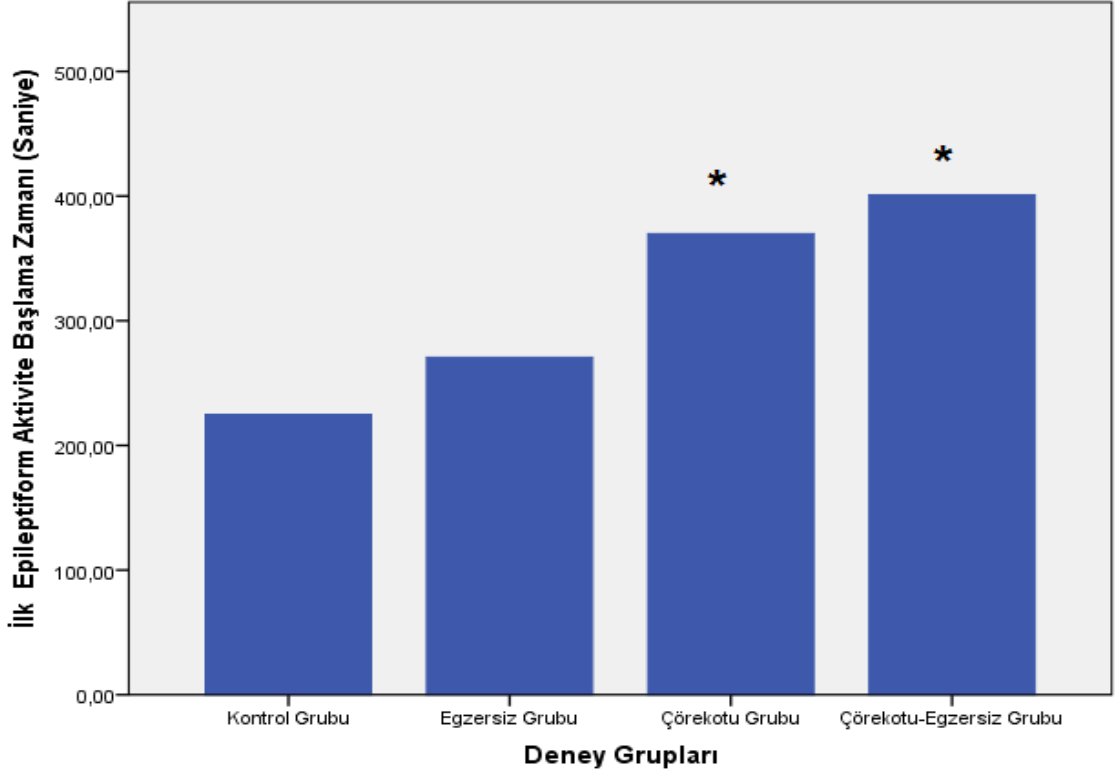
4.2. Çörek otu ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi

4.2.1. Çörek otu ve Egzersizin İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Latensi Üzerine Etkisi

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.1) egzersizin, çörek otunun ve çörek otu ile egzersiz beraber birlikteliğinin penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite başlama süresi üzerine etkisinin penisilin verilerek oluşturulan gruba göre karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Tablolarda ortalama, standart hata, maksimum ve minimum değerler ve P değeri verilmiştir.

Tablo 4.1 Kontrol, Sadece Egzersiz, Sadece Çörek otu ve Çörek otu-Egzersiz Gruplarının İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.

	Ortama	Std. Error	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol (Penisilin)	224, 83 ± 19, 20 ^a		90, 00	291, 00	
Sadece Egzersiz	270, 67 ± 28, 91		181, 00	331, 00	, 003 ^a
Sadece Çörek otu	369, 80 ± 72, 19 ^a		120, 00	756, 00	
Çörek otu ve Egzersiz	401, 00 ± 40, 59 ^b		261, 00	600, 00	



Şekil 4.1 Çörek otu ve Egzersizin Nöbet Başlama Süreleri Üzerine Etkilerinin Ortalamaları *Kontrol grubuna göre ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden istatistiksel anlamlılığı (P<0.05) ifade etmektedir.

Tablo detaylı olarak incelendiğinde kontrol grubu ile sadece çörek otu verilen grubu (p=0.033) ve çörek otu ve egzersizin beraber verildiği grup arasında (p=0.001) anlamlı bir farklılık bulunur iken sadece egzersiz yaptırılan grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p≥0.05).

Gruplar kendi aralarında kıyaslandığı zaman sadece egzersiz grubu ile çörek otu ve egzersizin beraber uygulandığı grup arasında (p=0.33) anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0.05).

4.2.2. Çörek otu ve Egzersizin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkisi

Çörek otu ve egzersizin nöbetin başlamasından itibaren 120 dakikalık epileptiform aktivite üzerine etkisinin incelendiğinde, kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştığımızda, kontrol grubunun çörek otu grubu ile ilk 35 dakika boyunca (21-25.dakikalar arası hariç) anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubunun egzersiz yaptırılan grupla ilk 10 dakika ve 30-35.dakikalar arası anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ($p<0.05$). Kontrol grubunun egzersiz yaptırılarak çörek otu verilen grup arasında da yine ilk 5 dakika 21-25 ve 30-35.dakikalar arasında da anlamlı bir farklılık yer almaktadır($p<0.05$).

Tedavi amaçlı verilen grupları kendi arasında değerlendirildiğinde, egzersiz grubunun çörek otu uygulamasının yapıldığı ve egzersiz ile birlikte çörek otu uygulanan gruplar arasında da anlamlı farklılık gözlenmiştir.(sırasıyla 6-10.26-30 dakikalar) ($p<0.05$).

Çörek otu grubunun ise egzersiz ile beraber çörek otu verilen grup arasında da 16-25.dakikalar arası anlamlı bir farklılık söz konusudur. ($p<0.05$).

(Tablo 4.2) 'de 5'er dakikalık periyotlar içerisinde penisilin ile oluşturulan kontrol grubu ile beraber sadece çörek otu, sadece egzersiz ve çörek otu ile egzersizin beraber uygulandığı gruplara ait epileptiform aktivite üzerine etkisini gösteren frekans ortalamaları ile tamamlayıcı istatistikleri ve p değerleri bulunmaktadır. Tablolar detaylı olarak incelendiği zaman aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 4.2 Kontrol, Sadece Egzersiz, Sadece Çörek otu ve Çörek otu-Egzersiz Gruplarının Epileptiform Aktivite Frekansı Üzerine Etkileri Tablosu. ^a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ($p<0.05$) ifade etmektedir.

Frekans değerleri (sayı/dk)

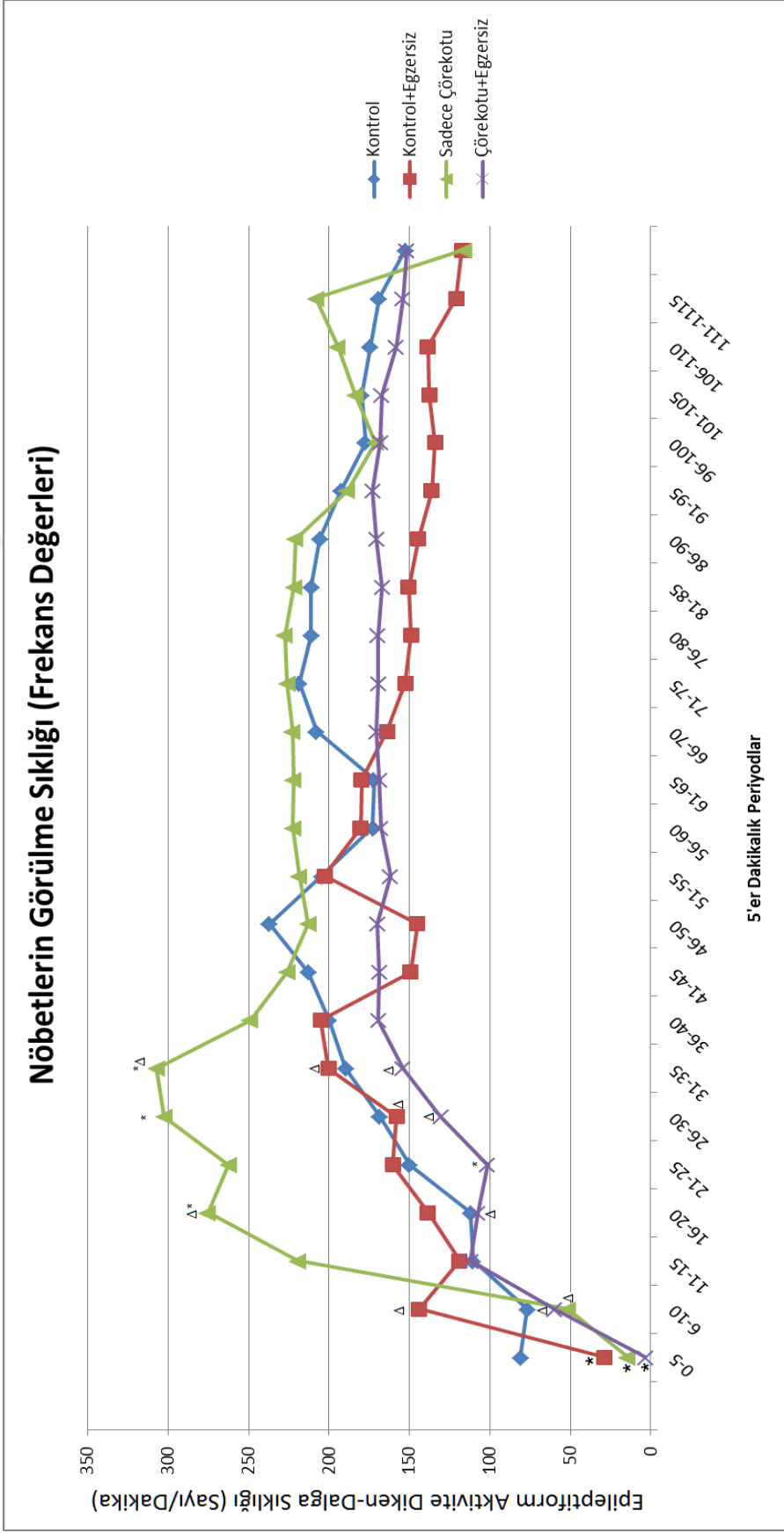
Zaman Periyotları (Dakika)	Gruplar	Ortalama	Std. Hata	Minimum	Maximum	p
0-5	Kontrol	81,00	± 17,04	4,00	182,00	,000 ^a
	Egzersiz	29,00	± 16,08	0,00	102,00	
	Çörek otu	14,50	± 7,66	0,00	49,00	
	Çörek otu ve Egzersiz	3,40	± 1,42	0,00	10,00	
6-10	Kontrol	76,83	± 13,85	9,00	128,00	,002 ^a
	Egzersiz	144,00	± 20,45	80,00	211,00	
	Çörek otu	51,75	± 12,53	0,00	91,00	
	Çörek otu ve Egzersiz	60,00	± 16,16	0,00	121,00	

Tablo 4.2 (Devam)

11-15	Kontrol	110, 50	± 37, 50	6, 00	347, 00	, 243
	Egzersiz	119, 00	± 31, 08	14, 00	244, 00	
	Çörek otu	219, 50	± 59, 27	13, 00	387, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	112, 00	± 36, 46	1, 00	297, 00	
16-20	Kontrol	112, 00	± 34, 99	4, 00	333, 00	, 023 ^a
	Egzersiz	138, 50	± 30, 35	23, 00	250, 00	
	Çörek otu	275, 25	± 64, 29	3, 00	424, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	107, 40	± 27, 28	10, 00	221, 00	
21-25	Kontrol	150, 00	± 29, 08	26, 00	340, 00	, 010 ^a
	Egzersiz	160, 25	± 19, 14	77, 00	214, 00	
	Çörek otu	262, 50	± 50, 61	50, 00	413, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	101, 60	± 18, 50	29, 00	167, 00	
26-30	Kontrol	168, 33	± 24, 48	68, 00	292, 00	, 000 ^a
	Egzersiz	158, 00	± 24, 37	75, 00	253, 00	
	Çörek otu	302, 50	± 25, 92	224, 00	405, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	130, 60	± 7, 37	98, 00	160, 00	
31-35	Kontrol	189, 67	± 24, 86	83, 00	286, 00	, 003 ^a
	Egzersiz	200, 25	± 43, 72	85, 00	358, 00	
	Çörek otu	307, 25	± 22, 44	239, 00	396, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	154, 20	± 4, 53	137, 00	176, 00	
36-40	Kontrol	200, 17	± 27, 38	91, 00	317, 00	, 405
	Egzersiz	205, 00	± 52, 84	69, 00	402, 00	
	Çörek otu	249, 00	± 31, 97	129, 00	360, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	169, 40	± 9, 86	142, 00	223, 00	
41-45	Kontrol	213, 00	± 31, 53	85, 00	355, 00	, 360
	Egzersiz	149, 25	± 39, 15	41, 00	263, 00	
	Çörek otu	226, 00	± 46, 15	43, 00	385, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	168, 80	± 13, 85	130, 00	247, 00	
46-50	Kontrol	237, 17	± 38, 87	82, 00	428, 00	, 337
	Egzersiz	145, 25	± 42, 82	19, 00	266, 00	
	Çörek otu	213, 00	± 54, 13	11, 00	416, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	169, 80	± 15, 22	123, 00	250, 00	
51-55	Kontrol	204, 67	± 28, 17	77, 00	356, 00	, 687
	Egzersiz	202, 75	± 37, 48	34, 00	288, 00	
	Çörek otu	218, 50	± 56, 41	6, 00	428, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	162, 00	± 15, 97	107, 00	243, 00	
56-60	Kontrol	173, 00	± 18, 01	83, 00	244, 00	, 642
	Egzersiz	180, 50	± 33, 54	28, 00	244, 00	
	Çörek otu	222, 50	± 57, 20	7, 00	435, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	167, 80	± 18, 96	104, 00	266, 00	
61-65	Kontrol	172, 00	± 17, 82	80, 00	252, 00	, 615
	Egzersiz	179, 75	± 33, 78	27, 00	252, 00	
	Çörek otu	222, 25	± 53, 51	16, 00	416, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	168, 80	± 18, 36	103, 00	261, 00	

Tablo 4.2 (Devam)

66-70	Kontrol	207, 83	± 32, 37	79, 00	399, 00	, 577
	Egzersiz	164, 00	± 34, 25	23, 00	245, 00	
	Çörek otu	222, 75	± 48, 23	29, 00	387, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	170, 60	± 17, 77	108, 00	257, 00	
71-75	Kontrol	218, 50	± 38, 62	77, 00	464, 00	, 407
	Egzersiz	152, 50	± 34, 92	21, 00	248, 00	
	Çörek otu	226, 00	± 44, 45	48, 00	378, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	169, 20	± 17, 15	114, 00	252, 00	
76-80	Kontrol	211, 17	± 34, 83	79, 00	431, 00	, 382
	Egzersiz	149, 00	± 35, 60	21, 00	254, 00	
	Çörek otu	227, 50	± 46, 05	52, 00	396, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	169, 60	± 14, 46	117, 00	238, 00	
81-85	Kontrol	211, 17	± 35, 80	80, 00	437, 00	, 467
	Egzersiz	150, 50	± 35, 48	18, 00	255, 00	
	Çörek otu	221, 75	± 52, 38	14, 00	404, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	166, 80	± 12, 79	119, 00	227, 00	
86-90	Kontrol	205, 67	± 35, 10	74, 00	419, 00	, 476
	Egzersiz	144, 50	± 36, 69	20, 00	258, 00	
	Çörek otu	221, 00	± 51, 38	20, 00	403, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	170, 40	± 15, 64	112, 00	233, 00	
91-95	Kontrol	192, 67	± 25, 92	80, 00	317, 00	, 654
	Egzersiz	136, 25	± 38, 78	16, 00	263, 00	
	Çörek otu	188, 75	± 54, 65	22, 00	399, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	173, 00	± 14, 55	114, 00	221, 00	
96-100	Kontrol	177, 33	± 20, 48	89, 00	272, 00	, 844
	Egzersiz	134, 00	± 38, 57	14, 00	261, 00	
	Çörek otu	171, 00	± 66, 98	0, 00	432, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	168, 00	± 14, 58	108, 00	218, 00	
101-105	Kontrol	179, 83	± 19, 87	87, 00	266, 00	, 840
	Egzersiz	137, 75	± 41, 08	13, 00	287, 00	
	Çörek otu	183, 75	± 71, 11	12, 00	471, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	167, 20	± 13, 49	104, 00	217, 00	
106-110	Kontrol	174, 33	± 23, 48	48, 00	265, 00	, 772
	Egzersiz	138, 50	± 42, 69	13, 00	301, 00	
	Çörek otu	194, 75	± 65, 40	27, 00	463, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	158, 20	± 11, 58	107, 00	206, 00	
111-115	Kontrol	169, 17	± 24, 62	31, 00	252, 00	, 436
	Egzersiz	121, 00	± 37, 59	9, 00	254, 00	
	Çörek otu	208, 00	± 62, 15	21, 00	463, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	154, 00	± 9, 96	114, 00	195, 00	
116-120	Kontrol	152, 67	± 32, 25	8, 00	281, 00	, 683
	Egzersiz	117, 25	± 36, 45	5, 00	237, 00	
	Çörek otu	116, 25	± 29, 17	18, 00	229, 00	
	Çörek otu ve Egzersiz	151, 80	± 6, 89	122, 00	180, 00	



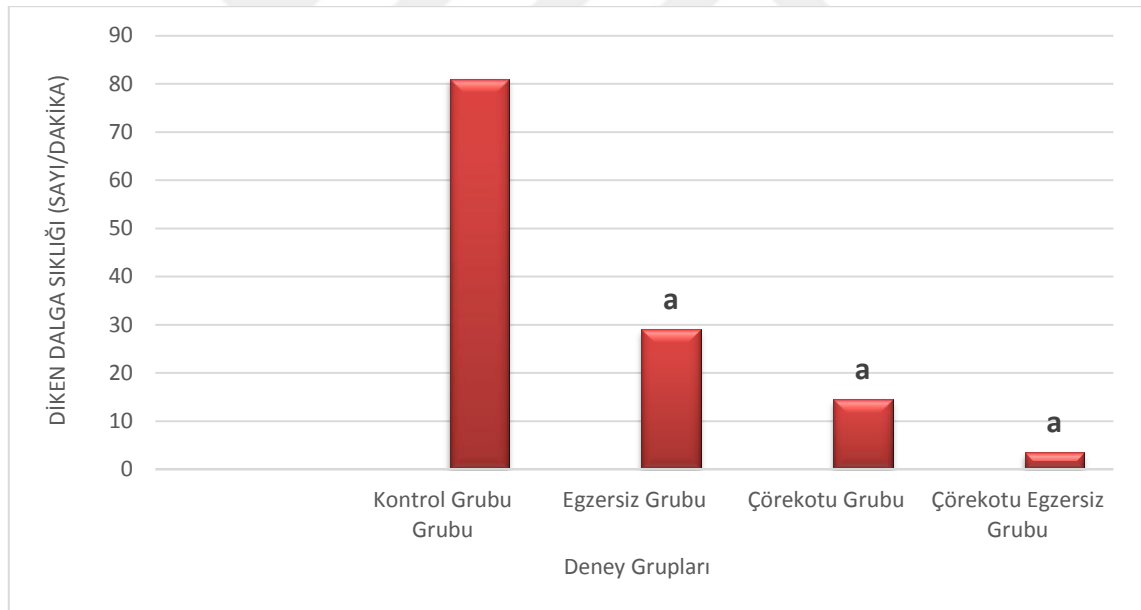
Şekil 4.2 Çörek otu ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Üzerine Frekansın Etkilerinin Ortalamaları. * ile işaretli değerler istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığı ($P < 0.05$), Δ ile işaretli değerler ise istatistiksel olarak grupların kendi aralarında anlamlılığını ($P < 0.05$) ifade etmektedir.

4.2.2.1. Çörek otu ve egzersizin 0-5. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Çörek otu ve egzersizin 0-5. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisinde kontrol penisilin grubunun sadece egzersiz grubu ($p=0.040$), çörek otu grubu ($p=0.006$) ve çörek otu–egzersiz grubu arasında ($p=0.000$) anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. $F(3;37)=7.85$ [$p=0.000$] (Tablo 4.3, Şekil 4.3)

Tablo 4.3 Kontrol, Egzersiz, Çörek otu ve Çörek otu-Egzersiz Gruplarının 0-5. Dakikaları Arası Epileptiform Aktivite Dalga Diken Sıklığı Üzerine Etkileri Tablosu ve p değeri [$p=0.000$] a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) ifade etmektedir.

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	81,00	± 17,04	4,00	182,00	,000 ^a
Egzersiz	29,00	± 16,08	0,00	102,00	
Çörek otu	14,50	± 7,66	0,00	49,00	
Çörek otu-Egzersiz	3,40	± 1,42	0,00	10,00	



Şekil 4.3 Kontrol, Sadece Egzersiz, Sadece Çörek otu ve Çörek otu-Egzersiz Gruplarının 0-5. Dakikaları Arası Epileptiform Aktivite Dalga Diken Sıklığına (sayı/dakika) Ait Ortalama Değerleri a ile işaretli değerler istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığı ($P<0.05$) ifade etmektedir.

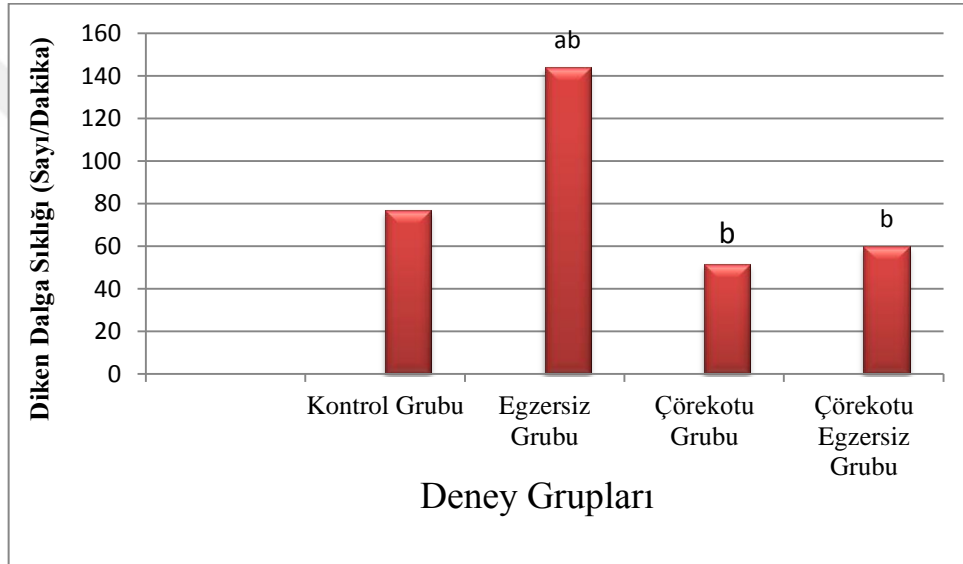
4.2.2.2. Çörek otu ve egzersizin 6-10. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

6-10 dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz grubu ($p=0.024$) ile egzersiz grubunun ise çörek otu ($p=0.003$) ve çörek otu–egzersiz grupları ($p=0.005$)

arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır $F(3;37)=6.04$ [$p=0.002$] (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

Tablo 4.4 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri ($p=0.002$) a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) ifade etmektedir.

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	76, 83	$\pm 13, 85$	9, 00	128, 00	, 002 ^a
Egzersiz	144, 00	$\pm 20, 45$	80, 00	211, 00	
Çörek otu	51, 75	$\pm 12, 53$	0, 00	91, 00	
Çörek otu-Egzersiz	60, 00	$\pm 16, 16$	0, 00	121, 00	



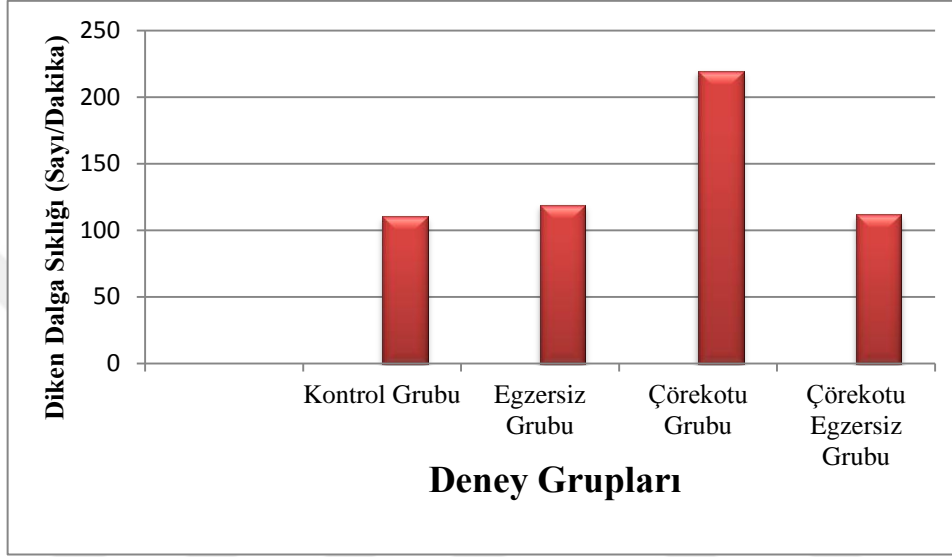
Şekil 4.4 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığı ($P<0.05$), b ile işaretli değerler ise istatistiksel olarak grupların kendi aralarında anlamlılığını ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.2.2.3. Çörek otu ve egzersizin 11-15. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

11-15 dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=1.460$ [$p>0.05$] (Tablo 4.5, Şekil 4.5)

Tablo 4.5 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	110, 50 ±	37, 50	6, 00	347, 00	, 243
Egzersiz	119, 00 ±	31, 08	14, 00	244, 00	
Çörek otu	219, 50 ±	59, 27	13, 00	387, 00	
Çörek otu-Egzersiz	112, 00 ±	36, 46	1, 00	297, 00	



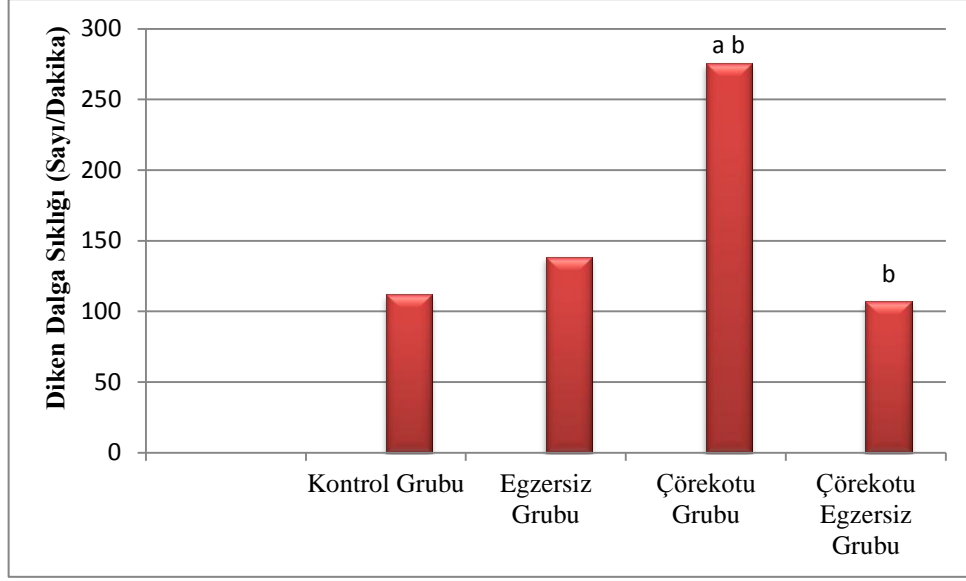
Şekil 4.5 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.4. Çörek otu ve egzersizin 16-20. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

16-20 dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun çörek otu grubu ($p=0.030$) ile çörek otu grubunun ise çörek otu-egzersiz grubu ($p=0.033$) ile anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. $F(3;37)=3.58$ [$p=0.023$] (Tablo 4.6, Şekil 4.6)

Tablo 4.6 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p=0.023$] a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) ifade etmektedir.

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	112, 00 ±	34, 99	4, 00	333, 00	, 023
Egzersiz	138, 50 ±	30, 35	23, 00	250, 00	
Çörek otu	275, 25 ±	64, 29	3, 00	424, 00	
Çörek otu-Egzersiz	107, 40 ±	27, 28	10, 00	221, 00	



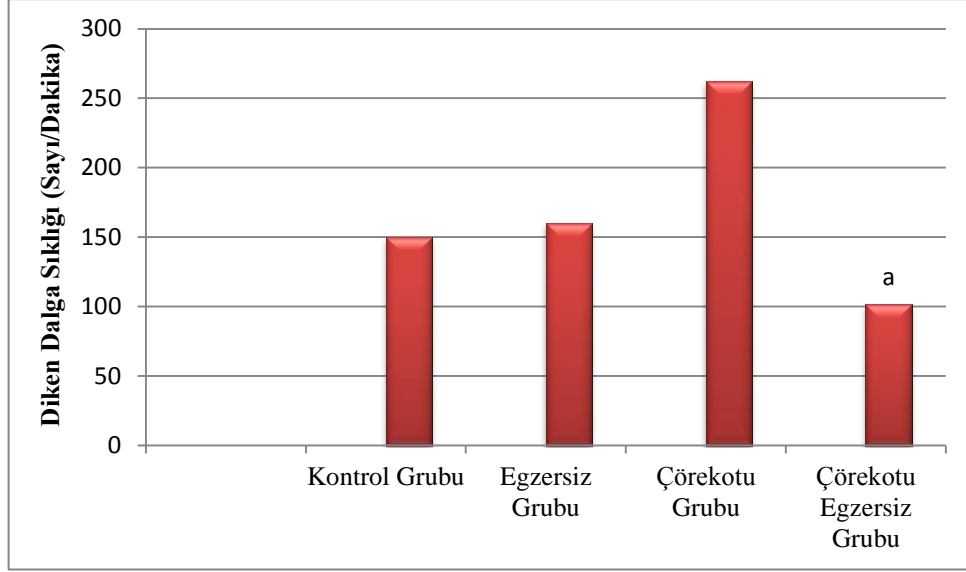
Şekil 4.6 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri a ile işaretli değerler istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığı ($P < 0.05$) b ile işaretli değerler ise istatistiksel olarak grupların kendi aralarında anlamlılığını ($P < 0.05$) ifade etmektedir.

4.2.2.5. Çörek otu ve egzersizin 21-25. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

21-25. dakikalar arasında sadece kontrol grubunun çörek otu-egzersiz grubu ($p=0.06$) ile anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Örneklem sayısının daha fazla olması durumunda ise kontrol grubu ile çörek otu grubu arasında farklılık olacağı tahmin edilmektedir. ($p=0.63$) $F(3;37)=4.40$ [$p=0.010$] (Tablo 4.7, Şekil 4.7)

Tablo 4.7 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p=0.010$] a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ($P < 0.05$) ifade etmektedir.

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	150,0000 ±	29,07514	26,00	340,00	,010 ^a
Egzersiz	160,2500 ±	19,13929	77,00	214,00	
Çörek otu	262,5000 ±	50,60809	50,00	413,00	
Çörek otu-Egzersiz	101,6000 ±	18,50117	29,00	167,00	



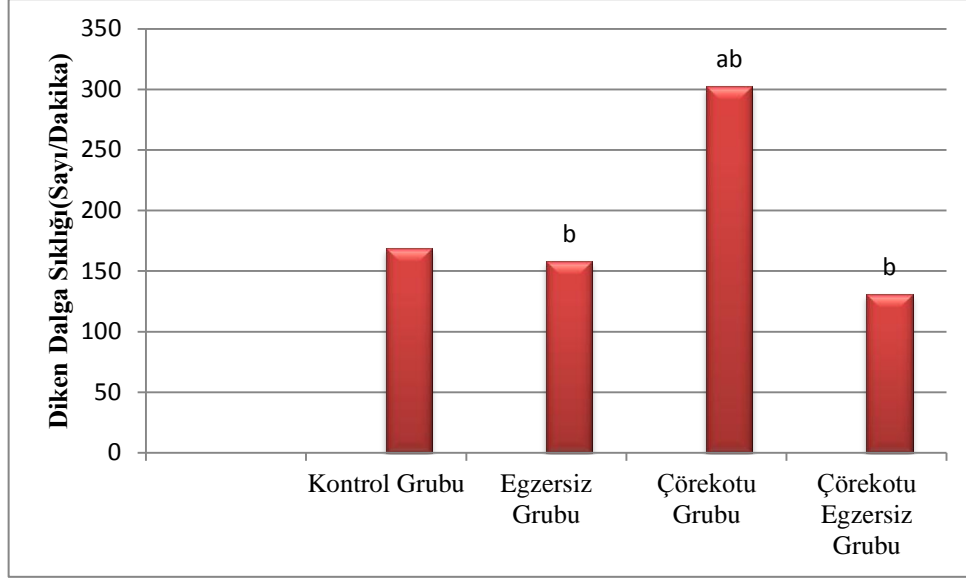
Şekil 4.7 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri a ile işaretli değerler istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığı ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.2.2.6. Çörek otu ve egzersizin 26-30. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

26-30 dakikalar arasında kontrol grubunun Çörek otu grubu ($p=0.01$) ile çörek otu grubunun ise egzersiz ($p=0.001$) ve çörek otu-egzersiz grupları ($p= 0.000$) arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. $F(3;37)=10.91$ [$p=0.000$] (Tablo 4.8, Şekil 4.8)

Tablo 4.8 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p=0.000$] a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) ifade etmektedir.

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	168, 33	± 24, 48	68, 00	292, 00	, 000 ^a
Egzersiz	158, 00	± 24, 37	75, 00	253, 00	
Çörek otu	302, 50	± 25, 92	224, 00	405, 00	
Çörek otu-Egzersiz	130, 60	± 7, 37	98, 00	160, 00	



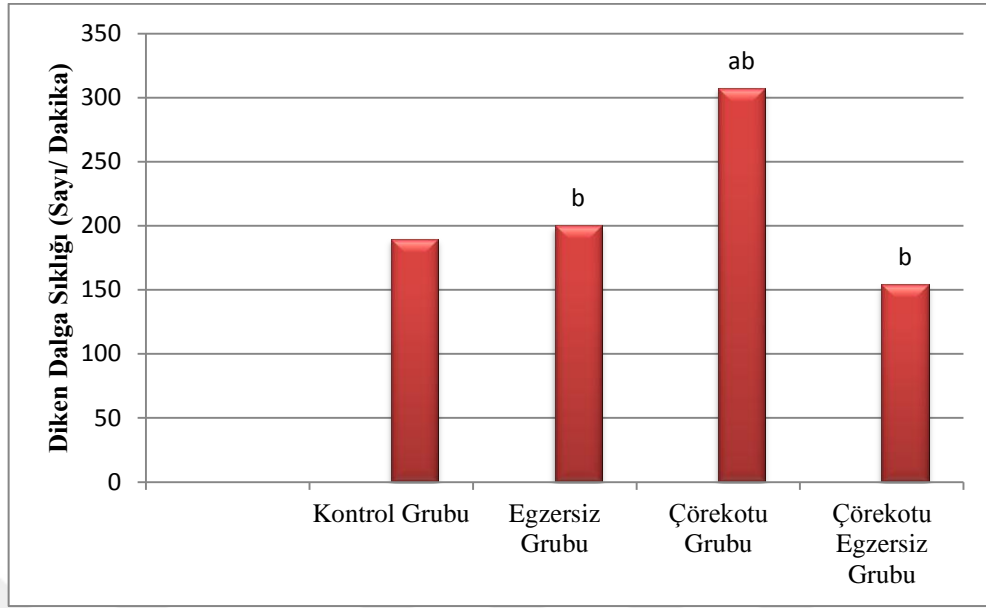
Şekil 4.8 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri a ile işaretli değerler istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığı ($P<0.05$).b ile işaretli değerler ise istatistiksel olarak grupların kendi aralarında anlamlılığını ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.2.2.7. Çörek otu ve egzersizin 31-35. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

31-35 dakikalar arasında çörek otu grubunun kontrol ($p=0.15$), egzersiz ($p\leq 0.05$) ve çörek otu-egzersiz grupları ($p=0.002$) arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. $F(3;37)=5.81$ [$p=0.003$] (Tablo 4.9, Şekil 4.9)

Tablo 4.9 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p=0.003$] a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) ifade etmektedir.

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	189, 67	± 24, 86	83, 00	286, 00	0, 003 ^a
Egzersiz	200, 25	± 43, 72	85, 00	358, 00	
Çörek otu	307, 25	± 22, 44	239, 00	396, 00	
Çörek otu-Egzersiz	154, 20	± 4, 53	137, 00	176, 00	



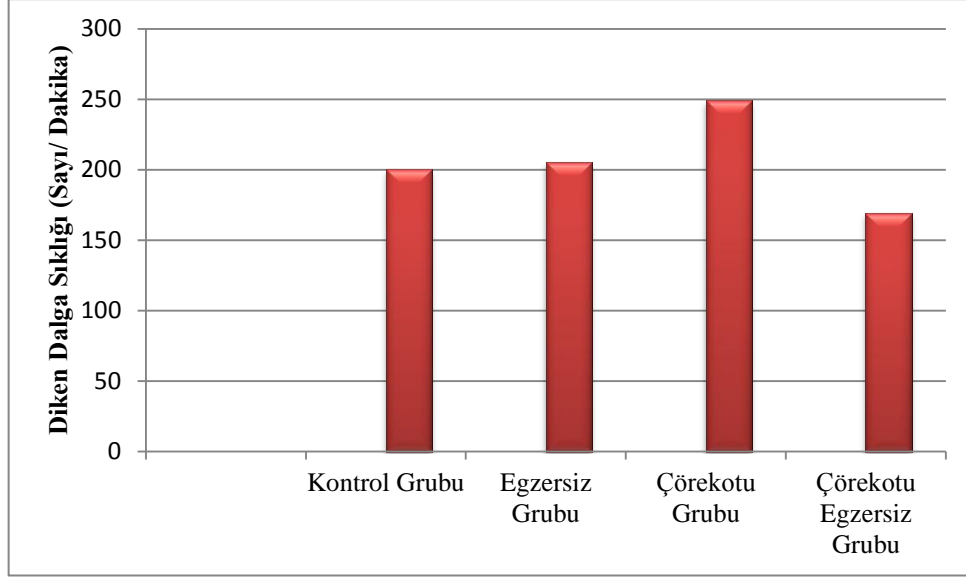
Şekil 4.9 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri a ile işaretli değerler istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığı ($P<0.05$), b ile işaretli değerler ise istatistiksel olarak grupların kendi aralarında anlamlılığını ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.2.2.8. Çörek otu ve egzersizin 36-40. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

36-40. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=1.00$ [$p>0.05$] (Tablo 4.10, Şekil 4.10)

Tablo 4.10 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	200, 17	± 27, 38	91, 00	317, 00	0, 405
Egzersiz	205, 00	± 52, 84	69, 00	402, 00	
Çörek otu	249, 00	± 31, 97	129, 00	360, 00	
Çörek otu-Egzersiz	169, 40	± 9, 86	142, 00	223, 00	



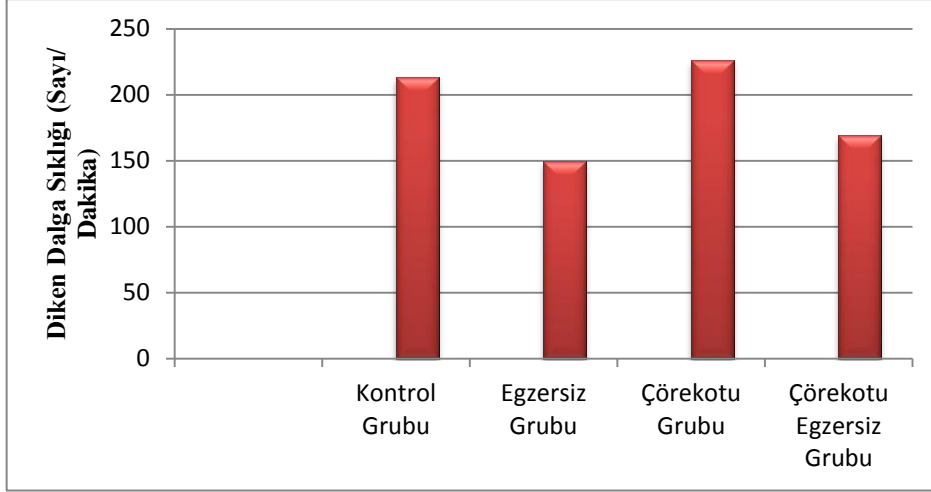
Şekil 4.10 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 36-40. dakikalari arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.9. Çörek otu ve egzersizin 41-45. dakikalari arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

41-45. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=1.105$ [$p>0.05$] (Tablo 4.11, Şekil 4.11)

Tablo 4.11 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 41-45. dakikalari arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$].

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	213,00	± 31,53	85,00	355,00	0,360
Egzersiz	149,25	± 39,15	41,00	263,00	
Çörek otu	226,00	± 46,15	43,00	385,00	
Çörek otu-Egzersiz	168,80	± 13,85	130,00	247,00	



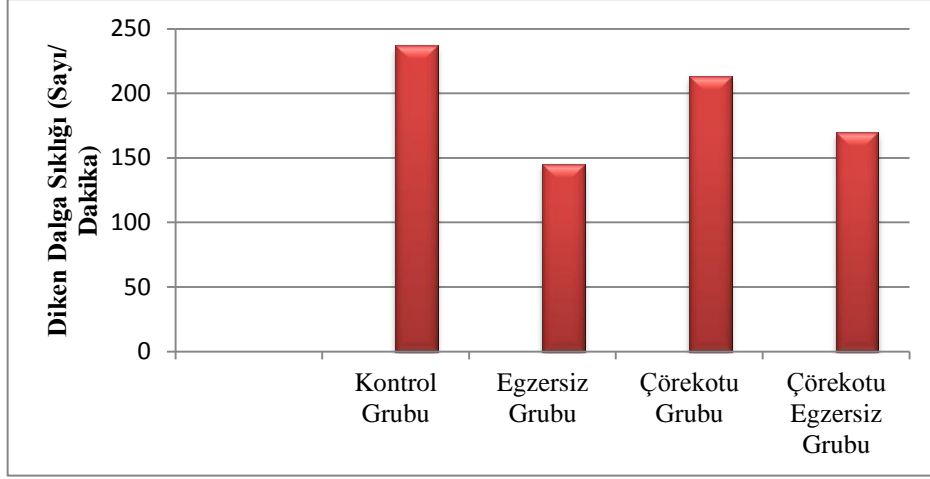
Şekil 4.11 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.10. Çörek otu ve egzersizin 46-50. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

46-50. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=1.16$ [$p>0.05$] (Tablo 4.12, Şekil 4.12)

Tablo 4.12 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 46-50. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	237,17	38,87	82,00	428,00	0,330
Egzersiz	145,25	42,82	19,00	266,00	
Çörek otu	213,00	54,13	11,00	416,00	
Çörek otu-Egzersiz	169,80	15,22	123,00	250,00	



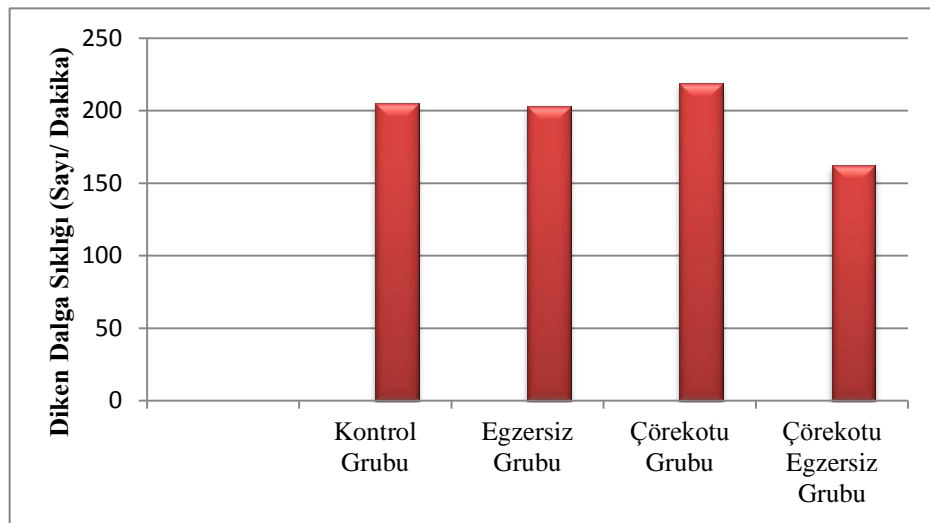
Şekil 4.12 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 46-50. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.11. Çörek otu ve egzersizin 51-55. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

51-55. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.497$ [$p>0.05$] (Tablo 4.13, Şekil 4.13)

Tablo 4.13 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	204, 67	± 28, 17	77, 00	356, 00	0, 687
Egzersiz	202, 75	± 37, 48	34, 00	288, 00	
Çörek otu	218, 50	± 56, 41	6, 00	428, 00	
Çörek otu-Egzersiz	162, 00	± 15, 97	107, 00	243, 00	



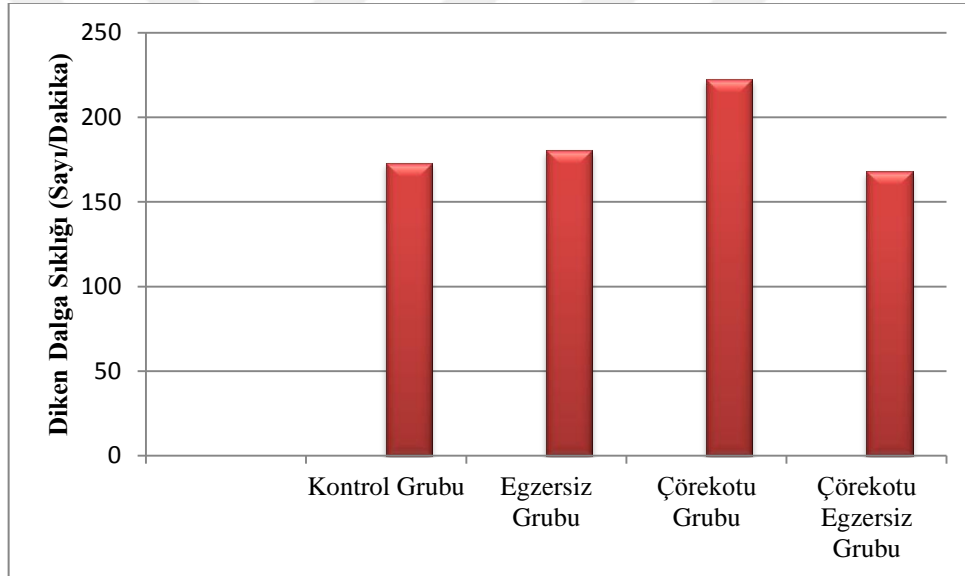
Şekil 4.13 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.12. Çörek otu ve egzersizin 56-60. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

56-60. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.565$ [$p>0.05$] (Tablo 4.14, Şekil 4.14)

Tablo 4.14 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 56-60. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	173,00	± 18,01	83,00	244,00	0,642
Egzersiz	180,50	± 33,54	28,00	244,00	
Çörek otu	222,50	± 57,20	7,00	435,00	
Çörek otu-Egzersiz	167,80	± 18,96	104,00	266,00	



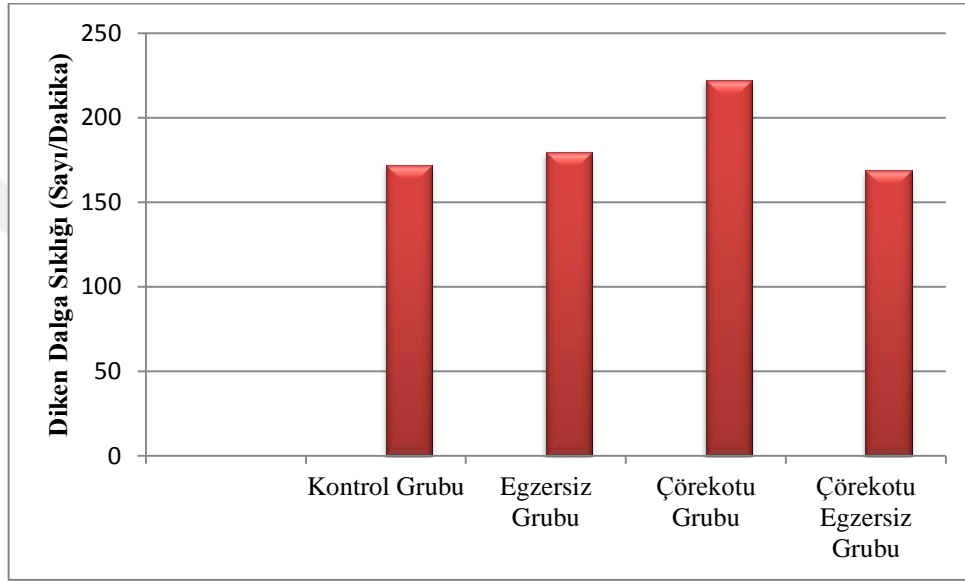
Şekil 4.14 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 56-60. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.13. Çörek otu ve egzersizin 61-65. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

61-65. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.607$ [$p>0.05$] (Tablo 4.15, Şekil 4.15)

Tablo 4.15 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [p>0.05]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	172,00 ±	17,82	80,00	252,00	0,615
Egzersiz	179,75 ±	33,78	27,00	252,00	
Çörek otu	222,25 ±	53,51	16,00	416,00	
Çörek otu-Egzersiz	168,80 ±	18,36	103,00	261,00	



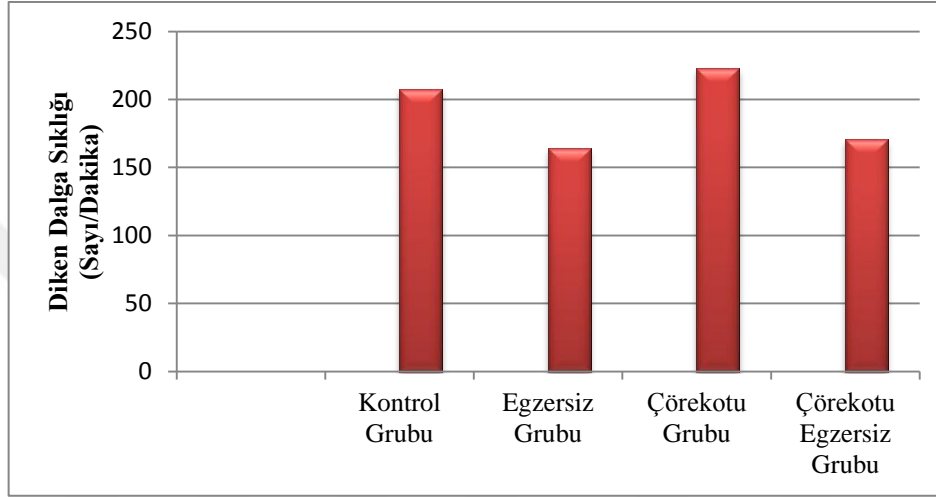
Şekil 4.15 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.14. Çörek otu ve egzersizin 66-70. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

66-70. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.669$ [p>0.05] (Tablo 4.16, Şekil 4.16)

Tablo 4.16 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	207, 83	± 32, 37	79, 00	399, 00	0, 227
Egzersiz	164, 00	± 34, 25	23, 00	245, 00	
Çörek otu	222, 75	± 48, 23	29, 00	387, 00	
Çörek otu-Egzersiz	170, 60	± 17, 77	108, 00	257, 00	



Şekil 4.16 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

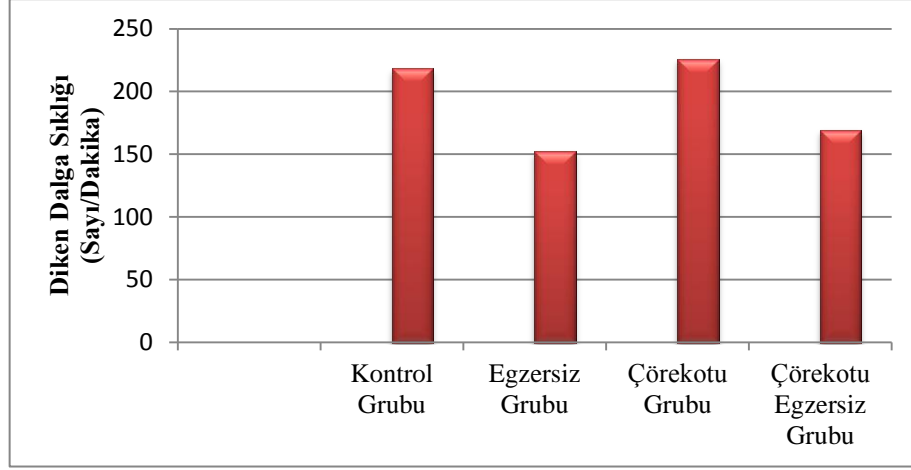
4.2.2.15. Çörek otu ve egzersizin 71-75. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

71-75. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.994$ [$p>0.05$] (

Tablo 4.17, Şekil 4.17)

Tablo 4.17 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	218, 50	± 38, 62	77, 00	464, 00	, 407
Egzersiz	152, 50	± 34, 92	21, 00	248, 00	
Çörek otu	226, 00	± 44, 45	48, 00	378, 00	
Çörek otu-Egzersiz	169, 20	± 17, 15	114, 00	252, 00	



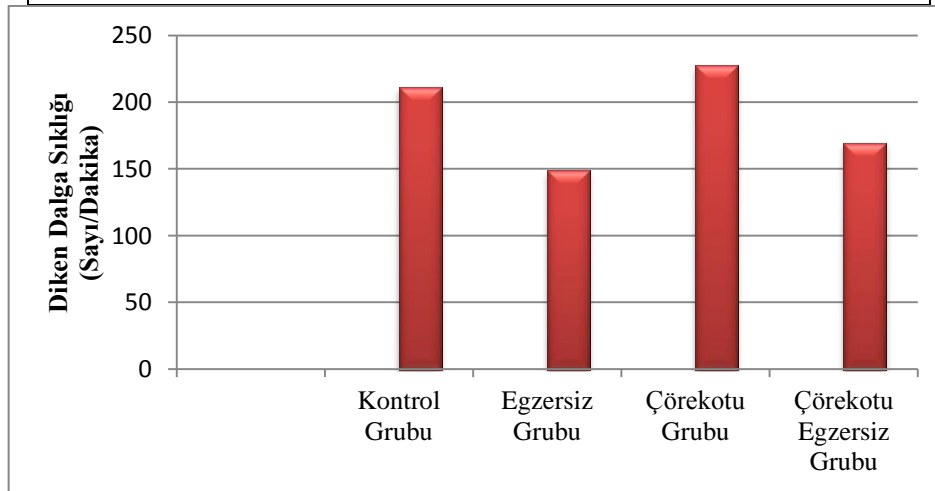
Şekil 4.17 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.16. Çörek otu ve egzersizin 76-80. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

76-80. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=1.052$ [$p>0.05$] (Tablo 4.18, Şekil 4.18)

Tablo 4.18 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	211, 17	± 34, 83	79, 00	431, 00	, 382
Egzersiz	149, 00	± 35, 60	21, 00	254, 00	
Çörek otu	227, 50	± 46, 05	52, 00	396, 00	
Çörek otu-Egzersiz	169, 60	± 14, 46	117, 00	238, 00	



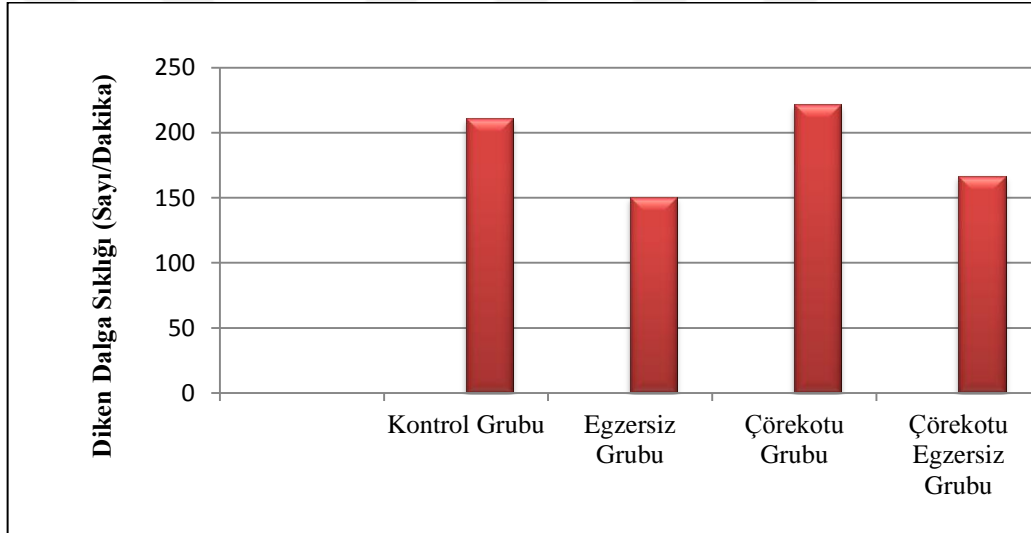
Şekil 4.18 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.17. Çörek otu ve egzersizin 81-85. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

81-85. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.868$ [$p>0.05$] (Tablo 4.19, Şekil 4.19)

Tablo 4.19 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 81-85. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	211, 17	± 35, 80	80, 00	437, 00	, 467
Egzersiz	150, 50	± 35, 48	18, 00	255, 00	
Çörek otu	221, 75	± 52, 38	14, 00	404, 00	
Çörek otu-Egzersiz	166, 80	± 12, 79	119, 00	227, 00	



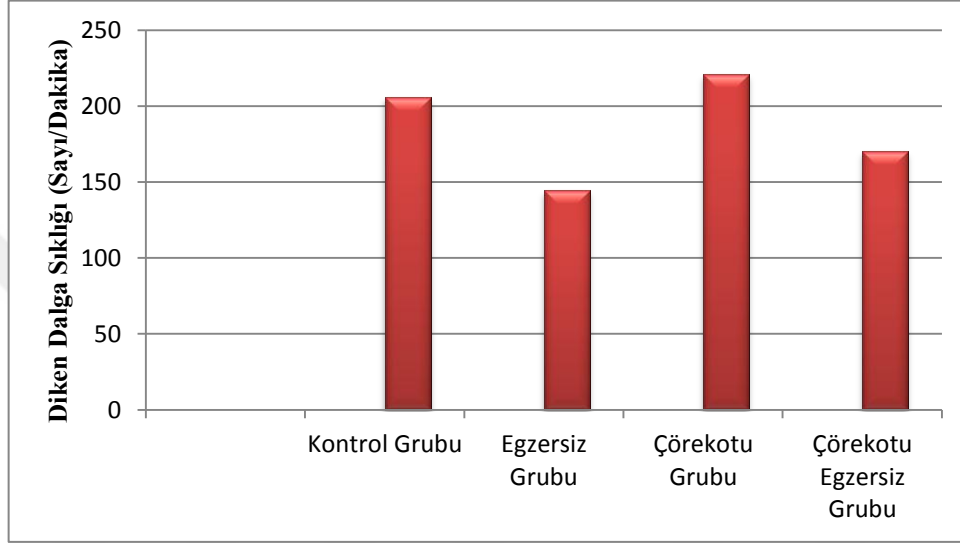
Şekil 4.19 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 81-85. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.18.Çörek otu ve egzersizin 86-90. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

86-90. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.851$ [$p>0.05$] (Tablo 4.20, Şekil 4.20)

Tablo 4.20 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	205, 67	± 35, 10	74, 00	419, 00	, 476
Egzersiz	144, 50	± 36, 69	20, 00	258, 00	
Çörek otu	221, 00	± 51, 38	20, 00	403, 00	
Çörek otu-Egzersiz	170, 40	± 15, 64	112, 00	233, 00	



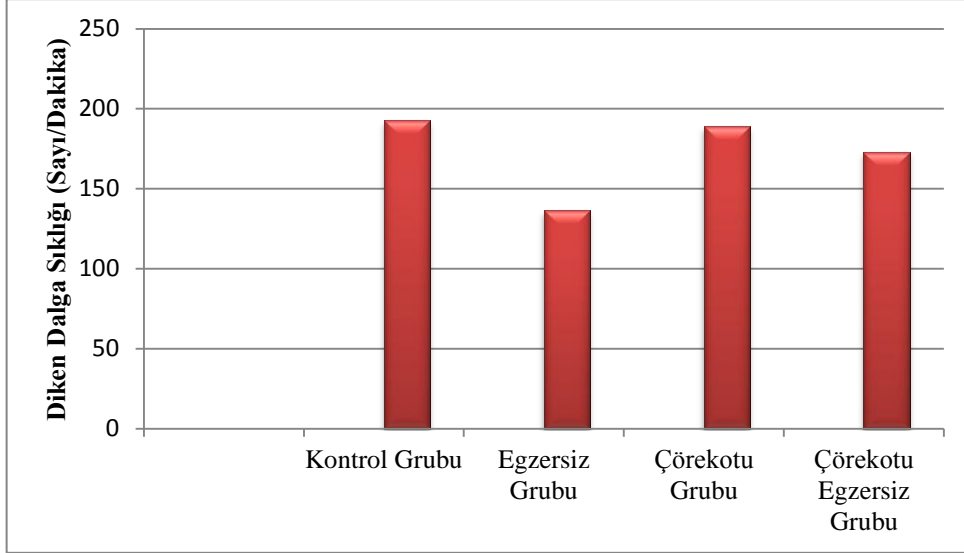
Şekil 4.20 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.19. Çörek otu ve egzersizin 91-95. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

91-95. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.546$ [$p>0.05$] (Tablo 4.21, Şekil 4.21)

Tablo 4.21 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	192, 67	± 25, 92	80, 00	317, 00	, 654
Egzersiz	136, 25	± 38, 78	16, 00	263, 00	
Çörek otu	188, 75	± 54, 65	22, 00	399, 00	
Çörek otu-Egzersiz	173, 00	± 14, 55	114, 00	221, 00	



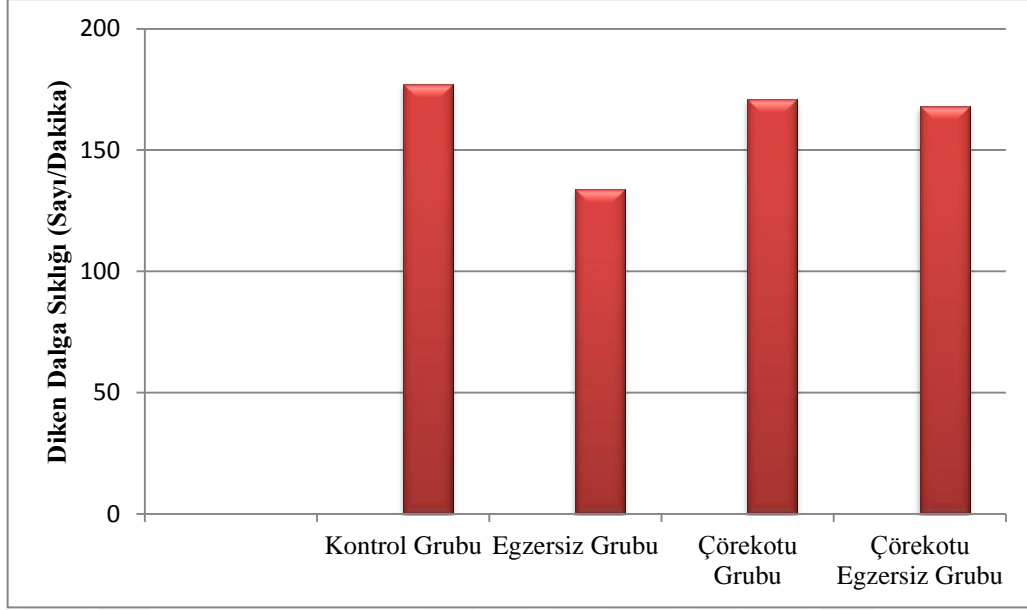
Şekil 4.21 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.20. Çörek otu ve egzersizin 96-100. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

96-100. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.274$ [$p>0.05$] (Tablo 4.22, Şekil 4.22)

Tablo 4.22 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	177, 33	± 20, 48	89, 00	272, 00	, 844
Egzersiz	134, 00	± 38, 57	14, 00	261, 00	
Çörek otu	171, 00	± 66, 98	0, 00	432, 00	
Çörek otu-Egzersiz	168, 00	± 14, 58	108, 00	218, 00	



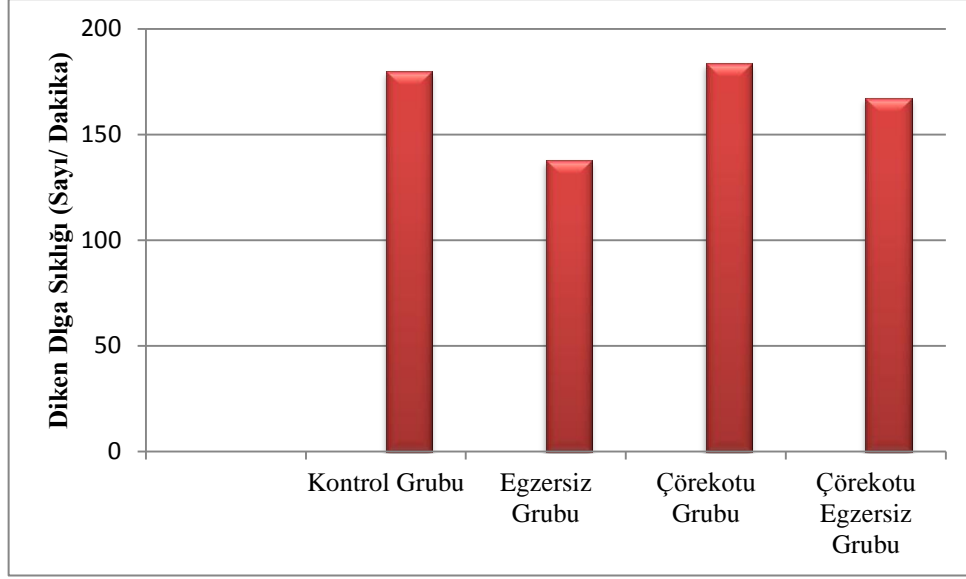
Şekil 4.22 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.21. Çörek otu ve egzersizin 101-105. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

101-105. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.279$ [$p>0.05$] (Tablo 4.23, Şekil 4.23)

Tablo 4.23 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	179,83	± 19,87	87,00	266,00	,840
Egzersiz	137,75	± 41,08	13,00	287,00	
Çörek otu	183,75	± 71,11	12,00	471,00	
	167,20	± 13,49	104,00	217,00	



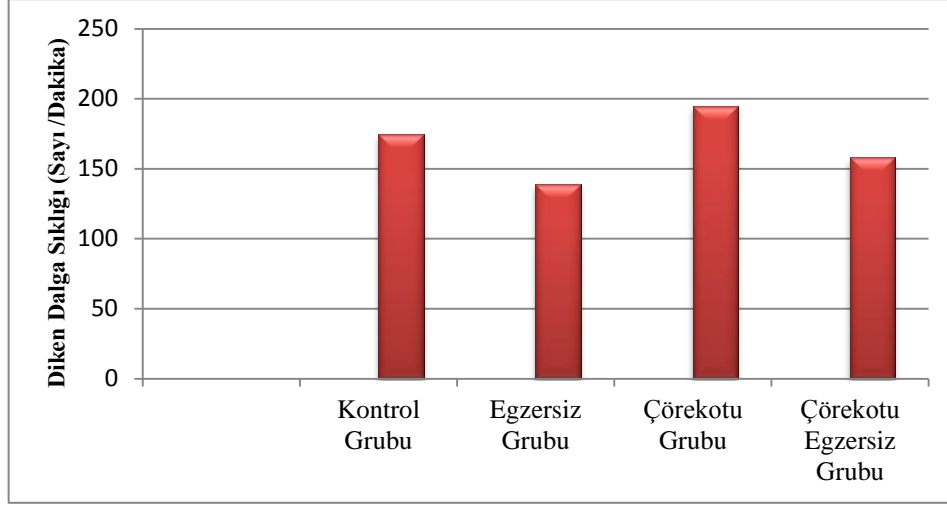
Şekil 4.23 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.22. Çörek otu ve egzersizin 106-110. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

106-110. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.374$ [$p>0.05$] (Tablo 4.24, Şekil 4.24)

Tablo 4.24 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	174,33	± 23,48	48,00	265,00	,772
Egzersiz	138,50	± 42,69	13,00	301,00	
Çörek otu	194,75	± 65,40	27,00	463,00	
Çörek otu-Egzersiz	158,20	± 11,58	107,00	206,00	



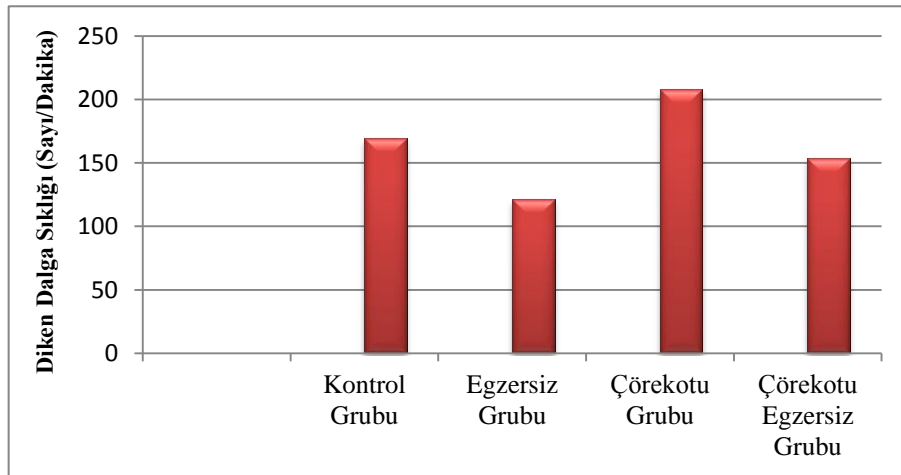
Şekil 4.24 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.23. Çörek otu ve egzersizin 111-115. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

111-115. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.436$ [$p>0.05$] (Tablo 4.25, Şekil 4.24 ve Şekil 4.25)

Tablo 4.25 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	169, 17	± 24, 62	31, 00	252, 00	, 436
Egzersiz	121, 00	± 37, 59	9, 00	254, 00	
Çörek otu	208, 00	± 62, 15	21, 00	463, 00	
Çörek otu-Egzersiz	154, 00	± 9, 96	114, 00	195, 00	



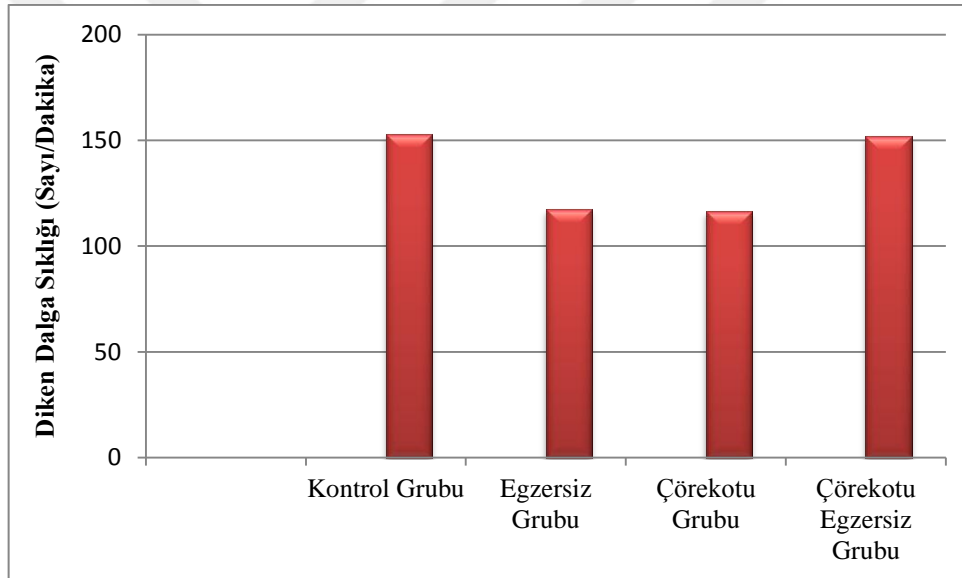
Şekil 4.25 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.2.24. Çörek otu ve egzersizin 116-120. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

116-120. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları ile anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.683$ [$p>0.05$] (Tablo 4.26, Şekil 4.26)

Tablo 4.26 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığı üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
Kontrol	152, 67	32, 25	8, 00	281, 00	, 683
Egzersiz	117, 25	36, 45	5, 00	237, 00	
Çörek otu	116, 25	29, 17	18, 00	229, 00	
Çörek otu-Egzersiz	151, 80	6, 89	122, 00	180, 00	



Şekil 4.26 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite dalga diken sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerleri

4.2.3. Çörek otu ve Egzersizin Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği Üzerine Etkisi

Çörek otu ve Egzersizin nöbetin başlamasından itibaren 120 dakikalık epileptik genlik değişkenine ait etkisinin incelendiğinde, kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılmasında, kontrol grubunun ilk 5 dakikası ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenir iken çörek otu egzersiz grubu ile bu anlamlılık ilk 10 dakika boyunca devam etmiştir ($p<0.05$).

Tedavi amaçlı verilen grupları kendi arasında değerlendirildiğinde, egzersiz grubunun egzersiz ile birlikte çörek otu uygulanan grup arasında yaklaşık ilk 25 dakika (ilk 5 dakika hariç) ve son 10 dakika anlamlı bir farklılık gözlenmektedir ($p \leq 0.05$). Yine egzersiz grubunun çörek otu verilen grup ile 6-10 dakikalar ve son 5 dakika anlamlı bir farklılık görülmüştür. ($p \leq 0.05$)

(Tablo 4.27) ‘de 5’er dakikalık periyotlar içerisinde penisilin ile oluşturulan kontrol grubu ile beraber sadece çörek otu, sadece egzersiz ve çörek otu ile egzersizin beraber uygulandığı gruplara ait Epileptik Genlik Değişkenine Ait Etkisini gösteren genlik değişkenine ait ortlamaları ile tamamlayıcı istatistikleri ve P değerleri bulunmaktadır. Tablolara 5’er dakikalık periyotlar halinde detaylı olarak incelendiği zaman aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 4.27 Kontrol, Sadece Egzersiz, Sadece Çörek otu ve Çörek otu-Egzersiz Gruplarının Epileptiform Aktivite Genlik Üzerine Etkileri Tablosu ve p Değerleri. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ($P < 0.05$) ifade etmektedir.

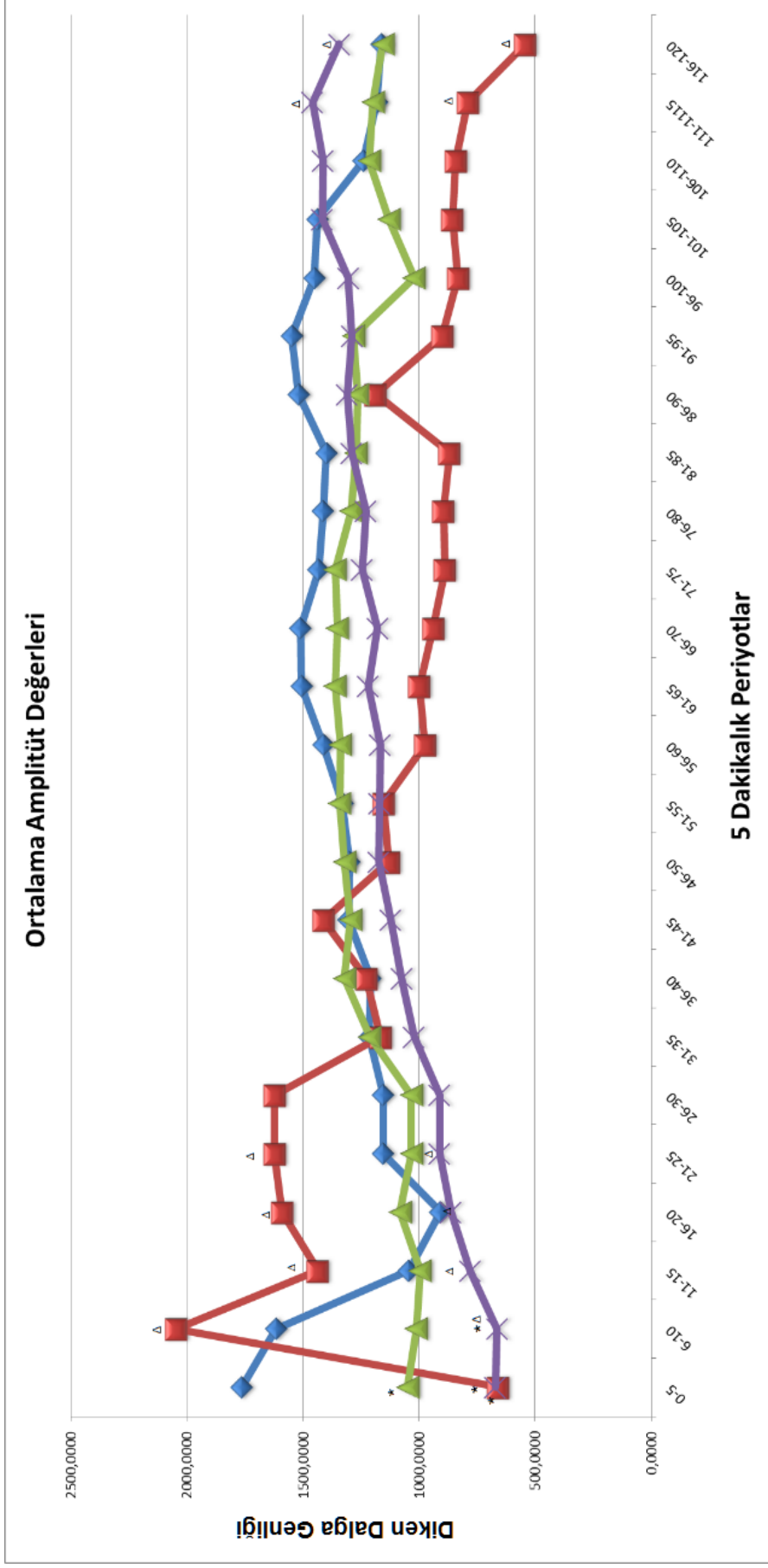
Zaman Periyotları (Dakika)	Gruplar	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	p
0-5	Kontrol	1763, 56 ±	125, 08	1018, 90	2047, 97	, 000 ^a
	Egzersiz	658, 85 ±	152, 24	389, 50	1139, 09	
	Çörek otu	1050, 33 ±	225, 59	339, 34	2047, 97	
	Çörek otu-Egzersiz	671, 67 ±	160, 33	165, 28	1578, 06	
6-10	Kontrol	1616, 26 ±	185, 95	601, 59	2047, 97	, 000 ^a
	Egzersiz	2047, 97 ±	0, 00	2047, 97	2047, 97	
	Çörek otu	1012, 63 ±	169, 35	316, 69	1758, 06	
	Çörek otu-Egzersiz	664, 75 ±	122, 83	252, 16	1334, 31	
11-15	Kontrol	1044, 15 ±	118, 05	480, 72	1582, 22	, 108
	Egzersiz	1436, 40 ±	219, 96	799, 44	1996, 91	
	Çörek otu	995, 72 ±	185, 76	373, 31	1923, 50	
	Çörek otu-Egzersiz	781, 03 ±	150, 02	249, 16	1484, 63	
16-20	Kontrol	909, 02 ±	126, 53	226, 91	1472, 84	, 057
	Egzersiz	1591, 26 ±	233, 09	861, 88	2047, 97	
	Çörek otu	1082, 39 ±	188, 74	352, 31	1843, 91	
	Çörek otu-Egzersiz	863, 28 ±	174, 39	319, 38	1710, 53	
21-25	Kontrol	1155, 54 ±	124, 72	262, 28	1486, 13	, 055
	Egzersiz	1622, 66 ±	158, 64	1179, 59	2047, 97	
	Çörek otu	1033, 38 ±	152, 35	401, 94	1732, 13	
	Çörek otu-Egzersiz	911, 91 ±	192, 09	300, 22	1873, 00	
26-30	Kontrol	1121, 76 ±	140, 57	274, 94	1530, 44	, 603
	Egzersiz	1300, 84 ±	151, 50	849, 81	1666, 28	
	Çörek otu	1145, 96 ±	158, 69	473, 00	1734, 88	
	Çörek otu-Egzersiz	948, 41 ±	193, 50	345, 41	1955, 44	

Tablo 4.27 (devamı)

31-35	Kontrol	1214, 18 ± 168, 91	306, 22	2000, 80	, 813
	Egzersiz	1166, 86 ± 124, 64	885, 97	1546, 78	
	Çörek otu	1214, 04 ± 135, 75	657, 00	1738, 22	
	Çörek otu-Egzersiz	1021, 29 ± 190, 40	350, 25	2021, 59	
36-40	Kontrol	1209, 34 ± 163, 83	363, 91	2011, 90	, 720
	Egzersiz	1228, 29 ± 125, 08	847, 22	1510, 59	
	Çörek otu	1321, 56 ± 113, 80	795, 72	1681, 81	
	Çörek otu-Egzersiz	1075, 14 ± 169, 71	471, 03	1967, 19	
41-45	Kontrol	1303, 81 ± 152, 24	438, 22	2015, 20	, 693
	Egzersiz	1412, 45 ± 213, 12	900, 47	2047, 97	
	Çörek otu	1295, 99 ± 116, 58	837, 34	1706, 69	
	Çörek otu-Egzersiz	1121, 98 ± 175, 00	478, 25	2047, 97	
46-50	Kontrol	1300, 95 ± 144, 57	493, 66	1908, 90	, 766
	Egzersiz	1131, 22 ± 77, 56	886, 03	1258, 72	
	Çörek otu	1322, 58 ± 85, 90	1040, 81	1694, 13	
	Çörek otu-Egzersiz	1174, 44 ± 184, 28	407, 94	2024, 50	
51-55	Kontrol	1331, 28 ± 150, 81	491, 41	1861, 90	, 725
	Egzersiz	1153, 76 ± 98, 02	848, 69	1353, 88	
	Çörek otu	1342, 42 ± 109, 03	968, 38	1853, 44	
	Çörek otu-Egzersiz	1170, 42 ± 174, 21	450, 50	2047, 97	
56-60	Kontrol	1412, 16 ± 147, 10	594, 94	1994, 50	, 222
	Egzersiz	975, 54 ± 45, 53	834, 00	1069, 16	
	Çörek otu	1339, 06 ± 109, 34	991, 00	1898, 88	
	Çörek otu-Egzersiz	1168, 14 ± 173, 19	444, 13	2041, 25	
61-65	Kontrol	1507, 18 ± 199, 32	518, 06	2610, 30	, 227
	Egzersiz	999, 24 ± 48, 22	851, 88	1106, 88	
	Çörek otu	1362, 99 ± 92, 99	1146, 00	1845, 31	
	Çörek otu-Egzersiz	1220, 44 ± 167, 11	419, 44	1975, 09	
66-70	Kontrol	1511, 06 ± 208, 98	513, 63	2733, 00	, 136
	Egzersiz	938, 96 ± 45, 40	797, 22	1029, 63	
	Çörek otu	1352, 78 ± 79, 04	1141, 38	1790, 69	
	Çörek otu-Egzersiz	1179, 08 ± 153, 90	535, 34	1950, 38	
71-75	Kontrol	1433, 12 ± 180, 72	556, 59	2447, 80	, 131
	Egzersiz	888, 75 ± 35, 92	780, 28	972, 19	
	Çörek otu	1361, 81 ± 70, 52	1138, 28	1757, 13	
	Çörek otu-Egzersiz	1245, 50 ± 163, 54	522, 19	2047, 97	
76-80	Kontrol	1414, 45 ± 137, 82	612, 53	2081, 60	, 114
	Egzersiz	895, 24 ± 38, 66	804, 44	1011, 53	
	Çörek otu	1293, 83 ± 77, 64	1108, 97	1726, 34	
	Çörek otu-Egzersiz	1228, 80 ± 174, 91	446, 28	2047, 97	

Tablo 4.27 (devamı)

81-85	Kontrol	1400,34 ± 141,41	655,16	2085,20	,105
	Egzersiz	870,24 ± 32,18	802,00	969,72	
	Çörek otu	1272,33 ± 88,48	1062,59	1771,78	
	Çörek otu-Egzersiz	1290,88 ± 169,05	515,72	2047,97	
86-90	Kontrol	1519,36 ± 210,06	601,81	2785,30	,588
	Egzersiz	1187,89 ± 183,18	831,50	1761,56	
	Çörek otu	1265,16 ± 80,32	1025,69	1719,63	
	Çörek otu-Egzersiz	1310,89 ± 177,18	446,38	2023,56	
91-95	Kontrol	1548,10 ± 200,30	628,75	2706,70	,112
	Egzersiz	900,57 ± 23,42	861,72	974,59	
	Çörek otu	1282,82 ± 72,53	1077,59	1660,28	
	Çörek otu-Egzersiz	1289,12 ± 187,34	392,44	2047,97	
96-100	Kontrol	1452,18 ± 179,44	689,22	2457,00	,067
	Egzersiz	833,26 ± 23,79	768,22	898,50	
	Çörek otu	1022,72 ± 136,01	357,06	1642,84	
	Çörek otu-Egzersiz	1305,51 ± 173,20	509,50	2047,97	
101-105	Kontrol	1438,03 ± 148,68	657,44	2160,60	,057
	Egzersiz	857,07 ± 41,29	757,16	979,84	
	Çörek otu	1130,58 ± 82,83	891,47	1604,84	
	Çörek otu-Egzersiz	1418,09 ± 201,83	408,16	2047,97	
106-110	Kontrol	1240,25 ± 120,32	635,38	1614,56	,095
	Egzersiz	841,56 ± 29,09	761,34	920,69	
	Çörek otu	1214,91 ± 100,24	875,91	1774,00	
	Çörek otu-Egzersiz	1414,83 ± 191,39	449,16	2047,97	
111-115	Kontrol	1182,39 ± 103,70	713,41	1526,38	,026 ^a
	Egzersiz	790,54 ± 34,30	684,25	862,34	
	Çörek otu	1198,78 ± 72,70	950,44	1561,66	
	Çörek otu-Egzersiz	1459,94 ± 198,92	399,75	2047,97	
1116-120	Kontrol	1163,04 ± 132,09	632,78	1734,78	,011 ^a
	Egzersiz	543,29 ± 172,43	0,80	862,34	
	Çörek otu	1157,34 ± 59,55	929,78	1425,19	
	Çörek otu-Egzersiz	1345,22 ± 187,69	426,28	2091,46	



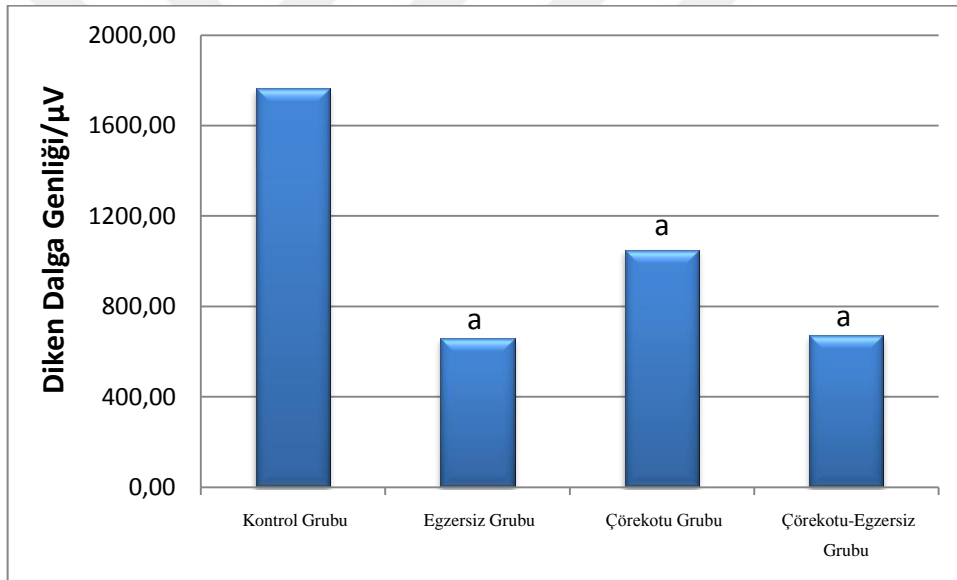
Şekil 4.27 Çörek otu ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Genlik Üzerine Etkilerinin Ortalamaları * ile işaretli değerler istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığı ($P < 0.05$), Δ ile işaretli değerler ise istatistiksel olarak grupların kendi aralarında anlamlılığını ($P < 0.05$) ifade etmektedir

4.2.3.1. Çörek otu ve egzersizin 0-5. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

0-5 dakikalar arası genlik karşılaştırmalarında kontrol penisilin grubunun, egzersiz ($p=0.001$), çörek otu ($p=0.018$) ve çörek otu–egzersiz grupları ($p=0.000$) arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. $F(3;37)=9.748$ [$p=0.000$] (Tablo 4. 1, Şekil 4.28)

Tablo 4.28 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 0-5. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p<0.05$]. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) ifade etmektedir.

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1763,56 ±	125,08	1018,90	2047,97	
Egzersiz	658,85 ±	152,24	389,50	1139,09	,000 ^a
Çörekotu	1050,33 ±	225,59	339,34	2047,97	
Çörekotu-Egzersiz	671,67 ±	160,33	165,28	1578,06	



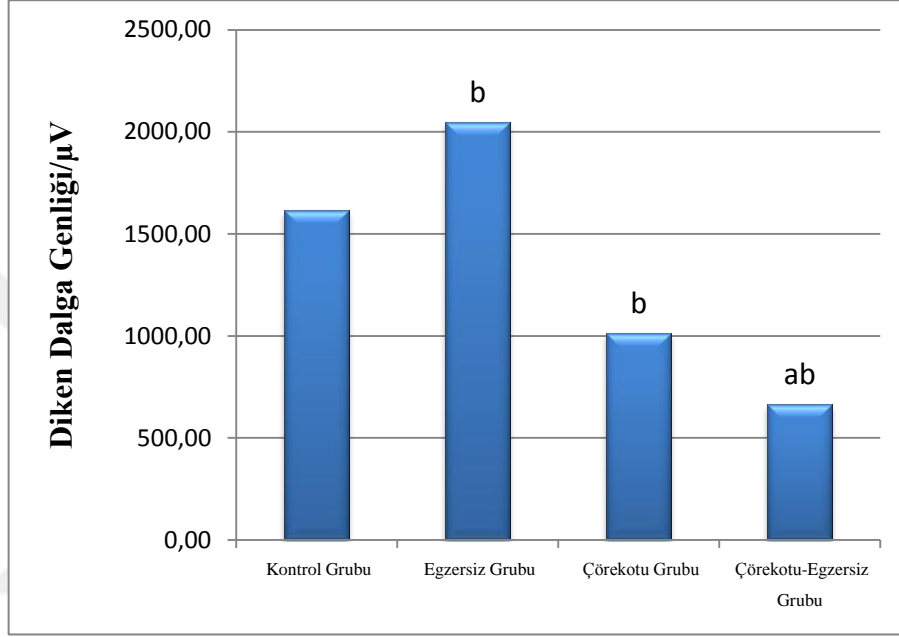
Şekil 4.28 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 0-5. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri a ile işaretli değerler istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığı ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.2.3.2. Çörek otu ve egzersizin 6-10. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

6-10. dakikalar arası genlik karşılaştırmalarında kontrol penisilin grubunun, çörek otu–egzersiz grubu ($p=0.000$) ile, egzersiz grubunun çörek otu ($p=0.002$) ve çörek otu–egzersiz grupları ($p=0.000$) arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. $F(3;37)=12.521$ [$p=0.000$] (Tablo 4.29, ve Şekil 4.29).

Tablo 4.29 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 6-10. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p < 0.05$]. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı ($P < 0.05$) ifade etmektedir.

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1616,26	± 185,95	601,59	2047,97	,000 ^a
Egzersiz	2047,97	± 0,00	2047,97	2047,97	
Çörekotu	1012,63	± 169,35	316,69	1758,06	
Çörekotu-Egzersiz	664,75	± 122,83	252,16	1334,31	



Şekil 4.29 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 6-10. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri a ile işaretli değerler istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığı ($P < 0.05$), b ile işaretli değerler ise istatistiksel olarak grupların kendi aralarında anlamlılığını ($P < 0.05$) ifade etmektedir.

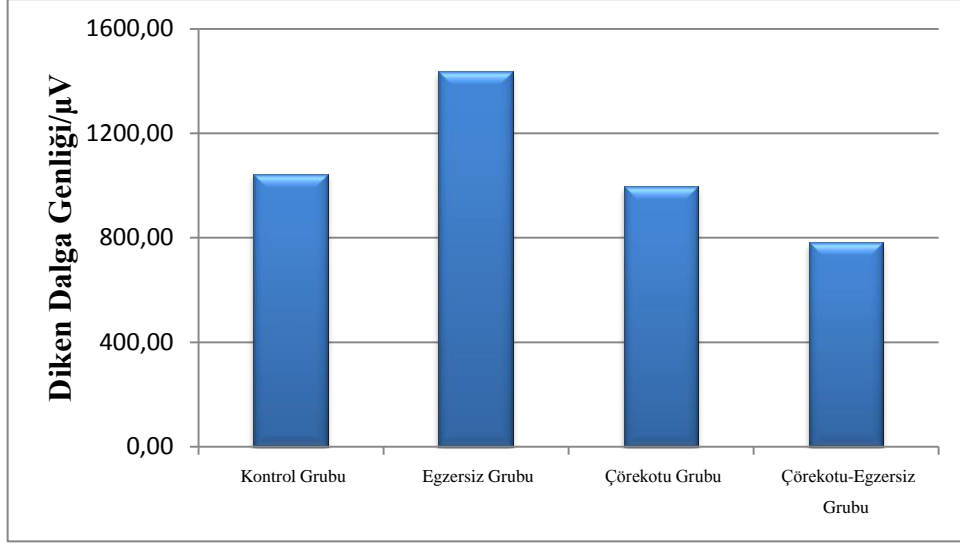
4.2.3.3. Çörek otu ve egzersizin 11-15. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

11-15. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

$F(3;37)=2.185$ [$p > 0.05$] (Tablo 4.30, Şekil 4.30)

Tablo 4.30 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 11-15. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p > 0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1044,15	± 118,05	480,72	1582,22	,108
Egzersiz	1436,40	± 219,96	799,44	1996,91	
Çörekotu	995,72	± 185,76	373,31	1923,50	
Çörekotu-Egzersiz	781,03	± 150,02	249,16	1484,63	



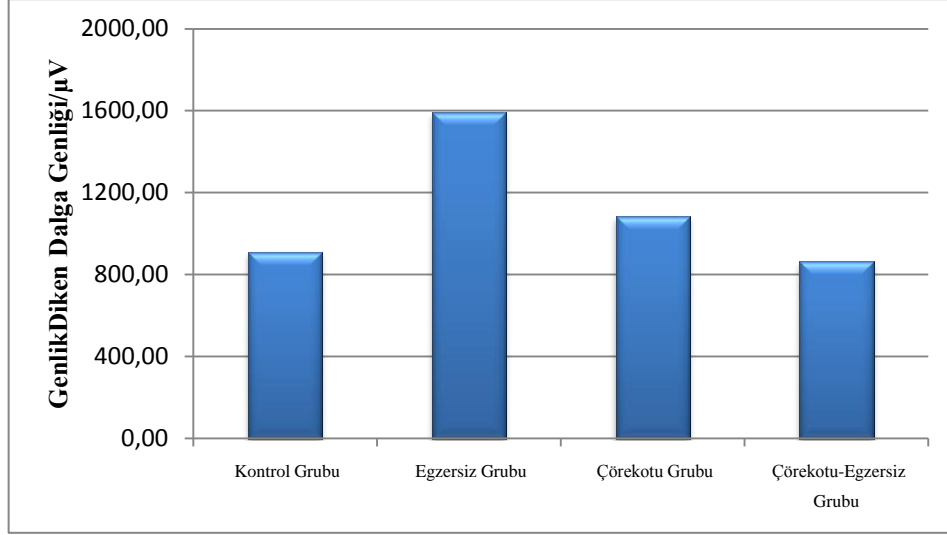
Şekil 4.30 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 11-15. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.4. Çörek otu ve egzersizin 16-20. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

16-20. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Örneklem sayısının daha fazla olması durumunda ise kontrol grubu ile egzersiz grubu ($p=0.069$), egzersiz grubu ile de çörek otu-egzersiz grubu arasında da farklılık beklenilmekte idi. ($p=0.57$) $F(3;37)=2.756$ [$p>0.05$] (Tablo 4.31, Şekil 4.31)

Tablo 4.31 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 16-20. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	909,02	± 126,53	226,91	1472,84	,057
Egzersiz	1591,26	± 233,09	861,88	2047,97	
Çörekotu	1082,39	± 188,74	352,31	1843,91	
Çörekotu-Egzersiz	863,28	± 174,39	319,38	1710,53	



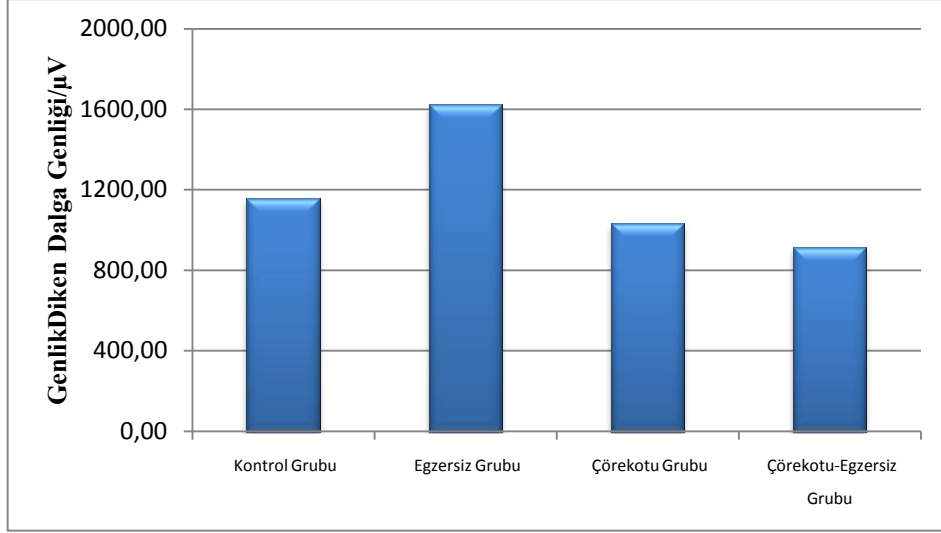
Şekil 4.31 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 16-20. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.5. Çörek otu ve egzersizin 21-25. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

21-25. dakikalar arasında genel olarak bakıldığında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı farklılıklarının bulunmamasına rağmen, egzersiz grubu ile çörek otu -egzersiz grupları arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır($p=0.040$). $F(3;37)=2.803$ [$p>0.05$] (Tablo 4.32, Şekil 4.32)

Tablo 4.32 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 21-25. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1155,54	± 124,72	262,28	1486,13	,055
Egzersiz	1622,66	± 158,64	1179,59	2047,97	
Çörekotu	1033,38	± 152,35	401,94	1732,13	
Çörekotu-Egzersiz	911,91	± 192,09	300,22	1873,00	



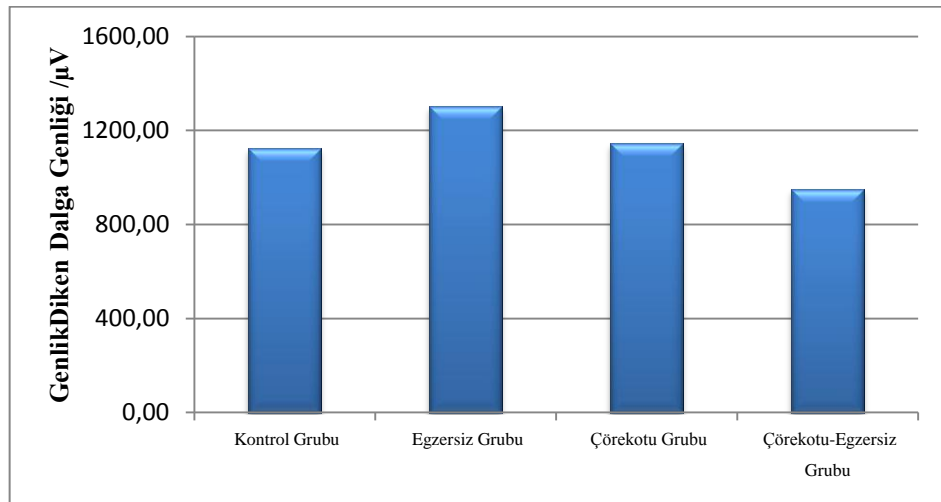
Şekil 4.32 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 21-25. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.6. Çörek otu ve egzersizin 26-30. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

26-30. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.607$ [$p>0.05$] (Tablo 4.33, Şekil 4.33)

Tablo 4.33 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 26-30. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1121,76	± 140,57	274,94	1530,44	,603
Egzersiz	1300,84	± 151,50	849,81	1666,28	
Çörekotu	1145,96	± 158,69	473,00	1734,88	
Çörekotu-Egzersiz	948,41	± 193,50	345,41	1955,44	



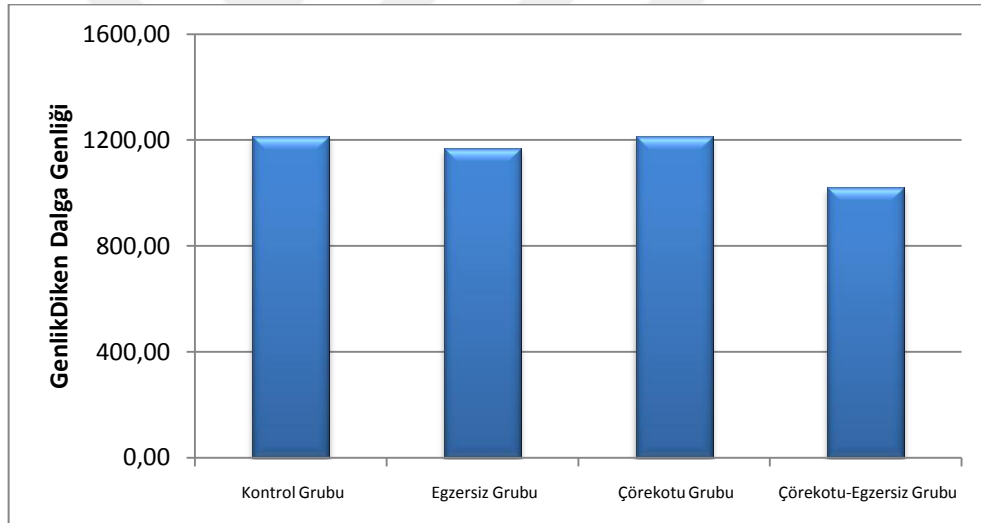
Şekil 4.33 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 26-30. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.7. Çörek otu ve egzersizin 31-35. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

31-35. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.318$ [$p>0.05$] (Tablo 4.34, Şekil 4.34)

Tablo 4.34 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 31-35. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1214,18	± 168,91	306,22	2000,80	,813
Egzersiz	1166,86	± 124,64	885,97	1546,78	
Çörekotu	1214,04	± 135,75	657,00	1738,22	
Çörekotu-Egzersiz	1021,29	± 190,40	350,25	2021,59	



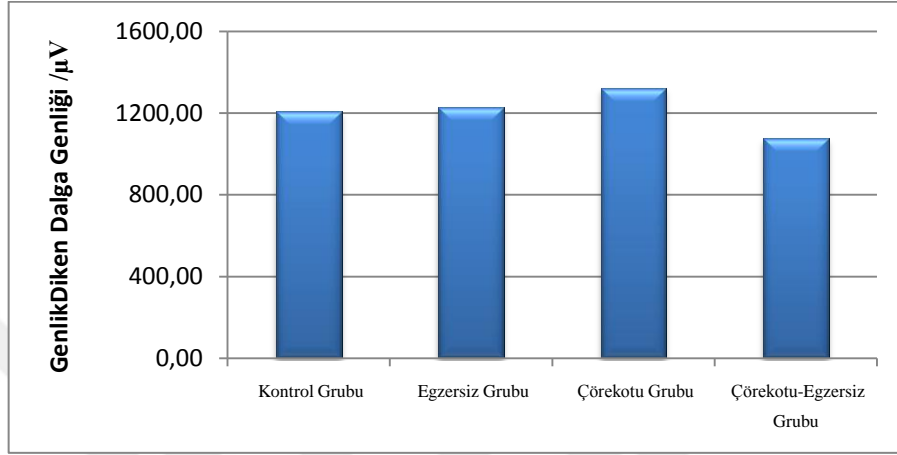
Şekil 4.34 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 31-35. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.8. Çörek otu ve egzersizin 36-40. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

36-40. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.449$ [$p>0.05$] (Tablo 4.35, Şekil 4.35)

Tablo 4.35 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 36-40. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1209,34	± 163,83	363,91	2011,90	,720
Egzersiz	1228,29	± 125,08	847,22	1510,59	
Çörekotu	1321,56	± 113,80	795,72	1681,81	
Çörekotu-Egzersiz	1075,14	± 169,71	471,03	1967,19	



Şekil 4.35 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 36-40. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

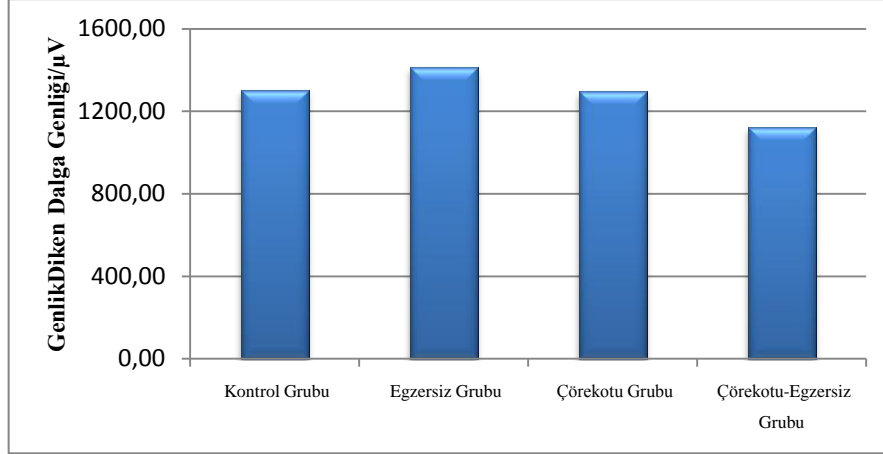
4.2.3.9. Çörek otu ve egzersizin 41-45. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

41-45. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

$F(3;37)=0.487$ [$p>0.05$] (Tablo 4.36, Şekil 4.36)

Tablo 4.36 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 41-45. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1303,81	± 152,24	438,22	2015,20	,693
Egzersiz	1412,45	± 213,12	900,47	2047,97	
Çörekotu	1295,99	± 116,58	837,34	1706,69	
Çörekotu-Egzersiz	1121,98	± 175,00	478,25	2047,97	



Şekil 4.36 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 41-45. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

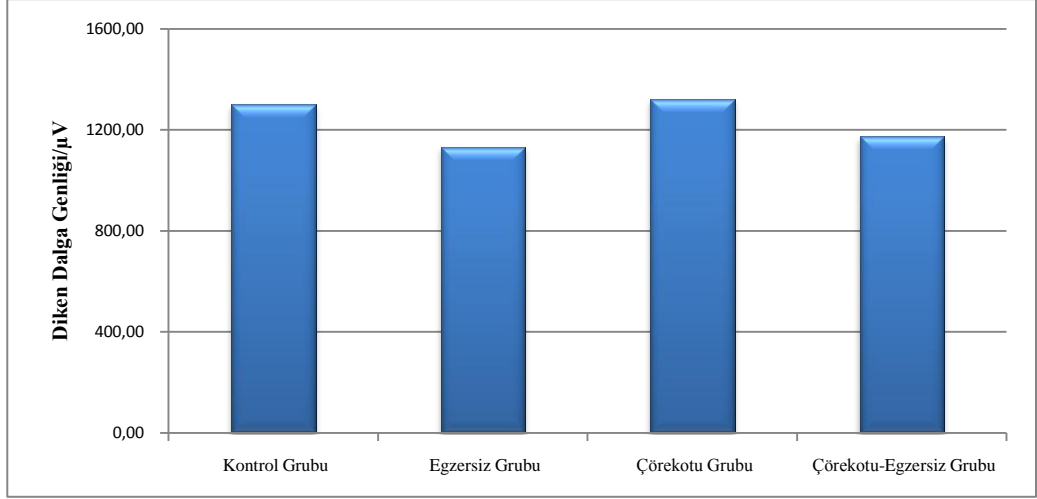
4.2.3.10. Çörek otu ve egzersizin 46-50. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

46-50. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

$F(3;37)=0.383$ [$p>0.05$] (Tablo 2.1, Şekil 4.37)

Tablo 4.37 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 46-50. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1300,95	± 144,57	493,66	1908,90	,766
Egzersiz	1131,22	± 77,56	886,03	1258,72	
Çörekotu	1322,58	± 85,90	1040,81	1694,13	
Çörekotu-Egzersiz	1174,44	± 184,28	407,94	2024,50	



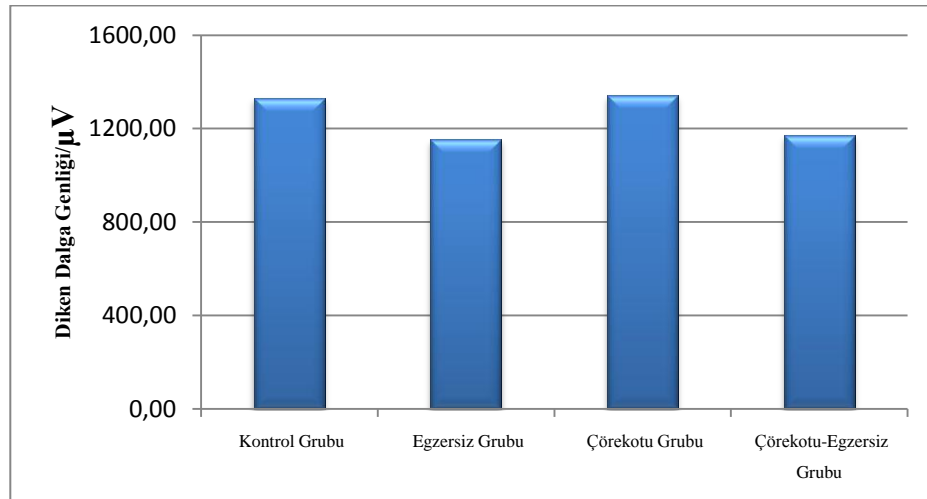
Şekil 4.37 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 46-50. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.11. Çörek otu ve egzersizin 51-55. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

51-55. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.442$ [$p>0.05$] (Tablo 4.38, Şekil 4.38)

Tablo 4.38 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 51-55. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1331,28	± 150,81	491,41	1861,90	,725
Egzersiz	1153,76	± 98,02	848,69	1353,88	
Çörekotu	1342,42	± 109,03	968,38	1853,44	
Çörekotu-Egzersiz	1170,42	± 174,21	450,50	2047,97	



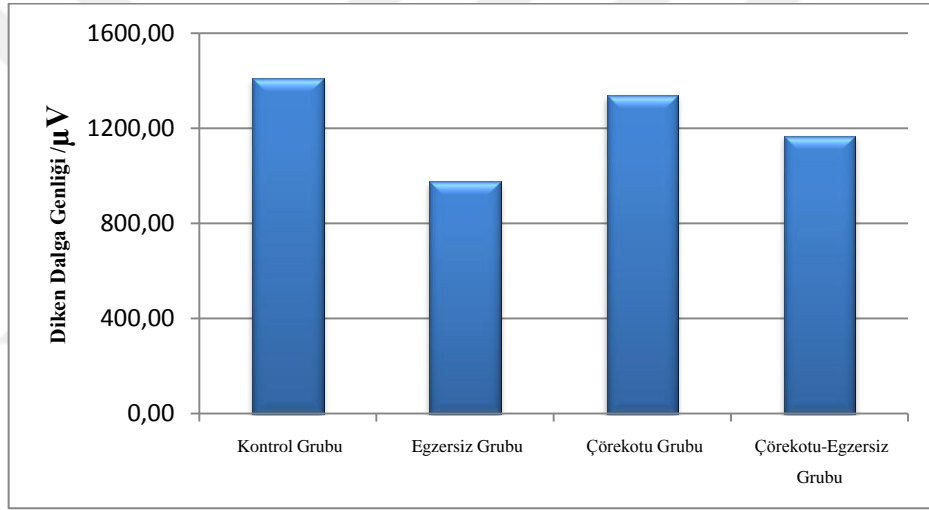
Şekil 4.38 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 51-55. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.12. Çörek otu ve egzersizin 56-60. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

56-60. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=1.541$ [$p>0.05$] (Tablo 4.39, Şekil 4.39)

Tablo 4.39 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 56-60. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1412,16	± 147,10	594,94	1994,50	
Egzersiz	975,54	± 45,53	834,00	1069,16	,222
Çörekotu	1339,06	± 109,34	991,00	1898,88	
Çörekotu-Egzersiz	1168,14	± 173,19	444,13	2041,25	



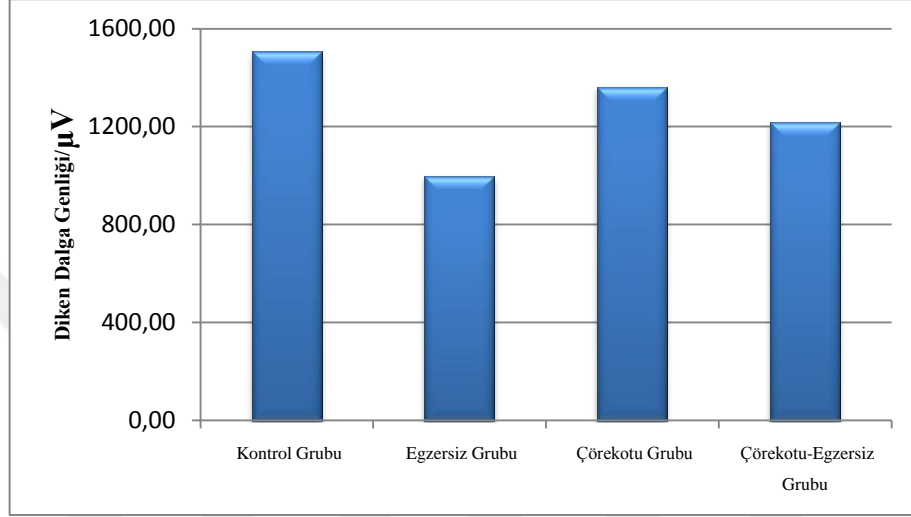
Şekil 4.39 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 56-60. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.13. Çörek otu ve egzersizin 61-65. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

61-65. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=1.519$ [$p>0.05$] (Tablo 4.40, Şekil 4.40)

Tablo 4.40 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 61-65. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1507,18	± 199,32	518,06	2610,30	,227
Egzersiz	999,24	± 48,22	851,88	1106,88	
Çörekotu	1362,99	± 92,99	1146,00	1845,31	
Çörekotu-Egzersiz	1220,44	± 167,11	419,44	1975,09	



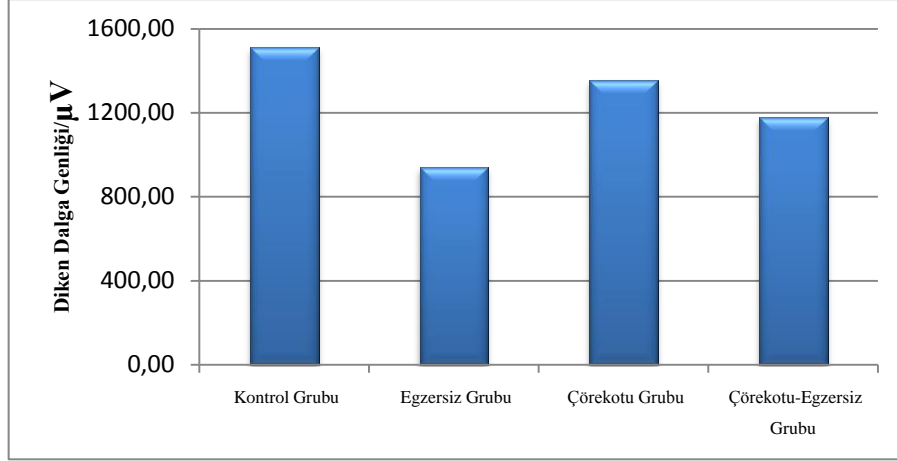
Şekil 4.40 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 61-65. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.14. Çörek otu ve egzersizin 66-70. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

66-70. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=1.979$ [$p>0.05$] (Tablo 4.41, Şekil 4.41)

Tablo 4.41 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 66-70. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1511,06	± 208,98	513,63	2733,00	,136
Egzersiz	938,96	± 45,40	797,22	1029,63	
Çörekotu	1352,78	± 79,04	1141,38	1790,69	
Çörekotu-Egzersiz	1179,08	± 153,90	535,34	1950,38	



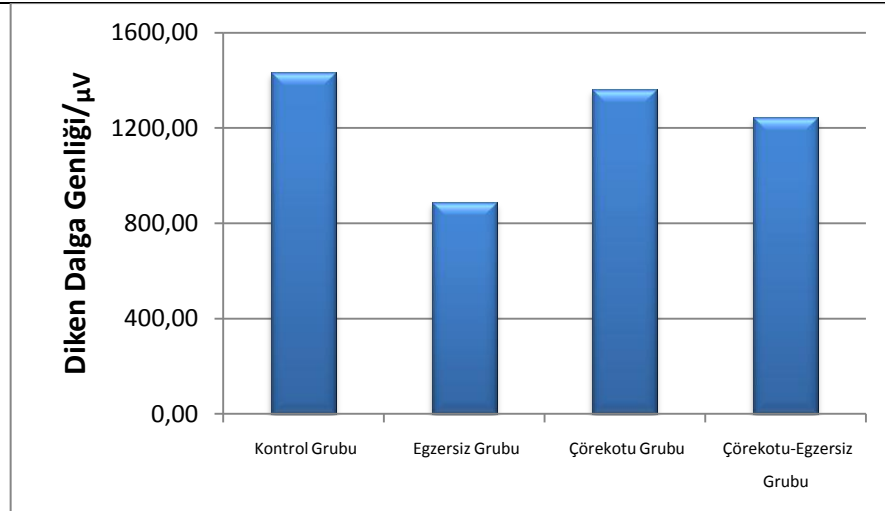
Şekil 4.41 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 66-70. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.15. Çörek otu ve egzersizin 71-75. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

71-75. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=2.011$ [$p>0.05$] (Tablo 4.42, Şekil 4.42)

Tablo 4.42 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 71-75. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1433,12	± 180,72	556,59	2447,80	,131
Egzersiz	888,75	± 35,92	780,28	972,19	
Çörekotu	1361,81	± 70,52	1138,28	1757,13	
Çörekotu-Egzersiz	1245,50	± 163,54	522,19	2047,97	



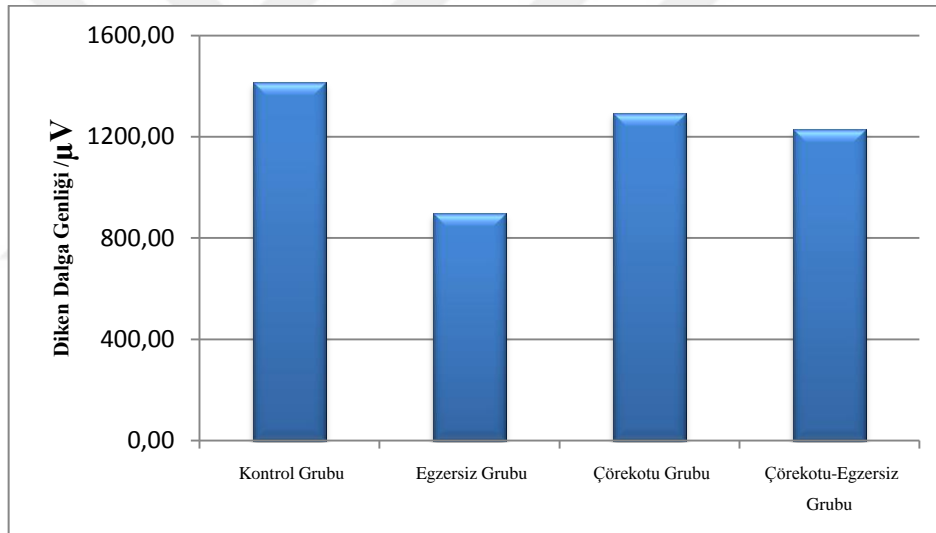
Şekil 4.42 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 71-75. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.16. Çörek otu ve egzersizin 76-80. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

76-80. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=2.138$ [$p>0.05$] (Tablo 4.43, Şekil 4.43)

Tablo 4.43 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 76-80. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1414,45	± 137,82	612,53	2081,60	,114
Egzersiz	895,24	± 38,66	804,44	1011,53	
Çörekotu	1293,83	± 77,64	1108,97	1726,34	
Çörekotu-Egzersiz	1228,80	± 174,91	446,28	2047,97	



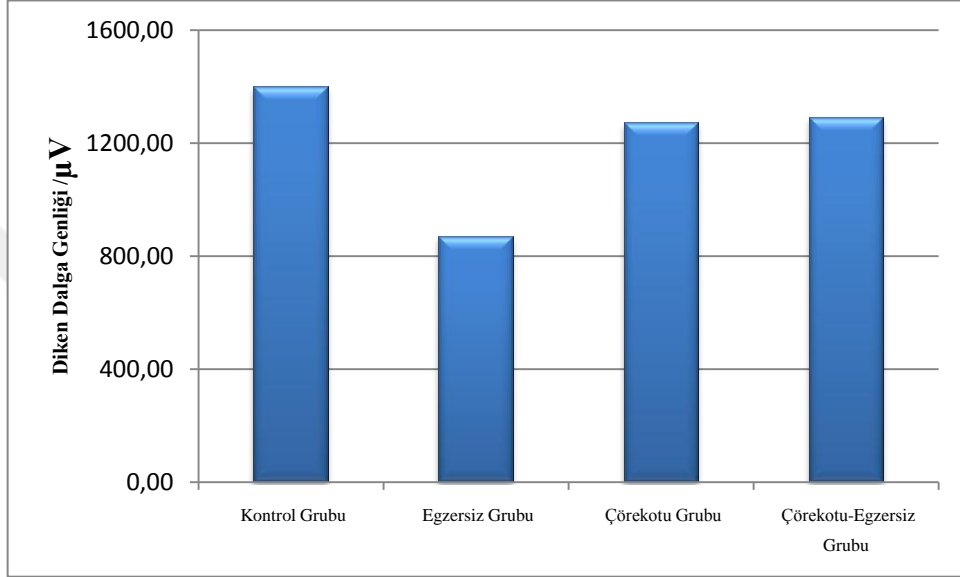
Şekil 4.43 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 76-80. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.17. Çörek otu ve egzersizin 81-85. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

81-85. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=2.206$ [$p>0.05$] (Tablo 4.44, Şekil 4.44)

Tablo 4.44 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 81-85. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [p>0.05]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1400,34	± 141,41	655,16	2085,20	,105
Egzersiz	870,24	± 32,18	802,00	969,72	
Çörekotu	1272,33	± 88,48	1062,59	1771,78	
Çörekotu-Egzersiz	1290,88	± 169,05	515,72	2047,97	



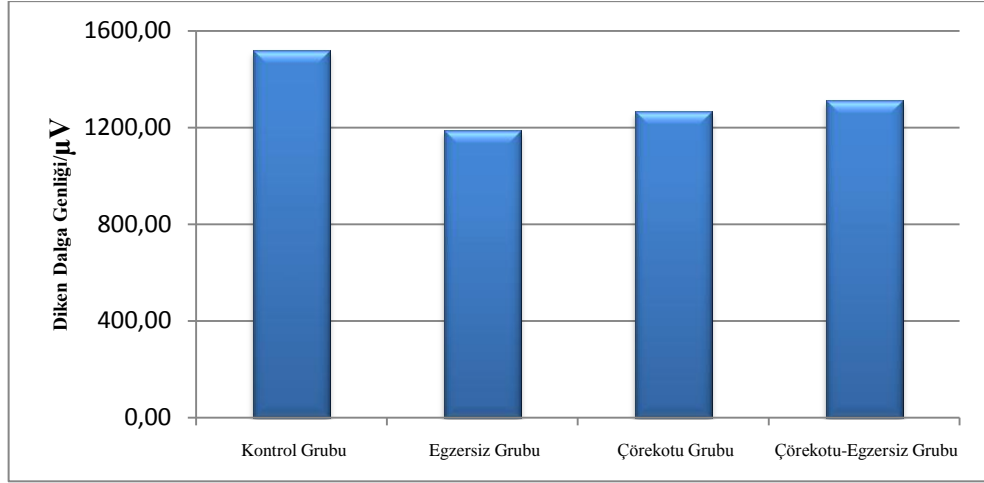
Şekil 4.44 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 81-85. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.18. Çörek otu ve egzersizin 86-90. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

86-90. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=0.651$ [p>0.05] (Tablo 4.45, Şekil 4.45)

Tablo 4.45 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 86-90. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [p>0.05]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1519,36	± 210,06	601,81	2785,30	,588
Egzersiz	1187,89	± 183,18	831,50	1761,56	
Çörekotu	1265,16	± 80,32	1025,69	1719,63	
Çörekotu-Egzersiz	1310,89	± 177,18	446,38	2023,56	



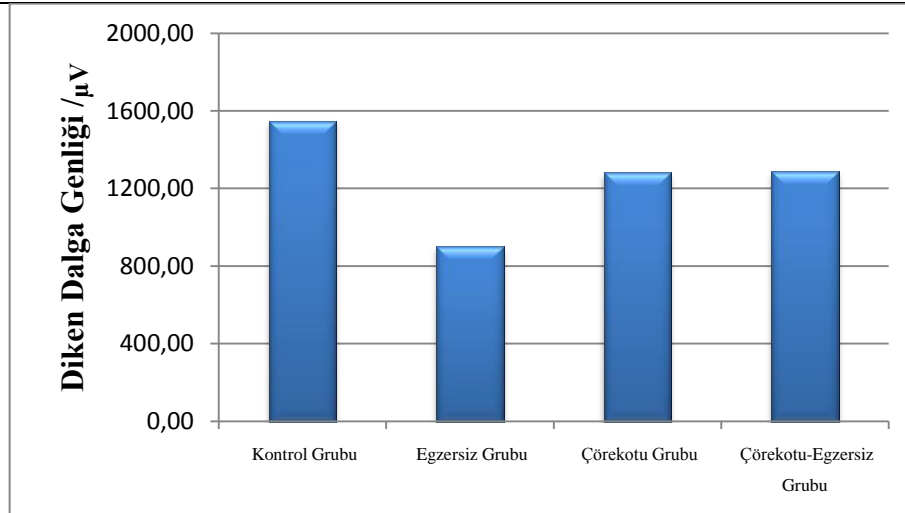
Şekil 4.45 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 86-90. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.19. Çörek otu ve egzersizin 91-95. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

91-95. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. $F(3;37)=2.151$ [$p>0.05$] (Tablo 4.46, Şekil 4.46)

Tablo 4.46 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 91-95. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1548,10	± 200,30	628,75	2706,70	,112
Egzersiz	900,57	± 23,42	861,72	974,59	
Çörekotu	1282,82	± 72,53	1077,59	1660,28	
Çörekotu-Egzersiz	1289,12	± 187,34	392,44	2047,97	



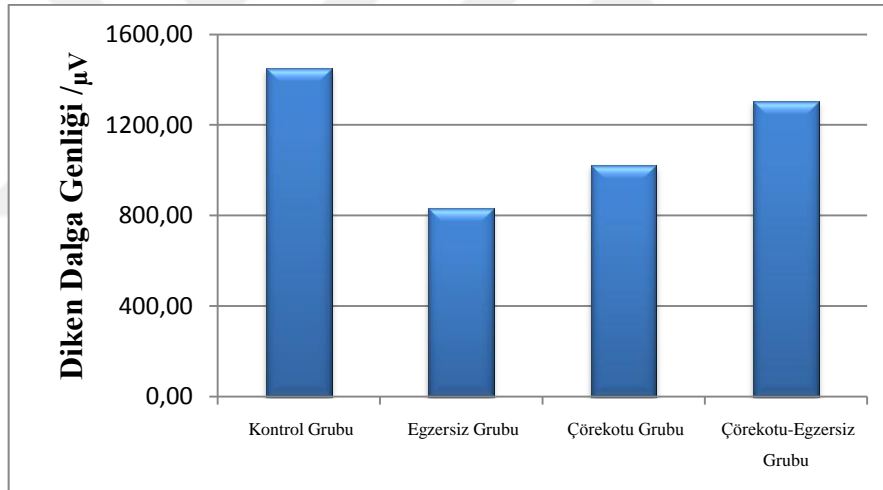
Şekil 4.46 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 91-95. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.20. Çörek otu ve egzersizin 96-100. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

96-100. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Örneklem sayısının daha fazla olması durumunda ise kontrol grubu ile egzersiz grubu arasında da farklılık beklenilmekte idi. ($p=0.85$) $F(3;37)=2.620$ [$p>0.05$] (Tablo 4.47, Şekil 4.47)

Tablo 4.47 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 96-100. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1452,18	± 179,44	689,22	2457,00	,067
Egzersiz	833,26	± 23,79	768,22	898,50	
Çörekotu	1022,72	± 136,01	357,06	1642,84	
Çörekotu-Egzersiz	1305,51	± 173,20	509,50	2047,97	



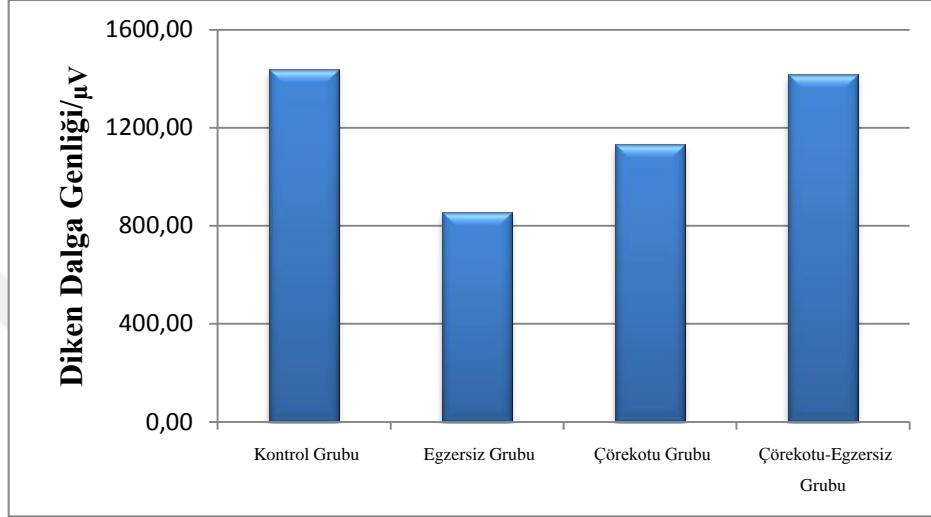
Şekil 4.47 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 96-100. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.21. Çörek otu ve egzersizin 101-105. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

101-105. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu–egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Örneklem sayısının daha fazla olması durumunda ise kontrol grubu ile egzersiz grubu arasında da farklılık beklenilmekte idi. ($p=0.75$) $F(3;37)=2.769$ [$p>0.05$] (Tablo 4.48, Şekil 4.48)

Tablo 4.48 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 101-105. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [p>0.05]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1438,03	± 148,68	657,44	2160,60	,057
Egzersiz	857,07	± 41,29	757,16	979,84	
Çörekotu	1130,58	± 82,83	891,47	1604,84	
Çörekotu-Egzersiz	1418,09	± 201,83	408,16	2047,97	



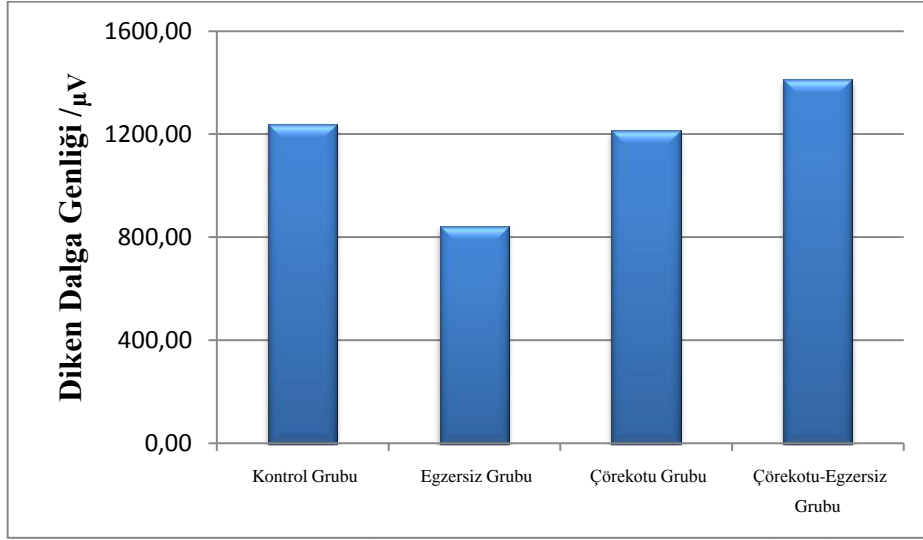
Şekil 4.48 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 101-105. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.22. Çörek otu ve egzersizin 106-110. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

106-110. dakikalar arasında kontrol penisilin grubunun, egzersiz, çörek otu ve çörek otu-egzersiz grupları genlik karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Örneklem sayısının daha fazla olması durumunda ise egzersiz grubu ile çörek otu-egzersiz grubu arasında da farklılık beklenilmekte idi. ($p=0.61$) $F(3;37)=2.296$ [p>0.05] (Tablo 4.49, Şekil 4.49)

Tablo 4.49Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 106-110. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [p>0.05]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1240,25	± 120,32	635,38	1614,56	,095
Egzersiz	841,56	± 29,09	761,34	920,69	
Çörekotu	1214,91	± 100,24	875,91	1774,00	
Çörekotu-Egzersiz	1414,83	± 191,39	449,16	2047,97	



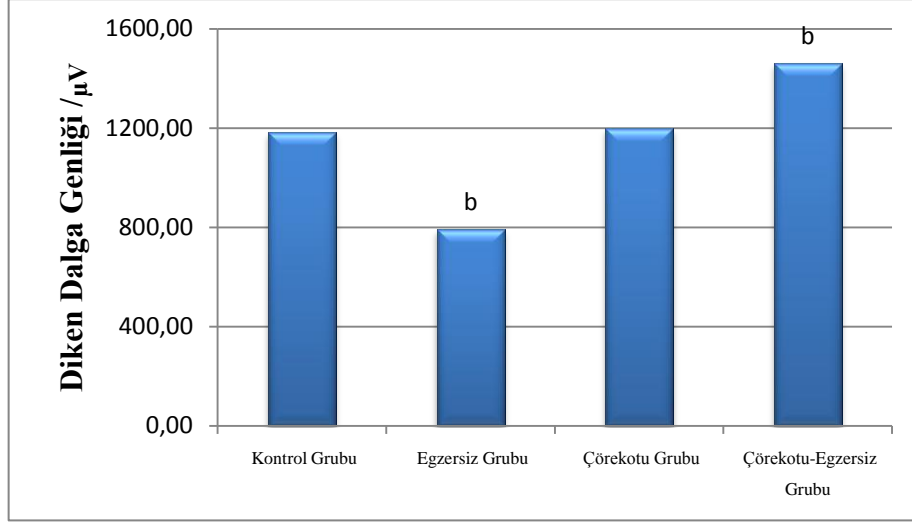
Şekil 4.49 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 106-110. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri

4.2.3.23. Çörek otu ve egzersizin 111-115. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

111-115. dakikalar arası genlik karşılaştırmalarında egzersiz grubunun, çörek otu–egzersiz grubu arasında ($p=0.014$) arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. $F(3;37)=3.478$ [$p=0.000$] (Tablo 4.50, Şekil 4.50)

Tablo 4.50 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 111-115. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p<0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1182,39	± 103,70	713,41	1526,38	,026
Egzersiz	790,54	± 34,30	684,25	862,34	
Çörekotu	1198,78	± 72,70	950,44	1561,66	
Çörekotu-Egzersiz	1459,94	± 198,92	399,75	2047,97	



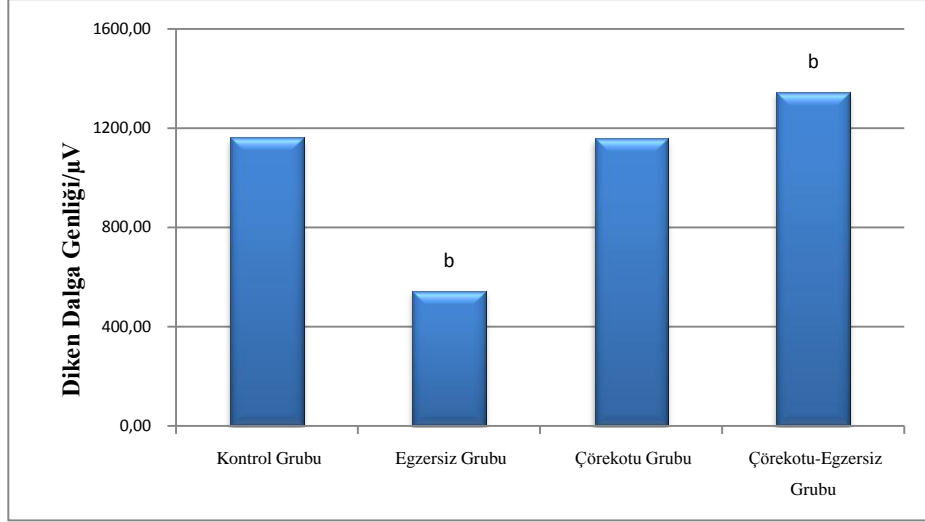
Şekil 4.50 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 111-115. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri. b ile işaretli değerler istatistiksel olarak grupların kendi aralarında anlamlılığı (P<0.05) ifade etmektedir.

4.2.3.24. Çörek otu ve egzersizin 116-120. dakikalar arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

116-120. dakikalar arası genlik karşılaştırmalarında kontrol penisilin grubunun, egzersiz grubu ile (p=0.001), egzersiz grubunun ise çörek otu (p≤0.05) ve çörek otu–egzersiz grupları (p=0.007) arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. F(3;37)=4.300 [p=0.000] (Tablo 4.51, Şekil 4.51)

Tablo 4.51 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 116-120. dakikaları arası genlik üzerine etkileri tablosu ve p değeri [p<0.05]. a ile işaretli değerler istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) ifade etmektedir.

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maximum	Sig.
Kontrol	1163,04	± 132,09	632,78	1734,78	
Egzersiz	543,29	± 172,43	0,80	862,34	,011
Çörekotu	1157,34	± 59,55	929,78	1425,19	
Çörekotu-Egzersiz	1345,22	± 187,69	426,28	2091,46	



Şekil 4.51 Kontrol,sadece egzersiz,sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının 116-120. dakikaları arası kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama değerleri. b ile işaretli değerler istatistiksel olarak grupların kendi aralarında anlamlılığı ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.3. Çörek otu ve Egzersizin Antioksidan Aktivitesinin Değerlendirilmesi

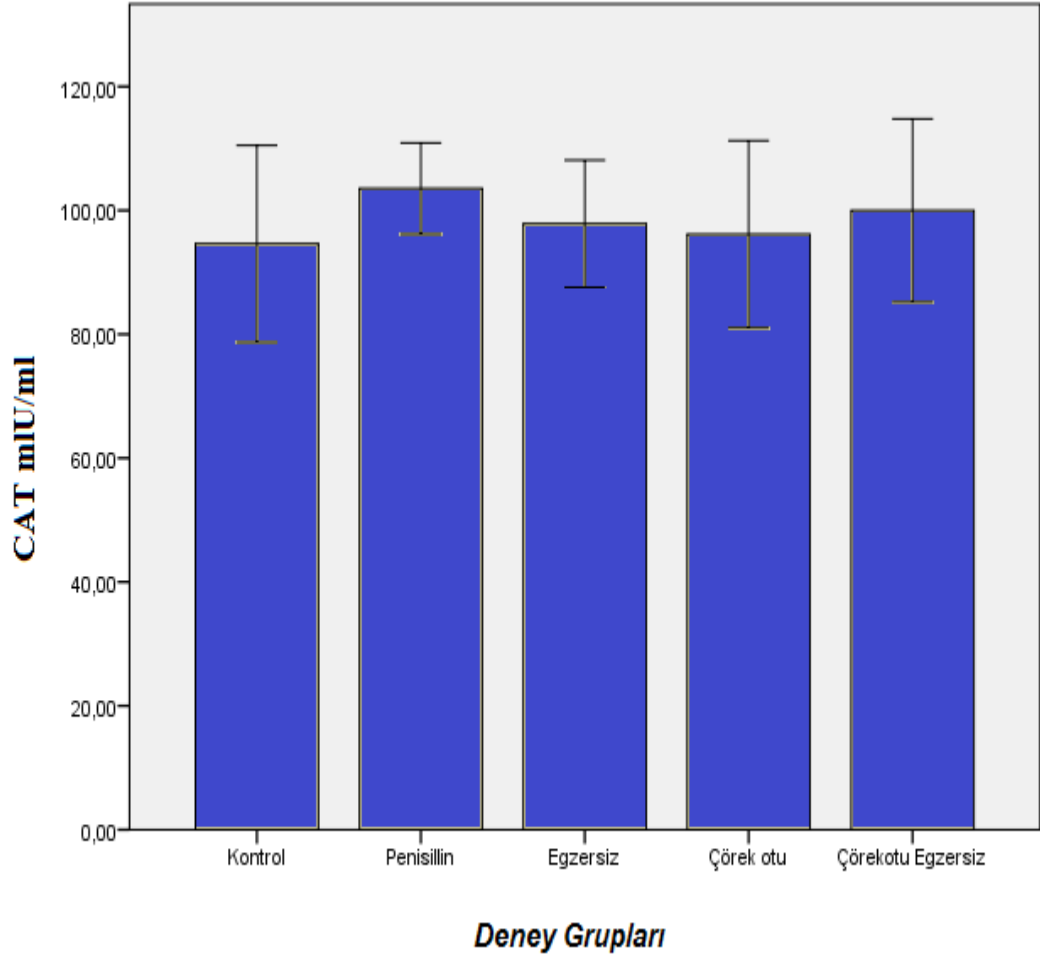
Çörek otu ve egzersizin antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için SOD, GPx), Katalaz CAT seviyelerine bakıldı.

4.3.1. Çörek otu ve egzersizin CAT seviyesi üzerine etkisi

CAT seviyesine bakıldığında kontrol grubu ve uygulama grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0.05$)

Tablo 4.52 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının katalaz (CAT) üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maksimum	
CAT	98,275	2,22583	69,4	117,7	p=0,089
	1,9687	,23964	0	4	



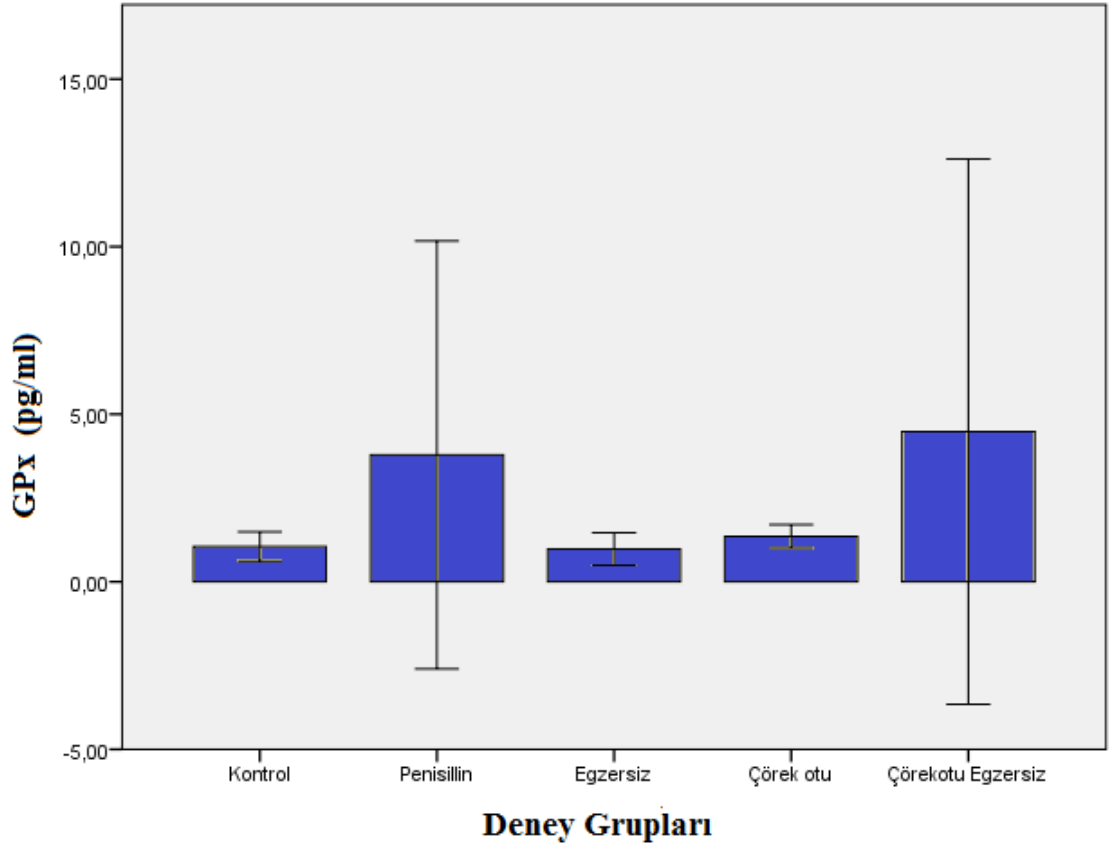
Şekil 4.52 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının katalaz (CAT) değişkenine ait ortalama değerleri

4.3.2. Çörek otu ve egzersizin GPx seviyesi üzerine etkisi

GPx seviyesine bakıldığında kontrol grubu ve uygulama grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0.05$)

Tablo 4.53 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının glutatyonperoksidaz (GPx) üzerine etkileri tablosu ve p değeri [$p>0.05$]

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maksimum	
GPx	2,1469	,23964	,10	16,20	p=0,101
	1,9688	,65591	0,00	4,00	



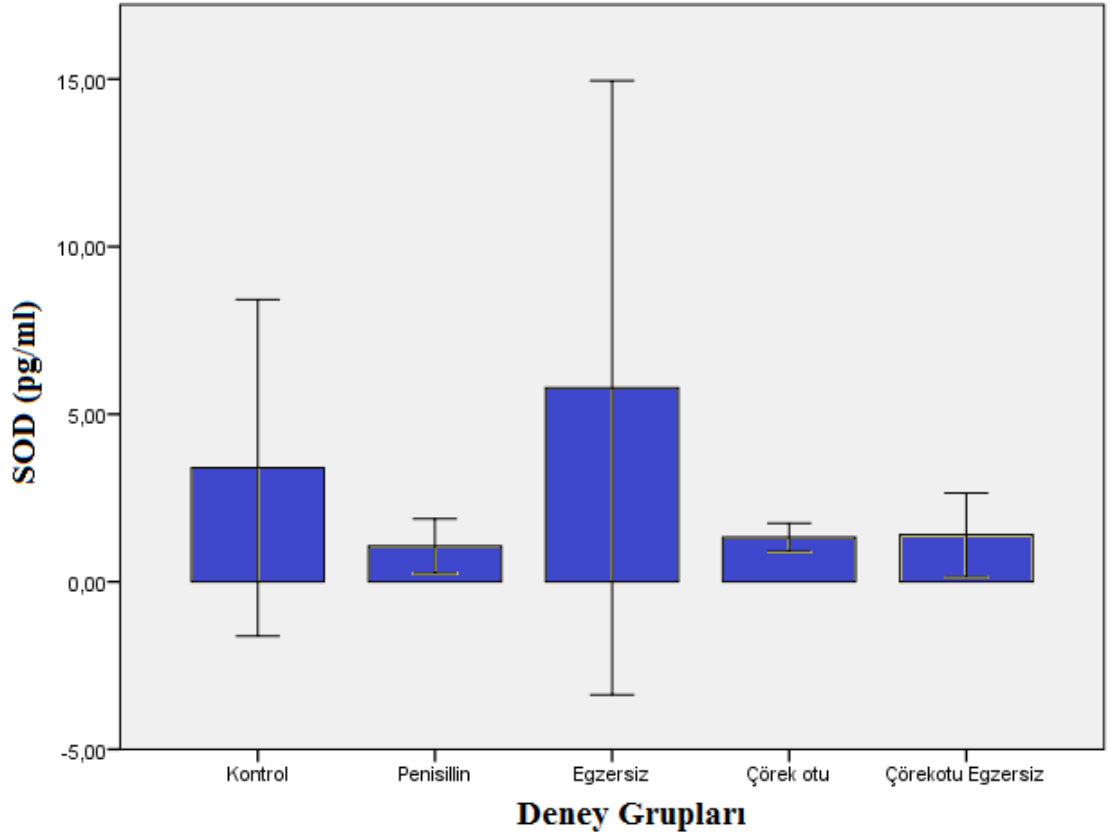
Şekil 4.53 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının GPx değişkenine ait ortalama değerleri

4.3.3. Çörek otu ve egzersizin SOD seviyesi üzerine etkisi

SOD seviyesine bakıldığında kontrol grubu ve uygulama grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p > 0.05$)

Tablo 4.54 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının süperoksit dismutaz (SOD) değişkenine ait ortalama değerleri

	Ortalama	Standart Hata	Minimum	Maksimum	
SOD	2,7938	,23964	,10	32,90	p=0,198
	1,9688	1,04337	0,00	4,00	



Şekil 4.54 Kontrol, sadece egzersiz, sadece çörek otu ve çörek otu-egzersiz gruplarının süperoksiddismutaz(SOD) değişkenine ait ortalama değerleri

5. TARTIŞMA

Yapılan klinik ve deneysel çalışmaların çoğu, egzersizin ve çörek otu ekstraktının veya bileşenlerinin epileptiform aktiviteyi azalttığını göstermesine rağmen, egzersiz ve çörek otu ekstraktının epileptiform aktivite üzerinde birlikte ele alınarak değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sunulan çalışmada, moğolistan gerbillerinde çörek otu ekstraktının 60 gün boyunca 0,5 mg/kg 0.2 ml dozda oral olarak verilmesi ile 60 gün süre ile koşu bandı egzersizinin penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitenin nöbet başlama süresi, frekans ve amplitüdüne etkisi araştırıldı. Aynı zamanda antioksidan etkileri incelenerek koşubandı egzersizinin ve çörek otu ekstraktının epilepsinin biyokimyasal mekanizmasına olan koruyucu etkisi de incelendi. Çalışmada elde edilen bulgulara göre çörek otu ve egzersiz ayrı ayrı uygulandığında, epileptiform aktivitenin başlama zamanını geciktirdiği, ancak çörek otu -egzersiz kombinasyonunun daha fazla etkili olduğu görülmüştür. Gerbillerde çörek otu ve egzersiz uygulaması hem nöbeti geciktirmiş hem de diken dalga sayısını azaltmıştır. Epileptiform aktivite genlikleri değerlendirildiğinde nöbet başlangıcında kontrol grubu ile diğer gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur.

Çörek otu, hemen hemen her hastalık sürecinde terapatik bir role sahip olduğu yönündeki güçlü geleneksel iddiaları ve etkileri nedeniyle yaygın şekilde incelenmiştir.¹⁵⁶ Literatür incelendiğinde çörek otunun epileptiform aktiviteyi tedavi edici, spike frekans ve amplitüdünü azaltıcı olduğuna ilişkin çalışmalar tespit edilmiştir. Islam ve ark.(2015) yaptığı çalışmada da maksimal elektroşok nöbet modeli uyguladıkları ratlarda çörek otu ekstraktının anksiyolitik, antiepileptik ve antidepresan etkiler gösterdiğini tespit etmiştir. Benzer şekilde Meral ve ark. (2016) PTZ modeli kullanılarak epileptiform aktivite oluşturulan sıçanlarda serebral kortekste nöronal apoptoz ve nöronal GABAA reseptör frekansı tarafından yansıtılan PTZ kaynaklı nörodejenerasyonu tedavi ettiğini belirlemiştir. Farklı bir çalışmada PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde C vitamini ve TQ 'nun anti-konvülsant ve nöroprotektif etkileri ne bakılmış antikönvülsan etki gösterdiği ve epilepsi tedavisi için potansiyel terapötik bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.¹⁹ PTZ ile indüklenmiş epilepsi modelinde 30 dk önce 40 mg/kg ,60 dakika önce 40 mg/kg ve 80 mg/kg TQ'nun uygulanmasının diken dalga sıklığını azalttığı ve ilk epileptiform aktivite görülme zamanını uzattığı saptanmıştır.¹⁵⁷ Yapılan çalışmada ise uygulanan 50 mg/kg dozun diken dalga sıklığını azalttığı ve ilk epileptiform aktivite görülmesini geciktirdiği gözlenmiştir¹⁵⁷. Yukarıda

verilen çalışmalarda tespit edilen bulgular model olarak farklı olsa da epileptiform aktivite yönüyle sunulan çalışma ile paralellik göstermektedir. Bu bulguların elde edilmesinde bu bitkinin tohumlarından izole edilen ana aktif maddeler olan, timokinon (TQ), timol, nigellidin, nigellimin ve nigellisin gibi alkaloidler, vitaminler, mineraller ve proteinlerin (salem) etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak biyolojik aktiviteleri ve restoratif potansiyeli nedeniyle geniş çapta araştırılan ve nöroprotektif, antioksidan özellikleri içerisinde barındıran bu bitkinin tedavi edici özelliklerinin en büyük kısmı, uçucu yağın önemli bir aktif kimyasal bileşeni olan timokinonun (TQ) varlığından olabilir¹⁵⁸⁻¹⁶¹. Çünkü ratlarda penisilin ile oluşturulmuş epilepsi modelinde çörek otunun makro komponentinden olan (TQ)'nun ilk nöbetin görülme zamanını uzattığı ve diken dalga sayısını azalttığı gözlenmiştir¹⁶². Yapılan çalışmada epileptiform aktivitenin TQ uygulaması ile vermiş olduğu yanıt ile aynı doğrultuda etkisini göstermiş, diken dalga sıklığını azaltmış, ilk nöbet görülme zamanını uzatmıştır. Bu durum, çörek otu ekstraktı makro komponenti TQ 'nun GABAerjik sistem üzerinden etkinliği ile açıklanabilir.

J. Akhondian ve ark. (2007) tarafından yapılan klinik çalışmada, çörek otu ekstraktının epilepsili 13 yaşlarındaki 20 çocuğun günde üç kez (40 mg/kg) N. sativa sulu ekstrakt uygulaması ile nöbet görülme sıklığında önemli derecede azalttığı ve antiepileptik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁶³ Yukarıda verilen çalışma, klinik bir çalışma olsa da tespit edilen bulgular epileptiform aktivite yönüyle sunulan çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Hücre membranındaki potansiyellerin sinapslar aracılığı ile yayılmasında rol alan kimyasal ve hormonal ileticilerin epileptojenik aktivitede rol aldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda eksitator nörotransmitter olan glutamatın NMDA reseptörleri üzerinden Asetilkolinin (ACh) salınımı artırdığı belirlenmiştir. ACh'nin nöbetler esnasında büyük miktarda salgılandığı, nöbete sebep olduğu saptanmıştır.^{164,61} Diğer yandan en önemli inhibitör nörotransmitterler arasında yer alan GABA'nın eksikliği, epileptik nöbetlerin patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Deneysel olarak oluşturulan epileptik nöbetlerde GABA'nın % 50- 60 oranında azaldığı, azalan bölgelerde epileptik aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Status epileptikus (SE) modelinde (lityum ve pilokarpin enjeksiyonu ile oluşturulan model) beyinde eksitator aminositlerin seviyesinde azalma söz konusu iken buna karşın GABA konsantrasyonunun ise özellikle nöbetin şiddetlendiği dönemde beklenmedik bir şekilde artmış olduğu saptanmıştır¹⁶⁵. Araştırmacılar GABA artışına rağmen inhibisyon olmamasını, sinaps bölgesinde

GABA'nın geri alınımı veya metabolize olamaması nedeniyle açığa çıkan bir durum olarak değerlendirilmektedirler¹⁶⁶.

Epileptik nöbet oluşumu sırasında, glisin konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Glisin, eksitator bir nörotransmitter madde olan glutamatın kendi reseptörlerinden NMDA'ya olan cevabını artırmaktadır. Bu nedenle glisinin ekstrasellüler alanda artması, glutamatın eksitator etkisini daha da artırmaktadır¹⁶⁷ Epilepsinin yayılış şeklini araştırmak için en uygun metod topikal penisilin modelidir. Penisilin uygulama şekilleri, elde edilmek istenen nöbet modeline göre intraperitoneal (i.p), intramuskuler (i.m), intravenöz (i.v) veya intrakortikal (i.c) olabilir¹⁶⁸⁻¹⁷¹. Penisilinle yapılan deneysel epilepsi çalışmalarında, penisilin verildiği odakta itibaren birkaç milimetre karelik alanda sınırlı kaldığı gösterilmiştir. Bunun nedeni odak çevresinde yer alan inhibitör nöronlar epileptiform aktivitenin yayılmasını engellerler. Doku kültürü dilimlerine ve anestezili hayvanlarda kortekse ve hipokampuse düşük doz penisilin uygulandığında, gama aminobütirik asit (GABA) aktivitesinin baskılandığı görülmüştür. GABA antagonisti olan bukukulin benzeri bir etki ile nöbetleri baskılar. Epilepsinin oluşumuna eksitator ve inhibitör nöronal etkinin, eksitasyon yönüne kaymasının sebep olduğu düşünülmektedir.^{61,172,173}

Yukarıda bahsedildiği üzere epilepsi mekanizmasında önemli yeri olan, GABAerjik glutaminerjik ve glisin nörotransmitter sistemleri primer ve idiopatik epilepsi mekanizmalarını izah eden önemli hipotezlerdendir¹⁷⁴. Bu mekanizmaların yanı sıra iktal, postiktal ve interiktal dönemlerdeki nöbet aktivitesi sonucu endojen opioid peptidlerde de değişiklikler olmaktadır.¹⁷⁵⁻¹⁷⁹ Opioid reseptörlerin nöbet aktivitesi üzerine etkileri tartışmalıdır. Birçok çalışma μ reseptörlerini işaret eder ki bunlar G proteinleri üzerinden etki ederek^{180, 181}, antikonvulsan etkiye sebep olur^{182, 175}. Fakat μ -opioid reseptörlerin prokonvulsan etkiye sebep olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır^{183,184}. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise μ -opioid reseptörlerinin iki etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır. Bu reseptörler epileptogenezi kolaylaştırırken post iktal dönemde tedaviye cevap vermeyen inatçı nöbetleri artırır¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Mesial, temporal lobe epilepsisi (MTLE) olan hastalarda Positron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmaları sonucuna göre temporal bölgede fusiform gyri ipsilateral bölgede gerçekleşen nöbet odağında postiktal dönemde opioid reseptörlerin arttığını göstermiştir¹⁸⁸. İnteriktal dönemde μ reseptör bağlanması, epileptojenik hipokampusta düşerken, epileptojenik lateral temporal kortekste ise arttığı görülmüştür^{189,190}.

Kortekste μ reseptörleri nöbeti arttırırken hipokampus ve amigdala azaltmaktadır.¹⁸⁹ Literatür taraması yapıldığında bikukulin ile oluşturulmuş epilepsi modellerinde selektif opioid kappa reseptör agonistlerinin, nöbetleri baskıladığı belirtilmiştir. Bu durum opioid kappa reseptörlerinin antikonvülsan etkisini açıklamaktadır. Opioid kappa reseptör agonistleri genellikle Ca^{++} kanalları üzerine etki ederek hücre içerisine Ca^{++} girişini engellemektedir.

Nöronal eksitabilitenin en büyük sebeplerinden birisi GABA reseptörlerinin postsinaptik blokajıdır. Çörek otu ekstraktında bulunan etken madde TQ ile GABAerjik sistem üzerinden etki ederek nöbetin başlamasını nöbet sıklığını ve amplitüdünü geciktirmiş olabilir. Ca^{2+} hücre içerisine girişini azaltıp, GABA ile birlikte lokalizasyon sağlayarak GABA'yı indüklemesi antiepileptik etkisini izah edebilir. Bunun yanı sıra çörek otunun opioid reseptörler vasıtasıyla antikonvülsan etkisini gösterebileceğini düşündürmektedir.

Beyin de dahil olmak üzere, vücudun hemen hemen her sistemi üzerine fiziksel egzersizin etkili olduğu bildirilmiştir^{191,192}. Egzersizin serebral bölgedeki kan akımını, kan-beyin bariyerinde taşınan amino asit miktarını artırdığını, endojen peptidleri değiştirdiğini ve sinir uyarımında değişiklikler meydana getirdiği saptanmıştır^{193, 194}. Egzersizin sinaps ve sinir uçlarını uyarmakta ve yaşa bağlı beyin fonksiyonlarındaki dejenerasyonu da önlediği tespit edilmiştir¹⁹¹ Lim ve ark. (2015) koşu bandı egzersizi yaptırdığı sıçanlarda pilokarpin yöntemiyle oluşturdukları epileptiform aktivite sonucunda egzersizin beyinden türetilen nörotrofik faktör Tirozin kinaz reseptör B (BDNF-TrkB) sinyal yolunun aşağı (down) regülasyonu yoluyla hipokampal CA1 bölgesindeki GABAerjik nöron kaybını engelleyerek nöronal aktivasyonu düzenlediğini tespit etmiştir.

Egzersizin nöbet frekansı ve amplitüdünü azaltması epileptik hastaların tedaviye yönelik olumlu etkilerini gösterir niteliktedir¹⁹⁵. Epilepsi hastalarında fiziksel egzersizin birçok olumlu etkisini bildiren araştırmalara literatürde rastlamak mümkündür^{23,25,196,197}. Kayacan ve ark. (2016) sıçanlara egzersizin epileptiform aktiviteye etkisini belirlemek için 90 gün boyunca kısa, orta ve uzun süreli (15, 30 ve 60 dk) koşu egzersizi yaptırmıştır. Egzersiz yapan bütün grupların epileptiform aktivitesinin anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiş ancak penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin frekansını en etkili ve en kısa sürede azaltan grubun 15 dakikalık egzersiz grubu olduğu tespit edilmiştir¹⁹⁸. Arida ve ark.(1999 a-b) yaptıkları çalışmada, pilokarpin epilepsi

modelinde 45 gün boyunca (treadmil koşu bandında haftanın 7 günü, her gün 10 dk süreyle, 12 m/dk 0 eğim ve %60 max VO₂ egzersiz programını uygulanarak) egzersiz yaptırılmayan, egzersiz sonrası ve egzersiz programın hemen sonrası değerlendirildiğinde egzersiz yapan sıçanların nöbet sıklığında anlamlı bir düşüş olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmada tek başına yaptırılan egzersiz uygulaması diken dalga sayısını azaltmış, ilk nöbet görülme zamanını kontrole göre artırmıştır. Ancak Çörek otu ile beraber yapılan grupta ise bu artışı tetiklemiş ve istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir. Yapılan çalışmada uzun süreli egzersiz uygulaması ATP tüketimine bağlı olarak nöron kaybını artırmakta ve bu sebeple, kısa süreli egzersizin anti epileptik etkisi daha uzun süreli olabilmektedir. Çalışmada epilepsinin başlama süresini uzatması, diken dalga sayısını azaltması literatür ile uyum içerisindedir.

Sunulan araştırmada gruplar arasında SOD GPx ve CAT düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Ancak çörek otu egzersiz grubunda GPx değerleri, kontrole göre anlamlı olmayacak şekilde artmıştır. SOD değerleri egzersiz grubunda artarken katalaz değerlerinde bir değişim olmamıştır. SOD ve GPx açısından değerlendirecek olursak uygulanan çörek otu ve egzersiz antioksidan etkiyi artırarak epileptik aktiviteyi azaltmıştır. PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde 30 dk sonra nöbetler gözlendiğini ve SOD ve GPx artışı ve MDA 'daki azalma çörek otu yağının olumlu etkilerini göstermiştir. Çörek otu ekstratı nöbet oluşumlarının yanı sıra aşırı ROS engellediği tespit edilmiştir¹⁹⁹. Literatürde çörek otu yağının ratlarda oksidan/antioksidan seviyesini düzenlemede olumlu etkilerinin olduğunu rapor eden farklı çalışmalara rastlamak mümkündür^{80,200}. Her iki durum çörek otu yağının epilepsi üzerine olumlu etkilerinin bulunduğunu düşündürmektedir. Ratlarda etanol ile indüklenen gastrik mukozal hasar üzerine yapılan çalışmada 1 saat öncesinde Nigella sativa (500 mg/kg) ve makrokomponenti TQ'nun (10 mg/kg) uygulamasıyla antioksidan özellikleri gösterilmiştir⁸⁰. Ratlarda 4 hafta boyunca çörek otu yağının 1 ml/kg dozda oral olarak verilmesiyle total antioksidan seviyesini anlamlı derecede artırdığı gözlenmiştir.²⁰⁰

Gündüz ve ark.(2004)'nın yaptıkları çalışmada, toplamda kontrol (n=10), yaşlı egzersiz yapan (n=15) ve genç kontrol (n=10) olmak üzere 40 ratta günde 1 saat süreyle haftada 5 gün bir yıl boyunca yüzme egzersizi yaptırmışlardır. Ratların, karaciğer, böbrek, kalp ve kas dokularının analizleri sonucunda, egzersiz yapan yaşlı grupta kalp ve

gastroknemius kasında SOD aktivitenin yükseldiği, akciğerde egzersiz yapan yaşlı grupta, genç kontrol grubuna göre SOD aktivitesinin daha yüksek olduğu ancak diğer dokularda herhangi bir farkın olmadığını tespit etmişlerdir.

400 mg/kg C vitamini takviyesi yapılan sıçanlarda lipid peroksidasyonu ve serbest radikal oluşumunun azaldığı, rat kalp kasında egzersizin serbest radikal oluşumunu artırdığını, dinlenmede ve egzersiz sonrasında da E vitamini desteğinin kalp kası dokusunda serbest radikalleri anlamlı düzeyde azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır²⁰¹

Antioksidanlar, serbest radikallerle tepkimeye girerek, oluşan radikal ilk zincir reaksiyonunu durduran veya tamamen yok eden ve vücudumuzdaki hayati bileşenlerin zarar görmesini engelleyen moleküllerdir²⁰². Epilepsi gibi farklı kronik ve akut nörolojik hastalıklarda son zamanlarda mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres, önemli bir faktör olarak bulunmuştur. Epilepsi nöbetlerinin deneysel çalışmalarda serbest radikal üretimine, lipidler, hücrel proteinler, ve DNA üzerinde oksidatif hasara sebep olabileceği gösterilmiştir.¹⁹⁸ Son on yıl içerisinde yapılan çalışmalara bakıldığında oksidatif stres, serbest radikallerin artışıyla lipid peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Bozulmuş antioksidan savunma mekanizmaları ve artan lipid peroksidasyonu epilepsi patogeneğinde sorumlu tutulmaktadır. GABA antagonisti bikukulin tarafından indüklenen yenidoğan domuzlardaki nöbetlerde sebebiyet veren süperoksit reaktif ajanları araşidonik asidin siklooksijenaz metabolizması ile etkisini gösterdiği sonucuna varılmıştır²⁰³. Literatür taramasında SE epilepsi modelinde koruyucu tedavi olarak kullanılan bir çok çalışmaya rastlanmaktadır²⁰⁴⁻²⁰⁷. SE modelleri glutamat reseptör agonisti gibi davranmakta ve yapılan çalışmalarda oksidatif stres nedenlerinin nitrit seviyesinde, lipid peroksidasyondaki artışlar olarak açıklamak mümkündür.²⁰³ Dolayısıyla antioksidan sistemin güçlendirilmesi lipid peroksidasyonun azalmasına ve antiepileptik etkiye sebep olabilir²⁰⁸. Bu çalışmalarda lipid peroksidasyonunu azalttığı ve SOD ile CAT'ı artırdığı görülmektedir. Ancak yapılan çalışmada SOD, CAT ve GPx 'te anlamlı bir farklılığın olmaması SE 'de antioksidan metabolizmanın nitrit seviyesinde, lipid peroksidasyondaki artışla ortaya çıkarken, bu çalışmada deneysel penisilin epilepsi modelinin bikukulin benzeri GABAerjik sistem üzerinden etki etmesi ve araşidonik asidin siklo oksijenaz metabolizması ile etkisini göstermesi nedeniyle açıklanabilir²⁰³. Yapılan bu çalışmada çörek otu ve egzersizin literatür bilgilerine dayanarak ROS üretimini azalttığı için antioksidan enzim miktarında

değişiklik görülmeyebilir. Nöbet sırasında nöronların aşırı aktivasyonu ATP tüketimi artmasına bağlı olarak ROS üretimi de artar. Egzersizde ATP tüketimine bağlı olarak ROS üretiminin artması antioksidan enzim üretimini de artırabilir. ROS üretimindeki artış hücre ölümünü tetikleyebilir. Bu sebeple hafif egzersiz yapan epilepsi hastalarında koruyucu etki gösterirken, ağır egzersiz epilepsiyi provoke edebilir.

Sonuç olarak, çörek otu ve egzersizin birlikte uygulanmasının ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanını geciktirdiği, epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığını ve genliğini azalttığı tespit edilmiştir. Bu durum epilepsili hastaların çörek otu tüketimi ile birlikte egzersiz yapmalarının hastalığın tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut çalışmada kısıtlı bütçe sebebiyle çörek otu ve egzersizin beyin hücrelerindeki kimyasal ve mekanik değişiklikler araştırılmamıştır. Bu çalışmaya ilave ileri çalışmalarda, nöron sayımı yapılarak çörek otu ve egzersizin antioksidan mekanizma üzerine etkileri daha net olarak gösterilebilir. Bu durum çalışmanın sınırlılığını oluşturmaktadır. Yapılan bu araştırmanın multidisipliner bir yaklaşım ile ileriye yönelik farklı çalışmalar, konunun aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Çevik M. Sefer V. Yavuz Y. Akıl E. Çelepkolu T. Arıkanoglu A. Yüksel H AM. Serum paraoxonase-1 activities and malondialdehyde levels in patients with epilepsy. *Dicle Med J.* 2012;39(4):557-560.
2. R. Dingledine LG. Reduced Inhibition During Epileptiform Activity in The in Vitro Hippocampal Slice. *J Phyeiol.* 1980;305(5):297-313.
3. Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Derg.* 1997;14(3):147-186.
4. Bourgou S. Pichette A. Marzouk B LJ. Antioxidant. anti-inflammatory. anticancer and antibacterial activities of extracts from nigella sativa (black cumin) plant parts. *J Food Biochem.* 2012;36(5):539-546.
5. Rooney S. Ryan MF. Effects of alpha-hederin and thymoquinone. constituents of Nigella sativa. on human cancer cell lines. *Anticancer Res.* 2005;25(3B):2199-2204.
6. Mıçılı SC. Kalemci S. Acar T. Bağrıyanık HA. Kamacı G. Ömeroğlu G. Tıp Dergisi Araştırma Makalesi Deneysel Astım Modelinde Çörek Otu'nun Etkinliği ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün Rolü. The effectiveness of thymoquinone in experimental model of asthma and role of vascular endothelial growth factor. *Smyrna Tıp Derg.* 2013:34-39.
7. Kaya MS. Kara M. Özbek H. Bağışıklık Sisteminin CD3+. CD4+. CD8+ Hücreleri ve Toplam Lökosit Sayısı Üzerine Etkileri. *Genel Tıp Derg* 2003;13:109-112
8. Rahmani, Arshad H., et al. Therapeutic implications of black seed and its constituent thymoquinone in the prevention of cancer through inactivation and activation of molecular pathways. *eCAM* 2014 (2014).
9. Musa D. Dilsiz N. Gumushan H. Ulakoglu G. Bitiren M. Antitumor activity of an ethanol extract of Nigella sativa seeds. *Cancer.* 2004;59(6):735-740.
10. Bashir MU. Qureshi HJ. Analgesic effect of Nigella sativa seeds extract on experimentally induced pain in albino mice. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2010;20(7):464-467.

11. Ahmed a. Cardio protective effects of Nigella sativa oil on lead induced cardio toxicity: Anti inflammatory and antioxidant mechanism. *J Physiol Pathophysiol.* 2013;4(5):72-80.
12. H. Baydar. Tıbbi. Aromatik ve Keyf Bitkileri Bilim ve Teknolojisi. Süleyman Demirel Üniversitesi. Ziraat Fakültesi Yayınları.2005;(51):2005.
13. Javanbakht J. Hobbenaghi R. Hosseini E. et al. Histopathological investigation of neuroprotective effects of Nigella sativa on motor neurons anterior horn spinal cord after sciatic nerve crush in rats. *Pathol Biol.* 2013;61(6):250-253.
14. Hobbenaghi R. Javanbakht J. Sadeghzadeh S. et al. Neuroprotective effects of Nigella sativa extract on cell death in hippocampal neurons following experimental global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *J Neurol Sci.* 2014;337(1-2):74-79.
15. Akhtar M. Maikiyo A. Najmi A. Khanam R. Mujeeb M. Aqil M. Neuroprotective effects of chloroform and petroleum ether extracts of Nigella sativa seeds in stroke model of rat. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(2):119.
16. Seghatoleslam M. Alipour F. Shafieian R. et al. The effects of Nigella sativa on neural damage after pentylenetetrazole induced seizures in rats. *J Tradit Complement Med.* 2015:1-7.
17. Vafae F. Hosseini M. Hassanzadeh Z. et al. The Effects of Nigella Sativa Hydroalcoholic Extract on Memory and Brain Tissues Oxidative Damage after Repeated Seizures in Rats. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2015;14(2):547-557.
18. Bhandari P. Potential role of Nigella sativa (black cumin) in epilepsy. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 2014;4(3):188.
19. Ullah I. Badshah H. Naseer MI. Lee HY. Kim MO. Thymoquinone and vitamin c attenuates pentylenetetrazole-induced seizures via activation of GABAB1 receptor in adult rats cortex and hippocampus. *NeuroMolecular Med.* 2014;17(1):35-46.
20. Bosnak-Güçlü M..Sağlam M. İnce D.İ. Savcı S. AH. Şeker Hastalığı ve Egzersiz. Ankara. 2008.
21. Fentem PH. ABC of sports medicine. Benefits of exercise in health and disease. *BMJ Br Med J.* 1994;308(6939):1291.

22. Soslu R. Yüzme egzersizinin epilepsiye olan etkisinde bazı antioksidanlar ın rolü. 2011, Ondokuz Mayıs Üniversitesi. Sağlık Bilim Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. 86 sayfa, Samsun
23. Nakken KO. Bjørholt PG. Johannessen SI. Løyning T LE. Effect of physical training on aerobic capacity. seizure occurrence. and serum level of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1990;31(1):88-94.
24. Soyuer F EF. Physical Activity And Epilepsy. *Journal Heal Sci. Erciyes Med J*. 2011;20(1):77-81.
25. Eriksen HR. Ellertsen B. Gronningsaeter H. Nakken KO. Loyning Y UH. Physical exercise in women with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35(6):1256-1264.
26. Dubow JS KJ. Epilepsy in sports and recreation. *Sport Med*. 2003;33(7):499-516.
27. Tutkun E. Ayyildiz M. Agar E. Short-duration swimming exercise decreases penicillin induced epileptiform ECoG activity in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2010;70(4):382-389.
28. Kang X. Shen X. Xia Y. Electroacupuncture-induced attenuation of experimental epilepsy: a comparative evaluation of acupoints and stimulation parameters. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013:1-10.
29. Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2006;70 Suppl 1:S5-10.
30. Maguire J. Salpekar JA. Stress. seizures. and hypothalamic–pituitary–adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;26(3):352-362.
31. Bertorelli, R., Adami, M., & Ongini, E. The Mongolian gerbil in experimental epilepsy. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 1995;16(1-2):101-106.
32. Whishaw IQ. Haun F. Kolb B. Analysis of Behavior in Laboratory Rodents. In: Windhorst U. Johansson H. (Eds.). *Modern Techniques in Neuroscience Research*. Berlin. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1999: p. 1243-1275.
33. Bambal G. Çakıl D. Ekici F. Models of experimental epilepsy. *J Clin Exp Invest* 2011;2(1):118-123.

34. Jeavons. P. M., J. R. Harper and BDB. Long- Term Prognosis in Infantile Spasms: A Follow- up Report on 112 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1970;12(4):413-421.
35. Shneker BF, Fountain NB. *Epilepsy. Dis Mon.* 2003;49(7):426-478.
36. Haslam RHA. The nervous system. Johnstone MV (Eds) *Nelson Textb Pediatr* 18th ed Philadelphia WB Saunders Co. 2007: p.2457-2475.
37. Bedner P, Steinhäuser C. Altered Kir and gap junction channels in temporal lobe epilepsy. *Neurochem Int.* 2013;63(7):682-687.
38. Cecil RL, Goldman L, Bennet JC. *The textbook of Medicine* 21. Edition . W.B. Saunders Company. Philadelphia. 2000.
39. Cockerell OC, Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD, Johnson AL. Remission of epilepsy: Results from the national general practice study of epilepsy. *Lancet.* 1995;346(8968):140-144.
40. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342(5):314-319.
41. Altay E, Bilir E. Demans ve Epilepsi. *Demans Dizisi.* 1999;4:116-128.
42. Vinters, H. V. Armstrong, D. L. Babb, T. L. Daumas-Duport, C., Robitaille, Y., Bruton, C. J. & Farrell, M. A. The neuropathology of human symptomatic epilepsy. In: *Surgical treatment of the epilepsies J .Engel.* (Eds) New York Raven Press. 1993: p.593-608.
43. Hauser WA. Incidence and prevalence. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* In: Engel J Jr, Pedley TA (Eds). Philadelphia: Lippincott Raven. 1997: p.47-58.
44. Ransom. C. B. & Blumenfeld H. *Acquired epilepsy: Cellular and Molecular Mechanisms.* London. Elsevier. Waxman SG *Mol Neurol.* 2007:360-370.
45. Sonat AK F. Epilepsy in animals. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med.* 2009;28(1):47-52.
46. Gökçil Z. Epilepside Elektroensefalografi. Bora İ, Yeni SN, Gürses C. (Ed.). *Epilepsi, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri.* 2008: s. 475–499.

47. Guyton AC HJ. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı. Yüce Yayınları & Nobel Tıp Kitabevi Yayınları. 2007: s. 693-694.
48. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *International Journal of Psychophysiology*. 2001;39 (2-3):241-248.
49. Guyton, Hall, Tıbbi Fizyoloji. Çeviri editörü: Çavuşoğlu H., Yeğen BÇ 10. Baskı. İstanbul, Nobel 2001.
50. Ahmed SM, Abbas SN. A New EEG acquisition protocol for biometric identification using eye blinking signals. 2015;(5):48-54.
51. Onat F. Epilepsinin Deneysel modelleri. *Epilepsi*. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
52. Manford M. The national general practice study of epilepsy. *Archives of Neurology*. 1992;49(8):801.
53. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Research Reviews*. 1989;14(3):245-278.
54. Sutula TP. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy research*. 2004;60(2-3):161-171.
55. Mccandless DW, Finesmith RB. Chemically Induced Models of Seizures. *Seizure*. 1992.
56. Pitkanen A, Schwartzkroin PA MS. Models of seizures and epilepsy. Elsevier Academic Press. 2006:345-350.
57. Fisher RS, Prince DA. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. II. Cellular features. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1977;42(5):625-639.
58. Gloor P. Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: A reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations 1 . *Epilepsia*. 1979;20(5):571-588.
59. Guberman A, Gloor P, Sherwin AL. Response of generalized penicillin epilepsy in the cat to ethosuximide and diphenylhydantoin. *Neurology*. 1975;25(8):758-758.

60. Orallar H. Sıçanlarda Nöropeptid Y'nin Penisilin Modeli Deneysel Epilepsi Üzerine Etkileri.2006, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü ,Yüksek Lisans Tezi, 131 sayfa, Bolu
61. Yildirim M, Ayyildiz M, Agar E. Endothelial nitric oxide synthase activity involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity. *Seizure*. 2010;19(2):102-108.
62. Walker AE. Convulsive Factor In Commercial Penicillin. *Archives of Surgery*. 1945;50(2):69.
63. De Deyn PP, D'Hooge R, Marescau B, Pei YQ. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy research*. 1992;12(2):87-110.
64. Matsumoto H, Marsan CA. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. *Experimental Neurology*. 1964;9(4):286-304.
65. Schwartzkroin PA WH. *Electrophysiology of Epilepsy*. London Academic Pres. 1984:277-301.
66. Prince DA FD. “ Centrencephalic ” spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. *Neurology*. 1969;19:309-310.
67. Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. *Farmasötik Botanik*. 2.baskı .:Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. Ankara. 2004;(88):199.
68. Zeybek N. *Farmasötik Botanik*.: Ege Üniversitesi Basımevi. İzmir 1985.
69. Baytop.T. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi, Geçmişte ve Bugün*. İstanbul Üniv.Yay. İstanbul.. 1984.
70. Randhawa, M. A. and MSA-G. A review of the pharmaco-therapeutic effects of *Nigella sativa*. *Pakistan J Med Res*. 2002;41(2):1-10.
71. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*. 2005;5(13-14):1749-1770.
72. Çağiran Ö. *Tıbbi Nebevi*. 1. baskı Boğaziçi Yayınları İstanbul:1996.
73. Elkhateeb A., El Khishin I, Megahed O, Mazen F. Effect of *Nigella sativa* Linn oil on tramadol-induced hepato- and nephrotoxicity in adult male albino rats. *Toxicology Reports*. 2015;2:512-519.

74. Nergiz C, Ötleş S. Chemical composition of *Nigella sativa* L. seeds. *Food Chemistry*. 1993;48(3):259-261.
75. Ghosheh OA, Houdi AA, Crooks PA. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1999;19(5):757-762.
76. Al-Jassir MS. Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chemistry*. 1992;45(4):239-242.
77. Al-Ghamdi M. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001;76(1):45-48.
78. Kanter M, Coskun O, Uysal H. The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Archives of Toxicology*. 2006;80(4):217-224.
79. Bhatti MZ, Ali A, Ahmad A, Saeed A, Malik SA. Antioxidant and phytochemical analysis of *Ranunculus arvensis* L. extracts. *BMC Research Notes*. 2015;8(1):279.
80. Jrah Harzallah H, Grayaa R, Kharoubi W, Maaloul A, Hammami M, Mahjoub T. Thymoquinone, the *Nigella sativa* bioactive compound, prevents circulatory oxidative stress caused by 1,2-Dimethylhydrazine in erythrocyte during colon postinitiation carcinogenesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012;2012:1-6.
81. Nagi MN, Alam K, Badary O a, A-shabanah O a, A-sawaf H a, A-bekairi AM. Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. *Biochem Mol Biol Int*. 1999;47(1):153-159.
82. Abdel-Wahab WM. Protective effect of thymoquinone on sodium fluoride-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*. 2013;66(5):263-270.
83. Nagi MN, Mansour M a. Protective Effect of Thymoquinone Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats: a Possible Mechanism of Protection. *Pharmacological Research*. 2000;41(3):283-289.

84. El Gazzar M, El Mezayen R, Marecki JC, Nicolls MR, Canastar A, Dreskin SC. Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *International immunopharmacology*. 2006;6(7):1135-1142.
85. Tekeoglu I, Dogan A, Ediz L, Budancamanak M, Demirel A. Effects of thymoquinone (volatile oil of black cumin) on rheumatoid arthritis in rat models. *Phytotherapy research : PTR*. 2007;21(9):895-897.
86. Hajhashemi V, Ghannadi A, Jafarabadi H. Black Cumin Seed Essential Oil, as a Potent Analgesic and Antiinflammatory Drug. *Phytotherapy Research*. 2004;18(February 2003):195-199.
87. Ebru U, Burak U, Yusuf S, et al. Cardioprotective effects of nigella sativa oil on cyclosporine a-induced cardiotoxicity in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2008;103(6):574-580.
88. Bin Sayeed MS, Shams T, Fahim Hossain S, et al. Nigella sativa L. seeds modulate mood, anxiety and cognition in healthy adolescent males. *Journal of ethnopharmacology*. 2014;152(1):156-162.
89. Uysal S. ET. Epilepsi, Spor, Psikososyal Yaşam. *Türk Pediatri Arşivi* . 2005;40:68-71.
90. Koponen A., Ullamaija S., Kai E., Pirkko N., Antti U., Matti S., Leena H. RK. Social functioning and psychological well-being of 347 young adults with epilepsy .Only-Population-Based, Controlled Study From Finland. *Epilepsia*. 2007;48:907-912.
91. Raguraman J. WO. Unravelling the psychological shadows of epilepsy. *JK-Practitioner*. 2006;13:248-250.
92. Dansky LV, Andermann E AF. Marriage and fertility in epileptic patients. *Epilepsia*. 1980;21:261-271.
93. Collings JA. Epilepsy and well-being. *Soc Sci Med* . 1990;31:165-170.
94. Baker GA, Gagnon D MP. The relationship between seizure frequency, seizure type and quality of life: findings from three European studies. *Epilepsy Res* ., 1998;30:231-240.

95. Oto R, Apak İ, Arslan S, Yavavlı A, Altındağ A. KE. Epilepsinin psikososyal etkileri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2004;7:210-214.
96. Suurmeijer TP, Reuvekamp MF, AB. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(9):1160-1168.
97. Wagner AK, Bungay KM, Kosinski M, Bromfield EB. EB. The health status of adults with epilepsy compared with that of people without chronic conditions. *Pharmacotherapy*. 1996;16:1-9.
98. Jacoby A. Epilepsy and the quality of everyday life. findings from a study of people with well- controlled epilepsy. *Soc Sci Med*. 1992;43:657-6.
99. Haenggeli CA. The epileptic child and participation in sports. 1988;43: 9-14.
100. Wirrell EC, Camfield PR. CC. Accidental injury is a serious risk in children with typical absence epilepsy. *Arch Neurol*. 1996;53:929-932.
101. Howard GM, Radloff M, Sevier TL. Epilepsy and sports participation. *Current Sports Medicine Reports*. 2004;3(1):15-19.
102. Daniels ZS, Nick TG, Liu C, Cassedy A, Glauser TA. Obesity is a common comorbidity for pediatric patients with untreated, newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2009;73(9):658-664.
103. Hinnell C, Williams J, Metcalfe A, et al. Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions - A national population-based study. *Epilepsia*. 2010;51(5):853-861.
104. Arida RM, Scorza FA, Terra VC, Scorza CA, de Almeida AC CE. Physical exercise in epilepsy: What kind of stressor is it? *Epilepsy and Behavior*. PhD Proposal. 2009;16(3):381-387.
105. Arida RM, Scorza FA, Cavalheiro EA. Favorable effects of physical activity for recovery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51 Suppl 3:76-79.
106. Conant KD, Morgan AK, Muzykewicz D, Clark DC, Thiele EA. A karate program for improving self-concept and quality of life in childhood epilepsy: Results of a pilot study. *Epilepsy and Behavior*. 2008;12(1):61-65.

107. Nakken KO, Loyning A, Loyning T, Gloersen G, Larsson PG. Does Physical Exercise Influence the Occurrence of Epileptiform EEG Discharges in Children? *Epilepsia*. 1997;38(3):279-284.
108. Fountain NB MA. Epilepsy and athletics. *Clinics in Sports Medicine*. 2003;22(3):605-616.
109. Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights*. 1998;10:1-4.
110. Kehrer JP SC. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of Human Diseases. *Natural Antioxidants in Human and Disease*. 1994:25 – 62.
111. Sabuncuoğlu S, Özgüneş H. Kemoterapi, serbest radikaller ve oksidatif stres. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2011;31(2):137-150.
112. Aydemir B, Sarı EK. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*. 2009;2:56-60.
113. Southorn P, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinic Proceedings*. 1988;63(4):381-389.
114. Tufekci A, Koyuncuoglu HR, Kirbas S, Yilmaz HR, Kirbas A. The Effects of Pregabalin on Cerebral Cortical Oxidative Stress of Rats on Pentylene-tetrazole Induced Epileptic Seizure. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2013;19(1):7-14.
115. Özel GSK, Birdane YO. Antioxidants. *Kocatepe Veterinary Journal*. 2014;7:41-52.
116. Cheeseman KH ST. An introduction of free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993;49:479-480.
117. Halliwell B GJ. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet*. 1984;23:1396-1397.
118. Muti AD, Pârvu AE, Muti LA, Moldovan R, Mureşan A. Vitamin E effect in a rat model of toluene diisocyanate-induced asthma. *Clujul Medical*. 2016;89(4):499.
119. Ritchie RH, Drummond GR, Sobey CG, De Silva TM, Kemp-Harper BK. The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease. *Pharmacological Research*. 2016.

120. Ghagane SC, Puranik SI, Nerli RB, Hiremath MB. Evaluation of in vitro antioxidant and anticancer activity of *Allophylus cobbe* leaf extracts on DU-145 and PC-3 human prostate cancer cell lines. *Cytotechnology*. 2016;1-11
121. Marzatico M CC. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funct Neurol*. 1993;8:51-66.
122. Erden M. Serbest radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 1992;12:201- 207.
123. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006;160(1):1-40.
124. Kraus RJ GE. Reaction of cyanide with glutathione peroxidase. *Biochem and Biophys Res Com*. 1980;96:1116 – 1122.
125. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
126. Çimen Ç., Öter Ç., Demir H. AS. Rat eritrositlerinden elde edilen katalaz enziminin karakterizasyonu ve kinetiğinin incelenmesi. *Yüzüncüyıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2005;16(1):15-20.
127. Çömelekoğlu Ü., Mazmancı B., Arpacı A. Pestisidlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinde eritrosit süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri. *Turk J Biol*. 2000;24:483-488.
128. Wheeler CR, Salzman JA, Elsayed NM, Omaye ST, Korte DW. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase activity. *Analytical Biochemistry*. 1990;184(2):193-199.
129. Erkan N. *Yaşam Boyu Spor*. Bağırğan Yayınevi. Ankara. 1998.
130. Oh-ishi S, Kizaki T, Ookawara T, Sakurai T, Izawa T, Nagata N. and OH. Endurance training improves the resistance of rat diaphragm to exercise-induced oxidative stress. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1579-1585.
131. Servais S., Couturier K., Koubi H., Rouanet JL., Desplanches D., Sornay-Mayet MH., Sempore B., Lavoie JM. FR. Effect of voluntary exercise on H₂O₂ release

- by subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radic Biol Med.* 2003;35:24-32.
132. Cases N, Sureda A, Maestre I, Tauler P, Aguilo A, Cordova A, Roche E, Tur JA and PA. Response of antioxidant defences to oxidative stress induced by prolonged exercise: antioxidant enzyme gene expression in lymphocytes. *Eur J Appl Physiol* . 2006;98:263-269.
133. Clarkson PM. Antioxidants and physical performance. *Crit Res Food Sci Nutr.* 1995;35:131-141.
134. Leeuwenburgh C, Hollander J, Fiebig R, Leichtweis S, GM& LJ. adaptations of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *APS.* 1997;272:R363 – R369.
135. Tessier F., Margaritis I., Richard MJ., Moynot C. MP. Selenium and training effects on the glutathione system and aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc* . 1995;27:390 – 6.
136. Powers SK. LS. Analysis of cellular response to free radicals focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* . 1999;58:1025-1033.
137. Mastaloudis A., Leonard SW. TM. Oxidative stress during extreme endurance exercise. *Free Radic Biol Med* . 2001;31:911-922.
138. Palmer G.C, Stagnitto M.L, Ray R.K, Knowles M.A, Harvey R. GGE. Anticonvulsant properties of calcium channel blockers in mice: N-Methyl-D-, L-Aspartate- and Bay K 8644-induced convulsions are potently blocked by the dihydropyridines. *Epilepsia.* 1993;34(2):372-380.
139. Tiidus PM. Radical species in inflammation and overtraining. *Can J Physiol Pharmacol.* 1998;76:533-538.
140. Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal Of Applied Physiology.* 1995;79:675-682.
141. Morillas-Ruiz JM., Villegas Garcia JA., Lo'pez FJ., Vidal -Guevara ML. Zafrilla P. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise induced oxidative stress. *Clin Nutr.* 2006;25:444-453.

142. Silva EM, Souza JNS, Rogez H, Rees JF, Larondelle Y. Antioxidant activities and polyphenolic contents of fifteen selected plant species from the Amazonian region. *Food Chemistry*. 2006;101(3):1012-1018.
143. Iacopini P., Baldi M., Storchi P. S. L. Catechin, epicatechin, quercetin, rutin and resveratrol in red grape: Content, in vitro antioxidant activity and interactions. *J Food Comp Anal* . 2008;21:589-598.
144. Yamakoshi J., Kataok S., Koga T. AT. Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. . *Atherosclerosis*. 1999;142:139-149.
145. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS PH. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicol*. 2000;148:187-197.
146. Sano T., Oda E., Yamashita T., Naemura A., Ijiri Y., Yamakoshi J. YJ. Anti-thrombotic effect of proanthocyanidin, a purified ingredient of grape seed. *Thrombosis Research*. 2005;115:115-121.
147. Qin MQ., Zhang GQ. QZ. Effects of OPC on CK, MDA,SOD,GSH-PX for taekwondo athletes after heavy load training. *J Shandong Inst Phys Edu Sports*. 2006;22:72-73.
148. Engelbrecht AM., Mattheyse M., Ellis B., Loos B., Thomas M., Smith R., Peters S., Smith C. MK. Proanthocyanidin from grape seeds inactivates the PI3-kinase/PKB pathway and induces apoptosis in a colon cancer cell line. *Cancer Lett* . 2007;258:144-153.
149. Dichter MA. The epilepsies and convulsive disorders, harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill. 1994:2229.
150. Smith J.A., Kolbuch-Braddon M., Gillam, I. TRDAWMJ. Changes in the susceptibility of red blood cells to oxidative and osmotic stress following submaximal exercise. *Eur J Appl Physiol*. 1995;70:427-436.
151. Cooper CB, Storer TW. 2000. Exercise testing and interpretation: Egzersiz testleri ve yorumu: Pratik yaklaşım. Kayserilioğlu A, Çavuşoğlu H, (Editörler), Yüce yayınları; İstanbul, 2003.

152. Kayaard S, Bayar C, Gelifl M. Et kalitesini belirlemede yeni teknikler. *Gıda Dergisi*. 2014;39(4):251-258.
153. Welch NG, Easton CD, Scoble JA, Williams CC, Pigram PJ, Muir BW. A chemiluminescent sandwich ELISA enhancement method using a chromium (III) coordination complex. *JIM*. 2016;438:59-66.
154. Randhawa MA. Black seed, *Nigella sativa*, deserves more attention. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 20(2):1-2.
155. Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomedicine*. 2004;11(1):56-64.
156. Darakhshan S, Bidmeshki Pour A, Hosseinzadeh Colagar A, Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacological Research*. 2015;95-96:138-158.
157. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International immunopharmacology*. 2005;5(13-14):1749-1770.
158. Alhebshi AH, Odawara A, Gotoh M, Suzuki I. Thymoquinone protects cultured hippocampal and human induced pluripotent stem cells-derived neurons against α -synuclein-induced synapse damage. *Neuroscience Letters*. 2014;570:126-131.
159. Khazdair MR. The protective effects of *Nigella sativa* and its constituents on induced neurotoxicity. *Journal Of Toxicology*. 2015;2015:841823.
160. 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*. 2016;21(2):131-137.
161. Akhondian J, Parsa A, Rakhshande H. The effect of *Nigella sativa* L. (black cumin seed) on intractable pediatric seizures. *Med Sci Monit*. 2007;13(12): 555-559.
162. Chanut E, Labarthe B, Lacroix B, et al. Variations of dopamine, serotonin, and amino acid concentrations in Noda epileptic rat (NER) retina. *Brain research*. 2006;1070(1):56-64.

163. Cain DP, Boon F, Bevan M. Failure of aspartame to affect seizure susceptibility in kindled rats. *Neuropharmacology*. 1989;28(4):433-435.
164. Durlach J, Poenaru S, Rouhani S, Bara M, Guiet-Bara A. 5 The Control of Central Neural Hyperexcitability in Magnesium Deficiency. In: Essman WB (ed). *Nutrients and Brain Function*. S. Karger AG; 1987:48-71.
165. Guilarte TR. Regional changes in the concentrations of glutamate, glycine, taurine, and GABA in the vitamin B-6 deficient developing rat brain: Association with neonatal seizures. *Neurochemical Research*. 1989;14(9):889-897.
166. He G, Zheng W, Kang Q, Tian J, Huang X, Song Z. Effects of electrode on epileptogenic focus potential and expressions of the beta subunit of ATP synthase in rats with penicillin-induced epilepsy. *JBEI* 2012;29(2):287-290.
167. Ni H, Ren S, Zhang L, Sun Q, Tian T, Feng X. Expression profiles of hippocampal regenerative sprouting-related genes and their regulation by E-64d in a developmental rat model of penicillin-induced recurrent epilepticus. *Toxicology Letters*. 2013;217(2):162-169.
168. Silfverhuth MJ, Kortelainen J, Ruohonen J, et al. A characteristic time sequence of epileptic activity in EEG during dynamic penicillin-induced focal epilepsy—A preliminary study. *Seizure*. 2011;20(7):513-519.
169. Arslan G, Alici SK, Ayyildiz M, Agar E. The role of CB1-Receptors in the proconvulsant effect of leptin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013;19(4):222-228.
170. Gjerstad L. Reduced Inhibition During Epileptiform Activity in The in Vitro Hippocampal Slice. *J Physiol*. 1980;305:297-313.
171. Avoli M. Feline generalized penicillin epilepsy. *Ital J Neurol Sci*. 1995;16:79-82.
172. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta neurologica Belgica*. 2000;100(4):201-213.
173. Caldecott-Hazard S, Engel J. Limbic postictal events: anatomical substrates and opioid receptor involvement. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 1987;11(4):389-418.

174. Caldecott-Hazard S. Interictal changes in behavior and cerebral metabolism in the rat: opioid involvement. *Experimental neurology*. 1988;99(1):73-83.
175. Engel Jr J, Rocha L. Interictal behavioral disturbances: a search for molecular substrates. *Epilepsy Res Suppl* 1992;9:341-349.
176. Rocha L, Maidment NT, Evans CJ, Ackermann RF, Engel J. Microdialysis reveals changes in extracellular opioid peptide levels in the amygdala induced by amygdaloid kindling stimulation. *Experimental Neurology*. 1994;126(2):277-283.
177. Rocha L, Maidment NT. Opioid peptide release in the rat hippocampus after kainic acid-induced status epilepticus. *Hippocampus*. 2003;13(4):472-480.
178. Chan JS, Chiu TT, Wong YH. Activation of type II adenylyl cyclase by the cloned mu-opioid receptor: coupling to multiple G proteins. *Journal of Neurochemistry*. 1995;65(6):2682-2689.
179. Chakrabarti S, Regec A, Gintzler AR. Biochemical demonstration of mu-opioid receptor association with G α : enhancement following morphine exposure. *Molecular Brain Research*. 2005;135(1-2):217-224.
180. Albertson TE, Joy RM, Stark LG. Modification of kindled amygdaloid seizures by opiate agonists and antagonists. *JPET* .1984;228(3):620-627.
181. Lee PH, Obie J, Hong JS. Opioids induce convulsions and wet dog shakes in rats: mediation by hippocampal mu, but not delta or kappa opioid receptors. *The Journal of Neuroscience*. 1989;9(2):692-697.
182. Tortella FC, Robles L, Mosberg HI. Evidence for mu opioid receptor mediation of enkephalin-induced electroencephalographic seizures. *JPET*. 1987;240(2):571-577.
183. Rocha L, Engel J, Ackermann RF. Effects of chronic naloxone pretreatment on amygdaloid kindling in rats. *Epilepsy research*. 1991;10(2-3):103-110.
184. Rocha L, Ackermann RF, Nassir Y, Chugani HT, Engel J. Characterization of mu opioid receptor binding during amygdala kindling in rats and effects of chronic naloxone pretreatment: an autoradiographic study. *Epilepsy research*. 1993;14(3):195-208.

185. Rocha L, Ackermann RF, Engel J. Effects of chronic morphine pretreatment on amygdaloid kindling development, postictal seizure and suppression and benzodiazepine receptor binding in rats. *Epilepsy research*. 1996;23(3):225-233.
186. Hammers A, Asselin M-C, Hinz R, et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain: a journal of neurology*. 2007;130(Pt 4):1009-1016.
187. Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS, et al. Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*. 1988;23(3):231-237.
188. Mayberg HS, Sadzot B, Meltzer CC, et al. Quantification of mu and non-mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography. *Annals of neurology*. 1991;30(1):3-11.
189. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in neurosciences*. 2002;25(6):295-301.
190. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *ESSR*. 2002;30(2):75-79.
191. Wright GA. Acute and Chronic Neuromuscular Responses to Exercise. *Exercise Physiology*. 2015:254.
192. Lu J, Pan S-S. Elevated C-type natriuretic peptide elicits exercise preconditioning-induced cardioprotection against myocardial injury probably via the up-regulation of NPR-B. *JPS*. August 2016.
193. Kayacan Y. Koşu bandı egzersizinin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Doktora Tezi. 2013.
194. McAuley JW, Long L, Heise J, et al. A Prospective Evaluation of the Effects of a 12-Week Outpatient Exercise Program on Clinical and Behavioral Outcomes in Patients with Epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2001;2(6):592-600.
195. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, et al. Adult epilepsy. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9516):1087-1100.

196. Kayacan Y, Tutkun E, Arslan G, Ayyildiz M, Agar E. The effects of treadmill exercise on penicillin-induced epileptiform activity. *Archives of Medical Science*. 2016;5:935-940.
197. İlhan A, Gurel A, Armutcu F, Kamisli S, Iraz M. Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Neuropharmacology*. 2005;49(4):456-464.
198. Kökdil G, Tamer L, Ercan B, Çelik M, Atik U. Effects of *Nigella orientalis* and *N. segetalis* fixed oils on blood biochemistry in rats. *Phytotherapy Research*. 2006;20(1):71-75.
199. Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. *Proc Nutr Soc*. 1998;57(1):9-13.
200. Kiyıcı F, Fazıl Kışalı N. Alp Disiplini Kayakçılarında Sürat Egzersizleri Sonrası Kan Antioksidan Düzeylerinin İncelenmesi. *Atabesbd*. 2010;12(1):1-9.
201. Liliana Carmona Aparicio, Cecilia Zavala Tecuapetla, María Eva González Trujano, Aristides Iii Sampieri, Hortencia Montesinos Correa, Leticia Granados Rojas EFS. Status epilepticus: Using antioxidant agents as alternative therapies (Review). *EXP THER MED*. 2016;12(4):1957-1962.
202. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest*. 2004;126(2):582-591.
203. Xavier SM, Barbosa CO, Barros DO, Silva RF, Oliveira AA, Freitas RM. Vitamin C antioxidant effects in hippocampus of adult Wistar rats after seizures and status epilepticus induced by pilocarpine. *Neuroscience letters*. 2007;420(1):76-79.
204. Golechha M, Chaudhry U, Bhatia J, Saluja D, Arya DS. Naringin protects against kainic acid-induced status epilepticus in rats: evidence for an antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective intervention. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(3):360-365.
205. Carmona-Aparicio L, Zavala-Tecuapetla C, González-Trujano ME, Sampieri AI, Montesinos-Correa H, Granados-Rojas L, Floriano-Sánchez E, Coballase-Urrutía E C-RN. Status epilepticus: Using antioxidant agents as alternative therapies. *Exp Ther Med*. 2016;12(4):1957-1962.

206. Keskin Guler S, Aytac B, Durak ZE, et al. Antioxidative-oxidative balance in epilepsy patients on antiepileptic therapy: a prospective case-control study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2016;37(5):763-767.



ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Almanya'nın Mannheim şehrinde doğdu. İlk ve orta öğretimini Yozgat ilinde tamamladıktan sonra 1999 yılında başlamış olduğu Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 2004 yılında mezun oldu. 2004-2005 yıllarında yedek subay olarak askerliğini yaptı. 2006-2010 yılları arasında Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığında Artvin ve Çorum illerinde Veteriner Hekim olarak görev yaptı. 2010 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde Sorumlu Yönetici olarak başlamış ve bu göreve devam etmektedir. 2013 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalında doktora eğitimine başladı. Doktorasını "Moğolistan Gerbillerinde Çörek Otu (Nigella Sativa) Ekstraktının ve Kronik Egzersiz Uygulanmasının Penisilin Modeli Deneysel Epilepsi Üzerine Etkileri" adlı tez ile tamamladı. Evli ve iki kız çocuğu babasıdır.