



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA TİMOKİNONUN PENİSİLİN İLE
OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Ersin BEYAZÇİÇEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Seyit ANKARALI

Düzce, 2014

KABUL VE ONAY

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan
“Sıçanlarda Timokinonun Penisilin İle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi”
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 10/02/2014


TEZ SINAV JÜRİSİ



Doç. Dr. Seyit ANKARALI
Düzce Üniversitesi
Başkan



Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Düzce Üniversitesi
Üye



Yrd. Doç. Dr. Anzel BAHADIR
Düzce Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun

18/Şubat 2014 tarih ve 2014/18 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Safinaz ATAÖĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdür V.

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.

10.02.2014

Ersin BEYAZÇİÇEK

TEŞEKKÜR

İlk günden bu yana güler yüzü ve desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım değerli Hocam Doç. Dr. Seyit ANKARALI'ya, tez çalışmam sırasında bana bütün olanakları sağlamaya çalışan değerli Hocalarım Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ ve Doç. Dr. Şerif DEMİR'e, tez çalışmam sırasında istatistiksel analizlerimde bana yardımcı olan değerli Hocam Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya, tezimin düzenlenmesinde bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Anzel BAHADIR'a, maddi ve manevi olarak her zaman destekleyen yüksek lisans başarıları bir şekilde bitirmemi sağlayan aileme ve ders aldığım dönemde beni sabırla bekleyen, sınav dönemlerimde her zaman yanımda olan, tez yazım dönemimde bütün yoğun çalışmalarına rağmen benim tez çalışmamla ilgilenen, destek olan sevgili eşim ve meslektaşım Arş. Gör. Özge BEYAZÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DÜ BAYBP-2013.04.01.165 numaralı proje ile desteklenmiştir

Ersin BEYAZÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
Tablolar Listesi	viii
Resimler Listesi	19
Kısaltmalar ve Simgeler	xx
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Epilepsi.....	9
2.1.1. Tarihçe	9
2.1.2. Epidemiyoloji.....	11
2.1.3. Etiyoloji.....	12
2.1.3.1. Genetik faktörler	13
2.1.3.2. Kortikal malformasyonlar	13
2.1.3.3. Akut beyin travması	13
2.1.3.5. Merkez sinir sistemi hastalıkları	14
2.1.4. Epilepsinin Sınıflandırılması.....	14
2.1.4.1. Lokalizasyona bağlı epilepsiler	14
2.1.4.2. Generalize epilepsiler ve sendromlar	15
2.1.4.3. Fokal veya generalize oldukları belirlenemeyen epilepsiler	15
2.1.3.4. Özel Sendromlar.....	16
2.1.5. Epilepsinin Fiziopatolojisi.....	16
2.2. Beyin Korteksi	18
2.2.1. Beyin Korteksinin Özellikleri	18
2.2.2. Beyin Korteksinde Bulunan Hücre Grupları	19
2.2.3. Korteksteeki Duraklatıcı Sinapslar	20
2.2.4. Piramidal Hücrelerin Deşarj Özellikleri.....	21

2.2.5. Dendritlerde Bulunan Tetikleyici Bölgeler	21
2.2.7. Glia Hücrelerinin Yeri ve Önemi	22
2.2.8. EEG (Elektroensefalogram)	22
2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri	26
2.3.1. Parsiyel (Lokal, Fokal) Epilepsi Modelleri	26
2.3.1.1. Akut Basit Parsiyel Epilepsi Modelleri	26
2.3.1.1.1. Fokal Penisilin Modeli	26
2.3.1.1.2. Akut elektriksel uyarı	27
2.3.1.1.3. GABA kesilmesi	27
2.3.1.1.4. Neokorteks ve hipokampus dilimleri	27
2.3.1.2. Kronik basit parsiyel epilepsi modelleri	27
2.3.1.2.1.a. Alüminyum modeli	28
2.3.1.2.1.b. Demir modeli	28
2.3.1.2.1.c. Kobalt modeli	28
2.3.1.2.1.d. Çinko modeli	28
2.3.1.2.2. Temperatur modeli	29
2.3.1.2.3. Sistemik lokal model	29
2.3.1.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri	29
2.3.1.3.1. Kainat modeli	29
2.3.1.3.2. Tetanos toksini modeli	30
2.3.1.3.3. Prepiriform korteks modeli	30
2.3.1.3.4. Tutuşma (kindling) modeli	30
2.3.2. Petit Mal Epilepsi Modelleri	30
2.3.2.1. Talamusun uyarılması	31
2.3.2.2. Çift taraflı odak modeli	31
2.3.2.3. Sistemik penisilin modeli	31
2.3.2.4. Gama-hidroksibütirat (GHB) modeli	31
2.3.2.5. Opioid peptit modeli	31
2.3.2.6. THIP modeli	32
2.3.2.7. Petit mal için genetik model	32
2.3.3. Grand mal (generalize tonik-klonik) epilepsi modelleri	32

2.3.3.1. Genetik model	32
2.3.3.2. Maksimal elektroşok modeli	33
2.3.3.3. Sistemik konvülsanlarla oluşturulan modeller	33
2.3.3.3.1. Pentilentetrazol (PTZ) modeli	33
2.3.3.3.2. Tonik-klonik epilepsinin sistemik penisilin modeli	33
2.3.3.3.3. Bemegrid (megimide) modeli	34
2.3.3.3.4. Konvülsif anestezikler	34
2.3.4. Status epileptikus modelleri	34
2.3.4.1. Lityum-pilokarpin modeli	34
2.3.4.2. Kobalt-homosistein modeli	34
2.3.4.3. Elektriksel modeller	35
2.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri	35
2.4.1. Timokinon	35
2.4.1.1. Timokinonun antioksidan etkisi	37
2.4.1.2. Timokinonun anti-inflamatuar etkisi	37
2.4.1.3. Timokinonun analjezik etkisi	38
2.4.1.4. Timokinonun anti-karsinojenik etkisi	38
2.4.1.5. Timokinonun antihepatotoksik ve antinefrotoksik etkisi	38
2.4.1.6. Timokinonun solunum sistemi üzerine etkisi	39
2.4.1.7. Timokinonun antidiyabetik etkisi	40
2.4.1.8. Timokinonun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi	40
2.4.1.9. Timokinonun antiülser etkisi	41
2.4.1.10. Timokinonun antimikrobiyal etkisi	41
2.4.1.11. Toksikolojik özellikleri	42
2.4.2. Penisilin G	43
2.4.3. Dimetil Sülfoksit (DMSO)	44
2.4.4. Üretan	44
3. MATERYAL ve METOT	45

3.1. Hayvanlar	45
3.2. Maddeler ve Dozları.....	45
3.3. Cerrahi Prosedür	45
3.2. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları.....	46
3.4. Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması	47
3.5. Elektrofizyolojik Kayıtlar	48
3.6. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Sham Grubunda ve Penisilinle Uyarılmayan Hayvanlarda TQ ve DMSO Uygulamalarının Etkisi	49
4.2. Penisilin Kaynaklı Epileptiform Aktivitenin İncelenmesi	49
4.3. İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Latensi	50
4.4. Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkileri.....	52
4.4.1. Epileptiform aktivitenin 0-5. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	53
4.4.2. Epileptiform aktivitenin 5-10. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	55
4.4.3. Epileptiform aktivitenin 10-15. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	56
4.4.4. Epileptiform aktivitenin 15-20. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	58
4.4.5. Epileptiform aktivitenin 20-25. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	59
4.4.6. Epileptiform aktivitenin 25-30. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	60
4.4.7. Epileptiform aktivitenin 30-35. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	62
4.4.8. Epileptiform aktivitenin 35-40. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	63
4.4.9. Epileptiform aktivitenin 40-45. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	64
4.4.10. Epileptiform aktivitenin 45-50. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	66
4.4.11. Epileptiform aktivitenin 50-55. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	67
4.4.12. Epileptiform aktivitenin 55-60. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	68
4.4.13. Epileptiform aktivitenin 60-65. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	70
4.4.14. Epileptiform aktivitenin 65-70. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	71
4.4.15. Epileptiform aktivitenin 70-75. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	73

4.4.16. Epileptiform aktivitenin 75-80. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	74
4.4.17. Epileptiform aktivitenin 80-85. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	75
4.4.18. Epileptiform aktivitenin 85-90. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	77
4.4.19. Epileptiform aktivitenin 90-95. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	78
4.4.20. Epileptiform aktivitenin 95-100. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	79
4.4.21. Epileptiform aktivitenin 100-105. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	81
4.4.22. Epileptiform aktivitenin 105-110. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	82
4.4.23. Epileptiform aktivitenin 110-115. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	83
4.4.24. Epileptiform aktivitenin 115-120. dakikaları için diken dalga sıklığı.....	85
4.5. Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği Üzerine Etkileri	86
4.5.1. Epileptiform aktivitenin 0-5. dakikaları için diken dalga genliği	87
4.5.2. Epileptiform aktivitenin 5-10. dakikaları için diken dalga genliği.....	89
4.5.3. Epileptiform aktivitenin 10-15. dakikaları için diken dalga genliği.....	90
4.5.4. Epileptiform aktivitenin 15-20. dakikaları için diken dalga genliği.....	91
4.5.5. Epileptiform aktivitenin 20-25. dakikaları için diken dalga genliği.....	92
4.5.6. Epileptiform aktivitenin 25-30. dakikaları için diken dalga genliği.....	93
4.5.7. Epileptiform aktivitenin 30-35. dakikaları için diken dalga genliği.....	94
4.5.8. Epileptiform aktivitenin 35-40. dakikaları için diken dalga genliği.....	95
4.5.9 Epileptiform aktivitenin 40-45. dakikaları için diken dalga genliği.....	96
4.5.10. Epileptiform aktivitenin 45-50. dakikaları için diken dalga genliği	97
4.5.11. Epileptiform aktivitenin 50-55. dakikaları için diken dalga genliği	98
4.5.12. Epileptiform aktivitenin 55-60. dakikaları için diken dalga genliği	99
4.5.13 Epileptiform aktivitenin 60-65. dakikaları için diken dalga genliği.....	100
4.5.14. Epileptiform aktivitenin 65-70. dakikaları için diken dalga genliği	101
4.5.15. Epileptiform aktivitenin 70-75. dakikaları için diken dalga genliği	102
4.5.16. Epileptiform aktivitenin 75-80. dakikaları için diken dalga genliği	103
4.5.17. Epileptiform aktivitenin 80-85. dakikaları için diken dalga genliği	104
4.5.18. Epileptiform aktivitenin 85-90. dakikaları için diken dalga genliği	105

4.5.19. Epileptiform aktivitenin 90-95. dakikaları için diken dalga genliği	106
4.5.20. Epileptiform aktivitenin 95-100. dakikaları için diken dalga genliği.....	107
4.5.21. Epileptiform aktivitenin 100-105. dakikaları için diken dalga genliği.....	108
4.5.22. Epileptiform aktivitenin 105-110. dakikaları için diken dalga genliği.....	109
4.5.23. Epileptiform aktivitenin 110-115. dakikaları için diken dalga genliği.....	110
4.5.24. Epileptiform aktivitenin 115-120. dakikaları için diken dalga genliği.....	111
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	113
6. KAYNAKLAR	118
ÖZGEÇMİŞ.....	129

Tablolar Listesi

Tablo 2.1. Beyinden kaydedilen EEG'lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandı.....	24
Tablo 4.3.1 Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler	51
Tablo 4.3.2.. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler	51
Tablo 4.4.2.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 5-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait p değeri.....	55
Tablo 4.4.2.4. Tüm gruplardan penisilin sonrası 5-10. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	55
Tablo 4.4.3.5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 10-15. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	56
Tablo 4.4.3.6. Tüm gruplardan penisilin sonrası 10-15. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	57
Tablo 4.4.4.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 15-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	58
Tablo 4.4.4.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 15-20. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	58
Tablo 4.4.5.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 20-25. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	59
Tablo 4.4.5.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 20-25. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	59

Tablo 4.4.6.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 25-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	61
Tablo 4.4.6.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 25-30. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	61
Tablo 4.4.7.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 30-35. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	62
Tablo 4.4.7.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 30-35. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	62
Tablo 4.4.8.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 35-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	63
Tablo 4.4.8.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 35-40. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	64
Tablo 4.4.9.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 40-45. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	65
Tablo 4.4.9.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 40-45. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	65
Tablo 4.4.10.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 45-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	66
Tablo 4.4.10.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 45-50. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	66
Tablo 4.4.11.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 50-55. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	67

Tablo 4.4.11.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 50-55. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	68
Tablo 4.4.12.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 55-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	69
Tablo 4.4.12.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 55-60. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	69
Tablo 4.4.13.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 60-65. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	70
Tablo 4.4.13.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 60-65. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	70
Tablo 4.4.14.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 65-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	71
Tablo 4.4.14.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 65-70. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	72
Tablo 4.4.15.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 70-75. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	73
Tablo 4.4.15.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 70-75. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	73
Tablo 4.4.16.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 75-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	74
Tablo 4.4.16.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 75-80. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	74

Tablo 4.4.17.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 80-85. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	75
Tablo 4.4.17.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 80-85. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	76
Tablo 4.4.18.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 85-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	77
Tablo 4.4.18.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 85-90. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	77
Tablo 4.4.19.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 90-95. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	78
Tablo 4.4.19.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 90-95. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	78
Tablo 4.4.20.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 95-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	79
Tablo 4.4.20.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 95-100. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	80
Tablo 4.4.21.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 100-105. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	81
Tablo 4.4.21.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 100-105. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	81
Tablo 4.4.22.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 105-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	82

Tablo 4.4.22.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 105-110. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	82
Tablo 4.4.23.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 110-115. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	84
Tablo 4.4.23.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 110-115. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	84
Tablo 4.4.24.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 115-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	85
Tablo 4.4.24.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 115-120. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	85
Tablo 4.5.1.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-5. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	88
Tablo 4.5.1.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 0-5. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği (mV) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	88
Tablo 4.5.2.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 5-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	89
Tablo 4.5.2.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 5-10. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği (mV) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	89
Tablo 4.5.3.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 10-15. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	90
Tablo 4.5.3.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 10-15. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği (mV) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	90

Tablo 4.5.4.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 15-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	91
Tablo 4.5.4.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 15-20. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği (mV) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.	92
Tablo 4.5.5.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 20-25. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	93
Tablo 4.5.6.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 25-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	93
Tablo 4.5.7.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 30-35. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	94
Tablo 4.5.8.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 35-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	95
Tablo 4.5.9.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 40-45. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	96
Tablo 4.5.10.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 45-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	97
Tablo 4.5.11.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 50-55. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	98
Tablo 4.5.12.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 55-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	99
Tablo 4.5.13.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 60-65. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	100

Tablo 4.5.14.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 65-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	101
Tablo 4.5.15.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 70-75. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	102
Tablo 4.5.16.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 75-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	103
Tablo 4.5.17.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 80-85. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	104
Tablo 4.5.18.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 85-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	105
Tablo 4.5.19.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 90-95. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	106
Tablo 4.5.20.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 95-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	107
Tablo 4.5.21.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 100-105. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	108
Tablo 4.5.22.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 105-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	109
Tablo 4.5.23.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 110-115. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	110
Tablo 4.5.24.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 115-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	111

Şekiller Listesi

Şekil 4.1.1. Üretan anestezisi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 6 Pro, AD Instruments) görüntüsü.	49
Şekil 4.2.1. Penisilin G enjeksiyonundan sonra ECoG dalgalarında gözlenen değişimler.	50
Şekil 4.3.1. İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi.	51
Şekil 4.4.1. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	53
Şekil 4.4.1.1. Penisilin sonrası 0-5. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	54
Şekil 4.4.2.1. Penisilin sonrası 5-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	56
Şekil 4.4.3.1. Penisilin sonrası 10-15. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	57
Şekil 4.4.4.1. Penisilin sonrası 15-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	59
Şekil 4.4.5.1. Penisilin sonrası 20-25. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	60
Şekil 4.4.6.1. Penisilin sonrası 25-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	61
Şekil 4.4.7.1. Penisilin sonrası 30-35. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	63
Şekil 4.4.8.1. Penisilin sonrası 35-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	64
Şekil 4.4.9.1. Penisilin sonrası 40-45. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	65
Şekil 4.4.10.1. Penisilin sonrası 45-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	67
Şekil 4.4.11.1. Penisilin sonrası 50-55. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ...	68

Şekil 4.4.13.1. Penisilin sonrası 55-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ..	69
Şekil 4.4.13.1. Penisilin sonrası 60-65. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ..	71
Şekil 4.4.14.1. Penisilin sonrası 65-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ..	72
Şekil 4.4.15.1. Penisilin sonrası 70-75. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ..	74
Şekil 4.4.16.1. Penisilin sonrası 75-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ..	75
Şekil 4.4.17.1. Penisilin sonrası 80-85. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ..	76
Şekil 4.4.18.1. Penisilin sonrası 85-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ..	78
Şekil 4.4.19.1. Penisilin sonrası 90-95. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. ..	79
Şekil 4.4.20.1. Penisilin sonrası 95-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	80
Şekil 4.4.21.1. Penisilin sonrası 100-105. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	82
Şekil 4.4.22.1. Penisilin sonrası 105-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	83
Şekil 4.4.23.1. Penisilin sonrası 110-1115. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	84
Şekil 4.4.24.1. Penisilin sonrası 115-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	86
Şekil 4.4.1. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine ait değerleri.....	87
Şekil 4.5.1.1. Penisilin sonrası 0-5. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	88
Şekil 4.5.12.1. Penisilin sonrası 5-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	90

Şekil 4.5.3.1. Penisilin sonrası 10-15. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	91
Şekil 4.5.4.1. Penisilin sonrası 15-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	92
Şekil 4.5.5.1. Penisilin sonrası 20-25. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	93
Şekil 4.5.6.1. Penisilin sonrası 25-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	94
Şekil 4.5.7.1. Penisilin sonrası 30-35. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	95
Şekil 4.5.8.1. Penisilin sonrası 35-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	96
Şekil 4.5.9.1. Penisilin sonrası 40-45. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	97
Şekil 4.5.10.1. Penisilin sonrası 45-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	98
Şekil 4.5.11.1. Penisilin sonrası 50-55. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	99
Şekil 4.5.12.1. Penisilin sonrası 55-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	100
Şekil 4.5.13.1. Penisilin sonrası 60-65. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	101
Şekil 4.5.14.1. Penisilin sonrası 65-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	102
Şekil 4.5.15.1. Penisilin sonrası 70-75. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	103
Şekil 4.5.16.1. Penisilin sonrası 75-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	104
Şekil 4.5.17.1. Penisilin sonrası 80-85. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	105
Şekil 4.5.18.1. Penisilin sonrası 85-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	106

Şekil 4.5.19.1. Penisilin sonrası 90-95. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.....	107
Şekil 4.5.20.1. Penisilin sonrası 95-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	108
Şekil 4.5.21.1. Penisilin sonrası 100-105. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	109
Şekil 4.5.22.1. Penisilin sonrası 105-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	110
Şekil 4.5.23.1. Penisilin sonrası 110-115. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	111
Şekil 4.5.24.1. Penisilin sonrası 115-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.	112

Resimler Listesi

Resim 2.4.1. <i>Nigella sativa</i> bitkisi (A), <i>Nigella sativa</i> tohumları (B)	36
Resim 2.4.2. Timokinonun kimyasal formülü	36
Resim 3.1. Stereotaksik çerçeve ve ECoG kayıt düzeneği	46
Resim 3.2. Kayıt düzeneğine bağlanmış ve ECoG kaydına hazır hayvanın genel görüntüsü. ...	46

Kısaltmalar ve Simgeler

TQ	: Timokinon, thymoquinone
NS	: <i>Nigella sativa</i>
N. sativa	: <i>Nigella sativa</i>
DMSO	: Dimetil sülfoksit, dimethylsulfoxide
mg/kg	: Miligram/kilogram
g/kg	: Gram/kilogram
µl	: Mikrolitre
ECOG	: Elektrokortigogram, electrocorticographic
EEG	: Elektroensefalogram
IU	: Uluslar arası birim, international unit
i.c.	: Beyin içine, İntrakortikal, İntracortical
i.p.	: Periton içi, intraperitoneal, intraperitoneally
WHO	: Worth Health Organization
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ILAE	: International League Against Epilepsy, Epilepsiye karşı uluslararası ligi
IBE	: International Bureau for Epilepsy, Uluslararası epilepsi bürosu
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NMDA	: N-methyl-D-aspartat
GABA:	: Gama-aminobutirik asit
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
K⁺	: Potasyum
Na⁺	: Sodyum
Mg⁺⁺	: Magnezyum
cm²	: Santimetrekare
mm	: Milimetre
cm³	: Santimetreküp
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
CCK	: Kolesistokinin
µV	: Mikro volt
Hz	: Hertz

CA	: Korteks alanı, Cortical Area
GHB	: Gama-hidroksibütirat
MES	: Maksimal elektroşok
PTZ	: Pentilentetrazol
TBHP	: Tert-bütül hidroperoksin
DM	: Diyabetes mellitus
DEP	: Dizel egzoz partikülleri
IL	: İnterlökin
NO	: Nitro oksit
LD	: Öldürücü doz, letal doz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
GSH	: Glutatyon
PASW	: Predictive Analytics software
€	: Euro, avro
COX	: Siklooksijenaz
LO	: Lipoksijenaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
STZ	: Streptozotosin

ÖZET

SIÇANLARDA TİMOKİNONUN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Ersin BEYAZÇİÇEK

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Doç. Dr. Seyit ANKARALI

Şubat 2014, 153 Sayfa

Timokinon, geleneksel tıpta bir ilaç ve baharat olarak kullanılan çörekotu (*Nigella sativa*) bitkisinden elde edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, antikonvülsan, antikanser, antioksidan ve nöroprotektif etkileri olduğu gözlenen timokinonun sıçanlarda penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli üzerindeki akut etkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada 56 yetişkin erkek Wistar rat kullanılmış ve bu ratlar; sham, kontrol (saline), sadece timokinon, vehicle (çözücü grubu) ve 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg'lık dozlarda timokinon grupları olarak 7 farklı gruba ayrılmıştır. Penisilin dışındaki tüm maddeler intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Ratlar 1.25 g/kg'lık ürethan dozunun intraperitoneal olarak uygulanmasıyla anestezi altına alınıp, sol korteks açılmış ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirilmiştir. Timokinon uygulanmasının 30. dakikasında penisilin (500 IU, 2.5 µl) intrakortikal olarak uygulanmasıyla epileptiform aktivite başlatılmıştır. Kayıtlardan elde edilen elektrokortikografik veriler yazılım programı ile analiz edilmiştir. Aynı zamanda ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi, epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı ve diken dalga genliği istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Sham ve sadece timokinon gruplarında herhangi bir epileptiform aktiviteye rastlanmamıştır. 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg'lık timokinon dozlarında ise kontrol ve çözücü gruplarla kıyaslandığında, ilk diken dalga latensini belirgin bir biçimde arttırdığı ve diken dalga frekansını azalttığı gözlenmiştir. Buna rağmen epileptiform aktivitenin diken dalga genliği diğer parametrelerle kıyaslandığında, penisilin uygulandıktan itibaren 20. dakikadan sonra gruplar arasında herhangi bir önemli farklılık bulunmamıştır.

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

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

ABSTRACT

EFFECTS OF THYMOQUINONE ON PENICILLIN-INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

Ersin BEYAZCICEK

Master of Science, Department of Physiology

Advisor Assos. Prof. Dr. Seyit ANKARALI

February 2014, 153 Pages

Thymoquinone (TQ) is derived from *Nigella sativa* (NS) which is a traditional medical plant and used as a food additive. Aim of this study is to investigate acute effects of thymoquinone, which has been shown anticonvulsant, anticancer, antioxidant and neuroprotective effects, on experimental penicillin-induced epilepsy model in rats.

In this study 56 adult male Wistar rats were used, and these rats were divided into 7 groups as sham, control (saline), thymoquinone (non-induced with penicillin), vehicle (dimethylsulfoxide, DMSO), and the doses of 10 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg of thymoquinone. All of the substances were administered intraperitoneally except penicillin. After rats were anesthetized with administration of the 1.25 g/kg dose urethane intraperitoneally, the left part of the cortex was opened and the electrodes were placed on somatomotor area. At the 30th minute of thymoquinone application, epileptiform activity was induced by intracortical (i.c.) administration of penicillin (500 IU, 2.5 µl). Obtained electrocorticographic (ECoG) data from recordings were analyzed by software. The first spike latency, spike wave frequency, and spike wave amplitude of epileptiform activity were analyzed statistically.

There were no epileptiform activity in sham and thymoquinone (non-induced with penicillin) groups. Thymoquinone at the doses of 10 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg significantly increased the latency time to onset of first spike wave and decreased the frequency versus control and DMSO groups. However, comparing spike wave amplitude of epileptiform activity there were no significant difference between the groups after 20th minutes from penicillin administration.

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

Keywords: Thymoquinone, Epileptiform Activity, Electrocorticography, Rat, *Nigella sativa*

1. GİRİŞ

Tekrarlayan spontan nöbetlerle karakterize olan epilepsi, en yaygın nörolojik rahatsızlıklardan biridir. Epilepsi sadece bir hastalık değil, aksine genetik faktörler, travmatik beyin hasarı, santral sinir sistemi enfeksiyonları, felç veya beyin tümörleri de dâhil yapısal beyin lezyonları gibi faktörlerin neden olduğu semptomatik bir durum olmasına rağmen hastaların yaklaşık %65'inde herhangi bir neden bulunmamaktadır¹.

Tarihteki ilk yazılan tıbbi yazılar incelendiğinde epilepsinin insanlık tarihiyle birlikte ortaya çıktığı saptanmıştır. İlk olarak milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanan epilepsi, dünyanın en eski ve en tanınmış rahatsızlıklarından biridir². Epilepsinin ilk bilimsel tanımı Huggings Jackson tarafından 1874 yılında yapılmasına rağmen günümüzde hala dünyanın hemen hemen bütün ülkelerinde epilepsi hastalık olarak değil, mistik düşüncelerle yorumlanan bir kavram olarak bilinmektedir^{3,4}. Bu yanlış değer yargılarıyla savaş için 1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO), Epilepsiye Karşı Uluslararası Ligi (ILAE) ve Uluslararası Epilepsi Bürosu (IBE) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından “Epilepside Küresel Aydınlanma” kampanyası başlatılmıştır.

Günümüzde, tedaviye ihtiyaç duyan ve devamlı nöbetleri olan aktif epilepsiye sahip yaklaşık 50 milyon insan bulunmaktadır. Bu hastaların %30'u şimdiye dek keşfedilen tüm antiepileptik ilaçlara karşı dirençlidir⁵. Buna ek olarak antiepileptik tedavide kullanılan mevcut ilaçların yan etki profili de oldukça geniştir. Bu yüzden daha etkin, yan etki profili düşük ve ucuz antiepileptik ilaçlar bulma ve epilepsinin mekanizmalarını aydınlatma çalışmaları günümüzde hala yoğun bir şekilde devam etmektedir. Epilepsi vakalarının %85'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Bu ülkelerde yaşayan epilepsi hastalarının %60-90 arasında yetersiz sağlık bakım kaynaklarından ve sosyal durumlarından dolayı tedavi edilememektedir^{6,7}. Örneğin, Hindistan'da bulunan tahmini 5 milyon epilepsi vakasının toplam tedavi giderlerinin ülkeye maliyeti gayri safi milli hâsılâtın % 0,5'ine eşdeğer olduğu rapor edilmiştir⁶. Avrupa'da bulunan 6 milyon aktif epilepsi hastasının yıllık tedavi maliyetinin ise 20 milyar € olduğu tahmin edilmektedir.

Epilepsi, gerek tek başına gerekse diğer hastalıklarla eşlik eden bir semptom olarak morbiditeyi, mortaliteyi, iş verimini ve ülke ekonomisini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Epilepsinin insidansı toplumdan topluma değişmekle beraber, genellikle yüz binde 20-50; prevalansı ise binde 4-10 olarak verilmektedir⁸. Gelişmekte olan ülkelerde sağlıkla ilgili alt yapı yetersizlikleri, semptomatik ve özellikle perinatal sebeplere bağlı epilepsi oranlarının artmasına neden olmaktadır. Buna rağmen; dünyanın çok az ülkesinde epilepsi için ulusal planlar yapılmaktadır^{6.7}.

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

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

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

kanserini inhibe ettiği rapor edilmiştir. Aynı zamanda Khanna ve ark., *N. sativa* yağının analjezik ve MSS'de baskılayıcı aktivitesini göstermiřtir⁹. Abdal-Fattah ve ark. timokinonun opionid reseptörlerde antinosiseptif etkilerini göstermiřlerdir¹⁰. Son zamanlarda timokinonun bazı nörofarmakolojik etkileri gösterilmiştir. Bunlardan antikonvülsan etki, kas gevşetici ve hipnotik etkilerinin yanı sıra motor koordinasyon ve lokomotor aktivite üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Sınırlı sayıda birkaç çalışmada timokinonun antiepileptik etkileri olduğu bildirilmiştir. Akhondian ve ark. timokinonun çocukluk ağı epilepsi nöbetlerini azalttığını bildirmiřlerdir¹¹. Aynı zamanda Hosseinzadeh ve ark. sıçanlarda pentilentetrazol (PTZ) modelini kullanarak oluşturdukları epileptiform aktivitede timokinonun nöbet sürelerini kısalttığını göstermiřlerdir¹².

Epileptik nöbetler sırasında kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlarda hem anormal deşarjlara ait diken dalgalar oluştuğu, hem de normal beyin dalgalarının frekanslarında ve yüksekliklerinde oldukça belirgin değişiklikler olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir ve bu değişiklikler epileptiform aktivite olarak adlandırılır. Fakat etik ve bilimsel kurallar nedeniyle insanlar üzerinde çalışmanın zorluğu sağlık bilimlerindeki birçok alanda olduğu gibi, bu konuda da hayvan deneylerinin kullanılmasını gerektirmektedir. Bir madde için ileri araştırmalara geçmeden ve ilaç olmadan önce birçok farklı deneysel modelde denenmeli ve etkinliği gösterilmelidir. Bu amaçla birçok epilepsi modelleri de geliştirilmiştir^{13,14}.

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

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

Bu çalışmada amaç, farklı dozlarda timokinonun intraperitoneal yoldan uygulanmasının bir deneysel epilepsi modeli olan penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine

etkisinin, sıçanlarda elektrokortikogram aracılığıyla elektrofizyolojik olarak araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

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

2.1.1. Tarihçe

İlk zamanlarda doğaüstü güçlerin ya da kötü ruhların epilepsiye sebep olduğu neredeyse toplumun büyük bir kesimi tarafından benimsenmişti. Hipokrat, epilepsinin beynin organik bir hastalığı olduğunu ve diğer hastalıklar gibi genetik kaynaklı olduğunu düşünmüş ve bunu yazılarında da belirtmiştir. Galen ise epilepsiye üç etiyolojik gruba ayırmıştır (ki bu gruplar bugünkü teorilerle büyük benzerlik göstermektedir). Eski tarih Temkin tarafından iyi çalışılmıştır¹⁷. Temkin'in ayrıntılı çalışmaları on dokuzuncu yüzyılın ortalarında son bulmuştur. Huglings Jackson'a göre epilepsi, özellikle beynin gri cevherinde oluşan deşarjlardır. Jackson korku ile epilepsi arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Doktor Jackson'a göre korku ile epileptik atak veya nöbet arasında kurduğu bağ, aşırı emosyonun, bir insanın sinir sisteminde istikrarsız sinirsel hücreleri serbest bırakmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür. Daha sonra Gowers,

epilepsiyi ilk kez sınıflandırmıştır. Caton, 1875 de tavşan ve maymunların kafatasına elektrotlar takarak çalışmalar yapmıştır¹⁸. Bir Alman psikiyatristi olan Hans Berger de ilk defa insanlarda elektroensefalografiyi uygulamıştır. Daha sonra Gibbses, spesifik EEG bulgularını ortaya koymuş ve epilepsi tanı ve tedavisinde önemli bir adım atılmıştır. Epilepsi olgularında ilk sistematik tedavi 1857 yılında Sir Charles Locock tarafından yapılmıştır. O epileptik hastaları potasyum bromür vererek tedavi etmeye çalışmıştır. Aynı yıllarda Esquirol, bu hastaların akıl hastanelerinde yatmalarına karşı çıkmıştır¹⁹. On dokuzuncu yüzyılın ortalarında, epilepsi ve sebepleri ile ilgili yapılan araştırmalara olan ilgi ise nörolojik çevrelerde büyük yankılar uyandırmaya başlamış, bu konuda bir dizi etkileyici kitaplar yazılmasına yol açmıştır. Özellikle İngiliz nörologlar bu konuyla fazlasıyla ilgilenmiş ve önceki çalışmalara oranla daha fazla kliniksel ve fizyolojik bakış açısı getirmeye çalışmışlardır. Epilepsi alanında yazılan kitaplardan ilki Edward Sieveking tarafından yazılan *Epilepsi ve Epileptik Nöbetler* adlı eserdir¹⁷. Bir diğer önemli yayın ise, epilepsi üzerindeki çalışmaların yer aldığı Sir William Gowers tarafından yazılan *Epilepsi ve Diğer Kronik Konvülsif Hastalıklar (Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases)* başlıklı, ilk baskısı 1881 ve ikinci baskısı 1901 yılında yayınlanan, ünlü eserdir. Yirminci yüzyılın ortalarına kadar (1907-1960), epilepsideki etiyoloji çalışmalarında I. ve II. Dünya Savaşları'ndan dolayı çok fazla bir bilimsel aşama kaydedilememiştir, fakat bu tarihten sonraki dönemde ise epilepsi dünyasındaki terapötik gelişmeler, nedenselliğe olan büyük ilgiyi gerilerde bıraktı. Bu durum antiepileptik ilaçlarda ve ayırıcı nörolojik tedavi alanlarında büyük keşiflerin yapılmaya başlandığı bir dönem başlangıcının habercisi olmuştur. Bu tarihten itibaren de epilepsi çalışmaları büyük bir hızla devam etmiştir.

Epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülsif ilaçlara bakıldığında; 1912 yılına kadar tek antikonvülsif ilaç olarak Bromid kullanılmıştır. 1912 yılında ise Fenobarbitalin sentezi ile etkin tedavi dönemine geçilmiştir. Daha sonra 1938 de Merritt ve Putnam tarafından Difenilhidantoin epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 20. yüzyılın ortalarına gelindiğinde ise yeni antikonvülsif ilaçlar kullanılmaya başlandı. Bu ilaçlardan biri olan ve 1944'te sentezlenen Trimethadione'nin petit mal epilepsi tedavisinde kullanılması önemli bir adım olmuştur. Bugün modern antikonvülsanlarla epileptik nöbetlerin %75-80'i kontrol altına alınabilmektedir. Epilepsinin cerrahi tedavisine baktığımızda ilk cerrahi tedavi 1800'lü yıllardan önce Frans Joseph Gall ve Johann Camper

düşünmüşlerse de ilk kez 25 Mayıs 1886 tarihinde Sir Victor Horsley tarafından yapılmıştır ¹⁹.

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

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

2.1.2. Epidemiyoloji

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

Çocuklarda ilk bir yılda 150/100000, 5-9 yaşlarda 60/100000, ileri çocukluk döneminde 45-50/100000 olarak bildirilmiştir. Güney Amerika ve Asya da ise ileri çocukluk ve adölesan döneminde insidans daha sıktır. Az gelişmiş ülkelerdeki yüksek insidansın sebebi tam olarak belirlenemese de doğum öncesi ve doğum sırasında yaşanan sorunların, kafa travmalarının, enfeksiyon hastalıklarının daha sık olmasına ilişkilendirilmiştir. Bunlara ek olarak

gelişmemiş ülkelerde nöroşistiserkoz, AIDS ve sıtma gibi hastalıkların da epilepsi sıklığını arttırdığı belirlenmiştir³⁰. Toplumların %1'inde yirmili yaşlara kadar epilepsi gelişme riski varken, yaş ilerledikçe bu olasılık %3.4'e yükselir (80 yaşındaki bireylerde). Epileptik nöbetler yaşlı kişilerde yaygındır. Yaşlı hasta tanımlaması 60 ya da 65 üstü olarak tanımlanmaktadır. İlk basamak sağlık hizmetlerini de kapsayan bir araştırmada yaşlı kişilerde epilepsi prevalansı 100'de 11.8 ve yıllık insidansı 100.000'de 117 olarak bulunmuştur. Nüfusun %1'lik bir kesimi hayatlarının herhangi bir döneminde herhangi bir sebebe bağlı olarak epileptik nöbet geçirebilir. Yeni doğan döneminde metabolik bozukluklar, çocukluk çağında merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, genç erişkinlerde travma, yaşlılarda beyin damarsal hastalığı gibi MSS hastalıklarına bağlı nöbet gelişebilir. Çocukların %2'sinin 5 yaşına kadar febril konvülsiyon geçirme riski vardır. Yukarıda belirtilen verilerden yola çıkılarak epilepsi gelişim sıklığı gençlik dönemi hariç yaşla doğru orantılı olarak arttığı söylenebilir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansı 1/100 olarak bulunmuş ve buna göre ülkemizde aktif epilepsi hastası olan ortalama 760.000 dolayında kişi olduğu kabul edilmektedir^{31,32}. En sık görülen nöbet tipi parsiyel nöbetlerdir ve bunu generalize tonik-klonik nöbetler izlemektedirken diğer nöbet tiplerinden absans, izole tonik, atonik veya miyoklonik nöbetler nispeten daha seyrek³³.

2.1.3. Etiyoloji

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

meydana gelir. Provoke edilmemiş nöbetler epilepsi hastalığında meydana gelir. Provoke edilen nöbetler ise sağlıklı beyinde belirli faktörlerle meydana gelebilir³⁴.

2.1.3.1. Genetik faktörler

Epilepside genetik yatkınlık kavramı son yarım asırdır yapılan çalışmalarda incelenmektedir. Epilepsi kompleks bir genetik materyale sahiptir. Bugüne kadar bulunan nedeni bilinmeyen epilepsi (idiopatik) genlerinin çoğu ligand veya voltaja duyarlı iyon kanallarının alt birimlerini kodlayan genlerdir^{35,36}. Literatürlere bakıldığında, genetik yatkınlık ilişkili epilepside generalize nöbetlerin parsiyel nöbetlerden daha sık olduğu görülmektedir. Tüm epilepsi vakalarının %40-60 oranında genetik faktörlerin etkili olduğu vurgulanmaktadır.

2.1.3.2. Kortikal malformasyonlar

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

- Tuberoskleroz da olduğu gibi anormal nöronal, glial proliferasyon ya da apoptozise bağlı epilepsi gelişimi
- Lizensefali de olduğu gibi nöronal migrasyon bozukluklarına bağlı epilepsi gelişimi
- Polimikrogiri veya mikrodisgenesis de olduğu gibi anormal kortikal organizasyona bağlı epilepsi gelişimi
- Mitokondrial, peroksizomal hastalıklar ve sublobar displazi gibi diğer gruplara girmeyen kortikal gelişim bozukluklarına bağlı epilepsiler³⁷

2.1.3.3. Akut beyin travması

Akut beyin travması sonrasında erken ve geç dönemde epilepsi gelişebilir. Kafatası çökme kırıklarında, intrakrinal hematomda, yaygın beyin ödeminde ve fokal nörolojik bulgusu olan vakalarda epilepsi riski olasılığının arttığı rapor edilmiştir. Akut beyin travması sonrası gelişen epilepsilerin yaklaşık %50'sinde yıllar içerisinde düzelmeler olduğu bildirilmiştir³⁸.

2.1.3.4. Metabolizma bozuklukları ve nörometabolik hastalıklar

Metabolizma bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklar da epilepsinin etiyolojik faktörleri arasındadır. Metabolik hastalıkların en yaygını olan ensefalopatiye neden olan formlar epilepsiye yol açmaktadır. Yenidoğan döneminde vitamin B6 bağımlılığı, folinik asit cevaplı nöbetler, GABA-T eksikliği, nonketotik hiperglisinemi, sülfıtoksıdaz eksikliği, hiperamonyemi ve peroksizomal hastalıklar etiyolojide rol oynar. Süt çocuğu ve çocukluk döneminde ise amino asit metabolizma bozuklukları, organik asidemiler, üre siklus defektleri, biotidinaz eksikliği, vitamin B6 bağımlılığı, amin metabolizma bozuklukları, glukoz transport bozuklukları, respiratuar zincir bozuklukları, pirüvatdehidrogenaz kompleks bozuklukları, peroksizomal hastalıklar, lizozomal hastalıklar, nöronal seroid lipofuksinoz ve Rett sendromu epilepsiye sebep olmaktadır³⁹.

2.1.3.5. Merkez sinir sistemi hastalıkları

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

2.1.4. Epilepsinin Sınıflandırılması

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

2.1.4.1. Lokalizasyona bağlı epilepsiler

a-İdiyopatik (başlangıç yaşıyla ilişkili)

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

b- Semptomatik

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

- Oksipital lop epilepsisi

c-Kriptojenik

2.1.4.2. Generalize epilepsiler ve sendromlar

a-İdiyopatik

- Selim ailesel yenidoğan konvülsiyon ları
- Selim yenidoğan konvülsiyon ları
- Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
- Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
- Diğer generalize idiyopatik epilepsiler
- Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

b- Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

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

c-Semptomatik

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

2.1.4.3. Fokal veya generalize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

a- Generalize ve fokal konvülsiyon lu epilepsiler

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

- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

b- Net generalize veya fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar

2.1.3.4. Özel Sendromlar

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

2.1.5. Epilepsinin Fiziopatolojisi

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

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

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

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

Nöbete eşlik eden anormal deşarjların fizyolojisi ile ilgili bilgimiz olmasına karşın epileptogenezden sorumlu hücrenel mekanizmalar bilinmemektedir. İstirahat membran potansiyelinin değişkenliğine neden olan birincil bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Buna neden olduğu düşünölen mekanizmalar; potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında bozukluk ve ATPaz’a bağlı iyon taşınmasında bozukluk olarak özetlenmektedir.

Bazı epilepsilerde iyon kanallarının işlevlerini düzenleyen genlerde bozukluklar gösterilmiştir. Bu bulgular da epilepsinin oluşumunda iyon kanalları işlev bozukluklarının rolünü gündeme getirmiştir. NMDA reseptörleri, kainat reseptörleri, Ca⁺⁺ kanalları mekanizmada ayrı ayrı sorumlu tutulmuştur. Persistan nöronal hipereksitasyonla kazanılmış ya da kalıtsal kanalopatilerin sebep olduğu bilinmektedir. Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺ voltaj kapılı iyon kanalları bu kanalopatiler içerisinde daha önceden de bilinenleridir. Son dönemde ise bu kanallara ek olarak siklik nükleotit kapılı kanallar, spesifik olmayan katyonik iyon kapılı kanallar ve H-kanalları epilepsi patogenezinde en çok suçlanan kanallardır. H-kanalları voltaj-kapılı iyon kanallarıdır ve yapısal olarak K⁺

kanallarıyla benzerlik göstermektedirler. H-kanallarını diğer tüm kanallardan ayıran kendine özgü bir dizi olağanüstü özelliklere sahiptir ve bu özellikler H-kanallarının fonksiyonlarını ayarlamaktadır.

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

2.2. Beyin Korteksi

2.2.1. Beyin Korteksinin Özellikleri

Serebellum veya kabuk olarak da adlandırılan ve insan beynini diğer omurgalıların beyninden ayıran en önemli fark korteksin aşırı ölçüde geniş olmasıdır. İnsan beyninin en büyük bölümünü oluşturan korteks, beynin yüksek fonksiyonları ile ilişkilidir (örneğin; konuşma, hareket). Beyin korteksi lop olarak adlandırılan frontal lop, parietal lop, oksipital lop ve temporal lop olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır⁴⁰.

İnsanda beyin korteksinin yüzey alanı 2.500 cm^2 , kalınlığı 2-4 mm ve hacmi 600 cm^3 kadardır. Beyin korteksinde bulunan sinir hücrelerinin sayısının 10 milyardan fazla olduğu tahmin edilmektedir (beyinde bulunan hücrelerin %90'ından fazlasını glia hücreleri oluşturur)⁴¹. Beyin korteksinde bulunan hücreler tabakalar oluşturacak şekilde dağılmışlardır. Anatomistler beyin korteksini, kortekste bulunan tabaka sayısına ve korteksin embriyolojik orijinine göre arşikorteks, paleokorteks ve neokorteks olmak üzere üç bölgeye ayırmışlardır⁴¹. Arşikorteks ile paleokorteksin ikisine birden allokorteks denir. İnsanda allokorteks bütün beyin hacminin sadece %10'u ile ilgilidir. Beynin filogenetik bakımdan bilinen en eski kısımları olduğu kabul edilen arşikorteks (hipokampus) ile paleokorteks (rihinensefalon ile aynı anlamda olan, medyal temporal lobun bazı kısımları) üçer tabakadan meydana gelmiştir. Bir memeli beynine dışarıdan bakıldığında görülen korteks bölgelerine neokorteks denir. Neokorteks genel itibarıyla altı tabakadan meydana gelir. Beyinde en sık görülen nöron tipi, kortikal yüzeye kadar ulaşabilen yoğun dikey dentritik dallanmaları bulunduran piramidal hücrelerdir⁴².

Presantral grupta bulunan motor alanlarda IV. tabaka iyi gelişmemiştir. Bu sebepten dolayı söz konusu bu bölgeye agranüler korteks denir⁴³.

2.2.2. Beyin Korteksinde Bulunan Hücre Grupları

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

Piramidal hücrelerde, hücre gövdesi genel görünüm itibarıyla piramit şeklindedir. Bu görünümü nedeniyle bu hücreler piramidal hücreler olarak isimlendirilmiştir. Hücre gövdesindeki piramit şeklinin tepe kısmı korteks yüzeyine, tabanı ise alta doğru yerleşmiştir. Akson hücrenin taban kısmından çıkarak beynin ve omuriliğin çeşitli kısımlarına kadar uzanır. Piramidal nöronlar genel özellikleri bakımından ekstatör hücrelerdir. Beyin sapına ve omuriliğe kadar uzanan piramidal hücrelerin aksonları motor korteksin V. tabakasında bulunur. Korteksin diğer bölgelerine giden daha küçük piramidal nöronların aksonları ise korteksin II. ve III. tabakalarında bulunur. Piramidal hücrelerde oldukça tipik bir dendrit organizasyonu görülür. Dendritler yatay dendritler ve dikey dendritler olmak üzere iki çeşittir. Yatay dendritler tabana bağlı köşelerden çıkar ve hücreden ayrıldıktan sonra dallanırlar. Hücrenin tepesinden çıkarak korteksin en üst tabakasına kadar uzanan dikey dendritler ise yüzeye paralel dallar verir. Sinir sisteminde görülen dendritlerin en uzununu (2 mm kadar olabilir) ve en kalını olan bu dendritlerin çapları 5-20 mikron arasındadır. Diken (spine) olarak adlandırılan postsinaptik çıkıntılar, dikey dendritte ve dikey dendritten ayrılan dalların üzerinde çok fazla sayıda bulunur.

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

Gövdeleri yuvarlak veya oval olan nöronlara yıldız hücreleri adı verilir. Yıldız hücrelerin aksonları korteksi terk etmeyip yakın çevrede bulunan nöronlarda sonlanır.

Aynı zamanda ara nöron olan yıldız hücreleri korteksteki kolonların içinde gerekli olan bağlantıların kurulmasını sağlar. Yıldız hücrelerinin, dendritleri dikine uzanan önemli bir çeşidi vardır. Dendritleri dikine uzanan bu çeşit yıldız hücreleri bilgiyi direk olarak talamusdaki nöronlardan alır ve bu bilgiyi diğer ara nöronlara veya piramidal hücrelere dağıtır. Ayrıca dikenli yıldız hücreleri olarak adlandırılan ve görme korteksinde bulunan nöronlar da bu sınıftadırlar.

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

Yıldız hücrelerinin bazılarında akson korteksin tabanına paralel olarak uzanır. Bu grubun en tipik örneği sepet hücreleridir. Sepet hücrelerinin bu şekilde adlandırılmalarının nedeni postsinaptik hücreyi kuşatıp içlerine alacak biçimde sinaps yapmalarıdır. Sepet hücrelerinin akson terminallerinde bol miktarda glutamik asit dekarboksilaz enziminin bulunduğu tespit edilmiştir. Glutamik asit dekarboksilaz enzimi ise inhibitör bir amino asit transmitter olan GABA'nın sentezini katalizler. Bu sebeple sepet hücreleri duraklatıcı ara nöronlardandır. Sepet hücrelerinin çevre inhibisyonu meydana getirerek belli bir kolondaki hücreyi diğer kolonlarda bulunan hücrelerin etkilerinden koruduğu, izole ettiği ve böylece kolonlara gerektiğinde bağımsız çalışma imkânı sağladığı düşünülmektedir.

2.2.3. Korteksteki Duraklatıcı Sinapslar

E.G. Gray 1959 yılında beyin korteksinde bulunan sinapsları tip I ve tip II olarak iki gruba ayırdı⁴⁵. Büyük çoğunluğu dendritlerdeki dikenlerde bulunan ve uyarıcı olan sinapslar Tip I sinapslarıdır. Hem hücre gövdesinde hem de dendritlerde bulunan tip II sinapsları ise genel olarak duraklatıcı sinapslardır. Uyarıcı olan tip I sinapsları beyincikte Purkinje hücrelerinin dendritlerine ait dikenlerdeki sinapslardır. Duraklatıcı olan tip II sinapsları ise sepet hücrelerinin Purkinje hücrelerinin gövdesinde yaptığı sinapslardır. Genel olarak duraklatıcı sinapslar, uyarıcı sinapslara göre hücre gövdesine daha yakın olur ve bu durum bilginin hazırlanması bakımından büyük öneme sahiptir. Örneğin sepet hücresi, beyin korteksinde piramidal nöronun gövdesinde duraklatıcı

sinaps yapar. Bu sayede sepet hücreleri piramidal hücrenin tetikleyici bölgesinde bir potansiyelin meydana gelmesini daha yakından ve en etkili biçimde kontrol eder ve gerektiğinde önleyici etkisini gösterir.

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

2.2.4. Piramidal Hücrelerin Deşarj Özellikleri

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

2.2.5. Dendritlerde Bulunan Tetikleyici Bölgeler

Tetikleyici bölge omurilikte bulunan motor nöron aksonlarının ilk segmentinde yer alır ve her aksonda sadece birer tane tetikleyici (trigger) bölge bulunmaktadır. Bunun aksine beyin korteksindeki nöronlarda ise, aksondakine ilave olarak dendritlerde de bir veya daha fazla tetikleyici bölge bulunur. A. Spencer ve E. Kandel 1961 yılında yaptıkları çalışmalarla ilk defa hipokampusun piramidal nöronlarından hücre içi kayıt aldılar⁴⁶. Bu çalışmalar sırasında hücre gövdesine uzak olan bölgelerden (muhtemelen dendritlerden) küçük potansiyeller kaydedildi ve bu potansiyellere çabuk prepotansiyeller adı verildi. Daha sonra, R. Llinas ile C. Nicholson'un yaptığı araştırmalar sonucunda beyincikte bulunan Purkinje hücrelerinden benzer potansiyel kayıtlar elde edilip, dendrit kısmında ise birçok tetikleyici bölgelerin bulunduğunu keşfettiler. Özellikle dendritten alınan kayıtlarda kompleks aksiyon potansiyelleri ve bu potansiyellerin başlangıç ve bitiş kısımlarında şekil ve büyüklükleri farklı olan birçok çentik bulunmaktaydı. Purkinje hücresinde büyük potansiyellerin oluşmasının nedeni dendrit aksiyon potansiyellerinin süresinin uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

Son zamanlara kadar sadece motor korteks ile hipokampusta bulunan büyük piramidal hücrelerin özellikleri ayrıntılı olarak bilinmekteydi. Bunun sebebi ise büyük olan bu hücrelerden hücre içi kayıt almanın daha kolay olmasından ileri gelmekteydi. Günümüzde doku dilimi hazırlama teknikleri geliştirildi ve bulunan yeni tekniklerle beynin çeşitli yerlerinden, özellikle motor korteks ve hipokampustan doku dilimleri (200-250 μ kalınlığında) alarak in vitro ortamda çalışmak daha mümkün oldu. Prince ve ark., bu tekniği kullanarak hipokampusta bulunan piramidal hücrelerin dendritlerinden kayıt almayı başardılar⁴⁷. Buna ek olarak araştırmacılar, biri küçük fakat hızlı diğeri de büyük fakat yavaş potansiyeller elde ettiler. Balon balığı gibi bazı balık türlerinden elde edilen ve Na^+ kanalı inhibitörü olan tetradotoksin çabuk prepotansiyelleri bloklamaktadır. Fakat tetradotoksin büyük-yavaş potansiyeller üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir. Büyük ve yavaş potansiyeller Ca^{++} kanallarını bloklayan Mg^{++} iyonları tarafından duraklatılır.

2.2.7. Glia Hücrelerinin Yeri ve Önemi

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

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

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

2.2.8. EEG (Elektroensefalogram)

Tavşan beyninden spontan dalga kayıtlardan yola çıkan Caton, beynin spontane ve sürekli bir aktivite gösterdiği 1875 yılında yayınladı¹⁸. İnsan EEG'si ile ilgili ilk önemli

bilgileri H. Berger'in çalışmalarına borçluyuz. Berger 1929-1938 yılları arasında hassas galvanometreler kullanarak insanda saçlı deriden beynin spontane aktivitesini yazdırdı⁴⁸. Bazı hastalıklarda EEG'nin değiştiğini ileri sürdü. 19. yüzyıldan itibaren sinirbilim alanındaki gelişmelerin hız kazanmasıyla birlikte epilepsiye neden olan kortikal hipereksitabilite ve nöronal hipersenkroni gibi kavramlar tartışılmaya başlanmıştır. 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren EEG'yi de içeren deneysel nörofizyolojik çalışmalarla bu durum doğrulanmıştır. Bugün için artık genetik ve kanal patolojileri düzeyinde hastalık fizyopatolojisi tartışılmakta ve ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen EEG klinik pratikte giderek daha yaygın ve etkin olarak kullanılmakta, epilepsi tanısı ve dolayısıyla tedavinin yönlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem olarak önemini korumaktadır. Özellikle epilepsiyi taklit edebilen diğer paroksizmal olayların ayırıcı tanısında en önemli incelemedir^{49.50}.

Beyin korteksi görevlerini ihtiva ettiği çok sayıda hücre sayesinde yerine getirmektedir. Nöron topluluklarının davranışlarını kaydedip gözlemek için ya mikro veya makro elektrotlar kullanılır. Zor ve zaman alıcı olan mikroeletrot metod ile tek hücre cevaplar kayıt edilir. Geniş bir alandan veya çok sayıda hücre içeren grupların toplam aktivitesi ise makro elektrotlarla kaydedilir. Bir cerrahi operasyon esnasında beyin korteksi yüzeyinden makroeletrotlar kullanılarak alınan kayıtlara elektrokortikogram (ECoG) adı verilmektedir. Kafatasının üzerinden yani saçlı deriden kaydedilen beyin dalgalarına da elektroensefalogram (EEG) adı verilir. Büyük hücre gruplarının aktivitesini kaydederek insanda uyku-uyanıklık, rüya gibi fizyolojik durumlar veya epilepsi gibi fizyopatolojik olaylar üzerinde araştırmalar yapılabilir. Ayrıca, elde edilen kayıtlar nörolojik hastalıkların teşhisinde kullanılabilir.

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

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

EEG'yi kaydetmek için iki tip elektrot kullanılır. Bunlardan biri aktif elektrottur ve kayıt alınacak aktif alana yerleştirilir. Diğer elektrot aktif elektrottan uzak ve potansiyeli sıfır olarak kabul edilen bir alana konur (genelde kulak memesine). Bu elektroda referans veya indifferent elektrot denir. Klinikte EEG kaydı yapılırken beynin çeşitli yerlerine çok sayıda aktif elektrot yerleştirilir. Bütün kayıtlarda ya bir aktif elektrot ile bir referans elektrot arasındaki potansiyel farkı ölçülür (monopolar kayıt); veya iki aktif elektrodun arasındaki potansiyel farkı yazdırılır (bipolar kayıt). Kaydedici elektrotlar genellikle belli bir şemaya göre frontal, parietal, oksipital ve temporal lobların üzerinde kafatasına yerleştirilir⁵¹. Özel durumlarda nazofaringeal veya sfenoidal elektrotlar kullanılarak medyal temporal lobdaki aktivitenin kaydı kolaylaştırılır. Bu işlem, özellikle epileptik nöbetlerin limbik sistemle ilgili olduğu tahmin edilen durumlarda çok önemlidir, çünkü teşhis ihtimalini artırır.

Normal bir insanda saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin frekansı genel olarak 1 ile 30 Hz; yükseklikleri ise 20 -100 mikrovolt kadardır. Kafatası ve deri EEG dalgalarının yüksekliğini azaltıcı bir etki gösterir. EEG dalgalarının hem frekansı hem de yüksekliği oldukça karmaşık bir yapı gösterir ve çeşitli şartlarda değişebilir. Örneğin, istirahat esnasında baskın EEG ritminin frekansı yaşa göre değişir. Ergindeki alfa modeli ancak buluş çağında kesin şeklini alır. Bununla birlikte dalgalar sıklıklarına (frekans) ve genliklerine (dalga yüksekliği) göre beş temel dalga gruba ayrılmaktadır^{52,53,54} (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Beyinden kaydedilen EEG'lerde ortaya çıkan temel 5 dalga bandı.

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

Alfa Dalgaları: Normal bir fertte, sessiz ve sakin bir odada gözler kapalı, zihnen ve bedenen tam istirahat ederken kayıt edilen dalgalara verilen addır. Parietal ve özellikle oksipital bölgede daha belirgindir, fakat uykuda kaybolur. Baskın hemisferde dalga genliği daha yüksektir. Alfa dalgaları görme korteksinin IV. ve V. tabakadaki piramidal nöronlar tarafından meydana getirilmektedir. Uyku sırasında gözlenen uyku içcikleri de yine alfa aralığına (7-14 Hz) denk düşen dalgalar olup, genlikleri alfa dalgalarına oranla

daha yüksektir. Alfa bandının oluşumunda, beyin sapı, önbeyin ve talamusun çeşitli bölgeleri karmaşık bir işbirliği içindedir⁵⁴.

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

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

Hipokampus ve singulat kortekste daha fazla gözlenen yavaş teta aktivitesinin⁵⁵ medial septum ve Broca diagonal bandında bulunan kolinerjik liflerle yönetildiği düşünülmektedir⁵⁴.

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

Gama dalgaları: EEG kayıtlarında 30 Hz üzerinde yer alan dalgalar genellikle gama aktivitesi olarak adlandırılır. Özellikle insanda yapılan deneyler, 40 Hz'lik aktivitenin bilişsel işlevlerde ve duysal bilginin entegrasyonunda önemli olduğunu ortaya koymuştur. Üst düzey zihinsel faaliyetlere eşlik eden gama salınımları hayvanlarda da gözlenmektedir⁵⁶.

Deney hayvanlarında bu dalgaların dikkat, dikkate bağlı hareketsizlik, odaklı uyanıklık, duysal algılama ve paradoksik uyku ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁵⁷. Anestezi altındaki hayvanlarda bu dalgalar büyük oranda ortadan kaybolmaktadır⁵⁸. Genel olarak gama ritminin bazal önbeyin kolinerjik yolakları ve beyin sapı – talamokortikal kolinerjik yolakları ile düzenlendiği kabul edilmektedir⁵⁴.

Yapılarına göre EEG dalgaları diken ve dalga diye iki ayrı yapı ayırt edilir. Dikenin süresi 1/12 saniye veya daha azdır. Dalgalar ise, süresi 1/8 saniyeden fazla olan yavaş

dalga (teta ve delta gibi); ve süresi 1/12 saniye ile 1/5 saniye arasında olan keskin dalga diye ikiye ayrılırlar. Bir dikenli bir dalga izleyebileceği gibi (diken-dalga ikilisi), yan yana birden fazla dikenli de bir dalga izleyebilir. Diğer taraftan, üç fazlı dalgalar ile akut beyin hasarında görülen periyodik lateral deşarjlar EEG'nin diğer tipik elemanlarından biridir.

2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri

Günümüze kadar epileptik mekanizmaların aydınlatılmasında pek çok hayvan modelleri oluşturulmuştur. Pentilentetrazol, penisilin ve GABA reseptör agonistlerinin uygulanması ile elektriksel, davranışsal ve farmakolojik olarak absans nöbet karakteristiklerinin oluşturulduğu kemirgenler, kediler veya primatlar gibi çeşitli hayvan türleri absans epilepsinin akut deneysel modeli olarak kullanılmıştır⁵⁰. Hastalarda daha yaygın olarak görülen ve deney hayvanlarında meydana getirilmesi kolay olduğundan lokal epilepsi daha çok araştırılmıştır. Epileptik bir çalışmada seçilmesi gereken modelin çeşidini araştırmanın amacı belirler. Bu; ilaç geliştirme, epilepsi mekanizmasını aydınlatma veya temel olaylar arasındaki ilişkileri ve olayların gelişimini belirleme şeklinde önemli amaçlardan biri olabilir.

2.3.1. Parsiyel (Lokal, Fokal) Epilepsi Modelleri

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

2.3.1.1. Akut Basit Parsiyel Epilepsi Modelleri

2.3.1.1.1. Fokal Penisilin Modeli

Walker ve Johnson tarafından ilk kez penisilin konvulsif özelliği gözlenmiştir⁵⁹. Basit parsiyel nöbetlerle ilgili çalışmalarda topikal olarak en çok kullanılan konvulsan madde olan penisilin sistemik olarak verildiğinde sistemik lokal epilepsi ve petit mal epilepsi modelleri oluşmaktadır.

Topikal penisilin modeli, epilepsinin nasıl yayıldığını araştırma bakımından da uygun bir modeldir. Yapılan penisilin çalışmalarında odağın birkaç milimetre karelik bir bölgeyle sınırlı kaldığı gösterilmiştir⁶⁰. Bunu sebebi ise; odağın çevresindeki nöronların epileptiform aktivitenin yayılmasını bloke etmesidir⁴⁷. Anestezili hayvan kortekse⁶¹, doku kültürüne⁶² ve hipokampus dilimlerine düşük dozda penisilin verildiğinde, GABA

tarafından oluşturulan postsinaptik inhibisyonun seçici olarak engellendiği⁶³; yüksek dozda ise engellemenin pek seçici olmadığı tespit edilmiştir⁶⁴.

Lokal penisilin modelinin yanında, basit parsiyel nöbetin akut lokal modelini oluşturmak için bikukulin^{65,66}, pikrotoksin⁶⁷, strikinin⁶⁸, kolinerjik maddeler⁶⁹ ve antikolinerjikler^{70,71} kullanılmıştır.

2.3.1.1.2. Akut elektriksel uyarı

Korteksin doğrudan elektrik akımıyla uyarılmasıyla basit parsiyel nöbet modelleri oluşturulabilir. Korteks üzerine değdirilen bipolar çelik top elektrotlar vasıtasıyla tek uyaran belli bir şiddette, sürede ve frekansta olan alternatif kare dalga katarları verilir. Uyarı kesildikten sonra gelen ritmik keskin deşarjlar, basit parsiyel veya jeneralize tonik-klonik nöbetlerdekine oldukça benzerdir⁶⁸.

2.3.1.1.3.GABA kesilmesi

Alkol gibi bazı beyin fonksiyonlarında depresyona neden olan kimyasal maddelerin uzun süre kullanılması veya uygulanmasından sonra aniden kesilme beyin aktivitesini arttırabilir ve epileptik nöbetlere neden olabilir. Brailowksy ve Menini, Babun türü maymunların motor korteksine 7 gün süreyle GABA enjekte etmişlerdir. GABA infüzyonu kesilince EEG'de diken ve diken-dalga aktivitesi ve arka ekstremitelerde kasılmaların olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer bir çalışmayı da Brailowksy ve Kunimotu sıçanlarda yapmışlardır⁷².

2.3.1.1.4. Neokorteks ve hipokampus dilimleri

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

2. 3.1.2. Kronik basit parsiyel epilepsi modelleri

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

2.3.1.2.1.a. Alüminyum modeli

Maymunda duyu motor kortekse alüminyum hidroksit verilmesiyle kronik model elde edilir, en fazla ilgi çeken deneysel modellerden biri olmuştur. Bunun en önemli nedeni ise; elektrofizyolojisi, biyokimyası, farmakolojik cevapları ve davranış bakımlarından insanlardaki lokal motor epilepsiye oldukça benzemesidir. Modelin bulucusu olan Kopeloff ilk zamanlarda alüminyum kremine pia yüzeyine uygulamıştır, fakat daha sonra bunu pia altına uygulamıştır⁷⁴. Maymunda kronik nöbet alüminyum uygulamasından 5-8 hafta sonra görülür (bazen 8 ay sürebilir). Hayvanın yaşamı boyunca spontan olarak nöbetler nükse eder. Nöron kaybı, gliozis, dendritlerin yapısındaki değişiklikler, GABA inhibitör nöronlarının azalması gibi değişiklikleri insandaki lokal motor epilepsi ile tamamen benzerlik gösterir.

2.3.1.2.1.b. Demir modeli

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

2.3.1.2.1.c. Kobalt modeli

Farelerde beyin korteksine uygulanan kobalt tozunun basit parsiyel nöbetlere yol açtığı ilk kez Kopeloff tarafından gösterildi⁷⁴. Daha sonra ise birçok kemirgende ve maymunda bu model oluşturuldu. Sıçanlarda lateral ventriküllere uygulanan kobalt klorür yaklaşık 6 saatlik bir zaman diliminden sonra hayvanların %56'sında generalize konvülsiyonlara yol açtığı saptanmıştır. Oluşan bu nöbetler sodyum fenobarbital ve nitrazepam ile tamamen önlenmektedir. Bu model, uzun süreli bir model olmadığından dolayı insanlardaki uzun süreli lokal epilepsiyi araştırmak için uygun değildir, çünkü kortekse uygulandıktan 5-7 gün sonra nöbetler başlar ve iki hafta kadar devam eder.

2.3.1.2.1.d. Çinko modeli

Çinko, bakır, demir ve manganez iyonların intraventriküler olarak uygulanması konvülsiyonlara neden oldukları ve bu iyonların membrandaki $Na^+-K^+-ATPaz$ 'ı

duraklatarak etki ettikleri ileri sürülmüştür. Tavşanlarda hipokampusa çinko sülfat verilerek deneysel yeni bir kronik modeli oluşturuldu. Çinko modelinde epileptik nöbetler uzun süre devam etmekte ve klinik veya elektrofizyolojik açıdan basit parsiyel nöbetlerin yanında hem kompleks parsiyel nöbetlere hem de sekonder generalize nöbetlere benzerlik göstermektedir. Oluşan nöbetler sadece fenobarbital ile önlenmiştir. Çinko modeli epilepside hem hipokampus hemde serebellumda önemli ölçüde nöron kayıplarına neden olduğu tespit edilmiştir.

2.3.1.2.2. Temperatür modeli

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

2.3.1.2.3. Sistemik lokal model

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

2.3.1.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri

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

2.3.1.3.1. Kainat modeli

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

İnsanlarda temporal lob epilepsisinde seçici hücre ölümleri hipokampusun CA1 bölgesinde meydana gelirken, sıçanlarda nöron kaybı CA3-CA4 bölgelerinde meydana gelir. Anestezi uygulaması yapılmayan sıçanlarda amigdallere verilen kainat lokal

statüs epileptikus modeli oluşturulduğu bildirilmiştir. Banzodiazepinler, barbituratlar ve aminooksiasitik asit gibi eksitator amino asit antagonistleri sıçan ve farelerde kainik asitle oluşturulan epileptiform aktiviteyi önlemektedir.

2.3.1.3.2. Tetanos toksini modeli

Tetanos toksini modeli ilk defa köpeklerde denenmiştir. Tetanos toksini beyin korteksine verilerek kronik epilepsi meydana getirildi⁷⁴. *Clostridium tetani* tarafından üretilen tetanos toksini, tetanos olarak adlandırılan, kaslarda tonik kasılmalar, sertleşme ve çene kilitlenmesi ile seyreden öldürücü bir hastalığa sebebiyet vermektedir. Hastalığın etki mekanizması; vücuda alınan toksin periferden omuriliğe taşınır ve o bölgedeki inhibitör nörotransmitterin salgılanmasını baskılar. Hipokampus toksin uygulanmasıyla 24 saatlik bir süre içerisinde nöbetler başlar ve haftalarca devam eder.

2.3.1.3.3. Prepiriform korteks modeli

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

2.3.1.3.4. Tutuşma (kindling) modeli

Limbik sistemin bazı bölgelerinde tekrarlayan yüksek frekanslı uyaranlarla uyarılmasının zamanla şiddetlenen epileptiform yol açtığı keşfedilmiştir. İlk defa Goddard tarafından tanımlanan tutuşma modeli, beynin belli bölgelerinde tekrarlayan subkonvülf elektriksel stimülasyonlardan kaynaklanmaktadır⁷⁵. Başlangıçta lokal deşarj sonrası hafif davranışsal belirtileri ile ilişkilendirilmiştir, ancak devam eden stimülasyon elektriksel aktiviteyi muhtemelen yayar ve generalize konvülsiyon meydana gelir. Tutuşma nöbeti patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen deneysel antikonvülsan ajanların etkinliğini araştırmak için yararlı bir yol olarak hizmet vermektedir.

2.3.2. Petit Mal Epilepsi Modelleri

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

2.3.2.1. Talamusun uyarılması

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

2.3.2.2. Çift taraflı odak modeli

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

2.3.2.3. Sistemik penisilin modeli

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

2.3.2.4. Gama-hidroksibütirat (GHB) modeli

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

2.3.2.5. Opioid peptit modeli

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

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

2.3.2.6. THIP modeli

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

2.3.2.7. Petit mal için genetik model

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

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

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

2.3.3.1. Genetik model

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

- Işığa Duyarlı Babun Modeli
- Sese Duyarlı Fare Modeli
- Paytak Fare Modeli
- El Fareleri Modeli
- Genetikman Epilepsiye Meyilli Sıçan Modeli
- Moğol Gerbili Modeli
- Titrek Drozofilla Modeli

2.3.3.2. Maksimal elektroşok modeli

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

2.3.3.3. Sistemik konvülsanlarla oluşturulan modeller

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

2.3.3.3.1. Pentilentetrazol (PTZ) modeli

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

2.3.3.3.2. Tonik-klonik epilepsinin sistemik penisilin modeli

Kortekse verilen kristalize penisilinin akut lokal epilepsiye neden olduğunu daha önce belirtmiştik. Yüksek doz penisilinin bazı insanlarda miyoklonus, generalize tonik-klonik nöbetler ve ensefalopati oluşturabildiğini göstermiştir. Böbrek yetmezliği olan insanlara verilen günlük 20 milyon ünitiden fazla penisilinin kandan uzaklaştırılmaması nedeniyle kandaki düzeyi artar ve kan-beyin bariyerini aşarak daha fazla penisilinin beyne ulaşmasına ve sonucunda ensefalopatiye neden olduğu gözlemlenmiştir. Parienteral verilen penisilinin kedi ve sıçanlarda generalize epilepsiyi meydana getirdiği bilinmektedir.

2.3.3.3. Bemegrid (megimide) modeli

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

2.3.3.4. Konvülsif anestezipler

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

2.3.4. Status epileptikus modelleri

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

2.3.4.1. Lityum-pilokarpin modeli

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

2.3.4.2. Kobalt-homosistein modeli

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

2.3.4.3. Elektriksel modeller

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

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

2.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri

2.4.1. Timokinon

Nigella sativa Linn. (Ranunculaceae familyası), yaygın olarak kara tohum veya çörekotu olarak bilinir, tek yıllık bir bitkidir ve geleneksel olarak Hindistan kara parçasında⁷⁶, Arap ülkelerinde⁷⁷, Avrupa⁷⁸ da, Orta ve Doğu Asya ile Batı Afrika⁷⁹ ülkelerinde mutfak ve tıbbi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Astım⁷⁹, anti-inflamatuvar⁸⁰, anti-diyabetik, öksürük, bronşit, baş ağrısı, egzama, ateş, baş dönmesi⁸¹ ve antiparasitik ilaç olarak birçok hastalığın tedavisinde yüzyıllarca kullanılmıştır.

Ayrıca, çörekotu karminatif ve baharat olarak önemlidir, bunlar ekmekte ve diğer yiyeceklerde tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır⁸².

Geleneksel olarak, İslam inancına göre çörekotunun gençlik ve ölüm dışındaki her derde deva olduğuna inanılmaktadır⁸³. Ayrıca İncil ve Hipokrat'ın Melanthion'inde de "şifalı çörekotu"ndan söz edilmektedir⁸⁴. Bu bitkinin kullanımıyla ilgili halk arasındaki iddialar bilimsel olarak çalışılmaktadır. Aşağıda bu bitkinin temel

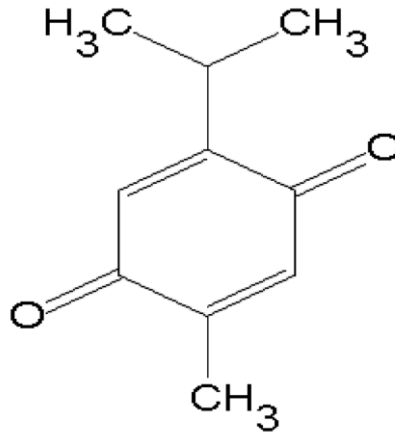
fitokimyasal, farmakolojik ve toksikolojik özellikleri üzerine uygun literatür kısaca gözden geçirilmiştir.

Kimyasal içeriğine bakıldığında ise; çörekotu farmakolojik aktif katı-faz ekstraksiyonu (SPE) ve yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) ayırma metoduyla izole edilmiştir⁸⁵. Aynı zamanda esansiyel yağların GC-MS analizi yapılmıştır⁸². NS tohumları uçucu olmayan yağlar (%30-36 w/w) ve uçucu yağlar (%0,43-0,72 w/w) olmak üzere iki tip yağ içermektedir. Uçucu olmayan yağlar temel olarak C20:2 arasıdonik ve eikosadienoik asidin de dahil olduğu bileşiklerdir.



Resim 2.4.1. *Nigella sativa* bitkisi (A), *Nigella sativa* tohumları (B)

Bileşiklerin birçoğu tanımlanmıştır⁸⁶. Bu bileşiklerden bazıları timokinonun ditimokinona dimerizasyonunda olduğu gibi dimerilize olmaktadır.



Resim 2.4.2. Timokinonun kimyasal formülü

Birçok çalışma, özellikle son 20 yılda, NS tohum ekstraktları veya aktif bileşiklerinin (timokinon) vücut sistemleri üzerine in vivo veya in vitro etkisine dair çalışmalara rehberlik etmektedir. Aşağıda bu çalışmalardan bir kaçını seçilmiştir.

2.4.1.1. Timokinonun antioksidan etkisi

NS özellikle timokinonun liposomlardaki enzimatik olmayan lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir⁸⁷. Burtid ve Bucar ince-tabaka kromatografi kullanımı ile yapmış oldukları çalışmada N. Sativa'dan izole edilen bileşiklerin kayda değer bir serbest radikal temizleyici özelliğe sahip olduğunu göstermişlerdir⁸². Bu antioksidan özellik aynı zamanda diğer araştırmacılar tarafından da rapor edilmiştir^{88,89}.

Ashraf ve ark. sıçan ve hücre kültüründe yaptıkları in vivo ve in vitro çalışmalarında, N. Sativanın petrokimyasal kirleticilerin (tolüene) neden olduğu oksidatif zararları azalttığını rapor etmişlerdir⁹⁰.

Valeelat ve ark. 2011, *Plasmodium yoelli nigeriensis* ile oluşturdukları oksidatif strese metanolik NS ekstraktlarının kullanılması lipid peroksidasyonunu azalttığını, antioksidan enzim durumunda iyileşme ve hepatositlerin detoksifikasyon yeteneğinde artış olduğunu rapor etmişlerdir⁹¹.

2.4.1.2. Timokinonun anti-inflamatuar etkisi

İnflamasyonun akut veya kronik durumun ilerlemesi ve sürekliliğinde eikosanoidler, oksidanlar, sitokinler ve inflammatuar hücreler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından üretilen litik enzimlerinde dahil olduğu birçok madde aracılık etmektedir.

İnflamasyona aynı zamanda iki temel enzimde aracılık etmekte, bunlar siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LO) enzimleridir⁹². COX araknoid asitten prostagladin ve troboksan üretirken, LO lökotrenleri katalizlemektedir. Prostagladinler ve lökotrienlerin her ikisi alerji ve inflamasyonun esas meditörleri olarak işlev gösterirler⁹³.

Farelerde yapılan çalışmada, timokinonun araknoid metabolizmasının COX ve LO yolağını inhibe ettiği rapor edilmiştir⁹⁴. Ayrıca timokinonun kullanılması deneysel alerjik ensefalomyelitis⁹⁵, kolitis ve arteritinde dahil olduğu birçok inflammatör hastalıkta antiinflamasyon etkisi gösterilmiştir.

2.4.1.3. Timokinonun analjezik etkisi

NS'den elde edilen uçucu yağların esas bileşiği olan timokinonun analjezik etkisi birçok çalışmada rapor edilmiştir^{9,10,87}.

Al-naggar ve ark 2003, yetişkin albino Swiss farelerde (25±2 g) analjezik aktiviteyi göstermek için hot-plate testi ve basınç testi olmak üzere iki farklı deney prosedürü kullanarak NS ekstraktların uygulanmasından 60 dakika sonra maksimum etkisini gösterdiğini rapor etmişlerdir⁹⁶. Buna ek olarak Abdal-Fattah ve ark. farelerde oluşturulan periferik ağrıları üzerinde NS'nin analjezik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir¹⁰. Orient ve ark., dört farklı modelle yaptıkları çalışmalarda timokinonun güçlü bir antinosiseptik etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir⁹⁷.

2.4.1.4. Timokinonun anti-karsinojenik etkisi

Kanseri önleyici bileşiklerin araştırılmasında birçok yapı üzerine odaklanmıştır, bunlar özellikle birçok kanser tipine neden olan veya tetikleyen faktörlerle ilişkili olan yaşam tarzı ve gıda maddelerinde bulunan ajanlar olmuştur. İn vivo ve in vitro çalışmaları ile N. sativa tohumları veya ekstraktlarındaki uçucu yağların anti-kanser etkisine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Çeşitli kanser hücre tiplerinde, timokinonun DNA sentezinin inhibisyonu veya hücre döngüsünü engellemesi gibi birçok yolla güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir^{98,99}. Prostat kanseri, osteosarkoma, fibrosarkoma, miyeloblastik lösemi, kolorektal karsinoma ve pankreatik, akciğer, karsinomlara karşı önemli toksisite göstermektedir^{100,101}. Timokinon, normal hücrelerde minimal toksisiteye sahip olduğu belirtilmiştir¹⁰².

Anti-kanser etkisini, tümör hücre apoptozisini uyarma yolu ile göstermektedir¹⁰³. Timokinonla tetiklenen apoptik hücre ölümleri p53 bağımlı ve p53 bağımsız yollar ile gerçekleştirildiği rapor edilmiştir⁹⁹. Timokinon aynı zamanda strese cevap yolağı algılayıcı CHEK-1'i inhibe ettiği ve kolorektal kanserde apoptozisi indüklediği gösterilmiştir⁹⁹.

2.4.1.5. Timokinonun antihepatotoksik ve antinefrotoksik etkisi

Birçok ülkelerde N. sativa tohumları, karaciğer rahatsızlıklarının da dahil olduğu bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmak amacıyla satıldığı bilinmektedir. Daba ve Abdel-Rahman 1998, izole sıçan hepatositlerini kullanarak, N. sativa'dan elde edilen timokinonun tert-bütül hidroperoksitin hepatotoksitesine (TBHP) karşı koruyucu

etkisini arařtırmıřlardır¹⁰⁴. Yapılan alışma sonucunda timokinonun TBHP'ye karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Timokinonun koruyucu etkisini hepatoprotektif etkisi bilinen silibin ajanı ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın bütününe bakıldığında, timokinonun hepatik fonksiyonlarının bazılarının korunmasında silibin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Timokinonun hepatoprotektif mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, fakat hücre içi glutasyonun (oksidatif stres tarafından glutasyonun tüketilmesi hücrenin duyarlılığını artırdığı ve bununda geri dönüşümsüz hasarlara neden olduğu bilinmektedir) korunması ile ilişkili olabilir. Ayrıca, etki mekanizmasının belki de tromboksan B2'nin üretimini baskılayan timokinonun inhibitör etkisiyle ilişkili olunabileceği de düşünülmektedir. Çünkü bu ikinci madde, hepatosit plazma zarı kabarcık oluşum mekanizmasında(membran çift katlı lipit tabakasının altındaki hücre iskeletinden ayrılması) rolü olduğu bilinmektedir.

2.4.1.6. Timokinonun solunum sistemi üzerine etkisi

İran'ın eski tıp kitaplarında timokinonun astım ve dispnea üzerine etkilerine dair birçok bilgi yer almaktadır. Bu bitkinin düz kas hücreleri üzerine gevşetici etkisi olduğu rapor edilmiřtir¹⁰⁵.

Boskabady ve ark., NS'nin (timokinonun) antiastimatik özelliğini göstermek için astımlı hastalarda yaptıkları çalışmalar sonucunda NS'nin astimatik havayolları üzerinde güçlü bir antiastimatik etkiye sahip olduğunu rapor etmiřlerdir¹⁰⁶.

Literatürdeki güncel sonuçlara göre N. sativanın solunumsal alerjilerde yararlı etkilere sahip olduğu belirtilmiştir^{107, 106}. Çalışma detaylarına baktığımız da, alerjik astımlı farelerde yapılan in vivo alerji modelinde kandaki eozinofil, toplam IgG1, toplam IgG2 ve akciğer inflamatur hücrelerinin sayısının azalttığı gsterilmiřtir¹⁰⁸.

Elmowalid ve ark. 2013, in vitro da N. sativa ekstraktlarının koyun makrofajları üzerine direkt immünomodülatör etkisini arařtırmıřlardır¹⁰⁹. Bu alışmada N. sativa ekstraktlarının makrofaj hücre boyutunu artırdığı, fagositik aktiviteyi güçlendirdiği, mikrobisidal aktiviteyi ve makrofajların nitrik oksit üretimini uyardığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, NS tohum ekstraktının makrofaj hücre boyutunu büyüttüğünü ve bu hücrenel büyüme, sitoplazmik uzantılar ile hücre membranını kabartması sonucu sitoplazmik boşluğu büyütmesi ile sağlamakta ve bu durumun makrofaj aktivasyon sinyalini oluşturduğunu dřndrmektedir¹⁰⁹.

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

2.4.1.7. Timokinonun antidiyabetik etkisi

Diyabetes mellitus (DM), hiperglisemi belirtisi olan bir metabolik hastalık, dünyada hızla büyüyen bir sağlık sorunudur. Diyabetes mellitus birçok dokuda ciddi metabolik dengesizliklere ve patolojik değişimlere neden olmaktadır. Oksidatif stres, diyabet ve diyabetik komplianların etiolojisinde önemli bir rol üstlenmektedir¹¹⁰.

Diyabetik ve deneysel hayvan modelleri kalıcı ve kronik hiperglisemiden dolayı yüksek oksidatif stres sergiler, bu durum antioksidatif savunma sistemini çökeltir ve böylece yeni serbest radikallerin oluşumunu teşvik eder. Kanter ve ark. 2004, streptozotosin (STZ) ile oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda yaptıkları çalışmada, NS (timokinon ekstraktı) tedavisi yüksek serum glikozunu net bir azalışa ve düşük serum insülin konsantrasyonda artışa neden olduğunu ve bu artışın NS tedavisinin langerhans adası hücrelerinin büyük çoğunluğu koruması nedeniyle olduğunu rapor etmişlerdir¹¹¹. NS tedavisi özellikle insülin immunoreaktif alanlarını artırmıştır. Bu durum doğal antioksidanların diyabette kullanımı yüksek oksidatif stresten dolayı oluşan oksidatif zararları azalttığını gösteren son çalışmalarla desteklenmektedir. Bu bulgular NS tedavisinin oksidatif stresin azaltılması ve pankreas hücre bütünlüğünü koruyarak diyabete karşı terapötik koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

2.4.1.8. Timokinonun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi

El Tahir ve ark. (1993), N. sativa uçucu yağlarının ve onun aktif bileşeni olan timokinonun arteryel kan basıncını ve kalp üzerindeki etkilerini anestetik sıçanlarda araştırmışlardır⁷⁹. Her iki ajanda intravenöz uygulandığında doza bağlı olarak arteryel kan basıncını ve kalp hızını azaltmaktadır.

Zaoui ve ark. 2000, N. sativa tohumlarının diklorometan ekstraktları verilen spontan hipertansif sıçanlarla yapılan çalışmada, ekstraktların güçlü diüretik ve antihipertansif etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır¹¹².

N. sativa'nın sabit yağları ile oral olarak tedavi edilen sıçanlarda; serum kolesterol, trigliserit ve glukoz seviyeleri ile lökosit ve platelet sayılarının kontrol grubu değerlerine göre %15-35 daha az bulunmuştur¹¹³.

Metanolde çözülmüş *N. sativa* yağları, platelet agregasyonu ve kan koagülasyonu ile uyarılmış araşidonik asit üzerine inhibitör etkisi gösterilmiştir¹¹⁴. *N. sativa* yağlarından izole edilen birçok bileşik antikoagulant etkiye sahiptir ve bileşikleri aspirinden daha etkilidir. Bu bileşikler trombosit için terapötik ajan olarak bilinmektedir.

Nemmar ve ark. 2011, dizel egzoz partikülleriyle (DEP) maruz edilen fareler ile yaptıkları çalışmada, fareler 18 saat boyunca DEP ile muamele edildiğinde akciğer inflamasyonunun yanı sıra akciğer fonksiyon kayıpları ve kardiyovasküler fonksiyonlarda bozulmalara neden olduğu bulunmuştur. DEP sistemik inflamasyonla karakterize olan lökositosis ile artmış IL-6 konsantrasyonuna ve buna ek olarak azalmış sistolik kan basıncına neden olduğu bulunmuştur. Fakat farelerin DEP ile muamele edilmeden önce *N. sativa* ekstraktı olan timokinon ile tedavi edilmesi yukarıda belirtilen durumları engellediğini rapor etmişlerdir¹¹⁵.

2.4.1.9. Timokinonun antiülser etkisi

Nigella sativa sulu ekstraktı ile tedavi edilen sıçanlarda, aspirin tarafında oluşturulan ülseri %36 oranında azaltıcı yönde etki ettiği rapor edilmiştir¹¹⁶. Tedavinin, peptid aktivitesini ve asit üretimini azalttığı, fakat müsin aktivitesini etkilemediği görülmüştür. Bu sonuçlar peptik ülser tedavisinde bitkinin folklorik kullanımı ile hastalığın önlenebileceğini göstermektedir. Fakat El-Dakhakhny ve ark. 2000, 0.88 g/kg/gün *N. sativa* yağını 2 hafta uyguladıklarında yukarıda belirtilen durumun tersi veriler elde etmişlerdir. Bu çalışmada mide suyunun gastrik müsin ve glutatyon içeriğinin arttığı, histamin içeriğinin azaldığı, fakat serbest asit ve peptik asit düzeylerinde değişimin olmadığı görüldü¹¹⁷.

2.4.1.10. Timokinonun antimikrobiyal etkisi

NS bileşenleri ve aktif içeriğinin farmakolojik etkileri ile ilgili son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ve araştırmada bu bitkinin birçok farmakolojik etkisinin yanı sıra antimikrobiyal etkiye de sahip olduğu rapor edilmiştir¹¹⁸. Jyoth ve ark., 2009, antimikrobiyal aktiviteyi disk difüzyon yöntemiyle değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, 20 µg konsantrasyonda uçucu yağ, test disklerine uygulanmıştır ve *N. sativa* uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi standart testlerle kıyaslanmıştır. Bu karşılaştırmada uçucu yağların antimikrobiyal etkisinin standart testlere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir¹¹⁹. Yapılan diğer bir çalışmada NS uçucu yağları gram-pozitif bakteri ve mayalara karşı yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu, ancak sporisidal

aktivitesi olmadığı rapor edilmiştir¹²⁰. Khan ve ark. 2003, yaptıkları çalışmada, NS tohumlarının sulu ekstraktların önemli antikandidal aktiviteye sahip olduğunu murine modelinde göstermişlerdir¹²¹. Murine modelinde, ekstraktların *Candida albican*'nın inokülasyonundan sonra intraperitoneal enjeksiyonu güçlü bir antifungal aktivite gösterirken, *Candida* inokülasyonu öncesi uygulamada ise önemli bir etkinin olmadığı rapor edilmiştir. Sıçan nötrofillerinde kandidasidal yolun nitrik oksit (NO) bağımlı olduğu gösterilmiştir. NO, birçok farklı tipteki somatik hücrenin intraselüler ortamında yaşayan ve çoğalan patojenlere karşı savunma cevabını oluşturmaktan sorumludur. Bu durum muhtemelen NO üretmeleri için doğrudan *Candida albican*'ları öldüren granülositleri ve monositleri uyaran aktif bileşenleri içermesinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışma, kullanılan sulu ekstraktın muhtemelen nötrofil ve makrofajlarda NO aktivasyonu mükemmel bir antifungal aktiviteye neden olduğunu göstermektedir¹²⁰.

2.4.1.11. Toksikolojik özellikleri

Yukarıda NS tohumlarının hem yağlarının hem de ekstraktların aktif komponentlerinin bazı hastalıklara karşı terapötik potansiyelleri ile ilgili bilgiler tartışılmıştır. Fakat tıbbi bitkilerin toksisitesi ancak onların terapötik amaçla insanlara uygulandığında ortaya çıkmaktadır. Maalesef, çok az sayıda da olsa NS tohum ve bileşenlerinin olası toksisitesi ile ilgili çalışmalar rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, NS tohumlarının sulu ekstraktlarının 14 gün boyunca oral olarak uygulandığı erkek Sprague-Dawley sıçanlarında karaciğer enzim seviyelerinin ölçülmesi ve histopatolojik değişiklikler ile toksisite değerlendirilmiştir. *N. sativa* ekstraktlarının uygulanmasından sonra, serum gamma-glutamil transferaz ve alanin aminotransferaz konsantrasyonlarında önemli bir artış belirlenmesine rağmen patolojik değişimlere dair bulgulara rastlanılmadı. Diğer bir çalışmada, *N. sativa* tohumlarının sabit yağların potansiyel toksisitesinin belirlenmesi için fare ve sıçanlarda LD50 değeri, olası biyokimyasal, hematolojik ve histopatolojik değişimler araştırılmıştır. LD50 değeri, farelerde tek doz olarak (akut toksisite) 28.8 ml/kg oral ve 2.06 ml/kg intraperitoneal uygulanması olarak belirlenmiştir. Kronik toksisite sıçanlarda çalışılmış ve 12 hafta süresince günlük 2 ml/kg doz oral olarak uygulanmıştır. 12 hafta boyunca NS yağı ile muamele edilen sıçanlarda ALT, AST ve GSH dâhil olduğu hepatik enzim seviyelerinde ve histopatolojik değişimler (kalp, karaciğer, böbrekler ve pankreas) gözlemlenmemiştir. Fakat kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında, hematokrit ve hemoglobin seviyelerinde önemli bir artış olmasına rağmen, serum kolesterol,

trigliserid ve glukoz seviyeleri ile lökosit ve platelet sayısında önemli derecede azalma saptanmıştır. Aynı zamanda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NS ile muamele edilen sıçanlarda kilo alımında azalma olduğu gözlemlenmiştir¹¹³. Yapılan güncel çalışmada, NS'nin non-toksik etkisi ile uyumlu olarak, 14 hafta boyunca NS ham yağlarıyla muamele edilen 344 sıçanın karaciğer, böbrekler, dalaklar veya diğer organlarda patolojik değişimleri tetikleyen hiçbir bulguya ulaşılmadığı ve sadece idrar ve kanın biyokimyasal parametrelerinde değil aynı zamanda kilo alımında da bir değişim olmadığı rapor edilmiştir¹²².

Bölgesel olarak saf NS yağı kullandıktan sonra makulopapuler egzama ağrısı şikâyetinde bulunan iki olgu rapor edilmiştir. Fakat buna tezat olarak, N. sativa yağının cilt hasarını düzeltme, inflamasyon, akne ve egzama tedavisine yardımcı olduğu belirtilmektedir. Daha önce belirtilen kontakt dermatit olgularında kozmetik ve parfümlerde mevcut olan essansiyel yağların kullanıldığı rapor edilmiştir. Bu durum topikal kortikosteroidler ile tedavi edilebilirdi¹²³.

2.4.2. Penisilin G

Sıçanlara yüksek dozda penisilin verildiğinde insanlarda meydana gelen epileptik nöbetlere benzer epileptiform aktivite oluşmaktadır. Penisilin bu özelliğinden yola çıkılarak oluşturulan “penisilin ile oluşturulmuş epilepsi modeli” , epilepsi çalışmalarında en çok kullanılan hayvan deney modellerinden birisidir. Özellikle kedilerde oluşturulan sistemik penisilin EEG modeli, klinik modele oldukça benzemektedir¹⁷.

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

Penisilin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, penisilin, GABA'nın etkisini bloklayarak epileptiform aktiviteye sebep olduğu ileri sürülmektedir. İn vitro çalışmalarında penisilin hipokampus dilimlerinde inhibitör postsinaptik potansiyelleri önlediği ve asetilkolin'in uyarıcı etkisini ve presinaptik uçlardan asetilkolin salgısını artırdığı belirtilmiştir. Aynı zamanda penisilin'in korteks dilimlerinden glutamat salgısını artırdığı da bildirilmiştir. Ayrıca, penisilin

parasinaptik yollardan ve kalsiyum üzerinden de etki ederek b6rst aktivitesine yol açabileceği tespit edilmiştir. Hokfelt'in anestezili kedilerde yaptığı penisilin epilepsi modelinde n6betler başlamadan hemen 6nce ekstrasell6ler kalsiyum seviyesinin arttığı bulunmuřtur¹²⁴.

2.4.3. Dimetil S6lfoksit (DMSO)

Birçok antiepileptik ilaç adayının suda 6z6lmesi çok zordur, bu nedenle dimetil s6lfoksit (DMSO) gibi 6z6c6lere ihtiyaç duyulmaktadır. DMSO, suda 6z6lmeyen ilaçlar için en etkin 6z6c6lerden biridir, bu nedenle genellikle biyolojik çalışmalar sıklıkla kullanılmaktadır. Aynı zamanda ilaç tedavisi için 6z6c6 (vehicle) olarak kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak, DMSO antioksidan, n6roprotektif ve kriyopreservatif 6zelliği nedeniyle terap6tik ajan olarak kullanılmaktadır^{125,126}. Fakat DMSO'nun h6cre membranı ve resept6r afinitesi 6zerine etkileri gibi bazı yan etkileri bulunmaktadır^{125,126}.

Son zamanlarda, bazı olgu çalışmalarında DMSO'nun n6betleri tetiklediği rapor edilmiştir^{127,128}. Dahası, DMSO ilişkili ensefalopati deneyimi olan hastaların beyin g6r6nt6leme çalışmalarında talamusta bazı değişimler g6zlemlenmiřtir¹²⁸. Zsolt Kovács ve ark. DMSO'nun farklı dozlarının WAG/Rij sıçanlarda absans benzeri epileptik aktiviteleri 6zerine etkilerine dair yaptıkları çalışmalarda, d6řuk dozda DMSO'nun epileptik aktiviteyi azalttığını, buna rağmen y6ksek dozda DMSO'nun aktiviteyi arttırdığını rapor etmiřlerdir¹²⁹.

2.4.4. 6retan

6retan (etilkarbamat) molek6l ağırlığı 89.1 olan ve suda 6z6lebilen bir bileşiktir. Hayvan deneylerinde genel olarak anestezik olarak kullanılmaktadır. Karsinojen olması nedeniyle insanlarda anestezik olarak kullanılmamaktadır. Her yıl 6retan anestezisi kullanılarak yapılan y6zden fazla çalışma yayımlanmaktadır. Hayvan anestezisinde 6retan kullanımının avantajına bakıldığında; çeşitli parenteral yolla verilen 6retan, uzun s6reli sabit seviyede cerrahi anestezisi oluşturmaktadır. Fakat otonomik ve kardiyovask6ler sistem 6zerine minimum etkiye sahiptir^{130,131,132}.

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Hayvanlar

Çalışmada kullanılan hayvanlar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Laboratuvarında 23 °C oda ısısında, 60± 5% nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulan, besin ve su alımları serbest olan, 230±30 gr ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçanlar (n=56) kullanıldı.

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

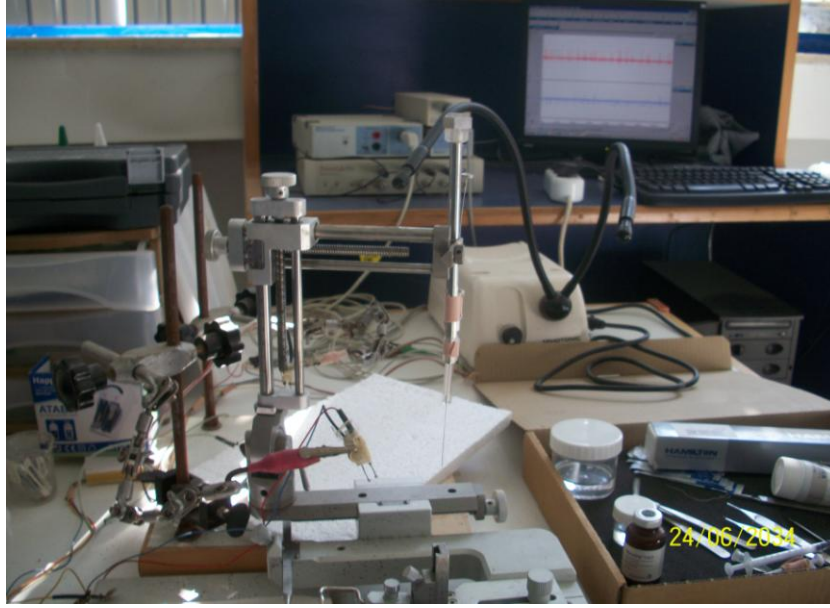
3.2. Maddeler ve Dozları

Çalışmada, kimyasal olarak satın alınan timokinon (Sigma, ABD) 10 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg dozlarda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Anestezik olarak 1.25 gr/kg i.p. dozda üretan (Sigma, A.B.D) ve çözücü olarak %99'luk dimetil sülfoksit (DMSO; Loba Chemie, Hindistan) kullanıldı.

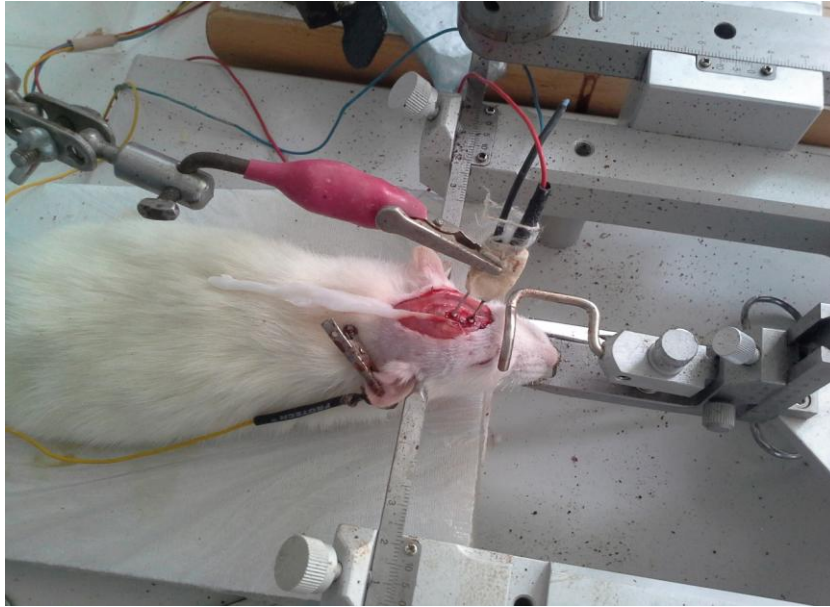
Epilepsi oluşturmak için kullanılan penisilin G potasyum tuzu (İ.E. Ulagay, Türkiye) 2 µl hacim içinde 500 IU intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı. Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlandı.

3.3. Cerrahi Prosedür

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



Resim 3.1. Stereotaksik çerçeve ve ECoG kayıt düzeneği



Resim 4.2. Kayıt düzeneğine bağlanmış ve ECoG kaydına hazır hayvanın genel görüntüsü.

3.2. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları

Sıçanlar (n=56) rastgele bir şekilde sham, etken madde (100 mg/kg TQ), kontrol (penisilin+salin), çözücü (DMSO), 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ olmak üzere yedi farklı gruba (her bir grup için n=8) ayrıldı. Elektrotlar yerleştirip beşinci dakikaya kadar sürecek olan bazal aktiviteye ait elektrokortikografi (ECoG) kayıtları alındıktan sonra i.p. olarak 10 mg/kg TQ madde grubuna 10 mg/kg TQ, 50 mg/kgTQ madde grubuna 50 mg/kg TQ, 100 mg/kg TQ madde grubuna 100 mg/kg TQ,

çözücü grubuna 0.2 ml %99'luk (1,1 mg/kg) DMSO verilerek kayıtlara devam edildi. Maddeler enjekte edildikten 30 dakika sonra Bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1.2 mm derinliğe Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/2 µl penisilin i.c. olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise 2 µl penisilin i.c. + 0.2 ml salin i.p. olarak uygulandı. Kayıtlara penisilin sonrası 120 dakika daha devam edildi. Etken madde grubuna 100 mg/kg TQ i.p. olarak enjekte edilirken, sham grubuna ise hiçbir madde enjekte edilmeden 125 dakikalık kayıt alındı. Alınan kayıtların analizleri PowerLab Chart v.6.0 yazılım programı yardımıyla yapıldı.

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

Timokinon (TQ; C₁₀H₁₂O₂): 10, 50 ve 100 mg/kg (i.p.) dozda kullanıldı.

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

TQ'nun etkilerini görmek amacıyla bu deney düzeneği tasarlandı. Bu uygulamaların temel amacı, madde uygulamaların epilepsi latensine, diken dalga sıklığına ve diken dalga genliğine etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla yedi grup enjeksiyon yapıldı:

- Grup 1.** Sadece cerrahi işlemler uygulandı [n=8]- "Sham grubu",
- Grup 2.** Sadece TQ (100 mg/kg i.p.) [n=8] - "sadece TQ grubu"
- Grup 3.** DMSO (1ml/kg i.p.) [n=8] – "Çözücü (vehicle) grubu"
- Grup 4.** Penisilin G (500IU/1µl, i.c.) [n=8] - "Kontrol grubu"
- Grup 5.** TQ (10 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500IU/2µl, i.c.) [n=8]- "10 mg/kg TQ grubu"
- Grup 6.** TQ (50 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500 IU/2µl, i.c.) [n=8]- "50 mg/kg TQ grubu"
- Grup 7.** TQ (100 mg/kg, i.p.) + Penisilin G (500IU/2µl, i.c.) [n=8]- "100 mg/kg TQ grubu"

3.4. Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması

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

3.5. Elektrofizyolojik Kayıtlar

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

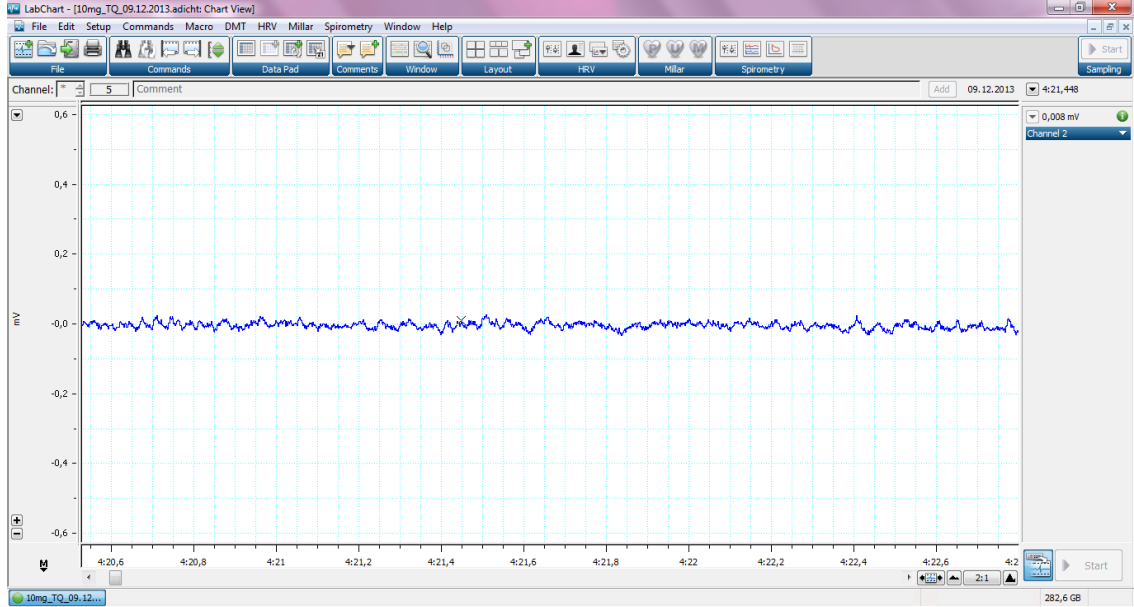
3.6. İstatistiksel Analiz

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

4. BULGULAR

4.1. Sham Grubunda ve Penisilinle Uyarılmayan Hayvanlarda TQ ve DMSO Uygulamalarının Etkisi

Çalışmada kullanılan tüm maddeler, en az sekiz hayvanda denenerek, sürmekte olan bazal aktiviteye bir etkisi olup olmadığı araştırıldı. Buna göre, çalışmada kullanılan TQ'nun 10, 50 ve 100 mg/kg dozları ve DMSO'nun 1.1 mg/kg dozu, bazal aktivite üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı tespit edildi (Şekil 4.1.1). Sham grubunda da herhangi bir epileptik deşarj gözlenmedi.



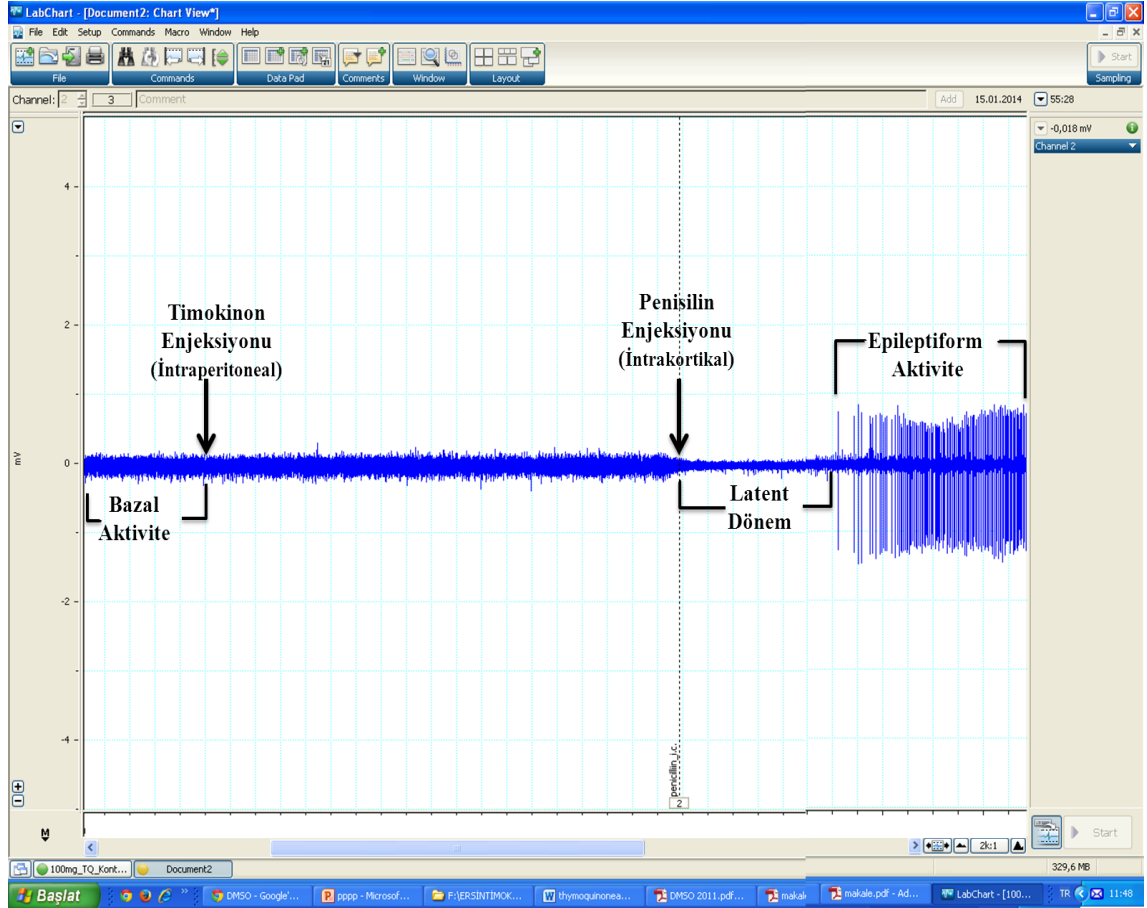
Şekil 4.1.1. Üretan anestezisi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart 6 Pro, AD Instruments) görüntüsü.

4.2. Penisilin Kaynaklı Epileptiform Aktivitenin İncelenmesi

Penisilin, kortekste epileptik boşalmlara neden olmaktadır ve bu durum elektrokortikogram (ECoG) kayıtlarında belirgin bir şekilde kayıt edilebilir. Penisilin korteks yüzeyinden 1,2 mm aşağısına enjekte edilmesinden 3-8 dakika sonra ECoG kayıtlarında diken ve diken-dalga motiflerinin ortaya çıkması ile kendini göstermektedir (Şekil 4.2.1). Penisilin verilmesinden yaklaşık 3-8 dakika sonra başlayan bu epileptik boşalmlar, verilen doza bağlı olarak belli bir süre devam etmekte ve sonra yavaşça azalmaktadır.

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

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



Şekil 4.2.1. Penisilin G enjeksiyonundan sonra ECoG dalgalarında gözlenen değişimler. Soldan ilk ok işareti periton içi timokinon, ikinci ok korteks içine penisilin (500 IU/2,5 µl) verildiği anı göstermektedir. Penisilin verilmesinden hemen sonra gelen ve yaklaşık 3-8 dakika süren latent dönemde bazal aktiviteye göre genlik değerlerinde belirgin düşüş görülmektedir. Bundan sonra epileptik dikenlerin görülmeye başladığı dönem yüksek genlikli dalgalarla kendini belli etmektedir.

4.3. İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Latensi

Penisilin sonrası epileptiform aktiviteye ait diken dalgalar 5–10. dakikalar arasında görülmeye başlandı (Şekil 4.3.1). İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi bakımından gruplar karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P=0.015$) (Tablo 4.3.1).

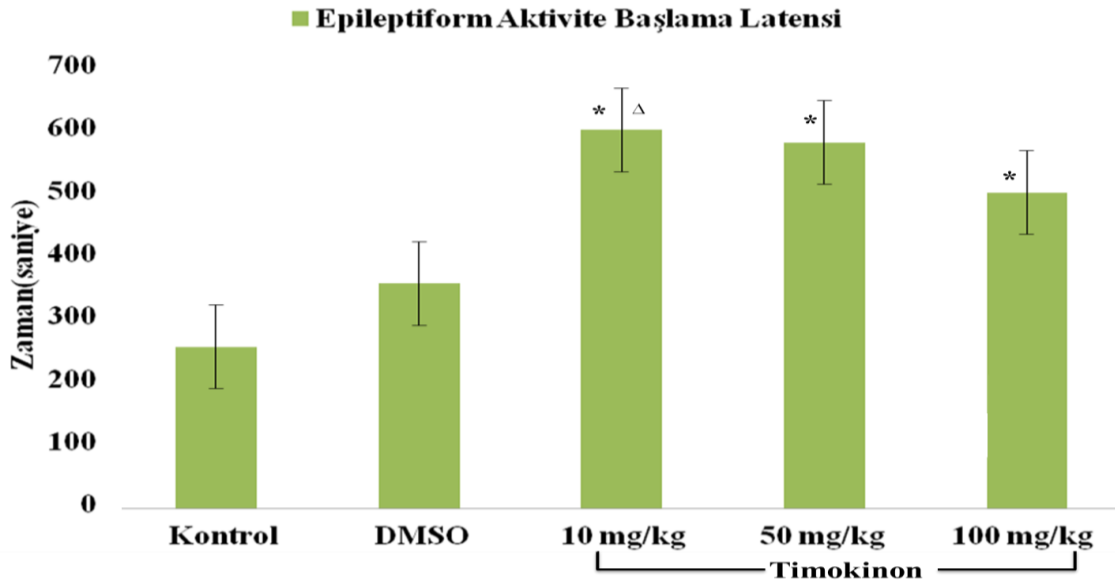
Tablo 4.3.1 Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	278,75	41,72	266,00	105	450	0.015
DMSO	8	387,75	49,83	390,00	187	620	
10 mg/kg TQ	8	652,25	86,35	735,00	300	973	
50 mg/kg TQ	8	630,50	128,86	610,50	200	1440	
100 mg/kg TQ	8	544,00	96,69	502,00	270	1080	

Tablo 4.3.2. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,001*	0,005*	0,018*
DMSO	---	0,018*	>0.05	>0.05
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

Sonuçlar daha ayrıntılı incelendiğinde ise TQ grupları, latens bakımından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diken dalga medyanları bakımından anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bunun yanı sıra 10 mg/kg TQ grubunun medyan değeri 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.3.1. İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi. (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [$p < 0,05$]; Δ DMSO grubuna göre anlamlı fark [$p < 0,05$]).

TQ gruplarının medyan değerleri bakımından kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. TQ'nun 10 mg/kg TQ doz grubunun DMSO grubuyla medyan bakımından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu($p=0,018$).

DMSO'nun medyan değerleri hem kontrol hem de 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.3.2 ve Şekil 4.3.1).

4.4. Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Sıklığı zerine Etkileri

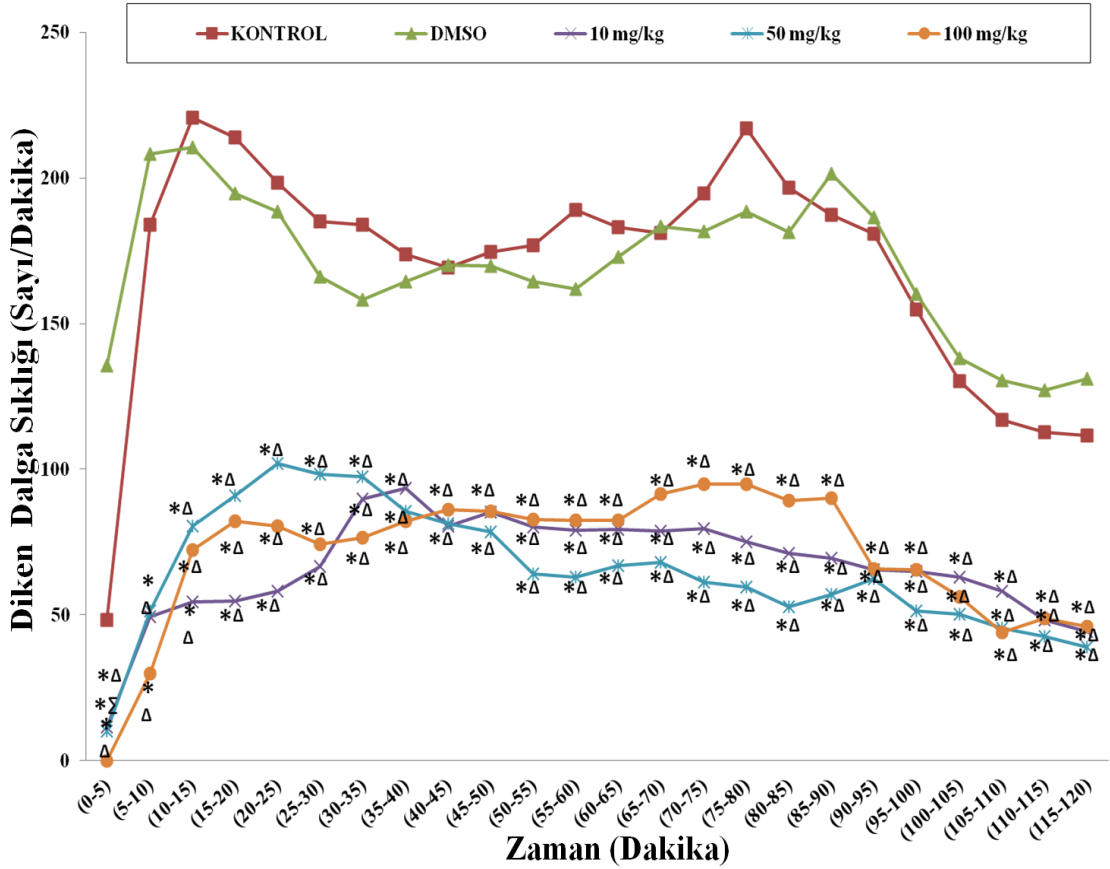
Maddeler verilmeden hemen önce alınan bazal aktivite kayıt ölümlerinde hiçbir epileptiform aktivite gözlemlenmedi. Penisilin sonrası 5' er dakikalık periyotlarda alınan 24 farklı ölümde ise belirli sayılarda diken-dalga sayı değerleri elde edildi.

Beş dakikalık bazal aktivite kaydı sonrası uygulanan TQ ve DMSO'nun penisilin uygulaması hemen öncesine kadar alınan 30 dakikalık ECoG kayıt ölümlerinde herhangi bir epileptiform aktivite kaydına rastlanmadı. Penisilin sonrası 5' er dakikalık periyotlarda alınan 24 farklı ölümde ise belirli sayılarda diken-dalga frekans değerleri elde edildi.

Farklı zamanlarda llen diken dalga frekans değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar tablolarda verilmiştir. Tablolar incelendiğinde, penisilin uygulaması sonrası ilk beş dakikada TQ grubunda epileptik deşarjları kontrol ve DMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük görülmektedir. Yine TQ'nun her  doz grubunda da zaman ilerledikçe frekans (diken dalga sayısı/dak.) medyanlarında bir düşmenin meydana geldiği görülmektedir. Ancak 35.dakikadan sonraki zaman periyotlarından itibaren TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg TQ doz gruplarındaki azalma daha fazla olup genel olarak bu gruplardaki düşüş kontrol ve DMSO gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır (Şekil 4.4.1).

Şekil 4.4.1'de 40-120'nci dakikalar arasında 10 mg/kg TQ ve 50 mg/kg TQ gruplarındaki medyan değerlerindeki düşüş daha belirgin olarak görülmektedir. TQ'nun 10 mg/kg doz grubunda 40-45. dakikalar arasındaki diken-dalga sayısı $80,38\pm 14,63/\text{dakika}$ ve 105-110. dakikalar arasındaki diken-dalga sayısı $58,25\pm 24,72/\text{dakika}$; TQ'nun 50 mg/kg doz grubunda 40-45. dakikalar arasındaki diken-dalga sayısı $81,25\pm 15,56/\text{dakika}$ ve 105-110. dakikalar arasındaki diken-dalga

sayısı $37,57 \pm 16,69$ /dakika; TQ'nun 100 mg/kg doz grubunda 40-45. dakikalar arasındaki diken-dalga sayısı $86,25 \pm 17,08$ /dakika ve 105-110. dakikalar arasındaki diken-dalga sayısı $44,13 \pm 14,06$ /dakika iken kontrol grubunda 40-45. dakikalar arasındaki diken-dalga sayısı $169,13 \pm 26,97$ /dakika ve 105-110. dakikalar arasındaki diken-dalga sayısı $117 \pm 25,61$ /dakika olarak hesaplanmıştır. Şekil 4.4.1 de gördüğü gibi TQ'nun 100 mg/kg doz grubunun belli periyotları hariç tüm TQ gruplarında anlamlı düzeyde azalma görülmüştür.



Şekil 4.4.1. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri. (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [$p < 0,05$]; Δ DMSO grubuna göre anlamlı fark; Σ 50 mg/kg TQ grubuna göre anlamlı fark [$p < 0,05$]).

4.4.1. Epileptiform aktivitenin 0-5. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 0-5. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($P=0,0001$) (Tablo 4.4.1.1).

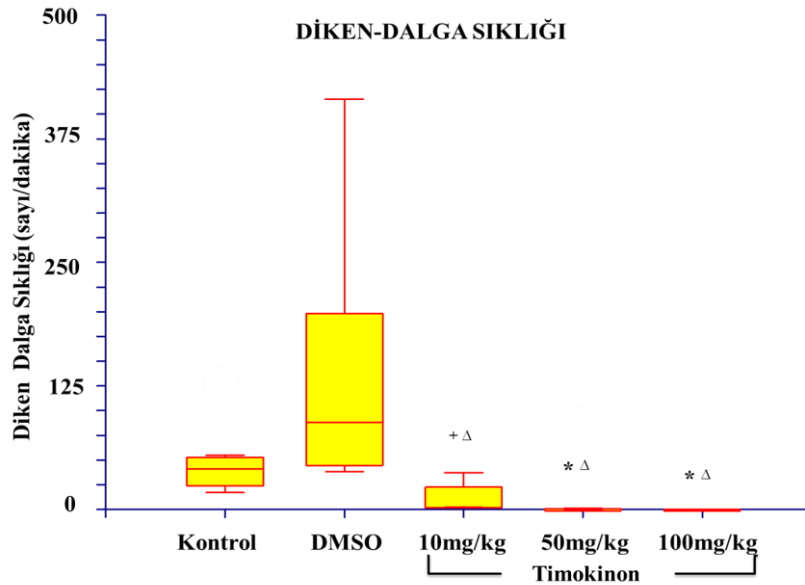
Tablo 4.4.1.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-5. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	48,38	12,14	42,50	17	127	0.0001
DMSO	8	135,63	45,50	89,50	38	415	
10 mg/kg TQ	8	11,63	4,68	3,00	2	37	
50 mg/kg TQ	8	10,00	9,85	0,00	0	79	
100 mg/kg TQ	8	0,00	0,000	0,00	0	0	

Tablo 4.4.1.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 0-5. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	>0.05	0,002*	0,0001*
DMSO	---	0,006*	0,0001*	0,0001*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	0,013*	---	>0.05

TQ'nun 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrole göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur (P=0,002, P=0,0001). Aynı zamanda 50 mg/kg TQ doz uygulanan grubun diken-dalga medyan değerlerinin 10 mg/kg TQ doz uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,013).



Şekil 4.4.1.1. Penisilin sonrası 0-5. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

Ayrıca diken-dalga değerleri açısından 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz gruplarının diken-dalga medyanlarının DMSO grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur (p=0,006, p=0,0001 ve P=0,0001). Fakat diken-dalga değerleri açısından 10 mg/kg TQ doz uygulanan grubun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (P>0,05), (Tablo 4.4.1.2 ve Şekil 4.4.1.1).

4.4.2. Epileptiform aktivitenin 5-10. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 5-10. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır (P=0.0003) (Tablo 4.4.2.1).

Tablo 4.4.2.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 5-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait p değeri.

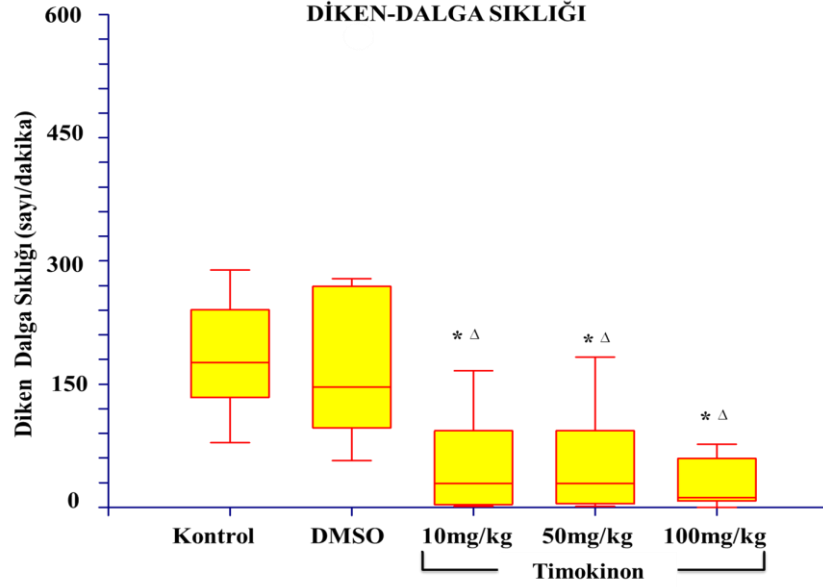
Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	183,88	25,29	177,50	79	289	0,0003
DMSO	8	208,13	58,41	148,00	57	574	
10 mg/kg TQ	8	49,38	21,07	31,00	1	166	
50 mg/kg TQ	8	51,38	22,60	31,00	1	183	
100 mg/kg TQ	8	29,88	10,68	13,50	0	77	

Tablo 4.4.2.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 5-10. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,001*	0,001*	0,005*
DMSO	---	0,002*	0,003*	0,001*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur (P=0,0015, P=0,001 ve P=0,005). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları gözlemlenmiştir (P=0,002, P=0,003 ve P=0,001) (Tablo 4.4.2.2 ve Şekil 4.4.2.1).

TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.4.2.2 ve Şekil 4.4.2.1).



Şekil 4.4.2.1. Penisilin sonrası 5-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]).

4.4.3. Epileptiform aktivitenin 10-15. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 10-15. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($P=0.0001$) (Tablo 4.4.3.1)

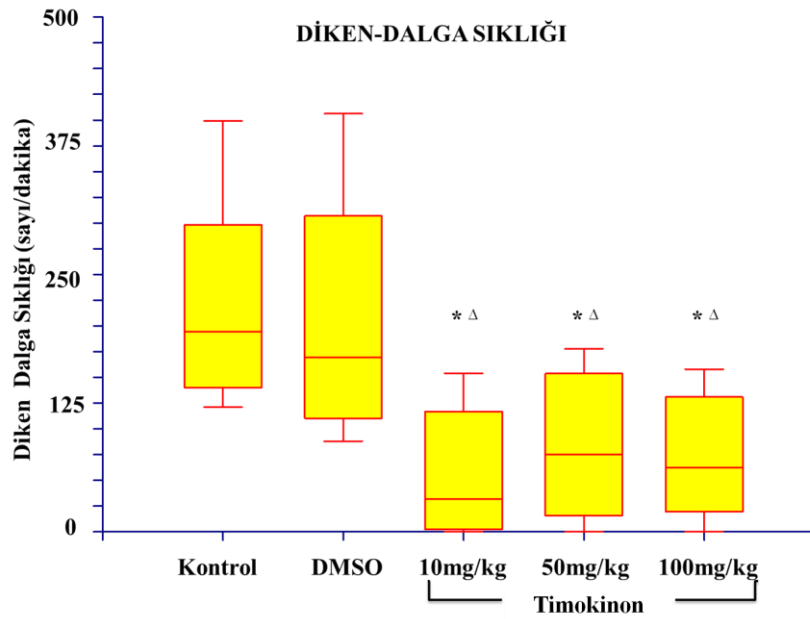
Tablo 4.4.3.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 10-15. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	220,75	34,78	196,00	121	399	0,001
DMSO	8	210,50	40,11	171,00	88	406	
10 mg/kg TQ	8	54,50	21,30	33,50	0	154	
50 mg/kg TQ	8	80,63	24,23	76,50	0	178	
100 mg/kg TQ	8	72,25	20,17	64,00	0	158	

Tablo 4.4.3.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 10-15. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,007*	0,007*	0,003*
DMSO	---	0,001*	0,013*	0,006*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg TQ dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,007$, $p=0,007$ ve $p=0,003$). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p=0,001$, $p=0,013$ ve $p=0,006$). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$).



Şekil 4.4.3.1. Penisilin sonrası 10-15. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]; $^{\Delta}$ DMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]).

4.4.4. Epileptiform aktivitenin 15-20. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 15-20. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır(P=0,0003) (Tablo 4.4.4.1)

Tablo 4.4.4.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 15-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

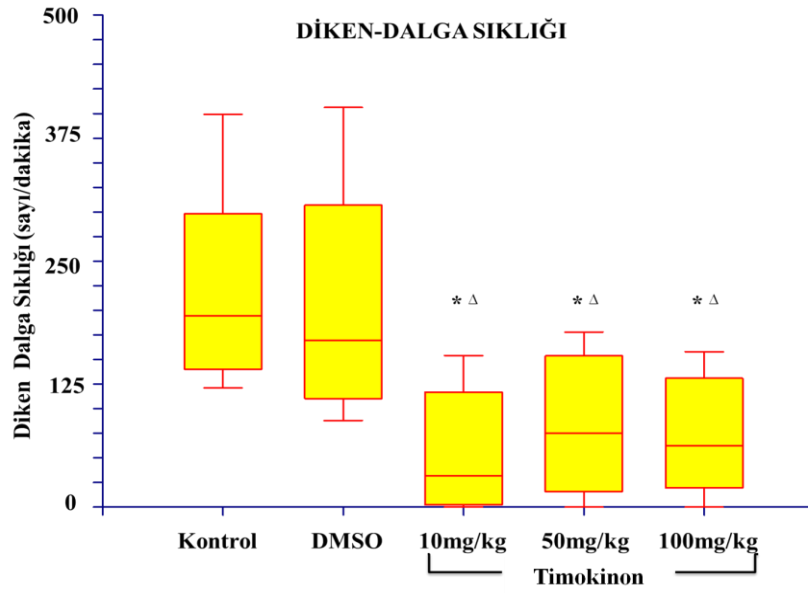
Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	213,88	32,75	204,00	109	392	0,0003
DMSO	8	194,75	26,86	172,00	100	300	
10 mg/kg TQ	8	54,75	15,63	50,50	5	118	
50 mg/kg TQ	8	90,88	22,93	85,50	1	171	
100 mg/kg TQ	8	82,25	17,98	92,50	8	148	

Tablo 4.4.4.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 15-20. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,002*	0,005*	0,002*
DMSO	---	0,004*	0,001*	0,004*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur (p=0,002, p=0,005 ve p=0,002). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir(p=0,004, p=0,001 ve p=0,004).

TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı(p>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır(p>0.05) (Tablo 4.4.4.2 ve Şekil 4.4.4.1).



Şekil 4.4.4.1. Penisilin sonrası 15-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p < 0,05$]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p < 0,05$]).

4.4.5. Epileptiform aktivitenin 20-25. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 20-25. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($P < 0,0004$) (Tablo 4.4.5.1)

Tablo 4.4.5.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 20-25. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

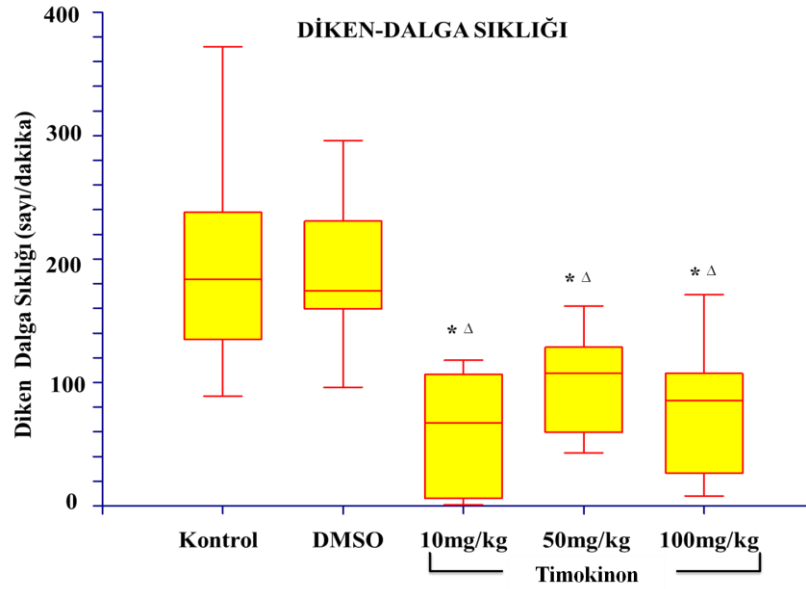
Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	198,38	30,90	184,50	89	372	0,0004
DMSO	8	188,50	21,08	175,50	96	296	
10 mg/kg TQ	8	58,25	16,83	68,50	1	118	
50 mg/kg TQ	8	102,00	14,30	108,50	43	162	
100 mg/kg TQ	8	80,63	18,88	86,50	8	171	

Tablo 4.4.5.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 20-25. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,004*	0,001*	0,003*
DMSO	---	0,002*	0,013*	0,002*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg doz uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur (p=0,004, p=0,001 ve p=0,003). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir(p=0,002, p=0,013 ve p=0,002).

TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı(P>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır(P>0.05) (Tablo 4.4.5.2 ve Şekil 4.4.5.1).



Şekil 4.4.5.1. Penisilin sonrası 20-25. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

4.4.6. Epileptiform aktivitenin 25-30. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 25-30. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır(p=0,002) (Tablo 4.4.5.1). TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur(p=0,001, p=0,036 ve p=0,002). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre

daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,002, p=0,040 ve p=0,024).

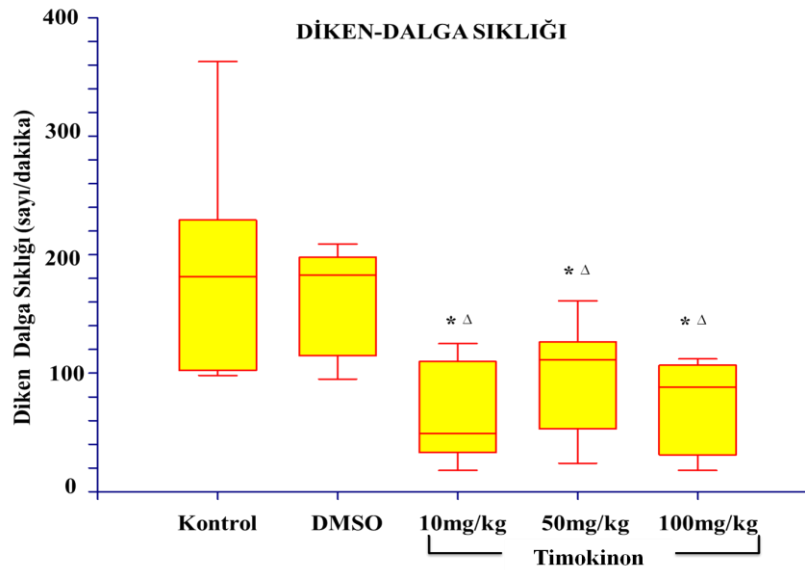
Tablo 4.4.6.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 25-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	185,00	31,52	182,50	98	363	0,002
DMSO	8	166,13	15,91	184,00	95	209	
10 mg/kg TQ	8	66,75	14,47	50,00	18	125	
50 mg/kg TQ	8	98,25	16,12	112,50	24	161	
100 mg/kg TQ	8	74,25	13,34	89,50	18	112	

Tablo 4.4.6. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 25-30. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,001*	0,036*	0,002*
DMSO	---	0,002*	0,040*	0,024*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (P>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (P>0.05) (Tablo 4.4.5.2 ve Şekil 4.4.5.2).



Şekil 4.4.6.1. Penisilin sonrası 25-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

4.4.7. Epileptiform aktivitenin 30-35. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 30-35. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır($p=0,003$) (Tablo 4.4.7.1).

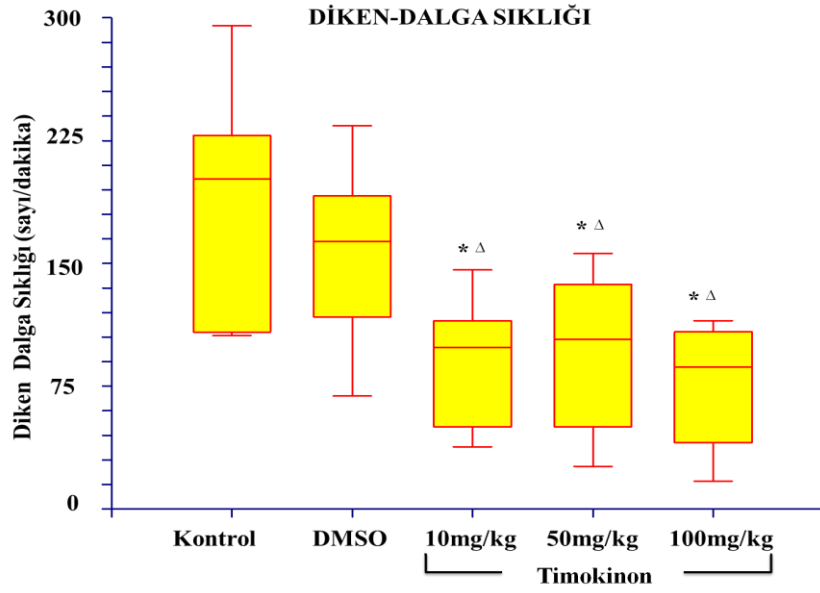
Tablo 4.4.7. 1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 30-35. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	183,88	24,39	202,50	106	295	0,003
DMSO	8	158,13	18,15	164,00	69	234	
10 mg/kg TQ	8	89,88	13,47	99,50	38	146	
50 mg/kg TQ	8	97,38	16,29	104,50	26	156	
100 mg/kg TQ	8	76,50	13,16	87,50	17	115	

Tablo 4.4.7. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 30-35. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,005*	0,007*	0,008*
DMSO	---	0,016*	0,021*	0,003*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,005$, $p=0,007$ ve $p=0,008$). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p=0,016$, $p=0,021$ ve $p=0,003$). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P>0.05$).



Şekil 4.4.7.1. Penisilin sonrası 30-35. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p < 0,05$]; $^{\Delta}$ DMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p < 0,05$]).

4.4.8. Epileptiform aktivitenin 35-40. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 35-40. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($P < 0,005$) (Tablo 4.4.8.1). TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p = 0,009$, $p = 0,004$ ve $p = 0,007$). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p = 0,009$, $p = 0,004$ ve $p = 0,007$).

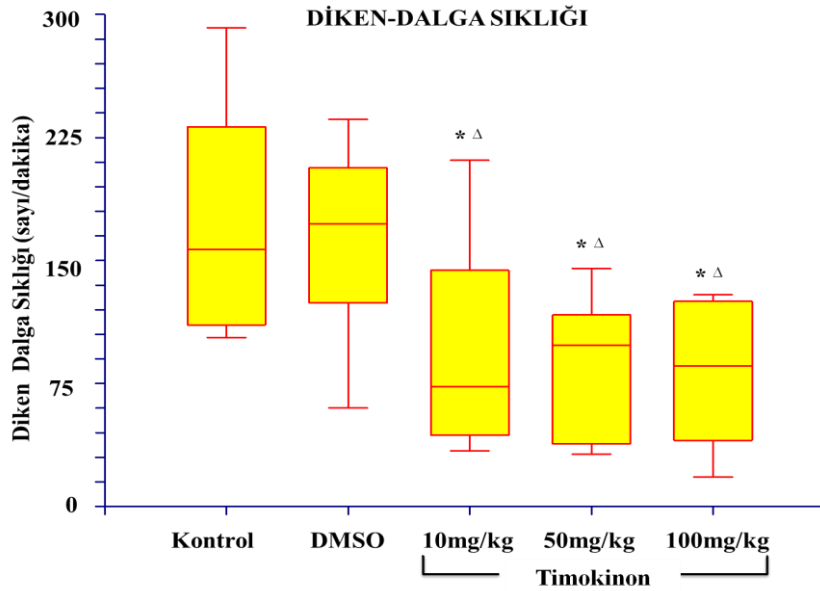
Tablo 4.4.8. 1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 35-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	173,88	24,18	157,50	103	292	0,005
DMSO	8	164,50	19,93	173,00	60	236	
10 mg/kg TQ	8	93,63	21,81	74,00	34	211	
50 mg/kg TQ	8	85,63	14,77	99,00	32	145	
100 mg/kg TQ	8	82,13	15,60	86,50	18	129	

Tablo 4.4.8. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 35-40. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite için diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,009*	0,004*	0,007*
DMSO	---	0,009*	0,004*	0,007*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4.8.2 ve Şekil 4.4.8.1).



Şekil 4.4.8.1. Penisilin sonrası 35-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]).

4.4.9. Epileptiform aktivitenin 40-45. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 40-45. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($p=0,006$) (Tablo 4.4.9.1).

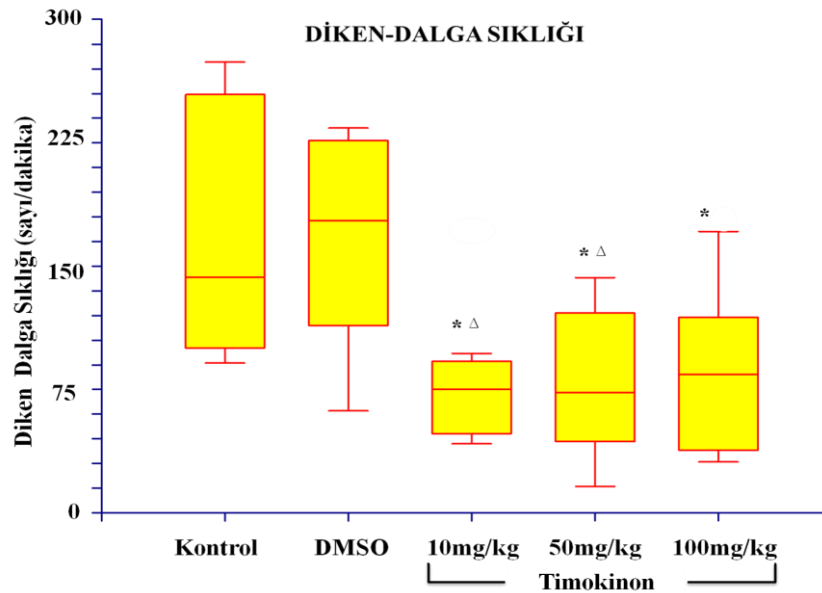
Tablo 4.4.9. 1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 40-45. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	169,13	26,99	144,00	91	274	0,006
DMSO	8	170,00	21,94	178,50	62	234	
10 mg/kg TQ	8	80,38	14,63	76,00	42	172	
50 mg/kg TQ	8	81,25	15,56	74,00	16	143	
100 mg/kg TQ	8	86,25	17,08	85,00	31	171	

Tablo 4.4.9.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 40-45. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,005*	0,009*	0,011*
DMSO	---	0,004*	0,008*	0,010*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur(p=0,005, p=0,009 ve p=0,011).



Şekil 4.4.9.1. Penisilin sonrası 40-45. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,004, p=0,008 ve p=0,010). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (P>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (P>0.05) (Tablo 4.4.9.2 ve Şekil 4.4.9.1).

4.4.10. Epileptiform aktivitenin 45-50. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 45-50. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır (P=0,009) (Tablo 4.4.10.1).

Tablo 4.4.10.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 45-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

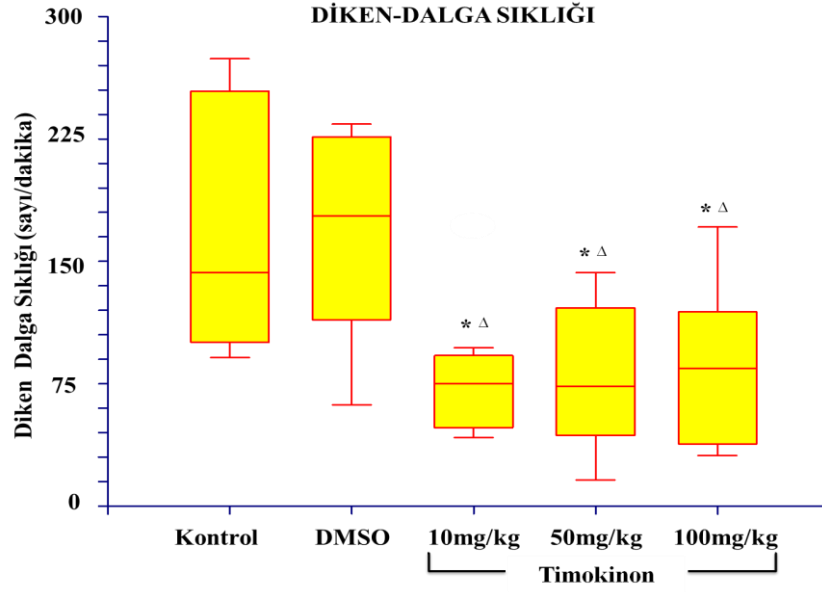
Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	174,63	29,69	165,50	88	273	0,009
DMSO	8	169,75	24,50	173,50	70	273	
10 mg/kg TQ	8	85,38	13,00	82,00	34	138	
50 mg/kg TQ	8	78,63	16,48	79,50	7	141	
100 mg/kg TQ	8	85,50	14,90	76,50	39	177	

Tablo 4.4.10. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 45-50. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,011*	0,007*	0,009*
DMSO	---	0,010*	0,007*	0,009*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur (p=0,011, p=0,007 ve p=0,009). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,010, p=0,007 ve p=0,009). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı

($P>0.05$). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 4.4.10.2 ve Şekil 4.4.10.1).



Şekil 4.4.10.1. Penisilin sonrası 45-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]; Δ DMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]).

4.4.11. Epileptiform aktivitenin 50-55. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 50-55. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($P<0,004$) (Tablo 4.4.11.1).

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,007$, $p=0,002$ ve $p=0,013$).

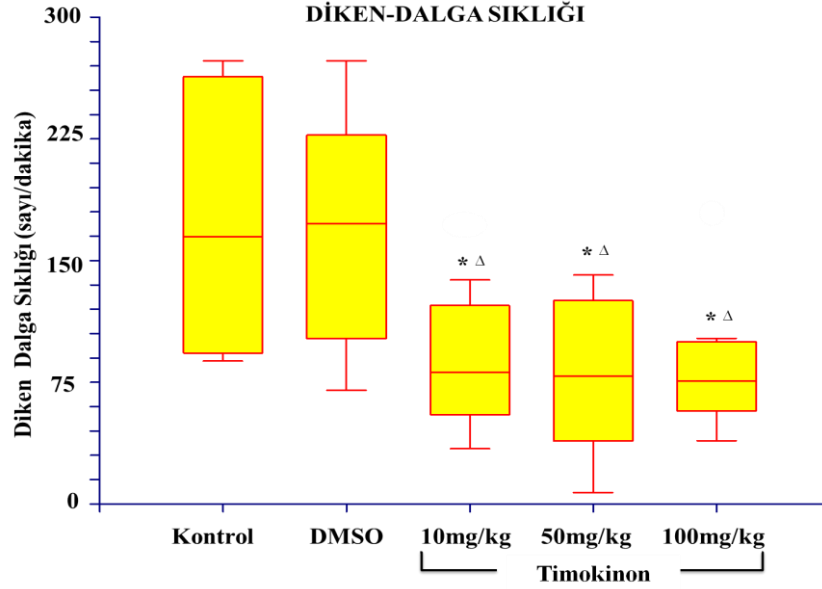
Tablo 4.4.11.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 50-55. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	177,00	36,00	154,50	85	372	0,004
DMSO	8	164,38	22,60	170,50	69	261	
10 mg/kg TQ	8	80,25	21,35	69,00	10	171	
50 mg/kg TQ	8	64,13	17,56	58,50	6	133	
100 mg/kg TQ	8	82,88	17,19	77,50	10	173	

Tablo 4.4.11. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 50-55. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,007*	0,002*	0,013*
DMSO	---	0,008*	0,003*	0,015*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,008, p=0,003 ve p=0,015).



Şekil 4.4.11.1. Penisilin sonrası 50-55. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (P>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (P>0.05) (Tablo 4.4.11.2 ve Şekil 4.4.11.1).

4.4.12. Epileptiform aktivitenin 55-60. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 55-60. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır (P=0,007) (Tablo 4.4.12.2).

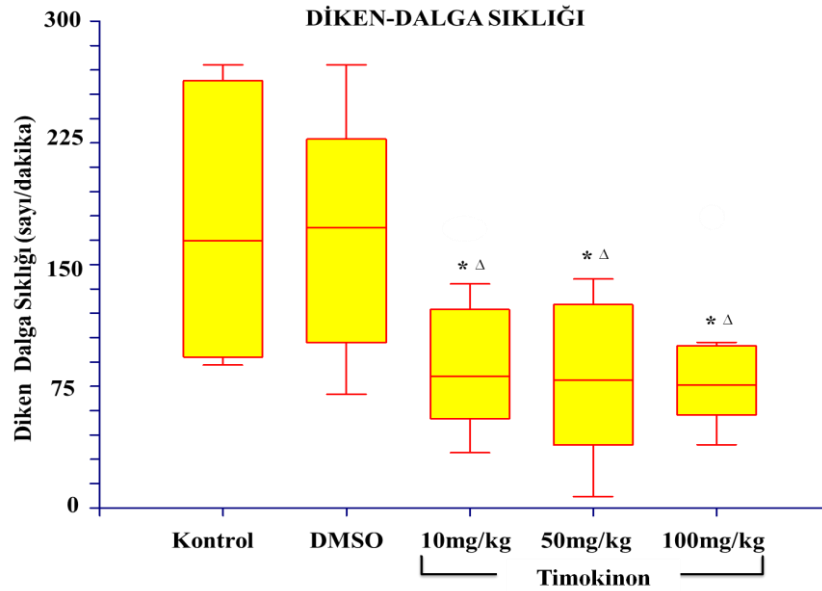
Tablo 4.4.12.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 55-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	189,13	43,534	156,00	85	448	0,007
DMSO	8	162,00	20,898	176,00	66	236	
10 mg/kg TQ	8	79,13	26,533	73,00	3	196	
50 mg/kg TQ	8	62,88	16,063	56,50	12	135	
100 mg/kg TQ	8	82,38	18,490	69,50	0	167	

Tablo 4.4.12. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 55-60. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,015*	0,004*	0,012*
DMSO	---	0,011*	0,004*	0,012*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur(p=0,015, p=0,004 ve p=0,012).



Şekil 4.4.13.1. Penisilin sonrası 55-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga

medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p=0,011$, $p=0,004$ ve $p=0,012$). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 4.4.12.2 ve Şekil 4.4.12.1).

4.4.13. Epileptiform aktivitenin 60-65. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 60-65. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($P=0,023$) (Tablo 4.4.13.1).

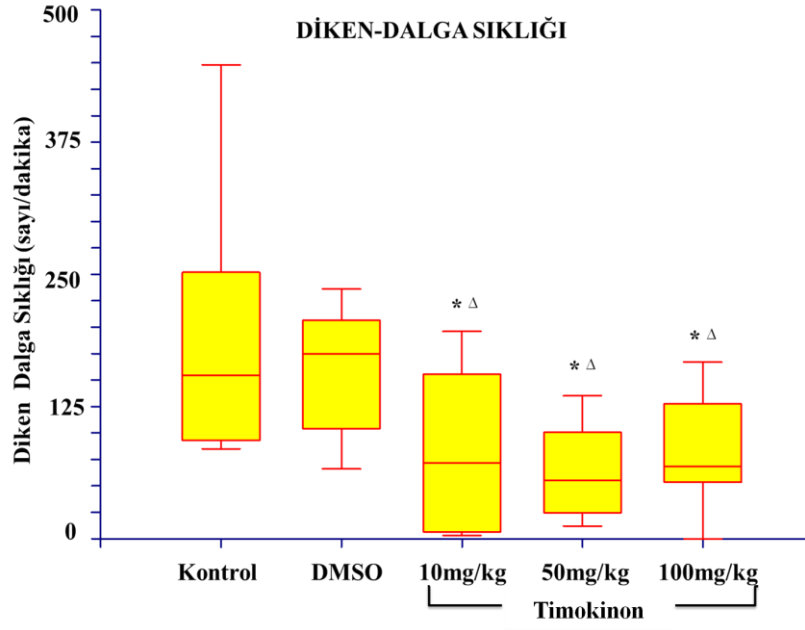
Tablo 4.4.13.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 60-65. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	183,00	42,81	149,00	81	444	0,023
DMSO	8	173,00	33,61	156,00	68	368	
10 mg/kg TQ	8	79,25	27,57	70,50	2	204	
50 mg/kg TQ	8	67,00	17,30	64,00	10	136	
100 mg/kg TQ	8	82,50	18,51	75,00	1	166	

Tablo 4.4.13. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 60-65. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,017*	0,009*	0,017*
DMSO	---	0,021*	0,011*	0,020*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,017$, $p=0,009$ ve $p=0,017$). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p=0,021$, $p=0,011$ ve $p=0,020$). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 4.4.13.2 ve Şekil 4.4.13.1).



Şekil 4.4.13.1. Penisilin sonrası 60-65. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]).

4.4.14. Epileptiform aktivitenin 65-70. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 65-70. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($P<0,025$) (Tablo 4.4.14.1). TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlar uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,012$, $p=0,006$ ve $p=0,031$).

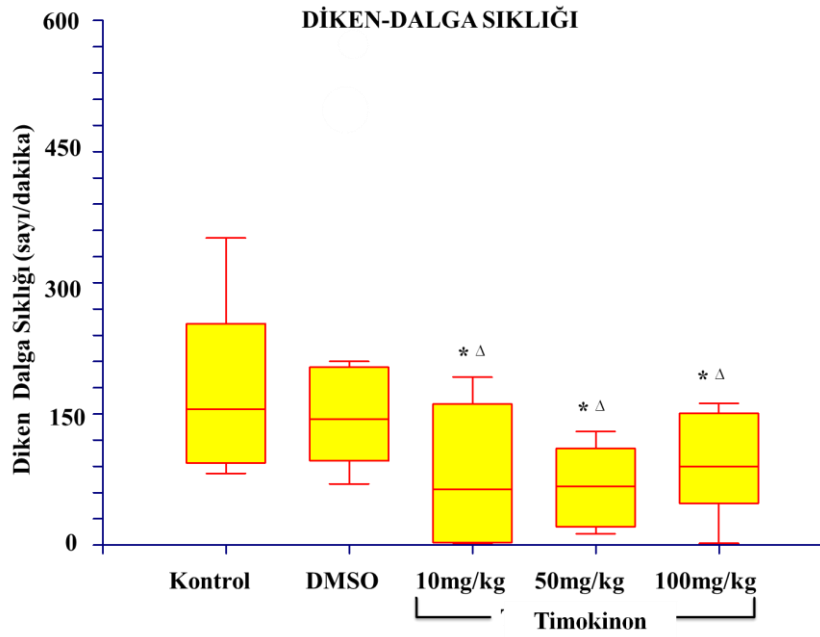
Tablo 4.4.14.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 65-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	181,00	33,44	157,00	82	351	0,025
DMSO	8	183,38	48,33	145,50	70	502	
10 mg/kg TQ	8	78,88	27,33	65,50	2	192	
50 mg/kg TQ	8	68,13	16,59	68,50	13	130	
100 mg/kg TQ	8	91,50	20,33	91,50	2	162	

Tablo 4.4.14.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 65-70. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,012*	0,006*	0,031*
DMSO	---	0,022*	0,010*	0,049*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,022, p=0,010 ve p=0,049). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (P>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (P>0.05) (Tablo 4.4.14.2 ve Şekil 4.4.14.1).



Şekil 4.4.14.1. Penisilin sonrası 65-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

4.4.15. Epileptiform aktivitenin 70-75. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 70-75. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır($p=0,008$) (Tablo 4.4.15.1).

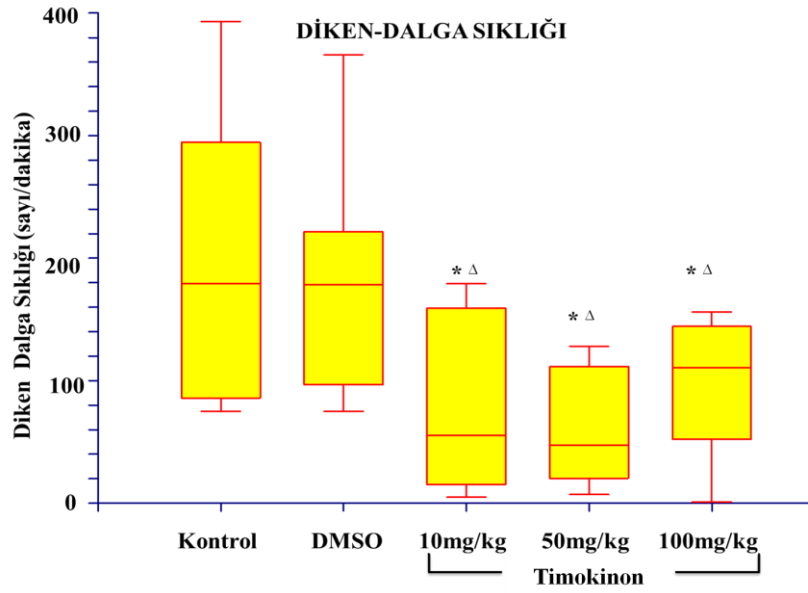
Tablo 4.4.15.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 70-75. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	194,75	40,64	180,50	75	393	0,008
DMSO	8	181,75	32,79	179,50	75	366	
10 mg/kg TQ	8	79,75	24,84	56,50	5	179	
50 mg/kg TQ	8	61,38	16,24	48,50	7	128	
100 mg/kg TQ	8	95,00	19,19	111,50	1	156	

Tablo 4.4.15. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 70-75. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,011*	0,003*	0,031*
DMSO	---	0,010*	0,003*	0,029*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,011$, $p=0,003$ ve $p=0,031$). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p=0,010$, $p=0,003$ ve $p=0,029$). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 4.4.15.2 ve Şekil 4.4.15.1).



Şekil 4.4.15.1. Penisilin sonrası 70-75. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p < 0,05$]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p < 0,05$]).

4.4.16. Epileptiform aktivitenin 75-80. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 75-80. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($p=0,008$) (Tablo 4.4.16.1).

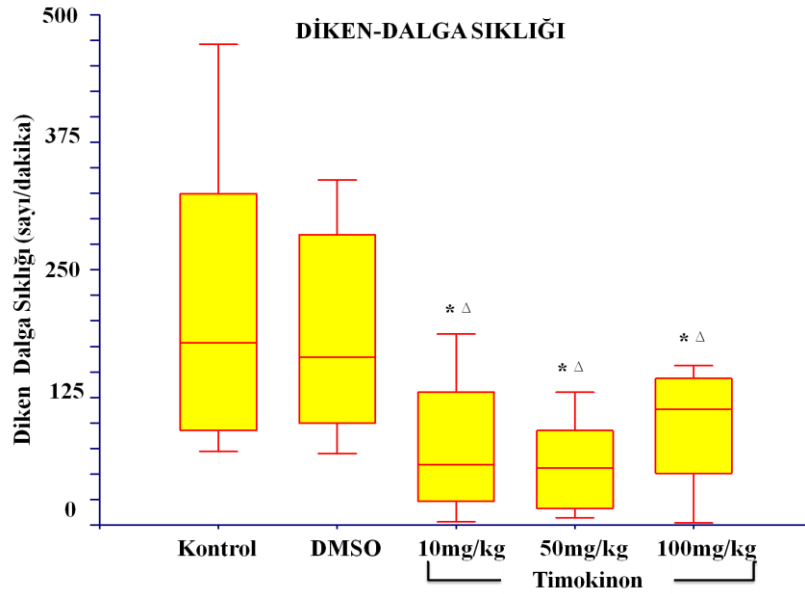
Tablo 4.4.16.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 75-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	216,88	49,93	180,00	72	471	0,008
DMSO	8	188,50	34,31	165,50	70	338	
10 mg/kg TQ	8	75,25	23,16	60,50	3	187	
50 mg/kg TQ	8	59,50	15,26	57,00	7	130	
100 mg/kg TQ	8	94,88	19,27	114,50	2	156	

Tablo 4.4.16.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 75-80. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite için diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,009*	0,003*	0,050*
DMSO	---	0,009*	0,002*	0,049*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur (p=0,009, p=0,003 ve p=0,050). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,009, p=0,002 ve p=0,049). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (P>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (P>0.05) (Tablo 4.4.16.2 ve Şekil 4.4.16.1).



Şekil 4.4.16.1. Penisilin sonrası 75-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

4.4.17. Epileptiform aktivitenin 80-85. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 80-85. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır (P=0,007) (Tablo 4.4.17.1).

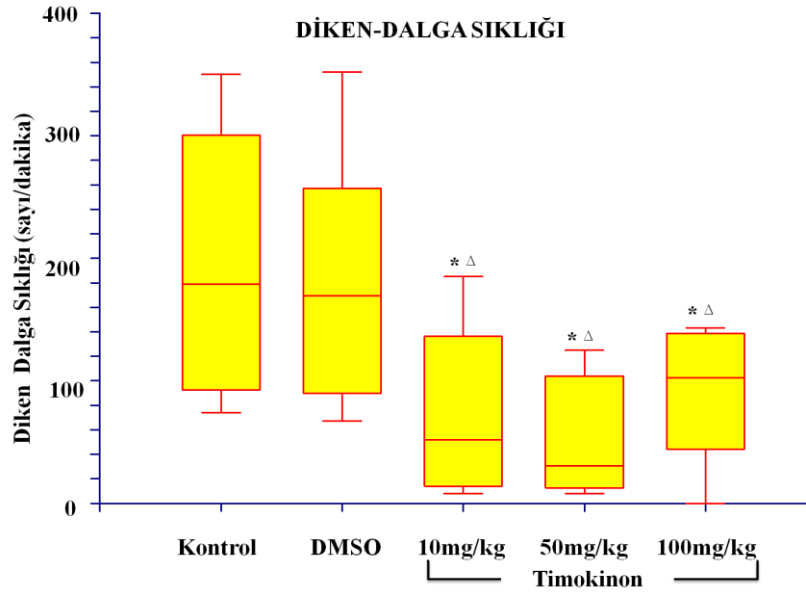
Tablo 4.4.17.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 80-85. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	196,63	37,14	180,00	74	350	0,007
DMSO	8	181,50	34,38	170,50	67	352	
10 mg/kg TQ	8	71,25	24,27	53,00	8	185	
50 mg/kg TQ	8	52,75	16,84	31,50	8	125	
100 mg/kg TQ	8	89,25	18,76	103,50	0	143	

Tablo 4.4.17. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 80-85. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,009*	0,002*	0,036*
DMSO	---	0,012*	0,002*	0,044*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur (p=0,009, p=0,002 ve p=0,036). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,012, p=0,002 ve p=0,044).



Şekil 4.4.17.1. Penisilin sonrası 80-85. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.4.17.2 ve Şekil 4.4.17.1).

4.4.18. Epileptiform aktivitenin 85-90. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 85-90. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır (P=0,012) (Tablo 4.4.18.1).

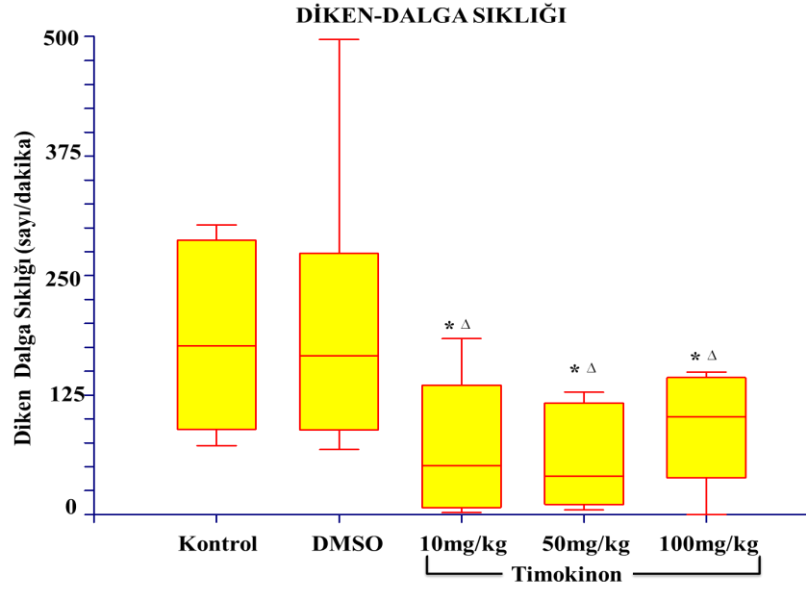
Tablo 4.4.18.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 85-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	187,38	34,44	178,00	72	303	0,012
DMSO	8	201,38	49,73	167,50	68	497	
10 mg/kg TQ	8	69,38	24,46	52,50	2	184	
50 mg/kg TQ	8	57,13	18,17	41,50	5	128	
100 mg/kg TQ	8	90,00	19,81	103,50	0	149	

Tablo 4.4.18. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 85-90. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,008*	0,003*	0,045*
DMSO	---	0,010*	0,005*	0,050*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg doz uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur (p=0,008, p=0,003 ve p=0,045). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,010, p=0,005 ve p=0,050). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.4.18.2 ve Şekil 4.4.18.1).



Şekil 4.4.18.1. Penisilin sonrası 85-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

4.4.19. Epileptiform aktivitenin 90-95. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 90-95. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır (P=0,012) (Tablo 4.4.19.1).

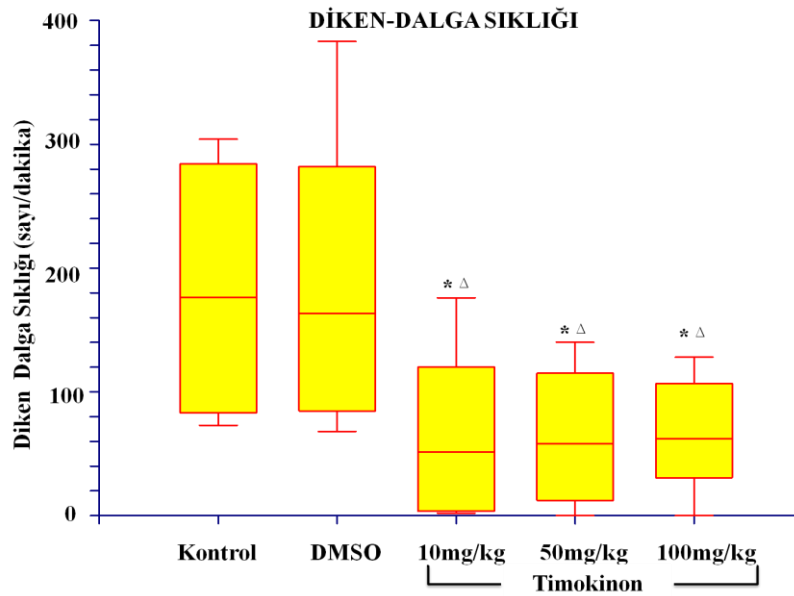
Tablo 4.4.19.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 90-95. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	180,88	34,37	177,50	73	304	0,012
DMSO	8	186,50	39,37	164,50	68	383	
10 mg/kg TQ	8	65,50	23,29	52,50	2	176	
50 mg/kg TQ	8	62,38	19,38	59,00	0	140	
100 mg/kg TQ	8	65,88	15,84	63,00	0	128	

Tablo 4.4.19. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 90-95. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,009*	0,009*	0,013*
DMSO	---	0,008*	0,008*	0,012*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,009$, $p=0,009$ ve $p=0,013$). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p=0,008$, $p=0,008$ ve $p=0,012$). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.4.19.2 ve Şekil 4.4.19.1).



Şekil 4.4.19.1. Penisilin sonrası 90-95. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]; Δ DMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]).

4.4.20. Epileptiform aktivitenin 95-100. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 95-100. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($p=0,006$) (Tablo 4.4.20.1).

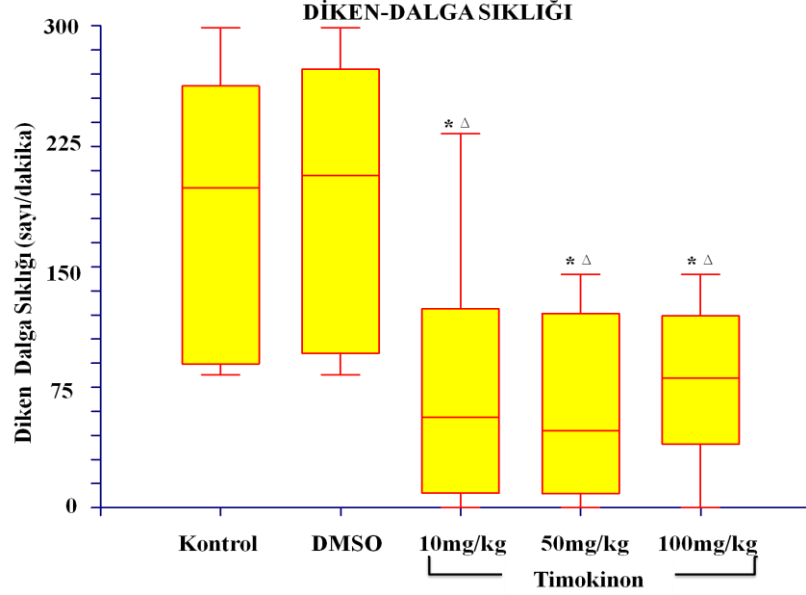
Tablo 4.4.20. 1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 95-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	154,75	26,32	166,50	69	249	0,006
DMSO	8	160,25	25,11	173,00	69	249	
10 mg/kg TQ	8	65,00	23,35	47,50	0	194	
50 mg/kg TQ	8	51,50	16,95	40,50	0	121	
100 mg/kg TQ	8	65,38	15,16	68,00	0	121	

Tablo 4.4.20.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 95-100. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite için diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,008*	0,005*	0,018*
DMSO	---	0,006*	0,003*	0,013*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg doz uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur (p=0,008, p=0,005 ve p=0,018). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,006, p=0,003 ve p=0,013). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.4.20.2 ve Şekil 4.4.20.1).



Şekil 4.4.20.1. Penisilin sonrası 95-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

4.4.21. Epileptiform aktivitenin 100-105. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 100-105. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($p=0,021$) (Tablo 4.4.21.1).

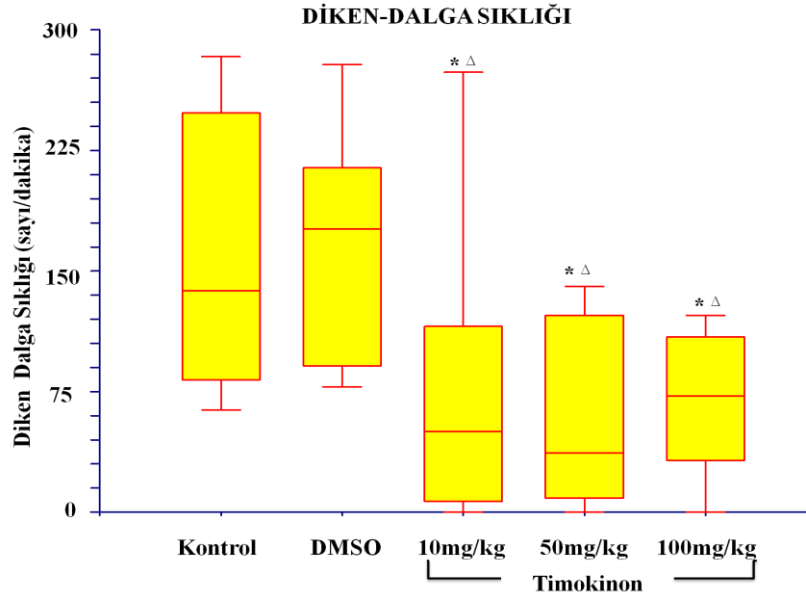
Tablo 4.4.21.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 100-105. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	130,25	25,29	115,50	53	236	0,021
DMSO	8	138,13	20,53	147,50	65	232	
10 mg/kg TQ	8	63,00	27,03	42,50	0	228	
50 mg/kg TQ	8	50,13	17,18	31,50	0	117	
100 mg/kg TQ	8	56,25	12,83	61,00	0	102	

Tablo 4.4.21. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 100-105. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,018*	0,017*	0,026*
DMSO	---	0,009*	0,008*	0,013*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg doz uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,018$, $p=0,017$ ve $p=0,026$). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p=0,009$, $p=0,008$ ve $p=0,013$). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4.21.2 ve Şekil 4.4.21.1).



Şekil 4.4.21.1. Penisilin sonrası 100-105. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p < 0,05$]; Δ DMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p < 0,05$]).

4.4.22. Epileptiform aktivitenin 105-110. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 105-110. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($p < 0,006$) (Tablo 4.4.21.1).

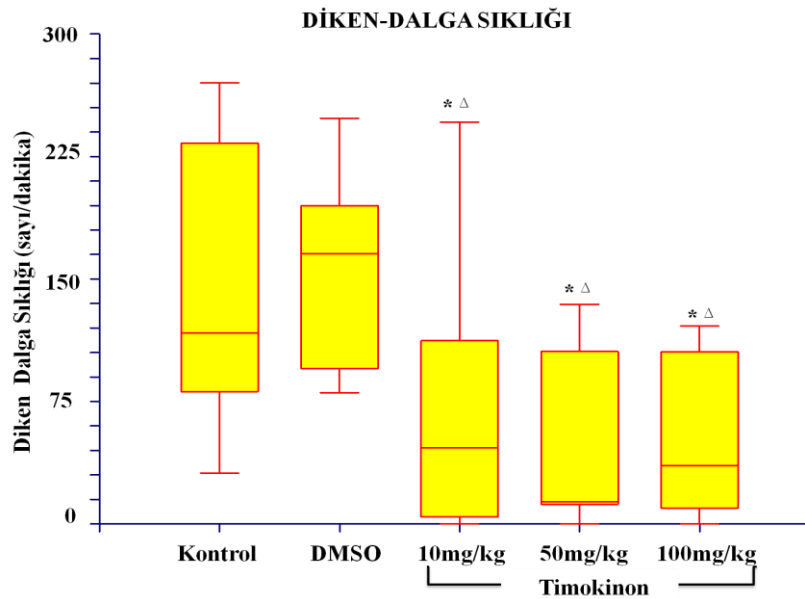
Tablo 4.4.22. 1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 105-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	117,00	25,61	98,00	26	225	0,006
DMSO	8	130,38	16,82	138,50	67	207	
10 mg/kg TQ	8	58,25	24,72	39,50	0	205	
50 mg/kg TQ	8	37,57	16,69	12,00	0	112	
100 mg/kg TQ	8	44,13	14,06	30,50	0	101	

Tablo 4.4.22. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 105-110. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	>0.05	0,021*	0,010*	0,020*
DMSO	---	0,005*	0,002*	0,005*
10 mg/kg TQ	---	---	>0.05	>0.05
50 mg/kg TQ	---	---	---	>0.05

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg doz uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,021$, $p=0,010$ ve $p=0,020$). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p=0,005$, $p=0,002$ ve $p=0,005$). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.4.22.2 ve Şekil 4.4.22.1).



Şekil 4.4.22.1. Penisilin sonrası 105-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]; Δ DMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]).

4.4.23. Epileptiform aktivitenin 110-115. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 110-115. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($p<0,027$) (Tablo 4.4.23.1).

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg doz uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,020$, $p=0,024$ ve $p=0,047$).

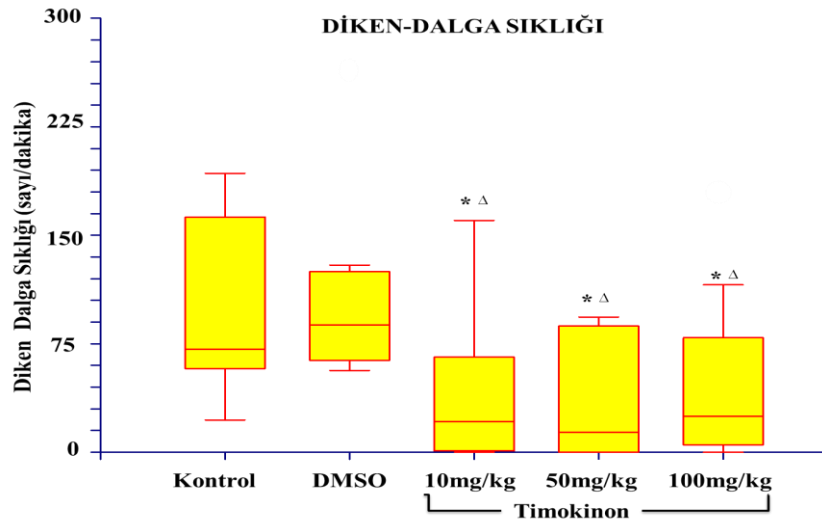
Tablo 4.4.23. 3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 110-115. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	112,75	25,14	84,00	26	225	0,027
DMSO	8	127,00	27,65	103,50	66	307	
10 mg/kg TQ	8	48,37	22,57	25,50	0	187	
50 mg/kg TQ	8	42,75	17,83	17,00	0	109	
100 mg/kg TQ	8	48,75	17,60	30,00	0	135	

Tablo 4.4.23. 4. Tüm gruplardan penisilin sonrası 110-115. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	0,334	0,020*	0,024*	0,047*
DMSO	---	0,006*	0,008*	0,017*
10 mg/kg TQ	---	---	0,465	0,353
50 mg/kg TQ	---	---	---	0,386

Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir (p=0,006, p=0,008 ve p=0,017). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.4.22.2 ve Şekil 4.4.23.1).



Şekil 4.4.23.1. Penisilin sonrası 110-115. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]; ^ΔDMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0,05]).

4.4.24. Epileptiform aktivitenin 115-120. dakikaları için diken dalga sıklığı

Gruplar arasında 105-120. dakikada ölçülen diken-dalga medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($p<0,015$) (Tablo 4.4.24.1).

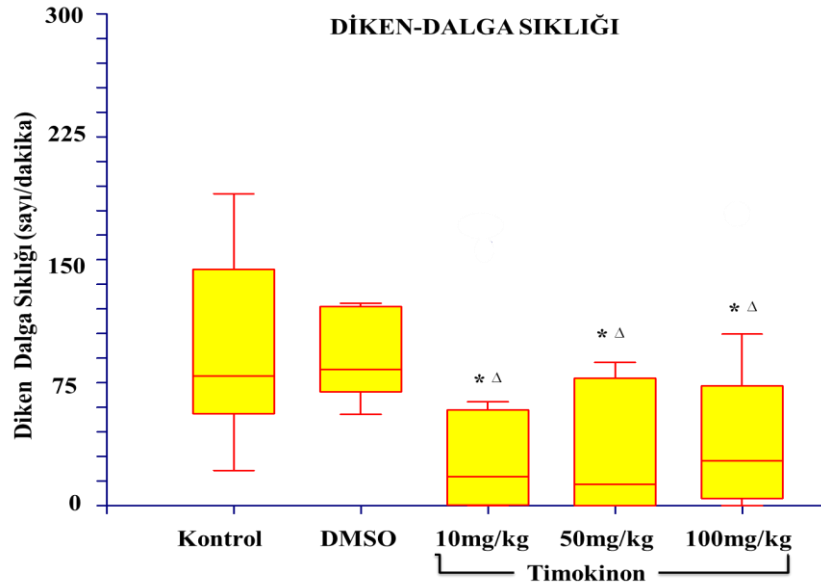
Tablo 4.4.24. 5. Tüm gruplarda penisilin sonrası 115-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M.	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	111,50	23,54	93,00	25	222	0,015
DMSO	8	131,12	31,82	98,00	65	344	
10 mg/kg TQ	8	44,25	22,27	21,50	0	185	
50 mg/kg TQ	8	38,87	16,13	16,00	0	102	
100 mg/kg TQ	8	46,12	16,14	33,00	0	122	

Tablo 4.4.24. 6. Tüm gruplardan penisilin sonrası 115-120. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	0,345	0,014*	0,016*	0,035*
DMSO	---	0,005*	0,006*	0,014*
10 mg/kg TQ	---	---	0,474	0,345
50 mg/kg TQ	---	---	---	0,369

TQ'nun 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg doz uygulanan grupların diken-dalga medyanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük oldukları bulunmuştur ($p=0,014$, $p=0,016$ ve $p=0,035$). Aynı zamanda 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz uygulanan grupların diken-dalga medyan değerlerinin DMSO uygulanan gruba göre daha düşük diken-dalga medyan değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p=0,005$, $p=0,006$ ve $p=0,014$). TQ gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). DMSO grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.4.24.2 ve Şekil 4.4.24.1).



Şekil 4.4.24.1. Penisilin sonrası 115-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p < 0,05$]; Δ DMSO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p < 0,05$]).

4.5. Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği Üzerine Etkileri

Uygulanan maddelerin epileptiform aktivite genliği üzerine etkilerini hesaplamak için, epileptiform aktivitenin görülmeye başladığı (ilk dikenin görüldüğü) andan itibaren 5'er dakikalık periyotlarla 120. dakikaya kadar diken dalga genliği/dk (min-maks) değerleri hesaplandı. Aşağıda, TQ gruplarının her ölçüm aralığında elde edilen diken dalga genlik medyan değerlerinin kontrol ve DMSO gruplarına göre değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulguların özeti verilmiştir(Şekil 4.5.1).

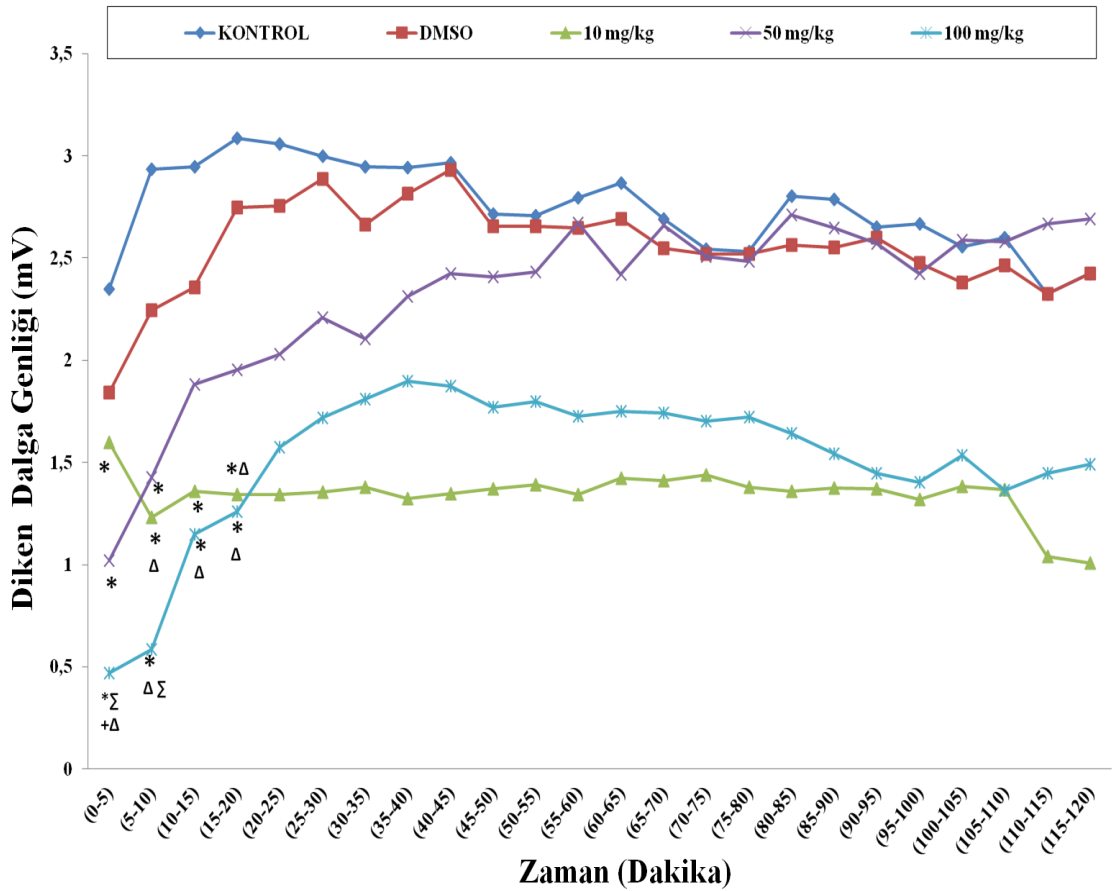
Grupların 0-5. dakikaları için; kontrol grubuna göre TQ'nun her üç doz grubunda diken dalga genlik medyanlarında anlamlı düşüş ($p < 0,05$) ve DMSO grubuna göre sadece 100 mg/kg TQ doz grubunda anlamlı düzeyde düşüş ($p < 0,05$) izlenilmiştir.

Grupların 5-10. dakikaları için; kontrol grubuna göre TQ'nun her üç doz grubunda diken dalga genlik medyanlarında anlamlı düşüş ($p < 0,05$) ve DMSO grubuna göre 10 mg/kg ve 100 mg/kg TQ doz gruplarında anlamlı düzeyde düşüş ($p < 0,05$) izlenilmiştir.

Grupların 10-15. dakikaları için; kontrol grubuna göre TQ'nun 10 mg/kg ve 100 mg/kg doz gruplarının diken dalga genlik medyanlarında anlamlı düşüş ($p < 0,05$) ve DMSO grubuna göre de sadece 100 mg/kg TQ doz grubunda anlamlı düzeyde düşüş ($p < 0,05$) izlenilmiştir.

Grupların 15-20. dakikaları için; kontrol grubuna göre TQ'nun 10 mg/kg ve 100 mg/kg doz gruplarının diken dalga genlik medyanlarında anlamlı düşüş ($p<0,05$) ve DMSO grubuna göre de sadece 100 mg/kg TQ doz grubunda anlamlı düzeyde düşüş ($p<0,05$) izlenilmiştir.

Grupların 20-120. dakikaları için; gruplar arasındaki genlik medyan değerleri önceki dakikalardaki değerlerde tutarlı olmasına rağmen bu dakikalar arasında gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.5.1. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait değerleri. (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [$p<0,05$]; Δ DMSO grubuna göre anlamlı fark; Σ 10mg/kg TQ grubuna göre anlamlı fark [$p<0,05$]; $\Delta\Sigma$ 50 mg/kg TQ grubuna göre anlamlı fark [$p<0,05$]).

4.5.1. Epileptiform aktivitenin 0-5. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 0-5. dakikada ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($P<0,0018$) (Tablo 4.5.1.1).

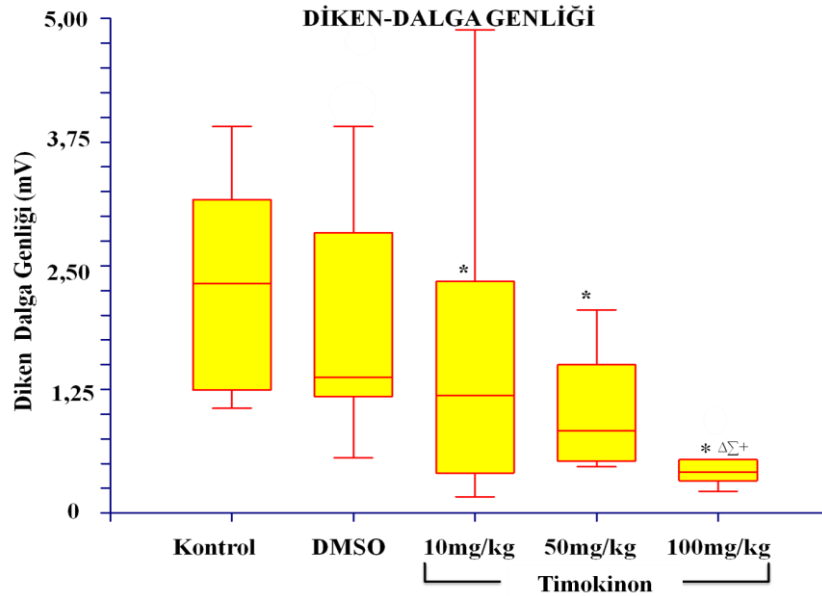
Tablo 4.5.1.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-5. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,349	0,372	2,336	1,058	3,906	0,0018
DMSO	8	1,841	0,396	1,388	0,558	3,906	
10 mg/kg TQ	8	1,596	0,549	1,199	0,165	4,886	
50 mg/kg TQ	8	1,018	0,201	0,847	0,467	2,054	
100 mg/kg TQ	8	0,470	0,0777	0,424	0,220	0,944	

Tablo 4.5.1.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 0-5. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği (mV) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	0,274653	0,050*	0,021*	0,007*
DMSO	---	0,157	0,075	0,007*
10 mg/kg TQ	---	---	0,334	0,014*
50 mg/kg TQ	---	---	---	0,039*

TQ'nun 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ dozlarının kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gözlenirken ($p=0,050$, $p=0,021$ ve $p=0,007$), DMSO grubuna göre ise sadece 10 mg/kg TQ anlamlı düşüş ($p=0,007$) izlenilmiştir.



Şekil 4.5.1.1. Penisilin sonrası 0-5. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [$p<0,05$]; Δ DMSO grubuna göre anlamlı fark; Σ 10mg/kg TQ grubuna göre anlamlı fark [$p<0,05$]; + 50 mg/kg TQ grubuna göre anlamlı fark [$p<0,05$]).

Bunun yanı sıra 100 mg/kg TQ doz grubunun 10 mg/kg TQ ve 50 mg/kg TQ doz grupların diken dalga genlik meydanlarında anlamlı düzeyde düşüş gözlemlenmiştir (p=0,014 ve p=0,014). Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05) (Tablo 4.5.1.2 ve Şekil 4.5.1.1).

4.5.2. Epileptiform aktivitenin 5-10. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 5-10. dakikada ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır (P=0,001) (Tablo 4.5.2.1).

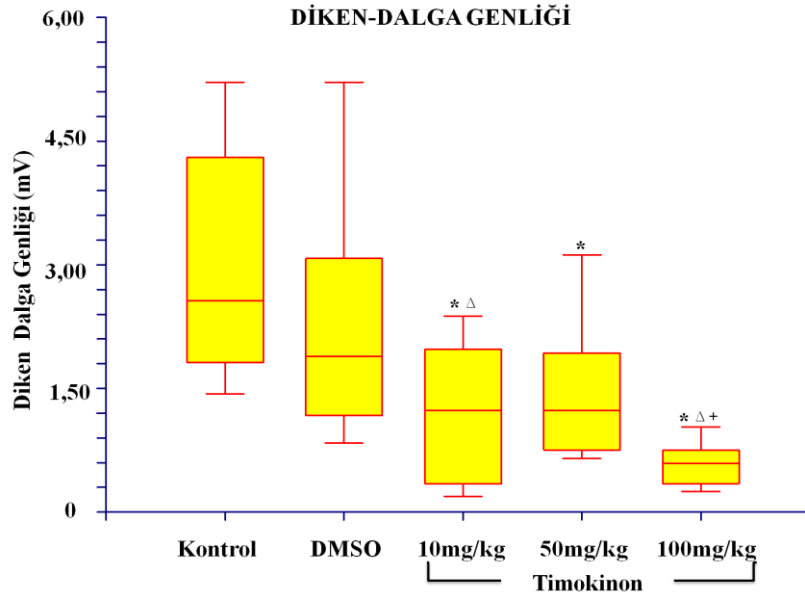
Tablo 4.5.2.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 5-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,933	0,490	2,581	1,433	5,211	0.001
DMSO	8	2,244	0,510	1,906	0,835	5,211	
10 mg/kg TQ	8	1,231	0,313	1,252	0,190	2,376	
50 mg/kg TQ	8	1,427	0,294	1,251	0,647	3,118	
100 mg/kg TQ	8	0,584	0,091	0,605	0,249	1,032	

Tablo 4.5.2.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 5-10. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği (mV) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ*
Kontrol	0,220	0,006*	0,025*	0,004*
DMSO	---	0,045*	0,119	0,008*
10 mg/kg TQ	---	---	0,303	0,072
50 mg/kg TQ	---	---	---	0,024*

TQ'nun 10 mg/kg TQ, 50 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ dozlarının kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gözlenirken (p=0,006, p=0,025 ve p=0,004), DMSO grubuna göre ise 10 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz grupları anlamlı düşüş (p=0,045 ve p=0,008) izlenilmiştir. Bunun yanı sıra 100 mg/kg TQ doz grubunun 50 mg/kg TQ doz grubuna göre diken dalga genlik medyanlarında anlamlı düzeyde düşüş gözlemlenmiştir (p=0,024). Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.5.2.2 ve Şekil 4.5.2.1).



Şekil 4.5.12.1. Penisilin sonrası 5-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [p<0,05]; ^ΔDMSO grubuna göre anlamlı fark; ⁺ 50 mg/kg TQ grubuna göre anlamlı fark[p<0,05]).

4.5.3. Epileptiform aktivitenin 10-15. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 10-15. dakikada ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır(P=0,05) (Tablo 4.5.3.1).

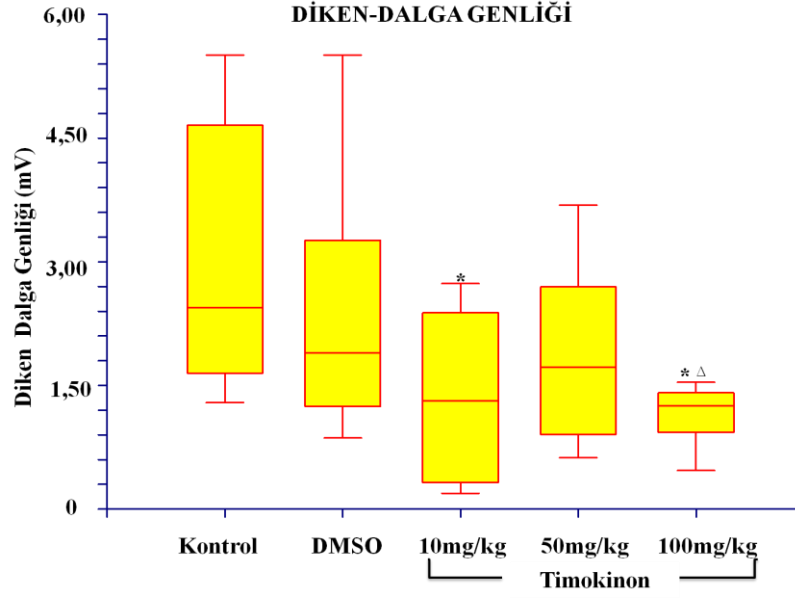
Tablo 4.5.3.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 10-15. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,945	0,573	2,456	1,289	5,506	0.050
DMSO	8	2,357	0,540	1,911	0,861	5,506	
10 mg/kg TQ	8	1,360	0,376	1,326	0,192	2,735	
50 mg/kg TQ	8	1,883	0,378	1,736	0,623	3,687	
100 mg/kg TQ	8	1,147	0,122	1,268	0,466	1,537	

Tablo 4.5.3.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 10-15. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği (mV) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	0,202	0,012*	0,082	0,003*
DMSO	---	0,079	0,289	0,031*
10 mg/kg TQ	---	---	0,196	0,326
50 mg/kg TQ	---	---	---	0,096

TQ'nun 10 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ dozlarının kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gözlemlenirken ($p=0,012$ ve $p=0,003$), DMSO grubuna göre ise sadece 100 mg/kg TQ doz grubu anlamlı düşüş ($p=0,031$) izlenilmiştir. Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5.3.2 ve Şekil 4.5.3.1).



Şekil 4.5.3.1. Penisilin sonrası 10-15. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [$p<0,05$]; Δ DMSO grubuna göre anlamlı fark [$p<0,05$]).

4.5.4. Epileptiform aktivitenin 15-20. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 15-20. dakikada ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde anlamlı düzeyde farklı oldukları saptanmıştır ($P=0,021$) (Tablo 4.5.4.1).

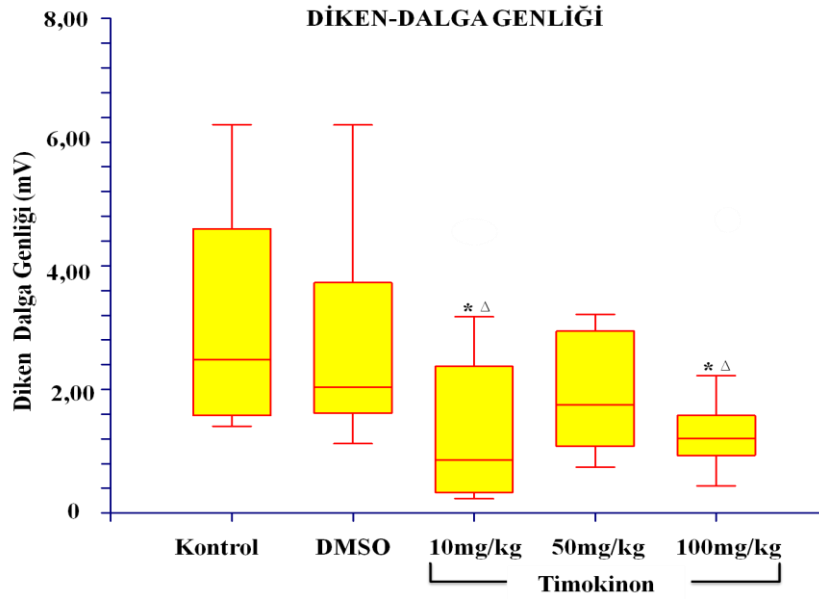
Tablo 4.5.4.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 15-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	3,084	0,624	2,500	1,399	6,276	0.021
DMSO	8	2,745	0,601	2,060	1,121	6,276	
10 mg/kg TQ	8	1,344	0,396	0,879	0,230	3,171	
50 mg/kg TQ	8	1,951	0,333	1,770	0,742	3,213	
100 mg/kg TQ	8	1,257	0,186	1,228	0,437	2,221	

Tablo 4.5.4.2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 15-20. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği (mV) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri. * ile işaretli koyu değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Grup	DMSO	10 mg/kg TQ	50 mg/kg TQ	100 mg/kg TQ
Kontrol	0,366	0,006*	0,115	0,004*
DMSO	---	0,016*	0,196	0,011*
10 mg/kg TQ	---	---	0,099	0,448
50 mg/kg TQ	---	---	---	0,079

TQ'nun 10 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ dozlarının kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gözlemlenirken ($p=0,006$ ve $p=0,004$), DMSO grubuna göre ise 10 mg/kg TQ ve 100 mg/kg TQ doz grubu anlamlı düşüş ($p=0,016$ ve $p=0,011$) izlenilmiştir. Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.5.4.2 ve Şekil 4.5.4.1).



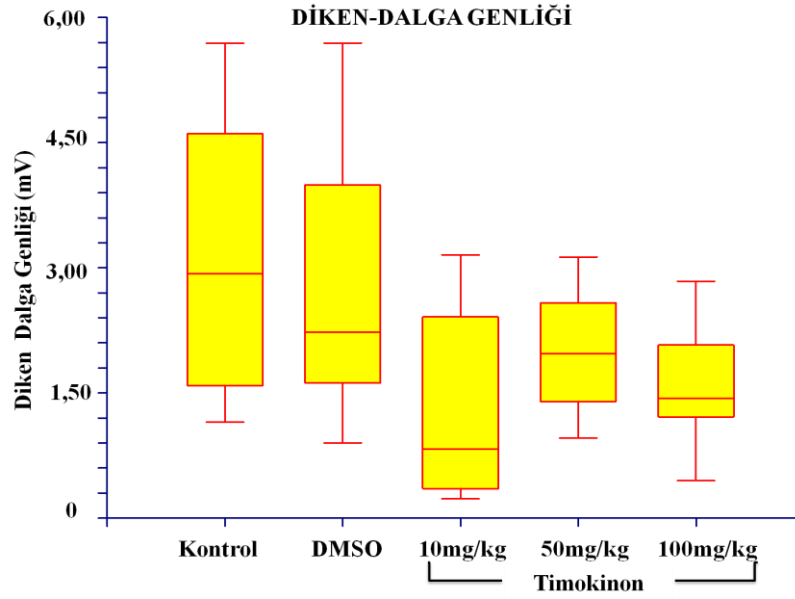
Şekil 4.5.4.1. Penisilin sonrası 15-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri. (*Kontrol grubuna göre anlamlı fark [$p<0,05$]; Δ DMSO grubuna göre anlamlı fark [$p<0,05$]).

4.5.5. Epileptiform aktivitenin 20-25. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 20-25. dakikada ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,080$) (Tablo 4.5.5.1 ve Şekil 4.5.5.1).

Tablo 4.5.5.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 20-25. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	3,056	0,576	2,947	1,151	5,692	0.080
DMSO	8	2,755	0,559	2,244	0,901	5,692	
10 mg/kg TQ	8	1,342	0,396	0,841	0,229	3,155	
50 mg/kg TQ	8	2,029	0,252	1,986	0,960	3,129	
100 mg/kg TQ	8	1,575	0,251	1,449	0,449	2,837	



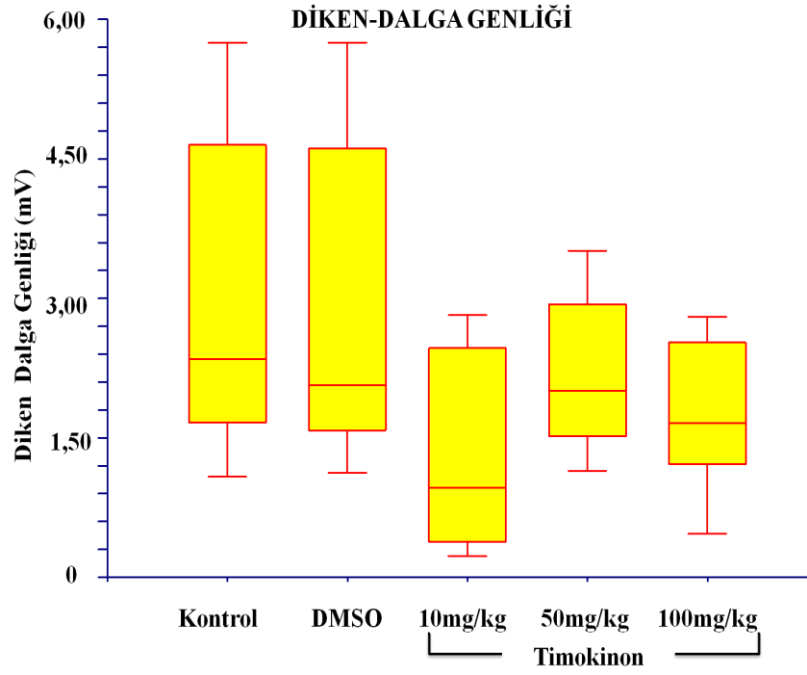
Şekil 4.5.5.1. Penisilin sonrası 20-25. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.6. Epileptiform aktivitenin 25-30. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 25-30. dakikada ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,166) (Tablo 4.5.6.1 ve Şekil 4.5.6.1).

Tablo 4.5.6.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 25-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,998	0,595	2,364	1,079	5,747	0.166
DMSO	8	2,884	0,611	2,083	1,123	5,747	
10 mg/kg TQ	8	1,355	0,365	0,978	0,226	2,818	
50 mg/kg TQ	8	2,206	0,286	2,023	1,146	3,511	
100 mg/kg TQ	8	1,717	0,276	1,676	0,465	2,801	



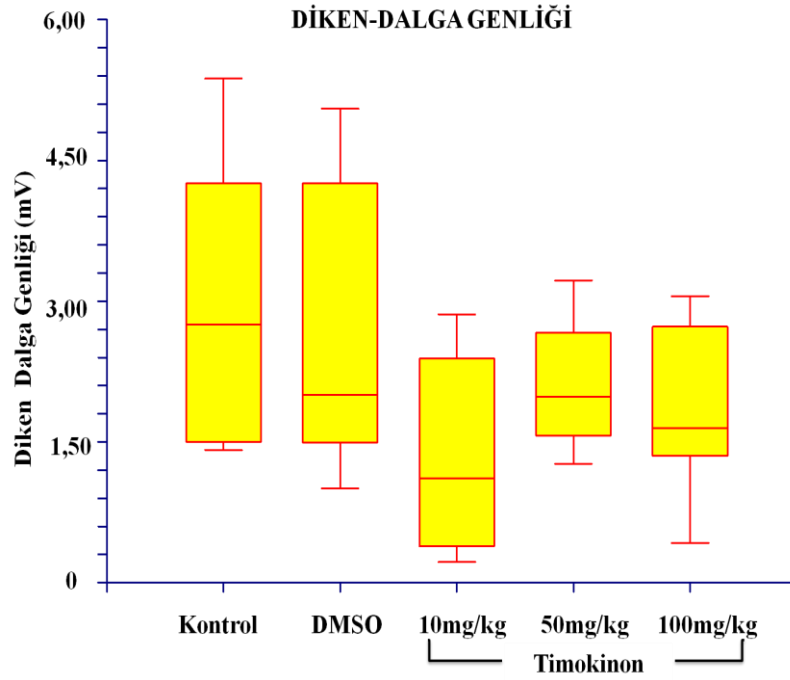
Şekil 4.5.6.1. Penisilin sonrası 25-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.7. Epileptiform aktivitenin 30-35. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 30-35. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,181) (Tablo 4.5.7.1 ve Şekil 4.5.7.1).

Tablo 4.5.7.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 30-35. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,946	0,522	2,764	1,413	5,368	0.181
DMSO	8	2,665	0,543	2,016	1,004	5,048	
10 mg/kg TQ	8	1,379	0,354	1,129	0,220	2,859	
50 mg/kg TQ	8	2,105	0,230	1,999	1,265	3,219	
100 mg/kg TQ	8	1,807	0,310	1,661	0,422	3,050	



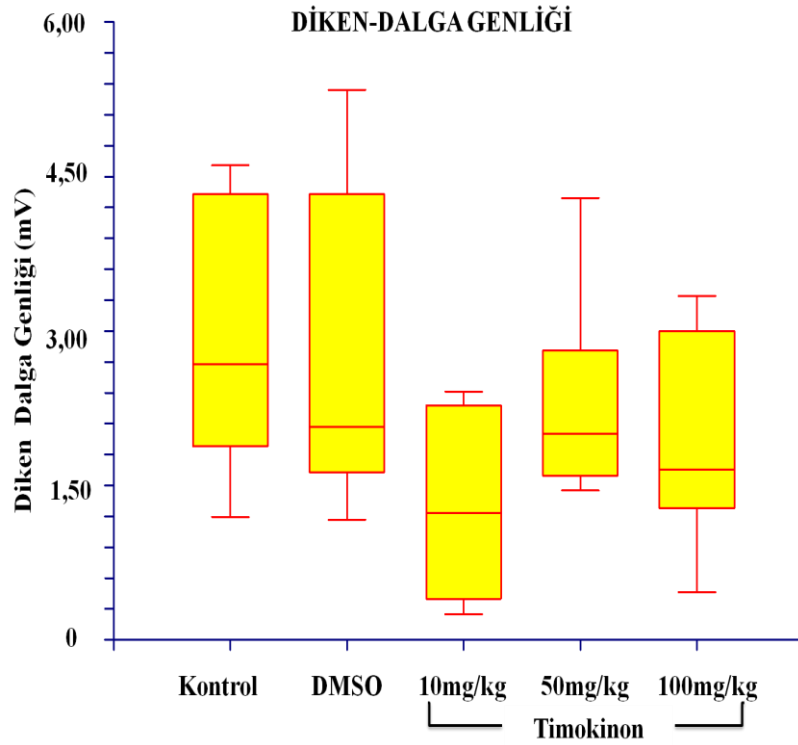
Şekil 4.5.7.1. Penisilin sonrası 30-35. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.8. Epileptiform aktivitenin 35-40. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 35-40. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,100) (Tablo 4.5.8.1 ve Şekil 4.5.8.1).

Tablo 4.5.8.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 35-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,943	0,458	2,694	1,193	4,606	0.100
DMSO	8	2,814	0,554	2,086	1,167	5,340	
10 mg/kg TQ	8	1,324	0,306	1,250	0,249	2,410	
50 mg/kg TQ	8	2,311	0,330	2,017	1,451	4,290	
100 mg/kg TQ	8	1,896	0,352	1,671	0,462	3,340	



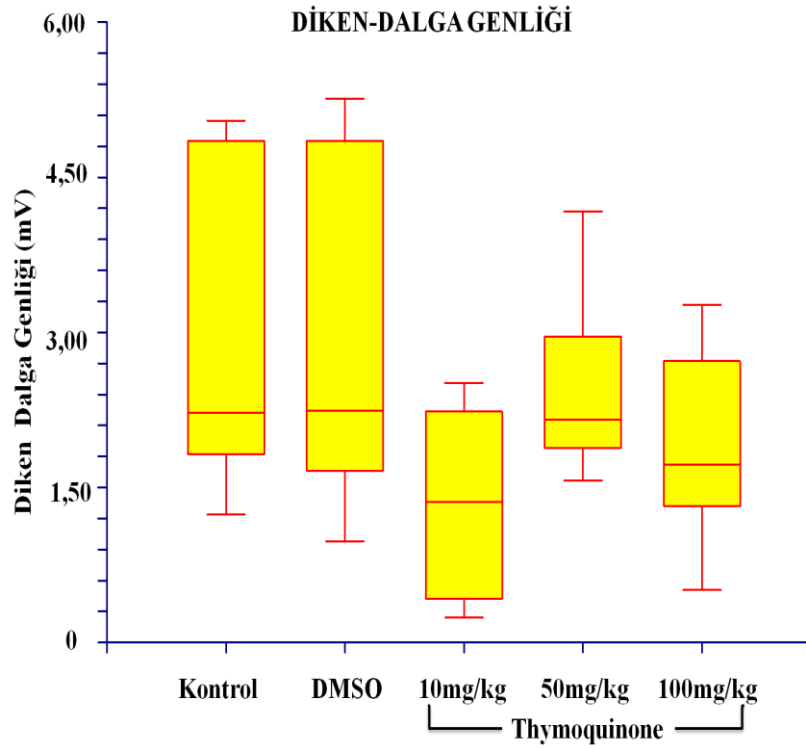
Şekil 4.5.8.1. Penisilin sonrası 35-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.9 Epileptiform aktivitenin 40-45. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 40-45. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,101$) (Tablo 4.5.9.1 ve Şekil 4.5.9.1).

Tablo 4.5.9.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 40-45. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,965	0,551	2,236	1,238	5,045	0.101
DMSO	8	2,928	0,592	2,259	0,980	5,261	
10 mg/kg TQ	8	1,348	0,306	1,375	0,239	2,509	
50 mg/kg TQ	8	2,425	0,298	2,169	1,566	4,167	
100 mg/kg TQ	8	1,873	0,314	1,738	0,507	3,261	



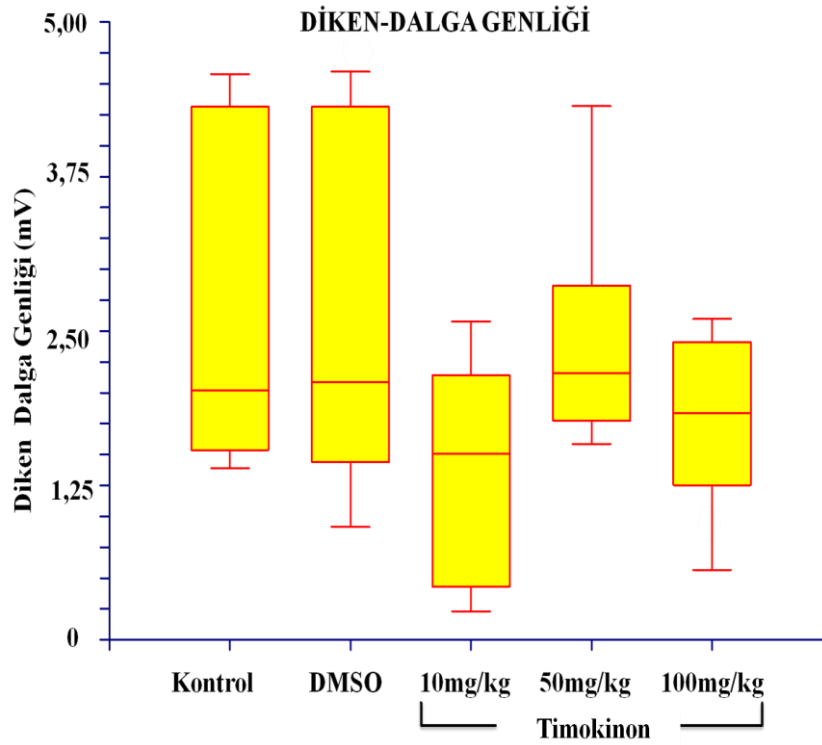
Şekil 4.5.9.1. Penisilin sonrası 40-45. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.10. Epileptiform aktivitenin 45-50. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 45-50. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,210) (Tablo 4.5.10.1 ve Şekil 4.5.10.1).

Tablo 4.5.10.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 45-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,714	0,491	2,030	1,389	4,579	0.210
DMSO	8	2,653	0,526	2,100	0,913	4,597	
10 mg/kg TQ	8	1,371	0,307	1,520	0,230	2,575	
50 mg/kg TQ	8	2,407	0,317	2,171	1,585	4,318	
100 mg/kg TQ	8	1,769	0,245	1,851	0,566	2,597	



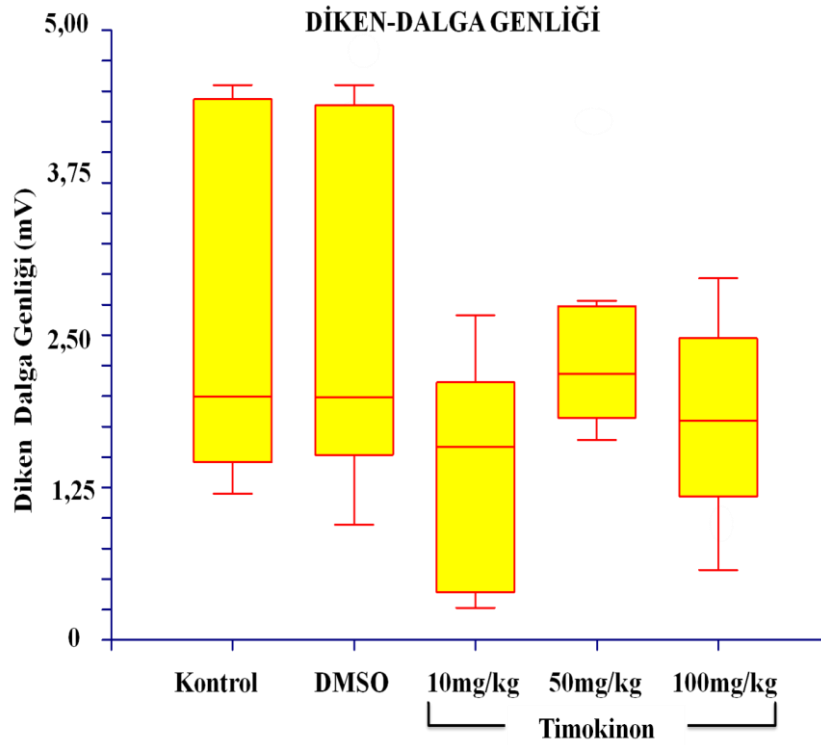
Şekil 4.5.10.1. Penisilin sonrası 45-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.11. Epileptiform aktivitenin 50-55. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 50-55. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,261$) (Tablo 4.5.11.1 ve Şekil 4.5.11.1).

Tablo 4.5.11.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 50-55. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,706	0,527	2,010	1,198	4,549	0.261
DMSO	8	2,653	0,530	2,004	0,946	4,549	
10 mg/kg TQ	8	1,392	0,312	1,593	0,264	2,661	
50 mg/kg TQ	8	2,430	0,294	2,196	1,642	4,254	
100 mg/kg TQ	8	1,799	0,276	1,808	0,574	2,964	



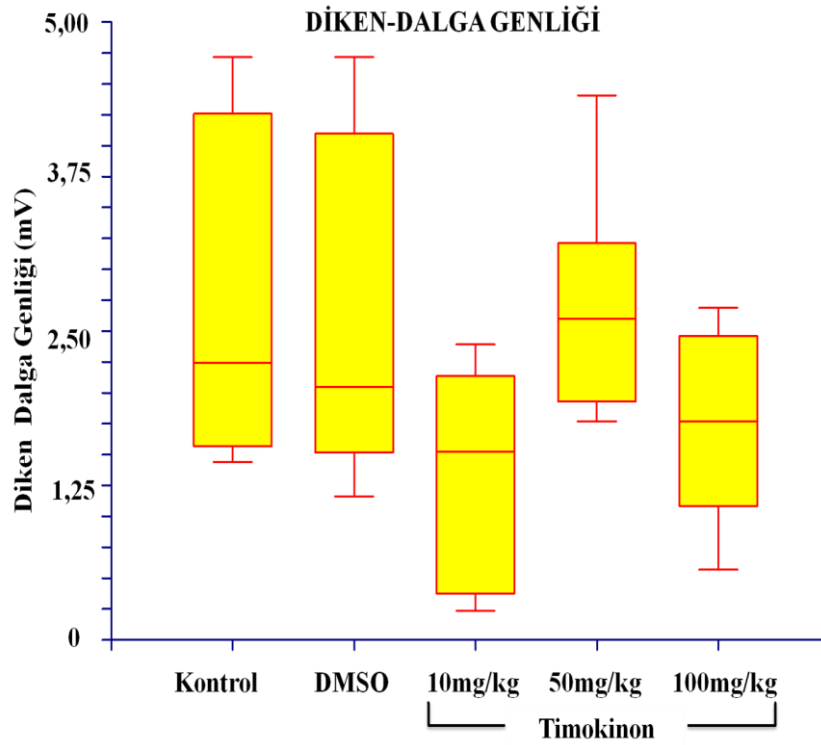
Şekil 4.5.11.1. Penisilin sonrası 50-55. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.12. Epileptiform aktivitenin 55-60. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 55-60. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,052) (Tablo 4.5.12.1 ve Şekil 4.5.12.1).

Tablo 4.5.12.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 55-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,793	0,481	2,258	1,440	4,714	0.052
DMSO	8	2,647	0,495	2,058	1,161	4,714	
10 mg/kg TQ	8	1,343	0,298	1,536	0,235	2,390	
50 mg/kg TQ	8	2,671	0,311	2,612	1,767	4,406	
100 mg/kg TQ	8	1,726	0,260	1,781	0,567	2,685	



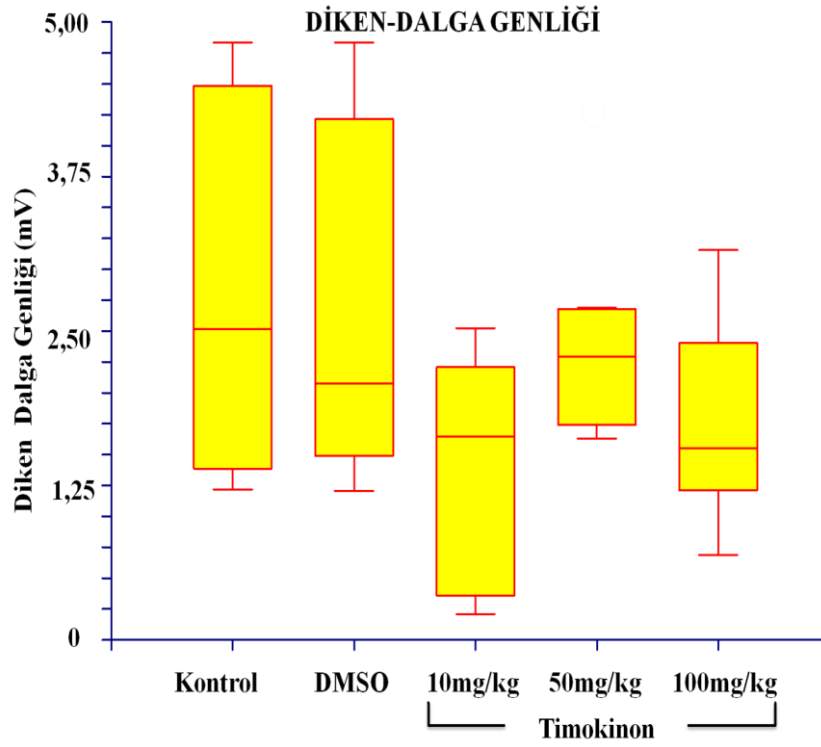
Şekil 4.5.12.1. Penisilin sonrası 55-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.13 Epileptiform aktivitenin 60-65. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 60-65. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,171) (Tablo 4.5.13.1 ve Şekil 4.5.13.1).

Tablo 4.5.13.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 60-65. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,866	0,529	2,526	1,215	4,834	0.171
DMSO	8	2,690	0,509	2,086	1,206	4,834	
10 mg/kg TQ	8	1,422	0,330	1,659	0,208	2,522	
50 mg/kg TQ	8	2,418	0,298	2,306	1,627	4,239	
100 mg/kg TQ	8	1,750	0,278	1,561	0,686	3,154	



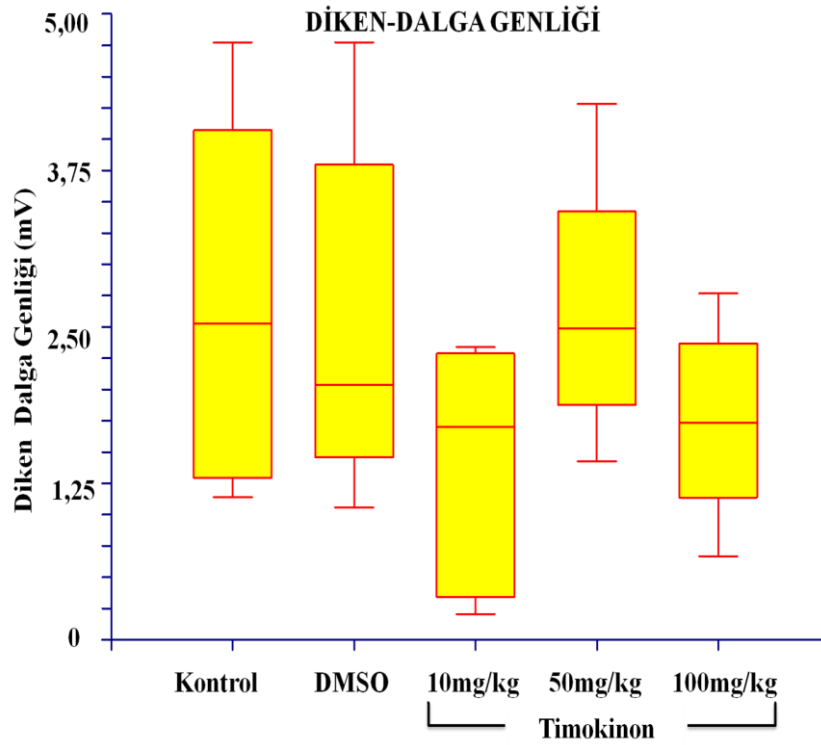
Şekil 4.5.13.1. Penisilin sonrası 60-65. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.14. Epileptiform aktivitenin 65-70. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 65-70. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,167) (Tablo 4.5.14.1 ve Şekil 4.5.14.1).

Tablo 4.5.14.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 65-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,690	0,485	2,541	1,138	4,772	0.167
DMSO	8	2,548	0,469	2,051	1,057	4,772	
10 mg/kg TQ	8	1,412	0,328	1,713	0,204	2,338	
50 mg/kg TQ	8	2,658	0,343	2,499	1,424	4,279	
100 mg/kg TQ	8	1,742	0,248	1,748	0,667	2,766	



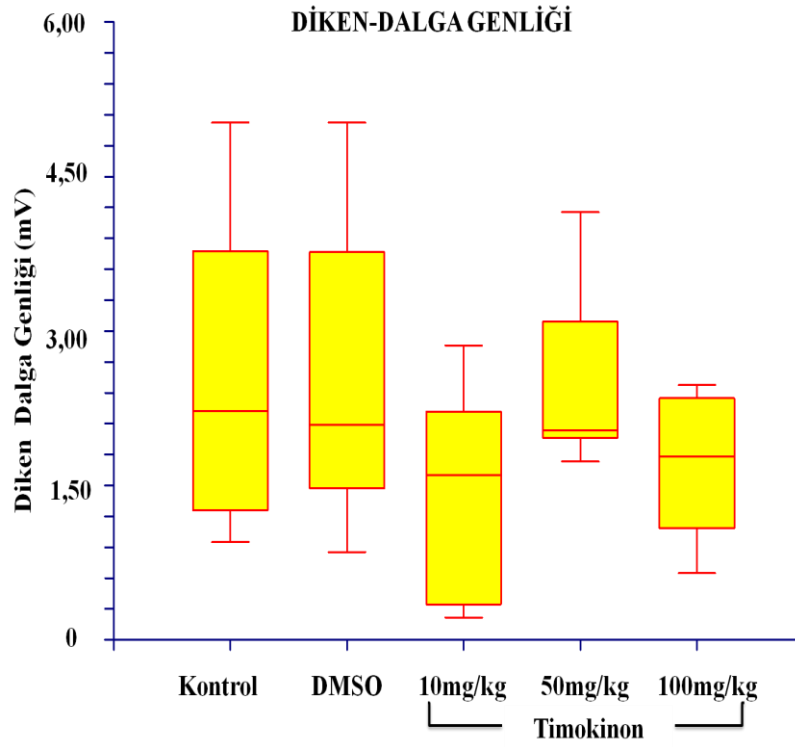
Şekil 4.5.14.1. Penisilin sonrası 65-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.15. Epileptiform aktivitenin 70-75. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 70-75. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,215) (Tablo 4.5.15.1 ve Şekil 4.5.15.1).

Tablo 4.5.15.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 70-75. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,545	0,508	2,235	0,948	5,021	0.215
DMSO	8	2,520	0,500	2,104	0,851	5,021	
10 mg/kg TQ	8	1,439	0,350	1,615	0,217	2,860	
50 mg/kg TQ	8	2,509	0,296	2,052	1,731	4,154	
100 mg/kg TQ	8	1,702	0,233	1,798	0,646	2,474	



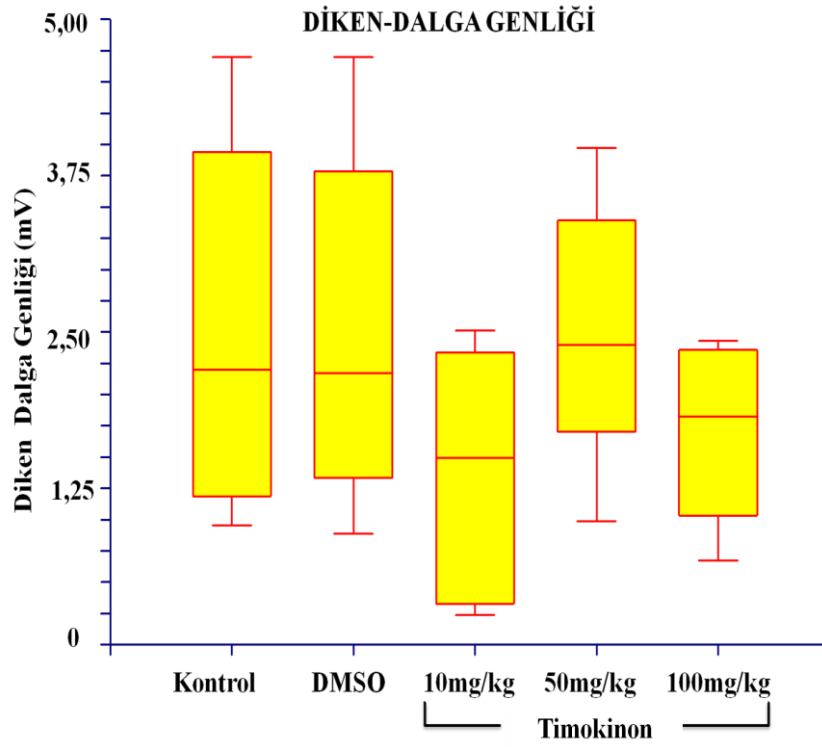
Şekil 4.5.15.1. Penisilin sonrası 70-75. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.16. Epileptiform aktivitenin 75-80. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 75-80. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,258$) (Tablo 4.5.16.1 ve Şekil 4.5.16.1).

Tablo 4.5.16.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 75-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,533	0,501	2,214	0,952	4,697	0.258
DMSO	8	2,518	0,479	2,185	0,885	4,697	
10 mg/kg TQ	8	1,378	0,337	1,504	0,235	2,511	
50 mg/kg TQ	8	2,484	0,358	2,408	0,986	3,969	
100 mg/kg TQ	8	1,723	0,235	1,839	0,672	2,426	



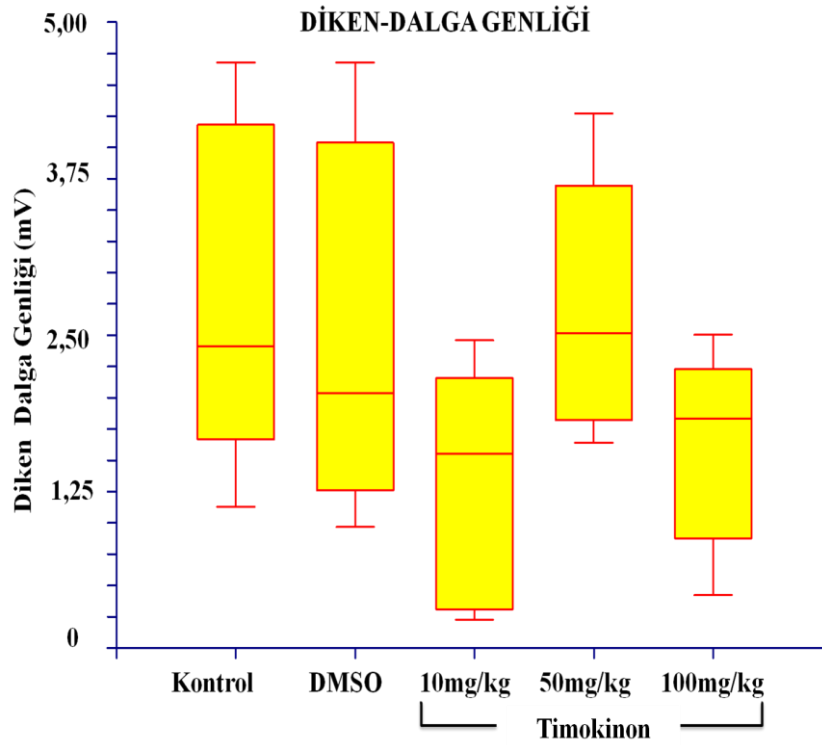
Şekil 4.5.16.1. Penisilin sonrası 75-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.17. Epileptiform aktivitenin 80-85. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 80-85. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,127) (Tablo 4.5.17.1 ve Şekil 4.5.17.1).

Tablo 4.5.17.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 80-85. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,804	0,473	2,422	1,127	4,678	0.127
DMSO	8	2,563	0,510	2,048	0,966	4,678	
10 mg/kg TQ	8	1,360	0,332	1,565	0,225	2,459	
50 mg/kg TQ	8	2,710	0,345	2,528	1,640	4,271	
100 mg/kg TQ	8	1,643	0,264	1,845	0,423	2,502	



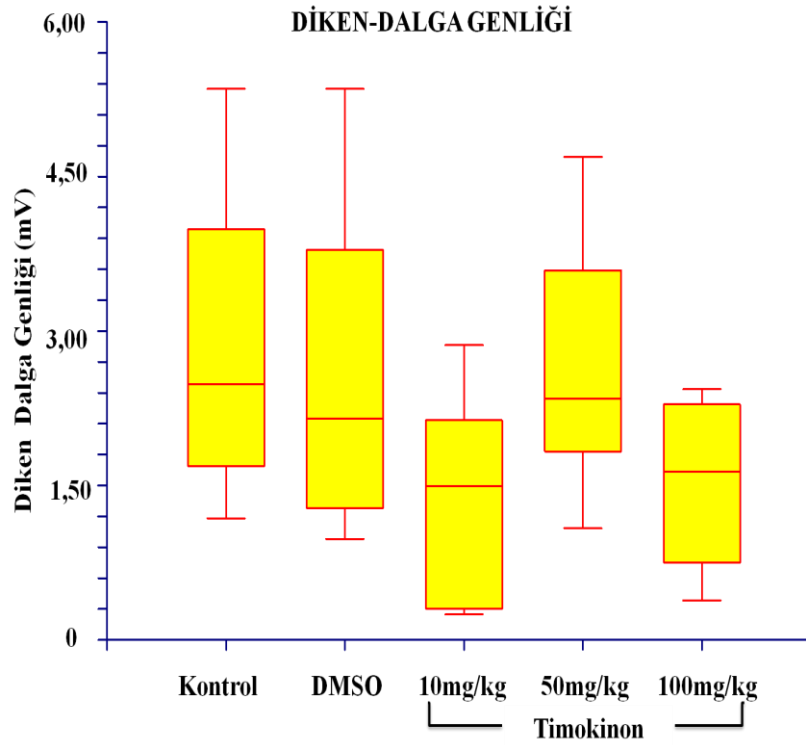
Şekil 4.5.17.1. Penisilin sonrası 80-85. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.18. Epileptiform aktivitenin 85-90. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 85-90. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,082) (Tablo 4.5.18.1 ve Şekil 4.5.18.1).

Tablo 4.5.18.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 85-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,787	0,499	2,499	1,180	5,350	0.082
DMSO	8	2,552	0,533	2,165	0,980	5,350	
10 mg/kg TQ	8	1,374	0,349	1,507	0,246	2,861	
50 mg/kg TQ	8	2,646	0,407	2,361	1,082	4,690	
100 mg/kg TQ	8	1,541	0,277	1,649	0,383	2,433	



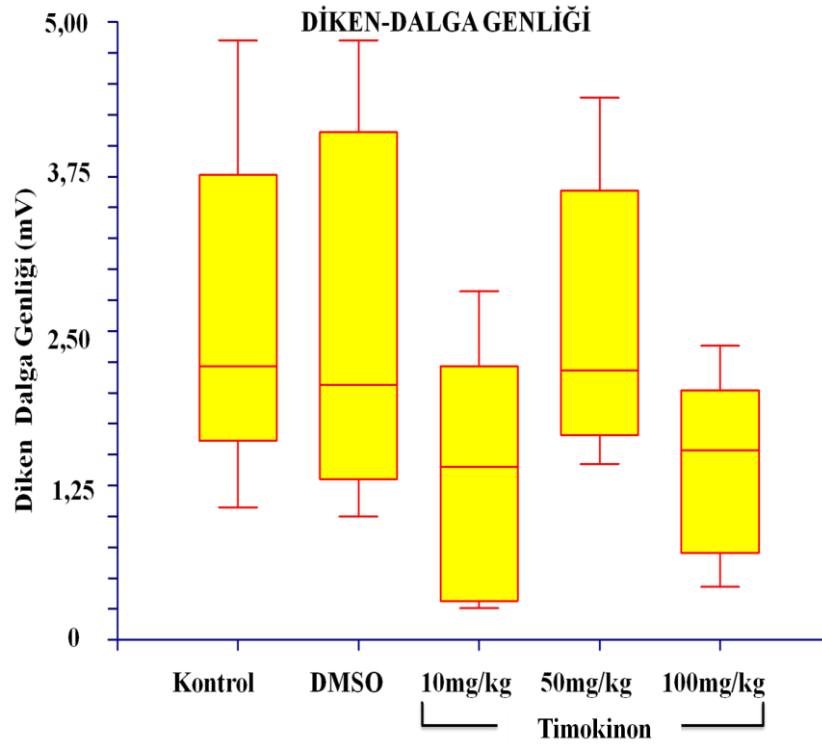
Şekil 4.5.18.1. Penisilin sonrası 85-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.19. Epileptiform aktivitenin 90-95. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 90-95. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,135$) (Tablo 4.5.19.1 ve Şekil 4.5.19.1).

Tablo 4.5.19.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 90-95. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,651	0,468	2,229	1,073	4,852	0.135
DMSO	8	2,598	0,520	2,078	0,999	4,852	
10 mg/kg TQ	8	1,370	0,357	1,416	0,256	2,820	
50 mg/kg TQ	8	2,571	0,380	2,193	1,424	4,385	
100 mg/kg TQ	8	1,447	0,248	1,547	0,427	2,378	



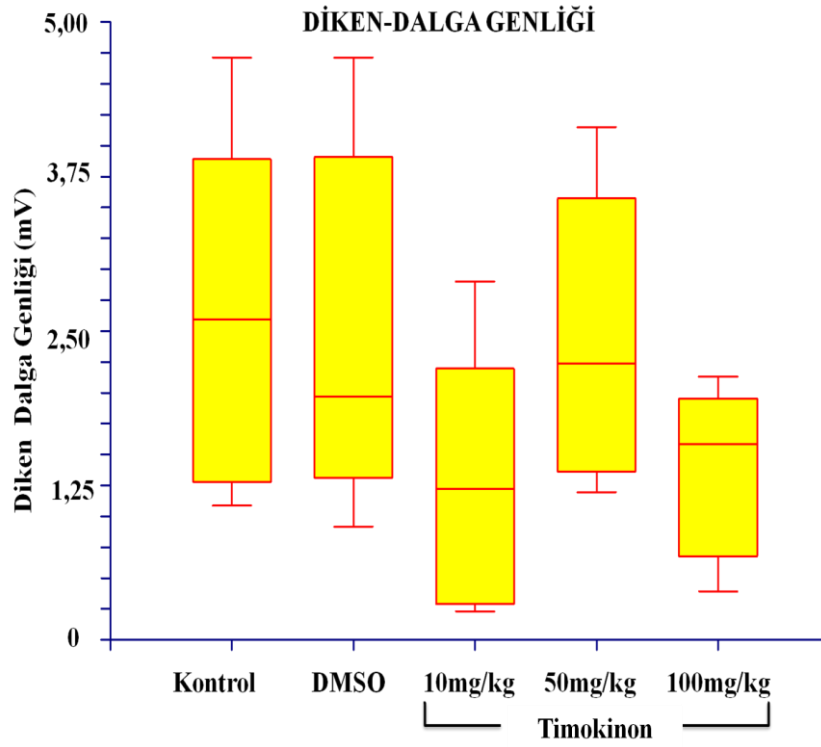
Şekil 4.5.19.1. Penisilin sonrası 90-95. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.20. Epileptiform aktivitenin 95-100. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 95-100. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,121) (Tablo 4.5.20.1 ve Şekil 4.5.20.1).

Tablo 4.5.20.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 95-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,6650	0,470	2,609	1,087	4,712	0.121
DMSO	8	2,4750	0,495	1,983	0,917	4,712	
10 mg/kg TQ	8	1,3190	0,361	1,234	0,230	2,898	
50 mg/kg TQ	8	2,4240	0,394	2,247	1,195	4,149	
100 mg/kg TQ	8	1,403	0,239	1,596	0,393	2,130	



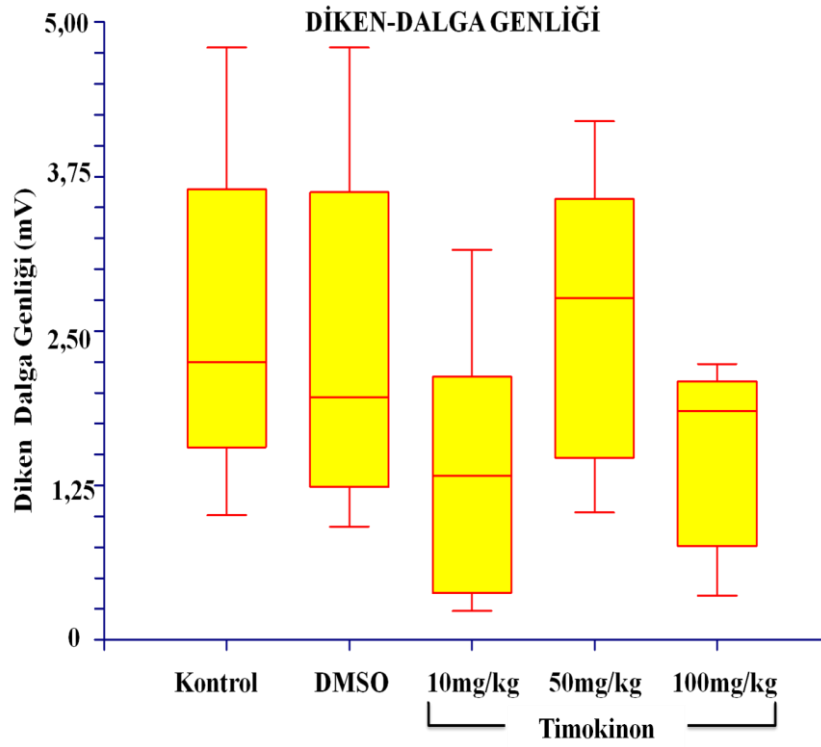
Şekil 4.5.20.1. Penisilin sonrası 95-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.21. Epileptiform aktivitenin 100-105. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 100-105. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,153) (Tablo 4.5.21.1 ve Şekil 4.5.21.1).

Tablo 4.5.21.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 100-105. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,555	0,447	2,260	1,009	4,792	0.153
DMSO	8	2,382	0,485	1,974	0,916	4,792	
10 mg/kg TQ	8	1,382	0,368	1,342	0,234	3,155	
50 mg/kg TQ	8	2,589	0,401	2,776	1,030	4,195	
100 mg/kg TQ	8	1,536	0,253	1,862	0,358	2,232	



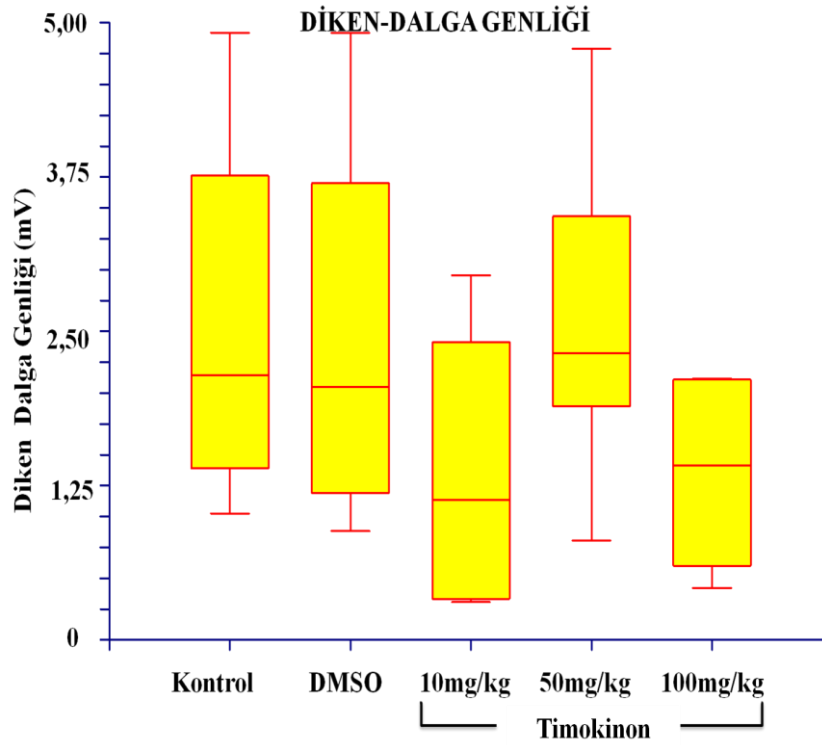
Şekil 4.5.21.1. Penisilin sonrası 100-105. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.22. Epileptiform aktivitenin 105-110. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 105-110. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,135) (Tablo 4.5.22.1 ve Şekil 4.5.22.1).

Tablo 4.5.22.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 105-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,600	0,486	2,154	1,023	4,917	0.134
DMSO	8	2,465	0,517	2,060	0,881	4,917	
10 mg/kg TQ	8	1,367	0,378	1,147	0,306	2,952	
50 mg/kg TQ	8	2,579	0,428	2,338	0,804	4,788	
100 mg/kg TQ	8	1,361	0,254	1,428	0,420	2,117	



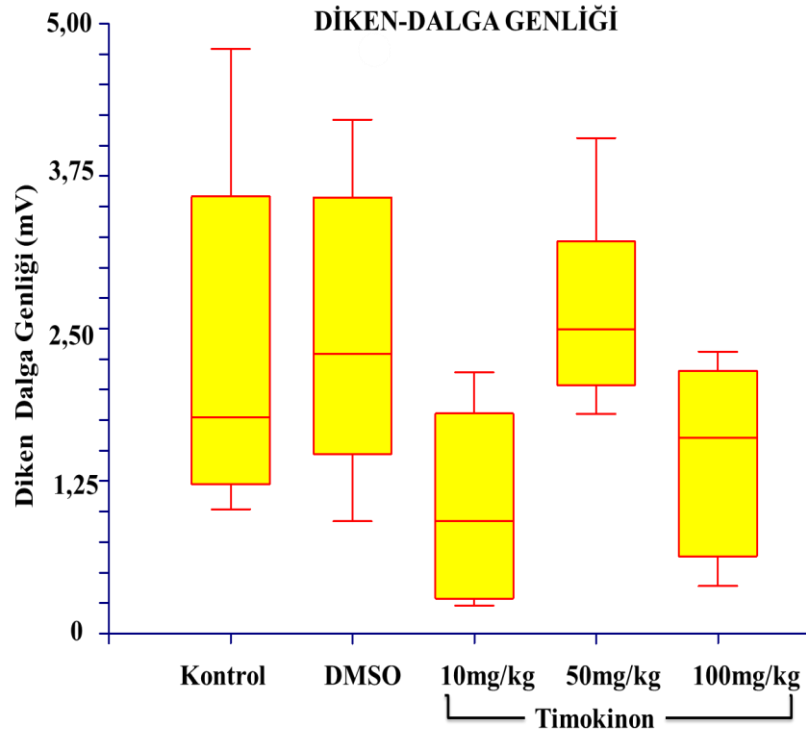
Şekil 4.5.22.1. Penisilin sonrası 105-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.23. Epileptiform aktivitenin 110-115. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 110-115. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P=0,067$) (Tablo 4.5.23.1 ve Şekil 4.5.23.1).

Tablo 4.5.23.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 110-115. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,322	0,496	1,784	1,020	4,790	0.067
DMSO	8	2,442	0,408	2,307	0,920	4,210	
10 mg/kg TQ	8	1,540	0,066	1,471	1,200	2,140	
50 mg/kg TQ	8	2,665	0,134	2,504	1,800	4,060	
100 mg/kg TQ	8	1,446	0,268	1,622	0,390	2,310	



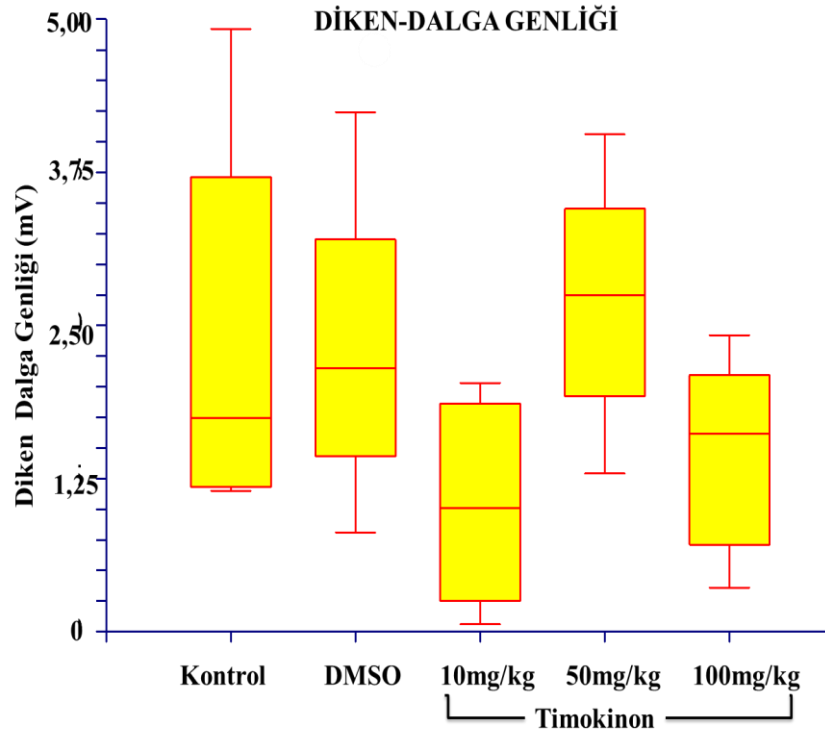
Şekil 4.5.23.1. Penisilin sonrası 110-115. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

4.5.24. Epileptiform aktivitenin 115-120. dakikaları için diken dalga genliği

Gruplar arasında 115-120. dakikaları arasında ölçülen diken-dalga genlik medyanları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,082) (Tablo 4.5.24.1 ve Şekil 4.5.24.1).

Tablo 4.5.24.1. Tüm gruplarda penisilin sonrası 115-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	N	Ortalama	S.E.M	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Kontrol	8	2,424	0,521	1,764	1,150	4,920	0.082
DMSO	8	2,333	0,400	2,165	0,810	4,240	
10 mg/kg TQ	8	1,510	0,071	1,375	1,060	2,030	
50 mg/kg TQ	8	2,692	0,154	2,757	1,290	4,060	
100 mg/kg TQ	8	1,490	0,270	1,631	0,360	2,420	



Şekil 4.5.24.1. Penisilin sonrası 115-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga genliğine (mV) ait ortanca, Q1, Q3, minimum ve maksimum değerleri.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sunulan çalışmada, sıçanlarda deneysel olarak oluşturulmuş penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine i.p. olarak uygulanan TQ'nun 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarının nasıl bir etki gösterdiği araştırılmıştır. Alınan ECoG kayıtlarında gözlemlenen epileptiform aktivite kayıtları, literatürdeki bilgilerle uyumlu özellikler göstermektedir¹³³. Anestezi altındaki sıçanlara intrakortikal 500 IU penisilin G uygulanması, 3-8 dakika içinde korteks yüzeyinden diken-dalga bileşenleri şeklinde bir epileptiform aktivite kaydedilmesine neden oldu. Bu aktivitenin yaklaşık 30 dakika içinde maksimum sıklığa ve genliğe ulaştığı gözlemlendi. Penisilin epilepsisi oluşturmaksızın verilen TQ ve çözücü olarak kullanılan DMSO hiçbir hayvanda epileptiform aktiviteye neden olmadı. Bu veriler epilepsi olmayan sıçanlarda timokinon ve DMSO verilmesinin epileptik bir etki oluşturmayacağını düşündürmektedir.

Penisilin ile epileptiform aktivitenin uyarıldığı hayvanlardan elde edilen ECoG kayıtlarında, gruplar ilk epileptik aktivite başlama latensi bakımından karşılaştırılmıştır. Kontrol ve DMSO gruplarına göre timokinon uygulanan 10, 50 ve 100 mg/kg doz gruplarında latensinin uzadığı bulunmuştur. Bu sonuçlara göre penisilinden 30 dakika önce uygulanan TQ epileptiform aktivite başlamasını neredeyse iki kat geciktirmiştir. Ayrıca her ne kadar DMSO latenste küçük bir uzama yapmışsa da kontrol ve DMSO grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol ve DMSO ile ilgili sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla uyum göstermektedir. TQ ile ilgili latens sonuçları farklı epilepsi modelleri olan PTZ ve MES ile uyumludur¹⁴⁴. TQ'nun farklı dozlarına ait kayıtlarda epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortanca değerleri incelendiğinde ilk 5 dakika hariç 2 saatlik tüm zaman aralıklarında kontrol ve DMSO grubuna göre anlamlı düzeyde düşük oldukları saptanmıştır. İlk 5 dakikada sadece kontrol ile 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlardaki TQ grupları arasında anlamlı fark olmasının, hem başlangıçta epileptiform aktivitelerin düzensizliğinden, hem de DMSO nun ilk 5 dakika içerisinde aktivite sıklığını hafifçe artırmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu küçük farklılığı göz ardı edecek olursak, genel olarak TQ nun epileptiform aktivite sıklığını azalttığı ve bu etkinin penisilin sonrası en az 2 saat boyunca devam ettiği gözlenmiştir. Penisilin öncesi 30 dakika da göz önünde bulundurulursa TQ etkisinin 150

dakikadan az sürmediği görülmüştür. Literatürde TQ nun epilepsi üzerine etkisi elektrofizyolojik olarak çalışılmadığı için bu bulgu önemlidir.

TQ'nun farklı dozlarına ait kayıtlarda epileptiform aktivite diken-dalga genliği ortanca değerleri incelendiğinde ilk 20 dakika hariç 2 saatteki tüm zaman aralıklarında kontrol ve DMSO grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır. İlk 20 dakikalık zaman aralığında ise TQ diken dalga genliğinde azalmaya neden olmuştur. Bu sonuçlara göre genel olarak TQ'nun epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine azaltıcı etkisinin olduğu ve bu etkinin uygulanmasından itibaren 50 dakika kadar sürdüğü söylenebilir ve bu bulgu literatür açısından önemlidir.

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

Bir iyon kanalı olan GABA_A reseptörleri üzerinden etki gösteren duraklatıcı yollar beyindeki en önemli baskılayıcı (duraklatıcı) kontrol sistemi olarak kabul edilmektedir. Konvülsan aktivitelerin temelinde yatan nedenlerin bu duraklatıcı aktivitenin zayıflaması veya ortadan kalkması olduğu düşünülmektedir¹³⁴. Azalan duraklatıcı aktivite, inhibitör-ekstimator dengesini ekstimator yönünde bozarak, epileptiform aktivitenin başlaması ve yayılması için uygun sinirsel ortamın oluşmasına yol açmaktadır¹³⁵. Bazen bir glutamat reseptör çeşidi olan N-metil-D aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı aktivasyonu epileptiform aktivitelere neden olmaktadır¹³⁶. Her iki durumda da ortaya çıkan epileptiform aktivite, NMDA ve diğer NMDA olmayan glutamat reseptörleri ile kompetitif veya kompetitif olmayan NMDA kanal antagonistleri (bloker) kullanılarak azaltılabilmektedir¹³³.

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

gelen nisbi artışın, beyindeki en yaygın uyarıcı nörotransmitter olan glutamatin aşırı salgılanması sonucunda aşırı derecede uyarılmalar meydana gelecektir.

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

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

Timokinonun epileptiform aktivite latensini uzattığına dair bulgular literatürle uyumlu iken, diken dalga sıklığı ve genliği üzerindeki etkileri literatür çalışması olmadığından karşılaştırılamamıştır^{134, 143,144, 145}. Hosseinzadeh ve ark. (2004), periton içine 20, 40 ve 80 mg/kg dozlarda uygulanan TQ'nun pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulmuş epilepsi modelinde epileptiform aktiviteyi azalttığını göstermişlerdir¹⁴³. Bu çalışmada, PTZ uygulanmasından 30 dk önce TQ'nun 40 mg/kg dozu uygulandığında ilk nöbet başlama latensini 44.4 saniyeden 128.5 saniyeye uzattığını ve toplam nöbet süresini ise 12.2 saniyeden 9.9 saniyeye indirdiğini rapor etmişlerdir. Bunun aksine, PTZ uygulanmasından 60 dk önce TQ'nun 40 mg/kg dozu uygulandığında ise ilk nöbet başlama latensini 44.4 saniyeden 265.7 saniyeye uzattığını ve toplam nöbet süresini ise 12.2 saniyeden 5.8 saniyeye indirdiğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmalara göre, TQ'nun antikonvülsan aktivitesi için optimum zaman, uygulandıktan sonraki 60 dakika olarak görünmektedir. Bu da TQ'nun peritondan dolaşıma ve buradan da kan-beyin bariyerine geçişin yavaş olmasıyla ilişkili olabilir. Mevcut çalışmada, penisilin uygulanmasından 30 dakika önce uygulanan TQ'nun üç doz grubunda da ilk nöbet başlama latensi uzamıştır. Kontrol grubunda ilk nöbet başlama latensi ortalama 278.75 sn iken, 10 mg/kg doz grubunda 652.25 sn, 50 mg/kg doz grubunda 630.50 sn ve 100 mg/kg doz

grubunda ise ortalama 544 sn olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda TQ latens değerini diğer çalışmalara göre daha az oranda uzatmıştır, fakat diğer çalışmalarla farklı çalışmamızın davranışsal gözlem değil elektrofizyolojik gözlem olmasıdır.

Hosseinzadeh ve ark. (2005) yaptıkları diğer bir çalışmada, TQ'nun 10, 50, 100, 200 ve 400 µmol intraserebroventriküler (i.c.v) dozlarını kullanmışlardır¹⁴⁴. PTZ uygulanmasından 30 dk önce TQ'nun 200 mg/kg ve 400 µmol dozları i.c.v. uygulandığında ilk nöbet başlama latensini uzattığını ve tonik-klonik nöbet sayısını azalttığını rapor etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada, TQ'nun koruyucu etkisinin doza bağımlı durum olduğunu gösterilmiştir. İlhan ve ark. (2005), sıçanlarda PTZ uygulanmasından 2 saat önce TQ'nun 12 ml/kg dozlarını oral yolla uygulamışlardır. İlk nöbet başlama latensini 404±154.1, medyan nöbet sıklığını 2 ve letaliteyi ise % 0 olarak rapor etmişlerdir¹⁴⁵. Buna ek olarak TQ'nun konvülsif davranışlara (nöbet latensi, nöbet skoru) ve mortaliteye karşı oldukça etkili bir nöron koruyucu olduğunu belirtmişlerdir^{134,146}. TQ ayrıca, erişkin farelerde oluşturulan maksimal elektroşok (MES) modellerinde epileptik aktiviteyi de kısmen önlemektedir. TQ ayrıca tutuşma (kindling) nöbetlerine karşı da etkilidir. Fakat flumazenil ve nalokson gibi bazı ilaçlar TQ'nun antikonvülsan etkilerini azaltıcı yönde etki göstermektedir¹⁴⁴. Sunulan çalışmada da penisilin verilmeden önce uygulanan TQ'nun her üç dozunda da latens süresinde uzama ve diken dalga sıklığında azalma görüldü. Çalışmanın bu sonucu TQ nun epilepsiden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir.

Akhondian ve ark. (2010), dirençli epilepsi hastası 22 çocuk üzerine TQ'nun antiepileptik etkisini araştırmışlardır¹⁴⁸. Bu çalışmada, denekler TQ ve plasebo olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Gruplara antiepileptik ilaçlarla birlikte, TQ grubuna 1 mg/kg/gün olacak şekilde TQ içeren şuruplar verilirken, plasebo grubuna ise sadece renk ve tat bakımından TQ şurubuna benzer olan plasebo şurubundan 1 mg/kg/gün olacak şekilde verilmiştir. Bu uygulamaya 4 hafta devam edilmiştir. Çalışma sonucunda, plasebo ile TQ grupları karşılaştırıldığında TQ grubunun nöbet sıklığının plasebo grubuna göre önemli düzeyde azaldığı rapor edilmiştir. Diğer bir çalışma da 2007 yılında yapılmıştır ve benzer sonuçlar rapor edilmiştir¹⁴⁷.

Genel olarak DMSO antiepileptik ilaçları çözmek için kullanılmaktadır¹⁴⁹. Fakat araştırmacılar DMSO'nun nöbet eşik değerini azaltarak DMSO'da çözülmüş ilaçların prokonvülsan aktivitesini yükselttiğini bildirmişlerdir¹⁵⁰. İntraperitoneal DMSO uygulaması, serbest hareket eden WAG/Rij sıçanlar da absans benzeri epileptik nöbet

aktivitelerini deęiřtirmiřtir¹²⁹. Düşük dozda (1,65mg/kg veya 1.5 ml/kg) DMSO uygulamasının diken dalga sıklığı azalttığını ve yüksek dozda (1650,6 mg/kg) kullanımının ise diken dalga sıklığını artırdığı dolayısıyla dual etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, DMSO'nun ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi, diken dalga sıklığı ve diken dalga genliği üzerinde etkisi yoktu. Muhtemelen dozumuzun (1,1 mg/kg ya da 1 ml/kg) diğer çalışmalardan çok düşük olması bu etkiyi önlemiş ve istendiği şekilde çözücünün deneye etkisi olmamıştır.

Hosseinzade ve Parvadeh (2004) yaptıkları bir çalışmada, petit mal epilepsili farelerde TQ etkinliğinin opioid reseptör aracılığıyla GABAerjik iletimi artırdığını belirtmişlerdir¹⁴³. Benzer diğer bir sonuç Mohamadi ve ark. tarafından rapor edilmiştir¹⁵¹.

Sonuç olarak, sınırlı sayıda da olsa diğer deneysel epilepsi modellerinde olduğu gibi TQ'nun penisilin modeli epilepsi üzerinde de koruyucu ve azaltıcı etkisinin olduğunu gösterdik. Sunulan çalışmada moleküler ve biyokimyasal analizler yapmayıp sadece elektrofizyolojik olarak epileptiform aktiviteye etkiyi araştırdık. Diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlarda selektif opioid kappa reseptör agonistlerinin, bikukulin ile oluşturulmuş nöbetleri baskıladığı rapor edilmiştir. Bu da bize uyarılmış opioid kappa reseptörlerinin antikonvülsan etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bilindiği gibi opioid kappa reseptör agonistleri genellikle Ca⁺⁺ kanalları üzerine etki ederek hücre içerisine Ca⁺⁺ girişini bloke ederler. GABA reseptörlerinin postsinaptik blokajı nöronal eksitabilitenin en büyük sebeplerinden biridir. Bu sonuçlar, TQ'nun antikonvülsan etkisinin de opioid kappa reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirebileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda TQ, hücre içerisine Ca²⁺ girişini azaltarak ve GABA ile ko-lokalizasyonundan dolayı GABA yı indükleyerek anti-epileptik etki gösteriyor olabilir. Belki yakın gelecekte TQ sisteminin GABA gibi epilepsinin önlenmesinde önemli bir yere sahip olduğu anlaşılacak ve klinik nörolojik kullanımda kendisine bir yer bulabilecektir. Mevcut çalışmada TQ'nun penisilin öncesi koruyucu etkisine bakıldı, bu konuda ileriye dönük daha uzun süreli ve nöbet esnasındaki koruyucu etkisi multidisipliner yaklaşımlı çalışmaları yapılması konunun aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Sharon S, McDaniel and Michael Wong. Therapeutic role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in prferekansing epileptogenesis. *Neurosci Lett*. 2011 June 27; 497 (3): 231–239.
2. Adams F. *The genuine works of Hippocrates*. London: Printed for the Sydenham Society, 1849.
3. Jacoby A. Stigma, epilepsy an quality of life. *Epilepsy & Behavior*. 2002; 3 Suppl: 10-20.
4. Rahman F. Awareness and knowledge of epilepsy among students in a Malaysian university. *Seizure*. 2005; 14 (8): 593-596.
5. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011; 77: 1005-1012.
6. WHO. Epilepsy. http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/en/index.html (accessed Dec 09, 2013).
7. Schuele SU, McIntyre C, Lueders HO. General Principles of Cortical Mapping by Electrical Stimulation. In: Lueders HO. *Textbook of Epilepsy Surgery*. London: Informa; 2008: p.963-977.
8. Baykan B, Gürses C, Gökyigit A. *Nöroloji*, 2.Basım. Öge EA (Editör), *Epilepsi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004: s. 279-308.
9. Khanna T, Zaidi FA, Dandiya PC. CNS and analgesic studies on *Nigella sativa*. *Fitoterapia*. 1993; 5: 407–410.
10. Abdel FM, Matsumoto K, Watanake H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major components in mice. *Eur J Pharmacol*. 2000; 400: 89–97.
11. Akhondian J, Kianifar H, Raoofziaee M, Moayedpour A, Toosi MB, Khajedaluae M. The effect of thymoquinone on intractable pediatric seizures (pilot study). *Epilepsy Res*. 2011 Jan; 93(1): 39-43.
12. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Nassiri-Asl M, Mansouri MT. Intracerebroventricular administration of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, suppresses epileptic seizures in rats. *Med Sci Monit*. 2005 Apr;11(4): 106-10.
13. Fisher RS, Prince DA. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. II. Cellular features. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977; 42:625–639.
14. Marangoz, C.: Deneysel epilepsi modelleri (Konferans). *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 23. Ulusal Kongresi, Bildiri Özetleri*, 1997 12-13, 29 Eylül - 4 Ekim. Adana.

15. Fisher RS, Prince DA. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. II. Cellular features. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1977; 42: 625–639.
16. Sullivan, H C; Osorio, I. Aggravation of penicillin-induced epilepsy in rats with locus ceruleus lesions. *Epilepsia.* 199; 32: 591-596.
17. Temkin O. *The Falling Sickness.* Baltimore. 1945; MD: Johns Hopkins University Press. Sieveking E. *Epilepsy and epileptiform seizures: their causes, pathology and treatment.* London. 1861; Churchill.
18. R. Caton, *The Electric Currents of the Brain,* *Br. Med. J.* 1875; 278.
19. Ökten A. İ. 1000 tane İsmi olan kutsal hastalık: Epilepsi. *Türk Nöroflirürji Derneği Bülteni.* 2007; 16: s.36-38.
20. Murray CJL and Lopez AD (Eds.). *Global comparative assessment in the health sector; disease burden, expenditures, and intervention packages.* Geneva. 1994; World Health Organization.
21. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy. *Mayo Clin.* 1996; *Proc.*, 71: 578-86.
22. Shneker BF, Fountain NB. *Epilepsy.* 2003; *Dis Mon,* 49: 426-78.
23. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, Dubinsky S. 2000. The cost of epilepsy in the United States: An estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia.* 2003; 41: 342–351.
24. Chung SO, Johnson MS. Divalent transition metal ions in brains of epileptogenic and normal mice. *Brain Research.* 1983;280: 323-34.
25. McNamara JO. Emerging insights into genesis of epilepsy. *Nature.* 1999; 399: 15 22.
26. Martin JH. The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: *Principles of Neural Science, Third edition,* Eds, Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. Elsevier Science Publishing, New York, Amsterdam. 1991; 777-791.
27. Erbayat A, Yamada E, K.A., Wong M, Thio LL. Increased severity of pentylenetetrazol induced seizures in leptin deficient ob/ob mice. *Neuroscience Letters.* 2008; 433: 82–86.
- Ayala GF and Vasconsetto C. Penicillin as an epileptogenic agent: its effect on an isolated neuron. *Science.* 1970; 167: 1257-1260.
28. Oğul E. *Epilepsi. Temel ve Klinik Nöroloji.* Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi,1996; 171-192.
29. Sander WE. *Epilepsy-Library of articles-The incidence and prevalence of epilepsy.* The National Society for Epilepsy. 2003.

30. Alem MA. Epilepsy in malaria. *Epilepsia* 2005; 46: 601.
31. Yeni N, Karaağaç N. Epilepsiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji. Sempozyum Dizisi No: 42, Ocak 2005; s. 159-175.
32. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population based studies using identical protocols. *Epilepsia* 1997; 38: 716-22.
33. Bradley WG, Daroff RB, Finechel GM, Jankovic J. *Neurology in clinical practice*. Butterworth Heinemann. 4 th Ed. 2004; 1954.
34. Shneker BF and Fountain NB. *Epilepsy*. *Dis Mon*. 2003; 49: 426-478.
35. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2000; 16: 521–555.
36. Tan NC, Mulley JC, Berkovic SF. Genetic association studies in epilepsy: “the truth is out there”. *Epilepsia*. 2004; 45: 1429–1442.
37. Henriksen O and Wallace SJ. Definitions and classification of epileptic seizures and epilepsies. In: Wallace SJ and Farrell K (Eds.). *Epilepsy In Children* 2th ed. London: Arnold; 2004. p. 1-470.
38. Beghi E. Injuries in patients with epilepsy. *Lancet Neurol*. 2005; 4: 71-2.
39. Holmes GL and Stafstrom CE. The epilepsies. In: David RB (Eds.). *Child and adolescent neurology*. Missouri: Mosby; 1998; p. 183-234.
40. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Eds). *Principles of neuroscience*, 4/E, Elsevier, New York, 2000.
41. Sherwood L. *Human physiology from cell to systems*. Brooks/Cole. 2001; p. 127.
42. Barrett KE, Barman SS, Boitano S, Brooks HL. *Ganong’un Tıbbi Fizyolojisi*. Nobel Tıp Kitapevi. 23. Baskı. 2011; s.230.
43. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. (Eds). *Fundamental neuroscience*. Academic Press, San Diego. 2002.
44. Purves D, Augustin, GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamora JO (Eds). *Neuroscience*. Sinauer Assoc. Massachusetts. 2001.
45. Gray E.G. Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex; An electron microscope study. *J Anat*. 1959 October; 93(Pt 4): 420–433.
46. Kandel E R, Spencer W A and Brnley EJ. Electro-physiology of hippocampal neurons. I. Sequential invasion and synaptic organization. *J. Neurophysiol*. 1961; 24: 225-242.

47. Prince DA, Farrel D. "Centrencephalic" spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the rat. *Neurology* 1969; 19: 309-310.
48. P. Gloor, Hans Berger. On the electroencephalogram of man (Amsterdam, Elsevier, 1969); S. Finger, *Origins of Neuroscience* (Oxford, Oxford University Press, 1994), pp 41-45, 92, 131.
49. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 1-7.
50. Gregory RP, Oates T, Merry RTG. EEG epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86: 75-77. Crunelli V, Leresche N. Childhood Absence Epilepsy: Genes, Channels, Neurons and Networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3(5): S.371-82.
51. Bağırıcı, F. Penisilin modeli deneysel epilepside kalsiyum kanal blokerlerinin elektrokortikograma (ECoG) etkileri. Doktora Tezi; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 1996.
52. Schmidt, R.F. Integrative functions of the central nervous system. In: *Human physiology*. Ed.(s), Schmidt, R.F., Thews, G., 2nd Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 1989; 124-165.
53. Miller J.W., Snyder A.Z., Coben L.A., Prenskey A.L. Clinical electroencephalography and related techniques. In: *Clinical Neurology*, Ed., Joynt R.J., Lippincott, Philadelphia, 1992; Vol. 1, Bölüm 5.
54. Timofeeva OA, Gordon CJ. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*. 2001; 893: 165-177.
55. Keita, M.S., Frankel-Kohn, L., Bertrand, N., Lecanu, L., Monmaur, P. (2000) Acetylcholine release in the hippocampus of the urethane anaesthetized rat positively correlates with both theta frequency and relative power in theta band. *Brain Research*. 887: 323-334.
56. Başar E, Schürman M, Demiralp T, Başar-Eroğlu C, Ademoğlu, A. Event-related oscillations are "real brain responses"-Wavelet analysis and new strategies. *Int J Psychophysiol*. 2001; 39: 91-127.
57. Ferri R, Cosentino, FII, Elia M, Musumeci SA, Marinig R, Bergonzi P. Relationship between delta, sigma, beta and gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology*. 2001; 112, 2046-2052.
58. Nayak A, Roy RJ, Sharma A. Time-frequency spectral representation of the EEG as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Annals of Biomedical Engineering*. 1994; 22: 501-513.
59. Walker AE, and Johnson HC. Convulsive factor in commercial penicillin. *Ai'ch Surg*. 1945; 50: 69-73.

60. Noebels JL, and Pedley TA. Anatomic localization of topically applied; penicillin during experimental focal epilepsy in cat neocortex. *Brain Res* 1977; 125: 293-303.
61. Hill RG, Simmonds MA, and Straughn DW. A comparative study of some convulsant substances as gamma-aminobutyric acid antagonists in the feline cerebral cortex. *Br J Pharmacol*. 1973; 49: 37-51.
62. Mac Donald RL, and Barker JL. Pentilene-tetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurons. *Nature*. 1977; 267-721.
63. Dingledine R and Gjerstad L. Reduced inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slice. *J Physiol (Lond)*. 1980; 305: 297-313.
64. Ayala GF, and Vasconsetto C. Penicillin as an epileptogenic agent: its effect on an isolated neuron. *Science* 1970; 167: 1257-1260.
65. Tan Ü, Marangoz C, Şenyuva F. Electrocorticographic effects of topically applied ouabain, epinephrine and bicuculline. *Arch int Pharmacodyn*. 1997; 226: 21-29.
66. Campbell AM, and Holmes O. Bicuculline epileptogenesis in the rat. *Brain Res*. 1984; 323: 239-246.
67. Usunoff G, Atsev E, and Tchavdarov D. On the mechanisms of picrotoxin epileptic seizures (macro- and micro-electrode investigations). *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1969; 27: 444.
68. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*. 1989; 14: 245-278.
69. Ferguson JH and Jasper HH. Laminar DC. Studies of acetylcholine activated epileptiform discharge in cerebral cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1971; 30: 377-390.
70. Daniels JC, and Spehlman R. The convulsant effect of topically applied atropine. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1973; 34: 83-87.
71. Tan Ü, Şenyuva F, and Marangoz C. Electrocorticographic effects of topically applied scopolamine. *Epilepsia*. 1978; 19: 223-232.
72. Brailowsky S, Kunimoto M, Menini C. The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Res*. 1988; 442: 175-179.
73. Kopeloff LM, Barrera SE, and Kopeloff N. Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. *Am J Psychiat*. 1942; 98: 881-902.
74. Carrea R, and Lanari A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science*. 1962; 137: 342-343.
75. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*. 1969; 25: 295-330.

76. Nadkarni AK. Indian materia medica. Popular Parkishan: Bombay, India. 1976; 854.
77. Sayed MD. Traditional medicine in health care. J Ethnopharmacol. 1980; 2: 19–22.
78. Lautenbacher LM. Schwarzkümmelöl. Dtsch Apoth Ztg. 1997; 137: 68–69.
79. El-Tahir KEH, Ashour MMS, Al-Harbi MM. The respiratory effects of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in guinea-pigs: elucidation of the mechanism(s) of action. Gen Pharmacol. 1993; 24: 1115–1122.
80. Mutabagani A, El-Mahdy SAM. A study of the antiinflammatory activity of *Nigella sativa* L. and thymoquinone in rats. Saudi Pharm J. 1997; 5: 110–113.
81. Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M. Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. J Ethnopharmacol. 2002; 79: 23–26.
82. Burits M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* L. essential oil. Phytother Res. 2000; 14: 323–328.
83. B. H. Ali and Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. Phytother. Res. 2003; 17: 299–305.
84. Worthen DR, Ghosheh O, Crooks PA. The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa*. Anticancer Res. 1998; 18: 1527–1532.
85. Ghosheh OA, Houdi AA and 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.). J. Pharmaceut. Biomed. Anal. 1999; 19: 757–762.
86. Mozaffari F.-S, Ghorbanli M, Babai A, and Farzami Sepehr M, The effect of water stress on the seed oil of *Nigella sativa* L. J. Essent. Oil Res. 2000; 12: 36-38.
87. Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, Hoult JRS. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. Planta Med. 1995; 61: 33–36.
88. Nagi MN, Alam K, Badary OA. Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. Biochem Mol Biol Int. 1999; 47: 143–159.
89. Mahmoud MR, El-Abhar HS, Saleh S. The effects of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* in mice. J Ethnopharmacol. 2002; 79: 1–11.
90. Ashraf SS, Rao MV, Kaneez FSh, Qadri S, . Al-Marzouqi AH, Chandranath IS, and Adem A. *Nigella sativa* extract as a potent antioxidant for petrochemical-induced oxidative stress. Journal of Chromatographic Science. April 2011; Vol. 49.

91. Valeelat O, Okeola & Oluwatosin A. Adaramoye. Antimalarial and antioxidant activities of methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (black cumin) in mice infected with *Plasmodium yoelli nigeriensis*. *Parasitol Res.* 2011; 108:1507–1512.
92. Williams CS, Shattuck-Brandt RL, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene.* 1999 Dec 20;18(55):7908-16.
93. Van Ryn J, Trummlitz G, Pairet M. COX-2 selectivity and inflammatory processes. *Curr Med Chem.* 2000 Nov; 7(11):1145-61.
94. Mansour M, Tornhamre S. Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2004 Oct;19(5):431-6.
95. Mohamed A, Shoker A, Bendjelloul F, Mare A, Alzrigh M, Benghuzzi H, Desin T. Improvement of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) by thymoquinone; an oxidative stress inhibitor. *Biomed Sci Instrum.* 2003; 39: 440-5.
96. Al-Naggar TB, Gómez-Serranillos MP, Carretero ME, Villar AM. Neuropharmacological activity of *Nigella sativa* L. extracts. *J Ethnopharmacol.* 2003 Sep; 88(1):63-8.
97. Orient A, Donkó A, Szabó A, Leto TL, Geiszt M. Novel sources of reactive oxygen species in the human body. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May; 22(5):1281-8
98. Shoieb AM, Elgayyar M, Dudrick PS, Bell JL, Tithof PK. In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. *International Journal of Oncology.* 2003; 22, 107–113.
99. Gali-Muhtasib H, Diab-Assaf M, Boltze C, Al-Hmaira J, Hartig R, Roessner A, Schneider-Stock R. Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *Int J Oncol.* 2004; 25: 857–66.
100. Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwani S, Menon M, Dou QP, Reddy GP. Androgen receptor-and E2F-1-targeted thymoquinone therapy for hormone refractory prostate cancer. *Cancer Research.* 2007; 67 (16), 7782–7788.
101. Padma Sandeep Koka, Debasis Mondal, Michelle Schultz, Asim B Abdel-Mageed and Krishna C Agrawal. Studies on molecular mechanisms of growth inhibitory effects of thymoquinone against prostate cancer cells: role of reactive oxygen species. *Experimental Biology and Medicine.* 2008.
102. El-Najjar N, Chatila M, Moukadem H, Vuorela H, Ocker M, Gandesiri M, Schneider-Stock, R, Gali-Muhtasib H. Reactive oxygen species mediate thymoquinone-induced apoptosis and activate ERK and JNK signaling. *Apoptosis.* 2010; 15 (2): 183–195.
103. Qadri S, Mahmud H, Föller M, Lang F. Thymoquinone-induced suicidal erythrocyte death. *Food and Chemical Toxicology.* 2009; 47: 1545–1549.

104. Daba MH, Abdel Rahman MS. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Lett.* 1998; 95: 23–29.
105. Reiter M, Brandt W. Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneimittelforschung.* 1985;35(1A):408-14.
106. M.H. Boskabady, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine.* 2010; 17: 707–713.
107. Boskabady MH, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine.* 2010; 17: 707–713.
108. Abbas AT, Abdel-Aziz MM, Zalata KR, Tel AA-G. Effect of dexamethasone and *Nigella sativa* on peripheral blood eosinophil count, IgG1 and IgG2a, cytokine profiles and lung inflammation in murine model of allergic asthma. *Egypt J Immunol.* 2005; 12: 95–102.
109. Elmowalid G, Amar AM, Ahmad AA. *Nigella sativa* seed extract: 1. Enhancement of sheep macrophage immune functions in vitro. *Res Vet Sci.* 2013 Oct; 95(2):437-43.
110. Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging. *Drugs Aging.* 1996 Aug; 9(2): 69-77.
111. Kanter M, Coskun O, Korkmaz A, Oter S. Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004 Jul;279(1):685-91.
112. Zaoui A, Cherrah Y, Lacaille-Dubois MA, Settaf A, Amarouch H, Hassar M. Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat. *Therapie.* 2000; 55: 379–382.
113. Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M. Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. *J Ethnopharmacol.* 2002; 79: 23–26.
114. Enomoto S, Asano R, Iwahori Y. Hematological studies on black cumin oil from the seeds of *Nigella sativa* L. *Biol Pharm Bull.* 2001; 24: 307–310.
115. Nemmar A, Al-Salam S, Zia S, Marzouqi F, Al-Dhaheri A, Subramaniyan D, et al. Contrasting actions of diesel exhaust particles on the pulmonary and cardiovascular systems and the effects of thymoquinone. *Br J Pharmacol.* 2011 Dec;164(7):1871-82.
116. Akhtar AH, Ahmad KD, Gilani SN, Nazir A. Antiulcer effects of aqueous extracts of *Nigella sativa* and *Pongamia pinnata* in rats. *Fitoterapia.* 1996; 38: 195–199.
117. El-Dakhkhny M, Barakat M, Abd El-Halim M, Aly SM. Effect of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *J Ethnopharmacol.* 2000; 72: 299–304.

118. Bakathir HA, Abbas NA. Detection of the antibacterial effect of *Nigella sativa* ground seeds with water. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2011; 8(2):159-64.
119. Saptha Jyothi Gerige, Mahesh Kumar Yadav Gerige, Muralidhara Rao and Ramanjaneyulu. GC-MS Analysis of *Nigella sativa* Seeds and Antimicrobial Activity of its Volatile oil. *Braz. Arch. Biol. Technol*. Sept/Oct 2009; v.52 n.5: pp. 1189-1192.
120. Chaieb K, Kouidhi B, Jrah H, Mahdouani K, Bakhrouf A. Antibacterial activity of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* and its potency to prevent bacterial biofilm formation. *BMC Complement Altern Med*. 2011 Apr 13;11:29.
121. Khan MAU, Ashfaq M K, Zuberi H S, Mahmood MS and Gilani AH. The In Vivo Antifungal Activity of the Aqueous Extract from *Nigella sativa* Seeds. *Phytother. Res*. 2003; 17, 183–186.
- . Nikakhlagh S, Rahim F, Aryani FH, Syahpoush A, Brougerdnya MG. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. *Am J Otolaryngol*. 2010; S0196-0709(10)00140-7.
122. Salim EI, Fukushima S. Chemopreventive potential of volatile oil from black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds against rat colon carcinogenesis. *Nutr Cancer*. 2003;45(2):195-202.
123. Zedlitz S, Kaufmann R, Bochncke WH. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil-containing ointment. *Contact Derm*. 2002; 46: 188.
124. Hokfelt T. Neuropeptides in perspective: the last ten years. *Neuron* 1991; 7: 867-879.
125. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 1035–41.
126. Jacob SW, de la Torre JC. Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage. *Pharmacol Rep*. 2009;61: 225–35.
127. Bauwens D, Hantson P, Laterre PF, Michaux L, Latinne D, De Tourtchaninoff M, et al. Recurrent seizure and sustained encephalopathy associated with dimethylsulfoxide preserved stem cell infusion. *Leuk Lymphoma*. 2005; 46: 1671–4.
128. Marcacci G, Corazzelli G, Becchimanzi C, Arcamone M, Capobianco G, Russo F, et al. DMSO-associated encephalopathy during autologous peripheral stem cell infusion: a predisposing role of preconditioning exposure to CNS-penetrating agents? *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44:133–5.
129. Zsolt Kovács, András Czurkó, Katalin A. Kékesi Gábor Juhász. The effect of intraperitoneally administered dimethyl sulfoxide on absence-like epileptic activity of freely moving WAG/Rij rats. *Journal of Neuroscience Methods*. 2011;197: 133–136.

130. Maggi CA, Meli A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems. Part 1. General considerations. *Experientia* 1986;42: 109–14.
131. Soma LR. Anesthetic and analgesic considerations in the experimental animal. *Ann NY Acad Sci* 1983;406: 32–47.
132. Clarke, K.W. *Veterinary Anaesthesia*. Printed at The Both Press, Avon, 1991.
133. Cakil D, Yildirim M, Ayyildiz M, Agar E. The effect of co-administration of the NMDA blocker with agonist and antagonist of CB1-receptor on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Research*. 2011; 93: 128—137.
134. Raza M, Alghasham AA, Alorainy M S, and El-Hadiyah TM. Potentiation of Valproate-induced Anticonvulsant response by *Nigella sativa* seed constituents: The Role of GABA Receptors. *International Journal of Health Sciences(Qassim)*. 2008 January; 2(1): 15-25.
135. Lee WL, Hablitz JJ. Inhibition of epileptiform activity by excitatory amino acid receptors in the disinhibited rat neocortex. *J Neurophysiol*. 1991; 65: 87-95.
136. Parsons CG, Stöffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system-too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology*. 2007; 53(6), 699—723.
137. Allan AM, Harris RA. -aminobutyric acid agonists and antagonists alter chloride flux across brain membranes. *Mol Pharmacol*. 1986; 29: 497-505.
138. Krishek BJ, Moss SJ, Smart TG. A functional comparison of the antagonists bicuculline and picrotoxin at recombinant GABA_A receptors. *Neuropharmacology*. 1996; 35: 1289-1298.
139. Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanism of epilepsy: A status report. *Science*. 1987; 237: 157-164.
140. Martin JH. The collective electrical behavior of cortical neurons: The electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: *Principles of Neural Science* (Ed.)s, Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. 3rd Ed., New York, Elsevier Science Publishing. 1991; 777-791.
141. Marangoz C, Ayyildiz M, Ağar E. Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuroreport*. 1994; 5: 2454-2456.
142. Chen RC, Huang YH, How SW. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp Neurol*. 1986; 92(3), 533-40.
143. Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomedicine*. 2004; 11(1): 56-64.

144. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Nassiri-Asl M, Mansouri MT. Intracerebroventricular administration of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, suppresses epileptic seizures in rats. *Med Sci Monit.* 2005; 11(4): BR106-110.
145. Ilhan, A., Iraz, M., Gurel, A., Armutcu, F., Kamilsı, S. Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Neuropharm.* 2005; 49: 456-64.
146. Radad K, Moldzio R, Taha M, Rausch. WD. Thymoquinone protects dopaminergic neurons against MPP(+) and rotenone. *Phytotherapy Research.* 2009; 23: 696-700.
147. Akhondian J, Parsa A, Rakhshandeh H. The effect of *Nigella sativa* L. (black cumin seed) on intractable pediatric seizures. *Med. Sci. Monit.* 2007; 12: 555-559
148. Akhondian J, Kianifar H, Raoofziaee M, Moayedpour A, Toosi MB, Khajedaluee M. The effect of thymoquinone on intractable pediatric seizures (pilot study). *Epilepsy Res.* 2011 Jan;93(1):39-43.
149. Gebhardt C, Breustedt JM, Nöldner M, Chatterjee SS, Heinemann U. The antiepileptic drug losigamone decreases the persistent Na⁺ current in rat hippocampal neurons. *Brain Res* 2001;920: 27-31.
150. Wong PT, Tan SF, Lee HS. N-demethylation of methyl and dimethyl derivatives of phenytoin and their anticonvulsant activities in mice. *Jpn J Pharmacol* 1988;48: 473-8.
151. Mohamadi B, Haeseler G, Leuwer M, Dengler R, Krampfl K, Bufler J. Structural requirements of phenol derivatives for direct activation of chloride currents via GABA_A receptors. *Eur J Pharmacol.* 2001; 421: 85- 91.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Bitlis'in Mutki ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğretimimi Adana'da tamamladıktan sonra, 2005 yılında başladığım Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 2009 yılında Yüksek Şeref derecesiyle mezun oldum. Aynı yıl, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Bilimleri Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nın açtığı yüksek lisans sınavını kazanıp, bu bölümde yüksek lisans eğitimime başladım. Yüksek lisans eğitimim sırasında, Ordu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde araştırma görevlisi olarak göreve başladım. 2011 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı kapsamında araştırma görevlisi olarak atandım. Aynı yıl Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisansa başladım. Yüksek lisans eğitimimin sonunda, "Sıçanlarda Timokinonun Penisilin İle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi" konulu yüksek lisans tezimi tamamladım.