

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



DENEYSEL OLARAK PENİSİLİN İLE İNDÜKLENMİŞ
EPİLEPSİ MODELİNDE KUARSETİN VE EGZERSİZİN
ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ELİF SAĞLIK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

BOLU, TEMMUZ - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

ELİF SAĞLIK tarafından hazırlanan “**Deneysel Olarak Penisilin ile İndüklenmiş Epilepsi Modelinde Kuarsetin ve Egzersizin Etkileri**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir. 11/07/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Ersin BEYAZÇİÇEK
Düzce Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğretim Üyesi İbrahim Ethem TORUN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2022/34 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

ELİF SAĞLIK

ÖZET

DENEYSEL OLARAK PENİSİLİN İLE İNDÜKLENMİŞ EPİLEPSİ MODELİNDE KUARSETİN VE EGZERSİZİN ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ELİF SAĞLIK

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AYHAN ÇETİNKAYA)

BOLU, TEMMUZ - 2024

(XIII + 78)

Epilepsi, asenkronize beyin aktivitesine bağlı kalıcı nöbetlerle karakterize bir bozukluktur. Araştırmalar oksidatif stresin epilepsi patofizyolojisinde rol oynadığını kanıtlamaktadır. Bu çalışmada flavonoid sınıfının üyesi olan ve güçlü antioksidan karakter gösteren quercetin'in orta yoğunluklu aerobik egzersizle beraber uygulanmasının penisilinle oluşturulan epilepsi modelinde koruyucu etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya 56 adet Wistar Albino cinsi 200- 250 gram erkek sıçan dahil edildi. Sıçanlar kontrol, diazepam, egzersiz, quercetin, egzersiz+diazepam, egzersiz+quercetin, diazepam+quercetin ve egzersiz+quercetin+diazepam şeklinde gruplandırıldı. Egzersiz gruplarına 6 hafta/ 6 gün 15 dakika koşu bandı egzersizi kademeli olarak yaptırıldı. Quercetin gruplarıysa 6 hafta/6 gün 50 mg/kg kuarsetin oral gavajla uygulandı. 6 haftalık ön tedavi sonrası 2,5 µl intrakortikal penisilin verilerek epilepsi oluşturuldu. Diazepam gruplarında penisilin uygulamasından 5 dakika önce 5mg/kg intraperitoneal diazem uygulandı. 180 dakikalık ECoG'la epileptiform aktivitenin frekans, genlik ve latens değerleri kaydedildi. Epileptiform aktiviteye ait kayıtlar beşer dakikalık periyotlara ayrılıp gruplar arası farklılıklar inceledi. Penisilin sonrası epileptiform aktiviteye ait diken dalgalar 184–592. saniyeler arasında ortaya çıktı. Egzersiz+diazem grubunun latens ortalamaları diğer gruplarla karşılaştırıldığında göre daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamı değildi ($P>0,05$). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında egzersiz+quercetin grubunun diken dalga sayısının ve diken dalga genliğinin istatistiksel olarak anlamlı olarak düştüğü görüldü. ($P<0,05$). Çalışmada düzenli egzersizle beraber quercetin takviyesinin antioksidan aktiviteleri arttırarak oksidatif stresin yol açtığı epileptik aktivitede koruyucu olabileceği düşündürmüştür.

ANAHTAR KELİMELE: Epilepsi, Egzersiz, Quercetin, Antioksidan, Sıçan

ABSTRACT

EFFECTS OF QUERCETIN AND EXERCISE IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF PENICILLIN-INDUCED EPILEPSY

MSC THESIS

ELİF SAĞLIK

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. AYHAN ÇETİNKAYA)

BOLU, JULY 2024

(XIII + 78)

Epilepsy is a disorder characterized by persistent seizures due to asynchronized brain activity. Research has proven that oxidative stress plays a role in the pathophysiology of epilepsy. This study investigates the protective effects of quercetin, a member of the flavonoid class known for its strong antioxidant properties, when administered alongside moderate-intensity aerobic exercise in a penicillin-induced epilepsy model. Fifty-six male Wistar Albino rats, weighing 200-250 grams, were included in the study. The rats were divided into groups: control, diazepam, exercise, quercetin, exercise+diazepam, exercise+quercetin, diazepam+quercetin, and exercise+quercetin+diazepam. The exercise groups underwent a progressive treadmill exercise for 15 minutes, 6 days a week, over 6 weeks. The quercetin groups received 50 mg/kg of quercetin orally by gavage for the same duration. After 6 weeks of pretreatment, epilepsy was induced by administering 2.5 µl intracortical penicillin. The diazepam groups received 5 mg/kg of intraperitoneal diazepam 5 minutes before the penicillin administration. The frequency, amplitude, and latency values of epileptiform activity were recorded using 180-minute ECoG. The recordings of epileptiform activity were divided into five-minute periods to examine intergroup differences. Spike waves related to epileptiform activity appeared between 184–592 seconds post-penicillin administration. Although the latency averages of the exercise+diazepam group were higher compared to other groups, this difference was not statistically significant ($P>0.05$). Compared to the control group, the number of spike waves and the amplitude of spike waves in the exercise+quercetin group were found to be significantly reduced ($P<0.05$). The study suggests that regular exercise combined with quercetin supplementation might offer protection against epileptic activity caused by oxidative stress by enhancing antioxidant activities.

KEYWORDS:Epilepsy, Exercise, Quercetin, Antioxidant, Rat

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	III
ETİK BEYAN.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
TABLO LİSTESİ	X
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	XI
TEŞEKKÜR	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epilepsi	3
2.1.1 Epilepsi ve Nöbet	3
2.1.2 Sınıflandırma	3
2.1.3 Patofizyoloji	4
2.1.4 Etiyoloji	13
2.1.5 Epidemiyoloji	14
2.2 Oksidatif Stres	15
2.3 Quercetin.....	16
2.3.1 Quercetin'in Biyolojik Aktivitesi	17
2.3.2 Nöroprotektif Etkiler	17
2.3.3 Antioksidan Etkileri.....	18
2.3.4 Quercetin ve Epilepsi.....	19
2.4 Egzersiz.....	20
2.4.1 Nöroprotektif Etkiler	20
2.4.2 Antioksidan Etkiler.....	21
2.4.3 Egzersiz ve Epilepsi.....	21
2.5 Deneysel Epilepsi Modelleri.....	22
2.5.1 Fokal Penisilin Modeli	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Deney Hayvanları	25
3.2 Deney Grupları	25
3.3 Quercetin Uygulaması	26
3.4 Egzersiz Protokolü.....	26
3.5 Diazepam Uygulaması.....	26
3.6 Epilepsi Modelinin Oluşturulması	26
4. BULGULAR	28
4.1 Elektrokortikografik Bulgular	28
4.1.1 İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Zamanı	28
4.1.2 QUAR Kullanımının Epileptik Aktivitenin Diken Dalga Sıklığına Etkisi	29
4.1.3 QUAR Uygulamasının Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği	29
Üzerine Etkisi	46

5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR.....	69



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırılması (15)	4
Şekil 2.2 Quercetinin kimyasal yapısı (92).....	16
Şekil 2.3 Deneysel Epilepsi Modelleri (150).....	23
Şekil 3.1 Yumuşak dokunun uzaklaştırılması ve frontal kemik	27
Şekil 3.2 Epilepsi modelinin oluşturulması	27
Şekil 4.1 Deney gruplarının elektrokortikografik verilerine ait kesitler.....	28
Şekil 4.2 İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı (*p=0,022).	29
Şekil 4.3 Penisilin enjeksiyonu sonrası 180 dakikalık verilere göre zamana bağlı DDS değerleri.....	45
Şekil 4.4 Penisilin enjeksiyonu sonrası 180 dakikalık verilere göre zamana bağlı DDG değerleri.	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1	Deney grupları ve işlemler	25
Tablo 4.2	Penisilin enjeksiyonu sonrası 0-30. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	30
Tablo 4.3	Penisilin enjeksiyonu sonrası 31-60. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	32
Tablo 4.4	Penisilin enjeksiyonu sonrası 61-90. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	34
Tablo 4.5	Penisilin enjeksiyonu sonrası 91-120. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	36
Tablo 4.6	Penisilin enjeksiyonu sonrası 121-150. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	39
Tablo 4.7	Penisilin enjeksiyonu sonrası 151-180. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri	43
Tablo 4.8	Penisilin enjeksiyonu sonrası 0-30. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	47
Tablo 4.9	Penisilin enjeksiyonu sonrası 31-60. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	49
Tablo 4.10	Penisilin enjeksiyonu sonrası 61-90. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	51
Tablo 4.11	Penisilin enjeksiyonu sonrası 91-120. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	53
Tablo 4.12	Penisilin enjeksiyonu sonrası 121-150. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	55
Tablo 4.13	Penisilin enjeksiyonu sonrası 151-180. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.	58

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ACh: Asetilkolin

Ag- Cl: Gümüş- Klor

AMPA: α - amino-3- hidroksi- 5- izoksazolpropiyonik asit

ATP: Adenozintrifosfat

Ca: Kalsiyum

CAT: Katalaz

Cl: Klor

COX: Siklooksijenaz

Cu: Bakır

DDG: Diken dalga genliği

DDS: Diken dalga sıklığı

EAAT: Ekstrasinaptik glutamat reseptörleri

ECoG: Elektrokortigografi

EEG: Elektroensefalografi

ETS: Elektron transport sistemi

Fe: Demir

GABA: Gama amino bütirik asit

GAD1: Glutamik asit dekarboksilaz- 1

GPX: Glutasyon peroksidaz

GSH: Glutasyon

GSHPx: Glutasyon peroksidaz

GST: Glutasyon S transferaz

GR: Glutasyon reduktaz

g/mol: gram/mol

HNE: 4-hidroksinonenal

Hz: Hertz

ILAE: Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği

KAR: Kainik asit reseptörü

MDA: Malondialdehit

m/dk: metre/dakika

mg/kg: miligram/kilogram

mL: mililitre

mV: milivolt

NMDA: n-metil-d-aspartat

PCO:Protein karbonil deriveleri

PTZ: Pentilentetrazol

ROS: Reaktif oksijen türleri

SOD: Süperoksit dismütaz

TLE: Temporal lob epilepsisi

8-OH-dG: 8-hidroksi-2-deoksiguanin



TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösterici olan, sabrı ve inancıyla desteğini her zaman hissettiren hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA'ya teşekkür ederim. Yüksek lisans eğitimim boyunca katkıları olan Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı hocalarım Sayın Prof. Dr. Aydın HİM, Doç. Dr. Erkan KILINÇ, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Ethem TORUN'a teşekkür ederim.

Labaratuvar çalışmaları boyunca deneyimleriyle çalışmama katkı sağlayan sayın hocam Cansu TORUN'a ve deneysel çalışmalarımı yürüttüğüm Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Daima yanımda olan, bana inançlarını ve desteklerini eksik etmeyen Cihan ERTURAL, Feride ATEŞ ve Fevzi Barış KURTBASAN'a teşekkür ederim.

Hayatımın her noktasında yürekten desteklerini hissettiren ve her zaman yanımda olan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir (2023-TYL-6.12.56-0001).

1. GİRİŞ

Epilepsi dünyada inmeden sonra en sık görülen ikinci nörolojik bozukluktur ve yaklaşık 65 milyon insanı etkilemektedir. Yüksek düzeydeki anormal senkronize beyin aktivitesine bağlı nöbetlere kalıcı yatkınlıkla karakterize bir bozukluktur (1). Epilepsi prevelansının %1 olduğu tahmin edilmektedir (2). Bu durum ciddi fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik sonuçlara neden olur. Epilepsi insidansı çocukluk ve yaşlılık döneminde en yüksek seviyedeysen yetişkinlerde daha düşüktür (3).

Epileptik nöbetler bir grup nöronun aşırı şekilde senkronize ve sürekli deşarjından kaynaklanır. Anormal hücrel deşarj oksijen eksikliği, tümör, enfeksiyon, metabolik bozukluklar ve benzeri faktörlerle ilgilidir. Epileptogenesis, spontan nöbetlerin oluşmasına neden olan moleküler ve hücrel değişiklikler kaskadının tetiklenmesi gibi patofizyolojik durumlarla sonuçlanan beyin hasarı sürecini ifade eder (4). Epileptogenesisin temel mekanizmaları inflamasyon, genetik ve nörotransmitter yolları olduğu gibi oksidatif stres de önemli bir etkidir (5).

Prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki kararlı durumun prooksidanlar yönüne kayması ve bunun sonucunda organik hasar oluşturmaları durumuna “oksidatif stres” denir. Son yörüngesinde eşleşmemiş bir adet elektron bulunduran atom ve moleküller serbest radikallerdir. Mitokondriyal süreçler sonucunda ortaya çıkan reaktif oksijen türleri birer serbest radikaldir ve oksidatif strese neden olur. Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi organizmada bulunan yağ, protein ve DNA ile reaksiyona girerek dejenerasyona yol açar (6).

Organizmada metabolik süreçler sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini temizleyen moleküller antioksidan olarak adlandırılır. Antioksidanlar oksijeni ortadan kaldırma, metal iyonlarını ortadan kaldırma, serbest oksijen radikallerinin daha zayıf moleküllere çevrilmesini sağlama, hasara yol açan zincir reaksiyonların başlamasını önleme veya hasarı onarma şeklinde etki gösterirler (7).

Yapılan çalışmalar reaktif oksijen türü birikiminin aşırı nöronal uyarıma neden olduğu ve bu sebeple oksidatif stresin epileptogeneizde rol oynadığına dair kanıtlar sunmuştur. Bu nedenle antioksidan sistemin epilepsiye neden olan nörodejeneratif süreçte önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Fakat bu bileşiklerin nöroprotektif özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur (8)

Polifenoller yüksek antioksidan kapasiteye sahip olan ve oksidatif strese karşı koyan, çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan bir fitokimyasal grubudur. Polifenol ailesine dahil bir flavonoid olan quercetin soğan, kapari, yeşil çay elma, brokoli, kiraz gibi bitkilerde bolca bulunur. Kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen bu bileşiğin nörodejenratif hastalıklarda koruyucu özellik gösterdiği görülmüştür. Antiinflamatuvar, antikarsinojenik, antidiyabet, antiviral ve antioksidan özellikler taşımaktadır. MDA seviyesini düşürüp GSH miktarını arttırarak oksidatif stresin vücuttan temizlenmesini sağlar (9).

Son yıllarda yürütülen çalışmalarda fiziksel aktivitenin epilepsinin önlenmesi veya tedavi edilmesi konusunda tamamlayıcı tedavi olarak önemli rol oynadığı üzerinde durulmuştur (10). Bu çalışmalarda egzersizin epilepsi üzerinde genel sağlık ve yaşam kalitesinin artması, nöbet sıklığının azalması, antioksidan kapasitesinin artması ve oksidatif stresin azalması şeklinde etkileri olduğu görülmüştür (11).

Bu çalışmada egzersiz ve antioksidan mekanizmaların epilepsi üzerindeki etkileri göz önünde bulundurularak erkek ratlarda quercetin ve egzersizin kombine uygulandığı penisilin ile indüklenen akut epilepsi modeli üzerindeki antikonvulsan etkileri araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

2.1.1 Epilepsi ve Nöbet

Anormal senkronize nöron aktivitesine bağlı olarak beyinde gerçekleşen geçici klinik semptomlar epileptik nöbet olarak adlandırılır. ILAE (Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği)'nin 2005 yılında yaptığı güncellemeye göre tipik bir nöbetin unsurları başlangıç ve bitiş şekli, klinik bulgular ve anormal senkronizasyon şeklindedir (12).

2014'te yapılan güncellemeye göreyse; epilepsi 24 saatten uzun süreyle görülen 2 veya daha çok provoke edilmemiş veya refleks nöbet, kişinin ilerisindeki 10 yıl içinde nöbet geçirme olasılığının %60 olduğu provoke edilmemiş veya refleks nöbet ve herhangi bir epilepsi sendromu durumunda karşılaşılan bozukluk olarak tanımlanmıştır (12)

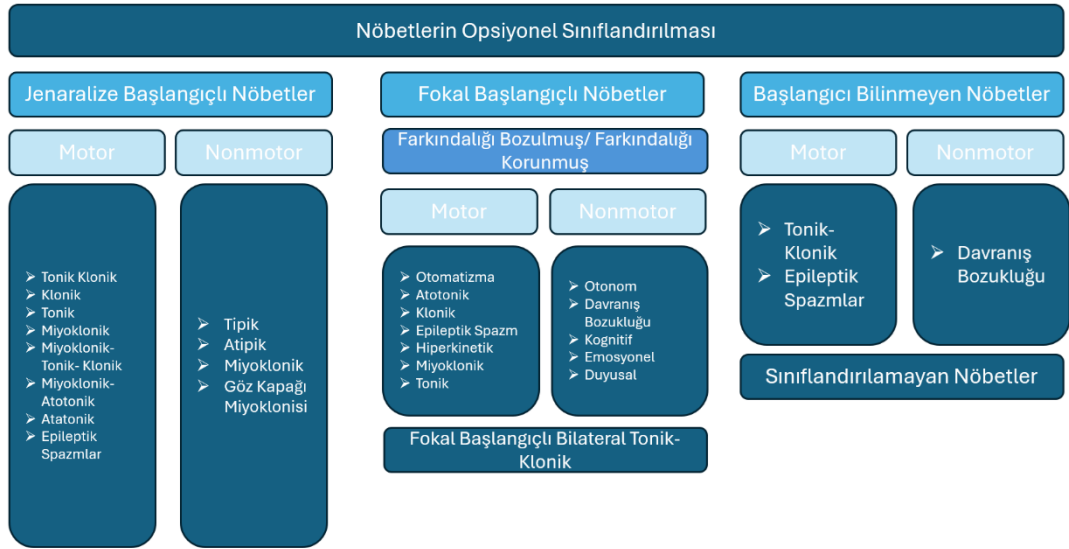
2.1.2 Sınıflandırma

Nöbet ve epilepsilerin sınıflandırılma sistemleri 1970'lerden bu yana hem klinik uygulamalarda hem de araştırmalarda kullanılmakta olup 2017 yılında ILAE tarafından revize edilmiştir. Bu sınıflandırma klinik bulgular, görüntüleme teknikleri, EEG görüntüleri ve genetiği kullanarak epilepsi ve nöbetlerin daha iyi tanınmasını hedefler (13).

Epilepsiyle ilgili en sık kullanılan sınıflandırmalar hem klinik hem de EEG çalışmalarına dayandırılmış ve Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (ILAE) tarafından 1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması, 1989 Epilepsiler ve Epilepsi Sendromlarının Sınıflanması, 2010 Nöbetlerin Sınıflandırılması ve 2017 Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırılması şeklinde oluşturulmuştur (Şekil 2.1) (14).

Nöbetler temel olarak jeneralize ve fokal olarak iki grupta incelenir. Beynin bir noktasında başladıktan sonra hızla iki hemisferde yayılım gösteren nöbetler jeneralize, spesifik bir bölgesinde başlayan ve tek hemisferde geniş yayılım gösteren nöbetler fokal olarak tanımlanır (13). Nöbetlerin gelişmiş sınıflandırılması nöbet esnasında görülen ilk semptoma bağlı olarak motor veya nonmotor olarak belirlenir. Nöbet bu kriterlerin hiçbirine uymuyorsa detaylı tanımlayıcıların kullanılması gerekir (12).

Şekil 2.1 Nöbetlerin Opsiyonel Sınıflandırılması (15)



2.1.3 Patofizyoloji

2.1.3.1 Nörotransmitterler

Nöronlar arasında sinyal iletimini sağlayan nörotransmitterler epileptogenezde önemli etkiler gösterirler. Sinir sistemindeki impuls iletimi eksitator ve inhibitör nörotransmitterler tarafından düzenlenir. Nöbetler bu elektriksel stimülasyonun bir dengesizliği sonucu oluşur (1).

2.1.3.1.1 Glutamat

Ana uyarıcı glutamat ve ana inhibe edici gama aminobütirik asit (GABA) arasındaki değişiklikler hücrenin uyarılabilirliğinin dengelenmesinde önemli rol oynar. Birçok *in vivo* ve *in vitro* prelinik nöbet modeli GABA ve glutamat dengesinin uyarılma yönünde bozulduğunu ve bunun nöbetlere neden olduğunu göstermiştir. Glutamat merkezi sinir sistemindeki temel eksitator nörotransmitterdir. Öğrenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonlar için gereklidir. Nöronlar arasında sinyal iletimini sağlayarak nöronlar arası eksitabilitiyi sağlar. Glutaminaz enziminin yardımıyla glutaminden sentezlenerek hücre içindeki veziküllerde depolanır. Sinaptik aralığa bırakılan glutamat astrositler ve nöronlarla hücrelere geri alınarak etkisi sonlandırılır. Glutamin sentazla glutamine parçalanarak glutaminerjik hücrelerde tekrar kullanımı sağlanır. 8 adet G proteini kenetli glutamat reseptörü (mGluR1- 8) bulunur. Bu reseptörlere glutamatın bağlanması sonucunda hücre içindeki ikincil haberci mekanizmaları aktive olarak

eksitasyon sağlarlar. 3 çeşit iyonotropik glutamat reseptörü bulunur: N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri (KAR). İyonotropik reseptörlere glutamat bağlanması sonucunda reseptörler üzerinde iyon kanalları aktive olarak hücre içine kalsiyum ve sodyum akışını sağlar, böylece eksitasyon gerçekleşir (16, 17).

NMDA reseptörlerinin alt birimlerinin incelendiği bir çalışmada pilokarpine oluşturulan kronik epilepsi modellerinde hipkampüsün belli bölgelerinde NMDA reseptörlerinin ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (18). Temporal lob epilepsili hastalardan elde edilen hipokampal dokuların incelendiği bir çalışmada NMDA aktivitesinin arttığı ve eksitotoksiteye katkı sağladığı görülmüştür. Reseptör alt birimi sayısındaki bu artışın temporal lobe epilepsisiyle (TLE) bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (19). TLE'nin moleküler temelini incelendiği bir araştırmada 18 epilepsili hastadan elde edilen dokularda, NMDA-R1, AMPA-GluR2 reseptörlerinin miRNA ekspresyonlarının arttığı ve amigdala da upregüle olduğu görülmüştür. 2020'de yürütülen bir çalışmada AMPA GluR3 reseptörlerinin otoimmün antikorları bağlayarak hem nörol hücrelerde hem de T hücrelerinde ROS üretimini ve nekrozu artırarak nöroinflamasyona bağlı epilepside rol aldığı görülmüştür (20). Kainat reseptörlerinin de kronik epilepside düzenli nöbet oluşumuna katkı sağladığı belirtilmiştir (21). AMPA, KAR ve mGluR5 reseptörlerinin incelendiği bir araştırma bu reseptörlerinin blokajının osilasyon frekansını azalttığını göstermiştir (22). Kalsiyum bağlı NMDA reseptörlerinin uyarımıyla kalsiyumun intrasellüler olarak artması sonucu nöbet oluşumu gözlenir. Bu artış ROS üretimini ve apoptozu aktive eder. Kalsiyum aşırı yüklenmesi ile mitokondri gözenek açıklığının artması mitokondriyal şişmeye, ATP hidrolizine ve solunum kontrolünün kaybına neden olarak hücreyi mitokondri aracılığıyla apoptoza götürmektedir (23). Çalışmalar, melatoninin epilepside kalsiyum düzenlemesine aracılık ettiğini göstermiştir. Epilepside melatonin uygulaması, NMDA reseptörlerinin inhibisyonu yoluyla hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu azaltarak hücre ölümünün önlenmesinde rol oynar (24). Sinaptik aralığa salınan glutamatın %20'si reseptörler tarafından kullanılırken kalan %80 nöronlar ve astrositlerdeki glutamat transporterler tarafından toplanır. Bu transporterlere ekstrasinaptik glutamat reseptörleri (EAAT) adı verilmiştir. Toplam 5 adet sodyum bağımlı ekstrasinaptik glutamat reseptörü vardır (EAAT1-5) (25).

Bu reseptörler sinaptik aralıkta glutamat birikmesini engelleyerek glutamatın optimum seviyede kalmasını sağlar. Yapılan bir çalışmada EAAT-1 ve EAAT-2 reseptörlerinin ekspresyonunun epilepsiyi azalttığı görülmüştür (26). Hipokampüsteki glutamat reuptakei EAAT-3'le sağlanmaktadır. Nikotinle oluşturulan epilepsi modellerinde nikotinin hipokampüsteki bu reseptörler üzerindeki aktiviteyi azalttığını göstermiştir (26).

2.1.3.1.2 GABA

Gama aminobütirik asit (GABA) MSS'nin temel inhibitör nörotransmitter maddesidir. Sentezi GAD1 (glutamik asit dekarboksilaz- 1) geniyle kodlanır ve bu genin disfonksiyonu inhibisyon ve stimülasyon üzerinde imbalanslara neden olabilir. GABA glutamatın dekarboksilazyanuyla sentezlenir. Bu işlem glutamik asit dekarboksilaz enzimiyle gerçekleşir. Akson terminallerinden sinaptik aralığa salındıktan sonra GABA transminaz enzimiyle süksinik semialdehite katabolize edilir. Krebs döngüsünde süksinata dönüştürülerek metabolize edilir. Metabotropik GABA-B ve iyonotropik GABA-A ve GABA- C reseptörleri bulunur. GABA-B reseptörü G- proteini kenetli bir reseptör olup GABA'nın bağlanması sonucunda hücre içindeki ikincil haberci mekanizmalarını harekete geçirerek kalsiyum kanallarının kapanmasına neden olarak hücre içine kalsiyum girişini engelleyerek ve potasyum kanallarının açılmasına neden olarak hücre dışına potasyum çıkışı sağlayarak inhibisyon oluşturur. GABA-A ve GABA-C reseptörleri hücre zarındaki klor kanallarını aktive ederek hücre içine klor girişine neden olup inhibisyon oluşturur. GABAerjik fonksiyonun azalması, GABA reseptörlerinin down regülasyonu ve glutamat dekarboksilazın artışı epileptogeneze neden olur (27).

GABA reseptör alt birimlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar reseptörlerin uyarılabilirliğini etkileyerek epilepsiden epileptik ensefalopatiye kadar geniş skalalı pek çok epileptik sendromla ilgilidir. GABA-A geni varyantları spesifik olarak erken başlangıçlı epilepsiye neden olur. Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan, GABA-A alt birimlerindeki değişikliklerin bulunduğu epilepsi modelinde, tonik inhibisyonun anormal nöronal aktivitede rol oynadığı görülmüştür (28). Araştırmacılar epileptik hipokampusta GABA taşıyıcılarının sayısının azaldığını, nöbetler sırasında epileptik hipokampustan veziküler olmayan GABA salınımının normal hipokampustaki kadar güçlü olmadığını ve bu nedenle nöbet aktivitesini baskılamak için yetersiz miktarda

GABA salındığını bulmuşlardır. Epileptik hipokampüste GABA-A reseptörlerinin normal hipokampüse göre azaldığı bulunmuştur (29, 30). PET taramalarında temporal lob epilepsilerinde benzodiazepin bağlanmasının azaldığı görülmüştür. TLE’de GAD ve GABAerjik nöronların kaybı da bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Travmatik beyin hasarı sonrası beyinde gerçekleşen değişimler incelendiğinde bu hücrel değişimlerin GABA-A alt birimlerindeki bozulmalarla nöronal dejenerasyona ve posttravmatik epilepsiye neden olduğu görülmüştür. Beyin hasarının bir sonucu olarak astrositik değişiklikler GABA aracılı nörotransmisyonu bozup ve epileptogeneze yol açabilmektedir (16, 17).

2.1.3.1.3 Asetilkolin

Asetilkolin öğrenme ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonlarda rol alan önemli bir nörotransmitterdir. Asetilkolin transferaz enzimiyle asetil koenzim-A ve kolin sentezlenir. Sinaptik aralığa salındıktan sonra kolin ve asetik asite katabolize edilir. Kolin tekrar kullanılmak hücre içine alınır. Preklinik çalışmalar kolinergik sistem disfonksiyonlarının epilepsiye neden olabileceğini göstermiştir (31). Yapılan bir çalışmada epileptik nöbet süresince ekstraselüler ACh seviyelerinin arttığı görülmüştür (32). Ratların diensefelonlarında yapılan bir çalışma M1 muskarinik reseptörlerinin jeneralize epileptik nöbet başlamasında rol oynadığını göstermiştir. M1 reseptörünün aktivasyonu, prokonvülsan bir etkiye sahiptir (33). Bir M1 reseptör antagonisti olan atropin ve geri dönüşümlü bir kolinesteraz inhibitörü olan donepezil antiepileptik etkiler gösterir. ACh reseptörleri GABAerjik sinir iletimini arttıran antikonvülsan etkiye sahiptir. ACh reseptörlerinin disfonksiyonu epilepsi gibi nörolojik bozukluklara neden olmaktadır (17, 34).

2.1.3.2 Genetik

Epilepside genetik etkenlerin rol aldığı görülmüştür. Mutasyonları iyon kanalları üzerinde disfonksiyona neden olarak ağ bağlantılarını anormal şekilde etkileyebilir. Poligenik veya kompleks kalıtım epilepsiyle ilişkilidir. Fakat monogenik kalıtım dışındaki mekanizmaların çoğu sendromları açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Monogenik epilepsiler mutasyonların iyon kanallarını etkilemesi sonucu kendini gösterir (35).

2.1.3.3 İnflamasyon

Beyin dokusunda hasara yol açan herhangi bir olay beyinde inflamasyon sürecini başlatabilir. Beyin hasarı mediyatörlerin salınmasıyla aktifleşen biyolojik kaskadı tetikler. İnflamatuar mediyatörler beyin farklı hücrelerinde moleküler sinyal yollarını uyarmak ve beyin onarımını başlatmak için ilgili reseptörleri aktive eder. Bu moleküller gliyal hücrelerin yanı sıra nöronlar ve kan beyin bariyerinin endotel hücrelerinde de üretilir ve salınır. Ayrıca lökositler inflammatuar yanıtı neden olabilirler. Santral sinir sistemi dışında başlayan sistemik inflamasyonlar da mikroglia, astrositler ve kan beyin bariyerinde bulunan endotel hücreleriyle, inflammatuar mediyatörler aracılığıyla etkileşim halinde olduğundan, kan beyin bariyerinin bozulmasına ve nöroinflamasyonun başlamasına neden olabilmektedir (36).

Sitokinler, beyin inflamasyonu sırasında nöron ve glial hücreler tarafından üretilen inflammatuar süreci düzenleyen proteinlerdir. Sitokinler ve sitokin reseptörleri nöral hipereksitabiliteye sebebiyet veren çeşitli inflammatuar yollarla ilişkilidirler. İnflamasyona bağlı olarak kan-beyin bariyerinin yıkımı, nöronal hipereksitabiliteyi üreten ve inflammatuar mediatörleri düzenleyen lökosit infiltrasyonuna izin verir. Hipokampus içinde morfolojik sinaptik değişiklikler ve bunun sonucunda epilepsi gelişimi görülür (37, 38).

Beyinde inflamasyonu başlatan olaylar (travma, enfeksiyon, serebrovasküler olay, nöbetler vs.) mikroglia ve astrositlerde IL-1 β sentezlenmesine neden olur. Mikroglia ve astrositlerde eksprese edilen IL-1 β , astrositlerin glutamati geri alımını azaltır, böylece nöronal sinapslarda glutamat miktarı ve nöronal hipereksitabilite artar. NMDA reseptörünün alt biriminin aktivasyonu ve postsinaptik hücreler üzerindeki NMDA reseptörlerinin up regülasyonunu sağlayarak nöronal eksitabilitede artışa neden olur (39).

IL-6, inflammatuar yanıtları ve diğer immün reaksiyonları düzenleyen, çok işlevli bir sitokindir. IL-6'nın sinir sisteminin normal gelişimi için gerekli olmasına karşın beyindeki düzeyindeki artışın nörotoksik etkileri vardır (40). IL-6'yı aşırı eksprese eden transgenik farelerde yapılan bir çalışmada hipokampal hedef nöronlarda bozulmuş kolinerjik iletimle ilişkili spontan nöbetler görülmüştür. Reseptör aracılı etkilerle COX-2'yi indükleyerek prokonvulsan etkili PGE2 artışı

meydana gelmektedir. Aynı zamanda IL-6'yı aşırı eksprese eden transgenik farelerde glutamaterjik agonistlerin (kainik asit ve NMDA) neden olduğu nöbetlere karşı artan bir duyarlılık bildirilmiştir (41).

TNF- α aktive mikrogliya ve astrositlerden salınır. Glial hücreler hücre dışı glutamat seviyelerini algılar ve düşük seviyelerdeki glutamatın saptanması üzerine sinapslar TNF- α 'yı serbest bırakarak glutamat seviyesini artan yönde düzenler ve eksitator girdiyi muhafaza eder. TNF- α AMPA reseptörlerini artan yönde düzenleyerek glutamaterjik iletimi artırır (42). AMPA reseptörleri aşırı kalsiyum alınımına ve nörotoksiteye neden olur. Ayrıca GABA reseptörlerinin azalmasına neden olur (43).

Kemokinler, mikrogliya ve astrositlerden salınan kemotaktik özelliğe sahip sitokinlerdir. İnflamasyon durumunda, beyinde endotel adezyon moleküllerinin artmasıyla lökositlerin kan beyin bariyerini geçmesini ve kemotaktik etkiyle nöroinflamasyon bölgelerine göçmesini sağlar (44). G- protein bağlı reseptörü CC-kemokin reseptör tip 2'ye (CCR2) bağlanan CC motif ligand 2 (CCL2) ilaca dirençli epilepsi hastalarında da oldukça yüksektir. Sistemik inflamasyonun spontan nöbet geçiren farelerde nöbet şiddeti ve sıklığını arttırdığı görülmüş, nöroinflamasyonda önemli rol oynadığı bildirilen bir kemokin olan CCL2'nin bu farelerin beyinde arttığı saptanmıştır (45).

Siklooksijenaz (COX) prostaglandinlerin oluşumunda temel enzimdir. PGlerin nöbetler sonrasında belirgin bir şekilde arttığı bilinmektedir ve nöbet eşiğinin azalmasına katkıda bulunarak epileptogeneze neden olabilirler (46). COX-2'nin nöronal ekspresyonundaki artış, farelerde deneysel olarak kainat ile oluşturulan nöbetlerde ve nöbete bağlı mortalitede artışa neden olmuştur. COX-2 geni silinmiş farelerde nöbet eşiği artmış ve nöbetlerin şiddeti azalmıştır. Bu bulgular COX2 indüksiyonunun epileptogeneze rolü olabileceğini düşündürmüştür (47, 48).

2.1.3.4 Oksidatif Stres

Organizmada reaktif oksijen türlerinin üretilmesi ve organizmanın bunları detoksifiye etmesi arasında bulunan dengenin reaktif oksijen türleri yönüne kayması sonucu organizmada “oksidatif stres” oluşur (49). Aerobik organizmalar mitokondri faaliyetlerinde oksijene gereksinim duyar. Mitokondride oksijenin

elektron transport sisteminde kullanımı sonucunda su molekülü oluşur. Fakat oksijenin %2-3 kadarı reaktif oksijen türlerine dönüşür (50). Reaktif oksijen türleri (ROS), en dış kabuğunda oksijen ve bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan kararsız moleküllerden oluşan bir ailedir. Bu eşleşmemiş elektronların varlığı, ROS'un kolaylıkla reaksiyona girerek kararlı hale geçmesine neden olur (51). Fizyolojik koşullar altında antioksidan mekanizma bu durumu dengeler. Fakat aşırı üretim sonucu reaktif oksijen türleri DNA, yağ asitleri ve proteinler ile tepkimeye girerek bu substratlara zarar verir (6).

ROS'a bağlı en çok harabiyete uğrayan moleküller lipidlerdir. Membrandaki çoklu doymamış yağ asitleri ROS'le kolayca etkileşime girerek oksidatif yıkıma (peroksidasyon) uğrar (52). Peroksidasyon membranda geri dönüşümsüz hatalara yol açar, membran permabilitesini ve hücrenin uyarılabilirliği değişir. Permabilitenin değişimiyle hücreye anormal Ca^{+2} girişi olur. Oksidatif fosforilasyon (oksijenli solunumun son basamağı) bozulur. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir (53). Lipit peroksidasyon reaksiyonları sonucunda MDA, 4-hidroksinonenal ve hegzanal oluşur. Bu son ürünler Tiyobarbiturik Asit Reaktif Maddeler olarak adlandırılır. MDA'nın biyolojik materyalde ölçümü lipid peroksidasyonunun biyobelirteci olarak kullanılır (54).

ROS'tan etkilenme seviyesi amino asit yapısına bağlıdır. İçeriğinde kükürt bulunduran veya doymamış bağları olan proteinler daha kolay etkilenim gösterir. Proteinlerin oksidasyonu sonucunda hücre iskeletini oluşturan proteinlerde ve enzimlerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülür. Hücre zarında bulunan protein yapılı nörotransmitter reseptörlerinin ve iyon kanallarının yapısının veya fonksiyonunun etkilenmesi epileptik sendromlara neden olabilir. Okside proteinler inaktif şekilde birikerek yaşlanmayla ilgili süreçleri başlatır (55, 56). Oksidatif stresin proteinler üzerindeki hasarının ölçümünde protein karbonil deriveleri biyobelirteçtir. ELİSA ve Western Blotting ölçümlerle analiz edilir. (57, 58). Oksidatif stresin DNA molekülleri üzerindeki harabiyetinin incelenmesinde 8-OH-dG (8-hidroksi-2-deoksiganin) biyobelirteçtir (7, 59).

2.1.3.4.1 Antioksidan Mekanizma

ROS tarafından açığa çıkan oksidatif stress organizmada antioksidanlar yardımıyla temizlenir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek, lipidler, proteinler, karbonhidratlar, DNA üzerindeki etkilerini azaltmak ve bu maddeleri vücuttan detoksifiye eden sistem antioksidan savunma sistemidir (60). Antioksidanlar ROS'a elektron transferi yaparak hücresel düzeydeki hasarı engellemektedir (61). Antioksidanlar etkilerini 4 temel şekilde gösterirler: ROS'u daha zayıf moleküllere dönüştürerek veya tutarak toplayıcı etki gösterirler. Antioksidan enzimlerin aktivitesi çoğunlukla bu şekildedir. ROS'la reaksiyona girerek hidrojen alışverişinde bulunmaları sonucu ROS'un oksidatif etkilerini azaltmaları bastırıcı etki olarak adlandırılır. Flavanoidler ve vitaminler bu şekilde antioksidan özellik gösterir. ROS'u bağlayıp moleküller arasındaki zincirleri kırarak zincir kırıcı etki gösterirler. Mineraller, seruloplazmin ve hemoglobin bu etkiye sahiptir. Reaktif oksijen türlerinin lipid, protein ve DNA gibi yapılarda oluşturdukları biyolojik hasarın onarılması onarıcı etkidir (62).

2.1.3.4.2 Enzimatik Antioksidanlar

Superoksit Dismutaz (SOD): Süperoksitin hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürülmesini sağlayan enzimdir. "Oksidatif strese karşı ilk savunma" şeklinde bilinmektedir. Lipid peroksidasyonunu engeller (63).

Katalaz (CAT): Büyük ölçüde peroksizomlarda, daha az olarak mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunur. Hidrojen peroksiti hidroksil oluşumunu önlemek için su ve oksijene dönüştürür (64).

Glutasyon peroksidaz (GPx): Glutasyon peroksidaz mitokondri ve sitozolde hidrojen peroksidi suya parçalayan antioksidandır. Kofaktör olarak selenyum elementini kullanır. Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz adı verilen enzim membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger (65) .

Glutasyon Redüktaz (GR): Hidrojen peroksitin indirgenmesi sırasında glutasyonoksitlenir. GPx'in reaksiyona devam edebilmesi için glutasyon NADPH'la indirgenir. Bu reaksiyonu GR katalizler (66).

Glutasyon S-Transferazlar (GST): Lipid peroksitlerine karşı selenyumdan bağımsız GPx aktivitesi göstermektedir (67).

Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz: Elektron taşıma zincirinin son basamağında süperoksit anyonunun suya dönüştüğü reaksiyonu katalizler (68).

2.1.3.4.3 Nonenzimatik Antioksidanlar

Glutatyon: İki GSH radikali (GS-) birleşerek okside glutatyonu oluştururlar bu da GR tarafından GSH'ya indirgenir. GSH, GPx'in katalizlediği bir reaksiyon sonucu hidrojen peroksit, singlet oksijen ve hidroksilin detoksitifye edilmesini sağlar (69).

Vitamin C (Askorbik Asit): Suda çözülebilen ve bu nedenle biyolojik sıvılar içinde miktarı en fazla olan antioksidandır. Süperoksit, hidroperoksit ve singlet oksijeni toplar (70).

Vitamin E (Tokoferol): Yağ asitlerinin ROS harabiyetinin engellenmesinde savunmanın ilk basamğıdır. Lipit peroksit radikalleri, singlet oksijen, hidroksil ve süperoksitin indirgenmesini sağlar. E vitamini ROS üretimini engellerken GPx açığa çıkan peroksitlerin yok edilmesine yardımcı olur (71).

Karoten: Peroksitlerle reaksiyona girer, singlet oksijenin etkisini sonlandırır ve süperoksidi ortadan kaldırır (72).

Melatonin: Antioksidanların içinde güçlü etkiyi gösterir. Organizma için ROS içinde en tehlikeli tür olan hidroksilin yok edilmesini sağlar. Lipofilik yapısı sayesinde hücredeki tüm organaller üzerinde etki gösterir. Antioksidan enzimlerin bazılarını uyarır. Lipooksijenaz ve nitrik oksit sentazı (proooksidatif enzimler) baskılar. Hücre membranının oksidatif hasara karşı dayanıklılığını artırır. Mitokondri faaliyetlerini artırarak ROS üretimini engeller (73).

Vitamin-B9 (Folik Asit): Plazma homosistein seviyesini düşürmede etkilidir (74).

Koenzim Q10 (Ubikinon): Proteinlerin ve lipitlerin ROS harabiyetine uğraması reaksiyonlarını baskılar. Ubikinol formunda (indirgenmiş) ROS için electron kaynağıdır ve bu nedenle güçlü antioksidan özellik gösterir (75).

Ürik Asit: Kanın toplam antioksidan kapasitesinin yaklaşık yarısından sorumlu olduğu düşünülür. Reaktif oksijen türlerini etkisizleştirir. Güçlü süpürücü

etki gösterir. Fe ve Cu gibi metal iyonlarının şelatlanmasını sağlar. Vitamin-C oksidasyonunu engelleyici etkisi vardır (76).

Seruloplazmin: Fe^{+2} 'yi Fe^{+3} 'e yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder (77).

Albumin: Lipit peroksitlerin ve hipoklaröz asidin toplayıcısıdır (78).

Biluribin: Süperoksit ve hidroksil radikallerinin toplayıcısıdır (79).

2.1.4 Etiyoloji

Nöbetler ve epilepsi merkezi sinir sistemindeki eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır ve bu fonksiyonun bozulması birçok farklı nedene bağlı olabilir (12). Etiyolojik olarak epilepsiler genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz, immün ve bilinmeyen olarak 6 alt gruba ayrılmıştır (80).

2.1.4.1 Yapısal Etiyoloji

Nörogörüntülemelede tespit edilebilen anormallikleri ifade eder. İnme, travma, enfeksiyon veya kortikal gelişimdeki malformasyonlar bu duruma neden olabilir. Yapısal etiyolojinin altında yatan nedenler genetik veya edinilmiş olabilir. Tek gen mutasyonları, DNA silinmesi veya çoğalması gibi durumlarda oluşabilecek geniş hastalık yelpazesine sahip nöbetler genetik kısmı oluştururken hipoksik-iskemik ensefelopati, travma, felç ve enfeksiyon edinilmiş kısma dahildir (12, 15).

2.1.4.2 Genetik Etiyoloji

Nöbetlerin kaynağı genetik olduğu bilinen ya da tahmin edilen mutasyonlardır. Genetik mutasyonların çeşitli mekanizmalarla epilepsiye neden olabilirken sebep olan genler hakkında yeterli bilgi yoktur (12).

2.1.4.3 Enfeksiyöz Etiyoloji

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları dünyada en yaygın olarak görüldüğü bilinen epilepsi etiyolojisi ve önemli bir risk faktörüdür. Nöbetler, enfeksiyona bağlı bozukluğun temel semptomu olarak görülmektedir. Enfeksiyöz ajanlar kortikal nekroz, enfarktüs, hipoiskemik hasar ve beyin hasarına yol açabilmektedir. Kronik inflamasyon kan-beyin bariyerinin zarar görmesine, nöron ölümüne ve kalıcı hipereksitabiliteye neden olabilir (12). Parazitik (nörosistiserkoz, serebral

sıtma), bakteriyel (tüberküloz) veya viral (subakut sklerozan panensefalit) kökenli enfeksiyonlara bağılı olarak ortaya çıkabilmektedir (15).

2.1.4.4 Metabolik Etiyoloji

Nöbetler temel semptom olarak bir dizi metabolik bozukluktan kaynaklanmaktadır. Metabolik bozukluklar hücresel dejenerasyon, demiyelinizasyon, nöronal göç bozuklukları şeklinde kendini göstermekte; hücre veya organ fonksiyonunu etkileyerek epileptogenezi tetiklediğı ifade edilmektedir (12). Metabolik epilepsilerin büyük bir çoğunluğu genetik bir altyapıya sahip olduğı düşünölmektedir (80).

2.1.4.5 İmmün Etiyoloji

Nöbetlerin temel semptom olduğı bir immün bozukluğu ifade eder. Beyin-omurilik sıvısı ve nörogörüntölemelerde immün değışiklikler görölmektedir (80). Otoimmün ensefalite bağılı epilepsilerde tedavide antiepileptik ilaçlar yerine uygun immünoterapi yöntemlerinin kullanılması tedavide gerektiğı için hastalığın tanımlanması tedavi için önemlidir (12). Anti NMDA reseptörü ensefaliti, mGluR5'le ilişkili limbik ensefalit ve Ramussen Sendromu bu duruma örnektir (80).

2.1.4.6 Bilinmeyen Etiyoloji

Etiyolojinin net bir şekilde belirlenemediğı durumlar bu kategoride sınıflandırılmaktadır. Bu durum oldukça yaygındır ve yapılan çalışmalarda vakaların %50'sinde etiyolojinin bilinmediğı görölmüştür (80).

2.1.5 Epidemiyoloji

Epilepsi dünyada inmeden sonra en çok karşılaşılan ikinci nörolojik bozukluktur ve yaklaşık 65 milyon insanı etkilemektedir (1). Epilepsi prevelansının %1 olduğı tahmin edilmektedir (2). Bu durum ciddi fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik sonuçlara neden olmaktadır (3). Toplam 222 çalışmanın incelendiğı bir araştırmada epilepsi nokta prevelansı 1000 kişide 6,8, yaşam boyu yaygınlığı 1000 kişide 7,6 olarak hesaplanmıştır. Yıllık aktif nöbet yaygınlığının, yaşam boyu prevelansının ve insidans oranının orta ve düşük gelirli ölkelerde daha yüksek olduğı görölmüştür (81). Epilepsi insidansı çocukluk ve yaşlılık döneminde en yüksek seviyedeysen yetişkinlerde daha düşüktür (3).

2.2 Oksidatif Stres

Beyin yüksek oksijen kullanımı, yüksek mitokondri miktarı, düşük onarım kapasitesi, yüksek poliansature yağ asidi miktarı ve düşük antioksidan seviyesi nedeniyle oksidatif hasara karşı duyarlı bir organdır. Bu yüzden birçok nörodejeneratif hastalıkta oksidatif stres önemli rol oynamaktadır (6). Mitokondriyal solunum zinciri insan organizmasındaki zararlı serbest radikallerin ana kaynaklarından biridir (82). Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, nöronlar için ana ATP kaynağı olduğundan ve mitokondri, hücre içi kalsiyumun homeostazisinde bir role sahip olduğundan, bunun disfonksiyonu, nöronal uyarılabilirliği ve sinaptik iletimi bir şekilde etkileyebilir (6). İntrasellüler ATP ve nöronal kalsiyum seviyelerinde oluşan dengesizlik epilepsiye karşı duyarlılık oluşturan faktörlerdir. Mitokondri disfonksiyonu ve nöbetler birbirini tetikleyerek bir kısır döngü oluşturabilir (8).

Epilepsinin patofizyolojisinde oksidatif stresin rol oynadığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (82). Yapılan çalışmalar epilepsili kişilerin çoğunda MDA seviyelerinin yüksek olduğunu, bunun da nörotransmitter salınımı ve iyon kanallarında değişikliklere yol açtığını göstermiştir. Artan ROS üretimiyle sitoplazmik kalsiyum konsantrasyon yükselişi ve nöronal eksitabilitede artış görülmektedir (83). Bu fizyolojik değişimler epileptik süreçlerin başlamasına neden olmaktadır. Mitokondrinin ATP üretimi, nöronal eksitabilite, yağ asitlerinin oksidasyonu, apoptozun kontrolü, nörotransmitter sentezi ve hücre içi kalsiyum homeostazının sağlanmasında etkili olduğu düşünülmektedir. ROS üretimi esas olarak oksidatif hasara karşı hassas olan mitokondride gerçekleşir ve mitokondri disfonksiyonuna neden olmaktadır. Mitokondri disfonksiyonu sonucu ATP üretimi azalır, hücre zarında membran potansiyelinin korunmasını sağlayan Na/K ATPaz aktivitesi azalır, hücreler kolay uyarılabilir hale geçer (48).

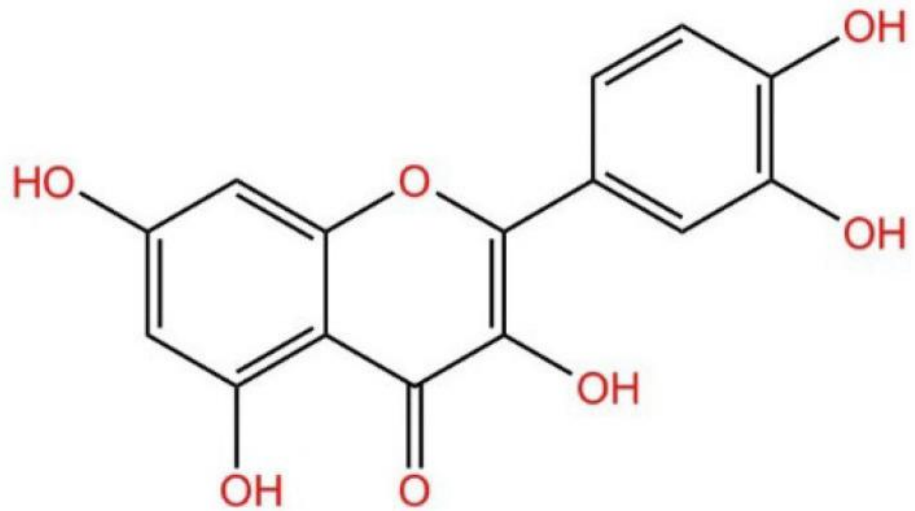
RNA oksidasyonunun araştırıldığı bir çalışmada bu durumun ratların beyinlerini oksidatif strese karşı hassas hale getirdiği fakat günlük koenzim Q10 takviyesinin RNA oksidasyonunu önemli ölçüde engelleyerek nöbet sonrası nöronal kaybı azalttığı görülmüştür (84). Epilepsili hastalarda oksidatif stres parametrelerinin incelendiği bir çalışmada, epilepsili hastalarda normal gruba kıyasla lipid peroksidasyonunda artış görülmüştür (85). SOD enzimini kodlayan genin susturulduğu knockout hayvanlarla SOD ekspresyonunun normal olduğu

hayvanların karşılaştırıldığı bir çalışmada, SOD enziminin bulunduğu hayvanların kainik asitle (KA) oluşturulan deneysel modelde nöronal hasarının daha az olduğu görülmüştür (86). Bir araştırmada SOD, vitamin-E, vitamin-C, vitamin-A ve melatoninin epilepsi oluşumunu önleyebileceği görülmüştür. (84). Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun nöronal eksitabiliteyi artırma ve apoptoz aracılığıyla epilepsi oluşturduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (87). Bu nedenle antioksidan etki gösteren maddelerin serebral oksidatif stresi azaltarak epilepsiyi tedavi edebileceği düşünülmektedir (6).

2.3 Quercetin

Polifenoller bitkilerin savunma mekanizmalarında rol oynayan ve sekonder metabolit olan bir grup fitokimyasaldır (9). Sıcaklık, radyasyon, hastalık gibi stres durumlarında bitkiler polifenoller üretilir. Polifenoller kendi içlerinde flavanoidler, fenolik asitler, lignanlar ve stilbenler olarak 4 gruba ayrılır (88). 15 karbon atomu içeren difenil propan yapılı bileşikler flavonoidler olarak adlandırılır (89). Yaklaşık olarak bilinen 3000 çeşit flavanoid vardır. Antioksidan, antiinflamatuvar, antitümör, antiplatelet, antidiabet, antiplatelet, nöroprotektif ve kalp damar sağlığını koruyucu etkileri sahip bileşiklerdir (90). Flavonoidler kimyasal yapılarına göre flavonoller, flavonlar, flavanonlar, izoflavonlar, antosiyanidinler ve ketaşinler olarak gruplara ayrılır (91).

Şekil 2.2 Quercetin kimyasal yapısı (91).



Quercetin flavanol grubuna dahil, kapalı formülü $C_{15}H_{10}O_7$ ve yapısal formülü 3,5,7,3',4'- pentahidroksiflavon şeklinde olan bir bileşiktir (Şekil 2.2) (92). Fenol gruplarına glikozit bağlarla şeker bağlanması sonucunda oluşan glikozit veya aglikon formunda bitkinin kısımlarında bulunur. Sarı renkli ve kristalize yapıdadır. Molekül ağırlığı 302,23 g/mol'dür (93). İsmi Latince “meşe ormanı” anlamına gelen quercetumdan alan quercetin ilk elde edilişi bu bitkinin reçinesinden gelmektedir. Çilek, kiraz, kırmızı yapraklı marul, biber, brokoli, bezelye, kapari, domates, dereotu, elma, kırmızı üzüm, turuncgil bitkilerde bulunmakla birlikte soğan yapısında en fazla quercetin barındıran bitkidir (9). Medikal olarak ginkgo biloba, sarı kantaron ve mürverden elde edilir (94).

2.3.1 Quercetin'in Biyolojik Aktivitesi

Quercetin organizmaya birçok yoldan fayda sağlayan bir flavanoiddir. Antiinflatuar, antihipertansif, vazodilatör, antiobezite, antiaterosklerotik, antiviral, antibakteriyel, antitrombotik, antitümoral, antidiyabetik, nöroprotektif ve antioksidan özellikleri bulunur (90).

Literatürde kolesterolü düşürdüğü (95), koroner kalp rahatsızlıklarında riskleri azalttığı (96), diyabete bağlı komplikasyonları azalttığı (97), artrit önlediği (98), osteoporozdan koruyucu olduğu (99) konusunda çalışmalar bulunur (100).

Kanser hücrelerinin çoğalmasına veya metastazına neden olan moleküllerin baskılanmasını sağlar. Kanser hücrelerinin apoptoz yolunu indükleyerek tümöral hücrelerin ölümünü sağlar. Proapoptik proteinlerin ekspresyonunu artırıp apoptik proteinlerin ekspresyonunu azaltabilir (101). Kan şekeri seviyesini kontrol altında tutarak diyabet için hem tedavi edici hem koruyucu etkisi rapor edilmiştir (102). Kardiyovasküler sistem üzerinde sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarını azaltıp; serbest yağ asidi, kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürerek koruyucu rol oynadığı bildirilmiştir (103).

2.3.2 Nöroprotektif Etkiler

Quercetin kan beyin bariyerini %65,54 oranında geçerek merkezi sinir sisteminde nöroprotektif etkiler göstermektedir (104). Nöroinflamatuvar süreçleri başlatan TNF- α , COX ve IL-1 α üretimini baskılayarak nörodejenaratif hastalıklara karşı koruyucu etkili olduğu belirtilmiştir (105). Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıklarda nöronal fonksiyonu düzenleyip yaşa bağlı gelişen nörodejenerasyonu önleyebileceği düşünülmektedir (106).

Beyindeki protein ve lipid kinaz sinyalleriyle etkileşime girerek nörotoksik türlerin tetiklediği apoptozu engelleyebildiği görülmektedir. Sinaptik plasititeyi desteklediği, bilişsel performansta yaşa bağlı oluşabilecek kayıpları önlenmesi ve geri döndürülmesinde rol oynadığı ifade edilmektedir. Öğrenmeyi ve bilişsel aktiviteyi geliştirir (107). Hafızanın arttırılmasını sağlar (108). Düzenli quercetin kullanımının beyinde enerji metabolizması ve mitokondri membran potansiyelini düzenleyerek mitokondriyal disfonksiyonu iyileştirdiği, oksidatif stresi azalttığı görülmüştür. Parkinson ve serebral iskemi modellerinde quercetin'in davranış değişikliklerini ve bilişsel bozukluğu azaltmıştır (109).

2.3.3 Antioksidan Etkileri

Quercetin'in yapısında bulunan 5 hidroksil grubu sayesinde güçlü antioksidan etki gösterir; benzen halkasıyla serbest radikallerin etkili bir şekilde temizlenmesini sağlar (110). Yapılan çalışmalar flavanoid ailesi içinde serbest radikalleri temizlemede en etkili bileşik olduğunu göstermektedir (111).

Quercetin'in antioksidan etkileri serbest radikallerin temizlenmesi, metal iyonlarının şelatlanması ve lipid peroksidasyonun inhibisyonu, antioksidan enzim aktivitesini arttırması ve sinyal iletiminde hücreler üzerinde koruyucu etkiler oluşturması şeklindeki mekanizmalarla çalışır (94).

Enzim antioksidanların yollarını uyararak hücrelerin antioksidan kapasitesini arttırır ve oksidatif stresi azaltır. Serbest oksijen radikallerinin suya dönüşümünü sağlayan GSH'nin aktivitesini arttırarak oksidan- antioksidan homeostazını yeniden sağlar (110). Hücreleri hidrojen peroksit'in olumsuz etkilerinden korur, Fe^{+2} ve Cu^{+2} 'in Fenton reaksiyonunu inhibe eder ve lipid peroksidasyonunu engeller (112).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada quercetin'in manganez kaynaklı antioksidan enzim aktivitesindeki azalmayı, hidrojen peroksit üretimini ve lipid peroksidasyonunu hafiflettiği görülmüştür (113). Gerbillerde oluştural serebral iskemi modeli üzerinde quercetin ön tedavisi alan gerbillerin iskemi oluşturulan bölgedeki nöronlarında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz seviyelerinin arttığı ve iskemik hasarı engellediği görülmüştür (114). Sıçanlarda akut omurilik hasarı modelinde quercetin oksidatif stres yollarını inhibe ederek koruyucu etki göstermiştir (115).

2.3.4 Quercetin ve Epilepsi

Kan-beyin bariyerini geçebilen bir bileşik olması sayesinde quercetin Alzheimer hastalığı (116), Parkinson hastalığı (117), travmatik beyin hasarı (118) ve epilepsi (119) gibi çeşitli nörolojik bozukluklara karşı nöroprotektif etkileri olduğu görülmüştür. Aynı zamanda quercetin antiepileptik etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (110).

Kainik asitle farelerde oluşturulan epilepsi modeli üzerinde quercetinle tedavi edilen grupta nöbet aktivitesinde azalma görülmüştür (119). 6 Hz'lik psikomotor elektrik stimülasyonu ile farelerde oluşturulan epilepsi modelinde quercetin nöbetler üzerinde antikonvulsan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (104). Kainik asitle farelerde oluşturulan epilepsi modelinde 50 mg/kg intragastrik quercetin ön tedavisinin benzeri davranışları ve kognitif bozuklukları hafiflettiği ve nöron hücre ölümünde nöroprotektif rol oynadığı ifade edilmiştir (120). PTZ ile farelerde oluşturulan epilepsi modelinde quercetin nöbet eşiğini artırdığı ve prefrontal kortekste MDA seviyesini düşürdüğü görülmüştür (121). Penisilinle ratlarla oluşturan epilepsi modelinde intraperitoneal quercetin enjeksiyonunun latens süresini artırdığı ve epileptiform aktivitenin sıklığını azalttığı rapor edilmiştir (122). PTZ ile ratlarda oluşturulan epilepsi modelinde 50 mg/kg quercetin nöbet oluşumu öncesi intraperitoneal enjeksiyonunun nöbet şiddetini hafiflettiği görülmüştür (123). Kainik asitle ratlarda oluşturulan epilepsi modelinde dozdan bağımsız quercetin takviyesinin nöbet şiddetinde azalma ve latens süresinde artışı sağladığı; beyin dokularındaysa GPx, GR, CAT ve SOD aktivitesini artırarak lipid peroksidasyonunu azalttığı belirtilmiştir (124). PTZ ile ratlar üzerinde oluşturulan epilepsi modelinde nöbet öncesi 20 mg/kg quercetin enjeksiyonunun latens süresini artırdığı ve nöbet şiddetini önemli ölçüde azalttığı ifade edilmiştir (125). WAG/Rij sıçanlar üzerinde 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarındaki quercetin absans epilepsi etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 25 mg/kg quercetin diken dalga sayısını azalttığı, 50 ve 100 mg/kg dozlarının epileptik aktiviteyi etkilemediği görülmüştür. Biyokimyasal analizdeyse 25 mg/kg quercetin kontrol grubuna kıyasla TNF-alfa, IL-6 ve NO düzeylerini azalttığı, 50 veya 100 mg/kg dozların etki göstermediği ve her iki dozun da sıçan beyinlerindeki NO düzeylerini artırdığı belirtilmiştir (126).

2.4 Egzersiz

Fiziksel aktivite iskelet kasının kasılması sonucu ortaya çıkan ve enerji tüketimini arttıran herhangi bir hareket olarak tanımlanabilir ve yürüyüş, bahçe işleri gibi aktiviteleri içerir. Egzersiz de fiziksel aktiviteye dahil olan bu faaliyetler içindedir. Fiziksel dayanıklılık, kardiyorespiratuar uygunluk, güç ve esneklik gibi bileşenlerin geliştirilmesi ve sürdürülmesi için yapılan planlı bedensel hareketler şeklinde tanımlanır. Egzersiz kendi içinde kardiyorespiratuar egzersizler, güç egzersizleri, direnç egzersizleri ve esneklik egzersizleri olarak çeşitlendirilebilir (127).

Enerjiyi dönüştürme basamağındaki metabolik yollara göre egzersiz aerobik egzersiz ve anaerobik egzersiz olarak sınıflandırılmaktadır (127). Anaerobik egzersiz kasılan kastaki enerji kaynaklarını kullanan, oksijen kullanımından bağımsız olarak, kısa süreli yoğun fiziksel aktivite şeklinde tanımlanır. ATP glikoliz ve fermantasyon gibi daha az enerji açığa çıkaran yollarla elde edilir. Büyük kas gruplarını kapsayan, enerji tüketimini ve kalp atışını hızlandıran, ritmik aktiviteler aerobik egzersiz olarak sınıflandırılır ve bu aktivitelerde ihtiyaç duyulan ATP karbonhidratlar, aminoasitler ve yağ asitlerinden elde edilir (128).

Aerobik egzersizin sağlığımız üzerinde birçok faydalı etkisi olduğu yıllardır bilinmektedir (129). Düzenli aerobik egzersiz kardiyovasküler sağlığı iyileştirdiği, kemikteki mineral yoğunluğunu arttırdığı, kanser, felç ve diyabet hastalık risklerini azalttığı bildirilmektedir (130). Kronik hastalıklarda aerobik egzersiz programı mortalite ve morbiditedeyi azaltır. Yapılan analizler kardiyovasküler hastalıklar, inme, demans, diyabet, osteoporoz gibi hastalıklarda egzersizin koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir (129). Yetişkin bireylerde haftalık 150 dakikalık orta şiddetli aerobik egzersiz programının metabolizmayı düzenlediği görülmüştür (131).

2.4.1 Nöroprotektif Etkiler

Aerobik egzersiz nörolojik veya nörodejeneratif bozukluklarda nöron hasarındaki onarımı sağlayan ve nöron sağlığını koruyan potansiyel noninvaziv bir tamamlayıcı terapi olarak önerilmektedir (132). Çok çeşitli mekanizmalar aracılığıyla merkezi sinir sistemi üzerinde olumlu etkileri rapor edilmiştir (133). Nörodejeneratif hastalıklardan beyin sağlığını ve bilişsel fonksiyonu koruduğu, öğrenme ve hafızayı geliştirdiği görülmüştür. Yaşlanma ve stres gibi durumlar nörojenezi engellese bile egzersiz sonucu salgılanan moleküllerle nörojenezi teşvik eder, sinapstik bağlantıların gücünü arttırmaktadır (134).

2.4.2 Antioksidan Etkiler

Nöronlar, nöronal iletim, iyon kanallarının ve reseptörlerin çalışması, protein taşınması ve sinapstik faaliyetlerin yürütülmesi gibi çok fazla işleve sahip aktif hücrelerdir. Bu nedenle sürekli enerji kaynağına ihtiyaç duymaktadırlar. Nöronlarda homeostazın ve bütünlüğün korunması açısından mitokondri önemli bir organelidir. Mitokondriyal disfonksiyon sonucunda oksidatif stres açığa çıkar. Parkinsonlu hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda egzersiz eğitimin oksidatif stresi azaltarak mitokondriyal homeostazı sağladığı ve nöronal aktiviyeti iyileştirdiği görülmüştür. (129).

Kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada uzun süreli egzersiz, oksidatif strese neden olan reaktif oksijen türlerinin temizlenmesini sağlayan glutatyon ve süperoksit dismutaz enzimlerinin hem miktarını hem de aktivitesini arttırdığı görülmüştür (135, 136, 137). Ayrıca egzersizin inflamasyonu da baskılayarak mitokondriyal disfonksiyona neden olan TNF- α ve IL-6 sitokinlerinin seviyesini düşürüp oksidatif stres oluşumunun önüne geçtiği düşünülmektedir (138).

Koşu bandı antrenmanı omurilikteki oksidatif stresi azaltarak glutatyon ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan kapasitelerini arttırmaktadır (133). Akut egzersizlerin oksidatif stresi azaltarak yaşlı bireylerde depresyonu iyileştirdiği görülmüştür (139).

2.4.3 Egzersiz ve Epilepsi

Epilepsinin tedavisinde kullanılan ilaçlar bazı durumlarda nöbetlerin kontrol altına alınmasında yeterli olmamaktadır. Ayrıca vakaların %20-30'unda ilaca karşı dirençli epilepsi görülmektedir (11). Antiepileptik ilaçlar sınırlı klinik etki göstermekle birlikte orta derece merkezi sinir sistemi problemleri, karaciğer yetmezliği ve kemik bozuklukları gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle nonfarmakolojik tedaviler araştırılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar fiziksel aktiviteyi epilepsi için yararlı bir tamamlayıcı terapi olarak göstermektedir (140). Yıllar boyunca, fiziksel aktivitenin epilepsi üzerindeki faydalarını incelemek için birçok temel ve klinik araştırma geliştirilmiştir. Bu araştırmalar, epilepsiyi önleme ve kontrol etmede ve bu patolojiyle doğrudan bağlantılı komorbiditeleri azaltmada fiziksel aktivitenin etkisini kapsar (141). Araştırmalar, düzenli fiziksel egzersizin epilepsili kişilerde nöbet sıklığını

azaltabileceğini ve psikolojik ve kardiyovasküler sağlığı artırabileceğini ortaya koymuştur (140).

Penisilinle gerbillere üzerinde oluşturulan epilepsi modelinde crataegus oxyacantha ekstraktı ve egzersizin antikonvülsan etkileri araştırılmış, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında egzersiz grubunda latens süresinin arttığı ve diken dalga sıklığının azaldığı gözlemlenmiştir (142). Gerbillere üzerinde penisilinle indüklenen farklı bir epilepsi çalışmasındaysa diaspyros kaki ve egzersizin antikonvülsan etkisi araştırılmış, 8 hafta boyunca egzersiz ve ekstrakt tedavisi alan ratların ECoG kayıtları incelendiğinde hem egzersiz hem de ekstrakt gruplarının, nöbetlerin şiddetini ve sıklığını değiştirerek penisilin kaynaklı epileptiform aktiviteyi inhibe ettiği rapor edilmiştir (143). Pilokarbinle ratlar üzerinde oluşturulan deneysel epilepsi modelinde haftada 6 gün koşu bandı egzersizi yapan ratlarda nöbet sayısının azaldığı görülmüştür (144). Pilokarbinle ratlar üzerinde oluşturulan başka bir deneysel epilepsi modelinde 30 gün boyunca tekerlek koşusu yapan ratlarda nöbet frekansının azaldığı görülmüştür (140). Penisilinle ratlarda oluşturulan ve 5-HTP ve egzersizin epilepsi üzerinde kombine etkilerinin incelendiği bir çalışmada 5-HTP uygulanan gruplarla kontrol grupları kıyaslandığında spike değerlerinde anlamlı bir fark oluşmazken 5-HTP uygulamasıyla kombine olarak egzersiz tedavisinin nöbet frekansında azalma ve latens süresinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (145). Moğol gerbilleri üzerinde yapılan bir çalışma 14 günlük koşu bandı egzersizi sonrasında penisilinle epileptiform aktivite oluşturulan gerbillerde nöbet frekansının ve nöbet şiddetinin azaldığını, antioksidan enzim aktivitesininse arttığını göstermiştir (11). Penisilinle oluşturulan bir epilepsi modelinde 6 hafta boyunca haftada 6 gün egzersiz ve karvakrol tedavisi alan ratlarda epileptiform aktivitenin latens süresinin arttığı, diken dalga sıklığı ve genliğini azalttığı gözlemlenmiştir (146).

2.5 Deneysel Epilepsi Modelleri

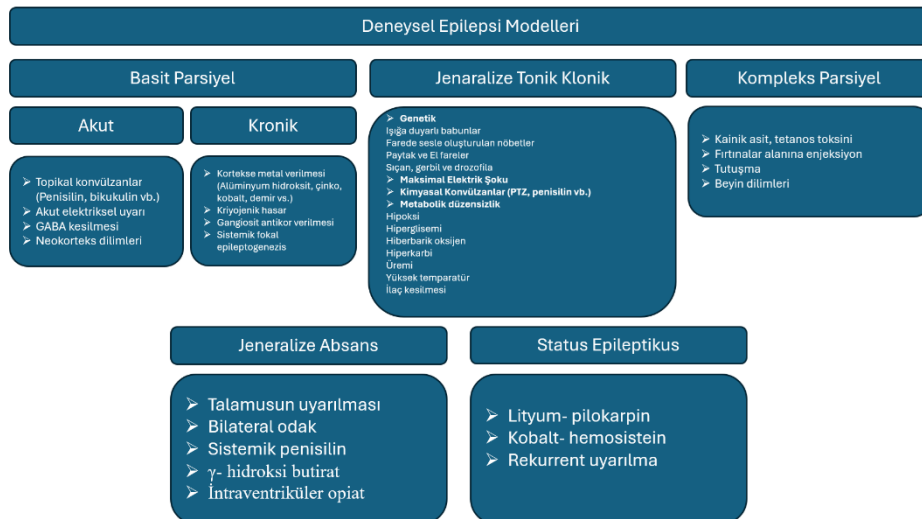
Nöbetlere ve epilepsiye bağlı olarak görülen davranışsal ve fizyolojik değişikliklerin anlaşılmasında hayvan modelleri önemli bir rol oynamaktadır. 20. yüzyılın başlarından itibaren antiepileptik tedavi stratejilerinin ve ilaçların geliştirilmesinde hayvan modelleri günümüze ışık tutmaktadır (147). Erken dönemde klinisyenlerin gözlemleri sonucu bromürler, fenobarbital ve sonrasında mefobarbitalin antiepileptik etkisinin keşfi nöbet önleyici aktivitenin test edilmesi

açısından hayvan modellerine olan ihtiyacı doğurmuştur (148). Hayvan modelleri nöbetler ve epilepsinin oluşum süreçlerinin ve bunlarla ilişkili olarak ortaya çıkan hastalıkların çeşitliliğiyle birlikte farklı nöbet oluşturma metodlarının da kullanılmasıyla drosophilladan insan olmayan primatlara kadar geniş bir aralığı kapsamaktadır (147). Son yıllarda kedi ve köpekler üzerinde yapılan başarılı çalışmalar olmasına karşın basit üretim ve bakım gereksinimleri ve yüksek doğurganlıklarıyla kemirgenler ve zebra balıkları ön plana çıkmaktadır (149).

Oluşturulacak modelin seçimi araştırmanın ilaç geliştirme, mekanizmayı aydınlatma ve olaylar arasındaki gelişimi değerlendirme şeklinde sıralanabilecek amaçlarına göre değişim göstermektedir (150).

Nöbetlerin ve epilepsinin altta yatan nedeninin çeşitliliği deneysel modellerde de çeşitlilik görülmesine olanak tanımıştır (147). Epilepsi modelinin oluşturulma metodu göz önüne alındığında deneysel modeller kemokonvulsanlar ve elektriksel uyarılarla oluşturulmuş nöbetler, refleks nöbetler ve idiopatik nöbetler başlıkları altında incelenmektedir (Şekil 2.3) (150). Epilepsinin insanda görülme şekli değerlendirildiğinde modeller basit parsiyel, jeneralize tonik klonik, kompleks parsiyel, jeneralize absans ve status epileptikus şeklinde sınıflandırılmıştır (151).

Şekil 2.3 Deneysel Epilepsi Modelleri (150).



İnsanlarda görülen farklı epilepsi türleri bazı genetik ve kimyasal ajanların kullanılması ya da lezyonların oluşturulmasıyla modellenmiştir. Kimyasal ajanların kullanımıyla oluşturulan modellerde kimyasalın lokal olarak uygulanmasıyla basit parsiyel nöbetler, sistemik olarak uygulanmasıyla kompleks parsiyel veya jeneralize nöbetler oluşturulmaktadır (3). Akut modeller nöbetlerin kemokonvulsanlar veya elektriksel uyarımayla geçici olarak oluşturulduğu modelleri ifade eder. Kronik modeller genetik modeller, lezyon oluşturulması veya tekrarlı şekilde elektriksel uyarımayla ortaya çıkan modellerdir (152).

2.5.1 Fokal Penisilin Modeli

Akut basit parsiyel nöbet oluşumunda en yaygın kullanılan yöntem kemokonvulsan kullanımıdır. Kemokonvulsanlar nöbetlerin kolayca ve hızlı bir şekilde ortaya çıkmasını sağlar (151). Penisilin modeli epilepsinin nöronal temeline ilişkin soruları yanıtlamak ve nöbet yayılımını izlemek açısından en önemli modellerden biridir (153). Yaygın bir antibiyotik olarak kullanılan penisilinin konvulsan etkisi enfeksiyonu önlemek amacıyla cerrahi bir işlem esnasında beyne uygulanmasıyla keşfedilmiştir (154). Penisilinin konvulsan etkisini hücre zarındaki klor kanalları ile etkileşime girerek GABA yanıtının bloke edilmesi şeklinde göstermektedir (155). Kedi veya sıçan korteksi üzerine bir filtre kâğıdı kullanılarak 1.7- 3.4 mikrolitre penisilinin topikal olarak uygulanmasından yaklaşık 2-5 dakika sonra kortekse yerleştirilen elektrotlardan insan interiktal dikenlerine benzer bir ECoG kaydı elde edilmiştir. Burada görülen paroksizmal depolarizasyon kayması epileptik nöronlarda membran geçirgenliğindeki aşırı artıştan kaynaklanır (156).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları

Bu çalışmada 2-4 aylık Wistar Albino cinsi, 200–300-gram erkek sıçan kullanılmıştır. Kullanılan hayvan sayısı güç (power) analizi yapılarak ve benzer çalışmalar da göz önünde bulundurularak 56 olarak belirlenmiştir. Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu’ndan (2022/34) onay alınmıştır. Deneyler Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi’nde yürütülmüştür.

Çalışmada kullanılacak hayvanlar BAİBÜ DEHAM’dan sağlanmış olup ÜNTES marka havalandırma sistemiyle 19 ± 2 °C sıcaklık ve 50-70 nispi nem altında ad libitum su ve palet yemle beslenmiş ve sirkadiyen ritm 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmıştır. Sistemler ve metotlar, çalışmanın yapılacağı laboratuvarında sıçan için optimize edilmiştir.

3.2 Deney Grupları

Çalışmada aynı özelliklere sahip deney hayvanları $n=7$ olacak şekilde 8 gruba randomize bir şekilde ayrıldı.

Tablo 3.1 Deney grupları ve işlemler

Deney Grupları	İşlemler	Hayvan Sayısı
Kontrol (KONT)	• 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu	$n=7$
Diazepam (DZM)	• 5 mg/kg intraperitoneal diazepam (0,1 ml) enjeksiyonu • 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu	$n=7$
Quercetin (QUAR)	• 50 mg/kg oral quercetin uygulaması • 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu	$n=7$
Egzersiz (EGZ)	• 5 dakika 2m/dk, ikinci aşama 5 dakika 5m/dk, üçüncü aşama 5 dakika 8 m/dk egzersiz uygulaması • 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu	$n=7$
QUAR+ DZM	• 50 mg/kg oral quercetin uygulaması • 5 mg/kg intraperitoneal diazepam (0,1 ml) enjeksiyonu • 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu	$n=7$
EGZ+ QUAR	• 5 dakika 2m/dk, ikinci aşama 5 dakika 5m/dk, üçüncü aşama 5 dakika 8 m/dk egzersiz uygulaması • 50 mg/kg oral quercetin uygulaması • 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu	$n=7$
EGZ+ DZM	• 5 dakika 2m/dk, ikinci aşama 5 dakika 5m/dk, üçüncü aşama 5 dakika 8 m/dk egzersiz uygulaması • 5 mg/kg intraperitoneal diazepam (0,1 ml) enjeksiyonu • 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu	$n=7$
EGZ+ QUAR+ DZM	• 5 dakika 2m/dk, ikinci aşama 5 dakika 5m/dk, üçüncü aşama 5 dakika 8 m/dk egzersiz uygulaması • 50 mg/kg oral quercetin uygulaması • 5 mg/kg intraperitoneal diazepam (0,1 ml) enjeksiyonu • 2,5 µl intrakortikal penisilin enjeksiyonu	$n=7$

3.3 Quercetin Uygulaması

Xie ve ark. yapmış olduğu çalışmadan hareketle quercetin grubundaki sıçanlara 50 mg/kg quercetin (0,1 ml) haftanın 6 günü olmak kaydıyla 6 hafta boyunca oral gavaj yoluyla uygulandı (157).

3.4 Egzersiz Protokolü

Başlangıçta sıçanların koşu bandı egzersizine adaptasyonlarının sağlanması için 10 gün alıştırma egzersizi yaptırıldı ve uyum sağlayamayan sıçanlar deney dışı bırakılırken uyum sağlayabilen sıçanlar egzersiz gruplarına dahil edildi. Alıştırma sürecinde egzersiz hızı ve süresi 2m/dk ve 30 dakikayla başladı ve kademeli bir şekilde arttırıldı. Sıçanların adaptasyon sağlanmasıyla birlikte egzersizlere başlandı. Egzersiz programlarında May TIME 0805 Treadmill Exercise marka beş kulvarlı deney hayvanı koşu bandı kullanılmıştır.

Kronik egzersiz protokolü haftanın 6 günü olmak kaydıyla 6 hafta boyunca 3 aşamalı olarak uygulandı. Birinci aşama 5 dakika 2m/dk, ikinci aşama 5 dakika 5m/dk, üçüncü aşama 5 dakika 8 m/dk şeklindedir (158).

3.5 Diazepam Uygulaması

Diazepam grubunda yer alan sıçanlara penisilin modelinin oluşturulmasından 5 dakika önce 5 mg/kg dizeepam (0,1 ml) intraperitoneal olarak verildi (159).

3.6 Epilepsi Modelinin Oluşturulması

Sıçanlar, ağırlık ölçümlerinin yapılmasının ardından 1,25 mg/kg dozundaki ürethanın saline içinde çözülmesiyle anestezi altına alındı. Anestezi altında kafa üstündeki ve kulak arkalarındaki kıllarının tıraş edilmesinin ardından sıçanlar stereotaksik cihaza sabitlendi. Kafa derisinin vertikal olarak kesildi ve yumuşak doku ortadan kaldırıldı (Şekil 3.1). Bregmanın bulunmasının ardından tur motoru kullanılarak çembersel hareketlerle kafatasındaki kemik uzaklaştırıldı. Sol serebral korteksin ortaya çıkarılmasının ardından iki adet Ag-Cl elektrot negatif olan Bregma'nın 3 mm posterioruna pozitif olan Bregma'nın 2 mm anterioruna, toprak elektrotsa kuyruğa yerleştirildi. Epileptik aktiviteyi başlatmak için Hamilton enjektörüyle 2,5 µl penisilin sol senserimotor kortekse 1 mm derinlikle intrakortikal olarak enjekte edildi (Şekil 3.2). Penisilin enjeksiyonunda önce bazal ECoG aktivitesi 10 dakika boyunca (ML856 PowerLab 26 T, ADInstruments, Bella Vista, Avustralya) kaydedildi ve penisilin enjeksiyonunu takip eden 180 dakika boyunca kayıt

sürdürüldü. Epileptiform aktiviteye ait frekans, genlik ve latens süresi bir yazılım yardımıyla (ADInstruments, LabChart 8.1) analiz edildi.

Şekil 3.1 Yumuşak dokunun uzaklaştırılması ve frontal kemik

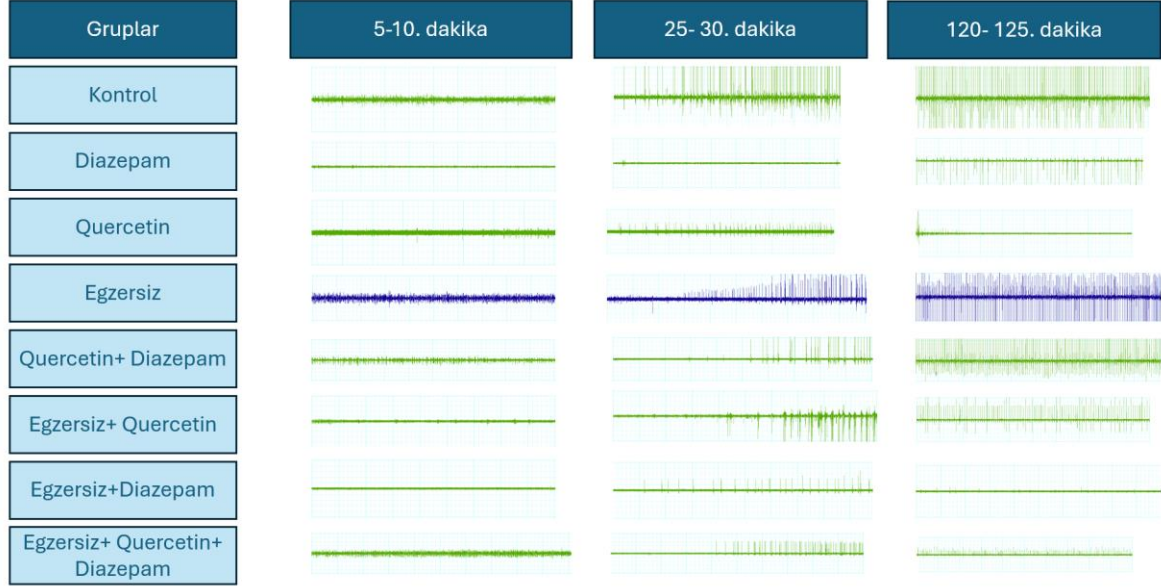


Şekil 3.2 Epilepsi modelinin oluşturulması



4. BULGULAR

Şekil 4.1 Deney gruplarının elektrokortikografik verilerine ait kesitler



4.1 Elektrokortikografik Bulgular

4.1.1 İlk Epileptiform Aktivitenin Başlama Zamanı

Penisilin sonrası epileptiform aktiviteye ait diken dalgalar 184–592 saniyeler arasında ortaya çıkmaya başladı. (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1). Gruplar epileptiform aktivitenin ortaya çıkma zamanına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P=0,005$).

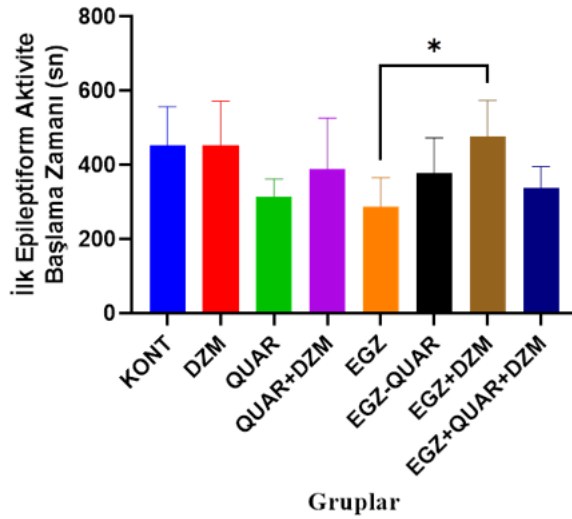
Tablo 4.1 Epileptiform aktivitenin ortaya çıkma süresine göre grupların karşılaştırılması sonucu elde edilen veriler. EGZ grubuna göre anlamlı. *

Gruplar	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
KONT	453,3	104,2	310	589	0,005
DZM	452,9	119,2	301	592	
QUAR	315,3	47,0	226	366	
QUAR+DZM	389,3	137,8	215	584	
EGZ	288,0	77,4	184	438	

EGZ-QUAR	377,1	96,5	266	496	
EGZ+DZM	476,4*	97,9	351	576	
EGZ+QUAR+DZM	338,9	56,6	274	450	

Gruplar arası farklar detaylı analiz edildiğinde EGZ+DZM grubunun ilk epilepsi oluşum başlama zamanı ortalamasının EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde büyük olduğu görüldü ($p=0,022$). EGZ+DZM grubuna ait latens ortalaması diğer gruplardan yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($P>0,05$).

Şekil 4.2 İlk epileptiform aktivitenin ortaya çıkış zamanı (* $p=0,022$).



4.1.2 QUAR Kullanımının Epileptik Aktivitenin Diken Dalga Sıklığına Etkisi

Penisilin enjeksiyonu sonrası beşer dakikalık aralıklarla alınan 36 ölçüm değerinde belirli sayılarda diken-dalga frekans değerleri görüldü (Şekil 4.2). Farklı zamanlarda ölçülen değerlerle ilgili istatistikler grupların karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar tablolarlar halinde verilmiştir. Tablolar incelendiğinde, penisilin enjeksiyonu sonrası 16-70 ve 76-180 dakikaları arasında tüm gruplara ait ortalama diken dalga sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,05$). Fakat 0-15 ve 71-75 dakikaları arasında alınan diken dalga frekansı kayıtlarındaysa gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

180 dakikalık ECoG kayıtlarıyla elde edilen epileptik aktivite diken-dalga frekansına ait istatistiksel veriler detaylı şekilde aşağıda verilmiştir.

Kayıtlar analiz edildiğinde, 0-15. dakikalarda grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Yapılan analizlerin sonuçlarına göre, 16-20 dakikaları arasında grupların epileptik aktivite DDS ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,0030$) (Tablo 4.2). QUAR+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarının DDS ortalamasının EGZ grubuna göre düşük olduğu görüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,041$ ve $p=0,040$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.2 Penisilin enjeksiyonu sonrası 0-30. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
0-5	KONT	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4350
	DZM	0,0	0,0	0,0	0,0	
	QUAR	0,0	0,0	0,0	0,0	
	QUAR+DZM	0,0	0,0	0,0	0,0	
	EGZ	0,0	0,0	0,0	0,0	
	EGZ-QUAR	0,0	0,0	0,0	0,0	
	EGZ+DZM	0,0	0,0	0,0	0,0	
	EGZ+QUAR+DZM	0,0	0,0	0,0	0,0	
6-10	KONT	5,0	13,2	0,0	35,0	0,8400
	DZM	0,0	0,0	0,0	0,0	
	QUAR	0,0	0,0	0,0	0,0	
	QUAR+DZM	0,0	0,0	0,0	0,0	
	EGZ	0,0	0,0	0,0	0,0	
	EGZ-QUAR	0,0	0,0	0,0	0,0	
	EGZ+DZM	3,0	7,4	0,0	21,0	
	EGZ+QUAR+DZM	0,0	0,0	0,0	0,0	
11-15	KONT	26,3	39,7	0,0	103,0	0,3250
	DZM	0,4	1,1	0,0	3,0	
	QUAR	7,6	15,7	0,0	42,0	
	QUAR+DZM	1,1	3,0	0,0	8,0	
	EGZ	6,4	17,0	0,0	45,0	
	EGZ-QUAR	11,9	25,5	0,0	69,0	
	EGZ+DZM	13,6	32,8	0,0	93,0	
	EGZ+QUAR+DZM	0,4	1,1	0,0	3,0	
16-20	KONT	70,3	81,5	0,0	185,0	0,0030*
	DZM	21,0	31,8	0,0	78,0	
	QUAR	50,3	80,4	0,0	174,0	
	QUAR+DZM a	13,1	22,2	0,0	56,0	

	EGZ a>	82,3	110,8	0,0	273,0	
	EGZ-QUAR	64,9	82,1	0,0	175,0	
	EGZ+DZM	25,7	42,4	0,0	122,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	12,7	20,3	0,0	51,0	
21-25	KONT	100,0	104,4	0,0	268,0	0,0010*
	DZM a	39,7	48,1	0,0	124,0	
	QUAR	86,7	114,8	0,0	253,0	
	QUAR+DZM a	64,1	103,4	0,0	223,0	
	EGZ a>	147,4	197,8	0,0	497,0	
	EGZ-QUAR a	77,4	98,1	0,0	223,0	
	EGZ+DZM a	36,1	54,5	0,0	153,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	57,9	68,0	0,0	176,0	
26-30	KONT a>	99,1	83,5	0,0	244,0	0,0217*
	DZM b	65,3	67,7	0,0	168,0	
	QUAR c	107,9	108,7	0,0	275,0	
	QUAR+DZM b	71,9	107,3	0,0	278,0	
	EGZ b>	147,9	168,2	0,0	454,0	
	EGZ-QUAR c	115,1	82,2	0,0	196,0	
	EGZ+DZM a b c<	30,0	52,6	0,0	151,0	
	EGZ+QUAR+DZM	108,9	118,5	0,0	295,0	

ECoG kayıtlarının 21-25 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P= 0,001$) (Tablo 4.2). EGZ grubunun DDS ortalamasının DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUART+DZM gruplarına göre yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,014$, $p=0,038$, $p=0,001$ ve $p=0,008$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 26-30 dakikalarında, epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,0217$). KONT grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,041$). EGZ grubunun DDS ortalamalarının DZM, QUAR+DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,014$, $p=0,024$, $p=0,038$ ve $p=0,0005$). EGZ+DZM grubunun DDS ortalamalarının QUAR, EGZ+QUAR ve EGZ+DZM gruplarına göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,021$, $p=0,012$ ve $p=0,020$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 31-35 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,003$) (Tablo 4.3). EGZ+DZM grubunun DDS ortalamasının KONT, QUAR, EGZ, EGZ+QUAR ve EGZ+QUART+DZM

gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,004, p=0,005, p=0,003, p=0,006 ve p=0,003). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

ECOG verilerinin 36-40 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (P= 0,0121) (Tablo 4.3). EGZ+DZM grubunun DDS ortalamasının KONT, QUAR, EGZ, EGZ+QUAR ve EGZ+QUART+DZM gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,004, p=0,005, p=0,003, p=0,006 ve p=0,003). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

Tablo 4.3 Penisilin enjeksiyonu sonrası 31-60. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
31-35	KONT a	127,4	75,3	42,0	265,0	0,0030*
	DZM	69,9	68,5	0,0	175,0	
	QUAR a	124,4	106,4	0,0	280,0	
	QUAR+DZM	72,3	87,1	0,0	224,0	
	EGZ a	131,1	138,2	0,0	397,0	
	EGZ-QUAR a	123,3	98,1	0,0	266,0	
	EGZ+DZM a <	31,1	57,3	0,0	165,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	129,0	124,4	0,0	302,0	
36-40	KONT a	124,4	77,4	35,0	272,0	0,0121*
	DZM	71,4	63,9	0,0	149,0	
	QUAR a	125,4	107,9	0,0	270,0	
	QUAR+DZM	68,6	82,5	0,0	205,0	
	EGZ a	114,4	97,9	0,0	258,0	
	EGZ-QUAR a	118,7	103,9	0,0	279,0	
	EGZ+DZM a <	36,1	59,8	0,0	175,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	120,4	119,8	0,0	303,0	
41-45	KONT a	125,9	65,2	14,0	232,0	0,0170*
	DZM	77,3	67,1	0,0	183,0	
	QUAR a	108,9	94,1	0,0	246,0	
	QUAR+DZM	59,7	66,7	0,0	154,0	
	EGZ	100,6	74,5	0,0	187,0	
	EGZ-QUAR	97,6	90,6	0,0	227,0	
	EGZ+DZM a <	36,7	57,9	0,0	173,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	117,9	113,2	0,0	280,0	
46-50	KONT a	126,3	68,0	2,0	230,0	0,0150*
	DZM	80,4	69,5	0,0	204,0	
	QUAR	104,1	87,5	0,0	241,0	
	QUAR+DZM	61,7	68,8	0,0	151,0	
	EGZ a	119,3	62,5	0,0	193,0	

	EGZ-QUAR a	122,3	85,9	3,0	206,0	
	EGZ+DZM a <	49,4	67,0	0,0	161,0	
	EGZ+QUAR+DZM	115,4	101,7	0,0	254,0	
51-55	KONT	115,7	65,8	6,0	225,0	0,0082*
	DZM a <	76,9	60,4	0,0	185,0	
	QUAR	113,6	86,7	0,0	231,0	
	QUAR+DZM b <	54,9	63,4	0,0	135,0	
	EGZ b c	138,7	74,4	0,0	225,0	
	EGZ-QUAR a b c	158,1	76,6	4,0	225,0	
	EGZ+DZM c <	63,6	69,1	0,0	155,0	
	EGZ+QUAR+DZM	103,7	91,3	0,0	231,0	
55-60	KONT	112,3	60,8	3,0	210,0	0,0020*
	DZM a <	76,7	56,7	1,0	176,0	
	QUAR	103,3	73,3	0,0	227,0	
	QUAR+DZM b <	60,3	67,6	0,0	149,0	
	EGZ a b c	144,6	99,8	0,0	316,0	
	EGZ-QUAR a c d	167,3	90,2	1,0	290,0	
	EGZ+DZM c <	72,6	67,0	0,0	146,0	
	EGZ+QUAR+DZM d <	92,3	81,3	0,0	199,0	

ECoG verilerinin 41-45 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,0170$) (Tablo 4.3). EGZ+DZM grubunun DDS ortalamasının KONT, QUAR ve EGZ+QUART+DZM gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,008$, $p=0,033$ ve $p=0,016$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 46-50 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,015$) (Tablo 4.3). EGZ+DZM grubunun DDS ortalamalarının KONT, EGZ ve EGZ+QUART gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,023$, $p=0,039$ ve $p=0,031$).

ECoG verilerinin 51-55 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,0082$) (Tablo 4.3). DZM grubunun DDS ortalamasının EGZ+QUAR grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olarak saptandı ($p=0,016$). QUAR+DZM grubunun DDS ortalamalarının EGZ ve EGZ+QUAR gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,013$ ve $p=0,020$). EGZ+DZM grubunun DDS ortalamalarının EGZ ve EGZ+QUAR gruplarına göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla $p=0,026$ ve $p=0,005$).

ECoG verilerinin 56-60 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,002$) (Tablo 4.3). DZM grubunun DDS ortalaması EGZ ve EGZ+QUAR grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olarak saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,045$ ve $p=0,007$). QUAR+DZM grubunun DDS ortalamalarının EGZ ve EGZ+QUAR gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,012$ ve $p=0,001$). EGZ+DZM grubunun DDS ortalamalarının EGZ ve EGZ+QUAR gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla $=0,033$ ve $p=0,005$). Buna ek olarak EGZ+QUAR+DZM grubunun DDS ortalaması EGZ+QUAR grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p=0,026$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.4 Penisilin enjeksiyonu sonrası 61-90. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
61-65	KONT	113,3	59,9	6,0	204,0	0,0040*
	DZM a	80,7	54,6	5,0	173,0	
	QUAR	104,0	67,2	0,0	215,0	
	QUAR+DZM a	65,0	68,3	0,0	164,0	
	EGZ	130,9	90,8	0,0	285,0	
	EGZ-QUAR a <	154,1	76,0	4,0	231,0	
	EGZ+DZM a	70,9	64,7	0,0	144,0	
	EGZ+QUAR+DZM	96,3	64,3	0,0	177,0	
66-70	KONT	117,9	59,4	4,0	194,0	0,0150*
	DZM	80,0	51,3	13,0	171,0	
	QUAR	105,6	64,2	0,0	205,0	
	QUAR+DZM a	63,7	67,0	0,0	157,0	
	EGZ	120,3	82,0	0,0	259,0	
	EGZ-QUAR a <	131,9	68,2	3,0	232,0	
	EGZ+DZM a	65,4	55,4	0,0	139,0	
	EGZ+QUAR+DZM	101,3	64,6	0,0	172,0	
71-75	KONT	118,9	57,7	3,0	180,0	0,5100
	DZM	82,0	44,6	34,0	165,0	
	QUAR	107,4	61,3	0,0	193,0	
	QUAR+DZM	68,9	74,9	0,0	182,0	
	EGZ	117,9	72,5	0,0	232,0	
	EGZ-QUAR	119,1	63,9	0,0	216,0	
	EGZ+DZM	61,0	55,3	0,0	130,0	
	EGZ+QUAR+DZM	101,4	64,6	0,0	175,0	
76-80	KONT a	126,3	65,0	1,0	198,0	0,0400*
	DZM	79,1	45,5	27,0	158,0	
	QUAR	113,7	50,4	33,0	187,0	
	QUAR+DZM	65,9	71,4	0,0	174,0	
	EGZ	117,7	64,9	0,0	209,0	

	EGZ-QUAR	107,7	62,5	0,0	213,0	
	EGZ+DZM a<	58,4	52,8	0,0	120,0	
	EGZ+QUAR+DZM	87,0	69,0	0,0	178,0	
81-85	KONT a>	147,0	99,3	12,0	339,0	0,0020*
	DZM a	67,7	51,2	8,0	153,0	
	QUAR b>	129,1	32,7	77,0	179,0	
	QUAR+DZM a b	62,4	69,2	0,0	165,0	
	EGZ c>	118,0	60,9	0,0	194,0	
	EGZ-QUAR	97,0	63,5	0,0	202,0	
	EGZ+DZM a b c	50,4	49,5	0,0	105,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	79,7	73,5	0,0	175,0	
85-90	KONT a>	141,6	79,3	42,0	297,0	0,0320*
	DZM a	66,7	50,9	0,0	149,0	
	QUAR b>	129,7	36,8	62,0	173,0	
	QUAR+DZM a b	59,3	66,3	0,0	152,0	
	EGZ	112,7	56,5	0,0	174,0	
	EGZ-QUAR a	89,1	62,2	0,0	187,0	
	EGZ+DZM b	48,1	47,2	0,0	103,0	
	EGZ+QUAR+DZM	77,1	72,7	0,0	178,0	

ECoG verilerinin 61-65 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,004$) (Tablo 4.4). EGZ+QUAR grubunun DDS ortalamasının DZM, QUAR+DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,030$, $p=0,008$ ve $p=0,014$).

ECoG verilerinin 66-70 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,015$) (Tablo 4.4). EGZ+QUAR grubunun DDS ortalamasının QUAR+DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,044$ ve $p=0,049$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 71-75 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,510$)

ECoG verilerinin 76-80 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,040$) (Tablo 4.4). EGZ+DZM grubunun DDS ortalamasının KONT grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,045$).

ECoG verilerinin 81-85 dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,002$) (Tablo 4.4). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM grubuna göre

yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; p=0,019, p=0,012, p=0,004 ve p=0,047). QUAR grubunun DDS ortalamasının QUAR+DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; p=0,048 ve p=0,020). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,046). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

Tablo 4.5 Penisilin enjeksiyonu sonrası 91-120. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
91-95	KONT a>	136,6	69,3	40,0	263,0	0,0010*
	DZM a	66,1	52,9	0,0	146,0	
	QUAR b>	125,6	43,5	49,0	182,0	
	QUAR+DZM a	60,0	64,1	0,0	155,0	
	EGZ c>	117,4	62,7	0,0	194,0	
	EGZ-QUAR	84,1	55,3	0,0	170,0	
	EGZ+DZM a b c	39,4	45,8	0,0	94,0	
	EGZ+QUAR+DZM	73,7	71,9	0,0	172,0	
96-100	KONT a>	129,4	77,3	4,0	259,0	0,0070*
	DZM a	61,7	51,8	0,0	142,0	
	QUAR b>	126,9	50,3	49,0	207,0	
	QUAR+DZM	64,1	58,5	0,0	148,0	
	EGZ c>	115,0	62,9	0,0	198,0	
	EGZ-QUAR	79,3	49,3	0,0	137,0	
	EGZ+DZM a b c	30,9	40,9	0,0	78,0	
	EGZ+QUAR+DZM	69,9	68,5	0,0	159,0	
101-105	KONT a>	131,6	76,0	0,0	250,0	0,0010*
	DZM a	58,9	50,9	0,0	137,0	
	QUAR b>	122,1	45,3	55,0	199,0	
	QUAR+DZM a	64,1	58,0	0,0	146,0	
	EGZ c>	110,0	55,4	0,0	170,0	
	EGZ-QUAR	71,3	47,4	0,0	103,0	
	EGZ+DZM a b c	21,4	37,6	0,0	69,0	
	EGZ+QUAR+DZM	68,4	67,5	0,0	152,0	
106-110	KONT a>	133,4	70,1	5,0	226,0	0,0030*
	DZM a b	54,3	49,5	0,0	131,0	
	QUAR b>	121,0	42,9	56,0	192,0	
	QUAR+DZM a	65,7	57,3	0,0	140,0	
	EGZ c>	109,7	50,0	0,0	148,0	
	EGZ-QUAR a	66,3	45,0	0,0	111,0	
	EGZ+DZM a b c	16,0	36,8	0,0	61,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	62,6	63,0	0,0	143,0	
111-115	KONT a>	134,1	72,6	0,0	229,0	0,0010*
	DZM a b	50,9	42,4	0,0	105,0	
	QUAR b>	118,3	38,2	71,0	190,0	

	QUAR+DZM a	63,6	58,9	0,0	143,0	
	EGZ c>	115,6	52,5	0,0	152,0	
	EGZ-QUAR	73,1	37,2	0,0	108,0	
	EGZ+DZM a b c	12,3	36,0	0,0	56,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	61,4	61,4	0,0	137,0	
116-120	KONT a>	135,3	72,5	4,0	237,0	0,0030*
	DZM a b c	46,0	39,3	0,0	90,0	
	QUAR b>	117,0	34,6	80,0	180,0	
	QUAR+DZM a	62,9	57,3	0,0	140,0	
	EGZ c>	118,1	54,1	0,0	160,0	
	EGZ-QUAR a	67,6	42,5	0,0	106,0	
	EGZ+DZM a b c	8,9	34,1	0,0	45,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	63,7	66,4	0,0	152,0	

ECoG verilerinin 86-90. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p=0,032$) (Tablo 4.4). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM ve EGZ+QUAR yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,027$, $p=0,015$ ve $p=0,005$). QUAR grubunun DDS ortalamasının QUAR+DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,037$ ve $p=0,016$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 91-95. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P=0,001$) (Tablo 4.5). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,037$, $p=0,023$ ve $p=0,004$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,011$). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,021$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 96-100. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P=0,007$) (Tablo 4.5). KONT grubunun DDS ortalaması DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,045$ ve $p=0,003$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,004$). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,013$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECOG verilerinin 101-105. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,001$) (Tablo 4.5). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,031$, $p=0,046$ ve $p=0,001$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,003$). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,009$).

ECOG verilerinin 106-110. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,003$) (Tablo 4.5). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,019$, $p=0,045$, $p=0,047$, $p=0,0005$ ve $p=0,036$). QUAR grubunun DDS ortalamasının DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,048$ ve $p=0,002$). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,005$).

ECOG verilerinin 111-115. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,001$) (Tablo 4.5). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,014$, $p=0,037$, $p=0,0003$ ve $p=0,031$). QUAR grubunun DDS ortalamasının DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,046$ ve $p=0,001$). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,002$).

ECOG verilerinin 116-120. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,003$) (Tablo 4.5). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,008$, $p=0,032$, $p=0,045$, $p=0,0002$ ve $p=0,034$). QUAR grubunun DDS ortalamasının DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,036$ ve $p=0,001$). EGZ grubunun DDS

ortalamasının DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; p=0,033 ve p=0,001).

Tablo 4.6 Penisilin enjeksiyonu sonrası 121-150. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
121-125	KONT a>	136,4	49,0	59,0	199,0	0,0001*
	DZM a b c	49,1	43,5	0,0	109,0	
	QUAR b>	99,1	53,7	2,0	173,0	
	QUAR+DZM a	61,9	56,2	0,0	137,0	
	EGZ c>	116,3	53,7	0,0	164,0	
	EGZ-QUAR a	63,7	45,2	0,0	105,0	
	EGZ+DZM a c	7,1	34,0	0,0	38,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	60,3	62,6	0,0	142,0	
126-130	KONT a>	146,4	42,3	82,0	213,0	0,0001*
	DZM a	49,4	44,3	0,0	116,0	
	QUAR b>	94,9	52,6	0,0	172,0	
	QUAR+DZM a	59,7	55,3	0,0	134,0	
	EGZ c>	113,7	54,2	0,0	170,0	
	EGZ-QUAR a	62,3	45,3	0,0	104,0	
	EGZ+DZM a b c	6,3	33,7	0,0	33,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	60,0	61,5	0,0	142,0	
131-135	KONT a>	146,7	40,1	78,0	204,0	0,0001*
	DZM a	48,3	45,9	0,0	122,0	
	QUAR b>	86,6	57,3	0,0	173,0	
	QUAR+DZM a	59,0	55,5	0,0	135,0	
	EGZ c>	111,0	52,7	0,0	164,0	
	EGZ-QUAR a	58,7	44,8	0,0	98,0	
	EGZ+DZM a b c	4,9	32,7	0,0	26,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	59,9	61,3	0,0	140,0	
136-140	KONT a>	144,3	42,9	79,0	217,0	0,0001*
	DZM a	46,7	44,5	0,0	119,0	
	QUAR b>	81,6	54,0	0,0	160,0	
	QUAR+DZM a	59,1	56,2	0,0	137,0	
	EGZ c>	108,3	50,4	0,0	152,0	
	EGZ-QUAR a	59,4	46,2	0,0	103,0	
	EGZ+DZM a b c	4,0	30,3	0,0	16,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	60,4	62,1	0,0	145,0	
141-145	KONT a>	146,7	52,1	77,0	241,0	0,0001*
	DZM a	46,9	42,9	0,0	113,0	
	QUAR b>	88,3	53,0	2,0	162,0	
	QUAR+DZM a	58,4	56,2	0,0	142,0	
	EGZ c>	109,1	50,8	0,0	155,0	
	EGZ-QUAR a	58,1	44,3	0,0	102,0	
	EGZ+DZM a b c	3,0	30,6	0,0	16,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	56,9	58,6	0,0	138,0	
146-150	KONT a>	144,0	66,2	63,0	274,0	0,0001*
	DZM a	42,7	40,8	0,0	113,0	

	QUAR b>	81,1	55,1	0,0	153,0	
	QUAR+DZM a	59,6	54,9	0,0	140,0	
	EGZ c>	110,9	50,9	0,0	156,0	
	EGZ-QUAR a	58,0	49,2	0,0	117,0	
	EGZ+DZM a b c	2,3	30,6	0,0	12,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	43,7	60,4	0,0	141,0	

ECoG verilerinin 121-125. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P=0,0001$) (Tablo 4.6). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,010$, $p=0,027$, $p=0,031$, $p=0,0001$ ve $p=0,024$). QUAR grubunun DDS ortalamasının DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,006$). EGZ grubunun DDS ortalamasının DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,047$ ve $p=0,001$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 126-130. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P=0,0001$) (Tablo 4.6). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,010$, $p=0,0131$, $p=0,0001$ ve $p=0,010$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,009$). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,015$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 131-135. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P=0,0001$) (Tablo 4.6). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,009$, $p=0,009$, $p=0,0001$ ve $p=0,010$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,015$). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,017$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 136-140. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,0001$) (Tablo 4.6). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,012$, $p=0,012$, $p=0,0001$ ve $p=0,013$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,022$). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,002$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 141-145. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,0001$) (Tablo 4.6). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,009$, $p=0,009$, $p=0,0001$ ve $p=0,008$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,011$). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,001$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 146-150. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P= 0,0001$) (Tablo 4.6). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,012$, $p=0,012$, $p=0,0001$ ve $p=0,003$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,020$). EGZ grubunun DDS ortalamasının DZM, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,044$, $p=0,001$ ve $p=0,047$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 151-155. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P=0,0001$) (Tablo 4.7).

KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,047$, $p=0,010$, $p=0,009$, $p=0,0001$ ve $p=0,002$). EGZ grubunun DDS ortalamasının DZM, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,033$, $p=0,001$ ve $p=0,037$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,024$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 155-160. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.7). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,034$, $p=0,026$, $p=0,014$, $p=0,0001$ ve $p=0,005$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,031$). EGZ grubunun DDS ortalamasının DZM, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,021$, $p=0,0008$ ve $p=0,029$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 161-165. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.7). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,032$, $p=0,017$, $p=0,011$, $p<0,0001$ ve $p=0,006$). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,029$). EGZ grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,008$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 166-170. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P=0,0001$) (Tablo 4.7). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM

ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; p=0,001, p=0,040 p=0,013, p=0,006, p<0,0001 ve p=0,034). EGZ grubunun DDS ortalamasının DZM, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; p=0,026, p=0,001 ve p=0,045). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,038). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

ECoG verilerinin 171-175. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (P<0,0001) (Tablo 4.7). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; p=0,016, p=0,017, p=0,013, p<0,0001 ve p=0,005). QUAR grubunun DDS ortalamasının EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,043). EGZ grubunun DDS ortalamasının DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; p=0,020 ve p=0,002). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

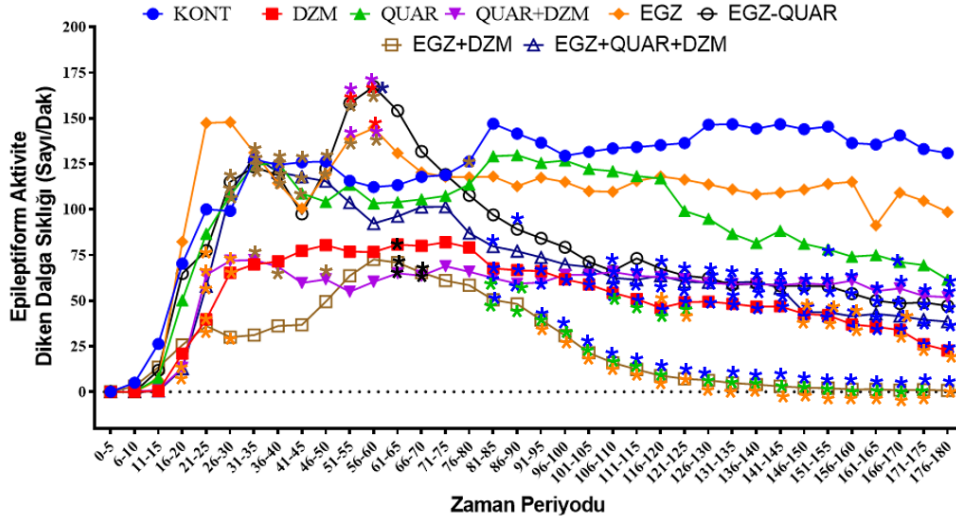
ECoG verilerinin 176-180. dakikalarında, grupların epileptik aktivite DDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (P=0,0001) (Tablo 4.7). KONT grubunun DDS ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; p=0,001, p=0,040 p=0,019, p=0,013, p=0,0001 ve p=0,006). EGZ grubunun DDS ortalamasının DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; p=0,025 ve p=0,003). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

Tablo 4.7 Penisilin enjeksiyonu sonrası 151-180. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDS (sayı/dakika) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
151-155	KONT a>	145,4	70,6	65,0	283,0	0,0001*
	DZM a b	42,0	40,4	0,0	110,0	
	QUAR a c>	78,1	55,1	0,0	152,0	
	QUAR+DZM a	58,7	57,2	0,0	144,0	
	EGZ b>	114,0	56,5	0,0	186,0	

	EGZ-QUAR a	58,0	50,0	0,0	117,0	
	EGZ+DZM a b c	2,0	29,9	0,0	7,0	
	EGZ+QUAR+DZM a b	43,6	59,9	0,0	137,0	
156-160	KONT a>	136,4	93,3	51,0	327,0	<0,0001*
	DZM a c	37,0	37,2	0,0	102,0	
	QUAR b>	74,1	55,5	0,0	153,0	
	QUAR+DZM a	61,0	58,0	0,0	149,0	
	EGZ c>	115,1	57,0	0,0	188,0	
	EGZ-QUAR a	53,9	46,7	0,0	98,0	
	EGZ+DZM a b c	1,3	30,0	0,0	7,0	
	EGZ+QUAR+DZM a c	41,4	55,9	0,0	121,0	
161-165	KONT a>	135,6	95,0	50,0	328,0	<0,0001*
	DZM a	35,7	34,2	0,0	93,0	
	QUAR b>	75,0	55,9	0,0	157,0	
	QUAR+DZM a	55,3	54,0	0,0	130,0	
	EGZ c>	91,3	64,0	0,0	187,0	
	EGZ-QUAR a	50,0	43,9	0,0	90,0	
	EGZ+DZM a b c	1,4	28,3	0,0	10,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	42,7	59,1	0,0	138,0	
166-170	KONT a>	140,6	120,0	46,0	394,0	0,0001*
	DZM a	33,9	29,8	0,0	82,0	
	QUAR a b>	71,1	58,5	0,0	152,0	
	QUAR+DZM a	56,7	52,6	0,0	132,0	
	EGZ c>	109,1	55,1	0,0	181,0	
	EGZ-QUAR a	48,4	42,9	0,0	84,0	
	EGZ+DZM a b c	0,9	28,4	0,0	5,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	41,4	56,3	0,0	126,0	
171-175	KONT a>	133,1	105,4	48,0	351,0	<0,0001*
	DZM a c	26,1	26,6	0,0	68,0	
	QUAR b>	69,4	58,1	0,0	157,0	
	QUAR+DZM a	52,6	55,1	0,0	137,0	
	EGZ c>	104,7	53,1	0,0	171,0	
	EGZ-QUAR a	49,0	44,1	0,0	89,0	
	EGZ+DZM a b c	1,1	31,2	0,0	8,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	39,6	53,4	0,0	119,0	
176-180	KONT a>	130,9	103,8	45,0	348,0	0,0001*
	DZM a b	22,7	25,7	0,0	61,0	
	QUAR a	61,6	56,7	0,0	157,0	
	QUAR+DZM a	51,9	53,3	0,0	128,0	
	EGZ b>	98,6	51,8	0,0	163,0	
	EGZ-QUAR a	47,1	43,8	0,0	88,0	
	EGZ+DZM a b	0,7	28,8	0,0	5,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	38,4	51,0	0,0	114,0	

Şekil 4.3 Penisilin enjeksiyonu sonrası 180 dakikalık verilere göre zamana bağlı DDS değerleri (* KONT grubuna göre anlamlı, * DZM grubuna göre anlamlı, * QUAR grubuna göre anlamlı, * QUAR+DZM grubuna göre anlamlı, * EGZ grubuna göre anlamlı, * EGZ+QUAR grubuna göre anlamlı, * EGZ+DZM grubuna göre anlamlı, * EGZ+QUAR+DZM grubuna göre anlamlı).



4.1.3 QUAR Uygulamasının Epileptiform Aktivitenin Diken Dalga Genliği Üzerine Etkisi

Yapılan uygulamaların epileptik aktivite genliğine etkilerini ölçmek için, penisilin enjeksiyonundan itibaren beşer dakikalık aralıklarla 180 dakikalık diken dalga genliği/dk (min-maks) değerleri incelenmiş ve grupların her aralıktaki diken dalga genlik ortalama sonuçları ve gruplar arasındaki farklılıkları içeren analizler Şekil 4.3 ve Tablo 4.8-4.13 de verilmiştir.

Farklı aralıklarda ölçülen diken dalga genlikleri ve grupların karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar tablolarlarda verilmiştir. Penisilin enjeksiyonu sonrası 0-30 dakikalarında gruplardan alınan ortalama diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.8-4.13). Fakat 31-180 dakikaları arasında gruplarının diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar görüldü ($p<0,05$).

0-30 dakikalarda alınan ECoG verilerinde EGZ+DZM grubunun DDG ortalamasının KONT grubuna göre düşük olduğu fakat istatistiksel olarak olmadığı görüldü ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 31-35 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P=0,001$) (Tablo 4.9). KONT grubunun DDG ortalaması QUAR+DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,038$ ve $p=0,001$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 36-40 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P=0,0001$) (Tablo 4.9). KONT grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0004$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 41-45 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P=0,0001$) (Tablo 4.9). KONT grubunun DDG ortalaması QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,008$, $p=0,020$, $p<0,0001$ ve $p=0,008$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.8 Penisilin enjeksiyonu sonrası 0-30. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
0-5	KONT	0,8	0,5	0,3	1,8	0,9983
	DZM	0,6	0,3	0,2	1,0	
	QUAR	0,4	0,1	0,2	0,5	
	QUAR+DZM	0,5	0,1	0,3	0,7	
	EGZ	0,8	1,0	0,1	3,0	
	EGZ-QUAR	0,4	0,2	0,2	0,8	
	EGZ+DZM	0,4	0,2	0,2	0,7	
	EGZ+QUAR+DZM	0,5	0,3	0,0	0,9	
6-10	KONT	0,8	0,9	0,2	2,7	0,9986
	DZM	0,9	0,5	0,2	1,9	
	QUAR	0,5	0,2	0,3	0,9	
	QUAR+DZM	0,5	0,2	0,3	0,9	
	EGZ	0,9	1,1	0,1	3,3	
	EGZ-QUAR	0,4	0,2	0,2	0,8	
	EGZ+DZM	0,5	0,3	0,1	0,9	
	EGZ+QUAR+DZM	0,6	0,3	0,2	1,0	
11-15	KONT	0,8	0,5	0,3	1,5	0,9921
	DZM	0,5	0,2	0,2	0,8	
	QUAR	0,9	0,4	0,4	1,5	
	QUAR+DZM	0,6	0,5	0,2	1,7	
	EGZ	1,0	1,2	0,2	3,4	
	EGZ-QUAR	1,2	1,1	0,2	2,9	
	EGZ+DZM	0,4	0,3	0,1	1,1	
	EGZ+QUAR+DZM	0,7	0,4	0,2	1,3	
16-20	KONT	1,1	0,6	0,3	1,8	0,9888
	DZM	1,4	1,4	0,2	3,4	
	QUAR	1,1	0,8	0,4	2,6	
	QUAR+DZM	1,2	1,1	0,2	3,4	
	EGZ	1,7	1,4	0,2	3,6	
	EGZ-QUAR	1,7	2,0	0,2	5,8	
	EGZ+DZM	0,6	0,3	0,1	1,1	
	EGZ+QUAR+DZM	0,9	0,8	0,2	2,4	
21-25	KONT	1,9	1,4	0,3	4,3	0,5533
	DZM	1,3	1,4	0,2	3,3	
	QUAR	1,8	1,3	0,4	3,6	
	QUAR+DZM	1,3	1,2	0,2	3,4	
	EGZ	2,0	1,2	0,3	3,9	
	EGZ-QUAR	1,1	0,9	0,2	2,2	
	EGZ+DZM	0,6	0,3	0,1	1,0	
	EGZ+QUAR+DZM	1,1	1,0	0,1	3,2	
26-30	KONT	2,3	1,5	0,6	4,6	0,1137
	DZM	1,8	1,5	0,2	3,5	
	QUAR	1,9	0,8	0,8	2,9	
	QUAR+DZM	1,2	0,9	0,3	2,3	
	EGZ	2,1	1,4	0,2	4,0	
	EGZ-QUAR	1,4	1,1	0,2	3,3	
	EGZ+DZM	0,5	0,3	0,2	1,0	

	EGZ+QUAR+DZM	1,2	1,1	0,2	3,6	
--	---------------------	-----	-----	-----	-----	--

ECoG verilerinin 46-50 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P=0,0001$) (Tablo 4.9). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,033$, $p=0,008$, $p<0,0001$ ve $p=0,003$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 51-55 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P=0,0001$) (Tablo 4.9). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,007$, $p=0,003$, $p<0,0001$ ve $p=0,0009$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 56-60 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P=0,0001$) (Tablo 4.9). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,0005$, $p=0,018$, $p<0,0001$ ve $p=0,001$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 61-65 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.10). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,0003$, $p=0,014$, $p<0,0001$ ve $p=0,0009$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 66-70 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.10). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,0006$, $p=0,018$, $p<0,0001$ ve $p=0,001$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 71-75 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.10). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,004$, $p<0,0001$ ve $p=0,0005$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,039$).

Tablo 4.9 Penisilin enjeksiyonu sonrası 31-60. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
31-35	KONT a>	3,4	1,6	0,7	4,9	0,0010*
	DZM	1,9	1,5	0,2	3,5	
	QUAR	2,2	1,3	0,7	4,8	
	QUAR+DZM a	1,2	1,0	0,2	3,0	
	EGZ	2,2	1,4	0,1	3,8	
	EGZ-QUAR	1,4	1,2	0,4	3,7	
	EGZ+DZM a	0,6	0,2	0,2	0,9	
	EGZ+QUAR+DZM	1,6	1,3	0,2	3,6	
36-40	KONT a>	3,4	2,2	0,5	6,4	0,0001*
	DZM	2,0	1,6	0,2	3,6	
	QUAR	2,3	1,8	0,8	6,0	
	QUAR+DZM	1,3	1,2	0,2	3,4	
	EGZ	2,4	1,4	0,2	3,8	
	EGZ-QUAR	1,6	1,1	0,4	3,7	
	EGZ+DZM a	0,4	0,5	0,2	0,9	
	EGZ+QUAR+DZM	1,4	1,0	0,3	2,6	
41-45	KONT a>	3,8	2,5	0,4	6,8	0,0001*
	DZM	1,8	1,4	0,2	3,3	
	QUAR	2,5	1,6	0,9	5,7	
	QUAR+DZM a	1,4	1,2	0,2	3,4	
	EGZ	2,4	1,3	0,2	3,9	
	EGZ-QUAR a	1,6	1,1	0,4	3,6	
	EGZ+DZM a	0,5	0,5	0,1	0,9	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,4	1,1	0,2	3,2	
46-50	KONT a>	3,9	2,5	0,3	6,8	0,0001*
	DZM a	1,7	1,3	0,1	3,1	
	QUAR	2,3	1,4	0,5	5,1	
	QUAR+DZM a	1,4	1,3	0,2	3,3	
	EGZ	2,4	1,3	0,3	4,0	
	EGZ-QUAR	2,5	1,5	1,1	5,5	
	EGZ+DZM a	0,5	0,6	0,2	0,9	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,3	0,9	0,3	2,6	
51-55	KONT a>	4,1	2,6	0,3	7,6	0,0001*
	DZM a	1,6	1,1	0,1	2,8	
	QUAR	2,4	1,3	0,6	4,7	

	QUAR+DZM a	1,5	1,4	0,2	3,7	
	EGZ	2,3	1,3	0,2	3,9	
	EGZ-QUAR	2,1	0,7	1,2	3,1	
	EGZ+DZM a	0,6	0,5	0,3	1,1	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,3	0,9	0,2	2,7	
55-60	KONT a>	4,2	2,7	0,3	8,0	0,0001*
	DZM a	1,6	1,1	0,2	2,7	
	QUAR	2,4	1,3	0,5	4,9	
	QUAR+DZM a	1,3	1,4	0,1	3,8	
	EGZ	2,5	1,2	0,2	3,9	
	EGZ-QUAR a	1,9	0,9	0,8	3,1	
	EGZ+DZM	0,7	0,6	0,3	1,1	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,5	1,0	0,3	3,0	

ECoG verilerinin 76-80 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.10). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0002$, $p=0,0006$, $p<0,0001$, $p=0,006$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,046$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 81-85 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.10). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p<0,0001$, $p=0,011$, $p<0,0001$, $p=0,002$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 86-90 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.10). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p<0,0001$, $p=0,021$, $p<0,0001$, $p=0,0002$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 91-95 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.11). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ, EGZ+QUAR,

EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p<0,0001$, $p=0,011$, $p=0,0001$, $p=0,048$, $p=0,0009$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,039$ Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.10 Penisilin enjeksiyonu sonrası 61-90. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
61-65	KONT a>	4,3	2,8	0,3	8,4	<0,0001*
	DZM a	1,7	1,1	0,4	3,0	
	QUAR	2,4	1,4	0,6	4,8	
	QUAR+DZM a	1,3	1,3	0,1	3,1	
	EGZ	2,7	1,3	0,2	4,0	
	EGZ-QUAR a	2,0	0,9	0,9	3,2	
	EGZ+DZM a	0,7	0,8	0,3	1,3	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,5	0,9	0,3	3,0	
66-70	KONT a>	4,2	3,0	0,3	8,2	<0,0001*
	DZM a	1,7	1,1	0,4	3,3	
	QUAR	2,4	1,3	0,5	4,7	
	QUAR+DZM a	1,3	1,3	0,1	3,1	
	EGZ	2,6	1,3	0,2	4,1	
	EGZ-QUAR a	1,9	0,8	0,9	2,9	
	EGZ+DZM a	0,6	0,8	0,3	1,1	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,4	0,9	0,3	2,8	
71-75	KONT a>	4,3	3,0	0,3	8,3	<0,0001*
	DZM a	1,6	0,9	0,4	3,0	
	QUAR	2,3	1,3	0,5	4,4	
	QUAR+DZM a	1,6	1,3	0,1	3,2	
	EGZ	2,7	1,4	0,1	4,3	
	EGZ-QUAR a	1,8	0,7	0,7	2,6	
	EGZ+DZM a	0,6	0,8	0,3	1,1	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,4	0,9	0,3	2,6	
76-80	KONT a>	4,6	2,8	0,3	8,8	<0,0001*
	DZM a	1,6	0,8	0,4	2,4	
	QUAR a	2,4	1,0	1,1	4,1	
	QUAR+DZM a	1,3	1,1	0,1	2,8	
	EGZ	2,7	1,3	0,1	4,1	
	EGZ-QUAR a	1,7	0,8	0,7	2,8	
	EGZ+DZM a	0,6	0,8	0,3	1,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,4	1,0	0,3	2,8	
81-85	KONT a>	4,7	2,9	0,4	9,1	<0,0001*
	DZM a	1,4	0,8	0,4	2,5	
	QUAR a	2,3	1,0	1,0	4,0	
	QUAR+DZM a	1,4	1,3	0,1	3,5	
	EGZ	2,7	1,2	0,1	3,8	
	EGZ-QUAR a	1,6	0,7	0,8	2,5	

	EGZ+DZM a	0,6	0,7	0,2	1,0	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,3	1,1	0,3	3,0	
85-90	KONT a>	4,6	2,6	0,9	8,8	<0,0001*
	DZM a	1,4	1,0	0,1	3,1	
	QUAR a	2,4	1,0	1,1	3,8	
	QUAR+DZM a	1,4	1,1	0,1	2,8	
	EGZ	2,6	1,1	0,1	3,7	
	EGZ-QUAR a	1,6	0,7	0,8	2,5	
	EGZ+DZM a	0,6	0,7	0,3	0,9	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,3	1,1	0,2	3,2	

ECoG verilerinin 96-100 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.11). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0002$, $p=0,016$, $p=0,0004$, $p=0,0003$, $p<0,0001$ ve $p=0,001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,020$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 101-105 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite DDG ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($P<0,0001$) (Tablo 4.11). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0004$, $p=0,028$, $p=0,003$, $p=0,0005$, $p<0,0001$ ve $p=0,0003$). Buna ek olarak EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 106-110 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.11). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0005$, $p=0,024$, $p=0,005$, $p=0,0006$, $p<0,0001$ ve $p=0,0002$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 111-115 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.11). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0004$, $p=0,0277$, $p=0,007$, $p=0,002$, $p<0,0001$ ve $p=0,014$). Buna ek olarak EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.11 Penisilin enjeksiyonu sonrası 91-120. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
91-95	KONT a>	4,7	2,7	1,0	8,8	<0,0001*
	DZM a	1,3	0,9	0,1	2,6	
	QUAR a	2,3	1,0	1,0	3,7	
	QUAR+DZM a	1,6	1,5	0,1	3,8	
	EGZ a	2,6	1,2	0,1	3,8	
	EGZ-QUAR a	1,9	0,9	0,8	3,5	
	EGZ+DZM a	0,5	0,7	0,2	0,9	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,3	1,2	0,2	3,5	
96-100	KONT a>	4,5	2,8	0,7	8,9	<0,0001*
	DZM a	1,4	0,9	0,1	2,8	
	QUAR a	2,2	0,8	1,1	3,5	
	QUAR+DZM a	1,5	1,3	0,1	3,1	
	EGZ	2,7	1,2	0,1	3,8	
	EGZ-QUAR a	1,5	0,5	0,8	2,1	
	EGZ+DZM a	0,4	0,6	0,2	0,8	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,7	1,2	0,3	3,6	
101-105	KONT a>	4,3	2,6	0,3	8,0	<0,0001*
	DZM a	1,3	0,9	0,2	2,8	
	QUAR a	2,1	0,9	1,0	3,6	
	QUAR+DZM a	1,7	1,5	0,1	4,0	
	EGZ	2,9	1,3	0,1	4,0	
	EGZ-QUAR a	1,4	0,6	0,7	2,1	
	EGZ+DZM a	0,4	0,6	0,2	0,8	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,3	1,2	0,2	3,4	
106-110	KONTa>	4,3	2,4	1,1	8,0	<0,0001*
	DZM a	1,3	0,9	0,2	2,7	
	QUAR a	2,0	0,8	1,1	3,3	
	QUAR+DZM a	1,8	1,4	0,1	3,9	
	EGZ b>	2,7	1,2	0,1	4,0	
	EGZ-QUAR a	1,4	0,6	0,7	2,0	
	EGZ+DZM a b	0,4	0,6	0,1	0,8	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,2	1,1	0,2	3,2	
111-115	KONT a>	4,2	2,8	0,1	8,7	<0,0001*

	DZM a	1,2	0,7	0,2	2,3	
	QUAR a	2,0	0,8	1,1	3,1	
	QUAR+DZM a	1,7	1,4	0,1	3,8	
	EGZ b>	2,7	1,2	0,2	4,0	
	EGZ-QUAR a	1,5	0,5	0,5	2,0	
	EGZ+DZM a b	0,3	0,6	0,1	0,7	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,3	1,3	0,2	3,8	
116-120	KONT a>	3,9	2,4	0,5	7,7	<0,0001*
	DZM a	1,3	0,7	0,4	2,3	
	QUAR a	2,0	0,8	1,0	3,0	
	QUAR+DZM a	1,7	1,3	0,1	3,5	
	EGZ b>	2,8	1,3	0,2	3,9	
	EGZ-QUAR a	1,5	0,6	0,6	2,2	
	EGZ+DZM a b	0,3	0,6	0,1	0,7	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,3	1,2	0,2	3,7	

ECoG verilerinin 116-120 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.11). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,027$, $p=0,010$, $p<0,0001$ ve $p=0,024$). Buna ek olarak EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 121-125 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.12). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0009$, $p=0,035$, $p=0,034$, $p=0,003$, $p<0,0001$ ve $p=0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 126-130 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.12). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0001$, $p=0,001$, $p=0,012$, $p=0,0005$, $p<0,0001$ ve $p=0,004$). Buna ek olarak EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,010$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 131-135 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.12). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0002$, $p=0,004$, $p=0,008$, $p=0,001$, $p<0,0001$ ve $p=0,004$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.12 Penisilin enjeksiyonu sonrası 121-150. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
121-125	KONT a>	4,0	2,4	1,1	7,9	<0,0001*
	DZM a	1,2	0,7	0,2	2,3	
	QUAR a	1,9	0,6	1,1	2,8	
	QUAR+DZM a	1,9	1,5	0,1	4,1	
	EGZ b>	2,6	1,2	0,2	3,8	
	EGZ-QUAR a	1,4	0,6	0,6	2,3	
	EGZ+DZM a b	0,2	0,6	0,1	0,6	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,2	1,3	0,2	3,7	
126-130	KONT a>	4,3	2,4	2,1	8,9	<0,0001*
	DZM a	1,2	0,8	0,2	2,4	
	QUAR a	1,6	0,8	0,1	2,8	
	QUAR+DZM a	2,0	1,4	0,2	4,3	
	EGZ b>	2,6	1,2	0,2	3,7	
	EGZ-QUAR a	1,4	0,7	0,5	2,4	
	EGZ+DZM a b	0,3	0,6	0,1	0,6	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,2	1,3	0,2	3,8	
131-135	KONT a>	4,2	2,6	1,4	8,9	<0,0001*
	DZM a	1,1	0,7	0,2	2,3	
	QUAR a	1,6	0,8	0,2	2,8	
	QUAR+DZM a	1,8	1,1	0,3	3,3	
	EGZ b>	2,6	1,2	0,2	3,6	
	EGZ-QUAR a	1,4	0,7	0,5	2,6	
	EGZ+DZM a b	0,2	0,5	0,1	0,6	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,2	1,4	0,2	4,0	
136-140	KONT a>	4,0	2,6	1,5	8,8	<0,0001*
	DZM a	1,1	0,6	0,2	1,7	
	QUAR a	1,6	0,8	0,2	2,7	
	QUAR+DZM a	1,7	1,1	0,2	3,2	
	EGZ b>	2,5	1,1	0,2	3,4	
	EGZ-QUAR a	1,4	0,8	0,4	2,6	
	EGZ+DZM a b	0,2	0,8	0,1	0,6	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,1	1,1	0,2	3,1	
141-145	KONT a>	4,1	2,7	1,4	9,0	<0,0001*

	DZM a	1,0	0,5	0,2	1,5	
	QUAR a	1,9	0,8	0,8	2,8	
	QUAR+DZM a	2,0	1,4	0,3	4,7	
	EGZ b>	2,7	1,3	0,2	4,4	
	EGZ-QUAR a	1,4	0,9	0,4	2,6	
	EGZ+DZM a b	0,2	0,7	0,1	0,5	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,1	1,0	0,2	3,0	
146-150	KONT a>	4,2	3,0	1,3	9,7	<0,0001*
	DZM a	1,0	0,6	0,2	1,9	
	QUAR a	1,8	0,8	0,8	2,7	
	QUAR+DZM a	1,9	1,5	0,2	4,7	
	EGZ b>	2,6	1,3	0,2	4,2	
	EGZ-QUAR a	1,4	0,8	0,3	2,4	
	EGZ+DZM a b	0,2	0,7	0,1	0,5	
	EGZ+QUAR+DZM a	0,6	0,7	0,1	1,9	

ECoG verilerinin 136-140 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.12). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0004$, $p=0,006$, $p=0,012$, $p=0,002$, $p<0,0001$ ve $p=0,004$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 141-145 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.12). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0001$, $p=0,020$, $p=0,030$, $p=0,002$, $p<0,0001$ ve $p=0,0002$). Buna ek olarak EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+ DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 146-150 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.12). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p<0,0001$, $p=0,009$, $p=0,014$, $p=0,0008$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,011$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 151-155 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.13). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0001$, $p=0,010$, $p=0,012$, $p=0,00078$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 156-160 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.13). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0002$, $p=0,016$, $p=0,024$, $p=0,001$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,028$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 161-165 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.13). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0005$, $p=0,038$, $p=0,039$, $p=0,002$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 166-170 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.13). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0009$, $p=0,004$, $p<0,0001$ ve $p=0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,038$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

ECoG verilerinin 171-175 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.13). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM

ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p<0,0001$, $p=0,003$, $p=0,005$, $p=0,0001$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması EGZ+DZM grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

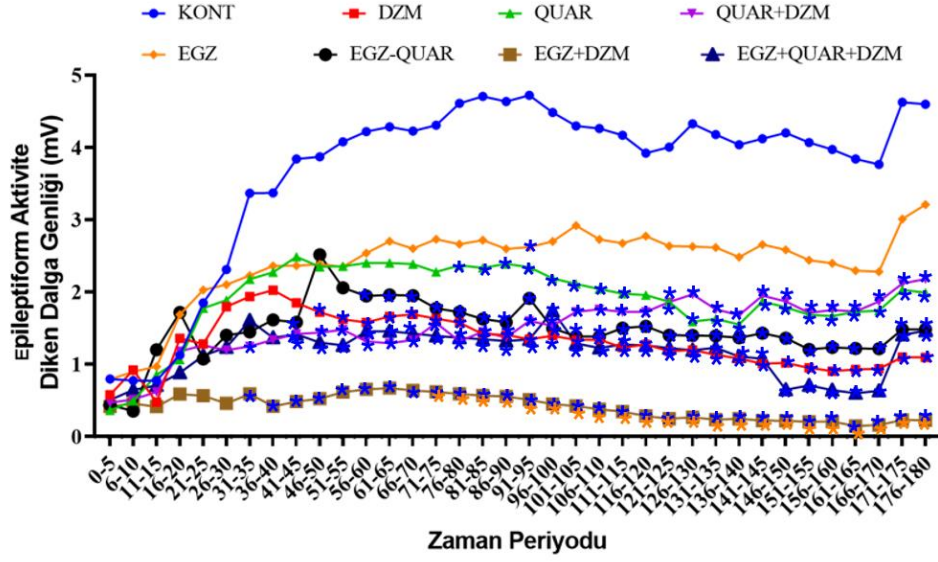
Tablo 4.13 Penisilin enjeksiyonu sonrası 151-180. dakikalar arasındaki verilere göre epileptik aktivite DDG (mV) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan P değeri.

Periyot	Gruplar	Ortalama	SD	Min	Mak	P
151-155	KONT a>	4,1	2,7	1,3	8,9	<0,0001*
	DZM a	1,0	0,5	0,2	1,6	
	QUAR a	1,7	0,7	0,6	2,6	
	QUAR+DZM a	1,7	1,1	0,2	3,4	
	EGZ b>	2,4	1,2	0,2	3,8	
	EGZ-QUAR a	1,2	0,7	0,3	2,4	
	EGZ+DZM a b	0,2	0,5	0,1	0,5	
	EGZ+QUAR+DZM a	0,7	0,6	0,1	2,0	
156-160	KONT a>	4,0	2,8	1,4	8,9	<0,0001*
	DZM a	0,9	0,5	0,2	1,6	
	QUAR a	1,7	0,7	0,6	2,6	
	QUAR+DZM a	1,8	1,1	0,2	3,4	
	EGZ b>	2,4	1,1	0,2	3,7	
	EGZ-QUAR a	1,2	0,8	0,3	2,2	
	EGZ+DZM a b	0,2	0,6	0,1	0,5	
	EGZ+QUAR+DZM a	0,6	0,6	0,1	1,7	
161-165	KONT a>	3,8	2,7	1,2	8,9	<0,0001*
	DZM a	0,9	0,6	0,2	1,7	
	QUAR a	1,7	0,7	0,6	2,6	
	QUAR+DZM a	1,7	1,1	0,3	3,5	
	EGZ b>	2,3	1,1	0,2	3,6	
	EGZ-QUAR a	1,2	0,8	0,3	2,5	
	EGZ+DZM a b	0,1	0,5	0,1	0,4	
	EGZ+QUAR+DZM a	0,6	0,6	0,1	1,7	
166-170	KONT a>	3,8	2,7	1,2	8,9	<0,0001*
	DZM a	0,9	0,6	0,2	1,8	
	QUAR	1,7	0,8	0,7	2,7	
	QUAR+DZM	1,9	1,5	0,2	4,9	
	EGZ b>	2,3	1,2	0,2	3,7	
	EGZ-QUAR a	1,2	0,8	0,3	2,7	
	EGZ+DZM a b	0,2	0,5	0,1	0,4	
	EGZ+QUAR+DZM a	0,6	0,6	0,1	1,8	
171-175	KONT a>	4,6	2,4	1,8	7,7	<0,0001*
	DZM a	1,1	0,8	0,0	2,0	
	QUAR a	2,0	0,9	0,9	3,3	
	QUAR+DZM a	2,1	1,8	0,0	4,7	
	EGZ b>	3,0	1,4	0,2	4,2	
	EGZ-QUAR a	1,5	1,0	0,1	2,8	

	EGZ+DZM a b	0,2	0,8	0,0	0,5	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,4	1,3	0,2	3,9	
176-180	KONT a>	4,6	2,5	1,4	7,5	<0,0001*
	DZM a b	1,1	0,8	0,0	2,0	
	QUAR a	2,0	1,0	0,9	3,3	
	QUAR+DZM a	2,2	1,9	0,0	4,8	
	EGZ b>	3,2	1,7	0,2	5,4	
	EGZ-QUAR a	1,5	1,1	0,0	2,8	
	EGZ+DZM a b	0,2	0,8	0,0	0,5	
	EGZ+QUAR+DZM a	1,5	1,5	0,2	4,4	

ECoG verilerinin 176-180 dakikalarında, grupların epileptik aktivitelerinin DDG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0,0001$) (Tablo 4.13). KONT grubunun DDG ortalaması DZM, QUAR, QUAR+DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM ve EGZ+QUAR+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p<0,0001$, $p=0,003$, $p=0,009$, $p=0,0001$, $p<0,0001$ ve $p=0,0001$). EGZ grubunun DDG ortalaması DZM ve EGZ+DZM gruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,039$ ve $p=0,0003$). Diğer gruplarda aynı sürelerde anlamlı fark görülmedi.

Şekil 4.4 Penisilin enjeksiyonu sonrası 180 dakikalık verilere göre zamana bağlı DDG değerleri (* KONT grubuna göre anlamlı, * DZM grubuna göre anlamlı, * QUAR grubuna göre anlamlı, * QUAR+DZM grubuna göre anlamlı, * EGZ grubuna göre anlamlı, * EGZ+QUAR grubuna göre anlamlı, * EGZ+DZM grubuna göre anlamlı, * EGZ+QUAR+DZM grubuna göre anlamlı).



5. TARTIŞMA

Epilepsi yüksek düzeyli anormal ve senkronize nöron aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkan nöbetlerle karakterize bir bozukluktur (1). Epilepsi prevalansının %1 olduğu tahmin edilmektedir (2). Bu durum ciddi fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik sonuçlara neden olur (3). Travma, oksijen eksikliği, tümör, enfeksiyon, metabolik düzensizlikler gibi çeşitli nedenler nöbet oluşumunu başlatan moleküler ve hücrel kaskadı tetikleyebilmektedir (4). Etiyolojisi hakkında kesinlik bulunmamakla birlikte nörotransmitterlerdeki imbalansın, genetik süreçlerin, nöroinflamasyonun ve oksidatif stresin epilepsinin patofizyolojisinde etkisi olduğu düşünülmektedir (5). Epilepsinin tedavisinde kullanılan ilaçlar bazı durumlarda nöbetlerin kontrol altına alınmasında yeterli olmamaktadır. Ayrıca vakaların %20-30'unda ilaca karşı dirençli epilepsi görülmektedir (11). Antiepileptik ilaçlar sınırlı klinik etki göstermekle birlikte orta derece merkezi sinir sistemi problemleri, karaciğer yetmezliği ve kemik bozuklukları gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle nonfarmakolojik tedaviler araştırılmaktadır (140).

Çalışmamızda 6 haftalık egzersiz uygulaması ve quercetin kullanımının antikonvülsan etkilerini ECoG kayıtları üzerinde inceledik. 180 dakikalık ECoG kayıtlarında latens süresini ve 5'er dakikalık periyotlara bölerek, diken dalga sıklığı ve genliğini her zaman aralığında karşılaştırdık. İlk epileptiform aktivenin başlama zamanı karşılaştırıldığında EGZ+DZM grubunun latens süresinin EGZ grubuna göre daha büyük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 0- 30. dakikalar arasında DZM, 31-50. dakikalar arasında EGZ+ DZM, 86-90 arasında EGZ+QUAR gruplarının diken dalga sıklığının daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. 116-180. dakikalar arasında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında EGZ+QUAR grubunun diken dalga sıklığında anlamlı bir azalma görülmüştür. Grupların olumlu etkileri EGZ+DZM, DZM, EGZ+QUAR+DZM, QUAR+DZM ve EGZ+QUAR şeklinde sıralanabilir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 80-180. dakikalar arasında EGZ+QUAR grubun diken dalga genliğinin daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Grupların olumlu etkileri EGZ+DZM, EGZ+QUAR+DZM, DZM, EGZ+QUAR, QUAR+DZM şeklinde sıralanabilir.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte EGZ ve QUAR gruplarının diken dalga genliğinin azaldığı görülmüştür.

Çalışmamız egzersiz ve quercetin epilepsi üzerindeki koruyucu etkilerini penisilinle indüklenen epilepsi modelinde ECoG parametreleriyle ratlar üzerinde incelenmesi bakımından bildiğimiz kadarıyla literatürdeki ilk çalışmadır. Epilepsiye karşı koruyucu ve tedavi edici ilaçların geliştirilmesi için literatürde penisilinle indüklenen epilepsi modellerinde egzersiz ve quercetin etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızda epilepsi modelinin oluşturulması aşamasında penisilinle indüklenen akut epilepsi modelini kullandık. Penisilin epileptik etkisi düşük dozda korteks ve hipokampüste GABA aktivitesini bağlamasıyla sağlanmaktadır (160). Akut basit parsiyel epilepsi modelinde intrakortikal olarak uygulanması ECoG kaydı alınmasına olanak sağlar (153). Aygun ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada WAG/Rij sıçanlar üzerinde 90 gün süreyle kısa (15 dakika), orta (30 dakika) ve uzun (60 dakika) süreli yüzme egzersizinin epileptiform aktivite üzerindeki etkisi ECoG kaydı alınarak incelenmiştir. Çalışmada 2 saatlik ECoG kayıtlarının incelenmesi sonucunda diken dalga sayısı ve genliğinin kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı derecede azaldığı, orta süreli yüzme aktivitesinin en etkili egzersiz programı olduğu belirtilmiştir (161). Acar ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde sodyum valproat tedavisi sırasında egzersizin nöbetler üzerindeki etkileri incelenmiştir. 28 gün boyunca sodyum valproat tedavisi alan sıçanlara günde 60 dakika yüzme egzersizi yaptırılmıştır. Nöbet oluşumu sonrasında alınan EEG kayıtlarında PTZ grubuyla karşılaştırıldığında egzersiz ve sodyum valproat gruplarında bulunan ratların toplam diken dalga sıklığının azaldığı gözlemlenmiştir (162). Bu çalışmalarda egzersizin farklı kaynaklarla oluşturulan epileptiform aktivite üzerinde koruyucu etkisinden söz edilebilir. Bizim çalışmamızda EGZ+DZM grubunun latens süresi EGZ grubuna göre daha büyük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu durumun egzersiz aktivitesinin organizmada oksidatif stresi arttırıcı etkilere yol açması ve daha sonra antioksidan sistemi harekete geçirmesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Fakat oksidatif stress parametrelerin biyokimyasal olarak incelenememesi çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Aerobik egzersiz programı uzun yıllardır nörodejenaratif bozukluklarda nöronlar üzerinde hem koruyucu hem de hasarı azaltıcı etki gösterdiği için

potansiyel bir tamamlayıcı terapi aracı olarak önerilmektedir (132). Biz çalışmamızda penisilinle indüklenen epilepsi modeli üzerinde koşu bandı egzersizinin antikonvulsan etkilerini inceledik. Koşu bandı egzersizinde egzersizin yoğunluğu ve süresi kolaylıkla kontrol edilebilir, gerektiğinde aerobik parametreler ölçülebilir olması avantajları arasında yer alır (163). Tutkun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yüzme egzersizinin penisilinle indüklenen epileptiform aktivite üzerindeki etkileri araştırılmıştır. 90 gün boyunca günde 15 dakika (kısa), 30 dakika (orta) ve 60 dakika (uzun) yüzme egzersizi uygulanan ratların nöbet esnasındaki diken dalga genliği ve sıklığı ECoG kaydı üzerinde incelenmiştir. Kısa süreli yüzme egzersizi diken dalga genliğini ve sıklığını azaltırken orta süreli ve uzun süreli yüzme egzersizi bu parametreleri değiştirmemiştir. (164). Kayacan ve ark.'a ait bir çalışmada koşubandı egzersizinin tiplerinin ratlarda penisilinle indüklenen epilepsi modelinde epileptiform aktivite üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. 15 (kısa), 30 (orta) ve 60 (uzun) dakika koşu bandı egzersizi yaptırılan gruplarda kısa süreli koşu bandı egzersizi yaptırılan gruptaki ECoG kaydı değerlendirilmelerinde epileptiform aktivitenin sıklığında 70. dakikadan sonra; orta ve uzun süreli egzersiz yaptırılan gruplardaysa 90. dakikadan sonra azalma olduğu gözlemlenmiştir (165). Bu çalışmalarda epileptiform aktiviteye egzersizin etkisi araştırılırken herhangi bir etken madde ve ilaç takviyesi kullanılmamıştır. Fakat kısa süreli egzersiz programlarının penisilinle indüklenen epilepsi modelinde oluşturduğu etkilerin ECoG parametreleri değerlendirildiğinde epileptiform aktivite üzerinde olumlu etki oluşturduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda latens süreleri karşılaştırıldığında EGZ grubun latens süresinin azaldığı fakat DDS ve DDG parametrelerinde olumlu sonuçların olduğu görülmüştür. Fakat bu durumun patofizyolojisinin aydınlatılması ve egzersizin prokonvulsan ve antikonvulsan özelliklerinin daha iyi anlaşılması için daha çok deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Quercetin flavanoidlerin flavonol grubunun üyesi olan ve yüksek antioksidan etki gösterdiği bilinen bir bileşiktir (9). Antioksidan enzim aktivitesini artırarak metal iyonlarının şelatlanmasını ve lipid peroksidasyonun engellenmesini sağlar (94). Kan- beyin bariyerini geçebildiği merkezi sinir sistemi üzerinde nöroprotektif etkileri vardır (104). Kızılaslan ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada WAG/Rij sıçanların kullanıldığı absans epilepsi modelinde quercetin etkisi araştırılmıştır. 30 gün boyunca 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarında quercetin enjeksiyonu yapılan ratların 30 gün boyunca 3 saatlik ECoG kayıtları alınmıştır.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diken dalga sayısının ve süresinin 25 mg/kg quercetin alan grupta azaldığı, 50 ve 100 mg/kg quercetin alan gruplarda arttığı fakat diken dalga genliğinin hiçbir grupta değişmediği görülmüştür. Bu çalışmada yüksek doz quercetinin organizmada nitrik oksit seviyesini yükselterek absans nöbetlere yol açabileceği düşünülmüştür (126). Sömbül ve arkadaşları tarafından yürütülen başka bir çalışmada penisilinle oluşturulan epilepsi modeli üzerinde quercetinin etkisi araştırılmıştır. 21 gün boyunca 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarında quercetin enjeksiyonu yapılan ratlarda penisilinle epilepsinin indüklenmesinden sonra 3 saatlik ECoG kaydı alınmıştır. Elektrofizyolojik kayıtlar incelendiğinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm grupların latens süresinin arttığı ve diken dalga sıklığının azaldığı görülmüştür. 25 mg/kg quercetin enjekte edilen grubunun 100 mg/kg quercetin alan gruba göre latens süresinin daha fazla uzadığı belirtilmiştir. (122). Sefil ve ark. quercetinin PTZ ve pirotoksin oluşturulan epilepsi modellerinde nöbetler üzerindeki etkilerini incelediği bir çalışmada, PTZ ve pirotoksin enjeksiyonundan 30 dakika önce 5, 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarında quercetin enjekte edilen ratların nöbet parametreleri gözlemlenmiştir. PTZ modelleri arasında sadece PTZ verilen grupla karşılaştırıldığında 10 mg/kg quercetin enjeksiyonun latens süresini uzattığı, 10 ve 20 mg/kg dozlarında quercetin alan grupların nöbet sürelerinin azaldığı, 5 ve 40 mg/kg dozda quercetin alan gruplardaysa nöbet aktivitesinin anlamlı bir değişim göstermediği görülmüştür. Pirotoksin kaynaklı modeldeyse quercetin nöbetleri önlemede etkili bulunmamıştır. Pirotoksin modelinde yüksek dozda quercetinin GABA ile antagonist etki göstererek epileptik aktiviteyi hızlandırmış olabileceği düşünülmüştür. (166). Bu çalışmalarda epilepsinin elektrofizyolojik ve davranış parametreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve farklı modeller üzerinde de quercetinin epileptiform aktivite üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında epileptik aktivitenin DDS ve DDG parametrelerinde azalma görülmesi literatürdeki çalışmalarla da paralellik göstermektedir. Fakat quercetinin farklı dozlarda kullanılması elde edilen farklılıklarla ilişkilendirilebilir.

Flavonoidler çeşitli bitkilerde ve takviyelerde bulunan ve hücreyi oksidatif hasara karşı koruyan güçlü antioksidanlardır (123). Yapısal olarak benzodiazepinlerle benzerlik gösterdikleri için GABA-A ve Cl^- kompleksini düzenleyerek antiepileptik etki gösterdiği ortaya konmuştur (167). Bu nedenle flavonoidlerin merkezi sinir sistemindeki oksidatif strese hücresel reaksiyonları

düzenleyerek nörodejeneratif bozukluklarda rol alabileceği düşünülmektedir (168). Das ve ark. bir flavonoid olan fisetinin demirle indüklenen travmatik epilepsi modeli üzerindeki etkilerini incelemiştir. Fareler üzerinde oluşturulan modelde 12 hafta boyunca 20 mg/kg dozunda fisetin ön tedavisi uygulanmıştır. ECoG kayıtları değerlendirildiğinde ön tedavi alan grupta fisetinin nöbet oluşumunu önlediği gözlemlenmiştir (169). Nassiri ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PTZ ile indüklenen bir epilepsi modelinde 13 gün boyunca 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarında rutin enjeksiyonu yapılan farelerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında rutin uygulaması yapılan grupların nöbet şiddetinde azalma olduğu görülmüştür (170). Bu çalışmalarda farklı flavonoidlerin de epileptiform aktivite üzerindeki etkileri araştırılmış fakat egzersiz çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu çalışmalar egzersiz uygulanmaması yönüyle bizim çalışmamızdan ayrılmaktadır. Fakat diğer flavonoid bileşiklerin de epileptiform aktivite üzerinde olumlu etkilerinin olduğu görülmesi bizim çalışmamızla da uyumludur.

Yeryüzünde yer alan birçok bitkinin yapısında flavonoidler gibi antikonvulsan etki gösteren bileşikler bulunmaktadır. Bu antikonvulsan bitkiler üzerinde fitokimyasal ve farmakolojik çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Bu nedenle fitoterapik ajanların epilepsinin tedavisinde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir (171). Literatürde fitokimyasalların ve egzersiz aktivitesinin birlikte uygulandığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Çetinkaya ve ark. tarafından yapılan çalışmada gerbillerde *nigella sativa* (çörek otu) ekstratı ve koşu bandı egzersizinin penisilinle indüklenen epilepsi modelindeki antikonvulsan etkisi elektrofizyolojik parametreler üzerinde değerlendirilmiştir. Egzersiz grubundaki hayvanalara 2 ay süreyle haftanın 5 günü 30 dakikalık koşu bandı egzersizi, ekstrat grubundaki hayvanlarsa aynı süreyle 50 mg/kg ekstrat oral gavajla uygulanmıştır. Çalışmadaki bulgulara göre çörek otu ve egzersiz ayrı ayrı epileptiform aktivitenin latens süresini geciktirmiş, çörek otu-egzersiz kombinasyonunu latens süresini daha fazla geciktirmiştir. Egzersiz ve ekstrat gruplarında diken dalga sayılarının azaldığı görülürken diken dalga genliklerinde anlamlı bir fark görülmemiştir (172). Çakır ve ark.'nın yürütmüş olduğu bir çalışmada *crataegus oxyacantha* (alıç) bitkisinin ekstratı ve egzersizin kombine tedavisinin penisilin kaynaklı epilepsi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Gebriller 8 hafta boyunca her gün 30 dakika egzersize tabi tutulmuş ve günde 50 mg/kg ekstrat ön tedavisi uygulanmıştır. Nöbet oluşumunun aydından alınan ECoG kayıtları analiz edildiğinde kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında latens sürelerinin ekstrasiz, egzersiz ve ekstrasiz şeklinde uzadığı görülmüştür. Egzersiz ve ekstrasiz gruplarının diken dalga sıklığı önemli ölçüde azalmıştır fakat diken dalga genliğinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (142). Kayacan ve ark. gerbiller üzerinde egzersiz ve *diaspyros kaki* (cennet hurması) ekstratinin penisilin kaynaklı ECoG aktivitesini incelemiştir. 8 hafta/ 5 gün ve günde 30 dk koşu bandı egzersizi yaptırılan ve 20 mg/kg ekstrasiz verilen gerbillerdeki ECoG aktiviteleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diken dalga sıklığının egzersiz ve egzersiz+ekstrasiz grubunda 65. dakikadan, ekstrasiz grubundaysa 75. dakikadan itibaren azaldığı görülmüştür. Latens sürelerindeyse kontrol grubuyla karşılaştırıldığında azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (143). Tutkun ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada farklı yoğunlukta yüzme egzersizlerinde askorbik asit epilepsiye karşı beyin duyarlılığındaki etkileri araştırılmıştır. 90 gün boyunca 15, 30 ve 90 dakika yüzme egzersizi yaptırılan ratlar egzersiz programı boyunca Askorbik asit enjeksiyonu yapılmıştır. Penisilinle nöbet oluşumunun indüklenmesinin ardından ECoG kayıtları alınmıştır. 30 dakika ve 90 dakika yüzme gruplarında askorbik asit epileptiform aktiviteye ait diken dalga sıklığı 80. dakikadan itibaren azaltmıştır. 15 dakika yüzme grubunun verilerindeyse değişiklik görülmemiştir (173). Yapılan çalışmalar epilepsinin tedavisinde fitoterapik kimyasalları ve egzersiz aktivitelerinin potansiyel antiepileptik yaklaşımlar oluşturabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız egzersiz ve çeşitli fitoterapik ajanların birlikte kullanıldığı çalışmalarla karşılaştırıldığında bulgularımızın yakınlık gösterdiği, egzersizle birlikte uygulanabilecek bazı fitoterapik ajanların antikonvulsan etki gösterebileceğini düşündürmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda penislinle indüklenmiş deneysel epilepsi modelinde quercetin ve aerobik egzersiz uygulamalarının antikonvulsan etkilerini elektrofizyolojik parametreler üzerinden değerlendirdik. EGZ, QUAR, DZM, EGZ+QUAR, EGZ+DZM, QUAR+DZM, EGZ+QUAR+DZM gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında latens süresi, diken- dalga sıklığı ve diken dalga genliğine etkilerini inceledik. Bulguları değerlendirdiğimizde elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir:

1. İlk epileptiform aktiviteye başlama süreleri değerlendirildiğinde EGZ+DZM grubunun başlangıç süresinin EGZ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Bu sonuç bize egzersiz uygulamasının mitokondriyel aktiviteyi ve buna bağlı olarak oksidatif stres seviyesinde artışın gerçekleşebileceğini, bu durumun nöbete başlangıç hızını arttırabileceğini düşündürülebilir.
2. Egzersiz aktivitesinin yer aldığı diğer gruplarda DDS ve DDG parametrelerinde görülen azalmalar egzersize bağlı olarak artan oksidatif stresin belli bir seviyede antioksidan mekanizmaları harekete geçirici etkilerini düşündürülebilir.
3. Diken dalga sıklığı değerlendirildiğinde 116.-180. dakikalar arasında EGZ+QUAR grubunun diken dalga sıklığı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü ve DZM grubuyla benzer etkinlik oluşturduğu görülmüştür. Bu sonuç egzersiz ve quercetin'in birlikte uygulanmasının diken-dalga aktivisinde diazem benzeri fonksiyonu olabileceğini göstermiştir.
4. Diken dalga genliği değerlendirildiğinde 76.-180. dakikalar arasında EGZ+QUAR grubunun diken dalga genliğinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü ve DZM grubuyla benzer etkinlik oluşturduğu görülmüştür. Bu sonuç egzersiz ve quercetin'in birlikte uygulanmasının diken dalga aktivitesinde diazem benzeri fonksiyonu olabileceğini göstermiştir.
5. Çalışmamızın sonucuna göre egzersiz ve quercetin uygulamasının nöbetler üzerinde bazı parametrelerde antikonvulsan etki

gösterebileceğini düşündürmüştür. Hayvanların kan ve beyin dokuları üzerindeki oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilememesi çalışmanın kısıtlı yönlerini oluşturmaktadır. Epilepsi patofizyolosinde oksidatif stresin rolünün, egzersiz ve quarcetin uygulamalarının epilepsi üzerindeki antikonvulsan etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Sarlo, Gabrielle L, Holton, Kathleen F. Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 91 (2021) 213–227.
2. Dekker CF, van den Hurk TAM, van Nieuwenhuizen O. Does a preference for fatty foods prior to commencing treatment with the ketogenic diet predict the efficacy of this diet? *2010;19(7):421–5.*
3. Bambal, G, Çakıl, D, Ekici, F. Deneysel epilepsi modelleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2011; 2 (1): 118123
4. Pitkanen, A, Lukasiuk, K, Dudek, FE. ve ark. Epileptogenesis. *Cold Spring Harbour Medicine.* 2015; 5(10).
5. Ethemoğlu, O, Çalık, M, Koyuncu, İ. ve ark. Interleukin-33 and oxidative stress in epilepsy patients. *Epilepsy Research* 176 (2021) 106738.
6. Aguiar, CLT, Almeida, AL, Araujo, PVP. ve ark. Oxidative Stress and Epilepsy: Literature Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012;2012:795259.
7. Özcan, O, Erdal, H, Çakırca, G. ve ark. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015; 6 (3): 331-336.
8. Geronzi, U, Lotti, F, Grosso, S. Oxidative stress in epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics* 18:5, 427-434
9. Deepika, Maurya, PK. Review Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules* 2022 Apr; 27(8): 2498.
10. Arida, RM, Almeida, ACG, Cavaleiro, EA. ve ark. Review Experimental and clinical findings from physical exercise as complementary therapy for epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 26 (2013) 273–278.
11. Çetinkaya, A, Demir, Ş, Orallar, H. ve ark. The effects of treadmill exercise on oxidative stress in Mongolian gerbils with penicillin induced epilepsy. *Experimental Biomedical Research* 2018; 1(1):10-16.
12. Falco Walter, J. Epilepsy Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Seminars in Neurology* 2020; 40:617–623.
13. Pack, AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25(2, Epilepsy):306–321.
14. Akdağ, G, İlhan Algin, D, Erdinç, OO. Review: Epilepsi. *Osmangazi Journal of Medicine,* 2016;38 (Special Issue 1): 35-41.
15. Scheffer, IE, Berkovic, S, Capovilla, G. ve ark. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 April; 58(4): 512–521.
16. Guerriero, RM, Giza, CC, Rotenberg, A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2015 May; 15(5);27.
17. Akyüz, E, Polat, A, Eroğlu, E. ve ark. Revisiting the role of Neurotransmitters in Epilepsy: An updated Review. *Life Sciences* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118826>.

18. Peng W, Ding J, Li X, Fan F, Zhang Q, Wang X. N-methyl-d-aspartate receptor nr2b subunit involved in depression-like behaviours in lithium chloride-pilocarpine chronic rat epilepsy model. *Epilepsy Research*. 2016;119:77-85.
19. Banerjee J, Dixit AB, Tripathi M, Sarkar C, Gupta YK, Chandra PS. enhanced endogenous activation of nmda receptors in pyramidal neurons of hippocampal tissues from patients with mesial temporal lobe epilepsy: a mechanism of hyper excitation. *Epilepsy Research*. 2015; 117:11-16.
20. Hamamoto O, Tirapelli DPDC, Neto FSL, Freitas-Lima P, Saggioro FP, Cirino MLDA, ve ark. Modulation of nmda receptor by mir-219 in the amygdala and hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Journal Of Clinical Neuroscience*. 2020;(74):180-186.
21. Crepel V, Mulle C. Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. *Current Opinion In Pharmacology*. 2015; 20:83-88.
22. Medina-Ceja L, CG. The glutamate receptor antagonists cnqx and mpep decrease fast ripple events in rats treated with kainic acid. *Neuroscience Letters* . 2017;10(655):137-142.
23. Hurst S, Hoek J, Sheu AS. Mitochondrial ca²⁺ and regulation of the permeability transition pore. *Journal Of Bioenergetics And Biomembranes*. 2017;49(1):27-47.
24. Carvajal FJ, Mattison HA, Cerpa W. Role of nmda receptor-mediated glutamatergic signaling in chronic and acute neuropathologies. *Neural Plasticity*. 2016.
25. Rose CR, Ziemens D, Untiet V, Fahlke C. Molecular and cellular physiology of sodium-dependent glutamate transporters. *Brain Research Bulletin*. 2018; 136:3-16.
26. Yoon H, Lim Y, Zuo Z, Hur W, SD. Nicotine decreases the activity of glutamate transporter type 3. *Toxicology Letters*. 2014;225(1):147-152.
27. Treiman, DM. GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia*, 42(Suppl. 3):8±12, 2001.
28. Szyndler J, Maciejak P, Kołosowska K, Chmielewska N, Skórzewska A, Daszczuk P, ve ark. Altered expression of gaba-a receptor subunits in the hippocampus of ptz-kindled rats. *Pharmacological Reports*. 2018;70(1):14-21
29. Cossette P, Lachance-Touchette P, Rouleau GA, Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, ve ark. Mutated gabaa receptor subunits in idiopathic generalized epilepsy. Maryland, Abd:National Center For Biotechnology Information; 2012.
30. Whissell PD, Lecker İ, Wang D, Yu J, Orser BA. Altered expression of δ gabaa receptors in health and disease. *Neuropharmacology*. 2014; 88:24-35.
31. Gigout S, Wierschke S, Dehnicke C, Deisz R. Muscarinic acetylcholine receptor mediated effects in slices from human epileptogenic cortex. *Neuroscience*. 2015; 223:399-411.
32. Soares JI, Valente MC, Andrade PA, Maia GH, Lukoyanov NV. Reorganization of the septohippocampal cholinergic fiber system in experimental epilepsy. *Journal of ComparativeNeurology*. 2017; 525:2690-705.
33. Cruickshank JW, Brudzynski SM, McLachlan RS. Involvement of m1 muscarinic receptors in the initiation of cholinergically induced epileptic seizures in the rat brain. *Brain Resarch*. 1994;643(1-2):125-129.
34. Dineley KT, Pandya AA, Yakel JL. Nicotinic ach receptors as therapeutic targets in cns disorders. *Trends In Pharmacology Science*. 2015;36(2):96-108.
35. Goldber, EM, Coulter, DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nature Reviews | Neuroscience* 2013 May;14(5):337-49.
36. Yıldırım, M, Değitmençci, U, Yalın, S. Epilepside inflamasyonun rolü. *Mersin Univ Saglık Bilim Derg* 2019;12(3):525-533.

37. Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: Contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatrica*. 2017;29(1):1-16.
38. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal of neuroinflammation*. 2018; 15:144.
39. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews: Neurology*. 2011;7(1):31-40.
40. Hirano T, Taga T, Yamasaki K, Matsuda T, Tang B, Muraguchi A. ve ark. A multifunctional cytokine (IL-6/BSF-2) and its receptor. *Int. Arch Allergy Appl. Immunol*. 1989;88(1-2):29-33.
41. De Luca G, Di Giorgio RM, Macaione S, Calpona PR, Costantino S, Di Paola ED, De Sarro A, Ciliberto G, De Sarro G. Susceptibility to audiogenic seizure and neurotransmitter amino acid levels in different brain areas of IL-6-deficient mice. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2004;78(1):75-81.
42. Galic MA, Riazi K, Pittman QJ. Cytokines and brain excitability. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2012;33(1):116-25.
43. Godlevsky LS, Shandra AA, Oleinik AA, Vastyanov RS, Kostyushov VV, Timchishin OL. TNF-alpha in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum. *Polish Journal of. Pharmacology*. 2002;54(6):655-660.
44. Bozzi Y, Caleo M. Epilepsy, Seizures, and Inflammation: Role of the C-C Motif Ligand 2 Chemokine. *DNA Cell Biology*. 2016;35(6):257-260.
45. Fabene PF, Bramanti P, Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy. *Journal of. Neuroimmunology*. 2010;224(1 2):22-27.
46. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. Systematic review of the role of prostaglandins and their synthetase inhibitors with respect to febrile seizures. *Epilepsy Resarch*. 2001;46(3):251-257.
47. Takemiya T, Matsumura K, Sugiura H, Maehara M, Yasuda S, Uematsu S, ve ark. Endothelial microsomal prostaglandin e synthase-1 exacerbates neuronal loss induced by kainate. *Journal Of Neuroscience Research*. 2010;88(2):381-390.
48. Pearson-Smith, JN, Patel, M. Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress in Epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences* 2017;18(11), 2365
49. Pizzino, G, Irrera, N, Cucinotta, M. ve ark. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017; 2017: 8416763.
50. Büyükuslu, N, Yiğitbaşı, T. Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences* 2015;(5)3.
51. Fatokun, AA, Stone, TW, Smith, RA. Oxidative stress in neurodegeneration and available means of protection. *Frontiers in Bioscience* 2008;(13) 3288-3311.
52. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary AK, Jha UK, Yadav UC ve ark. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pasific Journal Of Cancer Prevention*. 2014;15(11):4405-4409.
53. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinic Chemistry*. 1995;41(12):1819-1828.
54. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of alde hydric lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990; 186:407 421.
55. Prokai L, Yan LJ, Vera-Serrano JL. ve ark.. Mass spec trometry-based survey of age-associated protein car bonylation in rat brain mitochondria. *J Mass Spectrom* 2007; 42:1583-1589.

56. Rao RS, Moller IM. Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics* 2011; 11:4166-4173
57. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D. ve ark.. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329:23-38.
58. Levine RL, Garland D, Oliver CN. ve ark.. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1990; 186:464-478.
59. Hardie LJ, Briggs JA, Davidson LA. ve ark. The effect of hOGG1 and glutathione peroxidase I genotypes and 3p chromosomal loss on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in lung cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21:167-172.
60. Karabulut, H, Gülay, MŞ. Serbest Radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2016, 4(1): 50-59.
61. Sies, H, Berndt, C, Jones, DP. Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry* 2017; 86:715-48.
62. Atasoy N. Melatonin ve antioksidan etkileri. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2019;9(3):196-201.
63. Zelko İN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the cuzn-sod (sod1), mn-sod (sod2), and ec-sod (sod3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology & Medicine*. 2002;33(3):337-349.
64. Radi R, Turrens JF, Chang LY, Bush KM, Crapo JD, Freeman BA. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem*. 1991; 266:22028-22034.
65. Chabory E, Damon C, Lenoir A, Kauselmann G, Kern H, Zevnik B. ve ark.. Epididymis seleno-independent glutathione peroxidase 5 maintains sperm DNA integrity in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(7):2074-2085.
66. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 2004; 14: 52-60
67. Aköz, Vatansev M, Gürbilek H, Akkuş M, Vatansev İ, Kaptanoğlu C, ve ark. Glutasyon s-transferaz (gst) izoenzimlerinin çeşitli kanser vakalarında araştırılması. *Genel Tıp Dergisi*. 2000;10(1).
68. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi*. 2005;10(3):117-122.
69. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. *American Chemical Society, Diagnostics, Oxidative Prevention Chapter 1*: 1-37. 2011.
70. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(6): 1086-1107.
71. Aydın A, Sayal A, Işimer A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi. Ayın Kitabı No:20. GATA Basımevi, Ankara*; 2001.
72. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci*. 2008; 4(2): 89-96.
73. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Dun Xian T, Burkhardt S. Free Radical-Mediated Molecular Damage. Mechanisms for the Protective Actions of Melatonin in the Central Nervous System. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 939(1) doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03627.x

74. Ebaid H, Bashandy SAE, Alhazza IM, Rady A, El-Shehry S. Folic acid and melatonin ameliorate carbon tetrachloride induced hepatic injury, oxidative stress and inflammation in rats. *Nutr Metab.* 2013; 10(20) doi:10.1186/1743-7075-10-20.
75. Gürkan AS, Bozdağ-Dündar O. Coenzyme Q10. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara.* 2005; 34(2): 129-154.
76. Kumar AN, Aruna P, Naidu JN, Kumar R, Srivastava AK. Review of Concepts and Controversies of Uric Acid as Antioxidant and Pro-Oxidant. *Archives Medical Review Journal.* 2015; 24(1): 19-40.
77. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins. *Life Sci.* 2004; 75: 2539–2549.
78. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008; 582(13): 1783-1787.
79. Gutteridge JMC. Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. *Clin Chem.* 1995; 41(12): 1819-1828
80. Fine, A, Wirrell, EC. Seizures in Children. *Pediatrics in Review.* 2020;41(7):321-347.
81. Fiest, KM, Saurro, KM, Wiebe, S. Prevalence and incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology.* 2017;17;88(3):296-303.
82. Devi, PU, Manocha, A, Vohora, D. Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative stress: an insight for researchers. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2008;9(18):3169-77.
83. Sun H, Li J, Maimaiti B, JL, Li Z, Cheng Y. ve ark. Circulating malondialdehyde level in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Seizure.* 2022;(99):113-119.
84. Kong Q, Lin CG. oxidative damage to rna: mechanisms, consequences, and diseases. *Cellular And Molecular Life Sciences.* 2010; 67:1817–1829.
85. Sudha K, Rao AV, Rao A. oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clinica Chimica Acta.* 2001;(303):19-24.
86. Milder JB, Patel M. modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet. *Epilepsy Research.* 2011;100(3):295-303.
87. Patel M. Serial review: the powerhouse takes control of the cell: the role of mitochondria in signal transduction. *Free Radical Biology & Medicine.* 2004;1951–1962.
88. Fraga, CG., Croft, KD, Kennedy, DO ve ark. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food and Function* 2019;10(2):514-528.
89. Farhadi, F, Khameneh, B, Iranshahi, M. ve ark. Antibacterial activity of flavonoids and their structure–activity relationship: An update review. *Phytotherapy Research.* 2019; 33:13–40.
90. David, AVC, Arulmoli, R, Parasuraman, S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacognosy Reviews.* 2016;10(20):84-89.
91. Albayrak A. Glioblastoma hücrelerinde hidrojen peroksit ile oluşturulan oksidatif strese quercetin ve donepezilin hücre canlılığı üzerindeki etkinliğinin araştırılması [Doktora tezi]. Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi; 2022.
92. Peng ZF, Strack D, Baumert A, Subramaniama R, Goha NK, Chiaa TF, ve ark. antioxidant flavonoids from leaves of polygonum hydropiper l. *Phytochemistry.* 2002;62: 219–228.

93. Sarıhan KK. Sıçan testis dokusunda kadmiyum'un toksik ve quercetin'in koruyucu etkilerinin mitofaji ile ilişkisinin araştırılması [Doktora tezi]. Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi; 2023.
94. Yang D, Wang T, ML, L A. Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*. 2020;13
95. Zhang M, Xie Z, Gao W, Pu L, Wei J, Guo C. Quercetin regulates hepatic cholesterol metabolism by promoting cholesterol-to-bile acid conversion and cholesterol efflux in rats. *Nutrition Research*. 2016;36(3): 271-279.
96. Lee Kh, Park E, Lee Hj, Kim Mo, Cha Yj, Kim Jm, Shin Mj. Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. *Nutrition Research and Practice*. 2011;5(1):28-33.
97. Shi Gj, Li Y, Cao Qh, Wu Hx, Tang Xy, Gao Xh, Yang Y. In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019; 109:1085-1099.
98. Javadi F, Ahmadzadeh A, Eghtesadi S, Aryaeian N, Zabihyeganeh M, Rahimi Foroushani A, Jazayeri S. The effect of quercetin on inflammatory factors and clinical symptoms in women with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized controlled trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2017; 36(1):9-15.
99. Huang Yy, Wang Zh, Deng Lh, Wang H, Zheng Q. Oral administration of quercetin or its derivatives inhibit bone loss in animal model of osteoporosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020:1-22.
100. Yılmaz ŞG. Ratlarda siklofosfamid ile indüklenen nefrotoksisitede oksidatif stres ve böbrek hasarına karşı quercetin ve hesperidin'in etkilerinin incelenmesi [Doktora tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2023.
101. Granato M, Rizzello C, Montani MSG, Cuomo L, Vitillo M, Santarelli R, ve ark. Quercetin induces apoptosis and autophagy in primary effusion lymphoma cells by inhibiting p13k/akt/mtor and stat3 signaling pathways. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*. 2017;(41):124-136.
102. Shabbir U, Momnarubab, Daliri EB, Chelliah R, Javed A, Oh D. Curcumin, quercetin, catechins and metabolic diseases: the role of gut microbiota. *Nutrients*. 2021;13(1):206.
103. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *The Journal Of Nutrition Nutrition And Disease*. 2007;137(11):2405-11.
104. Nieoczyn D, Socala K, Raszewski G, Wlaż P. Effect of quercetin and rutin in some acute seizure models in mice. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2014; (54):50-58.
105. Bureau G, Longpre' F, Martinoli AM. Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation. *Journal Of Neuroscience Research*. 2008;(86):403-410.
106. Choi GN, Kima JH, Kwaka JH, , Jeong C, ve ark. Effect of quercetin on learning and memory performance in 1cr mice under neurotoxic trimethyltin exposure. *Food Chemistry*. 2012;(132):1019–1024.
107. Vauzour D, Vafeiadou K, Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Spencer JPE. the neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes And Nutrition*. 2008;(3):115–126.
108. Richetti S, Blank M, Capiotti K, ve ark. Quercetin and rutin prevent scopolamine-induced memory impairment in zebrafish. *Behavioural Brain Research*. 2011;(217):10-15.

109. Wang D, Li S, Wu W, Zhu X, Wang Y, Yuan H. Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of alzheimer's disease. *Neurochemical Research*. 2014;8(39):1533-43.
110. Akyuz E, Paudel YN, Polat AK, Dundar HE, Angelopoulou E. Enlightening the neuroprotective effect of quercetin in epilepsy: from mechanism to therapeutic opportunities. *Epilepsy & Behavior*. 2021;(115).
111. Hanasaki Y, Ogawa S, Fukui S. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radical Biology & Medicine*. 1993;(16):845-850.
112. Babenkova IV, Osipov AN, Teselkin AYO. The effect of dihydroquercetin on catalytic activity of iron (II) ions in the fenton reaction. *Bulletin Of Experimental Biology And Medicine*. 2018;3(165).
113. Adedara IA, Ego VC, Subair TI, Oyediran O, Farombi EO. quercetin improves neurobehavioral performance through restoration of brain antioxidant status and acetylcholinesterase activity in manganese-treated rats. *Neurochemical Research*. 2017;42(4):1219-1229.
114. Chen BH, Park JH, Ahn JH, Cho JH, Kim IH, Lee JC, et al. pretreated quercetin protects gerbil hippocampal CA1 pyramidal neurons from transient cerebral ischemic injury by increasing the expression of antioxidant enzymes. *Neural Regeneration Research*. 2017;2(12).
115. Song Y, Liu J, Zhang F, Zhanga J, Shid T, Zeng Z. Antioxidant effect of quercetin against acute spinal cord injury in rats and its correlation with the p38mapk/inos signaling pathway. *Life Sciences*. 2013;(92):1215-1221.
116. Sabogal-Guáqueta AM, Muñoz-Manco JI, Ramírez-Pineda JR, Lamprea Rodriguez M, Osorio E, Cardona-Gómez GP. The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology* 2015; 93:134-45.
117. Sharma S, Raj K, Singh S. Neuroprotective effect of quercetin in combination with piperine against rotenone- and iron supplement-induced Parkinson's disease in experimental rats. *Neurotox Res* 2020;37(1):198-209.
118. Li X, HW, Gao Y, Li L, Tang C, Wen G, et al. Protective effects of quercetin on mitochondrial biogenesis in experimental traumatic brain injury via the nrf2 signaling pathway. *Plos One*. 2016;(11).
119. Wu D, Zihui Zheng, Shaohua Fan, Xin Wen, Xinrui Han, Shan Wang, et al. Ameliorating effect of quercetin on epilepsy by inhibition of inflammation in glial cells. *Experimental And Therapeutic Medicine*. 2020;(20): 854-859.
120. Xie R, Zhao W, Loweb S, Bentley R, Hua G, Meia H, et al. Quercetin alleviates kainic acid-induced seizure by inhibiting the nrf2-mediated ferroptosis pathway. *Free Radical Biology And Medicine*. 2022;(191):212-226.
121. Tavakoli Z, Dehkordi HT, ZL, Rahimi-Madiseh M, Korani MS, Amini-Khoei H. Anticonvulsant effect of quercetin in pentylenetetrazole (ptz)-induced seizures in male mice: the role of anti-neuroinflammatory and anti-oxidative stress. *International Immunopharmacology*. 2023;(116).
122. Sümbül O, Aygun H. Chronic effects of different quercetin doses in penicillin-induced focal seizure model. *Neuroscience Letters* . 2021;(753).
123. Nassiri-Asl M, Moghbelinejad S, Abbasi E, Yonesi F, Haghighi M, Lotfizadeh M, et al. effects of quercetin on oxidative stress and memory retrieval in kindled rats. *Epilepsy & Behavior*. 2013;(28):151-155.

124. Carmona-Aparicio L, Delgado-Lamas G, Montesinos-Correa H, Rivera-Espinosa L, ve ark. dose-dependent behavioral and antioxidant effects of quercetin and methanolic and acetic extracts from *heterotheca inuloides* on several rat tissues following kainic acid-induced status epilepticus. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*. 2019.
125. Sefil F, Kahraman İ, Dokuyucu R, Gokce H, Ozturk A, Tutuk O, ve ark. Ameliorating effect of quercetin on acute pentylentetrazole induced seizures in rats. *International Journal Of Clinical And Experimental Medicine*. 2014;7(9):2471-7.
126. Kızılaslan N, Aydın D, Sümbül O, Köroğlu R, Aygün H. The effect of quercetin on absence epilepsy in wag/rij rats. *Neurochemical Research*. 2022;8(45):701-707.
127. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'errico V, Fallucca S, ve ark. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research And Review*. 2013; 1:13-23.
128. Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World Journal Of Cardiology*. 2017;9(2):134-138.
129. Xu X, Fua Z, Le W. Exercise and parkinson's disease. *International Review Of Neurobiology*. 2019;(147):45-74.
130. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exercise And Sport Sciences Reviews*. 2002;30(2):75-79.
131. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA ve ark. The physical activity guidelines for americans. *Jama*. 2018;320(19):2020-2028.
132. Cotman CW, Christie NCBAL. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends In Neurosciences*. 2007;30(9):464-72.
133. Lozinski BM, Yong VW. Exercise and the brain in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;28(8):1167-1172.
134. Cassilhas RC, Tufik S, Mello MTD. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cellular And Molecular Life Sciences*. 2016; 73:975–983.
135. Rotermund C, Truckenmuller FM, Schell H, Kahle PJ. Diet-induced obesity accelerates the onset of terminal phenotypes in alpha-synuclein transgenic mice. *Journal of Neurochemistry*. 2014; 131:848–858.
136. Golbidi S, Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Research*. 2014.
137. Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2007; 17:580–587.
138. Lahue SC, Comella CL, Tanner CM. the best medicine? the influence of physical activity and inactivity on parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal Of Movement Disorder Society*. 2016;31(10):1444–1454.
139. Silva LAD, Tasca G, Silveira GDB, Tortelli L, Motta J, L, ve ark. effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: a randomized clinical trial. *Clinics*. 2019;74.
140. Campos DV, Lopim GM, Silva DAD, Almeida AAD, Deboraamado, Arida RM. Epilepsy and exercise: an experimental study in female rats. *Physiology & Behavior*. 2017; 171:120-126.
141. Pimentel J, Tojal R, Morgado J. epilepsy and physical exercise. *Seizure*. 2016;(25):87-94.

142. Çakır S, Soytürk H, Çetinkaya A, Kayacan Y, Önal AC, Yıldırım A, ve ark. Ameliorating effect of hawthorn (*crataegus oxyacantha*) and physical exercise on acute penicillin induced seizures in gerbils. *African Journal Of Biomedical Research*. 2016;13(2)
143. Kayacan Y, Bahadır A, Cetinkaya A, Orallar H, Cakir S, Beyazcicek E, ve ark. Penicillin-induced epileptiform ecog activity in gerbils: effects of physical exercise and a diospyros kaki extract. *Neurophysiology*. 2017;(48):367–374.
144. Arida RM, Sanabria ERG, Silva ACD, Faria LC, Scorza FA, Cavaleiro EA. physical training reverts hippocampal electrophysiological changes in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Physiology & Behavior*. 2004;(83):165–171.
145. Kayacan Y, Ghojebeigloo BE, Çerit G, Kocacan SE, Ayyıldız M. physical exercise and 5-hydroxytryptophan, a precursor for serotonin synthesis, reduce penicillin-induced epileptiform activity. *Epilepsy & Behavior*. 2020;(112).
146. Sarıkavak, FF. Deneysel olarak penisilin ile oluşturulmuş epilepsi modelinde karvakrol ve egzersizin koruyucu etkileri [Yüksek lisans tezi]. Bolu: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi; 2023.
147. Sarkisian MR. Review: Overview of the current animal models for human seizure and epileptic disorders. *Epilepsy & Behavior*. 2001;(2):201-216.
148. Löscher W. animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochemical Research*. 2017;42(7):1873-1888.
149. Wang Y, Wei P, Yan F, Luo Y, Zhao G. Animal models of epilepsy: a phenotype-oriented review. *Aging And Disease*. 2022;13(1):215-231.
150. Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1997;14(3):147-186.
151. Fisher, RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Research Reviews*,. 1989; 14:245-278.
152. Garcia MEG, Morales İG, Guiu JM. Experimental models in epilepsy. *Neurologia*. 2020;25(3):181-8.
153. Akdoğan İ, Yonguç GN. Experimental epilepsy models and morphologic alterations of experimental epilepsy models in brain and hippocampus. *Underlying Mechanisms Of Epilepsy*. 2011.
154. Walker AE, Johnson HC, Kollros JJ. Penicillin convulsions; the convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. *Surgery, Gynecology And Obstetrics*. 1945; 81:692-701.
155. Mathers D, PC. Convulsant doses of penicillin shorten the lifetime of gaba-induced channels in cultured central neurones. *British Journal Of Pharmacology*. 1986;(88):541-547.
156. Deyn PPD, DVHooge R, BMAYP. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants . *Epilepsy Research*. 1992;12(2):87-110.
157. Xie R, Zhao W, Lowe S, Bentley R, Hu G, Meia H, ve ark. Quercetin alleviates kainic acid-induced seizure by inhibiting the nrf2-mediated ferroptosis pathway. *Free Radical Biology And Medicine* . 2022; 191:212–226.
158. Beyazçiçek Ö, Beyazçiçek E, Kubur UB, Gök A. Effect of the combination of exercise and metformin on osteocalcin, insülin, interleukin-6, glucose levels, and body weights in rats. *Nigerian Journal Of Clinical Practice*. 2024; 1;27(6):766-773
159. Ögün MN, Çetinkaya A, Beyazçiçek E. the effect of vortioxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2019;77(6):412-417.

160. Hill RG, Simmonds MA, Straughan DW. A comparative study of some convulsant substances as gamma-aminobutyric acid antagonists in the feline cerebral cortex. *British Journal Of Pharmacology*. 1973;49(1):37-51.
161. Aygun H, MA, EA. Swimming exercise decreases the absence-like epileptic activity in wag/rij rats. *Behavioural Brain Research*. 2019;2(363):145-148.
162. Acar S, Kapucu A, Akgün-Dar K. The effects of regular swimming exercise during sodium valproate treatment on seizure behaviors and eeg recordings in pentylenetetrazole-kindled rats. *Epilepsy Research*. 2022;(179).
163. Başkurt Z, Özcan NT. Fizyoterapide Deney Hayvanlarının Kullanımı. *Selcuk Tıp Derg*. 2021 Jun 1;2(37):180–5.
164. Tutkun E, Ayyıldız M, Ağar E. Short duration Swimming Exercise Decreases Penicillin induced Epileptiform ECoG Activity İn Rats. *Acta Neurobiology Experimentalis*. 2010;70(4):382-389.
165. Kayacan Y, Tutkun E, Arslan G, Ayyıldız M, EA. Koşu bandı egzersizinin penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine etkileri. *Archives Of Medical Sciences*. 2016;12(5):935-940.
166. Sefil, F, Kahraman, İ, Dokuyucu R, Gokce H, Ozturk A, Tutuk O, ve ark. Ameliorating effect of quercetin on acute pentylenetetrazole induced seizures in rats. *İnternational Journal Of Clinical And Experimental Medicine*. 2014;7(9):2471-2477.
167. Choudhary N, Bijjem KRV, Kalia AN. Antiepileptic potential of flavonoids fraction from the leaves of anisomeles malabarica. *Journal Of Ethnopharmacology*. 2011;135(2):238-242.
168. Diniz TC, Silva CJ, Lima-Saraiva SRG, 1 Almeida Ribeiro FPR, Pacheco AGM, Freitas RM, ve ark. The role of flavonoids on oxidative stress in epilepsy. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*. 2015.
169. Das J, Singh R, Sharma D. Antiepileptic effect of fisetin in iron-induced experimental model of traumatic epilepsy in rats in the light of electrophysiological, biochemical, and behavioral observations. *Nutritional Neuroscience*. 2017;20(4):255-264.
170. Nassiri-Asl M, Mortazavi S, Samiee-Rad F, Zangivand A, Safdari F, Saroukhani S, ve ark. The effects of rutin on the development of pentylenetetrazole kindling and memory retrieval in rats. *Epilepsy & Behavior*. 2010;(18):50-53.
171. Nsour WM, Lau CB, Wong İC. Review on phytotherapy in epilepsy. *Seizure*. 200;9(2):96-107.
172. Çetinkaya A. Moğolğstan gerbillerinde çörek otu (*nigella sativa*) ekstraktının ve kronik egzersiz uygulanmasının penisilin modeli deneysel epilepsi üzerine etkileri [Doktora tezi]. Düzce: Düzce Üniversitesi; 2016.
173. Tutkun E, Arslan G, Soslu R, Ayyildiz M, Agar E. Long-term ascorbic acid administration causes anticonvulsant activity during moderate and long-duration swimming exercise in experimental epilepsy. *Acta Neurobiology Experimentalis*. 2015;75(2):192-199.