

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



DENEYSEL OLARAK PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ
EPİLEPSİ MODELİNDE KARVAKROL VE EGZERSİZİN
KORUYUCU ETKİLERİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FEYZULLAH FURKAN SARIKAVAK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. AYHAN ÇETİNKAYA

BOLU, OCAK - 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Feyzullah Furkan SARIKAVAK tarafından hazırlanan “**DENEYSEL OLARAK PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPSİ MODELİNDE KARVAKROL VE EGZERSİZİN KORUYUCU ETKİLERİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 1/006

04/01/2023

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi

.....

Üye
Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi

.....

Üye
Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi

.....

Üye
Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi

.....

Üye
Unvanı Adı SOYADI
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 __/__/__ tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 11 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için ____ Araştırmalar Etik Kurulundan ____ sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

FEYZULLAH FURKAN SARIKAVAK

ÖZET

DENEYSEL OLARAK PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPSİ MODELİNDE KARVAKROL VE EGZERSİZİN KORUYUCU ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FEYZULLAH FURKAN SARIKAVAK

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. AYHAN ÇETİNKAYA)

BOLU, OCAK - 2023

XII+68 SAYFA

Epilepsi, nöronal uyarıdaki dengesizliğin bir sonucu olarak tekrarlayan nöbetlerle karakterize, kronik nörolojik bir hastalıktır. Antiepileptik ilaçlar, genellikle merkezi sinir sistemini etkileyebilen istenmeyen semptomlara neden olmaktadır. Karvakrol ve egzersizin kombine kullanılması, sinir sistemini etkileyen hastalıklar üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar içinde yoktur. Bu çalışma ile karvakrol ve egzersizin kombine olarak epileptik nöbetler üzerine etkileri ECoG kayıtları ile incelenmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, karvakrol ve egzersizin penisilin-G ile deneysel olarak oluşturulacak epilepsi modelindeki protektif etkisinin olup olmadığının ECoG kayıtları ile incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda 8-10 haftalık 200-250 gr ağırlığında Wistar albino erkek sıçan kullanılmıştır. Toplamda 49 adet erkek sıçan yedi farklı gruba ayrılmıştır (n=7). Grup-1 Epilepsi (kontrol) modeli, Grup-2 DMSO (%0,5)+Epilepsi modeli, Grup-3 Karvakrol (75 mg/kg oral)+Epilepsi modeli, Grup-4 Egzersiz (6 gün/hafta-6 hafta)+Epilepsi modeli, Grup-5 Karvakrol (75 mg/kg oral)+Egzersiz (6 gün/hafta-6 hafta)+Epilepsi modeli, Grup-6 Karvakrol (75 mg/kg oral)+Egzersiz (6 gün/hafta-6 hafta)+Diazem+Epilepsi modeli, Grup 7 Diazem+Epilepsi modeli olup tüm gruplarda deneysel epilepsi modeli Penicilin-G (500 IU 2.5 µl, ic) enjeksiyonu ile oluşturulmuştur. ECoG kayıtları ile bazal aktivite, latens, diken dalga sıklığı ve diken dalga genliği ölçümleri 120 dk boyunca kayda alındıktan sonra analiz yapılmıştır. Bulgulara göre egzersiz ve karvakrolün birlikte uygulanmasının epileptiform aktivite latensi üzerine anlamlı etkisi izlenmiş olup, diken dalga sıklığı ve genliği açısından da anlamlı sonuçlar izlenmiştir, (p<0,05). Ardından diseke edilen 48 hayvana ait beyin dokularındaki hipokampal nöronal yapılar doku takibinin ardından Hematoksilen-Eozin ile boyandı. CA1, CA2, CA3 bölgelerine ait histopatolojik bulgular kaydedildi ve incelendi. Piramidal tabakadaki nöronlar değerlendirilmiş olup egzersiz ve karvakrolün birlikte uygulandığında histopatolojik açıdan dejenerasyonu azalttığı izlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Karvakrol, Epilepsi, Egzersiz

ABSTRACT

PROTECTİVE EFFECTS OF KARVAKROL AND EPİLEPSY İN AN EXPERİMENTALLY INDUCED MODEL OF EPİLEPSY WITH PENİCİLİN

MSC THESIS

FEYZULLAH FURKAN SARIKAVAK

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

PHYSIOLOGY DEPARTMENT

(SUPERVISOR: DOÇ.DR. AYHAN ÇETİNKAYA)

BOLU, JANUARY 2023

XII+68 PAGES

Epilepsy is a chronic neurological disease characterized by recurrent seizures as a result of an imbalance in neuronal stimulation. Antiepileptic drugs often cause unwanted symptoms that can affect the central nervous system. There are no studies examining the effects of the combined use of carvacrol and exercise on diseases affecting the nervous system. In this study, the combined effects of carvacrol and exercise on epileptic seizures were investigated with ECoG records. In the light of this information, it was aimed to examine whether carvacrol and exercise have a protective effect in the epilepsy model to be experimentally created with penicillin-G, with ECoG records for 8-10 weeks. Wistar albino male rat weighing 250 g was used. A total of 49 male rats were divided into seven different groups (n=7). Group-1 Epilepsy(control) model, Group-2 DMSO(0.5%)+Epilepsy model, Group-3 Carvacrol(75 mg/kg orally)+ Epilepsy model, Group-4 Exercise (6 days/week-6 weeks)+Epilepsy model, Group-5 Carvacrol (75 mg/kg orally)+Exercise (6 days/week-6 weeks)+Epilepsy model, Group-6 Carvacrol (75 mg/kg orally)+Exercise(6 days/week-6 weeks)+Diazepam+Epilepsy model, Group 7 Diazepam+Epilepsy model and experimental epilepsy model in all groups was created with Penicillin-G (500 IU 2.5 µl, ic) injection . Basal activity, latency, spike wave frequency and spike wave amplitude measurements were recorded for 120 minutes with ECoG recordings and then analyzed. The hippocampal neuronal structures in the brain tissues of 48 dissected animals were then stained with Hematoxylin-Eosin after tissue follow-up. Histopathological findings of the CA1, CA2, CA3 regions were recorded and analyzed. Neurons in the pyramidal layer were evaluated and exercise and It has been observed that carvacrol reduces degeneration histopathologically when applied together(p <0.05).

KEYWORDS: Carvacrol, Epilepsy, Exercise

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
FOTOĞRAF LİSTESİ.....	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xi
TEŞEKKÜR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epilepsi.....	3
2.1.1 Epilepsi Tanımı.....	3
2.1.2 Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3 Epileptogenez	4
2.1.4 Patofizyolojisi.....	4
2.1.5 Uluslararası Sınıflandırma.....	8
2.1.6 Epilepsinin Etiyolojisi.....	9
2.1.7 Epilepsinin Tedavisi.....	11
2.1.8 Epilepside Elektrofizyolojik Kayıt	13
2.1.9 Deneysel Epilepsi Modelleri	15
2.2 Karvakrol.....	24
2.2.1 Nörodejeneratif Hastalıklar Üzerine Etkisi	25
2.2.2 Epilepsi Üzerine Etkileri	26
2.3 Egzersiz	26
2.3.1 Egzersiz Tipleri.....	27
2.3.2 Deney Hayvanlarında Egzersiz Modelleri	27
2.3.3 Egzersizin Nörodejeneratif Hastalıklarda Etkisi	29
2.3.4 Egzersizin Epilepsi Üzerindeki Etkisi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 Deney Hayvanları	31
3.2 Deney Grupları.....	31
3.3 Deney Gruplarına Uygulanacak İşlemler.....	32
3.3.1 Deney Hayvanlarına Uygulanacak Ajanlar ve Hazırlanışı	32
3.3.2 Oral Gavaj ile Karvakrol Uygulanması	33
3.4 Koşu Bandı Egzersizinin Uygulanması	33
3.4.1 Egzersiz Protokolü	33

3.4.2 Koşu Bandı Cihazı	34
3.4.3 Koşu Bandı Programına Hazırlık	34
3.4.4 Koşu Bandı Egzersizinin Uygulanması	34
3.5 Elektrofizyolojik Çalışma Süreci	35
3.5.1 Cerrahi İşlemler	35
3.5.2 Epileptik Durumun Oluşturulması	35
3.5.3 Elektrofizyolojik Kayıtların Alınması	36
3.5.4 İstatistiksel Analiz	38
3.5.5 Histopatolojik Örneklerin Hazırlanması	38
4. BULGULAR	40
4.1 Karvakrol ve Egzersizin Bazal Aktivite Üzerine Etkisi	40
4.2 Karvakrol ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Latensi Üzerine Etkisi ..	41
4.3 Karvakrol ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkisi	44
4.4 Karvakrol ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Genliği Üzerine Etkisi	46
4.5 Histopatolojik Bulgular	47
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	58

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1	Epileptik nöbetlerin elektroensefalografik ve klinik sınıflandırması...	9
Şekil 2.2	Epilepsi türlerinin sınıflandırılması...	10
Şekil 2.3	EEG dalgalarının gösterimi	14
Şekil 3.1.	Egzersiz ve Karvakrol verilen gruplara uygulanan işlemlerin sırası	35
Şekil 3.2.	Egzersiz ve Karvakrol ve Diazem verilen gruplara uygulanan işlemlerin sırası	35
Şekil 4.1.	Deney grupları ve kontrol grubu bazal aktivite düzeyleri arasındaki farklar (Mv)	41
Şekil 4.2.	Latens ile süre, uygulama grupları, diken dalga genliği ve diken dalga sıklığı arasındaki ilişki	43
Şekil 4.3.	Deney grupları ve kontrol grubu latens düzeyleri arasındaki farklar(sn) (a) Kontrol, (b) DMSO, (c) karvakrol grubuna göre anlamlılığı ifade eder ($p<0,05$).	43
Şekil 4.4.	Karvakrol ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkisi (a) kontrol grubuna göre anlamlılığı, (ab) grupların kendi aralarındaki anlamlılığını ifade etmektedir, ($p<0,05$).	44
Şekil 4.5.	Karvakrol ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Genliği Üzerine Etkisi (MV olarak) (a) kontrol grubuna göre anlamlılığı, (ab) grupların kendi aralarındaki anlamlılığını ifade etmektedir, ($p<0,05$).	46
Şekil 4.6.	(A)Hematoksilen-Eozin ile boyanmış rat hipokampusüne ait genel görünüm (x25 büyütme) (B)Hematoksilen-Eozin ile boyanmış bir rat hipokampusünde piramidal ,granüler ,moleküler ve polimorfik tabakaların görünümü (x40 büyütme).....	48
Şekil 4.7.	(E)Karvakrol grubuna ait hipokampal bir kesitte piramidal nöronların görünümü(x400 büyütme) (v=dejenere nöronlar, N=sağlıklı nöronlar, g=glia hücreleri)	49

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Kanal mutasyonlarının sınıflandırılması.....	8
Tablo 2.2. Epilepsi yoğunluğunun etyolojilere göre dağılımı.....	14
Tablo 2.3. Antiepileptik ilaçların etkili oldukları nöbet tipleri.....	12
Tablo 3.1. Deney Grupları.....	32
Tablo 3.2. Deney hayvanlarına verilecek maddeler.....	33
Tablo 4.1. Deney grupları ve kontrol grubu bazal aktivite düzeyleri arasındaki farklar.....	40
Tablo 4.2 Deney grupları ve kontrol grubu latens düzeyleri arasındaki farklar....	41



FOTOĞRAF LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Fotoğraf 3.1 Rat.....	31
Fotoğraf 3.2 Karvakrol.....	33
Fotoğraf 3.3 Elektrofizyolojik kaydın alınması.....	36
Fotoğraf 3.4 Elektrofizyolojik kayıt süreci	37
Fotoğraf 3.5 Elektrofizyolojik kaydın görüntülenmesi.....	38



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

Al(OH)₃	: Alüminyum Hidroksit
AcH	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolin estera
Ca⁺²	: Kalsiyum
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
EcoG	: Elektrokortikografi
EEG	: Elektroensefalografi
FDA	: Food and Drug Administration, Türkçe: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	: Gama amino bütirik asit
Mm	: milimetre
Na-K-ATPaz	: sodyum- potasyum adenzin trifosfataz
NT	: Nörotransmitter
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
O₂	: Oksijen
PS	: Peak Sayısı
PTZ	: Pentilentetrazol
SSS	:Santral sinir sistemi
µl	: mikrolitre

TEŞEKKÜR

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesindeki eğitim öğretim sürecim boyunca deneyim, bilgi ve tavsiyelerinden yararlandığım, öğrenim periyodum ve tez hazırlama süreçlerinde bana her zaman desteğini sunan, tüm aşamalarda anlayış, hoşgörü ve sabırla bana yaklaşan değerli tez danışmanım sayın Doç.Dr.Ayhan ÇETİNKAYA'ya, Fizyoloji Anabilimdalının kıymetli öğretim üyeleri Prof.Dr.Aydın HİM ve Doç.Dr.Erkan KILINÇ hocalarıma,

Deneylerim esnasında bana büyük yardımları dokunan Ar.Gör.Dr.İbrahim Ethem TORUN'a, Dr.Hümeysra ÇELİK'e, DEHAM sorumlu yöneticisi Vet.Hek.Enes EĞİLMEZ'e,

Histopatolojik değerlendirme sırasındaki yardımlarından dolayı Dr.Öğr.Üyesi Ömür Gülsüm DENİZ'e,

Beni hayatım boyunca destekleyen sevgili aileme, sonsuz şükranlarımı sunarım.

1. GİRİŞ

Epilepsi, beyinde birdenbire ve üstüste olağandışı elektrik aktivitenin nöbetlere yol açtığı bir nörolojik hastalıktır (1). Dünyada milyonlarca, ülkemizde de yüzbinlerce epilepsi hastası mevcuttur (2).

Epileptogenez, periyodik nöbetlerle sonuçlanan bir nöron alt popülasyonunun düzensiz ateşlenmesine neden olan moleküler ve hücreyel olaylardır. Epilepsiler genetik ve edinsel faktörlere bağlı olabilir. Bazı idiyopatik epilepsiler, voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarını, GABAA reseptör klorür kanallarını ve nikotinik asetilkolin reseptörü sodyum kanallarını kodlayan mutant genlere bağlıdır. Genetik kusurlar ayrıca nöronal gelişimsel veya metabolik anormalliklere sekonder epilepsi üretir ve edinilmiş epilepsiye kötü yönde katkıda bulunabilir. Hem hayvan hem de insan kaynaklı epilepsilerde gözlemlenen olaylar, glutamat seviyelerinde ve NMDA reseptör duyarlılığında artış, piramidal nöronların seçici kaybı, yosunlu lif filizlenmesi ve neosinaptogenezdir (3). Epilepsi oluşurken beyindeki inhibitör mekanizmanın bozulması, eksitator mekanizmanın ise daha hızlı çalışması nöronlarda membran potansiyelini etkileyerek düşürür ve depolarize olma durumunu güçlendirir. İnhibe edici esas nörotransmitter 'GABA', esas eksitator nörotransmitter ise 'glutamat'tır. Bu durum bu nörotransmitterlerin alınımında rol alan nöron, inhibisyonunda nörotransmitterin etki ettiği reseptör ve devamındaki olaylara kadar birçok mekanizmada bozulmayla oluşabilir (4,5). Yapılan ilaç denemelerinin (6) yanı sıra son yıllarda egzersiz ve fitoterapinin nörodejeneratif hastalıklar üzerine kullanıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (7–9).

Bir fitoterapi ajanı olan karvakrol, kekik ve kekik yağında bulunan bir 'monoterpenik fenol'dür. Gıda sektöründe belli amaçlarla kullanılmaktadır. Daha yakın zamanda, hem in vitro ve serebral iskeminin in-vivo hayvan modellerinde nöro-koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (10,11). Karvakrol, nöronal voltaj kapılı sodyum kanallarını(Na) inhibe eder (12). Kan beyin bariyerini kolayca geçer (141) ve iyon kanalları üzerinde etkinlik gösterir (159,160). Antioksidan olarak etki gösterir (133) ve bu etkisi nedeniyle nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu olduğu düşünülmüştür (147,148). Karvakrolün PTZ ile oluşturulan bir epilepsi modelinde nöbetlere koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (184). Fitoterapi ajanlarının epilepside kullanılmasının yanı sıra egzersiz çalışmalarına

rastlamakta mümkündür (13). Epilepsi gelişiminde birincil önleme olarak fiziksel aktivite hakkındaki temel araştırmalarda olumlu sonuçlar bulunmuştur (14,15). Günümüzde egzersizin nöbet frekansını artırmayacağı üstelik protektif etki oluşturabileceği gözlenmiştir (16). Bu çalışmaların birinde egzersizin elektrofizyolojik olarak epileptik aktiviteyi azalttığı izlenmiştir. Epilepsili fiziksel eğitilmiş sıçanlar, farklı hücre dışı potasyum veya bikukulin konsantrasyonlarında epilepsili eğitimsiz sıçanlarla karşılaştırıldığında PS'de(spike) bir azalma gösterdi (17). Günümüz uygulamasında koşu bandı egzersiz testi, farklı işlev ve kapasiteleri değerlendirmek için insan ve hayvan çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Penisilin modeli sık kullanılan epilepsi modelleri içinde olup epileptik etkisini büyük ihtimalle GABA'yı inhibe ederek gösterdiği söylenmiştir (18). Çalışmamızda Penicilin-G (500 IU 2.5 µl, ic) ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli oluşturacağız.

Yapılan literatür araştırmalarında karvakrol ve egzersizin kombine olarak penisilinle oluşturulmuş epilepsi modeli üzerine koruyucu etkisine rastlanılmamıştır. Biz de çalışmamızda egzersiz (6gün/6hafta) ve karvakrolün (6gün/6hafta) penisilin ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde elektrofizyolojik olarak diken dalga sayısı, diken dalga genliği, çıktıları ve latens süresinin üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık. Ayrıca histopatolojik açıdan hipokampal piramidal nöronlar üzerinde nöronal dejenerasyona nasıl etki ettiği ve bu nöronlarda nöroprotektif etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

2.1.1 Epilepsi Tanımı

Yalın anlamı ile “tutma, yakalama” manasında epilepsi (ἐπιληψία) kavramı kadim Yunancada epi (ἐπί, üzerine, üzerinde) ön takısı ve lambanein (λαμβάνειν) fiilinden oluşan lepsis (tutmak, tutup sarsmak) fiilimsi ekinin birleşmesinden oluşmuştur. Geçmişte epileptik nöbetleri tanımlamak için farklı toplumlarda ve zamanlarda çok sayıda sözcük kullanılmıştır. Bunlar “Kutsal hastalık, epilence, de epilentia, le hault mal, falling sickness (düşme hastalığı), epilepsie, epilepticke, bennu” gibi ifadelerdir (19). Epileptik nöbet, beyindeki olağandışı veya senkron nöronal etkinlikten ötürü gelişen semptomlara konulan isimdir. Epilepsi psikolojik, nörobiyolojik, bilişsel ve sosyal neticeler ile kalıtsal yatkınlık ile karakterize olan beyin hastalığıdır. Bir bireye epilepsi denilebilmesi için ilk nöbetin ortaya çıkması gereklidir (20). Tek bir nöbet geçirme olasılığı %10’dur ki bu kişilerde epileptik nöbet tekrarı gibi bir durum genelde görülmez. Epilepsi aşağı yukarı 50 milyon kişiyi dünya çapında etkiler (21). Epilepsi insidansı senede 100.000 kişide 50,4 ila 81,7 arasındadır (22).

2.1.2 Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalar insidans, ilişkili mortalite, yoğunluk, doğal gidişat ve potansiyel risk faktörleri ile ilgili bilgi sağlar. Bir başka açıdan sağlık hizmetlerinin uyarlanmasına yardım eder (22). Yapılan çalışmalarda, küresel çapta sık görülen bu hastalığın etnisite ile coğrafya ayrımı olmadığı, aynı zamanda hastaların sosyal ve kişisel yaşamını kötü etkilediği tespit edilen bir durumdur (24). Epilepsi prevalansı ve insidansı coğrafi gelişmişlik açısından farklıdır. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan yerlerde bu değerler daha yüksektir (25). Bu durum taşrada daha fazla olan SSS enfeksiyonları, kafa travması, perinatal yaralanma ve hamilelik komplikasyonları gibi faktörlerle anlatılmaktadır. Tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen taşralı ve sosyal durumu zayıf nüfusta %75 ten fazla oranda kişi tedavi olmamaktadır. Bu sağlık altyapısının yetersizliğini gösterir (26). Epilepsi insidansı ileri ülkelerde 20- 70/100.000 aralığında iken (23) geri kalmış ülkelerde bu oran 64-122/100.000 arasındadır (23). Gelişmiş coğrafyalarda epilepsi yaygınlığının 6/1000 olduğu belirli iken gelişen ülkelerde bu

18.5/1000 tir (27). Bu farklar kullanılan metotlardan kaynaklanabileceği gibi (28) sosyoekonomik ve sosyokültürel değişkenlerin etkisinden de olabilir (29).

2.1.3 Epileptogenez

Epileptogenez, tekrarlı nöbetlerle sonuçlanan bir nöron alt popülasyonunun düzensiz ateşlenmesine sebep olan moleküler ve hücresel olaylardır. Epilepsiler genetik ve edinimsel faktörlere bağlı olabilir. Bazı idiyopatik epilepsiler, voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarını, GABAA reseptör klorür kanallarını ve nikotinik asetilkolin reseptörü sodyum kanallarını kodlayan mutant genlere bağlıdır. Genetik kusurlar edinilmiş epilepsiye katkıda bulunabilir iken metabolik anormalliklere veya nöronal gelişimsel sekonder epilepsi üretir. Hem hayvan kaynaklı hem de insan epilepsilerinde gözlemlenen olaylar, glutamat seviyelerinde ve NMDA reseptör duyarlılığında artış, yosunlu lif filizlenmesi ,piramidal nöronların seçici kaybı ve neosinaptogenezdir (30).

2.1.4 Patofizyolojisi

Beyin ve özellikle insan beyni birbiriyle örüntülü ve ilişkili bir şema gibidir ve ilişkili her birimin beynin işleyişinde ve bozukluklarında fonksiyonu vardır. Nöronal anlamda patofizyolojik senkronize olma durumuna epilepsi adına örnek epileptik nöbettir (31). Bu tipteki nöbetler nöronların aşırı, anormal sekronize olma durumuyla ilgili bir anlam taşır (32). Nöbetler beyinde uyarıcı ve inhibe edici mekanizmaların dengesinin bozulmasıyla oluşur. Bu bozulma genetik, subselüler sinyal kaskadının anormalleşmesi, nöronal devrelerin bozulması gibi sebeplerden kaynaklanabilir (32). Genetik veya edinilmiş olan bu etmenler epilepsi oluşturabilirler. Genetik patolojiler farklı düzeylerde iyon kanalının bozulmasına neden olabilir. Edinsel patolojiler ise kafa travması sonrası hipokampal beyin yapılarındaki yapısal değişiklik veya uzun süren ateşli nöbetlerdir (33). Epileptik sendromların genetik temelleri ile ilgili yeni bilgiler ortaya çıkmıştır. Hem poligenik mutasyonlar hem de monogenik mutasyonlar epilepsi oluşturabilir (34). Değişmiş hücresel uyarılabilir durumda multigenetik defekt veya karmaşık bir temel vardır (33). Embriyonik değişim esnasında nöronal gelişim ve göç sırasındaki mutasyonlardan kaynaklanan epilepsiler tek gen epilepsileridir fakat çoğu epilepsi durumu tek gen aktarımı ile açıklanamaz (35). Genetik analizler; genotipik heterojenite (yani, aynı sendroma neden olan farklı mutasyonlar) ve fenotipik heterojenite (yani, farklı klinik sendromlara neden olan aynı mutasyon) ile karışık bir hal adığı için zordur (34). Asetilkolin (Ach) ve GABA reseptör aracılı iyon

kanallarıyla voltaj kapılı iyon kanalları, nöronal uyarılmada son derece seçkindir (34,35). Bu kanalların fonksiyonunun bozulmasıyla oluşan gen mutasyonları çeşitli epilepsi sendromları oluşturabilir. Oluşan mutasyonların çoğu, iyon kanalları ve bunlara bağlı alt birimlerin genlerinde olur ve nihai olarak 'epilepsi kanalopatileri' tanımını oluşturmuştur. Genetik analizler sonucunda pek çok sodyum kanalopatisi tespit edilmiştir. Jeneralize epilepsili kişilerde SCN1B (SCN1A genindeki mutasyonlar en çok tanımlı örnektir.), SCN1A (sodyum kanalı alfa-1subünitesi), SCN2A genlerindeki voltaj-kapılı Na⁺ kanallarının alt ünitelerini kodlayan mutasyonlar görülmüştür. Voltaj-kapılı Na⁺ kanalı NaV1.1'in kanal oluşturu alt-birimini kodlayan SCN1A geni, epilepsi sendromuna özgü mutasyonlar için müşterek hedef gibi görünmektedir. Bu gen, beyinde aksiyon potansiyelinin üretildiği akson ucunda daha fazla görünmektedir. Böylece, sodyum kanalları, hücrede aksiyon potansiyel çıktılarını ayarlamak için mevcut ve hazırdır. Na⁺ kanallarının hem özel nöronların hem nöral ağların uyarılabilirliğini etkilediği bilinmektedir. Çok iyi düzenlenmiş bu sistemde inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengesizlik aşırı uyarılmaya ve nöbetlere yol açar (34).

KCNQ2 ve KCNQ3 genleri, tekrarlanan nöronal deşarjları kontrol eden nöronal zarın repolarizasyonu sağlayan K⁺ kanallarını kodlar. Mutasyona uğramış K⁺ kanallarının fonksiyonel olarak çalışması hipereksitabilitesi artmış bir kanal demektir (35). Uyarılabilir hücrelerde yer alan içeri doğrultucu K⁺ kanalları (Kir) aksiyon potansiyelinin sonuna doğru etki ederek K⁺ iyonlarının hücre içine taşınmasını sağlar. Hücreyi membran dinlenme haline getirip eksitasyonu denetler. Hızlı repolarize ederek tekrarlı biçimde hücrede aksiyon potansiyeli oluşumunu sağlar. Kir kanallarının başlıca görevlerinden bir tanesi hücreler arasında birikmiş potasyumu tutar ve bu sayede epileptik atağı önler. Aynı zamanda bu kanalların disfonksiyonu hücre içi ve dışındaki potasyum yoğunluk farkını artırır ve bu durum epileptik nöbet sebebidir. Son dönemlerde belli çalışmalarda Kir kanallarından olan Kir3.x, Kir2.x, Kir4.1 (özellikle Kir4.1 ciddi etkiye sahiptir) ve Kir6.x hastalık oluşumuyla ilişkisi olduğundan bahsedilmiştir (36). Ayrıca CLCN2 (Clion kanalını kodlayan), CACNA1H, CACNA1A ve CACNB4 (Ca²⁺ iyon kanalını kodlayan) genlerinde mutasyonların var olmasının epilepsiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (35). Bu kanallarda gerçekleşen mutasyon sonucu uyarıcı ve inhibe edici etkiler açığa çıkar. Bu etkiler inhibitör veya eksitatör mekanizmanın lehine ortaya çıkar.

Sadece iyon kanalları değil GABA sisteminde de genetik bozukluklar olabilir (37). GABA epilepsinin tedavisinde ve etiyolojisi için dikkat çeken bir hedeftir. GABA santral sinir sisteminde ana inhibitör nörotransmitterdir. Bu nörotransmitter GABAA, GABAC ve GABAB reseptörleri aracılığıyla etkisini yapar (38). SSS’de GABAB ve GABAA reseptörleri geniş dağılım varken GABAC reseptörleri ise büyük oranda retinada bulunur (39). İlave olarak GABAB reseptörlerin metabotropik, GABAA ve GABAC reseptörlerinin de iyonotropik, olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda mevcut GABA reseptör alt birimi olan $\alpha 1$, $\gamma 2$ ve δ sıra ile GABRA1, GABRG2 ve GABRD genleriyle kodlanmış olan proteinlerdir. İlgili çalışmalarda bu genlerdeki herhangi değişimin GABA’nın yapısında da değişikliğe yol açtığı bildirilmiştir (38). GABA; GABAA reseptörüne bağlanması halinde, postsinaptik membranın hiperpolarizasyonunu aktive eden Cl^- iyonlarının salınımına müsaade eden kanalın açılmasına izin verir. Bu şekilde elektrofizyolojik etki inhibe edilmiş olur (40). GABA’nın GABAB reseptörüne bağlanması halinde ise Ca^{+2} iyon girişi azalırken K^+ iyonu akımında artış olur. Sonunda nörotransmitterlerin presinaptik salınımı inhibe edilir (40). Hasar görmüş GABAerjik mekanizma epilepsi patofizyolojisinde önemlidir (33). Birçok sebepten dolayı mevcut GABA’nın kullanılamaması veya GABAerjik sinapsların zarara uğraması sebebiyle jeneralize nöbetler meydana gelebilir (42).

Aşırı glutamerjik iletim mekanizmasının birçok epilepsi türüne neden olduğu söylenmektedir (43). SSS’de en önemli uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın metabotropik (mGluR) ve iyonotropik (iGluR) olmak üzere iki tür reseptörü vardır. Metabotropik glutamat reseptörleri Grup I (mGluR1, mGluR5), Grup II (mGluR3, mGluR2), Grup III (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) olmak üzere üç fonksiyonel gruba ayrılmıştır (44). Grup I aktivasyonu eksitator zar depolarizasyonuna ve intraselüler Ca^{2+} salınımına neden olur. İnhibitör reseptörlere örnek olarak grup II ve grup III’ün metabotropik glutamat reseptörleri verilir (45). Temporal lob epilepsili kişilerde mGluR5 immünoreaktivitesinin değişimi, reseptör sayısının artışı bildirilmiştir (46). İyonotropik reseptörlerin, AMPA, NMDA ve kainat olarak üç alt türü vardır (39). Hayvan deneylerinde iGluR agonistlerinin veya glutamatın uygulanmasıyla epileptiform aktivite gözlenmiştir. Bu nedenle tedavi amaçlı olarak iGluR antagonistlerinin farklı hayvan modellerinde olumlu etki gösterdikleri belirtilmiştir. Ayrıca epilepsili hastalarda ve hayvan deneylerinde artmış aspartat ve glutamat gözlenmiştir (43). Belli çalışmalarda epilepsi

nöbetlerinin oluşumunda artan kolinerjik aktivitenin de yeri olduğu gösterilmiştir (47). Uyarıcı nörotransmitter olan asetilkolin epilepsi nöbetleri esnasında yüksek miktarda salınır. Ayrıca asetilkolinin ventrüküllere uygulanmasının epileptik nöbetlere sebep olduğu gösterilmiştir. NMDA reseptörleri tarafından asetilkolin salınımı ayarlanır ve yine NMDA reseptörlerinin kolinerjik dendritlere doğrudan etkisiyle asetilkolin salınımı artar. GABA agonistleri ise asetilkolin salınımını engeller (42). CHRNA2, CHRNA4 ve CHRNB2 genleri asetilkolin reseptörü iyon kanalını kodladığından bu genlerde oluşabilecek herhangi bir mutasyon epilepsi ile ilişkilidir (35). Ayrıca nikotinik asetilkolin reseptörlerinin (nAChR) ya CHRNA4 ya da CHRNB genlerindeki mutasyonla tipik olarak otozomal nokturnal dominant frontal lob epilepsisini açıklayan kısmi nöbetler karakterize edilmiş olur (34).

Nöronlarda birçok yerde ve mekanizmada oluşan bozulmalardan dolayı ''GABA''nın azalması, ''glutamat''ın ise artışı ile nöbetler gerçekleşmektedir. Bu sürece belli maddeler aracılık etmekte ve sonuç olarak membran eşiği düşerek daha kolay depolarize olmaktadır (48).

Tablo 2.1. Kanal mutasyonlarının sınıflandırılması

İYON KANALI	GEN
Sodyum	SCN1A
	SCN1B
	SCN2A
Potasyum	KCNQ2
	KCNQ3
	KCND2
Asetilkolin Reseptörü	CHRNA2
	CHRNA4
	CHRNA2
Klor	CLCN2
GABA Reseptörü	GABRG2
	GABRA1
Kalsiyum	CACNA1H
	CACNA1A
	CACNB4

2.1.5 Uluslararası Sınıflandırma

1989 ve 1981 sınıflandırmaları birikimsel nitelik taşıyan, güncel kullanımda olup genel kabul gören tanımlardır. ILAE tarafından yeni bulgulara dayanarak güncellenmektedir (49). Bu açıdan ILAE'nin 2017 yılında çıkarmış olduğu sınıflandırma ile çok fazla belirleyicili bir sınıflanma karşımıza çıkmıştır. Nöbetler bu şekilde daha iyi ayırt edilebilir hale gelmiştir (50).

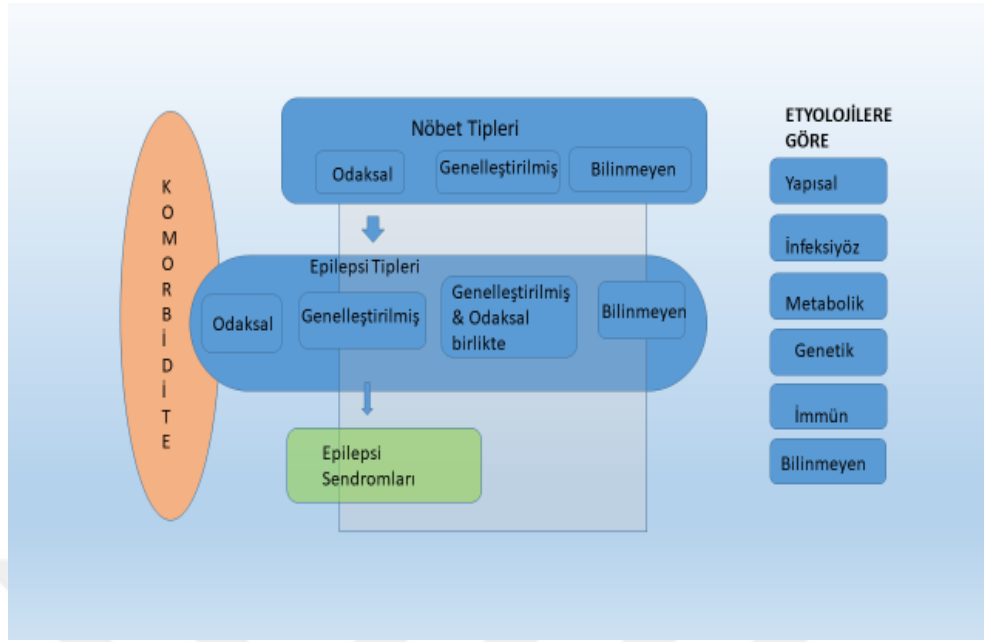


Şekil 2.1. Epileptik nöbetlerin elektroensefalografik ve klinik sınıflandırması (50)

2.1.6 Epilepsinin Etiyolojisi

Bu hastalığa zemin hazırlayan etkenlere dejeneratif, kansersel, travmatik, enfeksiyon, iskemi, hemoraji ve metabolik hastalıkları sayabiliriz (51). Tablo 2.2’ de bazı çalışmalarda saptanan etyolojik faktörler gösterilmiştir (52). Epilepsinin dikkate alındığı gelişmiş ülkelerde vakaların %60-70’ine etyolojik tanım yapılabilmektedir. Az gelişmiş veya gelişmekte olan coğrafyalarda ise potansiyel risk faktörlerinin çokluğuna rağmen sağlık altyapısının yetersizliği düşünüldüğünde daha azına etyolojik teşhis yapılabilmektedir. Eğer bu ülkeler ileri ülkelerdeki teknik metotlar veya uygun altyapıyla desteklenirse dünyadaki epilepsi

etyolojisinin daha doğru olarak konma oranı ve tedavi süresi artabilir (53).



Şekil 2.2. Epilepsi türlerinin sınıflandırılması (54)

Tablo 2.2. Epilepsi yoğunluğunun etyolojilere göre dağılımı.
(Rochester, Minnesota, 1935-1984 (52))

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

ILAE'nin 2017'de yapmış olduğu düzenlemeye göre epilepsi etiyolojisinin yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün ve bilinmeyen olmak üzere altı ana başlık altında toplanmasına karar verilmiştir (55). Bunun dışında sistematik bazda çeşitli sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Epilepsi etiyolojisi bu bağlamda dört farklı grupta; idiyopatik, kriptojenik, semptomatik, kıskırtılmış olarak tanımlanır (1,56,57). İdiyopatik türdeki epilepsilerde kalıtsal bir yatkınlık bulunmakla beraber,

nöroanatomiye bir bozukluk ve patolojik durum görülmemektedir. Kalıtsal kökeni tam olarak çözülememiştir. Semptomatik epilepsilerde travma, enfeksiyon, tümör gibi patolojik etkenlerle veya kalıtsal anomaliler kökenli olduğu belirtilmektedir. Herhangi bir sistemik genetik defektin bir parçası olduğu durumlarda buna dahildir. Kriptojenik epilepsiler semptomatik özellik gösteren buna karşın kökeni bilinmeyen epilepsilerdir, bu gruptaki vakalar azalmakla birlikte erişkin başlangıçlı epilepsilerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Kısırlanmış türdeki epilepsi ise anatomik veya patolojik bozukluk içermemektedir. Bu tipte etyolojik epilepsilerde çevresel ve sistemik etkenler dominanttır (56,58).

2.1.7 Epilepsinin Tedavisi

Epilepsi belli bir yaş dilimi gözetmeksizin görülebilen, tedavisi uzun süren ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır (59). Tedavi için ilk yapılacak iş doğru teşhis ve ilaç kullanımına ihtiyacın olduğunun veya olmadığının tespitidir (60). İlaç tedavisi verilmeden önce hastalığın tipi, süreci, nüks ihtimali göz önünde bulundurulması gereken primer kriterlerdir (61).

2.1.7.1 Tedavi Stratejileri

Epilepsi tedavisinin ana stratejileri konvülsiyonları tamamen yok etmek veya olabildiğince seyreltmek, uzun periyotlu tedavide yan etkilerin etkisizleşmesi ve hastanın psikolojik, sosyal ve iş hayatında uyumsal sürecini yürütmesine destek olmaktır (62). Yaygın kanaat ilaç kullanımının ikinci nöbetten sonra başlanması yönündedir. İlaçların ilk nöbetin ardından verilmesi aşağıdaki verilerin varlığında değerlendirilmelidir (59):

- EEG’de patolojik bulgular varsa
- Hastada nörolojik defisit varsa
- Hasta veya çevresi tekrar nöbet geçirme riskini alamıyorsa
- MRI’da yapısal lezyon varsa

Tablo 2.3. Antiepileptik ilaçların etkili oldukları nöbet tipleri (52)

İlaç	Fokal başlangıçlı nöbet	Primer jeneralize nöbet	Absans	Miyokloni
Fenitoin	+	+	-	-
Karbamazepin	+	+	-	-
Lamotrijin	+	+	+	+/-
Zonisamid	+	+	(+)	(+)
Fenobarbital ve Primidon	+	+	-	+/-
Benzodiazepin	+	+	+	(+)
Vigabatrin	+	+	-	-
Tiagabin**	+	+	-	-
Etosüksimid	-	-	+	+
Valproik asit	+	+	+	(+)
Topiramat	+	+	(+)	-
Gabapentin	+	+	-	-
Pregabalin	+	+	-	-
Levetirasetam	+	(+)	(+)	(+)
Felbamat**	+	+	(+)	

Yeni tanı almış hastaya koruyucu olarak ilaç verebilmek için geçirilen nöbetlerin kesin olarak epilepsiye ait olduğu satanmalıdır (63). Eğer antiepileptik ilaç kullanımı düzenli ve uygun olduğu halde nöbet görülüyorsa hastalığın teşhisi, tipi gözden geçirilmelidir, olabildiğince tek ilaç kullanımı sağlanmalı eğer ilk ilaçtan verim alınamazsa ikinci tipte ilaç dahil edilebilir (59). Epilepsili bireylerin çoğunluğunda kullanılan antiepileptiklerle hastalık durdurulabilir. Önemli bir kısmında ise hastalığın parametreleri somut şekilde düşer (64).

Kullanılacak ilaç etkin ve koruyuculuk müddeti uzun olmalı, vücut

tarafından olumsuz bir reaksiyona sebebiyet vermemeli, diğer ilaçlarla arasında etkileşim bulunmamalı, yaşamsal kaliteyi yükseltmelidir. Tek ilaç kullanımı tercih edilirken, yeni (ikinci nesil) ilaçların da geleneksel (klasik) antiepileptik ilaçlar gibi verimli olabildiği gözden kaçmamalıdır. Amerikan Nöroloji Akademisi'nin (AAN) programında ikinci nesil ilaçlardan 'lamotrijin', 'okskarbazepin', 'gabapentin', 'topiramat' ilk monoterapide tavsiye edilmektedir. Burada 'pregabalin' ve 'levetirasetam' (LEV) yoktur. Parsiyel epilepsileri hastalara ilk ilaç verilirken birçok farklı etkisi bulunan LEV genel olarak uygulanmaktadır. Henüz tanı almış bireylerde her klasik (konvansiyonel) ilaç aynı etkide değildir. Bazı konvansiyonel antiepileptikler eşit etkilere sahipken, barbitüratların zararlı birtakım etkileri olduğu bilinmektedir. Klasik antiepileptik ilaçları değerli ve farklı kılan özelliklere; ucuz olmaları, yıllardır kullanıldıkları için etkilerinin ve yan etkilerinin iyi biliniyor olması örnek verilebilir. İkinci jenerasyon ilaçların ise daha kolay hazmedildiği, yan etki ve farklı ilaç etkileşimleri konusunda daha zararsız olduğu genel olarak bilinmektedir (61).

2.1.8 Epilepside Elektrofizyolojik Kayıt

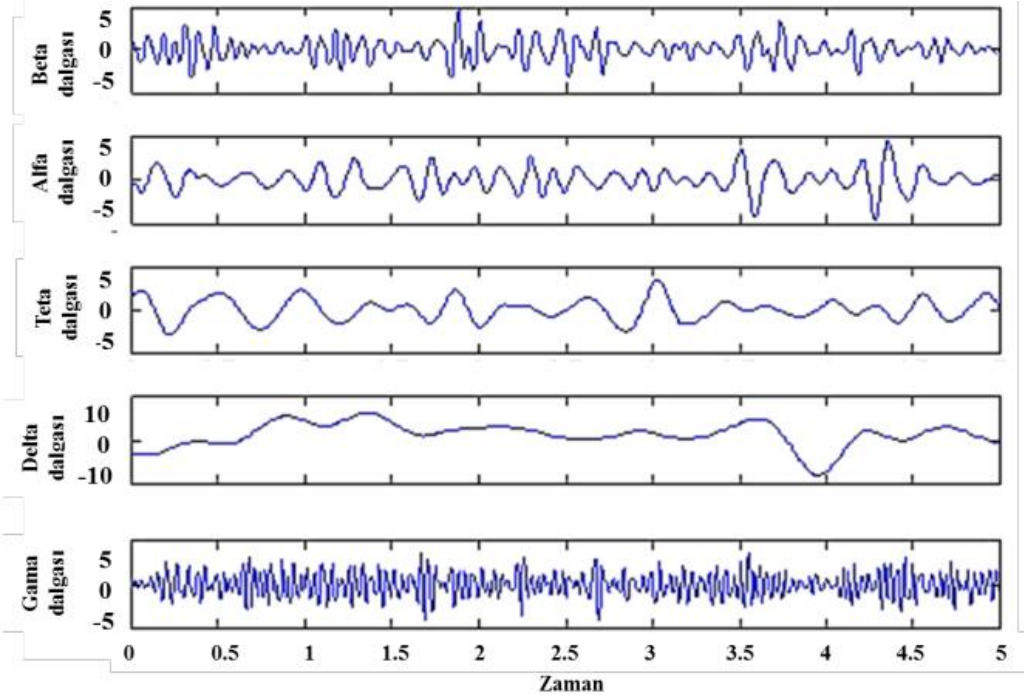
Caton tavşanlar üzerinde beynin sürekli ve anlık bir etki meydana getirdiğini 1875 tarihinde bulmuştur. Hans Berger insanlar üzerinde beyindeki elektrik hareketi inceleyerek kaydetmiş buna da elektroensefalogram adı vermiştir. EEG ile ECoG arasında ki fark EEG kafa derisine konan elektrotla kayıt altına alınan biyoelektriksel serebral aktivitedir. ECoG serebrum korteks yüzeyinden elektrotlarla doğrudan alınan dalgalara denir.

Elektroensefalogram farklı tipteki nöbetleri sınıflandırmada, tedavi sürecinin takibinde ve hastalığın teşhisinin konulmasında uygulanan birincil testtir. Kortikal bölgedeki piramidal nöronlardan alınan postsinaptik potansiyellere elektrosensefalogram denir. Hücre içi ve dışı arasındaki potansiyel farktan oluşan potansiyeller kortekste toplanarak saçlı deriye beyni saran yapılardan yayılırlar. Sinaptik aktivitenin inhibitör veya eksitator olmasına göre postsinaptik membran hiperpolarize veya depolarize haline gelir (65).

EEG'de dört çeşit dalga görülür. Bunlar "alfa", "beta", "delta" ve "teta" dır. Beyinde bu dalgalara EPSP ve IPSP adı verilen sırayla eksitasyonu ve inhibisyonu gösteren postsinaptik potansiyellerin cebirsel toplamıyla ifade edilir, bu da elektrotlar ile kaydedilir. Yüzeye daha yakın olan eksitator postsinaptik potansiyeller pozitif dalgalara teşkil ederler. Ek olarak, EEG dalgalarının pozitif

kısımlarının oluşumuna yüzeyel engelleyici bir postsinaptik potansiyel, negatif kısımlarının oluşumuna ise derindekiler katkıda bulunur (66–68). Beyinde olağan ve olağandışı aktivitelerin olası yerlerinin belirlenmesi için uygun olan bir metottur.

Dalgaların normal-anormal sınıflandırmasını yaparken en çok göz önüne alınan değer frekanslarıdır. Frekanslarına göre dört dalgaya ayrılmıştır: delta, beta, teta, alfa. 4-7 arası frekansa sahip dalgalar teta, 3 veya daha az frekanslı dalgalar delta, 8-12 arası frekansa sahip dalgalar alfa ve 13 üzeri frekansa sahip dalgalar beta olarak adlandırılır. Kafadan salınan bu dalgalar olması gereken görüntülerle karşılaştırılırken kişinin yaşına ve dalgaların yığılmasına bakılır böylece anormal olanlar saptanır. Uyanık bir yetişkin insanın beyninin yaydığı dalga frekansı 8 ve üstü normal kabul edilirken, uyumakta olan birinde veya çocuklarda 7 ve altı normal kabul edilir (69,70).



Şekil 2.3. EEG dalgalarının gösterimi (71)

Delta dalgaları yavaştır ve genişliği en büyük dalga tipidir. Derin uyku sırasında her yaş grubunda görüntülenir. Uyanık haldeki yetişkinlerde delta dalgasının görüntülenmesi anormal kabul edilir. Başın her yanına dağılmış halde veya belli bir merkezinde görüntülenebilir. Teta dalgaları, uyku halinde, her yaşta görüntülenir. Anormal kabul edilen uyanık halde yetişkinlerde görülmesidir. Delta dalgaları gibi yavaştır (69,70).

Alfa dalgaları, tüm yaş gruplarında özellikle yetişkinlerde görülür. Başın sol ve sağ kısmından ritmik olarak yayılır. Gözler kapalı haldeyken, kafanın arka kısımlarında uyumlu olarak görüntülenmesi özellikle beklenir. Gözler açık durumdayken, dikkatin yükseldiği anlarda ve stres durumunda alfa aktivitesi tamamen kaybolur. Uyarılara tepkisiz olan hastalarda, kafanın arka ve ön kısımlarından eşit oranda yayılır (69,70).

Beta dalgaları yaş farketmeksizin görülür. Genellikle başın ön bölümünde belirgindir ve simetriktir. Benzodiazepin ve barbitürat gibi ilaçlar beta dalgasını artırır (69,70).

2.1.9 Deneysel Epilepsi Modelleri

Deneysel epilepsi modelleri kullanmanın iki geniş nedeni vardır. Birincisi, yeni tedaviler geliştirmek ve özellikle bileşikleri taramak nihai olarak potansiyel antiepileptik ilaçlar (AED'ler) olarak kullanmak içindir. İkinci neden ise epileptik nöbetlerden sorumlu karmaşık patofizyolojik mekanizmaları keşfetmektir. Bu iki kullanım için gereksinimler oldukça farklıdır, bu yüzden önce bir başkasını tanıttıktan sonra onları sırayla değerlendirmek gerekir (72). Deneysel modeller içinde temel bölünme akut ve kronik olarak ayrılır. Günümüzde epilepsi oluşumu ve süreçleri ile ilgili fikirlerimizin çoğunluğuna akut modellerden ulaşırız. Genellikle etken tetikleyici, sarsıcı bir ilaç olmakla birlikte tetiklemeyi yapan diğer kimyasallar veya elektriksel stimülasyon da olabilir. Esasen bunlar semptomatik nöbetler için daha fazla kullanılmaktadır. Kronik modellerde ise beyin epileptik yaşam döngüsündeki gibi çoğu zaman normal işlev göstermeli ama aralıklı ve tekrarlı nöbetler oluşturabilmelidir (72). Bu modeller genel anlamda beynin her durumdaki işleyişi ile ilgili olayları çözmek için kullanılır (73). Hücresel düzeydeki araştırmalar, beyindeki nöronların aynı anda ve hep birlikte nasıl uyarılabildiğini çözmeye, bu olaylardaki faktörleri ve bağlantıları anlamaya yardımcı olur (74). Çok sayıda nöbet türleri bulunmakla beraber öne çıkanları; basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler, jeneralize absans nöbetler ve status epileptikus modelleri diye ayırabiliriz (75). Nöbetler etken kimyasal maddelerin uygulanış biçimi ve konumuna göre ayrıldığında, sistemik olarak verilen maddelerin kompleks kısmi veya genel nöbetleri tetiklediği, belli bir bölgeye verilen indükleyici maddelerin basit kısmi nöbetlerin hem akut hem de kronik versiyonuna etken olduğu düşünülmektedir (76).

2.1.9.1 Basıt Parsiyel Epilepsinin Akut Modelleri

Bu gruptaki epilepsi modelleri travma, hematoma veya intrakraniyal apse gibi durumların etkisiyle epileptik deşarjlara sebep olan gerçekleşen akut kortikal yaralanmanın analoglarıdır (75).

2.1.9.1.1 Bikukulin Modeli

İlk olarak Curtis tarafından açıklanan bu modelde bikukulin bir GABA bloker işlevinde bir alkaloiddir (77). Kortikal veya sistemik olarak uygulanabilir (78). Bu modelde yüksek dozda etken verilmesine karşın spesifik etkisinin olmaması dikkat çeken bir durumdur (78). Bikukulinin epileptojenik etkisini GABAerjik nörotransmisyonu engelleyerek gerçekleştirdiği söylenmektedir (79).

2.1.9.1.2 Pikrotoksin Modeli

Pikrotoksin bir sarmaşığın tohumlarından üretilen mikrokristal örgüye sahip bir maddedir (18). Bu grupta pikrotoksinin, hayvanlara sistemik şekilde verilmesi sonucu maksimal ve minimal olarak epileptik nöbetleri tetiklediği bildirilmiştir. Ratlarda 8 mg / kg'lık dozda titreme, hiperaktivite ve jeneralize tonik-klonik nöbetler meydana gelmiştir. Pikrotoksinin ayrıca GABA antagonisti olduğu bildirilmiştir. Klasik antikonvülzonların pikrotoksin kaynaklı epilepsiye karşı etkinliği araştırılmıştır. Valproate düşük, fenobarbital orta düzeyde, diazepam, fenitoin ve karbamazepinin ise yüksek protektif etki gösterdiği gözlenmiştir (79).

2.1.9.1.3 Striknin Modeli

Zehirli bir alkaloid olan striknin "Striknin strychnos" adlı bitkiden elde edilmiştir (18). Sistemik uygulandığında jeneralize nöbetler açığa çıkar. Ek olarak glisin inihib edici etkisini engeller. Bu engelleyici etki strikninin epileptojenik mekanizmasını gösterir (79). İnhibitör nörotransmitter GABA'nın bir antagonisti olan striknin sinaptik etkilerini GABAA reseptörlerini bloklayarak epileptik aktivite üzerinden gösterir (80).

2.1.9.1.4 GABA Modeli

Sıçanlar (motor kortekse infüzyon, 14 gün) ve babunlar (intrakortikal infüzyon, 7 gün) üzerinde yapılan olan iki değişik çalışmada kronik biçimde GABA verilen uygulamanın bitimini takiben epileptik nöbetler izlenmiştir (81,82). Bunun dışında barbitüratlar, benzodiazepin, alkol gibi beyin işlevlerinde baskılanmaya neden olan kimyasalların kronik uygulanmasından sonra ani olarak

kesilmesiyle GABAerjik nörotransmisyondaki anormalliklerden dolayı beyinde nöronal aktivitede artış ve epileptik nöbet izlenebilir (81).

2.1.9.2 Basit Parsiyel Epilepsinin Kronik Modelleri

2.1.9.2.1 Metaller

Kobalt, çinko, tungsten, demir, alüminyum, manganez, bakır, nikel, krom, kalay, bizmut, kadmiyum, vanadyum, titanyum, kurşun, civa, berilyum gibi metallerin beyne verilmesi yolu ile deneysel modeller oluşturulmaktadır (18,80). Metalleri diğer maddelerden ayıran özelliklere yıkılmamaları, uygulandıkları noktada az kalmaları ve difüzyon etkilerinin az oluşu sayılabilir (18). Kopeloff ve ekibinin gerçekleştirdiği çalışmada (1942) hayvanların kortikal bölgesine alüminyum kremi uygulaması yapıldıktan sonra nöbet görülmüştür (83). Aynı araştırmacılar ayrıca daha sonra $Al(OH)_3$ uygulanması ile epilepsi modeli tanımlamıştır (84). Bu model fokal olarak uygulanan basit parsiyel nöbet modeli olarak sınıflandırılmıştır. Beyin korteksine $Al(OH)_3$ solüsyonu uygulaması yapıldıktan 2 ay sonra tekrar eden epileptik nöbetler meydana gelmiştir (78). Manganez, çinko, bakır ve demir gibi metallerin $Na^+/K^+-ATPaz$ 'ı bloke etmeleri sonucu nöbet oluşumunu indükledikleri düşünülmektedir. Bu metallerin intraventriküler yolla uygulanışıyla nöbet oluşturabilir. (80). Rat ve farelerin serebral kortekslerine kobalt tozu uygulanışıyla basit parsiyel nöbetleri oluşturduğu 1960'ların başından itibaren gözlenmiştir (77). Fazla oranda kobalt tozu uygulandığında ise kronik status epileptikus tipi model oluşur (78). Daha sonra yapılan bir çalışmada kobalt ile oluşturulan modelde GABA ve onun enzimi glutamik asit dekarboksilazın (GAD) nöbetler sırasında ciddi oranda azalmıştır (85).

2.1.9.2.2 Temperatür (Soğutma) Modeli

Beynin bir bölümünün soğutulmasıyla epileptik aktivitenin oluşturulduğu modeldir (86).

2.1.9.2.3 Işın Modeli

Rat beyinde tek loba 0,25 ml radyasyon verilmesiyle oluşan bu modeli Remler ve ark. Bulmuştur. Radyasyon uygulanan yerde 3-6 ay süresi içinde kan beyin bariyeri bütünlüğü bozulmaktadır. Sonrasında nöbet oluşumu izlenmektedir (87).

2.1.9.3 Kompleks Parsiyel Epilepsi Modelleri

Kompleks parsiyel nöbetler büyük oranda, temporal neokorteks, amigdala, hipokampus veya ekstra temporal yapılar da limbik lob kökenlidir (80).

2.1.9.3.1 Kainik Asit Modeli

1970’de Konishi ve Shinozaki’nin yaptığı çalışmada kainik asidin rat kortikal nöronlarında eksitator etki gösterdiği tespit edilmiştir (88). Kainik asidin; hipokampus (89), amigdala (90), substantiya nigra (91) ve striatuma (92) uygulanması neticesinde epileptik nöbetlerin indüklendiği izlenmiştir. Bunun dışında kainik asitin nöronal hasara neden olduğu vurgulanmıştır. Bu modelde 4 mg/kg - 15 mg/kg kainik asit uygulaması ile akut yada kronik epilepsi tetiklenir (78). Kainik asidin nörotoksik yönü aracılığıyla rat hipokampal nöronlarına etki ettiği ve nöronları öldürdüğü bildirilmiştir (93). İntraserebral ya da sistemik olarak verilen kainik asit modelinde CA1, CA3, CA4 bölgelerinde serebral hasar oluşur. Bu hasarın histopatolojik olarak kainik asit uygulandıktan ilk olarak dört saat sonra tespit edildiği söylenmiştir. Glutamat analogu olan kainik asit eksitator sistemi aktive ederek epileptik nöbet oluşturulur (94).

2.1.9.3.2 Tetanos Toksini Modeli

Serebral kortekse uygulanan tetanus toksininin nöbetlere sebep olduğu 1962 yılında köpekler üzerindeki bir çalışma ile gösterilmiştir (95). Bu toksinin kaynağı clostridium tetanidir (96). Bu toksin inhibitör nörotransmitterleri engeller, bu işlevi vücutta omuriliğe taşınarak gerçekleştirir (75). Epileptiform aktivite çeşitli beyin kısımlarına farklı türde toksinin uygulanması ile oluşturulabilir (97,98). Yapılan deneylerde tetanos toksininin substantia nigra (rat), talamusa (rat), kaudat çekirdeğe (rat), hipokampüse (kedi, rat) (99,100) ve motor kortekse (köpek, kedi) (97) başarılı uygulandığı izlenmiştir. En yaygın rat hipokampüsünde uygulanır. Farede hipokampal uygulama sonrası bir gün içinde başlayan nöbetler birden fazla hafta devam eder. Sıçanlarda nöbet etkinliğin durmasıyla başlar sonrasında ekstremitelerin ön kısmında myoklonik kasılmalar olur; belirli hayvanlarda jeneralize tonik-klonik nöbetler de görülür (79). Tetanus toksini hayvanların beynine uygulanır ve beynin işlevlerinde değişiklik oluşturur. EEG de ise 3-20 Hz’lik dikensi dalga görülür. Hayvanların nöbet sayısı 100 dolayındadır ama bu sayı birkaç ay sonra düşer (78). Toksin etkisini glisin ve GABA gibi inhibe edici nörotransmitterleri engelleyerek yaptığı düşünülmektedir (79).

2.1.9.3.3 Prepiriform Korteks Modeli

Pikomol seviyesinde karbakol bikukulin, kainik asit, aspartat, glutamat ya da NMDA tek taraflı uygulandığında çift taraflı klonik motor nöbetler ortaya çıkar. Bu bölgede 2-amino-fosfonoheptanoik asit (antikonvülsan glutamat-antagonisti) ve muscimol (GABA agonisti) inhibitör etki yapar. Uygulanan konvülzan tek hemisferin limbik bölgesi ile sınırlı olsa da EEG deşarjları ve klonik motor nöbetler ortaya çıkar. Bu yüzden bu modelin sınıflandırılması zordur (75).

2.1.9.3.4 Tutuşma (Kindling) Modeli

1967’de ilk kez Goddard tarafından tanımlanmıştır. Goddard epileptik nöbetlerin ratların subkortikal bölgesinin düşük tekrarlı elektrikle uyarılmasıyla oluştuğunu göstermiştir (101,102). Bu süreç hipokampus, amigdala ve piriform korteks üzerinden indüklenebilir (103). Tutuşma modeli fare, tavşan, sıçan, köpek, kedi ve maymun gibi farklı türlerde çalışılmıştır. Bu model ayrıca; penisilin, karbakol, kokain, pentilentetrazol gibi uyaranların verilmesiyle de oluşturulabilir (104).

2.1.9.4 Generalize-Absans Nöbet Modelleri

Jeneralize absans nöbet modeli; devam eden aktivite durması, EEG’de 3-4 diken dalga görülmesi ve farkındalıkta bozulmalarla tanımlanan bir model olmakla birlikte bu vasıfları tam olarak taklit eden bir hayvan modeli yoktur. Fakat çift taraflı odak, talamusun uyarılması, gama hidroksi bütirat ,sistemik penisilin, opioid peptit ve genetik model olarak benzer özellikleri olan birkaç model belirtilmiştir (75).

2.1.9.4.1 Talamusun Uyarılması

Yapılan deneylerde absans (kesinti) ve EEG’de diken dalga oluşumu intralaminar ve orta talamusun uyarılması sonucunda izlenmiştir (75,105). Nöronal fonksiyon bozukluğunun talamusdaki absans epilepsi oluşumunda büyük öneme sahip olduğu bilinmektedir. Talamokortikal yolda yerleşmiş olan GABA(A) resptörlerindeki anormallikler bu nöbetlerdeki diken dalga deşarjı ile ilişkilidir (106). Son kanıtlar dikkate alındığında; talamik stimülasyon parametrelerinin bazılarının antikonvülzan olabileceği düşünülmektedir (75).

2.1.9.4.2 Çift Taraflı Odak Modeli

Bu model beynin iki kısmına da konvülzan verilmesiyle oluşur (107). Penisilin östrojen ve PTZ gibi konvulsanların uygulanmasının ardından (15 ms sonra) sekron şekilde 2.5-3 Hz diken dalgaların oluştuğu izlenmiştir (75).

2.1.9.4.3 Penisilin Modeli

Bir antibiyotik olan penisilin lokal olarak en çok uygulanan ajandır. Penisilin sistemik olarak verildiğinde, jeneralize (petit mal) epilepsi ile sistemik fokal epilepsi modelleri oluşmaktadır. Penisilin konvulsiv özelliği ilk kez Walker ve Johnson tarafından bulunmuştur. Topikal penisilin uygulaması epileptik yayılma metodunu araştırmak açısından önemli bir modeldir. Muhtemelen penisilin epileptiform aktiviteye GABA'nın etkisini bloklayarak sebep olmaktadır. Penisilin in vitro hipokampus kesitlerinde inhibitör postsinaptik potansiyelleri engeller; presinaptik uçlardan asetilkolin salgısını ve asetilkolinin uyarıcı etkisini artırır. Penisilin korteks kesitlerinden glutamat salınımını da arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, penisilin kalsiyum üzerinden ve parasinaptik yollardan da etki ederek börs aktivitesine yol açabileceği görülmüştür (18).

Bu tipteki nöbetler travmatik etki neticesinde meydana gelen nöbetlere benzerler. Penisilini bir pamuğa emdirerek beyin korteks dokusuna topikal olarak uygulanması ile nöbet oluşumu indüklendiği (108,109) görülmüştür. Penisilin kedilerde(66) ve ratlarda (110) damar yoluyla uygulanışıyla jeneralize nöbetler oluşmuştur. Yöntem olarak penisilin parenteral yani damar içine verilerek oluşturduğu nöbetler klinik absans nöbetlere benzerlik gösterir. Aynı zamanda, kedilerde uygulandığında tonik klonik nöbetlere neden olmuştur, bu modelde penisilin verildikten 60 dk sonra nöbetler oluşmuş 6-8 saat sürmüştür. Diken dalgalar birden açığa çıkmıştır (111,112). Bu modelde GABA reseptörlerine bağlanarak penisilin bloke edici etkisini ortaya koyduğu aynı zamanda nöron kaybı da oluşturduğu ifade edilir (113).

2.1.9.4.4 Gama Hidroksi Bütirat Modeli

Gama hidroksi bütirat bir GABA türevi olup, hayvanlara verildiğinde davranışsal ve elektrografik olarak insanlarda izlenen jeneralize absans nöbetlere benzer görünümde ve vasıflarda nöbet oluşumuna sebep olur. Bu model absans nöbet modeli için uygun şartları sağlar (114). Tam bilinemese de GABA'erjik mekanizmanın inhibisyonu yoluyla epilepsiye neden olduğu düşünülmektedir (79).

2.1.9.4.5 Opioid Peptit Modeli

Sentetik ve endojen opioid peptitler, deney hayvanlarında çeşitli nörofizyolojik ve davranışsal durumu tetikleyebilir (75). Cogswel kurbağalarda konvülsiyonun morfin verilmesinden sonra meydana geldiğini bulmuştur. Morfin sülfat yüksek dozda klonik bir konvülzan etki gösterirken ,düşük dozda ise antikonvülzan role sahiptir (75) . Bunun dışında dynorphinin düşük dozda konvülziyon riskini artırdığı bildirilmiştir (115). Bu maddeler sistemik uygulandığında SSS'ne ulaşamaz; ayrıca metionin enkefalinin interventriküler verilmesi sonucu sıçanlarda epileptiform aktivite meydana gelmiştir (75).

2.1.9.4.6 Genetik Model

Rijswijk'ten (WAG/Rij) Wistar Albino Glakso ve Strasbourg'dan Genetik Yokluk Epilepsi Sıçanları (GAERS) absans epilepsi modelinde uygulanan birçok genetik rat modellerine örnektir (116,117). Bu genetik modeller, kortikal EEG kayıtlarında bilateral, spontan ve senkron diken-dalga deşarjları gösteren wistar sıçanlarının „inbred“ üretilmesiyle elde edilir. Tipik absans epilepsinin en çarpıcı bulgusu EEG'de spontan diken-dalga deşarjlarıdır. Absans modellerinde ise hayvanların davranış biçimleri (hareketlerde duraksama, dalma) ve EEG'sinde spontan bilateral frekansı 7-11 Hz ve süresi 1-30 saniye olan diken-dalga deşarjlar ortaya çıkar (19).

2.1.9.5 Grand Mal (Jeneralize Tonik-Klonik) Epilepsi Modelleri

Jeneralize epilepsiler; primer ve sekonder olmak üzere iki alt kümeye ayrılmıştır. Primer jeneralize epilepside EEG deşarjlarının (3 Hz diken-dalga), biyokimyasal analizlerin ve nöroradyolojik verilerin olağan olduğu görülmektedir. Sekonder Jeneralize epilepsili EEG aktivitesinin (1-2.5 Hz diken-dalga) genellikle düzensiz ve yavaş olduğu bunun dışında beyin disfonksiyonunu ve hasarını gösteren biyokimyasal/nöroradyolojik belirtiler verebileceği ifade edilmektedir (118).

2.1.9.5.1 Işığa Duyarlı Babun Modeli

Senegalli babun Papua pupio epilepsisi insanda olan tiplere en benzer jeneralize epilepsi modelidir. Fakat bakımı zor ve pahalıdır. 1966'da Killam ve arkadaşları babunlara kesikli ışık uyarını uygulandığında jeneralize tonik-klonik nöbet varlığını izlemişlerdir (75). Stroboskobla 20-30 sn 25 Hz uyarının verilmesi

sonucu epileptik nöbet gelişir (78). Epilepsili bireylerin %3'ünün ışık stimülasyonuna (örneğin, televizyon izleme) bağlı epilepsi nöbetleri yaşadığı belirtilmiştir. Bikukulin, pikrotoksin ve PTZ dahil olmak üzere GABA'nın postsinaptik etkisini engelleyen bu etmenler ışık stimülasyonu ile oluşan nöbetlerin oluşumunu kolaylaştırabilir (119).

2.1.9.5.2 Odyojenik Epilepsi Modeli

Ses kaynaklı nöbetlere meyilli fareler, jeneralize epilepsinin en popüler kemirgen modelidir (DBA/2J ve SJL/J cinsi). SJL/J cinsi farelerde birkaç gün devam eden ses etkisi sonrası daha az şiddetli nöbetler oluşur. DBA/2J cinsi fareler ise 2-4 haftalıkken ses kaynaklı nöbet geçirirler ve ilerleyen haftalarda hassasiyet devamlı azalır. Nöbet oluşması için sesin ani, yüksek ve frekansının da 12-16 Hz aralığında olması gerekir. Sese eğilimli nöbetler fenobarbital, fenitoin veya valproik asit ile engellenebilir (75). Odyojenik nöbetler bu farelerde kalsiyum bağlı ATPaz yetmezliğini tetikleyebileceği bildirilmiştir (120).

2.1.9.5.3 Epileptik Fare (E1) Modeli

Epileptik fare (E1) terimi 1959'da Imaizumi ve arkadaşları tarafından ilk kez tanımlanmıştır (75). Vestibüler uyarıma (farenin tekrar tekrar havaya fırlatılması-dengesinin değiştirilmesi) cevap olarak oluşan bu modelde tonik-klonik etki gerçekleşir. Temporal lob epilepsisinin de olduğu söylenen bu farelerde epileptik nöbetin hipokampüsten kaynaklandığı bildirilmiştir. Çiğneme, uzuv ve baş otomatizmaları, salya gibi hipokampal uyarımları anımsatan bulgular açığa çıkar (120).

2.1.9.5.4 Genetik Olarak Epilepsiye Yatkın Sıçan Modeli

Önceden sadece odyojenik etki ile tetiklenebileceği düşünülürken sonradan PTZ, hipertermi, elektroşok gibi çeşitli etkilerle oluşabileceği gözlenmiş olup genetik modeller içinde iyi bilinen bir gruptur (80). Bu grupta beynin birçok kısmında serotonin ve nöroepinefrin yoksunluğu izlenmiştir (121,122).

2.1.9.5.5 Maksimal Elektroşok (MES) Modeli

Bu model, antiepileptik ajanların nöbetleri engellemedeki etkinliğini tespit etmek için vardır (123). Genellikle kornea daha az olarak kulaklara elektrik vererek nöbet oluşturulur. Bu elektrotlarla rata 150 mA veya fareye 50 mA şiddetinde (0.2 saniye süreyle) elektrik uygulamak hayvanlarda tonik/tonik-klonik nöbetler

oluşmasına sebep olur. Jeneralize tonik klonik nöbetlerde MES nöbetlerini inhibe eden ilaçlar, aday ilaç olabilirler. Fenitoin, MES nöbetlerinin inhibisyonunda en iyi ilaçlardandır. Ayrıca MES modelindeki nöbetler üzerinde valproate, karbamazepin benzodiazepinlerin gibi klasik ilaçlar da etkilidir (75).

2.1.9.5.6 Pentilentetrazol Modeli

Pentilentetrazol (PTZ) fareler, kediler, sıçanlar ve primatlara uygulanan, epilepsi tedavisi için ilaç geliştirmeyi amaçlayan çalışmalarda kullanılan tetrazol türevidir (80). 50-80 mg/kg uygulanmasıyla akut biçimde klonik nöbetler gelişmiştir (19). PTZ maliyet, zaman ve uygulanma basitliği açısından iyi bir modeldir. En çarpıcı özelliği PTZ verildikten sonra 30 dk içinde başlayan ve 3-5 sn süren arka ve ön ekstremitelerde klonik nöbetlerin açığa çıkmasıdır. Uygulamanın şekli ve doza bağlı olarak bazen nöbetlerin tonik-klonik olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında etosuksimid, fenobarbital, valproate ve lamotrijin pentilentetrazol kaynaklı klonik konvulziyonlara etkili olduğu tespit edilmiştir (19). Escueta ve Wilson tarafından PTZ'nin GABA aracılı inhibisyonu bloke ettiği iddia edilmiştir (75).

2.1.9.6 Status Epileptikus Modelleri

Status epileptikus merkezi sinir sistemi ile ilgili bir etken veya bir patolojiyle gelişen klinik tablodur. Statüs epileptikusun ardından kimi bireyler ağır etkilenirken kimi ise hafif etkilenmektedir. Flurotil, kainik asit, bikukulin, lityum, pilokarpin, intraserebral elektriksel stimülasyon ile tetiklenerek veya kobalt-hemosistein gibi kimyasallarla indüklenerek status epileptikus modelleri yapılmaktadır. Bu model için uygun olan kimyasal ajanlar içinde pilokarpin ve kainik asit nöbetlerin nöropatolojisi, EEG özelliklerini ve kognitif sonuçlarını en iyi gösteren ajanlar olduğu sanılmaktadır (19). Bu kimyasalların uygulanması tedavi uygulanmazsa ölümcüldür (75).

2.1.9.6.1 Lityum Pilokarpin Modeli

En popüler status epileptikus modellerinden biri lityum pilokarpin modelidir. Yaklaşık 3 mEq / kg i.p. lityum kloridin ratlara verilmesinden 20 saat sonra 25-30 mg / kg pilokarpin derialtı olarak uygulanır. Uygulamadan 30 dk sonra jeneralize klonik veya tonik klonik nöbet aktivitesi başlar (75,124). İnsandaki ile benzer bir EEG paterni olduğu görülmüştür (75). Diazepam ,atropin, karbamazepin

, fenitoin, paraldehit, fenobarbital gibi maddelerin lityum pilokarpinin sebep olduğu konvülfif etkiyi önleyebileceği görülmüştür (124).

2.1.9.6.2 Kobalt-Homosistein Modeli

Status epileptikus oluşumunu indükleyen hayvan modellerinden biri de homosistein-kobalt ikilisidir. Sadece homosistein de nöbet oluşturabilir. Walton ve Treiman'ının oluşturduğu kobalt-homosistein modelinde ratların kafatasının açılmasıyla kobalt (25 mg) uygulanması ve sonrasında intraperitoneal biçimde homosistein tiolakton (5.5 mmol/kg) verilmesi yoluyla status epileptikus modeli oluşturulmuştur (75,112). Homosistein uygulanmasından sonra fenobarbital fenitoin ya da benzodiazepinler ile nöbetler engellenebilir (75).

2.1.9.6.3 Elektriksel Modeller

Ratlarda status epileptikusun elektriksel etki ile tetiklenebileceği belirtilmiştir. Hipokampusun fimbriya bölgesine, frekansı 20 Hz olan 10 saniye süreli (30 saniye aralıklı olarak) uygulama yapılan ratların %85'inde 7 saatten daha az zamanda status epileptikus meydana gelmiştir. Bu tarz modellerin avantajı kimyasal kullanılmamasıdır fakat daha fazla zaman gerektirir (125,126).

2.2 Karvakrol

Monoterpenler herhangi besin değeri taşımayan fakat besinlerde aroma veya tat verici olarak kullanılabilen, geçici yağların yapısında bulunan maddelerdir. Çeşitli araştırmalarda bu bileşiklerin birçok koruyucu ve iyileştirici etkiye sahip olduğu ve birçok rahatsızlığın etkilerinin azaltılmasında faydalı olduğu bildirilmiştir (127,128). Karvakrol (2-metil-5-(1-metiletil)-fenol), Lamiaceae (ballıbabagiller) familyasına bağlı kekik(thymus), acıkekik(corydothymus), origanum ve satureja uçucu yağlarında olan monoterpendir (129). Yapılan canlı ortam ve laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda karvakrolün, bakterilere (130), mantarlara (131), virüslere (132), kansere (11) karşıt etki gösterdiği, ayrıca oksidasyonu yavaşlattığı (133), yangısal sürece olumlu etki yaptığı (134), aşırı kiloya karşı koruyucu (135), depresyona karşı (136), kitle karşıtı (137) pozitif etkiye sahip olduğu ifade edilen bir maddedir. Bununla birlikte, karvakrolün metabolik enzimleri düzenleyerek zarar gören organları yenileyebildiği de belirtilmiştir (138). Ayrıca, AChE enziminin nörotransmitter asetilkolini kolin ve asetata ayırmasını önler. Bu şekilde asetilkolinin beyindeki miktarını ve etki süresini arttırır (139). Karvakrolün asetilkolinesteraza etkisi muhtemelen

karvakrolün ‘‘fenolik hidroksil’’ grubunun proteinlere bağlanması ile bu yapılarda biçimsel değişim meydana getirirler (139). Molekül ağırlığının hafif olması ve yağ seven örgüye sahip (140) olmasından ötürü, kan-beyin bariyerini rahat biçimde geçtiğini söyleyebiliriz (141). Karvakrol, antioksidan işleviyle hücre zarların yağ peroksidasyonu yoluyla yıkımına engel olur (142). Son zamanlarda karvakrolün farmakolojik etkilerine olan dikkat arttı. Karvakrol geçtiğimiz yıllarda gıda aroma maddesi olarak kullanılabilmesi ve bazı ürünlere koruyucu olarak eklenebilmesi konusunda FDA onayını almıştır. Şimdiye kadarki veriler karvakrolün toksisitesinin olmadığını göstermiştir (143,144).

2.2.1 Nörodejenaratif Hastalıklar Üzerine Etkisi

Etil alkolün yarattığı nöron hasarına karşı karvakrolün hücreyi koruduğu, aynı görevi oksidatif stresle başa çıkarken de gösterdiği bildirilmiştir (145). SH-SY5Y hücre dizili çocuk nöroblastom hücrelerinde hidrojen peroksit kaynaklı toksik etkiye karşı karvakrolün koruyucu ve antioksidan etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, karvakrolün bu hücrelerde antioksidan hacmi yükselterek ve mitokondriyal tahribatı düşürerek olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (146). Antioksidan etkisinden dolayı çeşitli nörodejenaratif hastalıkların önlenmesinde ana role sahip olabilir (147,148). Karvakrole antioksidan etkisini yapısındaki hidroksil grup verir (149,150). Bazı çalışmalarda beyin iskemi reperfüzyonu indüksiyonunu takiben karvakrol uygulaması nöronal apoptozu ve inme şiddetini azaltır. Uygulamadan 6 saat sonra bile beyinde davranışsal ve histolojik olarak terapatik etkisi sürmektedir. Terapatik etkisi apoptozu azaltması antioksidan etki göstermesi ve nöronal sinyal yolları üzerindeki etkisi üzerinden açıklanmaktadır (151).

Ayrıca in-vivo Alzheimer hastalığı modelinde karvakrolün, bilişsel kapasiteyi geliştirdiği, antioksidan aktivite gösterdiği ve nöron hasarını önlediği bulgular vardır (152). Bu çalışmalarla eşgüdümlü olarak diğer araştırmalarda karvakrolün laboratuvar ortamında nöron yapıları üzerinde koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (146,153). Bir başka çalışmada karvakrolün, muhtemelen TRPM7 kanalları üzerindeki spesifik olmayan bloke edici etkisiyle, Parkinson hastalığının 6-hidroksi-dopamin modelinde belirgin bir nöro-korumayı desteklediğini göstermektedir (154). Karvakrol santral yapılarda nörotransmisyonu düzenleyebilen bir moleküldür. Zotti ve diğerlerinin yaptığı çalışmada karvakrolün beyin dokusundaki dopaminergik aktarımların bir modülatörü olduğunu

belirtilmektedir (155). Bir diğer çalışmada karvakrolün monamin oksidaz etkisini önleyerek enzimatik yıkımın düşürülmesi ile monamin nörotransmitterlerinin tekrar alınımı ve bozulmasını önlediği bildirilmiştir. Bu sayede daha uzun müddet sinaptik aralıkta kaldığından etkisi artmıştır (156). Karvakrolün intraperitoneal uygulanması 6-OHDA ile oluşturulan deneysel parkinson modelinde gerçekleşen davranış göstergeleri için olumlu etki göstermiştir. Karvakrolün antioksidan etkisinin dopamin düzeyleri ve nörodejenerasyon konusunda fayda sağladığı görülmüştür (157). Karvakrolün oksidatif stresi dengeleyerek sinirsel tahribatı ve nekrozu azalttığını gösteren bir çalışmada ise bilişsel zayıflamaya olumlu etki ettiği gösterilmiştir (158). İyon kanalları vasıtası ile karvakrol nöronlar üzerinde düzenleyici etki yapar. Karvakrol Na⁺ ve GABAA kanalları gibi birçok farklı kanalda etkinlik gösterse de sinirsel modülasyon ve koruma görevini esas olarak TRP kanalları üzerinde yapar (159,160).

2.2.2 Epilepsi Üzerine Etkileri

Karvakrolün, epilepsinin perforan yol modelinde SE'den sonra, tekrarlayan SE ve erken nöbetleri etkili bir şekilde inhibe ettiğini ve erken evrelerde hastalık şiddetini iyileştirdiğini gösteren ve SE sonrası bilişsel gerilemeyi etkili bir şekilde önlediğini gösteren birtakım bulgular vardır (161). Karvakrol bunun dışında kronik epilepsi oluşumunu engelleyemez fakat beynin limbik sistem ve hafızayla ilişkili bölümlerindeki nöronal kaybı azalttığı görülmüştür. Erken nöbet nüksünü azalttığı da bu çalışmada yer alan bulgular içindedir (161).

Temporal lob epilepsisinin deneysel bir modelinde karvakrolün epilepsi hastalığı komplikasyonlarının bir kısmını önleyebildiği gösterilmektedir (157).

2.3 Egzersiz

Egzersiz ve fiziksel aktivite kavramları benzer amaçlarla kullanılsa da aynı anlamı taşımaz. Temel düzeyin üzerinde enerji sarfetmeyi gerektirecek kas eylemi "fiziksel aktivite" olarak adlandırılır. Kas kullanılan tüm hareketleri anlatan bu kavram rutin aktivitelerden spor aktivitelerine kadar birçok iş için kullanılır. (yük taşıma, bahçe işleri, spor aktiviteleri vb.) Egzersiz programlı ve planlı olarak vücudun postürü, kas gücü, aerobik kapasite, esneklik gibi birkaç faktörü geliştirmeyi hedefleyen bir düzenli etkinliktir. Özetle; vücut geliştirme, bedensel performans, zindelik, sağlıklı olma veya zayıflama tarzındaki hedeflere dönük, sistematik fiziksel aktivitelerdir (162).

2.3.1 Egzersiz Tipleri

1) Aerobik Egzersizler (Kardiyovasküler Dayanıklılık Egzersizleri):

Ana kasların katıldığı harekete dayanan egzersizlerdir. Endurans ise herhangi bir fiziksel işte devam edebilme yeteneğinin ölçüsüdür. Aerobik sistem bu kabiliyeti etkiler. Aerobik, “oksijen ile” demektir yani O₂ tüketimi veya enerji sentezi ile açıklanır. Bu tipteki egzersizler solunum düzeyini artırır ve aynı zamanda akciğerleri ve kalbi daha fazla çalışmaya zorlarlar. Bisiklete binmekten yüzmeye kadar birçok çeşidi vardır ve bu egzersizler maksimum O₂ tüketimini artırır. Nefes sayısı bu tip egzersizlerle artar buna bağlı olarak kalp atımı da hızlanır.

2) Kuvvetlendirme Egzersizleri (Güçlendirme Egzersizleri, Dirençli Egzersizler):

Kas dayanıklılığı ve kuvvetini belli bir engel kuvvete rağmen geliştiren egzersizlere denir. Bu tarz egzersizlere başlanmadan set sayısı, tekrar sayısı gibi parametrelerin iyi belirlenmesi gerekir.

3) Germe Egzersizleri:

Germe egzersizleri global kaslara, her grup kasa en az 4 tekrar olacak şekilde ve en az 10 dakika süreyle haftada birkaç kez yapılmalıdır (162).

2.3.2 Deney Hayvanlarında Egzersiz Modelleri

Kemik, eklem, kardiyovasküler, kas ve pulmoner sistemlerinin anatomisinin ve fizyolojisinin en uygun şekilde devamında egzersizin rolü büyüktür. Egzersizin etkileri zamanla birlikte daha detaylı incelenmektedir. Egzersiz çalışmalarında, bireyin performans sınırlarının genelde zorlanması ve bazı çalışmalarda invaziv metotların kullanılması nedeniyle, bu çalışmaların insanda yapılması uygun olmamaktadır (163). İnsanlar üzerinde sürdürülen çalışmaların tasarımı, maliyeti, çalışmaya katılan katılımcıların takibi gibi faktörler de insan çalışmalarının diğer sınırları arasında sayılabilir. Bu yüzden denek olarak insanların kullanılmasının tehlikeli veya zor olduğu egzersiz çalışmalarında deney hayvanlarından yararlanılmaktadır. Neredeyse çoğu hayvan kullanılabilmesine rağmen, en çok tercih edilenler rat ve fare gibi küçük deney hayvanlarıdır. Deney

hayvanları (özellikle fare ve rat gibi kemirgenler) kısa yaşam ve gebelik süreleri, genetik ve fizyolojik homojenlikleri, bir doğumdaki yavru sayısının fazla olması, egzersize kolay adapte olabilmelerinden ötürü çoğunlukla tercih edilir (163,164).

Deney hayvanı egzersiz modellerinin, bilimsel çalışmalarda sağladığı avantajları olduğu gibi dezavantajları da vardır. Bu hayvanların hareketlerindeki ve ebatlarındaki çeşitlilikten ötürü, terapötik tedaviye ve fiziksel baskılara dokuların reaksiyonu farklı şekilde olabilir. Yoğun ve şiddeti fazla olan egzersiz biçimleri hayvanlarda stres cevabı oluşturabilir. Hayvanları motive etmek için yiyecek veya su verilebilir fakat büyüme periyodunda hayvanlara teşvik amacıyla yiyecek verilecek olursa bu egzersizdeki performansın azalmasına, metabolik hastalıkların oluşmasına ve kilo alımına yol açabilir. Operasyon yapılan hayvanların cerrahi işlemlerden kaynaklı bozulan beslenme düzeni eski seviyesine dönene kadar egzersiz bekletilebilir. Elektrik şoku kullanımı hayvanı birçok açıdan baskılayabilir ve davranış paternlerinde değişiklik oluşturabilir (165). Hayvanda ağrılı olarak mekanik, sıcaklık, iskemik etkiye sahip dokusal değişim oluşturan noksiyöz uyarılar deneylerin sonucunu farklılaştırabileceği için iyi düzenlenmelidir. Deneylerde kullanılacak olan hayvanlar dikkatle seçilmelidir, hayvanın cinsiyeti, yaşı, bulunduğu ve egzersiz yapılan ortamın sıcaklık düzeyi, nem gibi hayvanı egzersiz yaparken etkileyen ve buna bağlı sonuçları etkileyebilecek tüm etkenler dikkatle değerlendirilmelidir (165,166). Buna örnek olarak eşit şartlarda genç erkek sıçanlar dişi sıçanlara göre daha çabuk kilo alırlar, bu yüzden egzersiz sırasında kalp hızı ve laktik asit birikimi daha hızlı gerçekleşir buna bağlı olarak ise egzersiz performansı düşer. Anestezik madde verilmesine bağlı karaciğer ve iskelet kasında glikojen düzeyinin değişiminin egzersizi etkiliyor oluşu cerrahi kullanılan çalışmalarda örnek olarak gösterilebilir (164,167).

Deney hayvanlarında 2 ayrı egzersiz mevcuttur. Koşma egzersizi ve yüzme egzersizi dinamik egzersizler olarak adlandırılır. Koşma egzersizi koşu bandı ve koşu çarkı olmak üzere 2 farklı biçimde yaptırılabilir (163).

- **Koşma Egzersizi**
- **Yüzme Egzersizi**

1) Koşma Egzersizi

Koşma egzersizi koşu çarkında(running wheele) (168,169) veya koşu bandında(treadmill) (170–172) yaptırılabilir. 1965'te Andrews (170) kullanışlı ve ekonomik bir koşu bandı sunmuştur. Bu koşu bandında hız, dakikada 13 feet(3.36 m) ile 70 feet(21.33 m) arasında seçilebilmektedir. Ayrıca koşu bandunun eğimi 0° ile 10° arasında ayarlanabilmektedir. Aynı anda 5 deney hayvanının koşabileceği pistte, koşmaktan kaçınan hayvanlar için elektrikli bir stimülatör de mevcuttur.

a) Treadmill ile Koşu Egzersizi

Avantajları:

- Yapılan egzersizin şiddeti ve zamanı düzenlenebilir
- Yapılan başka işler basitçe tespit edilebilir
- Submaksimal ve maksimal aerobik çalışmada O₂-CO₂ miktarları ölçülebilir

Dezavantajları:

- Stress oluşumuna neden olabilir
- Treadmill aparatı hazırlanmalıdır
- Distal ekstremitelerde kanama veya yaralanma görülebilir (165)

2.3.3 Egzersizin Nörodejeneratif Hastalıklarda Etkisi

Nörodejeneratif hastalıklarda sinir hücreleri arasındaki bağlantının yenilenmesi ve yeni nöron oluşumu kritik öneme sahiptir. Fiziksel egzersiz beyinde kan akımının artması, yeni nöron oluşması, hafıza merkezinin boyutunun artması, bilişsel kapasitenin artması gibi birçok pozitif etki ile ilişkilendirilmiştir (166). Egzersiz, nörodejeneratif hastalıklarda ilaçların kompleks etkileri nedeniyle koruyucu ajan olarak kabul edilir (166). Ayrıca yeni nöron oluşumu ile ilişkili proteinlerin miktarının, beyindeki hafıza merkezinde egzersiz ile birlikte arttığı gözlenmiştir (173,174). Bu hücresel düzeydeki değişiklikler ile egzersizin yeni nöron oluşumu ve beynin plastisitesi için önemli bir araç olduğu bilinmektedir. Aerobik egzersizlerle hafıza merkezinde yeni sinir hücresi üretimini uyarmaktadır (173,174).

Aerobik egzersizler olarak yürüyüş, bisiklet sürme, yüzme gibi aktiviteler rutinsel değişikliklere dahil edilebilir. Nörodejeneratif hastalıklarda egzersizin yaşam tarzı değişikliklerine katılmasının birçok faydası olduğu görülmüştür. Ancak egzersiz programlarının türü, yoğunluğu, sıklığı hakkında görüş birliği yoktur. Özellikle aerobik, kuvvetlendirme, denge, esneklik egzersizlerini içeren kişiye özgü çok bileşenli egzersiz programlarının uygun olacağı belirtilmiştir (173,174).

2.3.4 Egzersizin Epilepsi Üzerindeki Etkisi

Epilepsi gelişiminde birincil önleme olarak fiziksel aktivite hakkındaki temel araştırmalarda olumlu sonuçlar bulunmuştur (14,15,175). Son zamanlarda fiziksel aktivitenin nöbet sayılarına olumsuz etki edemeyeceği hatta koruyucu etki gösterebileceği söylenmektedir (176). Bu çalışmalardan biri Gotze ve ark'a aittir (16). Bu çalışmada kas kuvveti ile gerçekleştirilen egzersizin epileptiform etkiyi azalttığını bildirmişlerdir. Deneysel çalışmalarda epilepsili fiziksel eğitilmiş sıçanlar, farklı hücre dışı bikukulin veya potasyum konsantrasyonlarında epilepsili eğitimsiz sıçanlarla karşılaştırıldığında diken dalga sayısı açısından olumlu etki gösterdi (177).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan 2022/3/1 nolu karar ile etik izin alındı.

Deneylerde kullanılacak hayvanlar Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden tedarik edildi. Deneylerde hayvanların kafeslerinin olduğu ortam 20-21 °C sıcaklıkta , % 50-55 oranında nem içeren, 12 saat karanlık-12 saat aydınlık biçimde olacak şekilde tutuldu.

Araştırmada 49 adet her biri 200-250 gr ağırlığında 8-10 haftalık Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı.



Fotoğraf 3.1. Rat

3.2 Deney Grupları

Çalışmaya başlamadan önce 8-10 haftalık, 200-250 gr ağırlığındaki hayvanlar rastgele seçildi. Her grup 7 hayvan olacak şekilde 7 grup oluşturuldu. Egzersiz yaptırılacak gruplar koşu bandında egzersize karşı direnç düzeyleri dikkate alınarak seçildi.

Deney için kullanılacak hayvanlar, egzersiz yaptırılacak hayvanlara koşu bandında deneme yapıldıktan sonra rastgele gruplara ayrıldı. Deney Grupları Tablo 3.1'de gösterildi.

Tablo 3.1. Deney Grupları

	DENEY GRUPLARI	DENEK SAYISI (N)
GRUP 1	EPİLEPSİ GRUBU	7
GRUP 2	SADECE KARVAKROL GRUBU	7
GRUP 3	SADECE EGZERSİZ GRUBU	7
GRUP 4	EGZERSİZ + KARVAKROL GRUBU	7
GRUP 5	EGZERSİZ+KARVAKROL+DİAZEM GRUBU	7
GRUP 6	DMSO GRUBU	7
GRUP 7	DİAZEM GRUBU	7

3.3 Deney Gruplarına Uygulanacak İşlemler

3.3.1 Deney Hayvanlarına Uygulanacak Ajanlar ve Hazırlanışı

Çalışmada kullanılacak karvakrol, DMSO, üretan, penisilin Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Karvakrol 75 mg/kg (oral) olacak şekilde günlük olarak DMSO içinde çözülerek hazırlandı. Çalışma dışında karvakrol -4 °C de muhafaza edildi. DMSO ise oda sıcaklığında ışık görmeyen ortamda muhafaza edildi. Epilepsi modeli oluşturulurken kullanılan penisilin ise ependorf içerisinde -4 °C de muhafaza edildi. Her hafta penisilin tüpü yenilenerek kullanıldı. Hayvanlara anestezi için verilen üretan ise yine oda sıcaklığında saklandı. Kullanılan bu maddelerin dozları aşağıdaki tabloda verildi.

Tablo 3.2. Deney hayvanlarına verilecek maddeler

Uygulanacak Madde	Doz	Veriliş Şekli
Üretan	1.25 g/kg	intraperitoneal
Karvakrol	75 mg/kg	oral
Penisilin	2.5 µl	intrakortikal
Diazem	5 mg/kg	intraperitoneal
DMSO	% 0,5	oral

3.3.2 Oral Gavaj ile Karvakrol Uygulaması

Tablo 3.1 de gösterilen Grup 2, Grup 4 ve Grup 5 olmak üzere 3 gruba haftanın 6 günü, 6 hafta boyunca her gün sabah 10:00 da DMSO(dimetil sülfoksit) içinde çözülmüş olan karvakrol çözeltisi her bir hayvan için 0,2 ml (75 mg/kg) olacak şekilde 16 G oral gavaj iğnesi ile verildi. Karvakrol verilmeyecek olan DMSO grubuna ise % 0,5 oranında DMSO 6 hafta boyunca verildi. (Tablo 3.1)(Tablo 3.2)



Fotoğraf 3.2. Karvakrol

3.4 Koşu Bandı Egzersizinin Uygulanması

3.4.1 Egzersiz Protokolü

Çalışma başlamadan önce tüm hayvanlara koşu bandında deneme için egzersiz uygulaması yapılacaktır. Koşamayan sıçanlar deney dışı bırakılarak deneye koşabilen hayvanlarla devam edilecektir. Hayvanların bu şekilde koşu

bandına adapte olmaları için hafta içi günlerde yapılmak kaydıyla 10 günlük (pazartesi-cuma) sürede alıştırma dönemi geçirilecektir. Hayvanlar koşu bandının en düşük hızında 30 dk süre ile 5 m/dk hızda koşturularak egzersize hazırlanacaktır. Uygulanan tüm egzersiz programlarında May TIME 0804 Treadmill Exercise marka dört kulvarlı deney hayvanı koşu bandı kullanılacaktır. Egzersizler 6 hafta süresince sabah saat 10:00-12:00 arasında yaptırılacak olup egzersizi tetiklemek maksadıyla koşu bandında engelleyici bariyer konularak hayvanların egzersiz yapmalarının devamlılığı sağlanacaktır. Egzersiz uygulaması için haftada 6 gün (Pazartesi-Cumartesi) ve her egzersiz gününde, toplam 6 hafta uygulama gerçekleştirilecektir. Egzersiz 0,8 km/h olmak üzere gerçekleştirilecektir (178).

3.4.2 Koşu Bandı Cihazı

Deney çalışmaları sürecinde uygulanan tüm egzersizler hayvanlar için özel olarak tasarlanan ve endurans ve gelişim egzersizleri için kullanılan May Time 0804 Treadmill Exercise marka 5 kulvarlı egzersiz deney hayvanı koşu bandı kullanılarak egzersiz yaptırıldı.

3.4.3 Koşu Bandı Programına Hazırlık

Koşu bandı egzersizi yaptırılacak hayvanları seçmek amacıyla tüm hayvanlara deneme koşusu uygulandı. Koşamayan hayvanlar program dışı bırakılarak koşabilen, yüksek direnç göstermeyen hayvanlar seçildi ve egzersiz grupları bu hayvanlardan seçildi. Hayvanların koşu bandı egzersizine uyum sağlaması amacıyla 10 gün boyunca (pazartesi-cumartesi) ratlar alıştırma egzersizine tabi tutuldu. Alıştırma dönemi boyunca hayvanlara 5 m/dk hızda 30 dk boyunca egzersiz yaptırıldı (178).

3.4.4 Koşu Bandı Egzersizinin Uygulanması

Bütün uygulanan egzersiz için May Time 0804 Treadmill Exercisemarka cihaz kullanıldı. Koşu bandı egzersizleri 6 hafta boyunca haftada 6 gün (pazartesi-cumartesi) yapıldı. Egzersiz uygulaması genellikle oral gavaj uygulamasından sonra sabah saat 11:00-12:30 saatleri arasında yapıldı. Egzersizi tetiklemek ve hayvanların geriye kaçmasını engellemek amacıyla plastik bir bariyer kullanıldı ve hayvanların odaklanmasını kolaylaştırmak amacıyla koşu bandının üstüne siyah bir poşet örtüldü. Rico ve arkadaşlarının uygulamış oldukları egzersiz protokolü uygulandı (178).

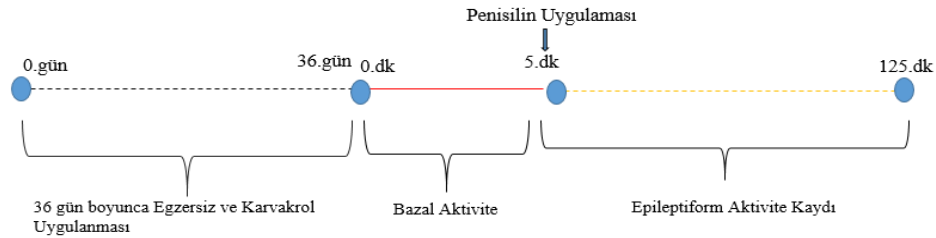
Egzersiz 0.8 km/h hızında 15 dk süreyle yapılmıştır. Her 15 dakikalık egzersizde 5 hayvan koşturuldu. 5 tur halinde günlük program yürütüldü.

Pazartesi'den cumartesi'ye haftada 6 gün yaptırıldı. Toplam egzersiz yapılan gün sayısı ise 36 gündür (Tablo 3.1).

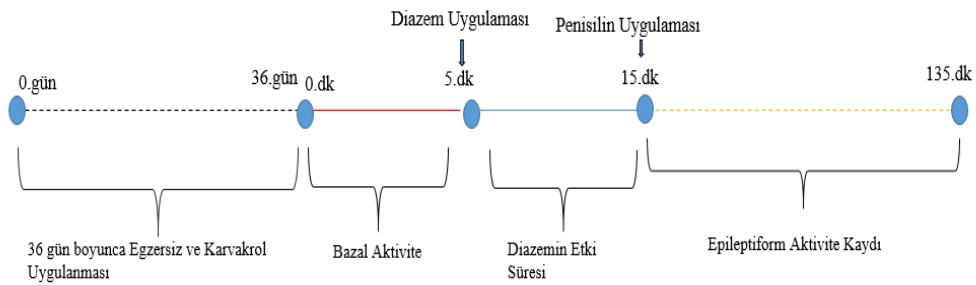
3.5 Elektrofizyolojik Çalışma Süreci

3.5.1 Cerrahi İşlemler

Tüm gruplarda, her bir hayvan 1,25 gr/kg intraperitoneal olarak verilen ürethan anestezisi ile anestezisi altına alınarak stereotaksi cihazına sabitlendi. Hayvanların kafa bölgeleri traş edilip kafa derileri önden arkaya doğru sagittal düzlemde insizyonel olarak kesildi. Kanama veya herhangi bir komplike etkiye neden olmadan, tur motoru ile sol serebral korteks üstündeki kemik doku beyne ve çevre dokuya zarar vermeden kaldırıldı. Anestezisi işlemi sırasında kontrol grubuna ait 1 hayvan öldü.



Şekil 3.1. Egzersiz ve karvakrol verilen gruplara uygulanan işlemlerin sırası



Şekil 3.2. Egzersiz ve karvakrol ve diazem verilen gruplara uygulanan işlemlerin sırası

3.5.2 Epileptik Durumun Oluşturulması

Hayvanların kafatasında bregma çizgisinin 1 mm önüne, 2 mm lateraline, 1.2 mm de derine olacak şekilde Hamilton enjektörü ile 2.5 µl (500 UI) penisilin intrakortikal biçimde hayvanın korteksine uygulandı ve epileptik aktivite gerçekleştirildi.

3.5.3 Elektrofizyolojik Kayıtların Alınması

Egzersiz gruplarına haftada 6 gün 6 hafta boyunca egzersiz yaptırıldı. Karvakrol gruplarına ise haftada 6 gün 6 hafta boyunca oral gavaj yoluyla karvakrol uygulaması gerçekleştirildikten sonra her gruptaki hayvanlardan 37. Günde ECoG kaydı alındı. Elektrofizyolojik kayıtları almak amacıyla sol beyin üstünde kalan bregmanın lateralindeki yer açılarak korteks üzerine Ag-AgCl iki adet elektrot düzgün şekilde konuldu. Elektrotlar dış etkilere korunarak kemik teması olmadan ve kanama oluşturmayacak biçimde kortekse konuldu. Topraklama için hayvanların kuyruğuna referans elektrot yerleştirildi.



Fotoğraf 3.3. Elektrofizyolojik kaydın alınması

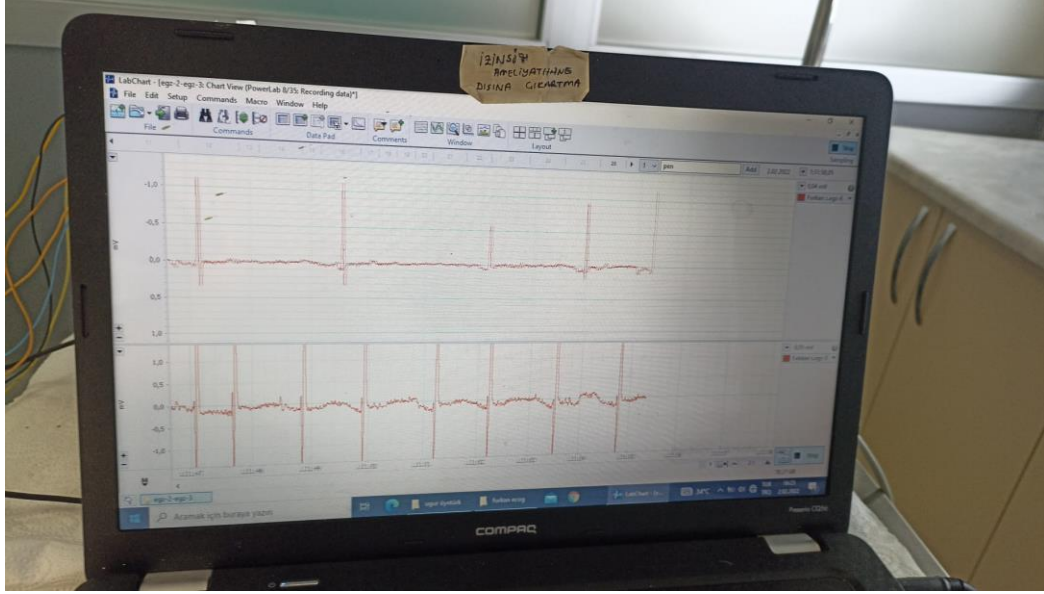
Elektrot kordinatının teki bregma çizgisinin 1 mm önüne, sagital suturen 2 mm lateral kısmına yerleştirildi. Diğer ise bregma çizgisinin 5 mm arkasına ve sagital suturen 2 mm lateraline yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirilip düzenek kontrol edildikten sonra ECoG kayıtları PowerLab 8/35 veri kayıt sistemi ile alındı.



Fotoğraf 3.4. Elektrofizyolojik kayıt süreci

Tüm hayvanlar için 5 dk bazal elektrofizyolojik aktivite kaydı alındı ve hayvanların genel durumu değerlendirildi. Ardından 5. dakikadan itibaren gruplara göre uygulamalar yapıldı Kontrol, DMSO, Egzersiz, Karvakrol, Egzersiz ve Karvakrol grupları olmak üzere bu 5 gruba 5. Dakikada penisilin uygulaması intrakortikal olarak yapıldı. Ardından 120 dk boyunca elektrofizyolojik aktivite kaydedildi.

Diazem ve Egzersiz+Karvakrol+Diazem gruplarına ise 5 dakikalık bazal aktivite kaydı sonunda 5 mg/kg dozunda diazem uygulaması intraperitoneal olarak yapıldı. Diazem uygulamasının ardından 10 dk sonra penisilin uygulaması yapıldı. Penisilin uygulaması sonrası 120 dk kayıt alındı. (Resim 3.3)



Fotoğraf 3.5. Elektrofizyolojik kaydı görüntülenmesi

Elektrotlar yardımıyla alınan sinyaller belli bir filtrelemeden (0,1-50 Hz) geçirildikten sonra yükseltici vasıtasıyla kaydedildi. Bu sonuçlar 1024 Hz örnekleme hızında sayısal hale getirildi. İlk epileptik dalganın oluşum zamanı, epileptik aktiviteye ait olan diken dalgaların sayısı ve genliği ayrı ayrı değerlendirildi. Tüm bu kayıtların analizi PowerLab v.8 yazılımıyla gerçekleştirildi. Bipolar diken ve diken dalga kompleksleri şeklindeki epileptiform aktivite kayıtları değerlendirildi ardından 5'er dakikalık zaman dilimindeki diken dalga sayıları ve epileptiform aktivite diken dalga genliği ortalamaları ölçülerek veri olarak işlendi.

3.5.4 İstatistiksel Analiz

Her hayvan için 5'er dakikalık zaman dilimlerinden oluşan toplam 120 dakikalık kayıttan elde edilen diken dalga sıklığı , diken dalga genliği verileri yazılım (Lab Chart 8, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) ile analiz edildikten sonra Kruskal Wallis Testi ile gruplar arasındaki farklar saptandı. Daha sonra One-way anova testi kullanılarak anlamlı farklılık içeren karşılaştırmalar belirlendi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.5.5 Histopatolojik Örneklerin Hazırlanması

Elektrofizyolojik kayıtları tamamlanan her hayvan için sakrifikasyon işlemleri yapıldı. Her bir hayvanın beyin dokusu çıkarıldı ve gruplandırılarak 24-

48 saat süreyle fiksasyon amacıyla %10'luk formol içeren kaplara konuldu. Daha sonra dokular grup isimleri yazılarak histolojik doku kasetlerine alındı ve doku takip işlemine tabi tutuldu. Takip işlemleri tamamlanan dokular parafin bloklara frontal kısmı yüzeye gelecek şekilde dik olarak gömüldü ve 2.5 µm kalınlığında transfer kesitleri alındı. Ardından ilgili kesitler Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi ile boyanarak floresan ışık mikroskobu altında incelendi.



4. BULGULAR

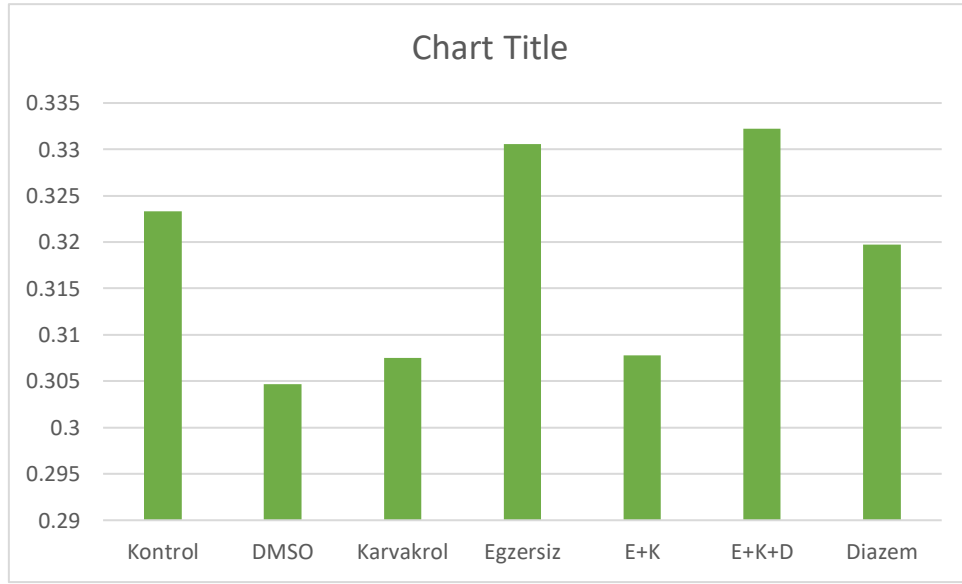
4.1 Karvakrol ve Egzersizin Bazal Aktivite Üzerine Etkisi

Deney grupları ve kontrol grubu bazal aktivite düzeyleri arasındaki farklar Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Deney grupları ve kontrol grubu bazal aktivite düzeyleri arasındaki farklar

Grup	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	p değeri
Kontrol	,3233	,05352	,26	,39	0.900 ^a
DMSO	,3047	,05811	,25	,39	
Karvakrol	,3075	,05542	,26	,39	
Egzersiz	,3306	,05235	,27	,39	
E+K	,3078	,03687	,27	,39	
E+K+D	,3322	,07845	,24	,46	
Diazem	,3197	,04755	,27	,39	
Toplam	,3179	,05331	,24	,46	

Analiz sonuçlarına göre bazal aktivite düzeyinin değeri DMSO grubunda en yüksek olup, gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (X^2 : 2.202; <0.05). Bu dağılım aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Deney grupları ve kontrol grubu bazal aktivite düzeyleri arasındaki farklar (Mv)

4.2 Karvakrol ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Latensi Üzerine Etkisi

Deney grupları ve kontrol grubu latens düzeyleri arasındaki farklar Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Deney grupları ve kontrol grubu latens düzeyleri arasındaki farklar

Grup	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	p değeri
Kontrol	162,1667	47,87542	118,00	264,00	0.000 ^a
DMSO	170,7143	34,47348	125,00	220,00	
Karvakrol	177,8571	46,54510	127,00	270,00	
Egzersiz	236,8571	79,87732	105,00	350,00	
E+K	255,5714	56,64604	191,00	348,00	
E+K+D	374,5000	126,23222	177,00	595,00	
Diazem	431,4286	170,75909	270,00	783,00	
Toplam	258,0213	134,54899	105,00	783,00	

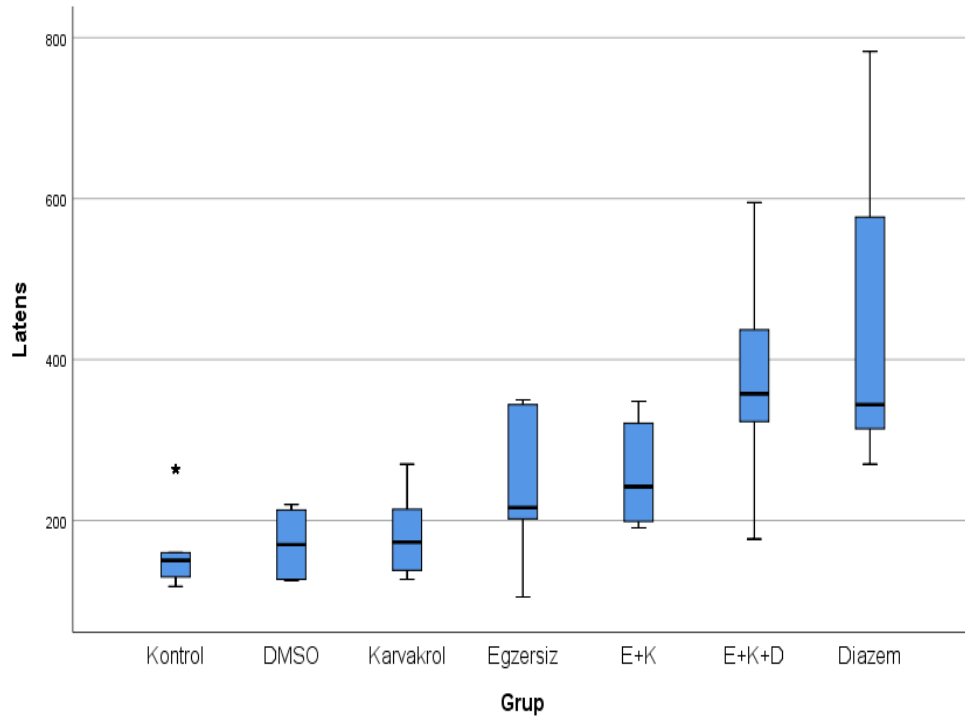
Analiz sonuçlarına göre latens düzeyinin değeri diazem grubunda en yüksek olup, gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (X^2 : 651.694; $p < 0.05$). Bu dağılım aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. İkili karşılaştırmalarda kontrol

grubuyla egzersiz (p=0.000), E+K (p=0.000), E+K+D (p=0.000) ve diazem (p=0.000) grupları arasındaki ikili farklar anlamlıdır. DMSO ile egzersiz (p=0.000), E+K (p=0.000), E+K+D (p=0.000) ve diazem (p=0.000) grupları arasındaki ikili farklar anlamlıdır. Karvakrol grubu ile egzersiz (p=0.000), E+K (p=0.000), E+K+D (p=0.000) ve diazem (p=0.000) grupları arasındaki ikili farklar anlamlıdır.

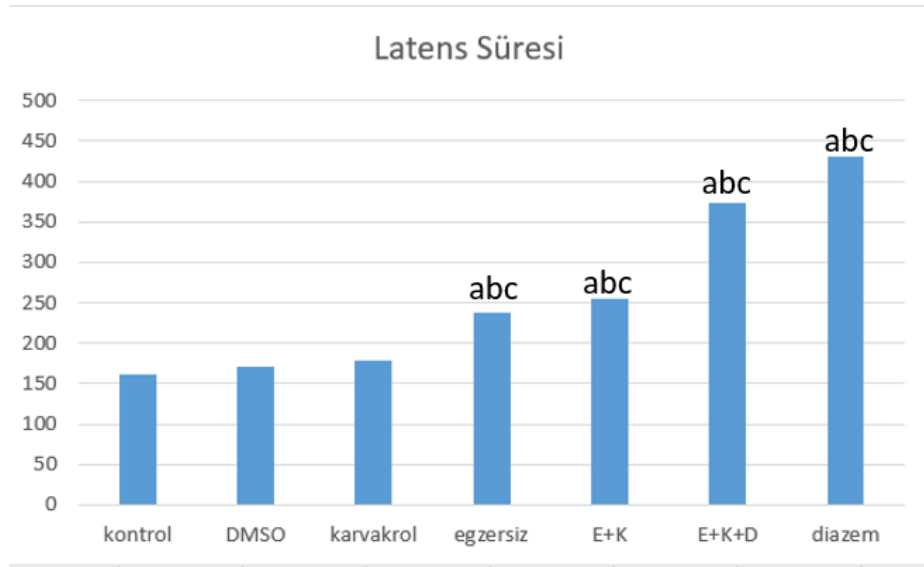
Korelasyon analizi sonuçlarına göre latens ile grup arasında pozitif ilişki olup, grup Kontrol-DMSO-Karvakrol-Egzersiz-E+K, E+K+D ve diazeme doğru ilerledikçe, latens artmaktadır. Süre ile diken dalga genliği ($r=-0.316$; $p<0.01$) ve diken dalga sıklığı ($r=-0.278$; $p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde ilişki vardır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Latens ile süre, uygulama grupları, diken dalga genliği ve diken dalga sıklığı arasındaki ilişki

		Latens	Süre	Grup	Diken dalga genliği	Diken dalga sıklığı
Latens	r	1,000	,000	,744**	-,348**	-,278**
	p	.	1,000	,000	,000	,000
	N	1128	1128	1128	1114	1128
Süre	r	,000	1,000	,000	-,316**	-,519**
	p	1,000	.	1,000	,000	,000
	N	1128	1176	1176	1115	1128
Grup	r	,744**	,000	1,000	-,385**	-,313**
	p	,000	1,000	.	,000	,000
	N	1128	1176	1176	1115	1128
Diken dalga genliği	r	-,348**	-,316**	-,385**	1,000	,770**
	p	,000	,000	,000	.	,000
	N	1114	1115	1115	1115	1114
Diken dalga sıklığı	r	-,278**	-,519**	-,313**	,770**	1,000
	p	,000	,000	,000	,000	.
	N	1128	1128	1128	1114	1128

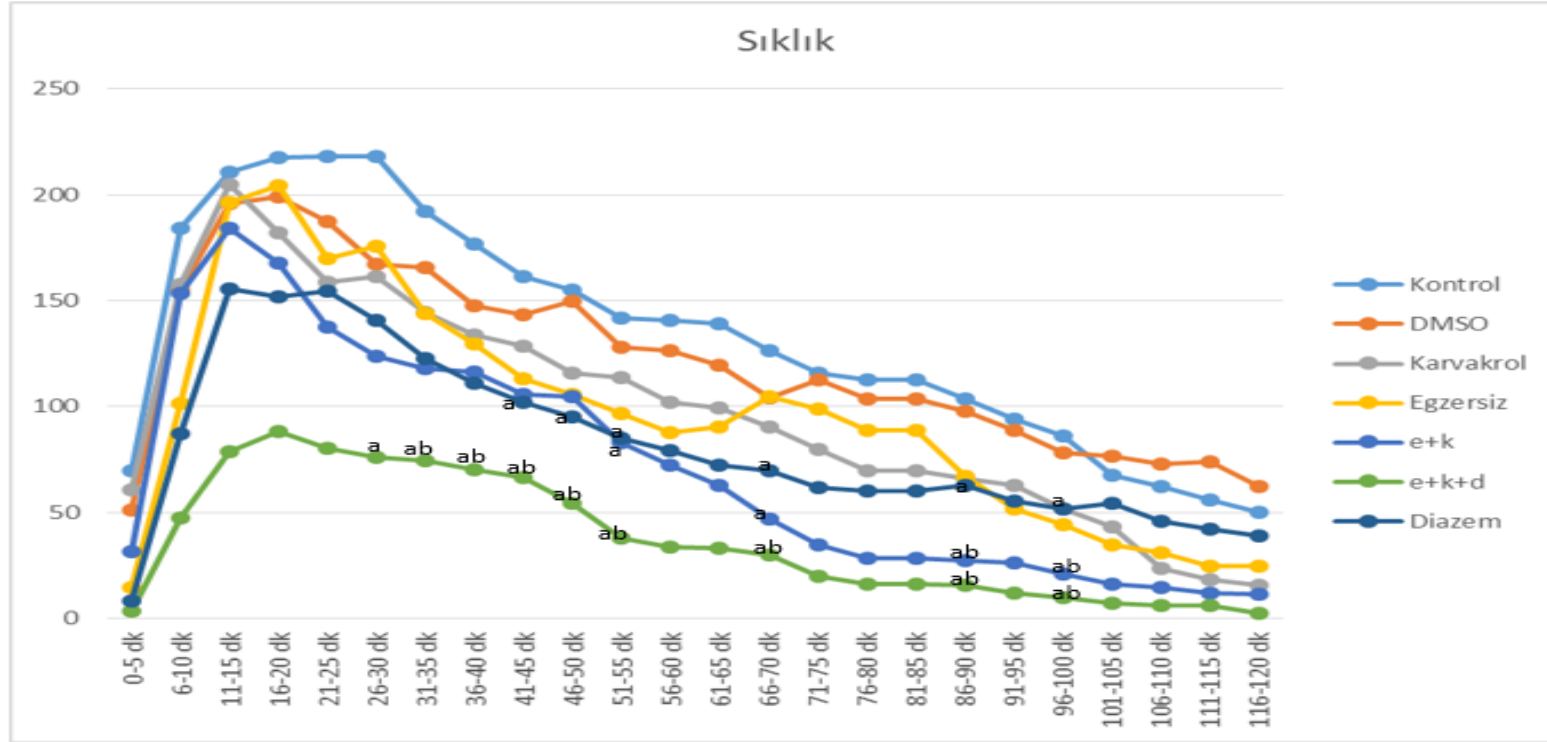


Şekil 4.2. Latens ile süre, uygulama grupları, diken dalga genliği ve diken dalga sıklığı arasındaki ilişki



Şekil 4.3. Deney grupları ve kontrol grubu latens düzeyleri arasındaki farklar(sn)
(a) Kontrol, (b) DMSO, (c) karvakrol grubuna göre anlamlılığı ifade eder ($p < 0,05$).

4.3 Karvakrol ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Sıklığı Üzerine Etkisi



Şekil 4.4. Karvakrol ve egzersizin epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi (a) kontrol grubuna göre anlamlılığı, (ab) grupların kendi aralarındaki anlamlılığını ifade etmektedir, ($p < 0,0$)

Karvakrol ve egzersizin nöbetlerin başlayışı ile birlikte 120 dk lık epileptiform aktivite üzerine diken dalga sıklığına etkisi incelendiğinde, kontrol grubuyla diğer gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubunun egzersiz+karvakrol+diazem grubuyla (26-55.dk), (66-70.dk), (86-90.dk), (96-100 dk) zaman dilimleri içinde anlamlı fark olduğu izlenmiştir, ($p<0,05$). Kontrol grubuyla diazem grubu karşılaştırıldığında (41-55.dk), (66-70.dk), (86-90.dk), (96-100 dk) periyotları arasında anlamlı fark görülmüştür, ($p<0,05$). Kontrol grubuyla egzersiz+karvakrol grubu kıyaslandığında (51-55.dk), (66-70.dk), (86-90.dk), (96-100 dk) periyotları arasında anlamlı fark olduğu izlenmiştir, ($p<0,05$).

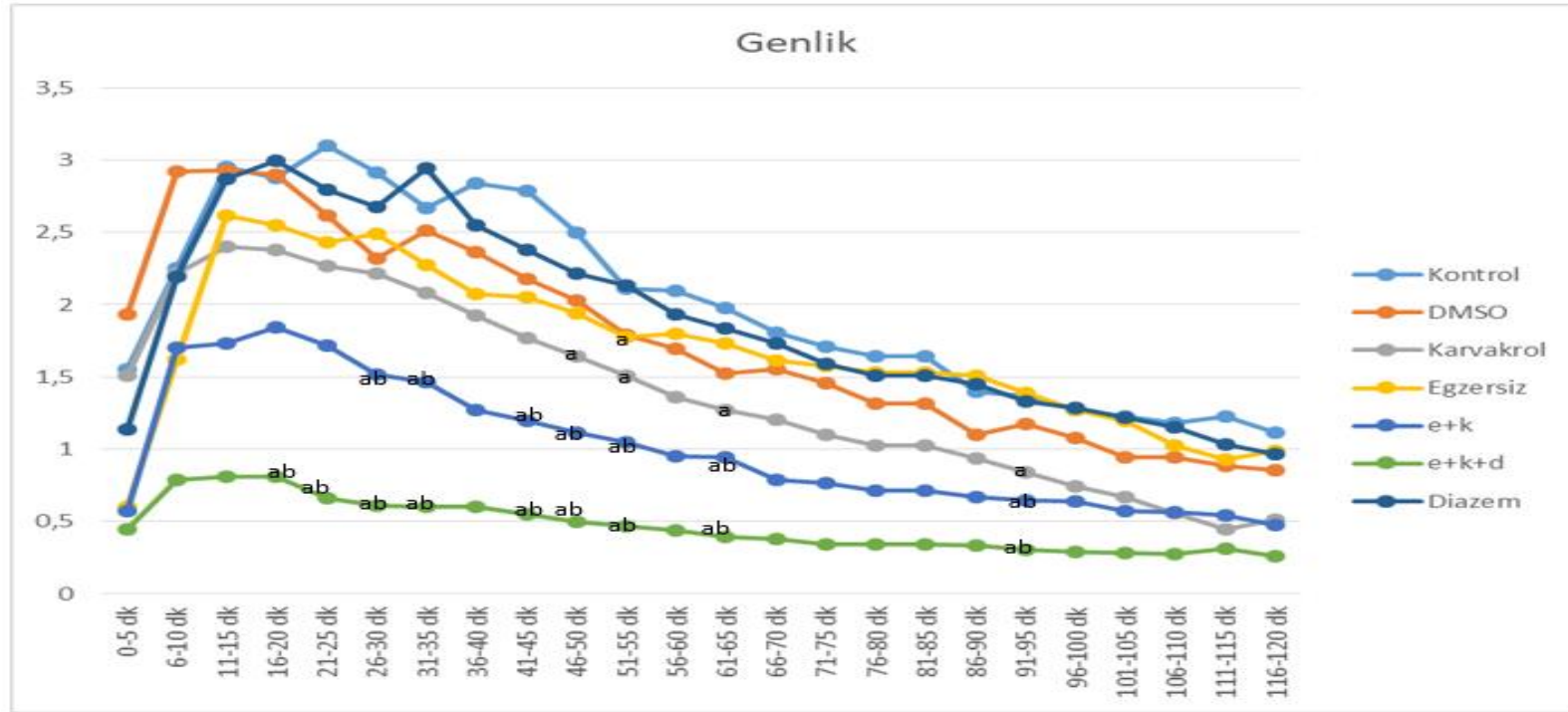
Çözücü olarak verilen DMSO grubu ile tedavi amacıyla verilen gruplar kendi içlerinde kıyaslandığında DMSO grubu ve egzersiz+karvakrol+diazem grubu kıyaslandığında gruplar arasında (31-55.dk), (66-70.dk), (86-90.dk), (96-100 dk) periyotlarında anlamlı bir farklılık görülmüştür, ($p<0,05$). DMSO ile egzersiz+karvakrol grubu arasında ise (86-90.dk) ve (96-100.dk) periyotlarında anlamlı farklılık izlenmiştir, ($p<0,05$).

Karvakrol grubu ile egzersiz+karvakrol+diazem grubu arasında (31-55.dk), (66-70.dk), (86-90.dk), (96-100.dk) periyotlarında anlamlı bir farklılık görülmüştür, ($p<0,05$).

Egzersiz grubu ile egzersiz+karvakrol+diazem grubu arasında (36-55.dk), (66-70.dk), (86-90.dk), (96-100.dk) periyotlarında anlamlı fark görülmüştür, ($p<0,05$). Egzersiz+karvakrol grubu ile egzersiz+karvakrol+diazem grubu arasında (46-55.dk), (66-70.dk), (86-90.dk) periyotlarında anlamlı fark izlenmiştir.

Egzersiz+karvakrol+diazem grubu ile diazem grubu arasında (66-70.dk), (86-90.dk), (96-100.dk) periyotlarında anlamlı farklılık izlenmiştir, ($p<0,05$).

4.4 Karvakrol ve Egzersizin Epileptiform Aktivite Diken Dalga Genliği Üzerine Etkisi



Şekil 4.5. Karvakrol ve egzersizin epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi (MV olarak) (a) kontrol grubuna göre anlamlılığı, (ab) grupların kendi aralarındaki anlamlılığını ifade etmektedir, ($p < 0.05$).

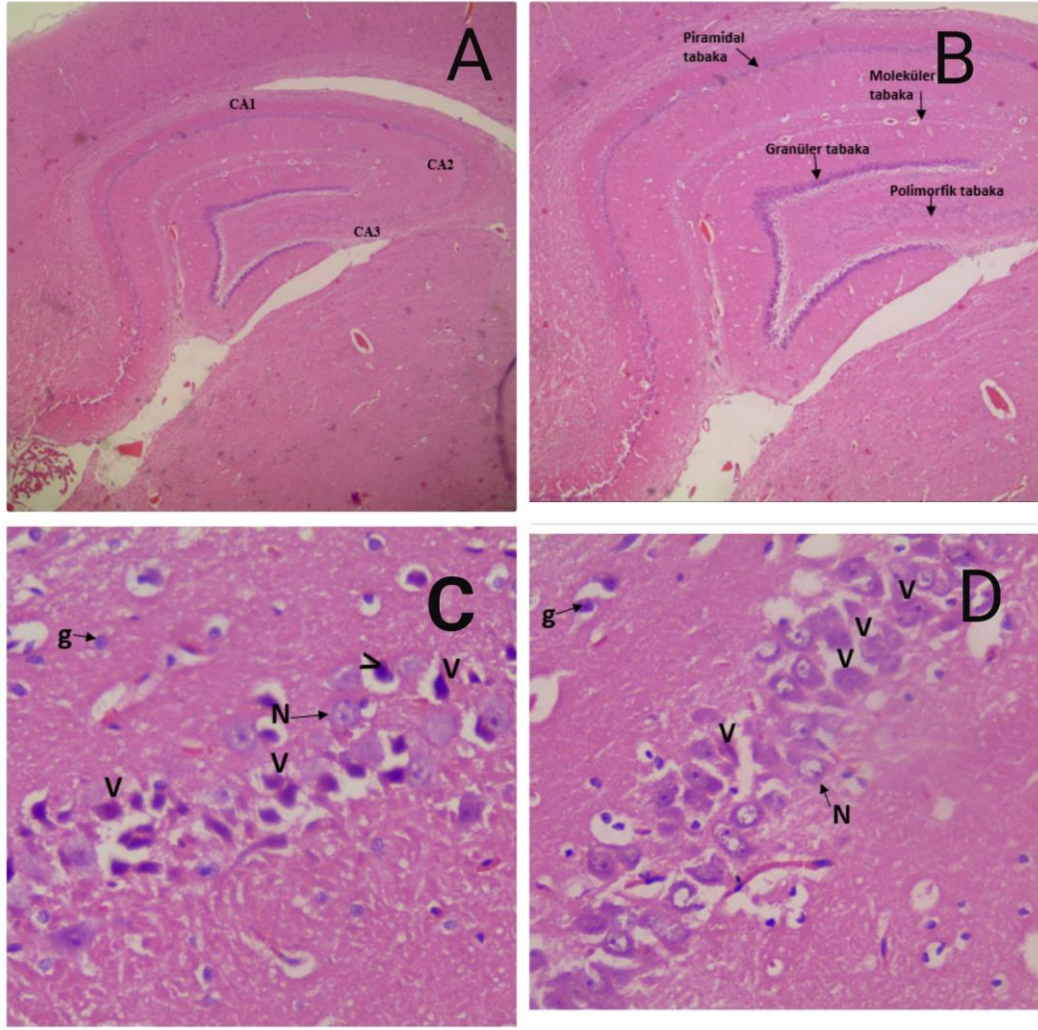
Karvakrol ve egzersizin nöbetlerin başlayışı ile birlikte 120 dk'lık epileptiform aktivite üzerine diken dalga genliğine etkisi incelendiğinde, kontrol grubuyla diğer gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubunun egzersiz+karvakrol+diazem grubuyla (16-35.dk), (41-55.dk), (61-65.dk), (91-95.dk) zaman dilimleri içinde anlamlı fark olduğu izlenmiştir, ($p<0,05$). Kontrol grubuyla egzersiz+karvakrol grubu kıyaslandığında (26-35.dk), (41-55.dk), (61-65.dk), (91-95.dk) zaman dilimleri içinde anlamlı fark olduğu izlenmiştir, ($p<0,05$). Kontrol grubuyla karvakrol grubu karşılaştırıldığında (46-50.dk), (51-55.dk), (61-65.dk), (91-95.dk) periyotlarında anlamlı farklılık izlenmiştir, ($p<0,05$).

Tedavi amacıyla verilen gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında DMSO grubu ile egzersiz+karvakrol+diazem grubu arasında (16-35.dk), (41-55.dk), (61-65.dk), (91-95.dk) zaman dilimleri içinde anlamlı fark olduğu izlenmiştir, ($p<0,05$). DMSO grubu ile egzersiz+karvakrol grubu karşılaştırıldığında (26-35.dk), (41-55.dk), (61-65.dk), (91-95.dk) zaman dilimleri içinde anlamlı fark olduğu izlenmiştir, ($p<0,05$). Karvakrol grubuyla egzersiz+karvakrol+diazem grubu arasında (21-35.dk), (41-55.dk), (61-65.dk), (91-95.dk) zaman dilimleri içinde anlamlı fark olduğu izlenmiştir, ($p<0,05$). Karvakrol grubu ile egzersiz+karvakrol grubu arasında (41-55.dk), (61-65.dk) periyotlarında anlamlı bir farklılık görülmüştür, ($p<0,05$). Egzersiz grubuyla egzersiz+karvakrol+diazem grubu arasında (21-35.dk), (41-55.dk), (61-65.dk), (91-95.dk) zaman dilimleri içinde anlamlı fark olduğu izlenmiştir. ($p<0,05$) Egzersiz grubu ile egzersiz+karvakrol grubu arasında (41-55.dk), (61-65.dk) periyotlarında anlamlı bir farklılık görülmüştür, ($p<0,05$). Egzersiz+karvakrol grubu ile egzersiz+karvakrol+diazem grubu arasında (31-35.dk), (41-55.dk), (61-65.dk), (91-95.dk) periyotlarında anlamlı fark mevcuttur, ($p<0,05$). Egzersiz+karvakrol grubu ile diazem grubu karşılaştırıldığında (31-35.dk), (41-55.dk), (61-65.dk), (91-95.dk) periyotlarında anlamlı fark izlenmiştir, ($p<0,05$). Egzersiz+karvakrol+diazem grubu ile diazem grubu arasında (16-35.dk), (41-55.dk), (61-65.dk), (91-95.dk) periyotlarında anlamlı fark izlenmiştir, ($p<0,05$).

4.5 Histopatolojik Bulgular

48 hayvandan elde edilen hipokampal kesitler Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi ile boyanmış ve histopatolojik incelemeleri yapılmıştır. Kontrol(hasar) grubunun hipokampüs kesitlerinde farklı ölçeklerdeki büyütmelemlerle izlenen

görüntülerde piramidal bölgede bulunan nöronların hücresel sınırlarının ve zar bütünlüğünün bozulduğu, koyu boyandığı ve şiddetli şekilde büzüştüğü izlenmiştir. Deney grupları için; DMSO grubunun hipokampal kesitlerindeki piramidal tabakada kontrol grubundakine benzer görünüm izlenmiştir. Karvakrol ve egzersiz grubu genel olarak birbirine yakın sonuçlar vermiş, kontrol grubuna göre dejenere nöron sayısında azalma göstermiştir. Ayrıca egzersiz grubu hücresel bütünlük bağlamında kontrol grubuna göre daha olumlu sonuçlar vermiştir. Diazem grubunda ise kontrol grubuna göre dejenere nöron sayısında azalmanın mevcut olduğu, hücre sınırları ve zar bütünlüğünün daha iyi korunduğu izlenmiştir. Egzersiz+karvakrol grubu ve egzersiz+karvakrol+diazem grubu ise diğer tüm gruplara göre hücre sınırları ve zar bütünlüğü ve dejenerasyon açısından en olumlu sonuçları vermiştir. Bu iki grubun sonuçlarının birbirine yakın olduğu gözlenmiştir.

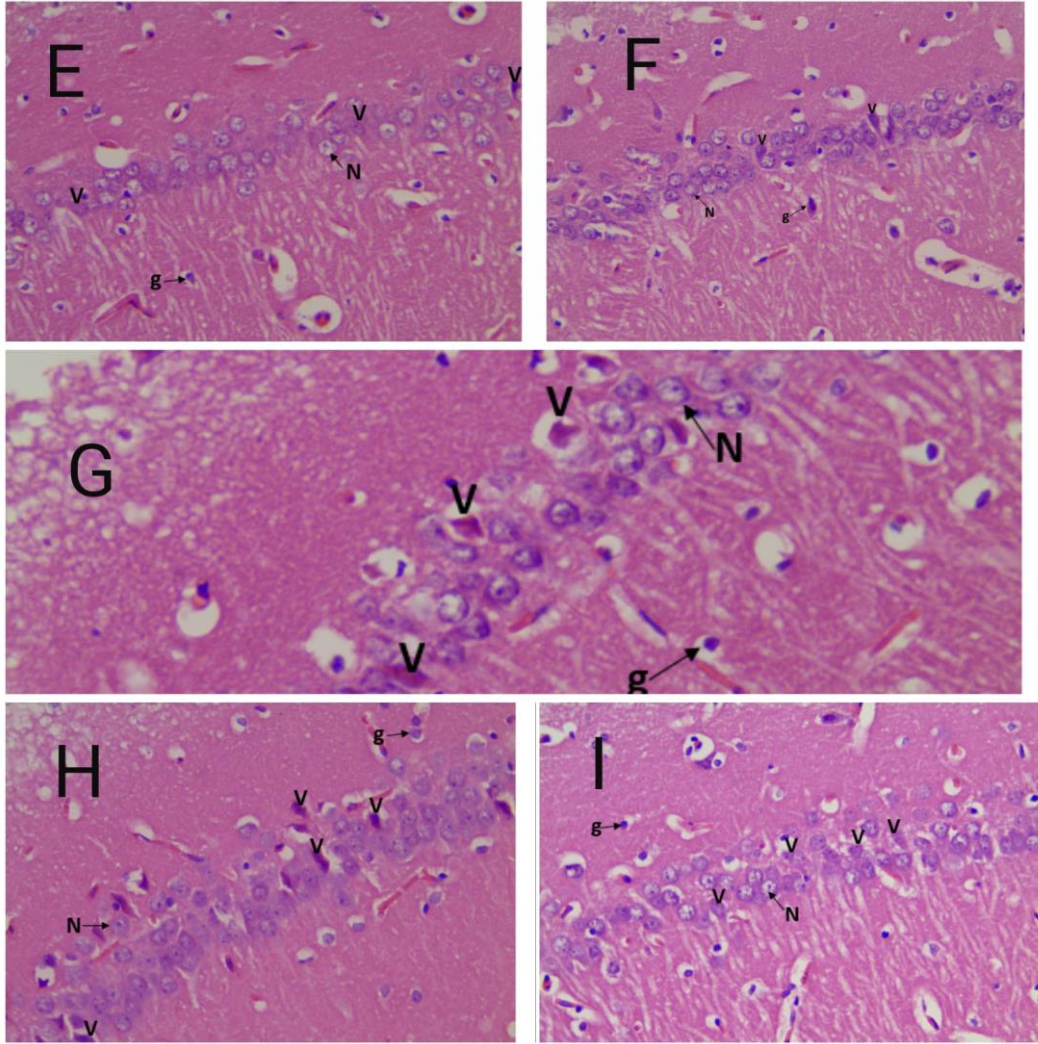


Şekil 4.6. (A)Hematoksilen-Eozin ile boyanmış rat hipokampusüne ait genel görünüm (x25 büyütme) (B)Hematoksilen-Eozin ile boyanmış bir rat

hipokampüsünde piramidal, granüler, moleküler ve polimorfik tabakaların görünümü (x40 büyütme)

(C) Kontrol(hasar) grubuna ait hipokampal bir kesitte piramidal nöronların görünümü (x400 büyütme) (v=dejenere nöronlar, N=sağlıklı nöronlar, g=glia hücreleri)

(D) DMSO grubuna ait bir hipokampal kesitte piramidal nöronların görünümü(x400 büyütme) (v=dejenere nöronlar, N=sağlıklı nöronlar, g=glia hücreleri)



Şekil 4.7. (E) Karvakrol grubuna ait hipokampal bir kesitte piramidal nöronların görünümü(x400 büyütme) (v=dejenere nöronlar, N=sağlıklı nöronlar, g=glia hücreleri)

(F) Egzersiz grubuna ait hipokampal bir kesitte piramidal nöronların görünümü(x400 büyütme) (v=dejenere nöronlar, N=sağlıklı nöronlar, g=glia hücreleri)

(G)Egzersiz+Karvakrol grubuna ait bir hipokampal bir kesitte piramidal nöronların görünümü(x400 büyütme) (v=dejenere nöronlar, N=sağlıklı nöronlar, g=glia hücreleri)

(H)Egzersiz+Karvakrol+Diazem grubuna ait bir hipokampal kesitte piramidal nöronların görünümü(x400 büyütme) (v=dejenere nöronlar, N=sağlıklı nöronlar, g=glia hücreleri)

(I) Diazem grubuna ait bir hipokampal kesitte piramidal nöronların görünümü(x400 büyütme) (v=dejenere nöronlar, N=sağlıklı nöronlar, g=glia hücreleri)



5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları; latens süresi açısından kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde en uzun sonucu diazem grubu vermiş olup, diğer gruplar süre uzunluğuna göre sırasıyla E+K+D, E+K, egzersiz, karvakrol, DMSO olarak tespit edildi.

Diken dalga sayısı açısından kontrol grubu ve iki karşılaştırmalara göre en olumlu sonucu E+K+D grubu vermiş olup, E+K grubu da diğer gruplara göre belli periyotlarda anlamlı ve olumlu sonuçlar içermektedir. Ayrıca diazem grubu da belli periyotlarda kontrol grubuna karşı anlamlı ve olumlu sonuçlara sahiptir. Etki sırasına göre sonraki gruplar egzersiz, karvakrol, DMSO gruplarıdır.

Diken dalga genliği açısından kontrol grubu ve iki karşılaştırmalara göre en olumlu sonucu E+K+D grubu vermiş olup, E+K grubunun da anlamlı ve olumlu sonuçlar içerdiği görüldü. Ayrıca karvakrol grubu kontrol grubuna karşı anlamlı ve olumlu sonuçlara sahiptir. Olumlu etkiye göre grupların sıralanışı E+K+D, E+K, karvakrol, egzersiz, diazem, DMSO şeklindedir.

Epilepsi, beyinde birdenbire ve üstüste olağandışı elektrik aktivitenin nöbetlere yol açtığı bir nörolojik hastalıktır (1). Dünyada milyonlarca, ülkemizde de yüzbinlerce epilepsi hastası mevcuttur (2). Literatürde egzersiz veya karvakrolün ayrı ayrı uygulandığında epilepsi üzerine etkilerini açıklayan deneysel çalışmalar olmasına karşın, egzersiz ve karvakrolün birlikte uygulandığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda karvakrol ve egzersizin koruyucu ve tedavi edici olarak epilepsi üzerine etkilerini araştırmayı ve sonuçları kıyaslamayı amaçladık. Bu çalışmada latens süresi, diken dalga sayısı ve diken dalga genliği bakımından elektrofizyolojik bulgulara yer verdik. Penisilin modeli epilepsi üzerine karvakrol ve egzersizin koruyucu etkilerinin araştırılmasının literatürdeki ilk örneği olmasından dolayı çalışmamız özgünlüğünü korumaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre karvakrol ve egzersizin epileptiform aktivite üzerine olumlu etkiler gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada sıçanlara 36 gün boyunca karvakrol 75 mg/kg 1 ml olacak şekilde oral gavaj yöntemiyle uygulanmış ve eşzamanlı 36 gün boyunca 15 dk süreyle ve 0.8 km/h hızda koşu bandı egzersizi uygulanmıştır. Bu işlemlerin ardından penisilin ile epileptiform aktivite oluşturularak karvakrol ve egzersizin nöbet başlama süresi, diken dalga sayısı ve genliğine etkisi araştırıldı. Çalışmamızın sonuçlarına göre karvakrol ve egzersizin birlikte uygulandığında

epileptiform aktiviteye olumlu etki yaptığı tespit edilmiştir. Çalışmada izlenen sonuçlara göre egzersiz ve karvakrol tek tek uygulandığında nöbet başlama süresini uzattığı, ama birlikte uygulandığında daha büyük olumlu etki gösterdiği görülmüştür. Ratlarda karvakrol ve egzersiz uygulaması diken dalga sıklığını ve genliğini azaltmıştır. Birlikte uygulandıkları gruplar tek tek uygulamaya göre hem diken dalga sayısı hem de diken dalga genliği açısından daha olumlu sonuçlar vermiştir. Bu farklar belli bir süre boyunca etki göstermiştir. Egzersiz ve karvakrole ek olarak etken bir antikonvulsif maddenin koruyucu olarak verildiği grup en olumlu ve en anlamlı sonuçlara sahip olan gruptur. Tüm sonuçlar ANOVA-Tukay-Kramer testi ile karşılıklı incelendiğinde, egzersiz, karvakrol ve diazemin birlikte uygulandığı grup diken dalga sıklığı bakımından tüm gruplara göre belli zaman dilimlerinde anlamlı ve olumlu farklar içermektedir. Egzersiz ve karvakrolün birlikte uygulandığı grup ise genel olarak kontrol ve DMSO grubuna göre diken dalga sıklığı açısından anlamlı sonuçlar içermektedir. Diken dalga genliği açısından egzersiz, karvakrol ve diazemin birlikte uygulandığı grup tüm gruplara göre belli zaman dilimlerinde anlamlı ve olumlu farklar içermektedir. Egzersiz ve karvakrolün birlikte uygulandığı grup kontrol, DMSO, egzersiz ve diazem gruplarına göre anlamlı sonuçlar vermiştir. Karvakrol grubu diken dalga genliği açısından kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlar vermiştir. Çalışmamızda egzersiz grubunun latens süresi bakımından kontrol, DMSO ve karvakrol grubuna göre anlamlı olduğu izlenmiş olup epileptiform aktiviteye dönük koruyucu etkisinin olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda diken dalga sıklığı ve genliği açısından değerlendirildiğinde egzersiz grubunun karvakrol veya karvakrol ve diazem ile birlikte kullanıldığında koruyucu etkisinin arttığı izlenmiştir. DMSO grubu ile kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmemiş olup, DMSO'nun epileptik aktiviteye dönük etkisini düşündürecek bir bulgu izlenmemiştir. Diazem grubu ve egzersiz+karvakrol+diazem grubuna ait sonuçlar değerlendirildiğinde diken-dalga sıklığı açısından diazem grubunun kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlar verdiği, diken dalga genliği açısından herhangi bir etki göstermediği gözlemlendi. Diazem grubunun latens süresinde en anlamlı sonuç veren grup olması penisilin enjeksiyonundan 10 dk önce uygulandığından GABA reseptörleri üzerindeki etkisinin devam ediyor olabileceğini düşündürdü. Egzersiz, karvakrol ve diazemin birlikte kullanıldığı grubun sonuçları terapatik ajanları geleneksel ilaçlarla birlikte uygulamanın daha olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir. Genel

olarak karvakrol ve egzersizin birlikte kullanımı epileptik nöbetleri geciktirmiştir. İlave olarak diazemin kullanılması koruyucu ve terapatik etkiyi kuvvetlendirmiştir.

Bu çalışmada deneysel model olarak penisilin modeli epilepsi oluşturmayı tercih ettik. Daha önce karvakrol ve egzersizin penisilin modeliyle birlikte incelenmemiş olması çalışmamıza özgünlük katmaktadır. Penisilin özellikle korteksteki piramidal nöronlar üzerinde etkili olduğu ve penisilin uygulamasının hem lokal hem de jeneralize nöbetlere yol açtığı açıklanmıştır (80). Penisilin GABAA reseptörlerinin alt birimlerine bağlanarak Cl⁻ iyonlarının hücre içindeki düzeyini azaltarak etkisini gerçekleştirir (179). Karvakrolün antioksidan olarak işlev yaptığı bildirilmiştir (133). Bu yönüyle antiepileptik olduğu düşünülebilir. Literatürde antioksidan maddelerin epilepsi üzerine etkileri incelendiğinde timokinonun penisilin modeli epilepside latens süresini artırdığı, diken dalga sıklığını ise azalttığı gösterilmiştir (180). Bir çalışmada timokinonun ana bileşeni olduğu nigella sativa ekstratı ve koşu bandı egzersizinin penisilin modeli epilepside latens süresini artırdığı, diken dalga sıklığı ve genliğini ise azalttığı izlenmiştir (175). Ayrıca antioksidan maddelerden üzüm çekirdeği ekstratı (181) penisilin modeli epilepside tedavi edici olarak penisilin enjeksiyonundan sonra çeşitli dozlarda 30. dakikada uygulanmış ve düşük ve orta dozlarda uygulanan gruplarda diken dalga sıklığı azalmıştır. Antioksidanların tedavi edici rolünün araştırıldığı bir başka çalışmada; Ayyıldız ve ark. penisilin modeli epilepside penisilin enjeksiyonundan sonra 30. dakikada uygulanan 300 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarındaki E vitamininin epileptiform aktivite diken dalga sıklığını azalttığını tespit etmişlerdir (182). Karvakrolün bir monoterpen olarak nörodejeneratif hastalıklar ve epilepside nöroprotektif olduğu çeşitli çalışmalarda izlenmiştir (152,183). Bir çalışmada karvakrolün epilepsi üzerine koruyucu etkisi açısından PTZ ile indüklenmiş akut epilepsi modelinde karvakrolün PTZ'den 30 dk önce 200 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak verilmesiyle nöbetleri geciktirdiği açıklanmaktadır (184). Bir başka MES modelinin 6 Hz ile oluşturulan nöbet modelinde karvakrolün nöbetleri önlediği koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (185). Ayrıca MES modeli ile tetiklenen epilepsi modelinde karvakrol nöbet sıklığını azaltmıştır (184). Kullanılan model farklı olsada sonuçları açısından literatürdeki bulgularla çalışmamızdaki bulgular uyumludur. Ayrıca etanolün oluşturduğu nöronal hasara karşı koruyucu olmasının yanında oksidatif stres için de koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (145). Koruyucu etkisinin yanı sıra

karvakrolün tedavi edici etkisine de literatürde rastlanılmıştır. Karvakrolün nörodejenerasyon üzerindeki tedavi edici etkisini kan beyin duvarını kolayca aşarak yapabildiği ve iyon kanallarına etki ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Perforan yol modeliyle epilepsi oluşturulan bir çalışmada karvakrolün status epileptikus şiddetini hafiflettiği ve nöbet tekrarını önlediği, bilişsel kötüleşmeyi azalttığı bildirilmiştir (186). Lee ve arkadaşlarının bu yaptığı çalışma karvakrolün GABA üzerinde etkili olmadığını bildirmesi açısından ve analiz yöntemlerinin çeşitliliği bakımından çalışmamızdan ayrılmaktadır. Bununla birlikte karvakrolün terapatik etkisini de açıklaması nedeniyle çalışmamızla benzerlik göstermektedir (186). Penisilinin GABA üzerinde etkili olduğu ve çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde farklı sonuçların perforan yol modeli kullanılması ile ortaya çıktığı düşünülebilir. Çünkü perforan yol modeli kronik bir modeldir fakat çalışmamızda akut epilepsi modeli oluşturulmuştur. Vücut sistemlerinin anatomisinin ve fizyolojisinin en uygun şekilde devamında egzersizin rolü büyüktür. Egzersizin etkileri zamanla birlikte daha detaylı incelenmektedir. Egzersiz çalışmalarında, bireyin performans sınırlarının genelde zorlanması ve bazı çalışmalarda invaziv metotların kullanılması nedeniyle, bu çalışmaların insanda yapılması uygun olmamaktadır (163). Nörodejeneratif hastalıklarda sinir hücreleri arasındaki bağlantının yenilenmesi ve yeni nöron oluşumu kritik öneme sahiptir. Fiziksel egzersiz beyinde kan akımının artması, yeni nöron oluşması, hafıza merkezinin boyutunun artması, bilişsel kapasitenin artması gibi birçok pozitif etki ile ilişkilendirilmiştir. Egzersiz, nörodejeneratif hastalıklarda ilaçların kompleks etkileri nedeniyle koruyucu ajan olarak kabul edilir (166). Çalışmamızda egzersiz olarak koşu bandı egzersizi kullandık. Koşu bandı egzersizi göstergeleri düzenlenebilir, aerobik ölçümler için nesnel bir zemin sağlayan platformlardır (165). Çalışmamızda günde 15 dk 36 gün boyunca koşu bandı egzersizi uygulanmıştır. Penisilin modeliyle oluşturulmuş bir deneysel çalışmada hayvanlara egzersizin epileptiform aktiviteye olan etkilerini saptamak için 90 gün süresince koşu bandı egzersizi uygulanmıştır. Egzersiz zaman dilimine göre 3 farklı grupta gerçekleştirilmiştir (15-30-60 dk). 15 dakika boyunca egzersiz yaptırılan grup diğer gruplara göre epileptiform aktiviteye ait sıklığı daha başarılı şekilde düşürmüştür (176). Bu sonuçlar çalışmamızdaki sonuçlarla birlikte ele alındığında egzersizin epileptiform aktivite üzerine olumlu etki gösterdiği düşünülebilir. Ayrıca egzersizin epileptiform aktivite üzerine olumlu etki ettiği, yaşamsal kaliteyi artırdığı, tedavi

için etkin bir ajan olabileceği bildirilmiştir (187). Bir diğer çalışmada dört farklı grupta hayvanlara 3 ay boyunca yüzme egzersizi yaptırılmıştır. 15-30-60 dakika olacak biçimde egzersiz grupları oluşturulmuş, bunların dışında 1 grup ise kontrol grubu olarak seçilmiştir. 90 gün boyunca yüzme egzersizine tabi tutulan hayvanlara penisilin modeli ile epilepsi oluşturularak elektrofizyolojik kayıtlama yapılmıştır. Bu çalışmada 15 dakika egzersiz yaptırılan grubun kontrol grubuna göre anlamlı ve olumlu etki gösterdiği saptanmıştır. Diğer gruplarda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Sonuç olarak, kısa süreli egzersizin uzun süreli egzersizlere göre epileptiform aktivite üzerine daha olumlu etki ettiği tespit edilmiştir (192). Bu çalışmalarda egzersiz grupları kendi arasında kıyaslandığından herhangi bir tedavi edici ilaç ile birlikte olan etkisi araştırılmamıştır. Buna karşın penisilin ile oluşturulan epilepsi modelinde egzersizin etkilerinin bulunmuş olması ve kısa süreli egzersizin daha olumlu etki yaptığı ile ilgili bulgular, çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda 49 hayvana ait beyin dokusu doku takibinden geçirilerek işleme alındı. Her bir hayvanın dokusu hipokampal kısımlar gözükecek biçimde 2 lam/4 kesit olarak lama alındı ve Hematoksilen-Eozin ile boyandı. Çalışmamızda kontrol grubu hipokampslerine ait piramidal nöronlarda hücresel sınırlar ve zar bütünlüğü bozulmuş, nöronların koyulukları artmış, dejenerasyon yoğun biçimde izlenmiştir. DMSO grubu da kontrol grubundaki dejenerasyona yakın sonuçlar vermiştir. Karvakrol grubu ve egzersiz grubunda hücresel bütünlüğü bozulan koyu hücrelerde azalma görülmüştür, egzersiz grubunda hücresel sınırlar karvakrol grubuna göre daha iyi korunmuştur. Egzersiz+karvakrol grubu ile egzersiz+karvakrol+diazem grubu arasında net bir fark bulunmamakla beraber en olumlu sonuçları veren gruplardır. Diazem grubu da kontrol grubuna göre olumlu sonuçlar vermiş, karvakrol grubuna yakın dejenerasyon izlenmiştir. Sugimoto ve ark.(1990) zarar gören nöronların çekirdek ve sitoplazmasında kromatin oranının arttığı, hücresel ana odakların düzensiz olduğu şeklinde 3 temel özeliğinin olduğunu bildirmişlerdir (188). Literatür tarandığında antioksidanların hipokampüs üzerine olan etkilerini histopatolojik yöntemle inceleyen bir çalışmada, bazı antioksidanların elektromanyetik bir etkene karşı nöronal koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Hipokampal yapılar hücre sınırları, çekirdek büyüklüğü, piramidal ve granüler hücre sayıları açısından değerlendirilmiş, antioksidanların olumlu etkisi izlenmiştir (189). Bir başka çalışmada karvakrolün hipokampal hücre ölümünü

azalttığı, bu sayede nörotoksisiteyi düşürücü etki yaptığı bildirilmiştir (190). Diğer bir çalışmada karvakrol nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Alzheimer deneysel modelinde hipokampal nöronların bütünlüğünü korumuş, buruşmayı ve nöronal kaybı azaltmıştır. Bu çalışmada Hematoksilen-Eozin ile boyama yapılmıştır (152). Karvakrolün hipokampal nöronlarda nörodejenarasyonu azaltması ve boyama yöntemi açısından sonuçlar çalışmamızdaki bulgularla uyumludur. Ancak bu çalışmada hipokampüsteki moleküler tabaka incelenmiş olup çalışmamızda piramidal tabaka değerlendirilmiştir. Bu nedenle incelenen bölge açısından çalışmamızla ayrılmaktadır. Egzersizin nörodejeneratif hastalıklarda hipokampal nöronlarda oluşan histopatolojik farklılığa olumlu etki yaptığı bildirilmiştir (191). Egzersizin hipokampal nöronlarda dejenerasyonu azalttığı, çalışmamızda izlenmiş olup literatürdeki bulgularla uyumludur. Herhangi bir epilepsi modelinde histopatolojik olarak karvakrol ve egzersizin etkilerinin ilk defa incelenmesi çalışmamıza özgünlük katmaktadır. Ancak daha farklı boyama yöntemleri ve daha fazla örnek ile karşılaştırmak gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Epilepsi ciddi bir kitleyi etkileyen nörolojik bir hastalık olup oluşumuna ve gelişimine birçok faktör etki etmektedir. Tedavisinde ilaç tedavisi ana odak olmakla birlikte koruyucu tedavi de kritik bir değer taşımaktadır. Çalışmamızda deneysel olarak penisilin ile oluşturulan epilepsi modelinde egzersiz ve karvakrolün birlikte koruyucu etkilerini araştırdık. Elektrofizyolojik olarak, egzersiz ve karvakrol birlikte kullanıldığında epileptik aktiviteyi geciktirdiğini, ayrıca nöbet sıklığı ve genliği üzerine olumlu etki gösterdiğini izledik. Aynı zamanda histopatolojik incelemede piramidal nöronlarda nörodejenerasyonu azalttığını gözledik. Literatürde egzersiz ve karvakrolün epilepside birlikte kullanıldığı ilk örnek olması açısından çalışmamızın sonuçları önemlidir. Elde ettiğimiz sonuçlar egzersiz ve karvakrolün birlikte kullanılmasının epileptiform aktiviteye olumlu etki ettiğini gösterdi. Egzersiz ve karvakrolün birlikte uygulanmasının önümüzdeki dönemde daha ileri ve uzun süreli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Akdağ G, Algin Dİ, Erdiñç OO. EPİLEPSİ / EPILEPSY. OSMANGAZİ J Med. 2016 Mar 8;38(0):35–41.
2. EPİLEPSİ REHBERİ - Türk Nöroloji Derneği. [cited 2022 Apr 2];1. Available from: <https://www.yumpu.com/tr/document/view/15780965/epilepsi-rehberi-turk-noroloji-dernegi>
3. Armijo, J.A., Valdizan, E.M., De Las Cuevas, I. & cuadrado, A. Rev. Neurol. Epileptogenez fizyolojisinde gelişmeler: moleküler yönler. 34, 409-429
4. Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet (London, England). 2006 Feb 11;367(9509):499–524.
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51(6):1069–77.
6. Miziak B, Konarzewska A, Ułamek-Kozioł M, Dudra-Jastrzębska M, Pluta R, Czuczwar SJ. Anti-epileptogenic effects of antiepileptic drugs. Int J Mol Sci. 2020 Apr 1;21(7).
7. Rabiei Z, Solati K, Amini-Khoei H. Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review. Vol. 57, Pharmaceutical Biology. 2019.
8. Sharma R, Kabra A, Rao MM, Prajapati PK. Herbal and Holistic Solutions for Neurodegenerative and Depressive Disorders: Leads from Ayurveda. Curr Pharm Des. 2018 Oct 24;24(22):2597–608.
9. Ma C-L, Ma X-T, Wang J-J, Liu H, Chen Y-F, Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline 1 2.
10. Marrelli M, Conforti F, Formisano C, Rigano D, Arnold NA, Menichini F, et al. Composition, antibacterial, antioxidant and antiproliferative activities of essential oils from three Origanum species growing wild in Lebanon and Greece. Nat Prod Res. 2016 Mar 18;30(6):735–9.
11. Cacciatore I, Di Giulio M, Fornasari E, Di Stefano A, Cerasa LS, Marinelli L, et al. Carvacrol codrugs: A new approach in the antimicrobial plan. PLoS One. 2015 Apr 10;10(4).
12. Horishita T, Ogata Y, Horishita R, Fukui R, Moriwaki K, Ueno S, et al. Carvacrol inhibits the neuronal voltage-gated sodium channels Nav1.2, Nav1.6, Nav1.3, Nav1.7, and Nav1.8 expressed in Xenopus oocytes with different potencies. J Pharmacol Sci. 2020 Apr 1;142(4):140–7.
13. Vannucci Campos D, Lopim GM, da Silva DA, de Almeida AA, Amado D, Arida RM. Epilepsy and exercise: An experimental study in female rats. Physiol Behav . 2017 Mar 15;171:120–6.
14. Gomes da Silva S, De Almeida AA, Silva Araújo BH, Scorza FA, Cavalheiro EA, Arida RM. Early physical exercise and seizure susceptibility later in life. Int J Dev Neurosci. 2011 Dec;29(8):861–5.
15. Arida RM, de Almeida ACG, Cavalheiro EA, Scorza FA. Experimental and clinical findings from physical exercise as complementary therapy for epilepsy. Vol. 26, Epilepsy and Behavior. Epilepsy Behav; 2013. p. 273–8.
16. Gotze W, Kubicki ST, Munter M, et al. Effect of physical exercise on seizure threshold. Dis

17. Arida RM, Sanabria ERG, Da Silva AC, Faria LC, Scorza FA, Cavalheiro EA. Physical training reverts hippocampal electrophysiological changes in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Physiol Behav.* 2004 Oct 30;83(1):165–71.
18. Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri. Vol. 14, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi. 1997. p. 147–86.
19. Bora İH, Yeni SN GC. No Title. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018. . 2. Baskı.
20. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–82.
21. Epilepsi [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
22. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology.* 2020 Mar 1;54(2):185–91.
23. Sander J. The epidemiology of the epilepsies. *Epilepsia.* 1997;(future directions.):38(5):614–618.
24. Kocatürk İ, Özdemir G. A study on the prevalence of epilepsy in the provincial center of erzurum. *Türk Noroloji Derg.* 2019;25(1):7–11.
25. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy. *Neurology.* 2011 Sep 6;77(10):1005–12.
26. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. 2018;67–72.
27. De Bittencourt PRM, Adamolekun B, Bharucha N, Carpio A, Cossío OH, Danesi MA, et al. Epilepsy in the tropics: II. Clinical presentations, pathophysiology, immunologic diagnosis, economics, and therapy. *Epilepsia.* 1996;37(11):1121–7.
28. ERDAL AC, GENÇ F, TÜRK CÇ, KUTLU G, GÖMCELİ BY. Erişkin Hastalarda Vagal Sinir Stimülasyonunun Etkisi: Genç Bir Epilepsi Polikliniğinin Deneyimi. *Epilepsi.* 2020;26(1):7–11.
29. Ersoy A, Tanoğlu C, Yaşar H, Gültekin TÖ. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Epilepsy Admitting to Neurology Outpatient Clinic of Erzincan University Mengucek Gazi Training and Research Hospital. *Türk Nöroloji Derg.* 2018 Dec 1;24(4):298–307.
30. Armijo JA, Valdizán EM, De las Cuevas I, Cuadrado A. Advances in the physiopathology of epileptogenesis: Molecular aspects. In: *Revista de Neurologia. Revista de Neurologia;* 2002. p. 409–29.
31. Lehnertz K, Bialonski S, Horstmann MT, Krug D, Rothkegel A, Staniek M, et al. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks. *J Neurosci Methods.* 2009 Sep 30;183(1):42–8.
32. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005 Apr;46(4):470–2.
33. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6):1–19.
34. Stafstrom CE. Severe epilepsy syndromes of early childhood: the link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. *J Child Neurol.* 2009;24(8 Suppl).
35. Abad RSC, Sanmartí Vilaplana FX, Serratosa JM. Genetic causes of epilepsy. *Neurologist.*

2007 Nov;13(6 Suppl 1).

36. AKYÜZ E, TİBER MEGA P. İçeri Doğrultucu Potasyum Kanalları ve Epilepsi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2017;14(2):141–9.
37. Bambal G ÇDF. Epilepsi Oluşum Mekanizmaları. Konuralp Tıp Derg. 2011;3(3):42–5.
38. Bhat MA, Guru SA, Mir R, Waza AA, Zuberi M, Sumi MP, et al. Association of GABAA Receptor Gene with Epilepsy Syndromes. J Mol Neurosci. 2018 Jun 1;65(2):141–53.
39. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL. Ganong'un tıbbi fizyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 401–415 p.
40. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, Hodgson BL, Clarke AL, Petrou S, et al. The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. Neurosci Lett. 2009 Apr 10;453(3):162–5.
41. Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. Lancet Neurol. 2002 Apr 1;1(4):212.
42. ÜZÜM G. EPİLEPTİK NÖBET OLUŞUMUNDA HÜCRESEL MEKANİZMALAR. İstanbul Tıp Fakültesi Derg. 2012 Jan 3;61(4).
43. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. Epilepsy Res. 2006 Sep;71(1):1–22.
44. Chapman AG. Glutamate and epilepsy. J Nutr. 2000;130(4S Suppl).
45. Blümcke I, Becker AJ, Klein C, Scheiwe C, Lie AA, Beck H, et al. Temporal lobe epilepsy associated up-regulation of metabotropic glutamate receptors: correlated changes in mGluR1 mRNA and protein expression in experimental animals and human patients. J Neuropathol Exp Neurol. 2000;59(1):1–10.
46. Ure J, Baudry M, Perassolo M. Metabotropic glutamate receptors and epilepsy. J Neurol Sci. 2006 Aug 15;247(1):1–9.
47. Zimmerman G, Njunting M, Ivens S, Tolner E, Behrens CJ, Gross M, et al. Acetylcholine-induced seizure-like activity and modified cholinergic gene expression in chronically epileptic rats. Eur J Neurosci. 2008 Feb;27(4):965–75.
48. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. Vol. 126, Chest. American College of Chest Physicians; 2004. p. 582–91.
49. Epilepsiyi Sınıflandırma | Türk Epilepsi ile Savaş Derneği [Internet]. Available from: <https://turkepilepsi.org.tr/menu/31/epilepsiyi-siniflandirma>
50. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017 Apr 1;58(4):531–42.
51. Vinters, H. V. Armstrong, D. L. Babb, T. L. Daumas-Duport, C., Robitaille, Y., Bruton, C. J. & Farrell MA. No Titl. In: .Engel J, editor. Surgical treatment of the epilepsies. Eds) New Y. 1993. p. : p.593-608.
52. WA. H. No Title. In: Engel J Jr PT (Eds), editor. Philadelphia; 1997. 47–57 p.
53. Senanayake N, Roman GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. Bull World Health Organ. 1993;71(2):247–58.
54. Sadr SS, Javanbakht J, Javidan AN, Ghaffarpour M, Khamse S, Naghshband Z. Descriptive epidemiology: prevalence, incidence, sociodemographic factors, socioeconomic domains, and quality of life of epilepsy: an update and systematic review. Arch Med Sci. 2018;14(4):717–24.

55. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018 Jan 1;139:73–9.
56. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011 Jun 1;52(6):1052–7.
57. Shneker BF, Fountain NB, Orlowski JM. *Epilepsy. Dis Mon.* 2003 Jul 1;49(7):426–78.
58. O. E. Erkeç OA. Pentilenetetrazol Çıra Epilepsisi Modeli Pentilentetrazol Tutuşma Epilepsi Modeli | *Epilepsi.* 21:1. 2015. p. 6–12.
59. Epilepsi Rehberi Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/291164688_Epilepsi_Rehberi_Turk_Noroloji_Derneği_Epilepsi_Calışma_Grubu
60. Baykan B, Gürses C GA. -Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A: Epilepsi. In: Öge A. E (edt). *Nöroloji Ders Kitabı.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2004:279-3No Title. (edt) ÖAE, editor. İstanbul; 2004. 279–3 p.
61. Emre M, editor. *Nöroloji Temel Kitabı.* In: *Nöroloji Temel Kitabı.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 1073–108.
62. Merrit's Neurology. Lewis P. Rowland (edt). Çeviri Editörleri: Barış Baslo, Candan Gürses. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri;2008:1000-14
63. Panayiotopoulos CP. Principles of therapy in the epilepsies. Erdinç OO, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
64. Adams and Victor's Principles of Neurology (Allan H. Ropper, Robert H. Brown) McGraw-Hill Medical Pub. Bölüm. New York, 2005
65. KANDEL ER, SPENCER WA, BRINLEY FJ. Electrophysiology of hippocampal neurons. I. Sequential invasion and synaptic organization. *J Neurophysiol.* 1961 May 1;24:225–42.
66. Prince DA FD. "Centrencephalic". In: *Neurology.* 1969. p. 309–10.
67. Finger S. Origins of neuroscience : a history of explorations into brain function. 1994;462.
68. HANS BERGER ON THE ELECTROENCEPHALOGRAM OF MAN Supplement 28 : Electroencephalography and Clinical Neurophysiology | Elsevier Pub. Co., Amsterdam,1969 .
69. Kobayashi K,Nagato Y,Aoi N et al. L-Theanine'in . ALPHA.-İnsan Gönüllülerde Beyin Dalgaları. *Japonya Tarımsal Kimya Derneği Dergisi,* 72(2), 153–157
70. Lundqvist M, Herman P, Warden MR, Brincat SL, Miller EK. Gamma and beta bursts during working memory readout suggest roles in its volitional control. *Nat Commun.* 2018 Dec 1;9(1).
71. Abo-Zahhad M, Ahmed SM, Abbas SN. A New EEG Acquisition Protocol for Biometric Identification Using Eye Blinking Signals. *Int J Intell Syst Appl.* 2015 May 8;7(6):48–54.
72. Jefferys JGR. Experimental models of epilepsy. *Introd to Epilepsy.* 2012 Jan 1;46–51.
73. Engel JJ SP. No Title. In: Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL, editor. Elsevier Academic Press. Models of. San Diego; 2006. p. 1–14.
74. Contreras D. Experimental models in epilepsy. *Rev Neurol.* 2000 Feb 16;30(4):370–6.
75. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev.* 1989;14(3):245–78.
76. McCandless DW, FineSmith RB. Chemically Induced Models of Seizures. *Anim Model Neurol Dis II.* 1992;133–51.

77. Curtis DR, Felix D, McLellan H. GABA and hippocampal inhibition. *Br J Pharmacol.* 1970;40(4):881–3.
78. Rubio C, Rubio-Osornio M, Retana-Marquez S, Lopez M, Custodio V, Paz C. In vivo experimental models of epilepsy. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2010 Nov 3;10(4):298–309.
79. De Deyn PP, D’Hooge R, Marescau B, Pei YQ. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res.* 1992;12(2):87–110.
80. Akdogan I, Yonguc NG. Experimental Epilepsy Models and Morphologic Alterations of Experimental Epilepsy Models in Brain and Hippocampus. *Underlying Mech Epilepsy.* 2011 Sep 26;
81. Brailowsky S, Kunimoto M, Menini C, Silva-Barrat C, Riche D, Naquet R. The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Res.* 1988 Feb 23;442(1):175–9.
82. Salazar P, Montiel T, Brailowsky S, Tapia R. Decrease of glutamate decarboxylase activity after in vivo cortical infusion of γ -aminobutyric acid. *Neurochem Int.* 1994 Apr 1;24(4):363–8.
83. KOPELOFF LM, BARRERA SE, KOPELOFF N. RECURRENT CONVULSIVE SEIZURES IN ANIMALS PRODUCED IMMUNOLOGIC AND CHEMICAL MEANS. *Am J Psychiatry.* 1942 May;98(6):881–902.
84. Kopeloff LM, Chusid JG, Kopeloff N. Epilepsy in Macaca Mulatta After Cortical or Intracerebral Alumina. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1955 Nov 1;74(5):523–6.
85. C R Craig BKC. Kobalt epileptik odağında GABA reseptörleri, lipidler ve gangliosides - PubMed. *Adv Neurol.* 1986;379–91.
86. Hanna GR, Stalmaster RM. Cortical epileptic lesions produced by freezing. *Neurology.* 1973;23(9):918–25.
87. Remler MP, Marcussen WH. Systemic focal epileptogenesis. *Epilepsia.* 1986;27(1):35–42.
88. Shinozaki H, Konishi S. Actions of several anthelmintics and insecticides on rat cortical neurones. *Brain Res.* 1970 Dec 1;24(2):368–71.
89. Schwarcz R, Zaczek R, Coyle JT. Microinjection of kainic acid into the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol.* 1978 Aug 1;50(3):209–20.
90. Cepeda C, Tanaka T, Riche D, Naquet R. Limbic status epilepticus: behaviour and sleep alterations after intra-amygdaloid kainic acid microinjections in Papio Papio baboons. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982;54(6):603–13.
91. Schwarcz R, Coyle JT. Neurochemical sequelae of kainate injections in corpus striatum and substantia nigra of the rat. *Life Sci.* 1977 Feb 1;20(3):431–6.
92. Pisa M, Sanberg PR, Corcoran ME, Fibiger HC. Spontaneously recurrent seizures after intracerebral injections of kainic acid in rat: a possible model of human temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 1980 Nov 3;200(2):481–7.
93. Victor Nadler J, Cuthbertson GJ. Kainic acid neurotoxicity toward hippocampal formation: dependence on specific excitatory pathways. *Brain Res.* 1980 Aug 11;195(1):47–56.
94. Demirci Uluhan O, Işık N, Dama D, Oğlu E. Neuroprotective Effect of MK-801 on Experimental Brain Damage Model Induced By Kainic Acid in Rats. *Medeni Med J.* 2001;16(2):68–72.
95. Carrea R, Lanari A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of

the dog. *Science* (80-). 1962;137(3527):342–3.

96. Montecucco C, Schiavo G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Q Rev Biophys.* 1995;28(4):423–72.
97. Brooks VB, Asanuma H. Action of Tetanus Toxin in the Cerebral Cortex. *Science* (80-). 1962 Aug 31;137(3531):674–6.
98. McGeer Eg MP. Aging and neurotransmitter systems. | Semantic Scholar. Biyokimyasal psikofarmakolojideki gelişmeler. 1980.
99. Louis ED, Williamson PD, Darcey TM. Chronic focal epilepsy induced by microinjection of tetanus toxin into the cat motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;75(6):548–57.
100. Shaw JAG, Perry VH, Mellanby J. Tetanus toxin-induced seizures cause microglial activation in rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 1990 Nov 27;120(1):66–9.
101. Goddard G V., McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol.* 1969;25(3):295–330.
102. Goddard G V. Development of Epileptic Seizures through Brain Stimulation at Low Intensity. *Nat* 1967 2145092. 1967 Jun 1;214(5092):1020–1.
103. McIntyre DC, Kelly ME, Dufresne C. FAST and SLOW amygdala kindling rat strains: comparison of amygdala, hippocampal, piriform and perirhinal cortex kindling. *Epilepsy Res.* 1999 Jul;35(3):197–209.
104. McNamara JO, Constant Byrne M, Dasheiff RM, Gregory Fitz J. The kindling model of epilepsy: a review. *Prog Neurobiol.* 1980;15(2):139–59.
105. J H, HH J. Effects of thalamic stimulation in unanaesthetised animals; the arrest reaction and petit mal-like seizures, activation patterns and generalized convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1949;1(3):305–24.
106. Türkel Y, Terzi M. Talamus’un anatomik ve fonksiyonel önemi. *Ondokuz Mayıs Univ Tip Derg.* 2007;24(4):144–54.
107. Özkan K. Derleme Makalesi-Review Paper LABORATUVAR HAYVANLARINDA DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ EXPERIMENTAL EPILEPSY MODELS IN LABORATORY ANIMALS. *İZMİR DEMOCRACY UNIVERSITY HEALTH SCIENCES JOURNAL.* 2020;3(1):38–51.
108. Postnova S, Finke C, Jin W, Schneider H, Braun HA. A computational study of the interdependencies between neuronal impulse pattern, noise effects and synchronization. *J Physiol Paris.* 2010 May;104(3–4):176–89.
109. Matsumoto H, Marsan CA. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. *Exp Neurol.* 1964 Apr 1;9(4):286–304.
110. Fariello RG, Portera A, Scheffner D. Parenteral Penicillin in Rats: An Experimental Model of Multifocal Epilepsy. *Epilepsia.* 1976;17(2):217–22.
111. Chen RC, Huang YH, How SW. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp Neurol.* 1986;92(3):533–40.
112. Walton NY, Treiman DM. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D,L-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Res.* 1988;2(2):79–86.
113. MacDonald RL, Barker JL. Pentylene-tetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurones. *Nat* 1977 2675613. 1977 Jun 1;267(5613):720–1.

114. III OCS. gamma-Hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia*. 1988;29(4):361–8.
115. Burtscher J, Schwarzer C. The opioid system in temporal lobe epilepsy: Functional role and therapeutic potential. *Front Mol Neurosci*. 2017 Aug 7;10:245.
116. Sirvanci S, Meshul CK, Onat F, San T. Immunocytochemical analysis of glutamate and GABA in hippocampus of genetic absence epilepsy rats (GAERS). *Brain Res*. 2003 Oct 24;988(1–2):180–8.
117. Coenen AML, Van Luijckelaar ELJM. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res*. 1987;1(5):297–301.
118. Gloor P, Fariello RG. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci*. 1988;11(2):63–8.
119. Meldrum BS, Wilkins AJ. Photosensitive epilepsy in man and the baboon. *Electrophysiol epilepsy*. 1984;12.
120. Seyfried TN, Glaser GH. A review of mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 1985 [cited 2022 Mar 31];26(2):143–50.
121. Monteilh-Zoller MK, Hermosura MC, Nadler MJS, Scharenberg AM, Penner R, Fleig A. TRPM7 provides an ion channel mechanism for cellular entry of trace metal ions. *J Gen Physiol*. 2003 Jan 1;121(1):49–60.
122. Faingold CL. The genetically epilepsy-prone rat. *Gen Pharmacol*. 1988;19(3):331–8.
123. Löscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2002;50(1–2):3–16.
124. Morrisett RA, Jope RS, Snead OC. Effects of drugs on the initiation and maintenance of status epilepticus induced by administration of pilocarpine to lithium-pretreated rats. *Exp Neurol*. 1987;97(1):193–200.
125. McIntyre DC, Stenstrom RJ, Taylor D, Stokes KA, Edson N. State-dependent learning following electrical stimulation of the hippocampus: intact and split-brain rats. *Physiol Behav*. 1985;34(1):133–9.
126. Vicedomini JP, Nadler JV. A model of status epilepticus based on electrical stimulation of hippocampal afferent pathways. *Exp Neurol*. 1987;96(3):681–91.
127. Gould MN. Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes. *Environ Health Perspect*. 1997;105 Suppl 4(Suppl 4):977–9.
128. Ersoy Ö, Kızılay G, Sapmaz-Metin M, Çerkezkayabekir A., Karaca T. Fukoidan'ın diyabetik sıçan testis dokusu üzerine etkileri. *Biyoteknoloji Histokim*. 2018;93(4):277-85.
129. Günes-Bayir A, Kocyigit A, Güler EM, Bilgin MG, Ergün İS, Dadak A. Effects of carvacrol on human fibroblast (WS-1) and gastric adenocarcinoma (AGS) cells in vitro and on Wistar rats in vivo. *Mol Cell Biochem*. 2018 Nov 1;448(1–2):237–49.
130. Pérez-Conesa D, Cao J, Chen L, McLandsborough L, Weiss J. Inactivation of *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* O157:H7 biofilms by micelle-encapsulated eugenol and carvacrol. *J Food Prot*. 2011 Jan;74(1):55–62.
131. Chaillot J, Tebbji F, Remmal A, Boone C, Brown GW, Bellaoui M, et al. The monoterpene carvacrol generates endoplasmic reticulum stress in the pathogenic fungus *Candida albicans*.

Antimicrob Agents Chemother. 2015 Aug 1;59(8):4584–92.

132. Sánchez C, Aznar R, Sánchez G. The effect of carvacrol on enteric viruses. *Int J Food Microbiol.* 2015 Jan 2;192:72–6.
133. Lins LCRF, Souza MF, Bispo JMM, Gois AM, Melo TCS, Andrade RAS, et al. Carvacrol prevents impairments in motor and neurochemical parameters in a model of progressive parkinsonism induced by reserpine. *Brain Res Bull.* 2018 May 1;139:9–15.
134. Hotta M, Nakata R, Katsukawa M, Hori K, Takahashi S, Inoue H. Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPARalpha and gamma and suppresses COX-2 expression. *J Lipid Res.* 2010;51(1):132–9.
135. Cho S, Choi Y, Park S, Park T. Carvacrol prevents diet-induced obesity by modulating gene expressions involved in adipogenesis and inflammation in mice fed with high-fat diet. *J Nutr Biochem.* 2012 Feb;23(2):192–201.
136. Melo FHC, Moura BA, de Sousa DP, de Vasconcelos SMM, Macedo DS, Fonteles MM de F, et al. Antidepressant-like effect of carvacrol (5-Isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement of dopaminergic system. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011 Jun;25(3):362–7.
137. Cacciatore I, Di Giulio M, Fornasari E, Di Stefano A, Cerasa LS, Marinelli L, et al. Carvacrol codrugs: a new approach in the antimicrobial plan. *PLoS One.* 2015 Apr 10;10(4).
138. Suntres ZE, Coccimiglio J, Alipour M. The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015 Feb 23;55(3):304–18.
139. Kaufmann D, Dogra AK, Wink M. Myrtenal inhibits acetylcholinesterase, a known Alzheimer target. *J Pharm Pharmacol.* 2011 Oct;63(10):1368–71.
140. Orhan I, Şener B, Kartal M, Kan Y. Activity of essential oils and individual components against acetyl- and butyrylcholinesterase. *Z Naturforsch C.* 2008;63(7–8):547–53.
141. Trabace L, Zotti M, Morgese MG, Tucci P, Colaianna M, Schiavone S, et al. Estrous cycle affects the neurochemical and neurobehavioral profile of carvacrol-treated female rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011 Sep 1;255(2):169–75.
142. Yanishlieva N V., Marinova EM, Gordon MH, Raneva VG. Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems. *Food Chem.* 1999 Jan 1;64(1):59–66.
143. Silva ER, de Carvalho FO, Teixeira LGB, Santos NGL, Felipe FA, Santana HSR, et al. Pharmacological Effects of Carvacrol in In vitro Studies: A Review. *Curr Pharm Des.* 2018 Oct 5;24(29):3454–65.
144. De Vincenzi M, Stamatii A, De Vincenzi A, Silano M. Constituents of aromatic plants: carvacrol. *Fitoterapia.* 2004;75(7–8):801–4.
145. Wang P, Luo Q, Qiao H, Ding H, Cao Y, Yu J, et al. The Neuroprotective Effects of Carvacrol on Ethanol-Induced Hippocampal Neurons Impairment via the Antioxidative and Antiapoptotic Pathways. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017.
146. Chenet AL, Duarte AR, de Almeida FJS, Andrade CMB, de Oliveira MR. Carvacrol Depends on Heme Oxygenase-1 (HO-1) to Exert Antioxidant, Anti-inflammatory, and Mitochondria-Related Protection in the Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells Line Exposed to Hydrogen Peroxide. *Neurochem Res* 2019 444. 2019 Jan 16;44(4):884–96.

147. Melusova M, Slamenova D, Kozics K, Jantova S, Horvathova E. Carvacrol and rosemary essential oil manifest cytotoxic, DNA-protective and pro-apoptotic effect having no effect on DNA repair. *Neoplasma*. 2014;61(6):690–9.
148. Liang WZ, Lu CH. Carvacrol-induced $[Ca^{2+}]_i$ rise and apoptosis in human glioblastoma cells. *Life Sci*. 2012 May 15;90(17–18):703–11.
149. Aristatile B, Al-Numair KS, Al-Assaf AH, Veeramani C, Pugalendi KV. Protective Effect of Carvacrol on Oxidative Stress and Cellular DNA Damage Induced by UVB Irradiation in Human Peripheral Lymphocytes. *J Biochem Mol Toxicol*. 2015 Nov 1;29(11):497–507.
150. Guimarães AG, Oliveira GF, Melo MS, Cavalcanti SCH, Antonioli AR, Bonjardim LR, et al. Bioassay-guided Evaluation of Antioxidant and Antinociceptive Activities of Carvacrol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Nov 18;107(6):949–57.
151. Yu H, Zhang ZL, Chen J, Pei A, Hua F, Qian X, et al. Carvacrol, a food-additive, provides neuroprotection on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *PLoS One*. 2012 Mar 16;7(3).
152. Celik Topkara K, Kilinc E, Cetinkaya A, Saylan A, Demir S. Therapeutic effects of carvacrol on beta-amyloid-induced impairments in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*. 2021;
153. Zengin Kurt B, Durdagi S, Celebi G, Ekhteiari Salmas R, Sonmez F. Synthesis, anticholinesterase activity and molecular modeling studies of novel carvacrol-substituted amide derivatives. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Feb 11;38(3):841–59.
154. Dati LM, Ulrich H, Real CC, Feng ZP, Sun HS, Britto LR. Carvacrol promotes neuroprotection in the mouse hemiparkinsonian model. *Neuroscience*. 2017 Jul 25;356:176–81.
155. Zotti M, Colaianna M, Morgese MG, Tucci P, Schiavone S, Avato P, et al. Carvacrol: From ancient flavoring to neuromodulatory agent. *Molecules*. 2013 Jun;18(6):6161–72.
156. Mehan AO, Fowler A, Seifert N, Rieger H, Wöhrle T, Etheve S, et al. Monoamine reuptake inhibition and mood-enhancing potential of a specified oregano extract. *Br J Nutr*. 2011 Apr 28;105(8):1150–63.
157. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. The protective effect of carvacrol on kainic acid-induced model of temporal lobe epilepsy in male rat. *J Basic Clin Pathophysiol*. 2016 Aug 1;4(2):11–6.
158. Azizi Z, Ebrahimi S, Saadatfar E, Kamalinejad M, Majlessi N. Cognitive-enhancing activity of thymol and carvacrol in two rat models of dementia. *Behav Pharmacol*. 2012 Jun;23(3):241–9.
159. Parnas M, Peters M, Dadon D, Lev S, Vertkin I, Slutsky I, et al. Carvacrol is a novel inhibitor of *Drosophila* TRPL and mammalian TRPM7 channels. *Cell Calcium*. 2009;45(3):300–9.
160. Oz M, Lozon Y, Sultan A, Yang KHS, Galadari S. Effects of monoterpenes on ion channels of excitable cells. *Pharmacol Ther*. 2015 Jun 29;152:83–97.
161. Khalil A, Kovac S, Morris G, Walker MC. Carvacrol after status epilepticus (SE) prevents recurrent SE, early seizures, cell death, and cognitive decline. *Epilepsia*. 2017 Feb 1;58(2):263–73.
162. Thompson, W., Gordon, N. ve Pescatello L. Thompson, W., Gordon, N. ve Pescatello, L. (2009) Amerikan Spor Tıbbi Koleji — ACSM'nin Egzersiz Testi ve Reçetesi Yönergeleri (Sekizinci Baskı). Lippincott Williams , Wilkins, Philadelphia. - Referanslar - Bilimsel Araştırma Yayıncılığı. Am Coll Sport Med Guidel Exerc Test Reçete (Sekizinci Baskı). 2009;

163. Temoçin S, Beydağı H, Akar S, et al. Küçük laboratuvar hayvanlarında egzersiz modelleri. *Gaziantep Tıp Derg* 1994;(5):247-254.
164. Seo DY, Lee SR, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J. Humanized animal exercise model for clinical implication. *Pflugers Arch*. 2014;466(9):1673–87.
165. Başkurt Z, Özcan NT. Fizyoterapide Deney Hayvanlarının Kullanımı. *Selcuk Tıp Derg*. 2021 Jun 1;2(37):180–5.
166. Cass SP. Alzheimer's disease and exercise: A literature review. *Curr Sports Med Rep*. 2017 Jan 1;16(1):19–22.
167. Kaya M, Çevik A. Hayvan deneylerinde planlanma ve model seçimi. *Deney Tıp Araştırma Enstitüsü Derg*. 2011 Dec 30;(Volume 2, Issue 1).
168. SHYU BC, ANDERSSON SA, THORÉN P. Spontaneous running in wheels. A microprocessor assisted method for measuring physiological parameters during exercise in rodents. *Acta Physiol Scand*. 1984 Jun 1;121(2):103–9.
169. Jenness ME, Byrd RJ. 'Live-in' exercise drums for small animals. *J Appl Physiol*. 1974;36(4):509–10.
170. Andrews RJ. Treadmill for small laboratory animals. *J Appl Physiol*. 1965;20(3):572–4.
171. Brooks GA, White TP. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978;45(6):1009–15.
172. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi C V. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol*. 1979;47(6):1278–83.
173. Nokia MS, Lensu S, Ahtiainen JP, Johansson PP, Koch LG, Britton SL, et al. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. *J Physiol*. 2016 Apr 1;594(7):1855–73.
174. Toman J, Klímová B, Vališ M. Multidomain Lifestyle Intervention Strategies for the Delay of Cognitive Impairment in Healthy Aging. *Nutrients*. 2018 Oct 21;10(10).
175. ÇETİNKAYA A. Mogolistan gerbillerinde çörek otu (*nigella sativa*) ekstraktının ve kronik egzersiz uygulanmasının penisilin modeli deneysel epilepsi üzerine etkileri. *DOKTORA TEZİ*. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Düzce 2016.
176. Kayacan Y. Koşu bandı egzersizinin penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi / Yıldırım Kayacan ; Danışman Erkut Tutkun. 2013;
177. Arida RM, Sanabria ERG, Da Silva AC, Faria LC, Scorza FA, Cavalheiro EA. Physical training reverts hippocampal electrophysiological changes in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Physiol Behav*. 2004 Oct 30;83(1 SPEC. ISS.):165–71.
178. Rico H, Gervas JJ, Hernández ER, Seco C, Villa LF, Revilla M, et al. Effects of Alprazolam Supplementation on Vertebral and Femoral Bone Mass in Rats on Strenuous Treadmill Training Exercise. *Calcif Tissue Int* 1999 652. 1999;65(2):139–42.
179. Amir Erfanparast* and Esmaeel Tamaddonfard. Vitamin B12 and epileptiform activity 201. *Acta Neurobiol Exp*. 2015;(75):200–7.
180. Chanut E, Labarthe B, Lacroix B, Noda A, Gasdeblay S, Bondier JR, et al. Variations of dopamine, serotonin, and amino acid concentrations in Noda epileptic rat (NER) retina. *Brain Res*. 2006 Jan 27;1070(1):56–64.
181. Balu M, Sangeetha P, Murali G, Panneerselvam C. Modulatory role of grape seed extract on age-related oxidative DNA damage in central nervous system of rats. *Brain Res Bull*. 2006 Feb 15;68(6):469–73.

182. Ayyıldız M, Yıldırım M, Agar E. The effects of vitamin E on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Exp brain Res*. 2006;174(1):109–13.
183. Khalil A, Kovac S, Morris G, Walker MC. Carvacrol after status epilepticus (SE) prevents recurrent SE, early seizures, cell death, and cognitive decline. *Epilepsia*. 2017 Feb 1;58(2):263–73.
184. Quintans-Júnior LJ, Guimarães AG, Araújo BES, Oliveira GF, Santana MT, Moreira F V, et al. Carvacrol, (-)-borneol and citral reduce convulsant activity in rodents. *African J Biotechnol*. 2013 Aug 14;9(39):6566–72.
185. Mishra RK, Baker MT. Seizure prevention by the naturally occurring phenols, carvacrol and thymol in a partial seizure-psychomotor model. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014 Dec 1;24(23):5446–9.
186. Lee B, Yeom M, Shim I, Lee H, Hahm DH. Inhibitory effect of carvacrol on lipopolysaccharide-induced memory impairment in rats. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2020;24(1):27–37.
187. de Lima C, Arida RM, Andersen ML, Polesel DN, de Alvarenga TAF, Vancini RL, et al. Effects of acute physical exercise in the light phase of sleep in rats with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017 Oct 1;136:54–61.
188. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC. Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. *Pain*. 1990;42(2):205–13.
189. Deniz ÖG. Prenatal dönemde elektromanyetik alana maruz kalan sıçan hipokampusu üzerine *Garcinia kola*, Timokinon ve *Momordica charantiana*nın etkilerinin araştırılması / Ömür Gülsüm Deniz ; Danışman Süleyman Kaplan. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
190. Zare Mehrjerdi F, Niknazar S, Yadegari M, Akbari FA, Pirmoradi Z, Khaksari M. Carvacrol reduces hippocampal cell death and improves learning and memory deficits following lead-induced neurotoxicity via antioxidant activity. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020 3937. 2020 Apr 17;393(7):1229–37.
191. Özgür Kasımay Çakır. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. In: Kasımay Çakır Ö, editor. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 46 Ulusal Fizyoloji Kongresi. 2021. p. 12.
192. Tutkun E, Ayyıldız M, Agar E. Short-duration swimming exercise decreases penicillin-induced epileptiform ECoG activity in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2010;70(4):382–9.