

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI



DENEYSEL OLARAK PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ
EPİLEPSİ MODELİNDE VENLAFAKSİNİN
ANTİKONVÜLZAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

SELİM GÖKSU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

BOLU, HAZİRAN - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Selim GÖKSU tarafından hazırlanan “**Deneyisel Olarak Penisilin ile Oluşturulmuş Epilepsi Modelinde Venlafaksinin Antikonvülzan Etkilerinin Araştırılması**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Disiplinlerarası Sınır Bilimleri Anabilim Dalı’nda Doktora Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 13/06/2022

Jüri Üyeleri

İmza

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

.....

Üye
Prof. Dr. Erol AYAZ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Nebil YILDIZ
İstinye Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

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

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

Teze ilişkin 17/06/2022 tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %5 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulundan 2020/56 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

SELİM GÖKSU

ÖZET

DENEYSEL OLARAK PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPSİ MODELİNDE VENLAFAKSİNİN ANTİKONVÜLZAN ETKİLERİNİN

ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

SELİM GÖKSU

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DİSİPLİNLERARASI SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AYHAN ÇETİNKAYA)

BOLU, HAZİRAN - 2022

(XVI + 80)

Bu projede, günümüzde birçok insanı etkileyen, etkin tedavisi için yeni seçeneklerin araştırıldığı epilepsi hastalığında, bir antidepresan ilaç olan venlafaksinın antikonvülzan etki yapabileceğine dair çalışma hipotezimizi test ettik. Projemizin amacı, sıçanlarda penisilinle indülenen epilepsi modelinde, venlafaksinın olası antiepileptik aktivitesini değerlendirmek için elektrofizyolojik kayıtlar, oksidatif stres ve elektrolit parametreleri üzerine etkilerini belirlemektir. Çalışmalarımızda 35 adet sıçan, 5 gruba ayrıldı. Beynin elektriksel aktivitesinin ölçümünü sağlayan elektrokortikografi (ECoG) kayıtlarının alınabilmesi için sıçanlara gerekli pozisyon verildi. Beş dk bazal aktivite ölçümü yapıldıktan sonra, tüm sıçanlarda penisilin (500 IU, 2.5 µl, icv) kullanılarak epilepsi oluşturuldu. Otuz dk kayıt alındıktan sonra, kontrol grubuna serum fizyolojik, pozitif kontrol grubuna 5 mg/kg diazem, diğer üç gruba da 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg venlafaksin (0,1 ml, i.p.) uygulandı. Ardından 90 dk boyunca ECoG kaydı alındı ve sıçanların kan örnekleri toplanarak deney sonlandırıldı. Kayıtlardaki diken dalga sayıları ve dalgaların amplitüdüleri 5er dakikalık bölümlere ayrılarak karşılaştırıldı. Ayrıca, sıçanlardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek oluşturulan serumda, Toplam Antioksidan-Oksidan Seviye (TAS-TOS) ve thiol ölçümleri ELİSA, elektrolit seviyeleri (Kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum, klor) iyon selektif elektron yöntemleriyle belirlendi. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, 100 mg/kg ve 150 mg/kg venlafaksin uygulamasının, diken dalga sayılarını diazem ve kontrol grubuna göre azalttığı, amplitüd değerlerini ise diazem grubuna benzer seviyede tuttuğu belirlendi. Ayrıca 100 mg/kg ve 150 mg/kg venlafaksin uygulamasının kontrol grubuna göre TAS, kalsiyum, magnezyum seviyelerini arttırdığı gözlemlendi. Sonuç olarak venlafaksin, diken dalga sayılarını azaltarak antiepileptik, TAS değerlerini artırarak antioksidan özellik göstermiştir. Venlafaksin, epilepsi hastalığının tedavisinde alternatif ve umut verici bir seçenek olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Epilepsi, Venlafaksin, Sıçan, Penisilin, Elektrokortikografi (ECoG)

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANTICONVULSANT EFFECTS OF VENLAFAXINE IN EXPERIMENTAL PENICILLIN GENERATED EPILEPSY MODEL

PHD THESIS

SELIM GOKSU

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

DEPARTMENT OF INTERDISCIPLINARY NEUROSCIENCE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF, DR. AYHAN CETINKAYA)

BOLU, JUNE 2022

(XVI + 80)

In this project, we tested our working hypothesis that venlafaxine, an antidepressant drug, may have an anticonvulsant effect in epilepsy, which affects many people today and where new options for its effective treatment are being investigated. The aim of our project is to determine the effects of venlafaxine on electrophysiological recordings, oxidative stress and electrolyte parameters in order to evaluate the possible antiepileptic activity of venlafaxine in a model of penicillin induced epilepsy in rats. In our studies, 35 rats were divided into 5 groups. The rats were positioned to take the electrocorticography (ECoG) recordings, which measure the electrical activity of the brain. After measuring basal activity for 5 minutes, epilepsy was induced in all rats using penicillin (500 IU, 2.5 µl, icv). After 30 minutes of recording, saline was administered to the control group, 5 mg/kg diazepam to the positive control group, and 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg venlafaxine (0.1 ml, i.p.) to the other three groups. Then, ECoG recording was taken for 90 minutes and the experiment was terminated by taking blood samples from the rats. The spike wave counts and the amplitudes of the waves in the recordings were compared by dividing them into 5-minute segments. In addition, Total Antioxidant-Oxidant Level (TAS-TOS) and thiol measurements were determined by ELISA, electrolyte levels (Calcium, magnesium, sodium, potassium, chlorine) were determined by ion-selective electrode methods in serum formed by centrifuging blood samples from rats. When the data were evaluated statistically, it was determined that 100 mg/kg and 150 mg/kg venlafaxine administration decreased spike wave counts compared to diazepam and control groups, and kept the amplitude values at a similar level to the diazepam group. In addition, it was observed that 100 mg/kg and 150 mg/kg venlafaxine administration increased TAS, calcium and magnesium levels compared to the control group. As a result, venlafaxine showed antiepileptic properties by decreasing spike wave counts and antioxidant properties by increasing TAS values. Venlafaxine may be an alternative and promising option in the treatment of epilepsy.

KEYWORDS: Epilepsy, Venlafaxine, Rat, Penicillin, Electrocorticography (ECoG)

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
GRAFİK LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
FOTOĞRAF LİSTESİ	xii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xiii
TEŞEKKÜR	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Epilepsi	3
2.1.1 Epilepsi Tanımı.....	3
2.1.2 Epilepsi Etiyolojisi.....	4
2.1.3 Epilepsi Epidemiyolojisi.....	5
2.1.4 Epilepsi Sınıflandırması.....	5
2.1.4.1 Fokal Nöbetler.....	10
2.1.4.1.1 Bilincin Açık Olduğu Fokal Nöbetler.....	10
2.1.4.1.2 Bilincin Kapalı Olduğu Fokal Nöbetler.....	10
2.1.4.2 Jeneralize Nöbetler	11
2.1.5 Epilepsi Patofizyolojisi	12
2.1.6 Epilepsi Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	15
2.1.6.1 Elektroensefalografi(EEG) ve Elektrokortikografi (ECoG) ...	15
2.1.6.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	16
2.1.6.3 Pozitif Emisyon Tomografisi (PET)	17
2.1.6.4 Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT).....	17
2.1.7 Epilepsi Tedavisi.....	17
2.1.8 Deneysel Epilepsi Modelleri.....	21
2.1.8.1 Penisilin ile Oluşturulan Epilepsi.....	23
2.2 Venlafaksin.....	24
2.3 Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	25
2.3.1 Serbest Radikaller	25
2.3.2 Oksidatif Stres.....	28
2.3.3 Antioksidanlar.....	28
2.3.4 Toplam Antioksidan Seviye (TAS), Toplam Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Kavramları.....	29
2.3.5 Thiol-Disülfid Dengesi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32

3.1	Deney Hayvanları	32
3.2	Kullanılan Malzemeler	32
3.3	Kullanılan Kimyasal Moleküller ve Uygulama Yöntemleri	33
3.4	Deney Grupları	34
3.5	Anestezi ve Cerrahi İşlemler	36
3.6	ECoG Kaydının Alınması	39
3.7	Kan Örneklerinin Toplanması	41
3.8	Kan Serumundaki TAS, TOS, Thiol, Disülfid ve Elektrolit Seviyelerinin Belirlenmesi.....	42
3.9	İstatiksel Analizlerin Gerçekleştirilmesi	42
4.	BULGULAR	43
4.1	Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Diken Dalga (Spike) Sayıları.....	45
4.2	Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Amplitüd Değerleri	48
4.3	Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Oksidatif Stres Parametreleri (TAS, TOS, OSI, TTL, NTL, Disülfid)	51
4.3.1	Toplam Antioksidan Seviye (TAS)	51
4.3.2	Toplam Oksidan Seviye (TOS).....	52
4.3.3	Oksidatif Stres İndeksi (OSI).....	53
4.3.4	Total Thiol (TTL)	54
4.3.5	Native Thiol (NTL).....	54
4.3.6	Disülfid	55
4.4	Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Elektrolit (Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^{+} , K^{+} , Cl^{-}) Değerleri	56
4.4.1	Kalsiyum (Ca^{+2})	56
4.4.2	Magnezyum (Mg^{+2})	57
4.4.3	Sodyum (Na^{+})	58
4.4.4	Potasyum (K^{+}).....	58
4.4.5	Klor (Cl^{-}).....	59
5.	TARTIŞMA	60
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7.	KAYNAKLAR.....	71
8.	EKLER.....	78

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. ILAE'nin 1981 Yılında Yaptığı Nöbetlere Göre Epilepsinin Sınıflandırılması.....	6
Tablo 2. Eski (1981) ve Yeni (2017) Terminoloji ile Epilepsi Sınıflandırmasının Karşılaştırılması	7
Tablo 3. ILAE 2017'ye Göre Epilepsi Sınıflandırma Sistemi	8
Tablo 4. ILAE 2017'ye göre Epilepsi Nöbet Tiplerinin Gruplandırılması (Genişletilmiş Versiyon)	9
Tablo 5. Hücrelerdeki Kanal veya Reseptörlerin Normalde ve Epilepsi Hastalığında Olası Etki Mekanizmaları	14
Tablo 6. Epilepside Tedavi Seçenekleri	18
Tablo 7. Antiepileptik İlaçların Temel Etki Mekanizmaları	19
Tablo 8. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, Etki Mekanizmaları ve Etkili Oldukları Nöbet Tipleri	20
Tablo 9. Deneysel Epilepsi Modelleri Oluşturan Madde veya Durumların Oluşan Epilepsi Türüne Göre Sınıflandırılması	22
Tablo 10. Uygulama Yöntemlerine Göre Deneysel Epilepsi Modelleri Oluşturan Kimyasallar ve Oluşturdukları Epileptik Nöbet Türleri.....	23
Tablo 11. Metabolizmadaki Serbest Radikallerin (SR) Kaynakları.....	26
Tablo 12. Metabolizmadaki Antioksidan Sistem Elemanları.....	29
Tablo 13. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Formülü	30
Tablo 14. Disülfid Düzeyi Hesaplama Formülü	31
Tablo 15. Deney Hayvanlarının İsimlendirilmesi ve Gruplandırılması	35
Tablo 16. Deney Grupları ve Oluşturulma Yöntemleri.....	35
Tablo 17. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Sıçanlarda Tüm Grupların Spike Değerlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 18. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Çalışma Gruplarındaki Sıçanların Amplitüd Değerlerinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 19. Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Oksidatif Stres Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 20. Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Elektrolit Değerlerinin Karşılaştırılması	56

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa

Grafik 1.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Sıçanlarda Tüm Grupların Ölçüm Zamanlarına Göre Medyan Spike Sayılarının Dağılımı.....	47
Grafik 2.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Sıçanlarda Ölçüm Zamanlarına Göre Çalışma Grupların Ortalama (+/- standart hata) Amplitüd Değerlerinin Dağılımı.....	50
Grafik 3.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki TAS Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği.....	52
Grafik 4.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki TOS Değerlerinin Kutu Grafiği	53
Grafik 5.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki OSİ Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği.....	53
Grafik 6.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki TTL Değerlerinin Kutu Grafiği	54
Grafik 7.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki NTL Değerlerinin Kutu Grafiği	55
Grafik 8.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki Disülfit Değerlerinin Kutu Grafiği	55
Grafik 9.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki Ca^{+2} Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği.....	57
Grafik 10.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki Mg^{+2} Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği.....	57
Grafik 11.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki Na^{+} Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği.....	58
Grafik 12.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki K^{+} Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği.....	59
Grafik 13.	Deneyssel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki Cl^{-} Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği.....	59

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Deneysel Epilepsi Modelinde Uygulama Zaman Çizelgesi	43
Şekil 2. Tüm Gruplardaki Sıçanların ECoG Aktivitesini Gösteren Kayıt Örnekleri	44



FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar A.Sterotaksi Cihazı, B.Mikrotur Cihazı, C.Elektrokortikografi Cihazı.....	32
Fotoğraf 2. Çalışmada Kullanılan Aletler A. Mikroenjektör, B.Cerrahi İşlemler Sırasında Kullanılan Çeşitli Aletler.....	33
Fotoğraf 3. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanları Sterotaksi Cihazına Sabitleme İşlemi.....	37
Fotoğraf 4. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanların Bistüri ile Açıldıktan ve Yumuşak Dokuları Temizlendikten Sonra Ortaya Çıkan Frontal Kemikleri.....	37
Fotoğraf 5. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanların Frontal Kemikleri Altındaki Korteksi.....	38
Fotoğraf 6. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanlara Elektrotların Yerleştirilmesi	38
Fotoğraf 7. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanlara Hamilton Enjektörü ile Penisilin Enjeksiyonu İşlemi.....	39
Fotoğraf 8. Sıçanlardan Alınan ECoG Kayıt Örneği	40
Fotoğraf 9. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanlara İntraperitoneal İlaç Enjeksiyonu İşlemi.....	40
Fotoğraf 10. Kayıt Sırasında Hayvanların, Kayıt Cihazının ve Bilgisayarın Genel Görünümü.....	41
Fotoğraf 11. Santrifuj Sonrasında Elde Edilen Serum Örnekleri.....	41

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AEİ	: Anti Epileptik İlaç
Ag	: Gümüş
AN	: Absans Nöbet
Anti-LGI1	: LGI1 (Epitempin-1) Antikoru
Anti-NMDA	: NMDA (N-metil-D-aspartat) Reseptör Antikoru
ATP	: Adenosine Triphosphate (Adenozin Trifosfat)
Ca⁺²	: Kalsiyum
Cl⁻	: Klor
Cm	: Santimetre
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
Dk	: Dakika
E/İ	: Eksitasyon / İnhibisyon
ECoG	: Elektrokortikografi
EEG	: Elektroensefalografi
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPSP	: Eksitator Post Sinaptik Potansiyel
FBN	: Fokal Başlangıçlı Nöbet
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
GABA	: Glutamat ve γ -Aminobütirik Asit
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GAT	: GABA Taşıyıcı
GPx	: Glutadyon Peroksidaz
GR	: Glutadyon Reduktaz
GSH	: Glutasyon
IBM	: International Business Machines (Uluslararası İş Makineleri)
Ic	: İntrakortikal
IgG	: Immunglobin G
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği)
Ip	: İntraperitoneal
IQR	: Kartiller Arası Uzaklık

İPSP	: İnhibitör Post Sinaptik Potansiyel
K⁺	: Potasyum
KAT	: Katalaz
Kg	: Kilogram
M	: Medyan
MAOI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörü
MDA	: Malondialdehit
MES	: Maximal Electroshock Seizure (Maksimal Elektroşok Nöbeti)
Mg	: Miligram
Mg⁺²	: Magnezyum
ml	: Mililitre
MN	: Miyoklonik Nöbet
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na⁺	: Sodyum
NaSSA	: Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresan
NET	: Norepinefrin Transporter
NO	: Nitrik Oksit
NT	: Nörotransmitter
NTL	: Native Thiol
ODV	: O-Desmetil Venlafaksin
OSİ	: Oksitatif Stres İndeksi
PDK	: Paraksizmal Depolarizasyon Kayması
PET	: Pozitif Emisyon Tomografisi
PJN	: Primer Jeneralize Nöbet
PTZ	: Pentilenetetrazol
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SJN	: Sekonder Jeneralize Nöbet
SNRI	: Serotonin ve Noradrenalin Re-uptake (Geri Alım) İnhibitörü
SOD	: Superoksit Dismutaz
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography (Tek Foton Emisyon Tomografisi)
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SR	: Serbest Radikal
SSRI	: Seçici Serotonin Re-uptake (Geri Alım) İnhibitörü

TAS	: Toplam Antioksidan Seviye
TCA	: Trisiklik Antidepresan
TLE	: Temporal Lob Epilepsisi
TOS	: Toplam Oksidan Seviye
TTL	: Total Thiol
VEN50	: 50 mg/kg venlafaksin grubu
VEN100	: 100 mg/kg venlafaksin grubu
VEN150	: 150 mg/kg venlafaksin grubu
VGAT	: Veziküler GABA Taşıyıcı
µV	: Mikrovolt



TEŞEKKÜR

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Disiplinlerarası Sinir Bilimleri Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında değerli öneri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA'ya çok teşekkür ediyorum.

Eğitimimde, Proje çalışmalarım, her aşamada yardım ve destekleri için, başta Prof. Dr. Erol AYAZ ve Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKÖĞLU olmak üzere üzerimde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ediyorum.

Tez savunma jürimde yer alan değerli hocalarım Prof. Dr. Nebil YILDIZ ve Prof. Dr. Şerif DEMİR hocalarıma teşekkür ediyorum.

Laboratuvar çalışmaları sırasında yardımcı olan İbrahim Ethem TORUN'a, Enes EĞİLMEZ'e ve Mücahit ÇAKMAK'a teşekkür ediyorum.

Eğitimim ve proje çalışmalarım süresince bilgi, deneyimlerini benimle paylaşan, her zorlandığımda bana desteklerini esirgemeyen, başta Bihter Gökçe BOZAT ve Esra FİDAN KARAMADEN olmak üzere tüm doktora program arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Deneylerim süresince beni misafir eden, yardım ve desteklerini esirgmeden samimiyetle sevgilerini gösteren Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırmaları Merkezi çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Doktora programı süresince desteklerini esirgemeyen ve elinden gelen kolaylığı sağlayan, bağlı olduğum kurum olan Bolu İl Sağlık Müdürlüğü ve Mudurnu İlçe Sağlık Müdürlüğü'nün değerli yöneticilerine, beraber çalıştığım dostlarım, Dr. Fatih YILMAZ ve Dr. İbrahim YORULMAZ başta olmak üzere Mudurnu Aile Sağlığı Merkezi'deki tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Beni bugünlere getiren, emeklerini ve desteklerini sürekli üzerimde hissettiğim, üzüntümde, sevincimde, başarımda, her zaman yanımda olan babam Mustafa GÖKSU'ya, annem Sevim GÖKSU'ya, kardeşlerim Burak, Beyza Nur, Elif Nur GÖKSU'ya ve özleminden güç aldığım, tezimi kendisine adadığım amcam merhum Kazım GÖKSU başta olmak üzere tüm aileme çok teşekkür ediyorum.

Projeme destekleri (proje no: 2021.08.02.1486) için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Rektörlüğü, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ediyorum.

1. GİRİŞ

Epilepsi, beynin normal olmayan elektriksel aktivitesiyle karakterize, tekrarlayan ve genellikle kişinin hayat kalitesini büyük ölçüde etkileyen, bilişsel ve sosyo-psikojenik bir hastalıktır (1, 2). Dünyada yetmiş milyonu aşkın insanı etkilediği öngörülen epilepsi hastalığının çoğunun nedeni bilinmemektedir. Nöronların işleyişindeki ve fizyolojisindeki herhangi bozukluk, epilepsi oluşumunu tetiklemektedir (9). Epilepsinin fizyopatolojisinde yapısal bozukluklar, genetik bozukluklar, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar ve immun sistem bozuklukları gibi birçok neden bulunmaktadır. Elektrolit bozukluklarının, eser elementlerin ve antioksidan metabolizmasındaki anormalliklerin de epilepsi gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Literatürde, epilepsinin önlenmesinde bazı antioksidan maddelerin etkili olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla antidepresanlar gibi oksidatif stresi düşüren ve Total Oksidan Seviye (TOS) düzeylerini azaltıp Total Antioksidan Seviye (TAS) düzeylerini artıran ilaçların, epilepside kullanım imkanları araştırılmaktadır (67- 72).

Epilepsi hastalığında, hastaların %60'ı monoterapiden fayda görmektedir. Monoterapinin yetersiz kalması durumunda, kombine ilaç tedavilerine geçilmeli, başka bir anti epileptik ilaç (AEİ) tedaviye eklenmelidir. Kombine tedaviye rağmen, hastaların %25-30'luk kısmında, tam iyileşme sağlanamamaktadır (43, 47). Epilepsi hastalığı için yeni ve farklı tedavi seçenekleri halen araştırılmaktadır. Bu amaçla, tedavi seçeneklerini ve çeşitliliğini artırmak için penisilin gibi maddeler kullanarak deneysel hayvan modelleriyle epilepsi oluşturulmaktadır ve çeşitli ilaçların bu hastalığa etkinliği değerlendirilmektedir.

Venlafaksin, bir serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) ilaçtır. Sinaptik aralıkta hem serotoninin hem de noradrenalinin artmasını sağlar. Venlafaksin günümüzde, sosyal anksiyete bozukluğu, majör depresif bozukluk ve katapleksinin tedavi ve yönetimi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır (60). Venlafaksin antidepresan etkinliği, trisiklik antidepresan (TCA) grubu ilaçlara benzer etki göstermesine rağmen, onlara göre daha az antikolinergik, sedatif ve kardiyovasküler yan etkiye sahiptir (61). Venlafaksin epilepsi üzerindeki etkilerini inceleyen çeşitli deneysel çalışmalar mevcuttur (72,102, 103). Bununla birlikte, deneysel olarak penisilinle oluşturulmuş epilepsi modelinde venlafaksin uygulamasının, elektrofizyolojik etkinliğini inceleyen başka

bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca, yine bu modelle oluşturulan epilepsi modelinde venlafaksin, oksidatif stres parametreleri olan TAS, TOS, Oksitadif stres indeksi (OSİ), Disülfid, Thiol ve çeşitli elektrolitler (Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^+ , K^+ ve Cl^-) üzerine etkilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle yürüttüğümüz bu çalışma, literatürde önemli olduğunu düşündüğümüz birçok eksikliği giderecektir ve literatüre epilepsi tedavisine yönelik, faydalı ve önemli bilgiler kazandıracaktır.

Epilepsi hastalığında, hastalığın getirdiği komorbid birçok hastalık mevcuttur. Bunlardan biri olan depresyon hastalığı, SNRI ilaçlarla tedavi edilebilmektedir. Venlafaksin epilepsi üzerinde etkinliğinin ortaya koyulması, epilepsi hastalığında, hastalara sadece yeni tedavi seçenekleri sunmakla kalmayacak, epilepsi ile beraber görülme ihtimali yüksek olan depresyonun tedavisine de yarar sağlayacaktır. Böylece, venlafaksin epilepsi hastalığındaki etkinliğinin ortaya çıkarılması, ilaç seçiminde klinisyenlerin bakış açısını değiştirebilecektir.

Araştırmamızda, sıçanlarda penisilin enjeksiyonu ile oluşturulan epilepsi modelinde, venlafaksin uygulamasının ECoG kaydı üzerine etkilerini değerlendirdik. Kayıtlardan sonra alınan kan örnekleriyle oksidatif stres parametrelerini (TAS, TOS, OSİ, Total Thiol, Native Thiol, Disülfid) ve elektrolit değerlerini (Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^+ , K^+ ve Cl^-) karşılaştırarak yeni veriler elde etmeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

2.1.1 Epilepsi Tanımı

Epilepsi sözcüğünün kelime kökeni eski Yunancaya dayanmaktadır. Kelime anlamı “kavramak”, “yakalamak” olan epilepsi terimi, “epilambanein” kelimesinden türetilmiştir (1). Epilepsi, beynin normal olmayan elektriksel aktivitesiyle karakterize, tekrarlayan ve genellikle kişinin hayat kalitesini büyük ölçüde etkileyen, bilişsel ve sosyo-psikojenik bir hastalıktır. Kronik ve tekrarlayan bir hastalık olan epilepsi hastalığının sıklığı ve şiddeti çok çeşitli olabilmektedir (2).

Epilepsi ve nöbet kavramları, birbirlerinin yerine sıklıkla kullanılsa da, aslında farklı kavramlardır. Nöbet, beyindeki normal olmayan, aşırı, senkronal nöron aktivitesine bağlı gelişen, bilinçsel değişikliğin eşlik edebildiği, kalıcı olmayan belirti ve bulgular olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi ise ısrarlı ve tekrarlayan nöbetlerle ilerleyen, bilişsel, nörobiyolojik ve sosyo-psikolojik etkileri olan bir beyin hastalığıdır (3). Kişiler yaşamlarının bir döneminde çeşitli sebeplerle nöbet geçirebilmektedir. Ancak bu, kişinin epilepsi hastalığına yakalandığı anlamına gelmez. Yakın zaman içinde en az iki provakasyonsuz nöbet geçiren ve Elektroensefalografi (EEG)’de bariz anormallikler izlenen kişilere epilepsi tanısı konulmaktadır (4).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği (ILAE), epilepsi hastalığının tanısının konulabilmesi için, aşağıdaki maddelerden birinin varlığını yeterli kabul etmiştir (5).

1) Yirmidört saatten daha fazla sürede minimum iki adet provakasyon olmadan (ya da refleks) nöbetin meydana gelmesi;

2) Bir provakasyon olmadan (ya da refleks) nöbet geçirilmesi ve sonraki on yıllık sürede tekrar provakasyon olmadan nöbet geçirme riskinin yüksek olması;

3) kişinin bir epilepsi sendromu teşhisinin olması.

2.1.2 Epilepsi Etiyolojisi

Nöronların işleyişindeki ve fizyolojisindeki herhangi bozukluk, epilepsi oluşumunu tetikleyebilmektedir. ILAE, epilepsi için 6 etiyolojik grup belirlemiştir. Bu gruplar; yapısal nedenler, genetik nedenler, enfeksiyöz nedenler, metabolik nedenler, immün nedenler ve sebebi bilinmeyenler şeklinde sıralanabilir (6).

A. Yapısal: Hipoksik-iskemik ensefalopati, travma, serebrovasküler olay, neoplazi, doğum travmaları, elektrolit bozuklukları, antioksidan metabolizma anormallikleri ve inme gibi edinsel nedenler olabileceği gibi kortikal gelişim bozukluklarına benzer doğuştan gelen nedenler olabilir (6).

B.Genetik: Bilinen veya varsayılan bir genetik mutasyon sonucu oluşan hastalıklar bu grubu oluşturur. Bilinen epilepsilerin %40'ndan fazlasının genetik olduğu düşünülmektedir (6, 7).

C.Enfeksiyon: Akut dönemindeki menenjit veya ensefalit gibi beyin enfeksiyonları bu grupta bulunmaktadır.

D.Metabolik: Temelinde bilinen veya tahmin edilen bir metabolik hastalığın sebep olduğu düşünülen hastalıklardır. Porfiriya, piridoksin metabolizma bozulmaları, aminoasidopati gibi hastalıklar epileptik nöbete neden olabilir.

E.İmmün: Bağışıklık sistemi patolojisine bağlı gelişebilmektedir. Anti-LGI1 ensefaliti veya anti-NMDA reseptör ensefaliti gibi otoantikör sebepli birçok hastalık epilepsi etiyolojisinde suçlanmaktadır (7, 8).

F. Nedeni Bilinmeyen: Sebebinin tam olarak anlaşılamadığı gruptur. Epileptik nöbetlerin neredeyse yarısının nedeni bilinmemektedir (6).

Epilepsi bütüncül bir bakış açısıyla klinik, etiyolojik ve patofizyolojik etmenlerle değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Yapılan araştırmalar, epilepsinin nedenini belirleyebilme oranını gelişmiş ülkelerde %60-70, gelişmekte olan ülkelerde ise %40-50 olarak saptamıştır (7).

2.1.3 Epilepsi Epidemiyolojisi

Epilepsi, dünya genelinde 70 milyondan fazla insanı etkilemektedir (9) ve dünya genelinde kronik nörolojik hastalıklar arasında en sık görülenidir. Avrupa genelinde 6 milyondan fazla epilepsili hasta bulunmaktadır (9, 10). Epilepsinin en sık karşılaşıldığı yaş grupları bir yaştan altı ve altmış yaştan üstüdür. Dünya genelinde yapılan epidemiyolojik araştırmalar, hastalığın oluşmasında cinsiyetin, yaşın, etnik kökenin farklılık yaratmadığını göstermiştir. Ancak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında prevalans ve insidans değerleri açısından bariz fark olduğu tespit edilmiştir. Öyle ki, gelişmiş ülkelerde 100.000 kişide epilepsi görülme sıklığı 20-70 iken, gelişmekte olan ülkelere bu sıklık 64-122 olarak bulunmuştur (11).

2.1.4 Epilepsi Sınıflandırması

ILAE Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu tarafından ilk defa 1981 senesinde yapılan epilepsi sınıflandırması, en son 2017 senesinde nöbetlerin tipleri ve epilepsinin güncel sınıflamasına yönelik yeni bilgiler kullanılarak revize edilmiştir (6, 12). Klinikte teknolojinin kullanımının artması, beyin işlevsel ve yapısal bozuklukları tanısının kolaylaşması, epilepsi ile ilgili bilgi ve tecrübelerin artması gibi nedenlerle klinik uygulamaya daha uygun ve daha işlevsel bir sınıflandırma ihtiyacı oluşmuştur. Bu nedenle 1981 yılındaki ilk sınıflandırmadan sonra, sırasıyla 2001, 2006, 2010 ve 2017 yıllarında ILAE tarafından güncellemeler yapılmıştır. Tablo 1, ilk yapılan sınıflandırmayı göstermektedir. Tablo 2, ilk sınıflandırma ile son sınıflandırma arasındaki terminolojik farkları göstermektedir (5, 6, 12).

ILAE, 2017'deki sınıflamasında epilepsili bir kişide nöbetin türünü, epilepsinin türünü ve epilepsi sendromlarını birbirinden bağımsız tanımlanmıştır. Eğer imkanı varsa, bu üç seviyedeki tanıdan farklı olarak etyolojinin de araştırılması tavsiye edilmektedir (Tablo 3)

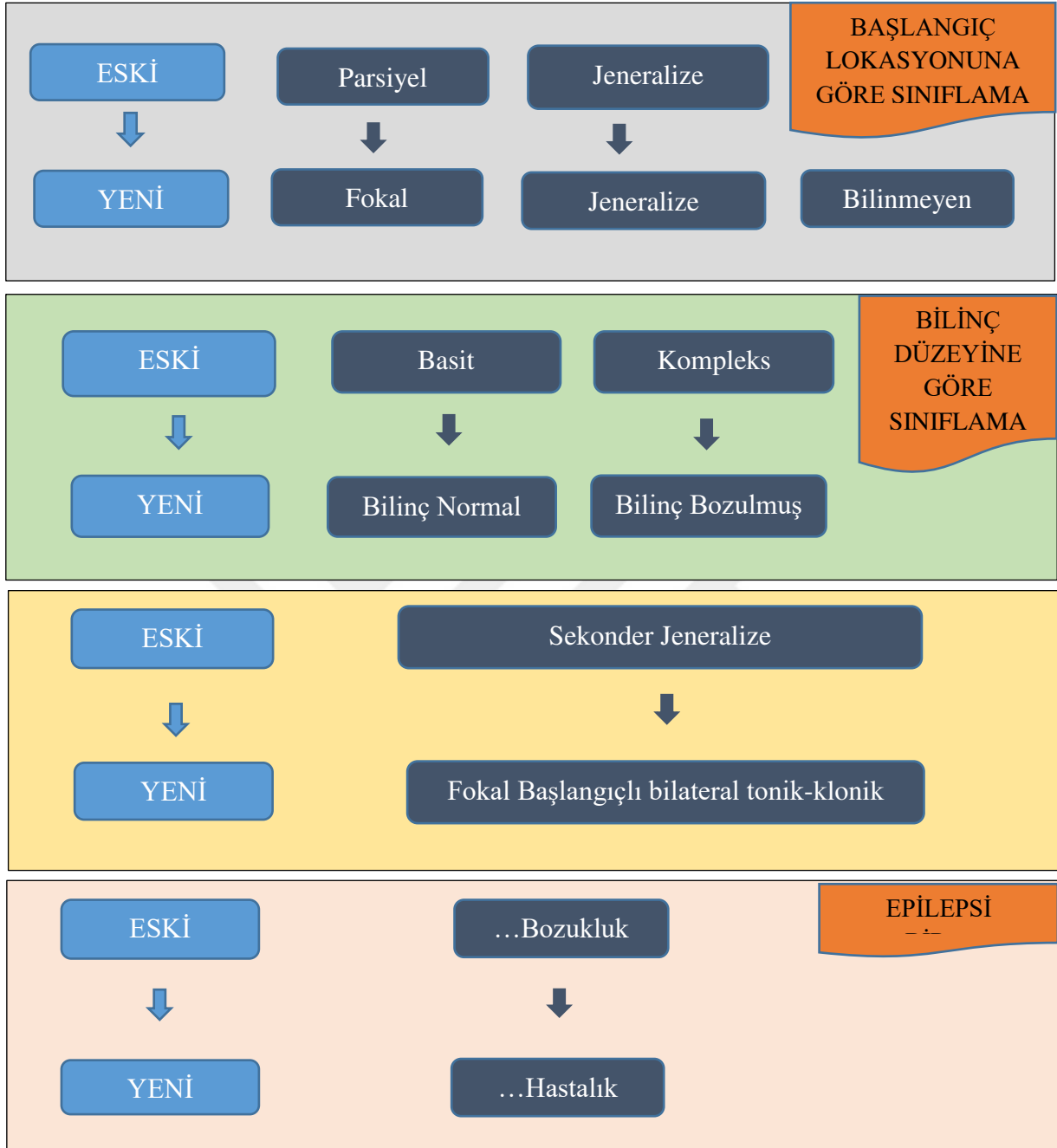
Tablo 1. ILAE'nin 1981 Yılında Yaptığı Nöbetlere Göre Epilepsinin Sınıflandırılması

PARSİYEL NÖBETLER	KOMPLEKS PARSİYEL NÖBETLER (Bilinç Kaybının Görüldüğü)	SEKONDER JENERALİZE NÖBETLER (Beyinde Başlangıç Bölgesi Belli)
Basit Parsiyel (bilinç kaybının görülmediği)	Aura eşliğinde veya aurasız	Absans (petit mal)
Duyusal	Otomatizmalı ya da otomatizmasız	Tonik- klonik (grand mal)
Motor		Atonik (düşme nöbetleri)
Duyusal - motor		Miyoklonik
Psişik (anormal algılar veya düşünceler)		Diğer
Otonomik (Sıcaklık, mide bulantısı vs.)		Sınıflandırılmayan nöbetler

Oluşturulan yeni sınıflama üç ana özelliğe göre dizayn edilmiştir: nöbetlerin beyindeki başlangıç yeri, nöbet esnasındaki bilinç durumu ve nöbetlerin diğer özellikleri. Öncelikli yapılması gereken, epilepsi nöbetinin beyinde başladığı yeri tespit etmektir. Başlangıç yerlerine göre şu şekilde sınıflandırılabilir:

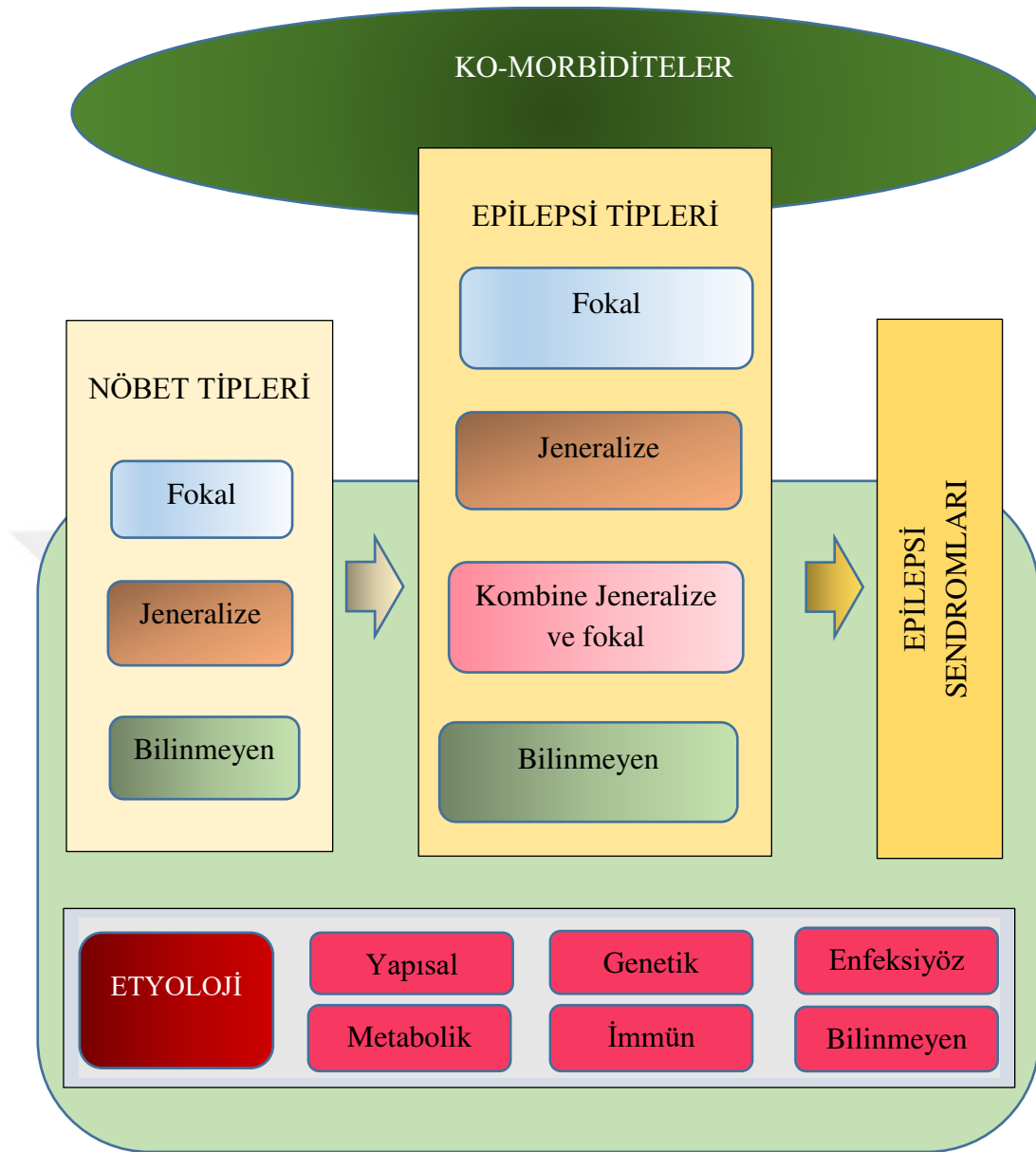
- **Fokal başlangıçlı:** tek bir hemisferde sınırlı nöbet
- **Jeneralize başlangıçlı:** iki hemisferde birden başlayan, klinik olarak bulgu veren ve EEG'de görülebilen nöbet
- **Başlangıcı bilinmeyen:** Nöbet başlangıcı gizlendiği veya gözlemlenemediği ancak diğer belirtilerinin izlendiği nöbet

Tablo 2. Eski (1981) ve Yeni (2017) Terminoloji ile Epilepsi Sınıflandırmasının Karşılaştırılması (12)



Eski sınıflamada “basit parsiyel nöbet” olarak tanımlanan herhangi bir nöbet, en son sınıflamadaki “Bilincin eşlik ettiği fokal nöbet” terimine denk gelmektedir. Aynı şekilde eski sınıflandırmada “kompleks parsiyel nöbet” diye adlandırılan nöbet, yerini “fokal bozulmuş bilince sahip nöbet” terimine bırakmıştır. “Fokal bozulmuş bilince sahip nöbet” teriminin kullanılabilmesi için, nöbetin herhangi bir yerinde bilinç bozukluğu oluşması yeterlidir (Tablo 2).

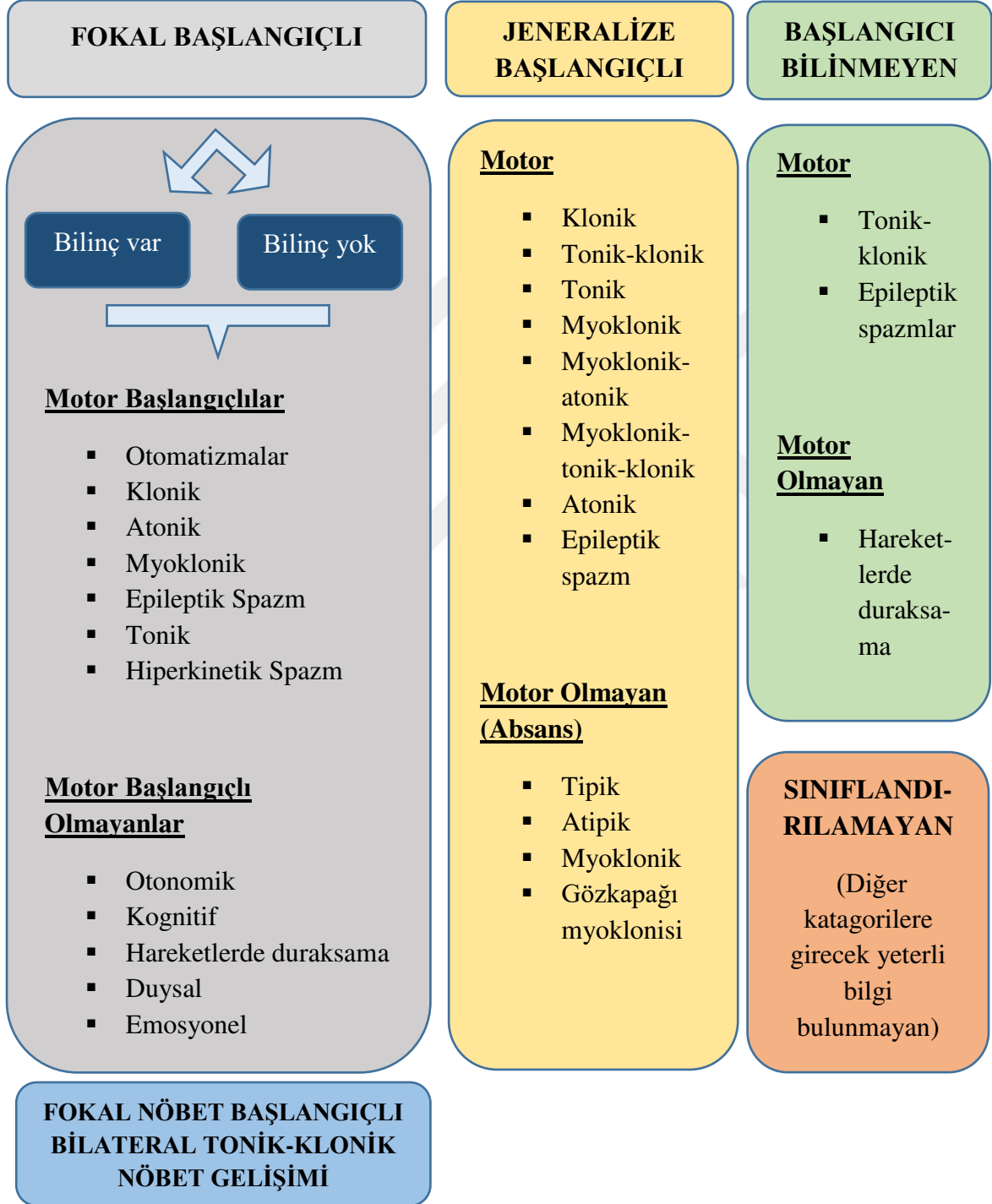
Tablo 3. ILAE 2017'ye Göre Epilepsi Sınıflandırma Sistemi (6)



Bilinç ya da farkındalık, fokal nöbetlerde nöbetin tipine etki etmektedir. Bilincin olması veya olmaması, nöbetin önemli özelliklerindendir ve nöbet sınıflamasında dikkat çekecek öneme sahiptir. Bilincin açık olması, birey nöbet geçirirken hareketli olsun veya olmasın, kendisinin ve çevresindekilerin farkında olması demektir (13). Fokal nöbetler motor ya da motor olmayan belirtilerin varlığına göre alt katagorilere ayrılır (Tablo 4). Nöbet başlangıcında hem motor olan hem de motor olmayan belirtilerin beraber olduğu durumlarda, genellikle motor belirtilerin üstünlük kurduğu gözlenmektedir (14). Nöbetlerin sınıflaması,

başlangıç yerine göre anatomik açıdan değerlendirilirken, bilincin varlığı ya da yokluğu ile davranışsal açıdan ele alınmaktadır (6).

Tablo 4. ILAE 2017'ye Göre Epilepsi Nöbet Tiplerinin Gruplandırılması
(Genişletilmiş Versiyon) (12)



2.1.4.1 Fokal Nöbetler

Beynin lokalize bir bölgesinden kaynaklanmaktadır. Ortaya çıkan klinik semptomlar, beynin tutulan bölgesi tarafından kontrol edilen fonksiyonlarla ilişkilidir. Fokal deşarjlar lokal olarak sinaptik ya da sinaptik olmayan mekanizmalar vasıtasıyla oluşur. Eğer lokal deşarjlar, önce subkortikal, daha sonra çeşitli yolaklarla beyin korteksinin tümünü kapsayacak şekle dönüşürse “sekonder jeneralize tonik klonik nöbet” olarak adlandırılır (15). Fokal başlangıçlı nöbetler iki grupta incelenir:

2.1.4.1.1 Bilincin Açık Olduğu Fokal Nöbetler

Bilinç ya da farkındalıkta azalma görülmemektedir. Kişi iletişime açık ve olanları hatırlamaktadır. Hastalar var olmayan koku veya ses duyabilmektedir (16). Çeşitli alt katagorileri vardır:

Motor: Sarsılma, titreme hareketi tipiktir. Vücudun bir bölgesinde başlayıp kol, yüz, bacak ve gövdeye yayılım gösterebilir (17).

Otonom: Otonomik semptomlar eşlik eder. Mide yanması, bulantı, şişkinlik, terleme, bağırsak hareketlerinde artış, pupillerde dilatasyon, piloereksiyon, idrar kaçırma gibi semptomlar eşlik edebilir (18).

Duyusal: Duyu nöronlarının uyarılması ile olduğu tahmin edilen tiptir. Kişi nöbet esnasında çeşitli vızıltı veya hışırtı duyabilir, karıncalanma ve ışık görme tarifleyebilir (18).

Diğer: Fokal nöbetlerin özellikle temporal lob çevresinden kaynaklandığı durumlarda, kişi o anda ortamda bulunmayan şeyler duyduğunu veya gördüğünü düşünebilir. Nedensizce neşe, öfke, hezeyan, korku gibi duyguları hissedebilir (19).

2.1.4.1.2 Bilincin Kapalı Olduğu Fokal Nöbetler

Kişinin bilinci yani farkındalığı kaybolmuştur. Nöbet süresince kişi sorulara cevap veremez. Kişi duraksar ve anlamsız bakışlarla etrafa bakınır. Çiğneme hareketleri, koordinasyonsuz hareketler, amaçsız dolaşma, mırıldanma, kıyafet

çıkarma gibi anlamsız davranışlar görülebilir. Nöbet ortalama 2-4 dk sürer ve nöbet bitiminde kişi konfüzedir (19).

2.1.4.2 Jeneralize Nöbetler

Beynin her iki hemisferinin de aktif rol aldığı nöbetlerdir. Çoğunluğunda bilinç kaybı görülür. Birçok çeşidi vardır:

Absans: Konvülziyon oluşmaz ancak bilinç kaybı görülür. Nöbet sonrası birey nöbeti hatırlamaz. Başlangıç uyarısı olsun veya olmasın, ani başlar ve ani biter. Kişi bir noktaya sabitlenir, boş bakar ve çevreye tepkisizdir. Kas kontrol kaybı sonucunda hızlı soluk alıp verme ve ritmik göz hareketleri görülür (17). İki-on saniye sürer ve kişi nöbet sonrası normal hayatına devam eder (18).

Tonik: oldukça nadir görülür. Klonik kasılmalar görülmez. Çoğunlukla çocukluk çağında görülür. Üst ve/veya alt ekstremitenin fleksiyonda veya ekstansiyonda olduğu, trunkal ve fasyal kas spazmları görülen ve bilinç bulanıklığının eşlik ettiği nöbet türüdür. Nöbet esnasında mesane ve bağırsak kontrol kaybı, apne, siyanoz, pupiller dilatasyon ve taşikardi ile kendini gösterebilir. Tonik nöbetlerin ardından genellikle “postiktal konfüzyon” görülmektedir (17-19).

Atonik: Düşme atakları sık görülür. Kişi, herhangi bir uyarı olmaksızın aniden bilinç kaybı yaşar ve yere düşer. Nöbet bittikten çok kısa süre sonra (bir iki saniye) bilinç yerine gelir. Bu hastalarda düşmeye bağlı kafa travması sık karşılaşılan bir durumdur (17).

Tonik-klonik: “Grand mal” adıyla da bilinir. Elektriksel aktivite beynin tümüne yayılır. Bilinç çoğunlukla yoktur. Ortalama 2-3 dakika sürer, 5 dakikadan uzun sürmesi hayati tehlike oluşturabilir ve tıbbi yardım gerektirebilir. Yüksek sesli ve kısa bir çığlık duyulabilir. Tonik fazda kaslar sertleşir. Mesane ve/veya bağırsaktaki kasılmalara bağlı anal ve/veya üriner inkontinans görülebilir. Ardından klonik fazla kasların kasılıp gevşemesine bağlı olarak kas seyirmeleri ve ritmik titreme hareketi izlenir. Tükrük yutulmasına bağlı olarak ağızdan köpük gelebilir. Solunum kas tutulumuna bağlı olarak solunum düzensizliği görülebilir. Nöbet sonrası kişinin bilinci yavaşça yerine gelir. Post-iktal (nöbet sonrası süreç)

dönemde konfüzyon, oryantasyon bozukluğu ve yorgunluk sık rastlanan bulgulardır (7, 13, 16).

Klonik: Çocuklarda özellikle erken dönemde sık görülür. Kas kontrolünün kaybolmasıyla vücudun çeşitli yerlerinde klonik kasılmalar (sarsıntılar) görülür. Bu kasılmalar süresince bilinç kaybı görülmektedir (16).

Miyoklonik: miyoklonik sarsılmalarla ilerleyen nöbetlerdir. Bilinçsiz, beklenmedik ve kısa hareketler nöbete eşlik eder (20). Çift taraflı el kol kasılmaları sık görülür (13, 19).

2.1.5 Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsideki patofizyolojik mekanizmaların açıklandığı en temel hipotez, eksitasyon / inhibisyon (E/İ) dengesinin bozulması ve dengenin anormal eksitasyon yönünde kaymasıdır (21). Beyin hücreleri, impuls da denilen, aynı anda çok sayıda aktivatör veya inhibitör girdiye maruz kalır. Bu impulslar birbirleriyle entegre edildiğinde nöronlar, farklı şekillere, ateşleme modellerine ve hızlara sahip aksiyon potansiyelleri oluştururlar. Epilepside, oluşan bu aksiyon potansiyelleri E/İ dengesinin bozulmasıyla karakterizedir. Eksitasyonun artması veya inhibisyonun azalması ile değişen bu E/İ dengesi, epilepside görülen nöronların aşırı uyarılmasıyla yakından ilişkilidir (22, 23).

Beyindeki E/İ dengesi, farklı fizyolojik faktörler veya mekanizmalar aracılığıyla düzenlenir. Bu denge, sinaptik düzeyde, sinapsın gelişimi, iletimi ve sinaptik plastisite ile sağlanırken, nöronal düzeyde, nöronların uyarılma özellikleri ve ateşlemenin uzaysal-zamansal senkronizasyonu ile regule edilebilmektedir (24). Ancak en temel düzenleme mekanizması, E/İ dengesini düzenlemek için birincil nörotransmitterler (NT) olan Glutamat ve γ -aminobütirik asit (GABA) tarafından kontrol edilen sistemdir (25). Glutamatın insan beynindeki konsantrasyonu yaklaşık 80-100 nmol/mg protein iken, GABA'nın konsantrasyonu 10-30 nmol/mg proteindir. GABA miktarca glutamatın %25-30'una denk gelmesine rağmen, nöronların aktivasyonunu güçlü bir şekilde regüle eder (25).

GABA, beyin en önemli inhibitör nörotransmitteridir. GABAerjik nöronlar, GABA aracılığıyla inhibisyon mekanizmalarını aktifleyerek uyarılabilirliği

düzenler. GABAerjik nöronlarda, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi vasıtasıyla glutamattan GABA üretimi olur. Üretilen GABA, veziküler GABA taşıyıcıları (VGAT'ler) vasıtasıyla, nöronların sinaptik terminallerinde, vezikül halinde paketlenir (26). Sinaptik aralığa salınan GABA, hem postsinaptik hem de presinaptik membrandaki GABA reseptörlerine etki ederek, presinaptik terminallerin ve postsinaptik nöronların uyarılmasını bastırır. GABA'nın işlevi sonrası presinaptik nörona geri alınması GABA taşıyıcıları (GAT) ile düzenlenir. Tüm bunlara bakılarak GABA sentezi, salınımı, geri alınımı ve reseptör aracılığı sinyallemedeki hücresel veya moleküler anormallikler, E/I dengesini değiştirebilmektedir.

GABA, etkisini 3 adet reseptör üzerinden ortaya çıkarır: GABA_A, GABA_B, GABA_C. GABA_A ve GABA_B reseptörleri santral sinir sisteminde bulunurken, GABA_C reseptörleri retinada bulunmaktadır. GABA_A ve GABA_C iyonotropiktir ve anyon kanalları ile ilişkilidir. GABA_B reseptörleri ise metabotropiktir ve G protein üzerinden etkisini gösterir (27). Beyinde bulunan iki GABA'dan biri olan GABA_A reseptörlerinin aktivasyonu, klor (Cl⁻) iyonun sitozol yönüne hareketini artırarak sinir hücrelerin hiperpolarizasyonuna sebep olur. Böylelikle aksiyon potansiyeli oluşumu engellenir (28). GABA_C reseptörleri ise, GABA_A reseptörlerinden farklı olarak G protein aracılı inhibisyon yapar ve yavaş inhibisyonundan sorumludur. İçeride doğru düzeltici potasyum (K⁺) kanallarını aktif hale getirerek ve voltaj kapılı kalsiyum (Ca²⁺) kanallarını inaktif ederek hiperpolarizasyonuna aracılık ederler (29, 30). GABA reseptör aracılı iletinin herhangi fonksiyon anormalliği, çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkla doğrudan ilişkilidir (27). Genetik veya fonksiyonel olarak meydana gelen GABA reseptörlerindeki bozukluk, epilepsiye sebep olabilmektedir (31).

Glutamat ve GABA dengesinin bozulmasının yanı sıra, iyon kanal bozukluklarının da epileptik deşarjlara neden olabileceği düşünülmektedir (32). Paraksizmal Depolarizasyon Kayması (PDK) olarak da adlandırılan bu deşarj durumunda, postsinaptik potansiyelin anormal uzaması ve sonrasında nöronların gruplar halinde ateşlenmesi söz konusudur (33). Kanal ve/veya reseptörlerin normal nöronlardaki fonksiyonel mekanizmaları ve epilepsi hastalığındaki olası mekanizmalar Tablo 5'te detaylıca gösterilmiştir.

Tablo 5. Hücrelerdeki Kanal veya Reseptörlerin Normalde ve Epilepsi Hastalığında Olası Etki Mekanizmaları

KANAL VEYA RESEPTÖRLERİN NORMAL NÖRONAL FONKSİYON MEKANİZMASI	KANAL VEYA RESEPTÖRLERİN EPİLEPSİ HASTALIĞINDAKİ OLASI MEKANİZMASI
⌞ Voltaj Bağımlı Na ⁺ Kanalı ⌞	
Eşikaltı EPSP, Aksiyon potansiyelinin artışı	Yineleyen aksiyon potansiyeli deşarjları
⌞ Voltaj Bağımlı K ⁺ Kanalı ⌞	
Aksiyon potansiyelinin düşüşü	Normal dışı aksiyon potansiyeli repolarizasyonu
⌞ Kalsiyum Bağımlı K ⁺ Kanalı ⌞	
Aksiyon Potansiyeli sonrası ard-hiperpolarizasyon (refrakter periyod)	Tekrarlayan deşarjları sınırlama
⌞ Voltaj Bağımlı Ca ²⁺ Kanalı ⌞	
Trasmitter salınımı. Depolarize yükü dentritten somaya taşıma	Transmitter salınımı artışı. Pato-fizyolojik hücre içi süreçleri aktifleme
⌞ Non-NMDA reseptör (AMPA) ⌞	
Hızlı eksitator post sinaptik potansiyel (EPSP)	Paroksizmal depolarizasyon kaymasını yavaşlatma
⌞ NMDA reseptör ⌞	
Uzamış, yavaş eksitator post sinaptik potansiyel (EPSP)	Paroksizmal depolarizasyon kaymasının sürdürülmesi
⌞ GABA _A reseptör ⌞	
İnhibitör post sinaptik potansiyel (İPSP)	Eksitasyonun sınırlandırılması
⌞ GABA _B reseptörü ⌞	
Uzamış inhibitör post sinaptik potansiyel (İPSP)	Eksitasyonun sınırlandırılması
⌞ Na ⁺ /K ⁺ /ATPaz pompası ⌞	
İyon dağılımının dinlenim haline getirmesi	K ⁺ kaynaklı depolarizasyonun engellenmesi

Epileptik nöronlarda dentritik dallanmalarda azalma, epileptojenik odakta yeni sinapslar ve astrosit artışına bağlı gliosis görünmektedir. Gliosisli hücrede, hücre dışı K^+ iyon artışı görülür. Bu da hücrelerin uyarılma eşik seviyelerinin düşmesine ve nöbet oluşumuna neden olur. Aynı zamanda epilepsi görülen bölgede $Na^+/K^+/ATPaz$ pompasının etkinliğinin azalmasıyla hücre dışına K^+ iyon kaçıışı görülür (32). Sonuçta membranda meydana gelen bütün bu değişiklikler, sinir hücrelerinin daha kolay depolarize olmasına ve uyarılma eşığının düşmesine neden olmaktadır.

2.1.6 Epilepsi Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

2.1.6.1 Elektroensefalografi(EEG) ve Elektrokortikografi (ECoG)

İlk defa 1929 yılında Hans Berger tarafından tanımlanan elektroensefalografi (EEG), saçlı deri üzerine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla beyinde oluşan biyoelektriksel aktivitenin kağıt üzerine yazılması esasına dayanan bir yöntemdir (34). Elektrokortikografi (ECoG) ise, beyin elektriksel aktivitesinin direkt piamater üzerine yerleştirilen elektrotlarla elde edilmesidir (35). Günümüzde EEG'nin en önemli ve en çok kullanıldığı alan epilepsidir. EEG, epilepsi teşhisinin konulmasında, nöbetlerin sınıflandırılmasında ve prognoz takibinde kullanılan major laboratuvar yöntemidir (34). Tek başına EEG sonucu tanı koymaya yeterli değildir. Epileptiform aktivitenin, sağlıklı (daha önce nöbet geçirmemiş) bireylerde de görülebilmesi nedeniyle EEG, ancak epilepsiden “şüpheli” edilmesine olanak sağlamaktadır. Tersine şekilde normal bir EEG varlığı da epilepsi teşhisini dışlayamamaktadır. Nöbet öyküsü olmayan kişilerin %10-15'inde anormal EEG bulguları görülmektedir (36).

EEG'de kayıt oluşturma prensibi, yerleştirilen elektrotların elektriksel potansiyel farklarının ölçülmesine dayanır. Kayıt alabilmek için kafa derisine rutin olarak 16 adet elektrot yerleştirilir. Bu sayı isteğe bağlı olarak, örneğin küçük alanların değerlendirilmesi yapılacaksa, artırılabilir. Her iki elektrot arasındaki potansiyel fark, EEG'de bir kanal olarak şekledilir. Bu kanallarda izlenen dalgalar, ilgili bölgedeki eksitator post sinaptik potansiyel (EPSP) ile inhibitör post sinaptik

potansiyellerin (İPSP) cebirsel toplamıdır (13). Nöbet öyküsü olmayan bir insanda, EEG dalgalarının frekansı 1-30 Hz, amplitüdü ise 20-100 mikrovolt (μ V) olarak tanımlanmaktadır (37). Dalgalar, genellikle frekanslarına göre 5 farklı şekilde sınıflandırılır:

Alfa dalgaları: Frekansı 8-12 Hz, amplitüdü 20-60 μ V olan bu ritmik dalgaların diğer bir ismi Berger ritmidir. En güçlü olduğu yer oksibital bölgedir, frontal ve parietal loblarda da görülebilir. Pons, talamus ve korteks beraber çalışarak alfa dalgasını oluşturur. Uyku esnasında bu dalganın gözlenmesi normal değildir. Epilepsi hastalığı olmayan bir kişide, ses ve ışıktan yoksun bir odada gözler kapalıyken ve istirahat halindeyken gözlenir. Gözlerin ani açılmasıyla kaybolur (38).

Beta dalgaları: Frekansı 13-30 Hz amplitüdü 2-20 μ V olan düşük voltajlı düzensiz dalgalardır. En iyi izlendiği bölge frontal lobdur. Beynin aktivite durumlarında belirginleşirken, hasara uğramış bölgelerde azalır (38, 39).

Gama dalgaları: Frekansı >30 Hz olan dalgalardır. Parietal lobun somatosensoriel korteksinde izlenir. Dikkat, hafıza, farkındalık, uyanıklık, duyuusal algılama ve paradoksal uyku sırasında gözlemlenmektedir (38, 40).

Delta dalgaları: Frekansı <4 Hz, amplitüdü 20-200 μ V olan dalgalardır. Çocuklarda, beyin hasarlarında ve derin uykuda izlenir. Bu dalgaların sadece korteksle sınırlı olduğu, diğer beyin bölgelerinden kaynaklanmadığı düşünülmektedir (38).

Teta dalgaları: Frekansı 4-7 Hz, amplitüdü 20-100 μ V aralığında olan dalgalardır. Çocuklarda temporal, parietal ve temporal bölgelerde izlenir. Beynin dejenerasyonu sonucunda veya duyuusal stres durumlarında gözlemlenmektedir (38).

2.1.6.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Sağladığı yüksek anatomik ayrıntı ve yumuşak doku çözünürlüğü ile MR, özellikle parsiyel epilepside sık kullanılmaktadır. Epilepsinin etyolojisinde veya

ayırıcı tanısında, takibinde ve cerrahi öncesi odağın değerlendirilmesinde MR sık tercih edilen yöntemdir (41).

2.1.6.3 Pozitif Emisyon Tomografisi (PET)

PET, radyoizotoplar ile işaretlenmiş bileşikler yardımıyla vücuttaki biyokimyasal değişiklikleri ölçmek ve görüntülemek maksadıyla kullanılan girişimsel bir yöntemdir. Beynimizdeki lokal oksijen ve glukoz tüketimini, nörotransmitter tutulumunu, protein sentezini ve kan akımını değerlendirmek için kullanılır. Bu yöntemle insan beyindeki bölgesel kanlanmanın artışı ve metaboliksel değişiklikler izlenerek epileptik deşarjın yeri belirlenebilmektedir (42).

2.1.6.4 Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT)

Beyindeki bölgesel kanlanma değişikliklerini incelerken kullanılır. Epilepsi sırasında kanlanmanın %300'e kadar artabileceği düşünüldüğünde, hiperperfüze alanların tespitinde görev almaktadır. İnvaziv yöntemlere geçmeden önce, diğer uygulanan yöntemlerin doğrulama yöntemi olarak değerlendirilir (42).

2.1.7 Epilepsi Tedavisi

Epilepsi birçok faktöre bağlı olan ve hemen her yaşta görülebilen bir hastalık olduğundan, tedavisi de kişiden kişiye değişmektedir. Her epilepsi hastası, ilaç tedavisine farklı tepkiler göstermektedir. Tedavi genellikle uzun süreli ve izleme dayalıdır. Bu nedenle kişilerin ve yakınlarının hayat konforunu ve kalitesini olumsuz etkilemektedir (7, 43).

Epilepsi tedavisinin en önemli kısmını ilaç tedavisi oluşturmaktadır. Yaklaşık %70-80 hastada ilaç tedavisi epilepsiyi kontrol altına almada yeterlidir. İlaç tedavisinin yeterli olmadığı hastalarda tedave ek olarak ketojenik diyet, cerrahi uygulamalar, hücre transplantasyonu, vagal sinir stimülasyonu, fokal ilaç enjeksiyonları gibi seçenekler uygulanmaktadır (43-46) (Tablo 6).

Tablo 6. Epilepside Tedavi Seçenekleri

Antiepileptik ilaç (AEİ)	Cerrahi uygulama	Vagal sinir stimulasyonu	Gen tedavisi
Ketojenik diyet	İmmüno-terapi	Hormon tedavisi	Stokin serbestleştirme blokajı
Manyetik stimülasyon	Trasnpantasyon	Odağa hedeflenmiş ilaç tedavisi	Epileptik hasar sonrası aşılama

İlk defa epilepsi nöbeti geçiren bir hastada AEİ başlanırken, nörolojik defisit olup olmaması, EEG’de patoloji varlığı, MRG’de lezyonun tespiti ve aile veya bireyin ikinci bir nöbet riskine girmek isteyip istememesi önemli kriterlerdir (47). Yine geçirilen nöbetin türü, sayısı ve süresi ile yaş, cinsiyet, mental durum, komorbid hastalıkların varlığı ilaç seçiminde önem arz etmektedir (48). Tedavi monoterapi şeklinde düzenlenmeli, ilaca olabilecek en düşük dozla başlanarak doğru doza kadar arttırılarak ayarlanmalıdır. Düşük dozla tedavi sağlayabilme, olası psikomotor yan etkileri en aza indireceğinden önemlidir. Hastaların %60’ı monoterapiden fayda görmektedir. Monoterapinin yetersiz kalması durumunda, kombine ilaç tedavilerine geçilmeli, başka bir AEİ tedaviye eklenmelidir (47).

Kombine tedaviye rağmen, hastaların %25-30’luk kısmı, ilaç tedavisinden fayda görememektedir. Dirençli epilepsili hastalarda, epileptojenik dokunun insizyonel cerrahi ile çıkarılması, epileptik cerrahi olarak adlandırılan tedavi yöntemidir. Özellikle temporal lob epilepsili (TLE) hastalarda uygulanan bu yöntem, bu hasta grubunun %60-80’inde tam tedavi sağlamaktadır. Epilepsi cerrahisi sonucunda, kullanılan AEİ sayısı ve miktarı azalabilmekte, dolayısıyla bu ilaçların kullanımına bağlı oluşan yan etkiler minimize edilebilmekte, nöbet sıklığı ve sayısı azalabilmektedir (45, 49).

Ketojenik diyet, genç yaş grubunda persistant epilepsi tedavisinde yarar görülen bir yöntemdir. Ketojenik diyet terimi, yağdan zengin, karbonhidrat ve proteinden fakir diyet olarak tanımlanmaktadır. Özellikle jeneralize nöberler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (44, 50). Yine son zamanlardaki popüler tedavi seçeneklerinden olan gen tedavisi, henüz çok yeni bir tedavi yöntemidir. Genin tamiri veya defekt olan genin değiştirilmesi olarak özetlenen bu yöntemin,

gelecekte epilepsi tedavisinde etkin rol alması kaçınılmazdır (47, 51). Kullanılan tedavi yöntemlerine rağmen epilepsi hastalığı, tamamen tedavisi bulunmuş bir hastalık değildir. Bu sebeple hastalığın tedavisinde yeni seçenekler araştırılmaya devam etmektedir.

AEİ ilaçlar, farklı etki mekanizmaları ile epilepsiyi tedavi etmektedir. Na⁺ kanalı blokajı, T-tipi Ca⁺² kanalı blokajı, GABA etkinliğinin artırılması ve Glutamat reseptör blokajı ilaçların temel etki mekanizmalarıdır (Tablo 7) (52).

Tablo 7. Antiepileptik İlaçların Temel Etki Mekanizmaları

1.	2.	3. GABA üzerinden etki	4.
		GABA benzodiazepin reseptör kompleks aktivasyonu ve Cl⁻ geçirgenlik artışı	
		GABA salınım artışı	
		GABA gerilim inhibisyonu	
Na ⁺ kanalı blokajı	T-tipi Ca ⁺² kanalı blokajı	GABA transaminaz enzim inhibisyonu ile yıkımın azalması	Glutamat reseptör (NMDA) blokajı

Epilepsi tedavisinde çok sayıda farklı ilaç kullanılmaktadır. Tedavide zamanla yeni ilaçların kullanılmaya başlanmasıyla, eski (geneleksen) ve yeni AEİ olarak iki grup oluşmuştur. Başlangıç tedavisinde, gabapentin, lamotrijin, topiramet, okskarbazepin, levetirasetam, pregabalin gibi yeni AEİ'in yanı sıra, fenobarbitalin, fenitoin, karbamazepin ve valproat gibi geneleksen AEİ'ler sık kullanılmaktadır (Tablo 8). Eski AEİ'ler, daha fazla ve daha ciddi yan etkileri olmasına rağmen; ucuz olmaları, uzun süreli kullanım imkanı ve olası yan etkilerinin daha iyi bilinmesi nedeniyle daha sık tercih edilmektedir (48). Epilepside tam kür sağlanması, “nöbetsizlik” olarak adlandırılmaktadır. Nöbetsizlik, son 1 yılda hiç nöbet geçirmemiş olmak veya son nöbete kadarki nöbetsiz geçen sürenin 3 katı kadar sürede tekrar nöbet geçirmemiş olmak olarak tanımlanmaktadır (53).

Tablo 8. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, Etki Mekanizmaları ve Etkili Oldukları Nöbet Tipleri (52, 54)

KULLANILAN İLAÇ	ETKİ MEKANİZMASI	KULLANILDIĞI EPİLEPSİ TÜRÜ
Etosüksimid	T tipi Ca^{+2} kanalı blokajı	AN
Benzodiazepinler	Na^{+} kanalı blokajı ve GABA artışı	FBN+PJN
Karbamazepin	Na^{+} kanalı blokajı	FBN+PJN
Klonazepam	Na^{+} kanalı blokajı, GABA artışı	FBN+PJN+MN
Fenobarbital	GABA artışı, Na^{+} kanalı blokajı, glutamat inhibisyonu	FBN+PJN
Valproat	GABA artışı ve Na^{+} kanalı blokajı	FBN+PJN+MN+AN
Fenitoin	GABA inhibisyonu, Na^{+} kanalı blokajı, Ca^{+2} kanalı blokajı	FBN+PJN
Gabapentin	L tipi Ca^{+2} kanalı blokajı, GABA artışı	FBN+PJN
Lamotrijin	L tipi Ca^{+2} kanalı blokajı, Na^{+} kanalı blokajı	FBN+PJN+AN
Levetirasetam	Sinaptik Vezikül Protein 2A molekülüne seçici olarak bağlanarak, Ca^{+2} aracılı presinaptik ekzositozun modülasyonu	FBN+PJN+AN+MN
Brivaresetam	Levetirasetam benzeri etki (15 ile 30 kat arası daha etkili)	FBN
Okskarbazepin	L-tipi Ca^{+2} kanalı blokajı, Na^{+} kanalı blokajı	FBN+PJN
Pregabalin	GABA analogu, Ca^{+2} kanalı blokajı	FBN+PJN
Tiagabin	GABA artışı	FBN+PJN
Topiramat	L tipi Ca^{+2} kanalı blokajı, Na^{+} kanalı blokajı	FBN+PJN+AN+MN
Vigabatrin	GABA artışı	FBN+PJN
Zonisamid	T tipi Ca^{+2} kanalı blokajı, Na^{+} kanalı blokajı	FBN+PJN+AN+MN
Lakozamid	Na^{+} kanalı yavaş inaktivasyonu artışı	FBN (ilave tedavi)
Rufinamid	Na^{+} kanalı inaktivasyonu artışı	FBN+PJN
Stripentol	GABA artışı	SJN
Perampenal	AMPA antagonisti	FBN+PJN
Felbemat	Na^{+} kanal blokajı, GABA artışı, glutamat inhibisyonu	FBN+PJN+AN+MN
*FBN: Fokal başlangıçlı olan nöbet, PJN: Primer jeneralize nöbet, SJN: Sekonder jeneralize nöbet AN: Absans nöbet, MN: Miyoklonik nöbet		

2.1.8 Deneysel Epilepsi Modelleri

Deneysel hayvan modelleri, gerek hastalıkların fizyopatolojisi anlamada, gerekse hastalıklara alternatif tedaviler üretmede önemli yere sahip olan yöntemlerdir. Aslında filogenetik bakımdan insan ve diğer memeli canlılar arasında işlev ve yapı bakımından büyük farklılıklar vardır; ancak temel mekanizmaların ortak oluşu, kullanım kolaylıkları ve etik açıdan görece daha uygulanabilir olması, bu hayvanları sıklıkla kullanmamıza yol açar (54, 55). Farklı epilepsi türleriyle benzer sonuçlar doğuran, kimyasal ya da genetik ajanlar kullanılarak veya tahribat oluşturarak yapılan elliden fazla epilepsi modeli vardır. Epileptogenezde rol oynayan etki mekanizmalarının anlaşılması, yeni AEİ'nin keşfedilmesi, keşfedilen veya halihazırda kullanılan AEİ'nin en doğru dozlarının ayarlanması, insan kullanımındaki güvenli doz sınırlarının belirlenebilmesi, tedaviye direnç gelişen hastalarda alternatif yöntemlerin bulunması gibi birçok sebeple, epilepsi hastalığında da deneysel epilepsi modelleri kullanılmaktadır (54).

Deneysel epilepsi modelleri temelde akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut modeller genellikle kimyasalların yüksek doz uygulanmasıyla ya da elektriksel deşarjlarla oluşturulmaktadır. Nöbetin başlangıcı, dağılımı ve bitişi hakkında bilgi almak için genellikle akut modeller kullanılmaktadır. Epileptojenezin uzun süreli incelenmesinde, epilepsinin oluşum dinamikleri ve uzamış etkilerini anlamada ise kronik modeller tercih edilmektedir (56). Sık kullanılan modeller; basit parsiyel epilepsi (akut veya kronik), kompleks parsiyel epilepsi, jeneralize tonik klonik epilepsi, jeneralize absans epilepsi ve status epileptikus modelleri olarak sıralanabilir (Tablo 9) (57). Nöbetleri oluşturmak için kullanılan maddeler ve bu maddelerin lokal veya sistemik verilmesi, oluşacak nöbet türünü belirlemektedir (Tablo 10) (57).

Tablo 9. Deneysel Epilepsi Modelleri Oluşturan Madde veya Durumların Oluşan Epilepsi Türüne Göre Sınıflandırılması (54, 57)

A. BASİT PARSİYEL EPİLEPSİ (AKUT)	D. JENERALİZE ABSANS EPİLEPSİ
1. Lokal konvülzan uygulama: Penisilin, bikukullin, striknin, antikolinerjikler, pikrotoksin...	1. Talamusun uyarılması
	2. Düşük doz Pentilentetrazol (PTZ) uygulama
	3. Sistemik penisilin uygulama
2. Odaksal elektriksel uyarı verme	4. γ -hidroksi butirat uygulama
3. GABA'nın baskılanması	5. İntraventriküler opioid peptit uygulama
4. Neokortekste kesi oluşturma	6. Spontan oluşan epilepsi: Wistar ve Sprague-Dawley sıçanlarının 1/3'ü epilepsiye genetik yatkınlık göstermekte
B. BASİT PARSİYEL EPİLEPSİ (KRONİK)	E. JENERALİZE TONİK KLONİK EPİLEPSİ
1. Kortekse metal uygulama: Kobalt, aliminyum hidroksit, çinko, tungsten, demir	1. Genetik modeller: ışığa duyarlı babun, totterer ve E1 fareler, Mongolian gerbil, WAG/Rij sıçanları, farede sesle oluşan epilepsi modeli
2. Kriyoterapi ile hasar verme	2. Maksimal Elektrik Şoku (MES)
3. Lokal radyasyon uygulaması	3. Kimyasal konvülzan enjeksiyonu: Pentilentetrazol, bemegride, bikukulin, pikrotoksin, metiyonin sülfoksit, penisilin...
C. KOMPLEKS PARSİYEL EPİLEPSİ	
1. Kainik asit, tetanoz toksini gibi lokal madde enjeksiyonları	4. Metabolik bozukluklar nedeniyle oluşan: Hipoksi, hiperglisemi, üremi, ilaç kesilmesi ve yüksek sıcaklık...
2. Prepiriform kortekse bikukulin, glutamat, aspartat, NMDA uygulama	
3. kindling modeli	F. STATUS EPİLEPTİKUS
4. Beyin kesi modelleri (rodent hipokampal kesi)	1. Lityum-pilokarbin uygulama
	2. Kobalt-hemosistein uygulama
	3. Tekrarlayan elektriksel uyarılma

Tablo 10. Uygulama Yöntemlerine Göre Deneysel Epilepsi Modelleri Oluşturan Kimyasallar ve Oluşturdukları Epileptik Nöbet Türleri (57)

Konvülzanın Uygulama Yöntemi	Uygulanan Kimyasal Kolvülzan Madde	Oluşturduğu Nöbet Türü
Lokal	Penisilin	Basit parsiyel akut
	Striknin	
	Tetanoz toksini	Kompleks parsiyel kronik
	Tungstik asit	Basit parsiyel kronik
	Kobalt	
	Demir	
	Alümin	
Sistemik	Kainik asit	Kompleks parsiyel
	Pentilenetetrazol (PTZ)	Jeneralize Klonik/tonik
	Bikukullin	
	Isoniazid	
	Methionine Sulfoksimin	
	Flurotil	
	Pikrotoksin	
	Bemegrid	

2.1.8.1 Penisilin ile Oluşturulan Epilepsi

Sık kullanılan bir antibiyotik çeşidi olan penisilin, sıçanlarda akut parsiyel epilepsi oluşturur (57, 58). Penisilin, postsinaptik membrandaki GABA reseptörü üzerine etki etmektedir. Artan penisilin konsantrasyonu, GABA reseptöründe kanal blokajı yapar, reseptörün açık kalma süresini kısaltır ve reseptörün çalışma frekansını bozar (58). Böylelikle GABA'nın postsinaptik membran üzerine etkisi azalmaktadır. Bu durum, epilepsi atağı oluşumuna zemin hazırlamaktadır (59).

2.2 Venlafaksin

Bir serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) olan venlafaksin, sinaptik aralıkta hem serotoninin hem de nöradrenalinin artmasını sağlayan bir antidepresan ilaçtır. Venlafaksin, 1993 senesinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafınca onaylanan ilk SNRI ilaç olma özelliğine sahiptir (60) ve sosyal anksiyete bozukluğu, majör depresif bozukluk ve katapleksinin (katapleksi = bilinç kaybı olmadan ani kas parazisi) tedavi ve yönetimi için kullanım izni almıştır. Henüz onaylanmasa da venlafaksin, dikkat eksikliği bozukluğu, diyabetik nöropati, migren profilaksisi, obsesif-kompulsif bozukluk, fibromiyalji, travma sonrası gelişen stres bozukluğu, menstrasyon öncesi disforik bozukluk gibi hastalıklarda da sıklıkla kullanılmaktadır (61). Bahsi geçen bu hastalıklarda tek başına veya diğer ilaçlarla kombine tedavi olarak kullanılabilir. Venlafaksin antidepresan etkinliğinin, trisiklik antidepresan (TCA) grubu ilaçlarla benzer olmasına karşın, yan etkilerinin ve tolerasyonunun bu grup ilaçlara göre daha iyi olması, son zamanlarda tercih edilme sıklığını artırmıştır (60).

Venlafaksin, monoamin yapıda olan taşıyıcı proteinleri inhibe ederek ve presinaptik uçtan geri alımı engelleyerek, sinaptik aralıktaki serotonin, norepinefrin ve az da olsa dopamin seviyelerini artırır. Sinaptik aralıkta artan bu nörotransmitterler, postsinaptik uçtaki reseptörlerin uyarılmasını artırır. SNRI ilaçların asıl etki alanı, serotonerjik ve noradrenerjik nöronlardır; kolinerjik veya histaminerjik nöronlara etkisi yok denecek kadar azdır (61, 62).

Bisiklik feniletilamin bileşiği olan venlafaksin, karaciğerde aktif metaboliti o-desmetil venlafaksine (ODV) dönüşür. Karaciğerde sitokrom p450 enzimini inhibe etmediğinden ve plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olduğundan, komorbid hastalığı olanlarda ve yaşlılarda güvenli bir tercihtir. Venlafaksin tedavinin doz aralığı 75-225 mg/gün'dür. Düşük dozlarda (75-150 mg) asıl etkisi serotonin geri alım inhibisyonu iken, yüksek dozlarda (150-225 mg) serotonine ek olarak noradrenalin geri alım inhibisyonu görülür (61, 63).

Venlafaksin, TCA grubu ilaçlarla karşılaştırıldığında, daha az antikolinerjik, sedatif ve kardiyovasküler yan etkiye sahiptir. Sık karşılaşılan yan etkileri; mide bulantısı, baş ağrısı, uykusuzluk, cinsel işlev bozuklukları, ağız kuruluğu, bulanık görme, baş dönmesi, kserostomi, asteni, hipotansiyon, anoreksi, hiponatremi ve serotonin sendromu olarak sıralanabilir (61, 64, 65). Venlafaksin monoamin oksidaz

inhibitörleri (MAOI) ile birlikte kullanımı kontraendikedir. Alkolle beraber kullanımı önerilmemektedir. Kardiyak hastalarda, glokom ve hipertroidi tanısı olan hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır (66). Gebelik katagorisi C olan venlafaksin, anne sütüne geçip çocukta yan etkilere neden olabileceğinden emziren annelerde kullanılmamalıdır (61).

Epilepsi hastalığında antidepresan ilaçların kullanımı son zamanlarda sıkça denenmektedir. Bir antidepresan olan diazepam, özellikle epilepsi ataklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan sertralin ve fluoksetinin epilepsinin baskılanmasında etkili olduğu görülmüştür (67). Bir SSRI olan trazodonun kullanıldığı farklı bir çalışmada, penisilinle indüklenen epilepsi modelinde trazodonun özellikle orta ve yüksek dozlarda antikonvulzan olduğu tespit edilmiştir (68). Yapılan başka bir çalışmada fluoksetinin epileptik deşarjları azalttığı gözlemlenmiştir (69). Benzer şekilde yapılan bir çalışma, duloksetinin prokonvülzan etkinliğini ortaya çıkarmıştır (70). Bir diğer çalışmada bir SSRI olan vortiosetinin epileptik deşarj sayısını azalttığı rapor edilmiştir (71). Başka bir çalışmada PTZ ile oluşturulan kronik epilepsi modelinde, bir noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan ilaç (NaSSA) olan Mirtazapin ve SNRI olan venlafaksin antikonvulzif potansiyel taşıdığı görülmüştür (72). Yapılan literatür taramasında, herhangi bir modelle oluşturulan epilepsi modelinde antidepresan ilaç etkilerini değerlendiren çokça araştırmaya ulaşılmına rağmen, penisilin modeli ile oluşturulan epilepsi modelinde venlafaksin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Epilepsi tedavisinde yeni bakış açıları geliştirilmesi hedeflendiğinden, bu çalışma venlafaksin penisilin modeli deneysel epilepsideki etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma olmuştur.

2.3 Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

2.3.1 Serbest Radikaller

Serbest radikal (SR) tabiri, en son yörüngesinde en az bir ortaklaşmamış elektron içeren, yüksek derecede reaksiyon yeteneği olan molekül veya atomları tanımlamak için kullanılır. Serbest radikaller kararsız yapıdadır ve reaktivite yetenekleri yüksektir. Çoğu metabolik ve patolojik reaksiyonda rol alan serbest radikaller, girdikleri reaksiyonlarla karşılaştıkları molekülün yapısında bozulmaya sebebiyet verir (73, 74). Düşünülenin aksine bütün patolojik olayların suçlusu

serbest radikaller değildir. Vücudun normal işleyişinde çeşitli süreçlerle ortaya çıkarlar. Oluşturuldukları ortamdan herhangi bir sebeple uzaklaştırılamama durumunda patolojik bileşikler haline gelirler ve organizmaya zarar vermeye başlarlar (75).

Oluşan serbest radikallerin çoğu oksijen veya azot kaynaklıdır. Başlıca sayılabilecek serbest radikallerden oksijen kaynaklı olanlar, süperoksit, peroksil, hidroksil, alkolsil, hidrojen peroksit, hipokloröz asit, singlet oksijen ve ozon iken, azot kaynaklı olanlar, nitrik oksit, nitrojen dioksit, nitrik asit, dinitrojen tetroksit, peroksinitrit, nitril klorid olarak sıralanabilir (76, 77).

Organizmadaki artmış oksijen ihtiyacı, mitokondri içerisindeki elektron transport zinciri sisteminde ortaklaşmamış elektron kullanımının artışına ve bu artışa bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşmasına neden olur (74). Yukarıda anlatıldığı gibi, normal metabolizma ürünü olarak ortaya çıkabileceği gibi, vücudumuzun kendi tepkimeleriyle oluşturmadığı, tamamen eksojen kaynaklı serbest radikaller de oluşabilir (Tablo 11) (78, 79).

Tablo 11. Metabolizmadaki Serbest Radikallerin (SR) Kaynakları

Endojen SR Kaynakları	Eksojen SR Kaynakları
Mitokondriyal elektron taşıma zinciri	Redoks siklus bileşikleri (paraquat, doksorubisin)
Mikrozomal elektron taşıma zinciri	Sigara kullanımı
Oksidatif enzimler (Siklooksijenaz, Endolamin dioksijenaz, Ksantin oksidaz, Monoamin oksidaz, Galaktoz oksidaz, Lipoksijenaz)	İlaç oksidasyonları (parasetamol, kemateropatik, antibiyotik kullanımı vb.)
Fagositik hücreler	Aromatik hidrokarbon içeren yiyeceklerin tüketilmesi
Nötrofiller, Monositler, Makrofajlar, Eozinofiller	Travma, stres
Endotelyal hücreler	Soğuk veya ısıya aşırı maruziyet, hava kirliliği, güneşe aşırı maruziyet
Otooksidasyon reaksiyonları	Fizyolojik yaşlanma
	İyonize ve non-iyonize radyasyon maruziyeti

Serbest radikaller, öncelikle lipid üzerine olmakla birlikte, protein, karbonhidrat, nükleik asit ve enzim gibi organizma açısından önemli yapılar üzerine olumsuz etki oluşturmaktadır (80). Serbest radikallere karşı en duyarlı yapılar

lipidlerdir. Serbest radikaller, hücrenin zarında bulunan yağ asitleri ve kolesterol ile etkileşime girmekte ve lipid peroksidasyonu tepkimesini uyarmaktadır. Hücrede lipid peroksit oranı yükseldikçe, membran akışkanlığı azalmakta, taşıyıcı sistemler etkilenmekte, iyon dengeleri bozulmaktadır. Kalsiyumun hücre içine girişinin kolaylaşmasıyla hali hazırda hücrede bulunan proteazlar aktifleşmeye başlayacak ve hasarlanmaya sebep olacaklardır (73). Bununla birlikte, lipid peroksidasyon tepkimesi sonucunda ortaya çıkan reaktif aldehytler, hücre yapıtaşlarına zarar vermektedir. Oluşan bu aldehytler, zar yapılarından kolayca geçebilmekte ve Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) sarmalındaki bazı bazlarla tepkimeye girmektedir. Bu tehlikeli birleşme, genotoksik, mutajen ve karsinojen etkileri oluşturmakta ve sonucunda birçok hastalığa zemin hazırlamaktadır (77).

Serbest radikaller, lipidler kadar olmasa da proteinler için de sorun olmaktadır. Proteinlerin etkilenme derecesi, ihtiva ettikleri aminoasit türleri ile ilişkilidir. Serbest radikallere oldukça duyarlı olan prolin, lizin, triptofan, histidin, fenilalanin, triptofan, metionin, sistin, sistein gibi aminoasitlerin içerik olarak fazla olduğu proteinler, hasarlanmaya uygun yapıdadır. Organizma için önemi tartışılmaz olan hemoglobin molekülünün içerdiği hem proteini, serbest radikallere son derece hassastır ve maruziyetinde ortaya methemoglobin çıkabilmektedir. Yine transport ve savunma işlevleri olan immunglobin G (IgG) ve albümin proteinlerinin serbest radikallerle karşılaşması sonucunda üç boyutlu yapıları bozulmakta ve normal fonksiyonlarını yerine getirememektedir (73, 79).

Serbest radikallerin nükleik asit üzerinde etkileri azımsanamaz derecede önemli ve yıkıcıdır. Özellikle iyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA yapısındaki nükleik asitleri etkilemektedir. Serbest radikallerle maruziyetin pürin pirimidinde parçalanma, DNA zincirinde kırılma ve desaturasyon, hücre mutasyonları ve sitotoksiste gibi sonuçları olmaktadır (81). Hidroksil radikali, deoksiriboz ve diğer bazlarla kolaylıkla tepkimeye girerek zincirin kırılmasına neden olabilmekte ve DNA polimerazı inhibe edebilmektedir. Diğer bir radikal olan hidrojen peroksit, zarlardan kolayca geçebildiğinden, çekirdekte bulunan DNA'ya kolayca ulaşabilmekte ve DNA'nın hasarlanmasına, fonksiyonunun kaybına hatta hücrenin ölümüne sebep olabilmektedir. Görüldüğü üzere DNA ve nükleik asitler, serbest radikaller için önemli bir hedeftir (79, 81, 82).

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine glikolitik, ATP sentezi azaltıcı ve ATP kullanımı artırıcı etkileri vardır. Özellikle monosakkaritlerin oksidasyonu

sonucu hidrojen peroksit, oksaldehit ve aldehit gibi serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Bu ürünler, hücresel hasarlanma, yaşlanma ve hücre ölümlerine neden olabilmektedir (83).

Serbest radikaller ayrıca, elastaz, fosfolipaz, proteaz, ksantinoksidaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, galaktoz oksidaz, triptofan dioksigenaz gibi lizis işlevinde görevli enzimlerin aktifleşmesinde rol oynamaktadır. Trombosit agregasyonunu artırarak tromboz gibi önemli sonuçlar doğurabilecek patolojilere neden olmaktadır. Fagositlerin dokulara ulaşmasını kolaylaştıran serbest radikaller, kollajenleri, enzimleri ve transmigasyon yapılarını bozmaktadır (79).

2.3.2 Oksidatif Stres

İnsan vücudunda prooksidan sistemler etkisiyle serbest radikal oluşumu ve antioksidan sistemler etkisiyle serbest radikallerin etkisizleştirilmesi bir denge içerisinde. Oksidatif denge denilen bu durum, sağlıklı bir hayat için oldukça önemlidir. Oksidatif denge korunduğu sürece, serbest radikaller organizmaya zarar vermemektedir. Ancak, çeşitli sebeplerle serbest radikal oluşumunda artış veya etkisizleştirilmesinde azalış meydana gelirse, oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkmaktadır (84). Artmış oksidatif stres, diyabet, akut veya kronik böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstruktif akciğer hastalığı, osteoartrit, nörodejeneratif hastalıklar, inflamatuvar bozukluklar, ateroskleroz ve belki de en önemlisi kanser gibi hastalıkların patogenezi ve yaşlanmada önemli derecede suçlanmaktadır (85). Yaşlanmanın, sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi gibi düzenleyici sistemleri etkileyen kronik oksidatif stres durumu ve buna bağlı homeostazis kaybı olarak tanımlandığını göz önüne alındığında, oksidatif stres ve yaşlanma arasında kuvvetli bir bağ olduğu düşünülmektedir (86, 87).

2.3.3 Antioksidanlar

Organizmada ve hücrelerde bulunan lipid, protein, karbonhidrat, nükleik asit gibi yapıların aşırı oksidasyonunu engelleyen, serbest radikal üretimine sınır koyan ve üretilmiş olanları temizleyen, mevcut serbest radikallerin meydana getirdiği hasarları iyileştiren moleküllerin tamamı antioksidan olarak tanımlanır (76). Oksidatif stresin oluşmasını engellemek için oluşan sistemlere antioksidan sistemler denilmektedir. Antioksidan sistemde görevli moleküller, kabaca 4 farklı

grupta incelenmektedir. Bunlar, metal iyonunu bağlayıcı proteinler, enzimler, suda çözünme özellikli serbest radikal tutucular, yağda çözünme özellikli serbest radikal tutucular olarak sıralanmaktadır (Tablo 12) (73).

Tablo 12. Metabolizmadaki Antioksidan Sistem Elemanları (73)

Metal iyonlarını bağlayan proteinler	Enzimler	Yağda çözünen serbest radikal tutucular	Suda çözünen serbest radikal tutucular
Transferrin	Katalaz	E vitamini	C vitamini
Haptoglobulin	Süperoksit dismutaz	Bilirubin	Glutasyon
Albümin	Glutasyon transferaz	Beta karoten	Ürik asit
Ferritin	Glutasyon peroksidaz	Flavonoidler	
Seruloplazmin	Glutasyon redüktaz	Ubikinol	

Endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilen bu antioksidan sistem, lokal olarak oksijen maruziyetini azaltmakla birlikte, hidroksil radikallerini ortamdaki uzaklaştırarak lipidlerin peroksidasyon sonucunda hasara uğramasını engellemektedir (88). Antioksidanlar, metal iyonlarına bağlanarak, onların zararlı etkilerini minimize etmekte, peroksidleri radikal özellikte olmayan alkol gibi bileşiklere çevirmektedir. Ayrıca antioksidanlar, inflamatuvar hücrelerin veya moleküllerin, inflamasyon bölgesine aşırı birikimini önlemektedirler. Bu ve benzeri işlevlerle antioksidan sistem, yaşamın devamlılığı için çok önemli yere sahiptir (88, 89).

2.3.4 Toplam Antioksidan Seviye (TAS), Toplam Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidadif Stres İndeksi (OSİ) Kavramları

Toplam antioksidan seviye (TAS); tüm antioksidanların toplam etkisini göstermektedir. Organizmadaki antioksidan sistemlerin fonksiyonunu ortaya çıkarmak için alınan örnekler, enzimatik veya enzimatik olmayan yöntemler kullanılarak test edilebilmektedir. Aktif olan tüm antioksidan maddelerin tek tek ölçülmesi mümkün gözükmediğinden, alınan örneklerde bütüncül olarak toplam

antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi durumu ortaya çıkmıştır. Bu ölçümler için özel oluşturulan TAS kitleri kullanılmaktadır (90).

Toplam oksidan seviye (TOS); tüm oksidanların toplam etkisini göstermektedir. Oksidatif stresin düzeyini belirlemek için serbest radikallerin ölçümü gerekmektedir. Serbest radikallerin kısa ömürlü olması ve son derecede reaktif yapıda olmaları, direkt ölçümlerini zor hale getirir. Aynı anda tüm aktif oksidan ürünlerinin tek tek ölçümü mümkün ve pratik olmadığından, örneklerde bütüncül olarak toplam oksidan kapasitesi değerlendirme kavramı ortaya çıkmıştır. Bu ölçümler için özel olarak geliştirilen TOS kitleri, bu ölçümleri hem daha kolay, hem daha ucuz, hem de daha doğru göstermektedir (91, 92).

Oksidatif stres indeksi (OSİ); TOS değerinin TAS değerine bölünmesiyle bulunan oransal bir değerdir(93) (Tablo 13).

Tablo 13. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Formülü

$$OSİ = TOS / TAS [(\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eqv/L}) / (\text{mmol Trolox eqv/L})]$$

2.3.5 Thiol-Disülfid Dengesi

Organizmanın önemli antioksidanları arasında yer alan tiol bileşikleri, disülfid grubu (-SH) içermekte ve bir kükürt atomu ile hidrojen bağlanmış bir karbon atomu ihtiva etmektedir. Plazmadaki tiollerin büyük kısmını albümin gibi büyük protein yapıları oluştururken, az bir kısmını sistein, glutatyon, glisin, homosistein gibi düşük moleküler ağırlığı olan tioller oluşturmaktadır (94). Tiyoller, oksidan maddeler aracılığıyla oksidasyona uğrayabilmekte ve kovalent bağ yapıdaki disülfid bağları oluşturabilmektedir. Disülfid bağları geri dönüştürülebilir özelliktedir ve tekrar tiyol ürünlerine indirgenebilmektedir. Bu özellikleri sayesinde tiyol-disülfid dengesi ve homeostazı korunmaktadır (95).

Serbest radikaller veya diğer bir adıyla reaktif oksijen türleri, eşlenmemiş elektronlarını tiyollere aktarırken disülfid bağlarının oluşumuna zemin hazırlamaktadır. O halde serbest radikal maruziyetinde oksidasyona maruz kalan, diğer bir deyişle redükte tiyol konsantrasyonu ve buna bağlı olarak disülfid bağları artarken, redükte olmayan yani native tiyol konsantrasyonu azalmaktadır. Native tiyol tanımı, indirgenmemiş fonksiyonel tiyol grubu bulunan maddeler için

kullanılmaktadır (94). Native tiyoller, antioksidan savunma mekanizmasında önemli yer oluşturmaktadır. Serbest radikallerle birleşip redükte tiyollere dönüşmekte, maruziyetin azalması veya sonlanması durumunda tekrar native hale geçebilmektedir. Metabolizmada koruyucu düzenin parçalarından olan bu tiol-disülfid dengesi, sinyal iletim mekanizmaları, apoptoz, antioksidan mekanizmalar, enzimatik aktivitelerin düzenlenmesi gibi birçok hücrel ve yaşamsal faaliyette yer almaktadır (96). Öyle ki, tiyol-disülfid homeostazının bozulmasının, kanserden, kardiyovasküler hastalıklara, kronik böbrek yetmezliğinden, bazı karaciğer hastalıklarına, Friedreich ataksisi, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, amiotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklardan, diabetes mellitus ve obeziyete kadar birçok hastalığın patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (97, 98). O halde, tiyol ve disülfid seviyelerinin belirlenmesi, (99)Tiyol ve disülfid konsantrasyonları, plazmadan alınan örneklerle değerlendirilebilmektedir. Native tiyol ve total tiyol düzeyleri geliştirmiş olan kitler aracılığıyla ölçülmekte iken disülfid düzeyi ise formülle hesaplanmaktadır (94) (Tablo 14).

Tablo 14. Disülfid Düzeyi Hesaplama Formülü

$$\text{Disülfid düzeyi hesaplama} = (\text{Total tiyol} - \text{Native tiyol}) / 2$$

Daha önce de anlatıldığı gibi, antioksidan mekanizma anormallikleri epilepsi gelişiminde rol oynayabilmektedir (6, 7). Antidepresanlar, oksidatif strese karşı koruyucu etki göstermekte ve antioksidan mekanizmaları geliştirmektedir (99-101). Öyleyse bir antidepresan olan venlafaksin oksidatif stresi azaltarak epilepsi hastalığı üzerinde koruyucu etki gösterebilir. Bunun anlaşılabilmesi için çalışmamızda, venlafaksinin epileptik deşarjlar üzerine etkilerini gözlemlemenin yanında, TAS, TOS, disülfid ve elektrolitler üzerindeki etkisini de araştırdık.

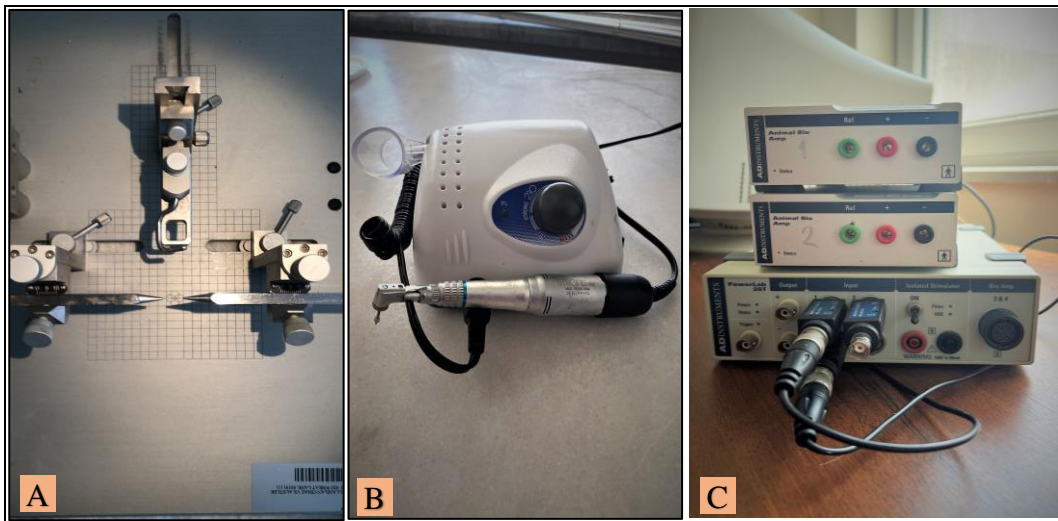
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları

Çalışmamıza başlamadan önce Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na başvuruldu ve 2020/56 nolu kararı ile onayı alındı. Çalışmamızda 8-10 haftalık 250-450 gr ağırlığında, erkek, 35 adet Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Çalışmamızda kullanılan sıçanlar Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi, 12 saat aydınlık/karanlık, nispi nemi % 60-70 olan ortamda tutuldu ve ad libitum beslenmesine özen gösterildi. Sıçanlar, plastik kafeslerde yedişerli gruplar halinde tutuldu. Deney sonunda tüm hayvanlar kardiyak ponksiyon (cardiac puncture) yöntemi ile sakrifiye edildi.

3.2 Kullanılan Malzemeler

1. Stereotaksi Cihazı: Stoelting Co®, İllinois, Amerika Birleşik Devletleri (Fotoğraf 1A)
2. Mikrotur Cihazı: Strong 210, Saesin Precision®, Korea (Fotoğraf 1B)
3. Elektrokortikografi Cihazı: PowerLab 26T, ADInstruments, Sydney, Avustralya (Fotoğraf 1C)
4. Mikroenjektör: Hamilton 10 µL710 SNR Syringe, ABD (Fotoğraf 2A)
5. Cerrahi işlemler için kullanılan çeşitli aletler (Fotoğraf 2B)



Fotoğraf 1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

A.Sterotaksi Cihazı, B.Mikrotur Cihazı, C.Elektrokortikografi Cihazı



Fotoğraf 2. Çalışmada Kullanılan Aletler

A. Mikroenjektör, B.Cerrahi İşlemler Sırasında Kullanılan Çeşitli Aletler

3.3 Kullanılan Kimyasal Moleküller ve Uygulama Yöntemleri

Üretan:

- Molekül formülü: $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
- Molekül ağırlığı: 89.09 gr/mol
- Uygulanma yönemi: Penisilin enjeksiyonunda yaklaşık 30 dk. önce 1,25 gr/kg dozda intraperitoneal yolla uygulandı. Çözücü madde olarak distile su kullanıldı.

Penisilin G Potasyum:

- Molekül formülü: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{KN}_2\text{O}_4\text{S}$
- Molekül ağırlığı: 372,48 g/mol
- Uygulanma yöntemi: Epileptik aktivite oluşmasını sağlamak üzere 500 İU doz penisilin, distile su ile çözdürüldü. Oluşan bu çözeltiden 2,5 μL kadarı, doğrudan intrakortikal (i.c.) yoldan uygulandı.

- Sağ kortekste bregma orijin nokta olarak belirlenmiş olup, bregmanın 1 mm önüne, 1,5mm-2 mm lateraline Hamilton mikroenjektörü kullanılarak enjekte edildi.

Diazem:

- Molekül formülü: C₁₆H₁₃Cl₁₁N₂O₁
- Molekül ağırlığı: 284,7 gr/mol
- Uygulanma yöntemi: Epileptik aktivitenin başlamasının ardından 0,1 ml hacminde, 5 mg/kg dozunda intaperitoneal (i.p.) olarak deneklere enjekte edildi.

Venlafaksin:

- Molekül formülü: C₁₇H₂₇NO₂
- Molekül ağırlığı: 277,402 gr/mol
- Uygulanma yöntemi: Epileptik aktivitenin başlamasının ardından 0,1 ml hacminde, sırasıyla 50-100-150 mg/kg dozunda intaperitoneal (i.p.) olarak deneklere verildi.

3.4 Deney Grupları

Standart sapma 2 ve güç 0.80 alınarak yapılan power analizine göre denek sayısı her bir grup için 7 bulunmuş olup toplam 5 grup için denek sayısı 35 adet olarak hesaplandı. Hayvanlar, aşağıdaki tabloda da gösterildiği gibi, Kontrol 1- Kontrol 7 arası kontrol grubu, V50.1- V50.7 arası 50 mg/kg venlafaksin grubu, V100.1 – V100.7 arası 100 mg/kg venlafaksin grubu, V150.1- V150.7 arası 150 mg/kg venlafaksin grubu ve D1-D7 arası 5 mg/kg diazem grubu olacak şekilde rastgele numaralandı (Tablo 15,16).

Tablo 15. Deney Hayvanlarının İsimlendirilmesi ve Gruplandırılması

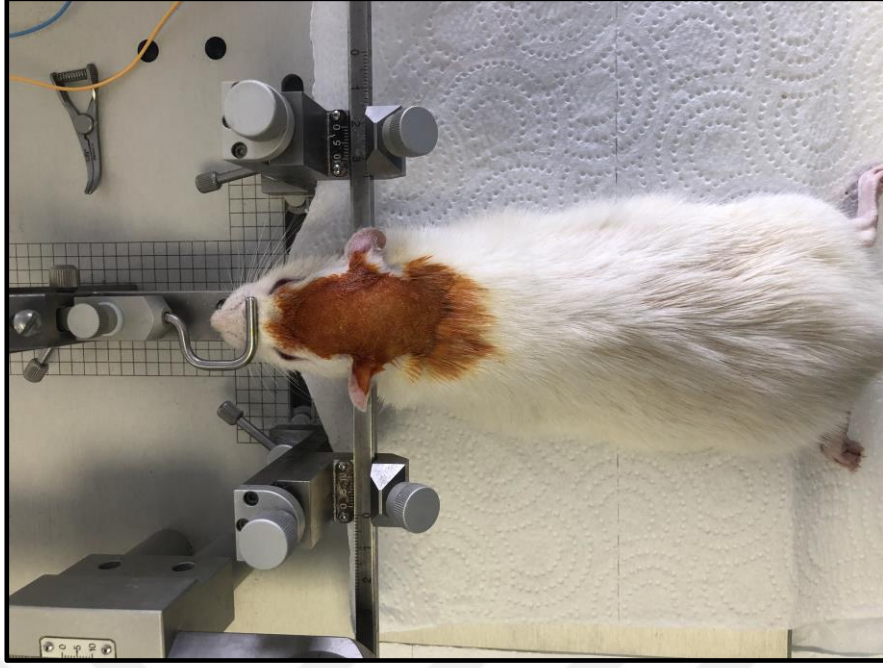
Kontrol1 - Kontrol2 - Kontrol3 - Kontrol4 - Kontrol5 - Kontrol6 - Kontrol7	Kontrol grubu (G1)
V50.1 – V50.2 – V50.3 – V50.4 – V50.5 – V50.6 – V50.7	50 mg/kg venlafaksin grubu (G2)
V100.1 – V100.2 – V100.3 – V100.4 – V100.5 – V100.6 – V100.7	100 mg/kg venlafaksin grubu (G3)
V150.1 – V150.2 – V150.3 – V150.4 – V150.5 – V150.6 – V150.7	150 mg/kg venlafaksin grubu (G4)
Diazem1 – Diazem2 – Diazem3 – Diazem4 – Diazem5 – Diazem6 – Diazem7	5 mg/kg diazem grubu (G5)

Tablo 16. Deney Grupları ve Oluşturulma Yöntemleri

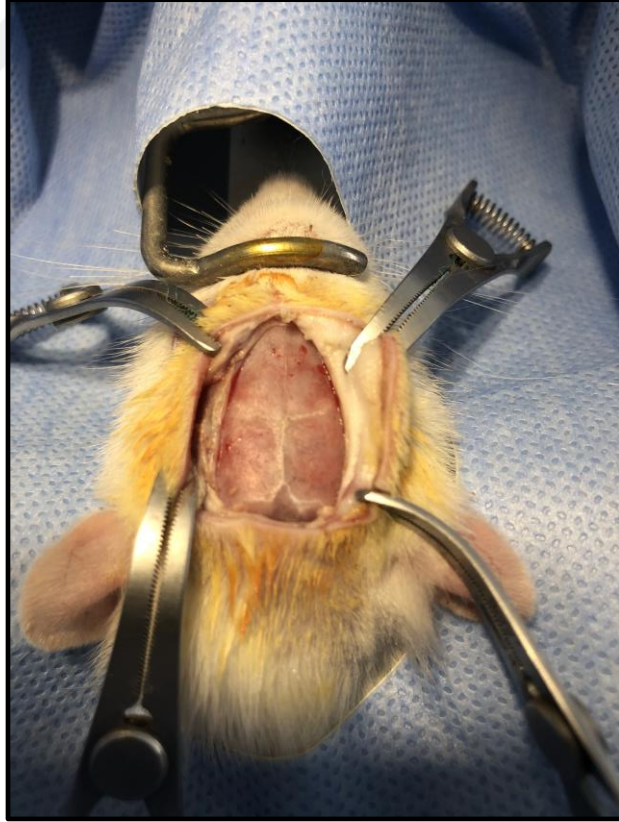
G1	KONTROL- Kontrol grubu	Belirtilen yöntemle deneklere Penicilin (500 IU 2.5 µl, icv) uygulanarak epilepsi oluşturulan, ardından Serum Fizyolojik (%0.9'luk, 0,1 ml, i.p.) verilen grup.
G2	V 50 - Venlafaksin 50 grubu	Belirtilen yöntemle deneklerde epilepsi modeli oluşturulan, epilepsi nöbetleri başlamasının ardından Venlafaksin (50 mg/kg, 0,1 ml, i.p.) verilen grup.
G3	V 100 - Venlafaksin 100 grubu	Belirtilen yöntemle deneklerde epilepsi modeli oluşturulan, epilepsi nöbetleri başlamasının ardından Venlafaksin (100 mg/kg, 0,1 ml, i.p) verilen grup.
G4	V 150 - Venlafaksin 150 grubu	Belirtilen yöntemle deneklerde epilepsi modeli oluşturulan, epilepsi nöbetleri başlamasının ardından Venlafaksin (150 mg/kg, 0,1 ml, i.p.) verilen grup.
G5	DİAZEM- Pozitif kontrol grubu	Belirtilen yöntemle deneklerde epilepsi modeli oluşturulan, epilepsi nöbetleri başlamasının ardından Diazem (5 mg/kg, 0,1 ml, i.p.) verilen grup.

3.5 Anestezi ve Cerrahi İşlemler

Deneylere başlamadan 24 saat önce hayvanlar aç bırakıldı. Deney günü önce hayvanlar deney gruplarına göre rastgele numaralandırıldı, hayvanların ağırlıkları belirlendi, ardından her bir hayvanın 1.25 mg/kg uretan dozundan ne kadar anestezik madde alması gerektiği hesaplandı. Belirlenen miktarda çözünmüş haldeki üretan, intraperitoneal yoldan hayvanlara verilerek anestezi sağlandı. Anestezinin başlamasıyla beraber, planlanan operasyon bölgesi tıraş makinesi ile temizlendi. Daha sonra hayvanlar stereotaksi aletine sıkıca sabitlendi (Fotoğraf 3) ve uygulama yapılacak bölge batıcon yardımıyla temizlendi. Kafa derisi rostro-kaudal hizada, bistüri yardımıyla ile yaklaşık 3 cm uzunluğunda açıldı. Kafa derisinin altında bulunan yumuşak dokuda meydana gelebilecek kanamalar, elektrokoter yardımıyla önlendi, oksijenli su ve makas yardımıyla kafa kemikleri üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldı. Kafa derileri ufak sıkıştırıcı aletler yardımıyla kenarlara çektirildi (Fotoğraf 4). Ardından kafa kemikleri drill yardımıyla 3x2 cmlik alan oluşturacak şekilde dikkatlice yontuldu (Fotoğraf 5). Bu işlem frontal kemiklerin altındaki beyin dokusunda kanama riski oluşturduğundan ve bu kanamanın kayıtlarda parazit oluşturacağı düşünüldüğünden, çok yavaşça yapıldı. Kortekse ulaşıldıktan ve kanama olmadığından emin olduktan sonra, elektrofizyolojik kayıt almak için 2 adet Ag/AgCl özellikli top elektrot yerleştirildi. Pozitif top elektrot, sagittal sütürün 2 mm latereline, Bregmanın 1 mm anterioruna yerleştirildi. Negatif top elektrot ise sagittal sütürün 2 mm latereline, Bregmanın 5 mm posterioruna yerleştirildi (Fotoğraf 6). Topraklama için 1 adet Ag/AgCl klemp elektrot kayıt jeli sürülerek sağ kulak kepçesine sabitlendi.



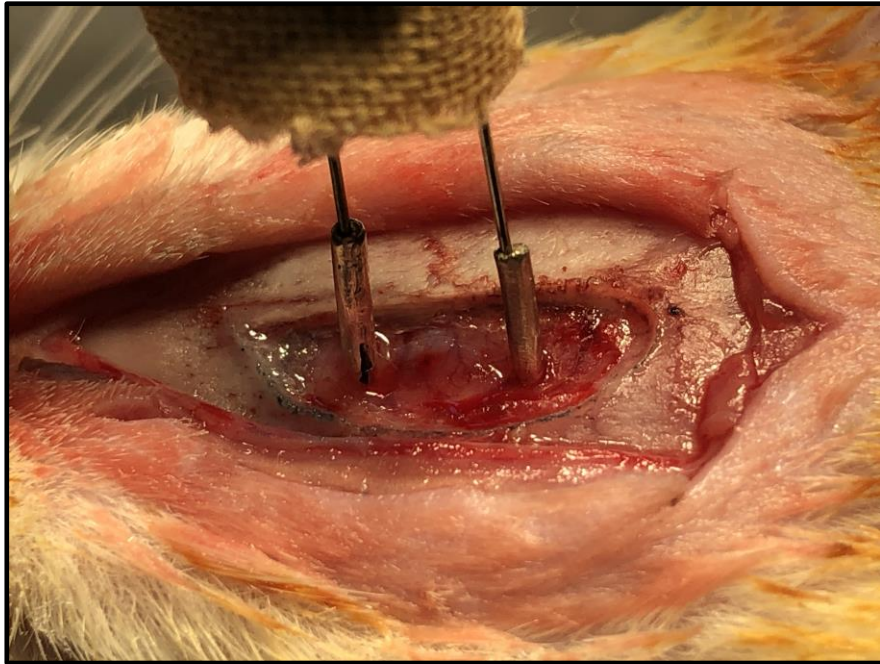
Fotoğraf 3. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanları Sterotaksi Cihazına Sabitleme İşlemi



Fotoğraf 4. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanların Bistüri ile Açıldıktan ve Yumuşak Dokuları Temizlendikten Sonra Ortaya Çıkan Frontal Kemikleri



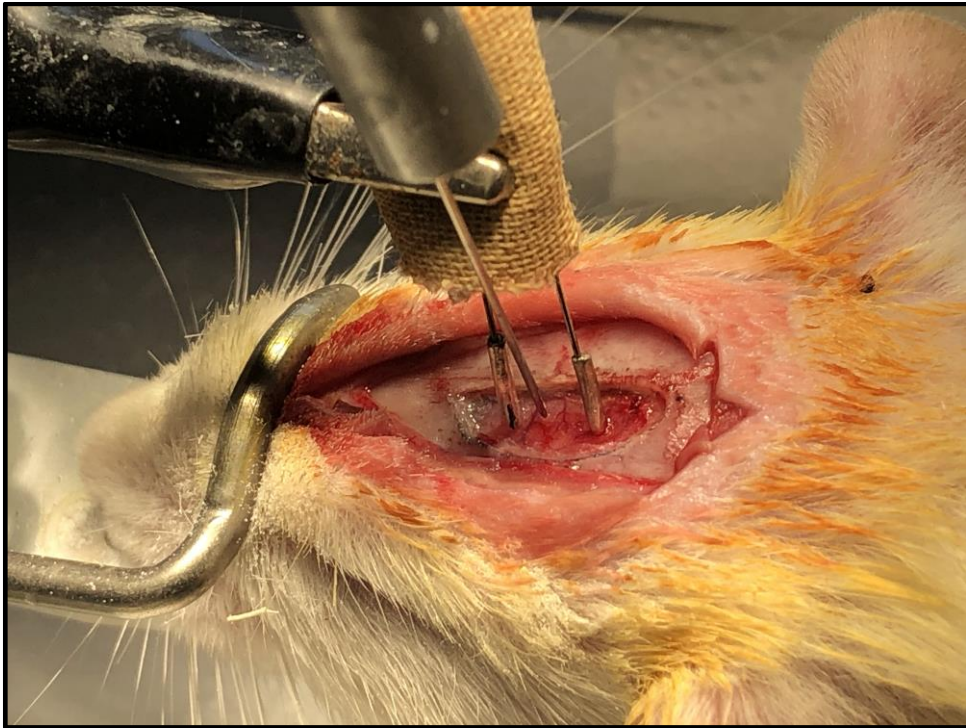
Fotoğraf 5. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanların Frontal Kemikleri Altındaki Korteksi



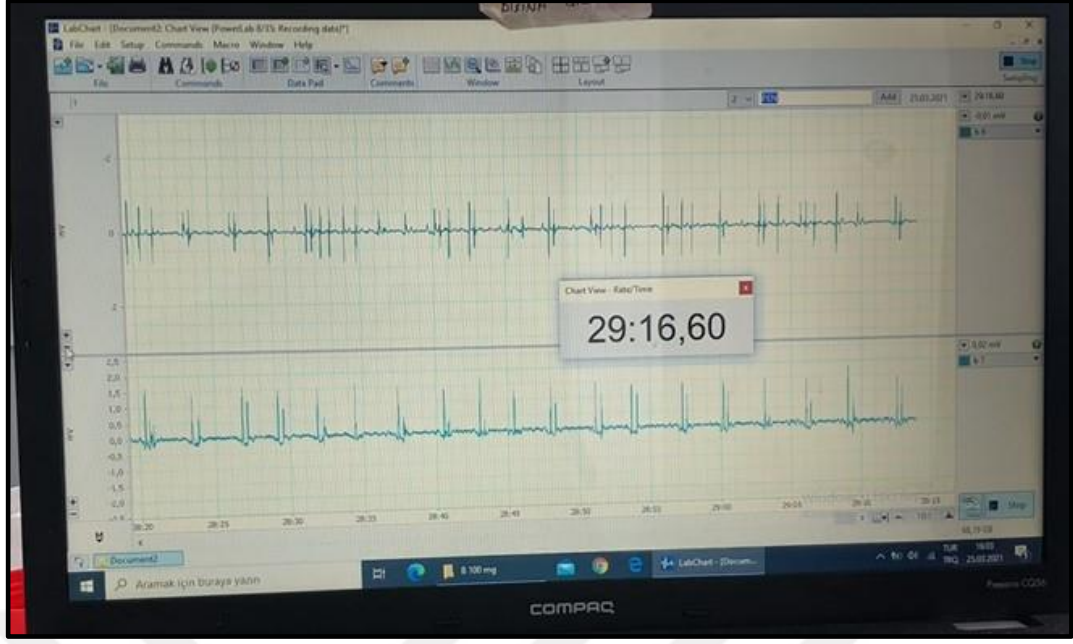
Fotoğraf 6. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanlara Elektrotların Yerleştirilmesi

3.6 ECoG Kaydının Alınması

Deney için hazır hale gelen elektrotlar, kabloları vasıtasıyla kayıt cihazına ve bilgisayara bağlandı. Bilgisayarda kayıtları tutmak ve incelemek için kullanılan PowerLab programında kayıt başlatıldı. ECoG cihazından ilk 5 dakikada bazal aktivite kaydı alındı. Sonrasında epilepsi oluşturmak için, bregma orijin noktası seçilerek, bregmanın 1 mm önüne, 1.5-2 mm laterale ve 1.5-2 mm derinliğe Hamilton mikro enjektörle girilerek Penisilin-G (500 IU 2.5 µl, icv) enjeksiyonu yapıldı (Fotoğraf 7). Penisilin enjeksiyonundan 15 ile 30 dakika sonra hayvanlarda epilepsi gözlemlendi (Fotoğraf 8). Bu sebeple hayvanlara ilaç uygulanma süresi 30 dakika olarak belirlendi. Penisilin enjeksiyonundan 30 dakika sonra, belirtilen deney gruplarına ilaçlar, halihazırda sterotaksi aletinde bulunan hayvanlara, sağ intraperitoneal bölgeden uygulandı (Fotoğraf 9). Ardından 90 dakika boyunca power lab sistemi ile kayıt alındı (Fotoğraf 10). Penisilin-G uygulaması sonrası toplamda 120 dakika olduğunda, bilgisayardan kayıt durduruldu. Power Lab sistemi ile alınan kayıtlar makro programı ile 5'er dakikalık periyotlara bölünerek oluşan diken dalga sayıları ve dalgaların amplitüdleri karşılaştırıldı.



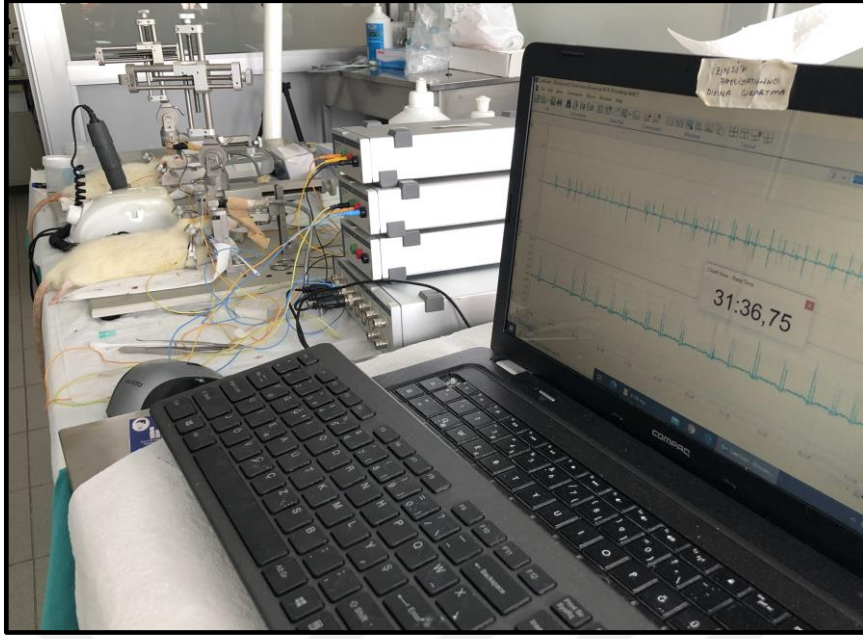
Fotoğraf 7. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanlara Hamilton Enjektörü ile Penisilin Enjeksiyonu İşlemi



Fotoğraf 8. Sıçanlardan Alınan ECoG Kayıt Örneği



Fotoğraf 9. Çalışmada Kullanılan Tüm Sıçanlara İntraperitoneal İlaç Enjeksiyonu İşlemi



Fotoğraf 10. Kayıt Sırasında Hayvanların, Kayıt Cihazının ve Bilgisayarın Genel Görünümü

3.7 Kan Örneklerinin Toplanması

ECoG kayıtları alındıktan hemen sonra hayvanlar sakrifiye edilecekleri masaya alındı. Ardından “kardiyak punksiyon” yöntemi ile her bir denekten 5 ml kan örneği toplandı (Fotoğraf 11). Serum elde etmek için bu kan örneği 4000 RPM 10 dakika santrifüj edildi. Ardından ratlar sakrifiye edildi ve tıbbi atık poşetine koyuldu.



3.8 Kan Serumundaki TAS, TOS, Thiol, Disülfid ve Elektrolit Seviyelerinin Belirlenmesi

Toplam antioksidan-oksidan kapasite (TAS-TOS) ve thiol/disülfid ölçümleri üretici firma önerileri doğrultusunda ELİSA yöntemiyle, Serum elektrolit seviyeleri (Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^+ , K^+ , Cl^-) ise fotometrik yöntemle (iyon selektif elektron yöntemi) çalışıldı. Veriler istatistik değerlendirmelerde kullanılmak üzere kayıt altına alındı.

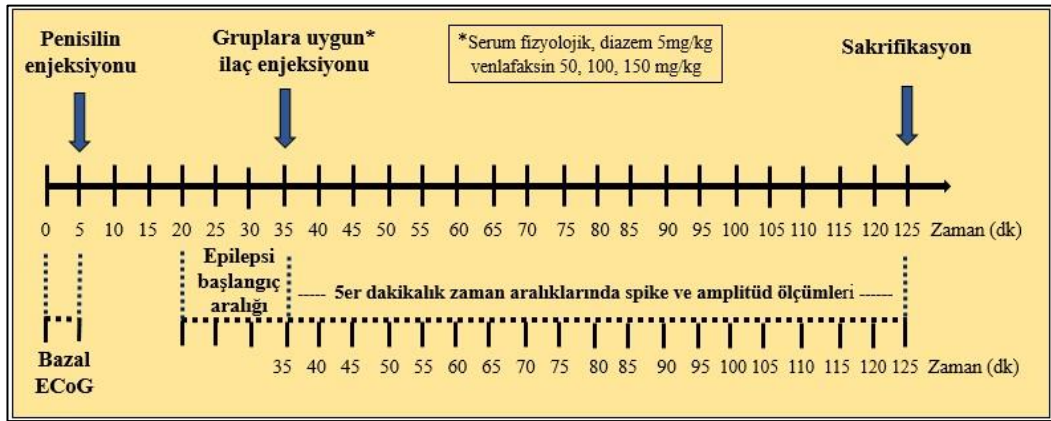
3.9 İstatiksel Analizlerin Gerçekleştirilmesi

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) ya da ortalama $\pm$ standart hata ($\bar{x} \pm sh$), medyan (M) ve kartiller arası uzaklık (IQR) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi, varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Grupların TAS, OSI, Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^+ , K^+ ve Cl^- değerleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Tek yönlü varyans analizinde fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey HSD testi kullanıldı. TOS, TTL, NTL, disülfid değerleri ile her bir ölçüm zamanında spike değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması Kruskal-Wallis H testi ile yapıldı. Kruskal-Wallis H testinde fark bulunması halinde Dunn-Bonferroni testi çoklu karşılaştırma testi olarak kullanıldı. Her bir grupta grup içi spike değerleri Friedman analizi ile karşılaştırıldı. Grupların amplitüd değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılmasında Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi'nden yararlanıldı. Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi'nde ana etkilerin karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmesi uygulandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneyde kullanılan sıçanların tümünde, kayıt altına alınan bazal aktiviteler arasında bir farklılık saptanmadı ve kaydı alınan bu bazal aktivitelerde kendiliğinden oluşan diken dalga (spike) görülmedi. İntrakortikal yolla uygulanan penisilin (500 IU – 2.5 µL), bütün sıçanlarda epileptiform ECoG aktivitesi oluşturdu. Oluşan bu ECoG aktivitesi, çift yönlü spike ve spike-dalga kompleksleri şeklinde görüldü. Penisilin uygulanmasından sonra 10-15 dk içinde ilk epileptiform aktivite izlendi. Penisilin enjeksiyonundan yaklaşık 15-30 dk sonra, diken dalgaların genliği (amplitüdü) ve frekansı, kararlı ve stabil hale geldi. Bu sebeple penisilin uygulanmasından 30 dakika sonrası, ilaç uygulama süresi olarak seçildi. Çalışmamızda ECoG kayıtları, penisilin enjeksiyonundan sonra 2 saat boyunca devam etti. Deneysel zaman çizelgesi, Şekil 1’de gösterildi.

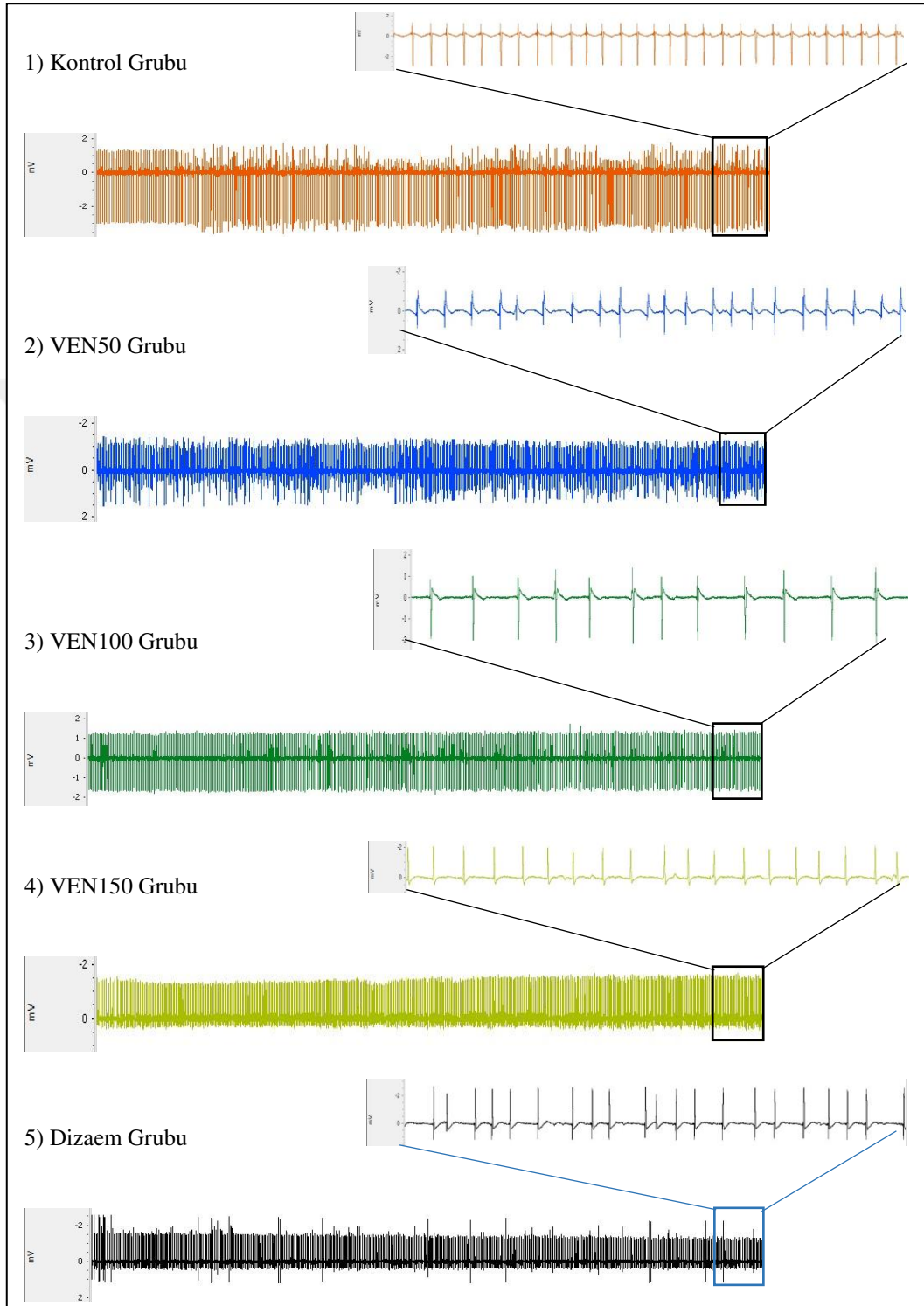
Elde edilen kayıtlar, Power Lab sistemi ile 5’er dakikalık periyotlara bölünerek oluşan diken dalga sayıları ve dalgaların genlikleri değerlendirildi (Şekil 2). İlk 5 dakikadaki bazal aktivite ve sonrasında uygulanan penisilin enjeksiyonunu takiben geçen 30 dakika, tüm sıçanlarda benzer şekilde yapıldığından ve benzer sonuçlar ortaya çıkardığından değerlendirilmeye alınmadı. Dolayısıyla verilerin analizi için 35. dakika, değerlendirmeye başlama noktası olarak belirlendi.



Şekil 1. Deneysel Epilepsi Modelinde Uygulama Zaman Çizelgesi

Kayıt alımı sona erdikten sonra deneklerin ‘kardiyak punksiyon’ yöntemi ile sıçanların yaşamlarına son verildi. Bu yöntemle alınan kan örneklerinden, çeşitli

biyokimyasal parametrelerin (TAS, TOS, OSI, TTL, NTL, Disülfit, Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^{+} , K^{+} ve Cl^{-}) ölçümleri yapıldı.



Şekil 2. Tüm Gruplardaki Sıçanların ECoG Aktivitesini Gösteren Kayıt Örnekleri

4.1 Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Diken Dalga (Spike) Sayıları

Çalışmada kullanılan tüm gruplardaki sıçanlara ait spike değerlerinin karşılaştırmaları Tablo 17’de gösterildi.

Tablo 17’e göre grupların 40-45. dakika spike değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edildi. Sıçanlarda, **100 mg venlafaksin [121,0(43,0)] ile 150 mg venlafaksin [144,0(80,0)] gruplarının 40-45. dakika spike değerleri istatistiksel olarak benzer olup bu grupların değerleri, kontrol [174,0(45,0)] , 50 mg venlafaksin [159,0(93,0)] ve diazem [161,0(74,0)] gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.** Kontrol, 50 mg venlafaksin ve diazem gruplarının spike değerleri istatistiksel olarak benzerdi.

Grupların 75-80. dakika spike değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmaktaydı. **100 mg venlafaksin [96,0(61,0)] ve diazem [87,0(165,0)] gruplarının spike değerleri, kontrol [165,0(78,0)] ve 50 mg venlafaksin [174,0(59,0)] gruplarının spike değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.** Kontrol, 50 mg venlafaksin ve 150 mg venlafaksin [153,0 (110,0)] grupları 75-80. dk spike değerleri açısından değerlendirildiğinde, aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. **Diazem grubunun spike değerleri, 150 mg venlafaksin grubundaki spike değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.** 100 mg venlafaksin grubu, 150 mg venlafaksin ve diazem grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

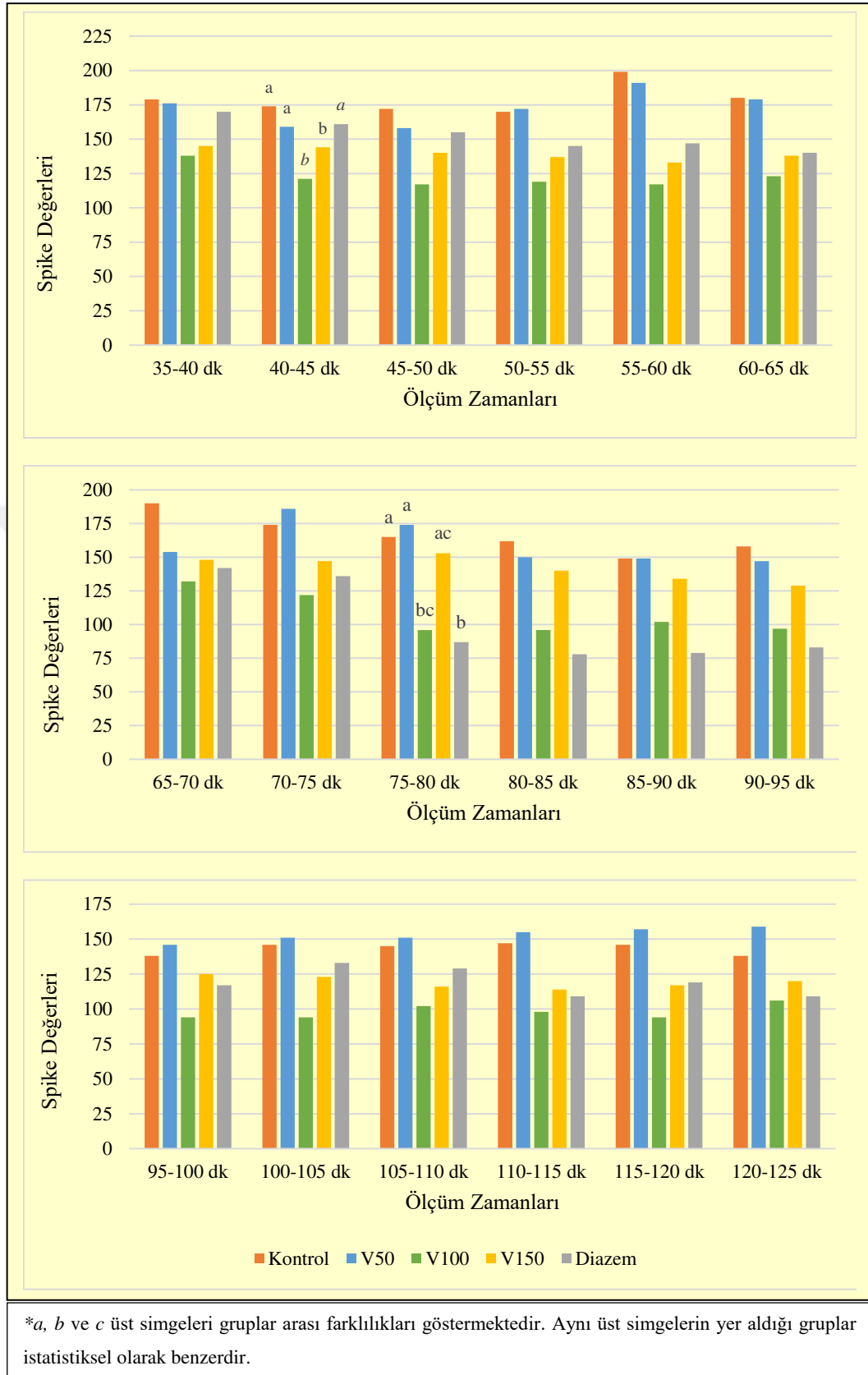
Tablo 17’deki diğer ölçüm zaman aralıklarında (35-40, 45-50, 50-55, 55-60, 60-65, 65-70, 80-85, 85-90, 95-100, 100-105, 105-110, 110-115, 115-120 ve 120-125 dakika aralıkları) grupların spike değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ölçüm zamanlarına göre grupların medyan spike değerlerinin dağılımı Grafik 1’de gösterildi.

Tablo 17. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Sıçanlarda Tüm Grupların Spike Değerlerinin Karşılaştırılması

	Gruplar					Test İstatistikleri [†]	
	Kontrol <i>M (IQR)</i>	V50 <i>M (IQR)</i>	V100 <i>M (IQR)</i>	V150 <i>M (IQR)</i>	Diazem <i>M (IQR)</i>	Test Değeri	<i>p</i> değeri
35-40. dk	179,0 (29,0)	176,0 (134,0)	138,0 (86,0)	145,0 (37,0)	170,0 (95,0)	<i>H</i> =6,112	0,191
40-45. dk	174,0 (45,0) ^a	159,0 (93,0) ^a	121,0 (43,0) ^b	144,0 (80,0) ^b	161,0 (74,0) ^a	<i>H</i> =12,466	0,014
45-50. dk	172,0 (66,0)	158,0 (80,0)	117,0 (86,0)	140,0 (84,0)	155,0 (82,0)	<i>H</i> =4,965	0,291
50-55. dk	170,0 (70,0)	172,0 (50,0)	119,0 (64,0)	137,0 (104,0)	145,0 (102,0)	<i>H</i> =4,752	0,314
55-60. dk	199,0 (78,0)	191,0 (70,0)	117,0 (58,0)	133,0 (98,0)	147,0 (73,0)	<i>H</i> =6,136	0,189
60-65. dk	180,0 (54,0)	179,0 (47,0)	123,0 (65,0)	138,0 (114,0)	140,0 (70,0)	<i>H</i> =5,530	0,237
65-70. dk	190,0 (52,0)	154,0 (66,0)	132,0 (66,0)	148,0 (100,0)	142,0 (78,0)	<i>H</i> =5,468	0,243
70-75. dk	174,0 (78,0)	186,0 (84,0)	122,0 (50,0)	147,0 (114,0)	136,0 (158,0)	<i>H</i> =5,756	0,218
75-80. dk	165,0 (78,0) ^a	174,0 (59,0) ^a	96,0 (61,0) ^{bc}	153,0 (110,0) ^{ac}	87,0 (165,0) ^b	<i>H</i> =9,901	0,042
80-85. dk	162,0 (73,0)	150,0 (59,0)	96,0 (74,0)	140,0 (109,0)	78,0 (153,0)	<i>H</i> =6,204	0,184
85-90. dk	149,0 (121,0)	149,0 (57,0)	102,0 (70,0)	134,0 (75,0)	79,0 (106,0)	<i>H</i> =5,044	0,283
90-95. dk	158,0 (105,0)	147,0 (63,0)	97,0 (71,0)	129,0 (58,0)	83,0 (94,0)	<i>H</i> =5,784	0,216
95-100. dk	138,0 (95,0)	146,0 (57,0)	94,0 (71,0)	125,0 (61,0)	117,0 (82,0)	<i>H</i> =3,983	0,408
100-105. dk	146,0 (93,0)	151,0 (62,0)	94,0 (65,0)	123,0 (57,0)	133,0 (65,0)	<i>H</i> =6,609	0,158
105-110. dk	145,0 (90,0)	151,0 (112,0)	102,0 (67,0)	116,0 (60,0)	129,0 (74,0)	<i>H</i> =5,041	0,283
110-115. dk	147,0 (89,0)	155,0 (154,0)	98,0 (86,0)	114,0 (88,0)	109,0 (89,0)	<i>H</i> =4,186	0,381
115-120. dk	146,0 (91,0)	157,0 (138,0)	94,0 (107,0)	117,0 (148,0)	119,0 (90,0)	<i>H</i> =3,319	0,506
120-125. dk	138,0 (107,0)	159,0 (126,0)	106,0 (105,0)	120,0 (153,0)	109,0 (106,0)	<i>H</i> =2,552	0,635
Test İstatistikleri[‡]	$\chi^2=52,573$; <i>p</i>=0,001	$\chi^2=52,637$; <i>p</i>=0,001	$\chi^2=52,565$; <i>p</i><0,001	$\chi^2=54,688$; <i>p</i><0,001	$\chi^2=82,009$; <i>p</i><0,001		

M: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, [†]: Her bir satırda gruplar arası karşılaştırmalar, *H*: Kruskal-Wallis testi, χ^2 : Friedman testi, [‡]: Her bir grupta grup içi ölçümler arası karşılaştırmalar, *a*, *b* ve *c* üst simgeleri gruplar arası farklılıkları göstermektedir. Aynı üst simgelerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.



Grafik 1. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Sıçanlarda Tüm Grupların Ölçüm Zamanlarına Göre Medyan Spike Sayılarının Dağılımı

4.2 Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Amplitüd Değerleri

Çalışmada kullanılan tüm gruplardaki sıçanlara ait amplitüd değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırmaları Tablo 18’de gösterildi.

Tablo 18’e göre ölçüm zaman aralıklarında (35-40, 40-45, 45-50, 50-55, 55-60, 60-65, 65-70, 75-80, 80-85, 85-90, 95-100, 100-105, 105-110, 110-115, 115-120 ve 120-125 dakika aralıkları) grupların amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı.

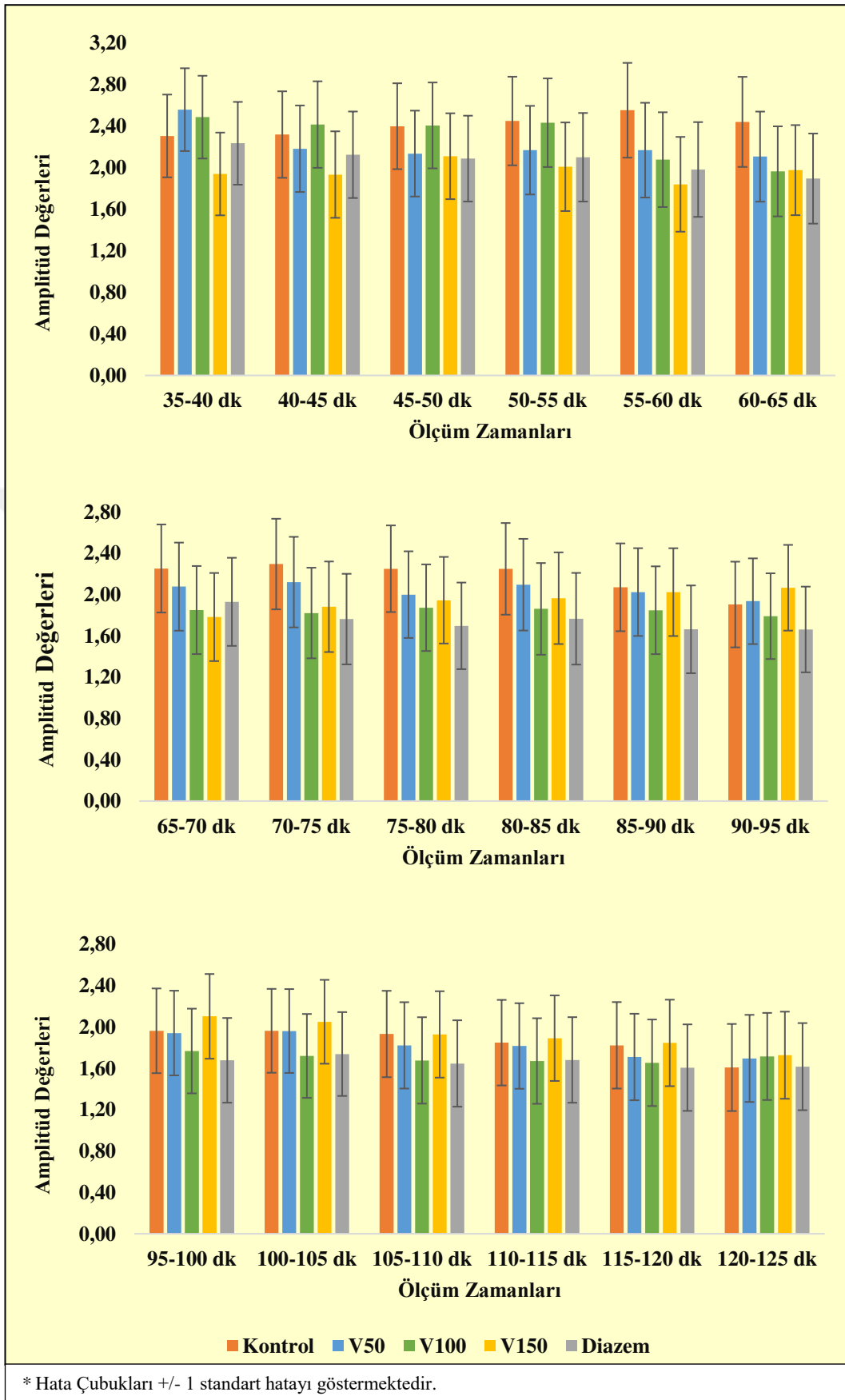
Ölçüm zamanlarına göre grupların ortalama (+/- standart hata) amplitüd değerlerinin dağılımı Grafik 2’de gösterildi.



Tablo 18. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Çalışma Gruplarındaki Sıçanların Amplitüd Değerlerinin Karşılaştırılması*

	Gruplar					Test İstatistikleri†	
	Kontrol	V50	V100	V150	Diazem	Test Değeri	p değeri
	$\bar{x} \pm sh$	$\bar{x} \pm sh$	$\bar{x} \pm sh$	$\bar{x} \pm sh$	$\bar{x} \pm sh$		
35-40. dk	2,307± 0,399	2,560± 0,399	2,488± 0,399	1,941± 0,399	2,236± 0,399	F=0,371	0,827
40-45. dk	2,320± 0,417	2,184± 0,417	2,417± 0,417	1,935± 0,417	2,126± 0,417	F=0,198	0,938
45-50. dk	2,401± 0,414	2,137± 0,414	2,408± 0,414	2,112± 0,414	2,089± 0,414	F=0,151	0,961
50-55. dk	2,451± 0,427	2,170± 0,427	2,434± 0,427	2,010± 0,427	2,102± 0,427	F=0,218	0,926
55-60. dk	2,554± 0,456	2,170± 0,456	2,079± 0,456	1,841± 0,456	1,984± 0,456	F=0,347	0,844
60-65. dk	2,443± 0,434	2,108± 0,434	1,966± 0,434	1,978± 0,434	1,896± 0,434	F=0,252	0,906
65-70. dk	2,254± 0,427	2,078± 0,427	1,851± 0,427	1,783± 0,427	1,931± 0,427	F=0,195	0,939
70-75. dk	2,297± 0,439	2,122± 0,439	1,822± 0,439	1,883± 0,439	1,763± 0,439	F=0,261	0,900
75-80. dk	2,251± 0,420	2,000± 0,420	1,874± 0,420	1,946± 0,420	1,698± 0,420	F=0,231	0,919
80-85. dk	2,250± 0,444	2,097± 0,444	1,862± 0,444	1,966± 0,444	1,767± 0,444	F=0,185	0,945
85-90. dk	2,071± 0,425	2,025± 0,425	1,849± 0,425	2,025± 0,425	1,664± 0,425	F=0,159	0,957
90-95. dk	1,905± 0,415	1,937± 0,415	1,792± 0,415	2,067± 0,415	1,663± 0,415	F=0,136	0,968
95-100. dk	1,962± 0,409	1,941± 0,409	1,767± 0,409	2,102± 0,409	1,677± 0,409	F=0,169	0,952
100-105. dk	1,962± 0,405	1,961± 0,405	1,720± 0,405	2,050± 0,405	1,738± 0,405	F=0,133	0,969
105-110. dk	1,932± 0,418	1,822± 0,418	1,676± 0,418	1,928± 0,418	1,647± 0,418	F=0,105	0,980
110-115. dk	1,848± 0,414	1,816± 0,414	1,670± 0,414	1,891± 0,414	1,681± 0,414	F=0,059	0,993
115-120. dk	1,822± 0,418	1,709± 0,418	1,654± 0,418	1,845± 0,418	1,606± 0,418	F=0,062	0,993
120-125. dk	1,608± 0,421	1,696± 0,421	1,714± 0,421	1,727± 0,421	1,616± 0,421	F=0,018	0,999
Test İstatistikleri‡	F=7,608; p=0,005	F=9,955; p=0,002	F=5,232; p=0,015	F=7,564; p=0,005	F=15,970; p<0,001		

$\bar{x}$: Ortalama, sh : Standart hata, *Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi, †: Her bir satırda gruplar arası karşılaştırmalar, ‡: Her bir grupta grup içi ölçümler arası karşılaştırmaları göstermektedir.



Grafik 2. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Sıçanlarda Ölçüm Zamanlarına Göre Çalışma Grupların Ortalama (+/- standart hata) Amplitüd Değerlerinin Dağılımı

4.3 Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Oksidatif Stres Parametreleri (TAS, TOS, OSİ, TTL, NTL, Disülfıt)

Çalışmada kullanılan tüm gruplardaki sıçanlara ait oksidatif stres parametrelerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırmaları Tablo 19’da gösterildi.

Tablo 19. Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Oksidatif Stres Değişkenlerinin Karşılaştırılması

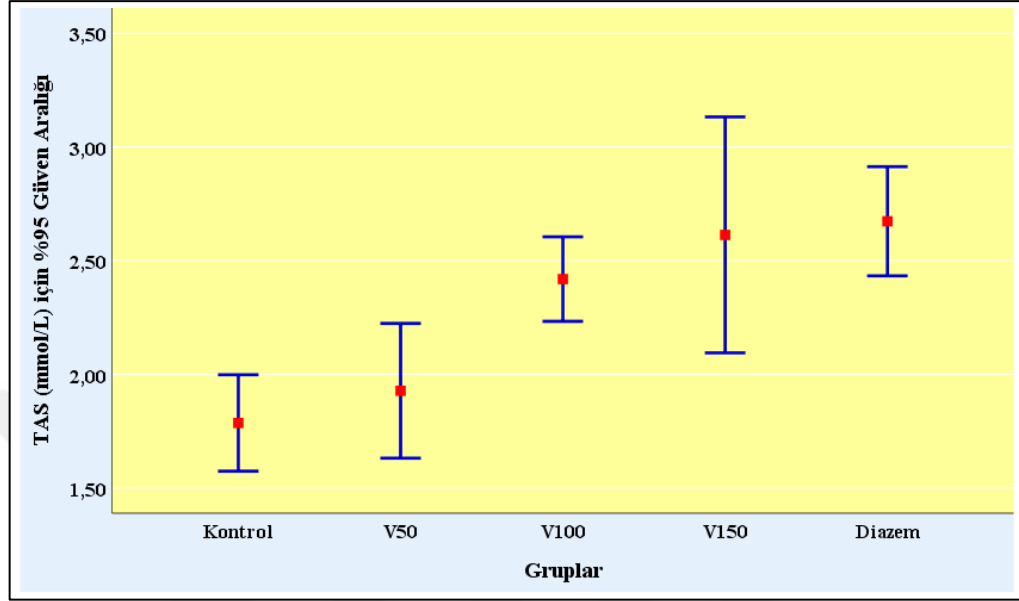
	Gruplar					Test İstatistikleri	
	Kontrol	V50	V100	V150	Diazem	Test Değeri	<i>p</i> değeri
TAS (mmol/L) $\bar{x} \pm ss$	1,78 $\pm$ 0,22 ^a	1,93 $\pm$ 0,32 ^a	2,41 $\pm$ 0,20 ^b	2,61 $\pm$ 0,56 ^b	2,67 $\pm$ 0,26 ^b	<i>F</i> =9,891	<0,001
TOS (μmol/L) <i>M</i> (<i>IQR</i>)	8,21 (8,49) ^a	6,37 (4,84) ^a	12,05 (4,41) ^{ab}	7,94 (2,51) ^a	15,12 (7,07) ^b	<i>H</i> =13,197	0,010
OSİ $\bar{x} \pm ss$	0,529 $\pm$ 0,228	0,420 $\pm$ 0,185	0,583 $\pm$ 0,229	0,361 $\pm$ 0,189	0,631 $\pm$ 0,176	<i>F</i> =2,133	0,101
TTL (μmol/L) <i>M</i> (<i>IQR</i>)	1043 (273)	992 (291)	1021 (773)	804 (451)	1022 (429)	<i>H</i> =4,849	0,303
NTL (μmol/L) <i>M</i> (<i>IQR</i>)	562 (337)	649 (461)	522 (301)	467 (522)	652 (482)	<i>H</i> =2,611	0,625
Disülfıt <i>M</i> (<i>IQR</i>)	241 (168)	201 (210)	251 (143)	147 (154)	182 (184)	<i>H</i> =2,907	0,574

$\bar{x}$: Ortalama, *ss*: Standart sapma, *M*: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, *F*: Tek yönlü varyans analizi, *H*: Kruskal Wallis testi, *a* ve *b* üst simgeleri her bir satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

4.3.1 Toplam Antioksidan Seviye (TAS)

Tablo 19’a göre TAS değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermekteydi (*p*<0,001). Çalışmada kontrol (1,78 $\pm$ 0,22) ile 50 mg venlafaksin (1,93 $\pm$ 0,32) grupları kendi içinde ve 100 mg venlafaksin (2,41 $\pm$ 0,20), 150 mg venlafaksin (2,61 $\pm$ 0,56) ile diazem (2,67 $\pm$ 0,26) grupları kendi içinde TAS değerleri açısından istatistiksel olarak benzerdi. **100 mg venlafaksin, 150 mg venlafaksin ile diazem gruplarının TAS değerleri; control ve 50 mg venlafaksin gruplarının TAS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti.**

Gruplara göre TAS değerlerinin %95 güven aralığı karşılaştırması, Grafik 3'te gösterildi.

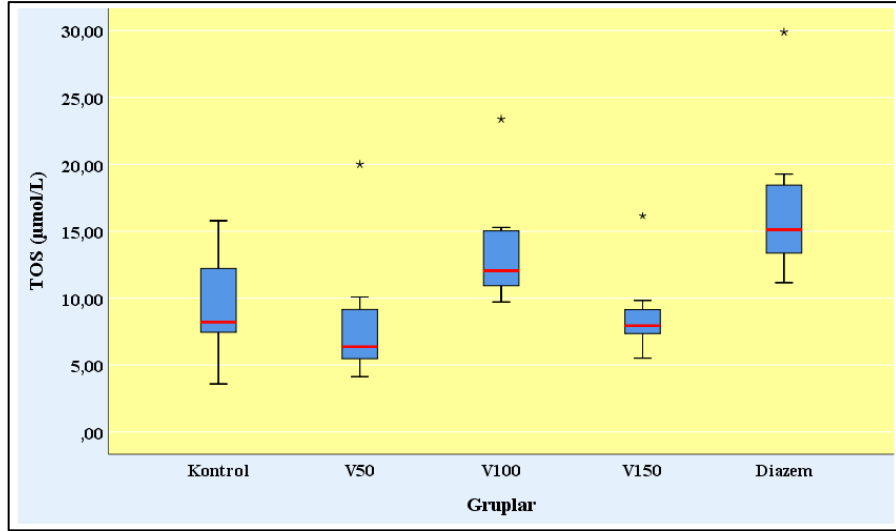


Grafik 3. Deneyisel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki TAS Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği

4.3.2 Toplam Oksidan Seviye (TOS)

Grupların TOS değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermekteydi ($p=0,010$). Diazem [15,12(7,07)] grubunun TOS değerleri; kontrol [8,21(8,49)], 50 mg venlafaksin [6,37(4,84)] ve 150 mg venlafaksin [7,94(2,51)] gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. 100 mg venlafaksin [12,05(4,41)] grubunun TOS değerleri diğer gruplarla istatistiksel olarak benzerdi.

Gruplara göre TOS değerlerinin kutu grafiği olarak karşılaştırılması Grafik 4'te gösterildi.

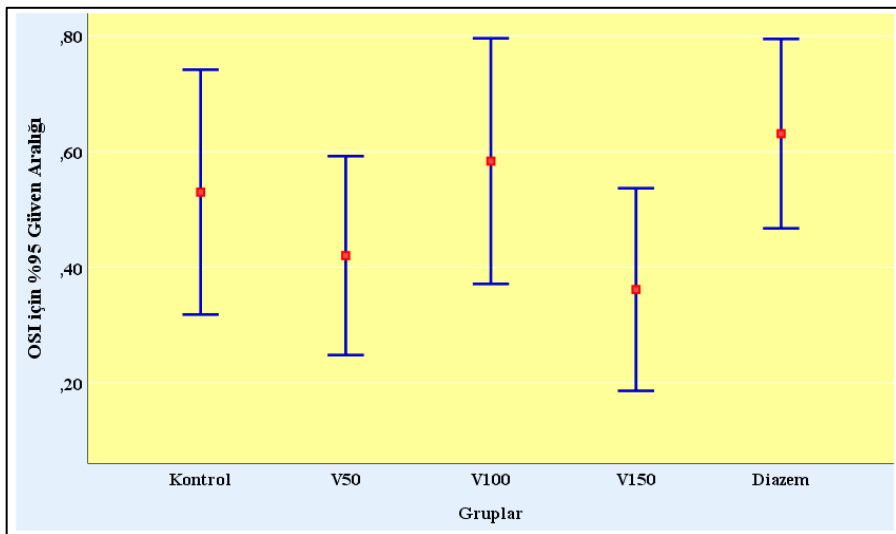


Grafik 4. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki TOS Değerlerinin Kutu Grafiği

4.3.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

OSİ değerleri karşılaştırıldığında, 50 mg venlafaksin ($0,420 \pm 0,185$), 100 mg venlafaksin ($0,583 \pm 0,229$), 150 mg venlafaksin ($0,361 \pm 0,189$) ve diazem ($0,631 \pm 0,176$) grupları ile kontrol ($0,529 \pm 0,228$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,101$).

Gruplara göre OSİ değerlerinin %95 güven aralığı karşılaştırması, Grafik 5'te gösterildi.

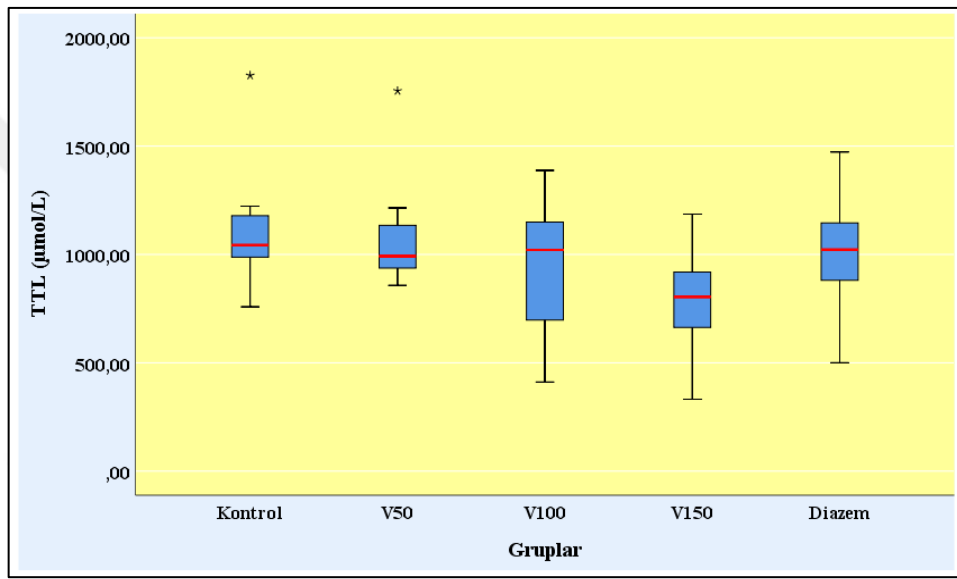


Grafik 5. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki OSİ Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği

4.3.4 Total Thiol (TTL)

TTL değerleri karşılaştırıldığında, 50 mg venlafaksin [992(291)], 100 mg venlafaksin [1021(773)], 150 mg venlafaksin [804(451)] ve diazem [1022(429)] grupları ile kontrol [1043(273)] grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0,303$).

Gruplara göre TTL değerlerinin kutu grafiği olarak karşılaştırılması Grafik 6’da gösterildi.

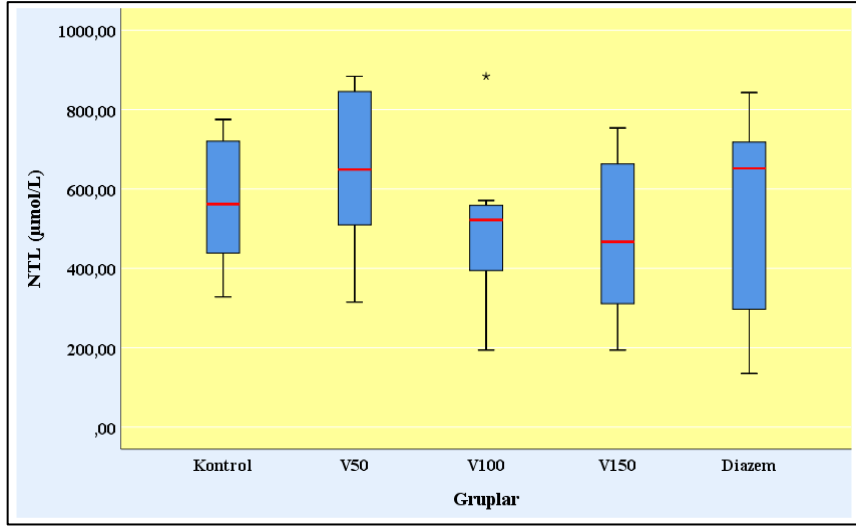


Grafik 6. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki TTL Değerlerinin Kutu Grafiği

4.3.5 Native Thiol (NTL)

NTL değerleri karşılaştırıldığında, 50 mg venlafaksin [649(461)], 100 mg venlafaksin [522(301)], 150 mg venlafaksin [467(522)] ve diazem [652(482)] grupları ile kontrol [562(337)] grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0,625$).

Gruplara göre NTL değerlerinin kutu grafiği olarak karşılaştırılması Grafik 7’de gösterildi.

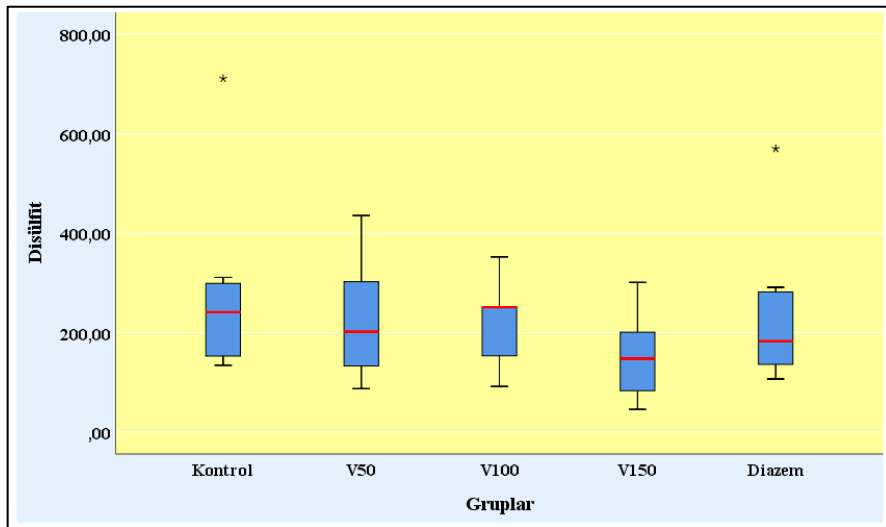


Grafik 7. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki NTL Değerlerinin Kutu Grafiği

4.3.6 Disülfid

Disülfid değerleri karşılaştırıldığında, 50 mg venlafaksin [201(210)], 100 mg venlafaksin [251(143)], 150 mg venlafaksin [147(154)] ve diazem [182(184)] grupları ile kontrol [241(168)] grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,574$).

Gruplara göre disülfid değerlerinin kutu grafiği olarak karşılaştırılması Grafik 8’de gösterildi.



Grafik 8. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki Disülfid Değerlerinin Kutu Grafiği

4.4 Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Elektrolit (Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^+ , K^+ , Cl^-) Değerleri

Çalışmada kullanılan tüm gruplardaki sıçanlara ait elektrolit değerlerinin karşılaştırmaları Tablo 20’de gösterildi.

Tablo 20. Çalışmada Kullanılan Tüm Gruplardaki Sıçanların Elektrolit Değerlerinin Karşılaştırılması

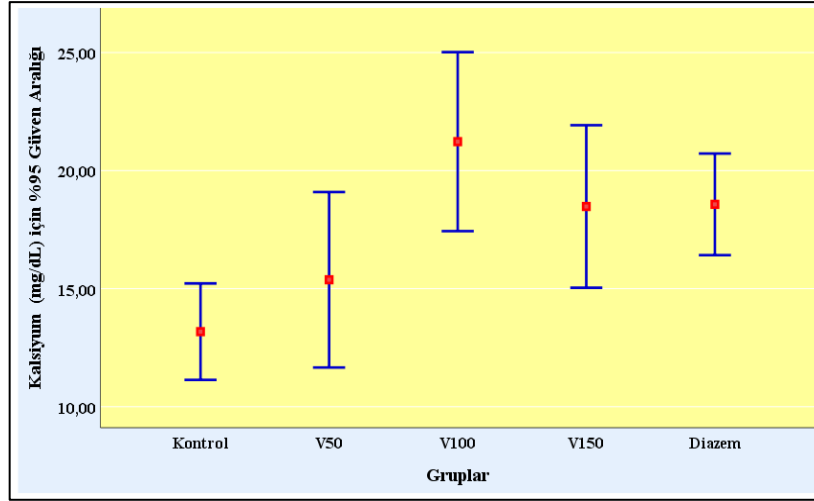
Gruplar						Test İstatistikleri	
	Kontrol	V50	V100	V150	Diazem	Test Değeri	<i>p</i> değeri
	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$		
Ca^{+2}, (mg/dL)	13,18 $\pm 2,21^a$	15,37 $\pm 4,02^{ab}$	21,22 $\pm 4,09^c$	18,48 $\pm 3,72^{bc}$	18,57 $\pm 2,32^{bc}$	$F=5,991$	0,001
Mg^{+2}, (mEq/L)	4,59 $\pm 1,32^a$	5,80 $\pm 1,75^a$	7,81 $\pm 0,47^b$	6,55 $\pm 1,92^{ab}$	5,59 $\pm 0,66^a$	$F=5,464$	0,002
Na^+, (mmol/L)	130,1 $\pm 9,0$	129,4 $\pm 7,0$	130,9 $\pm 3,9$	132,1 $\pm 9,4$	130,8 $\pm 2,2$	$F=0,150$	0,961
K^+, (mmol/L)	6,83 $\pm 0,47$	6,23 $\pm 0,52$	6,79 $\pm 0,67$	6,34 $\pm 0,85$	6,15 $\pm 0,77$	$F=1,588$	0,203
Cl^-, (mmol/L)	94,42 $\pm 6,75$	94,00 $\pm 5,42$	95,14 $\pm 3,62$	95,57 $\pm 6,65$	95,57 $\pm 1,61$	$F=0,129$	0,971

$\bar{x}$: Ortalama, ss : Standart sapma, F : Tek yönlü varyans analizi, a , b ve c üst simgeleri her bir satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

4.4.1 Kalsiyum (Ca^{+2})

Tablo 21’e göre Ca^{+2} değerleri incelendiğinde, gruplarda istatistiksel olarak farklılık gözlenmekteydi ($p=0,001$). **Kontrol ($13,18 \pm 2,21$) grubu Ca^{+2} değerleri istatistiksel olarak 100 mg venlafaksin ($21,22 \pm 4,09$), 150 mg venlafaksin ($18,48 \pm 3,72$) ve diazem ($18,57 \pm 2,32$) gruplarından anlamlı derecede daha düşüktü. 50 mg venlafaksin ($15,37 \pm 4,02$) grubu Ca^{+2} değerleri 100 mg venlafaksin grubunun değerlerinden istatistiksel olarak düşüktü. Diğer gruplar arasında Ca^{+2} değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.**

Gruplara göre Ca^{+2} değerlerinin %95 güven aralığı karşılaştırması, Grafik 9’da gösterildi.

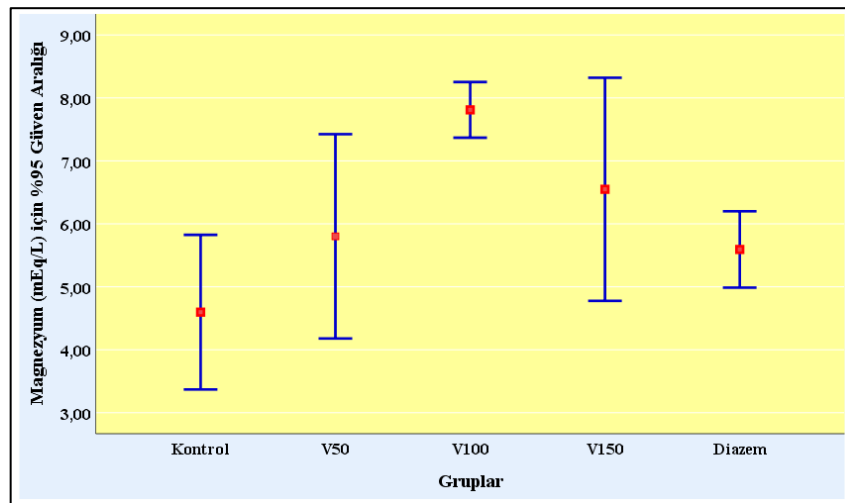


Grafik 9. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki Ca^{+2} Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği

4.4.2 Magnezyum (Mg^{+2})

Mg^{+2} değerleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmekteydi ($p=0.002$). **100 mg venlafaksin ($7,81 \pm 0,47$) grubunun Mg^{+2} değerleri; kontrol ($4,59 \pm 1,32$), 50 mg venlafaksin ($5,80 \pm 1,75$) ve diazem ($5,59 \pm 0,66$) grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti.** Diğer gruplar, Mg^{+2} yönünden istatistiksel olarak benzer dağılıma sahipti.

Gruplara göre Mg^{+2} değerlerinin %95 güven aralığı karşılaştırması, Grafik 10'da gösterildi.

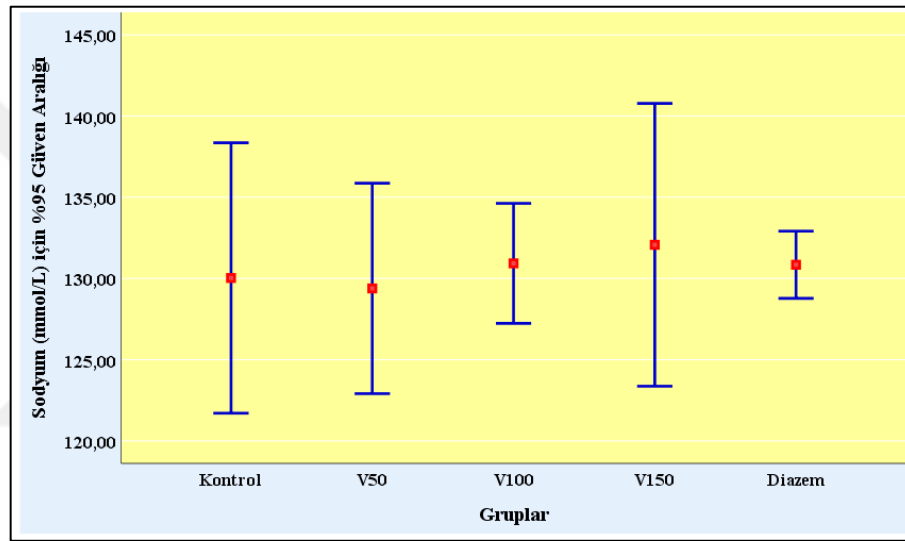


Grafik 10. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki Mg^{+2} Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği

4.4.3 Sodyum (Na⁺)

Na⁺ değerleri karşılaştırıldığında, 50 mg venlafaksin (129,4 ±7,0), 100 mg venlafaksin (130,9±3,9), 150 mg venlafaksin (132,1±9,4) ve diazem (130,8±2,2) grupları ile kontrol (130,1±9,0) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p= 0,961).

Gruplara göre Na⁺ değerlerinin %95 güven aralığı karşılaştırması, Grafik 11’de gösterildi.

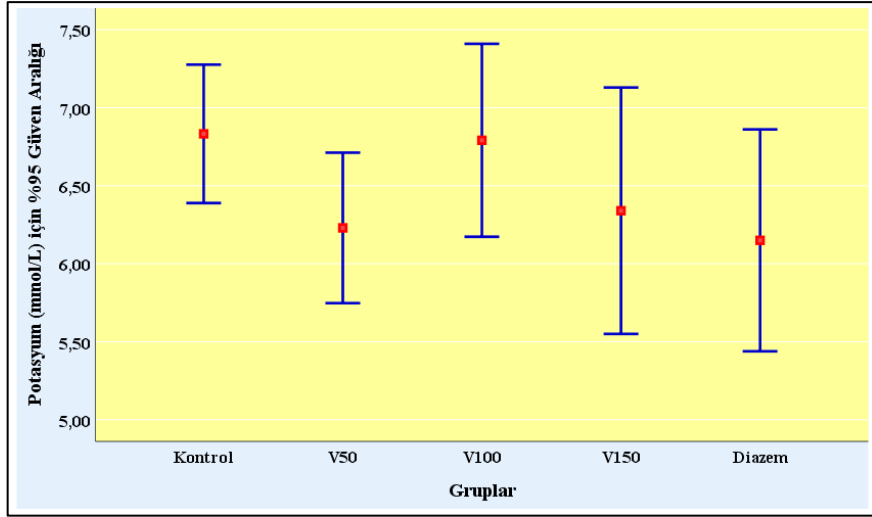


Grafik 11. Deneyisel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki Na⁺ Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği

4.4.4 Potasyum (K⁺)

K⁺ değerleri karşılaştırıldığında, 50 mg venlafaksin (6,23±0,52), 100 mg venlafaksin (6,79±0,67), 150 mg venlafaksin (6,34±0,85) ve diazem (6,15±0,77) grupları ile kontrol (6,83±0,47) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p= 0,203).

Gruplara göre K⁺ değerlerinin %95 güven aralığı karşılaştırması, Grafik 12’de gösterildi.

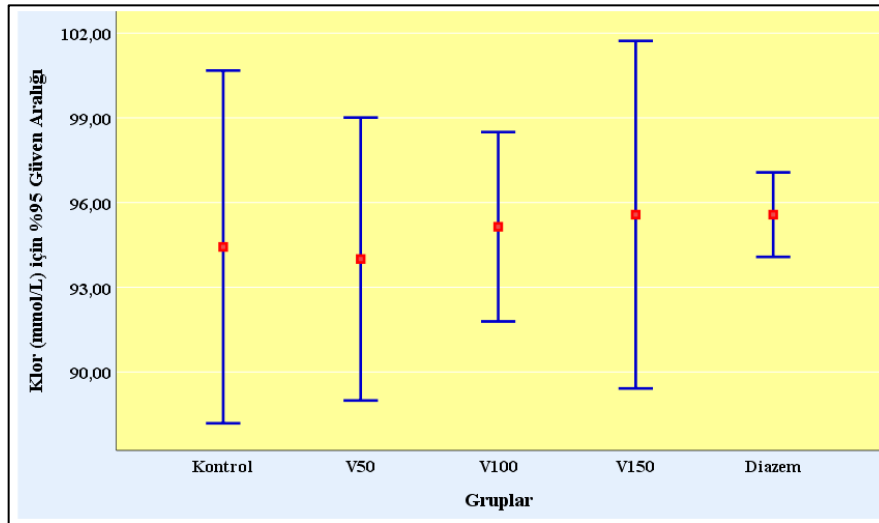


Grafik 12. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki K^+ Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği

4.4.5 Klor (Cl^-)

Cl^- değerleri karşılaştırıldığında, 50 mg venlafaksin ($94,00 \pm 5,42$), 100 mg venlafaksin ($95,14 \pm 3,62$), 150 mg venlafaksin ($95,57 \pm 6,65$) ve diazem ($95,57 \pm 1,61$) grupları ile kontrol ($94,42 \pm 6,75$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,971$).

Gruplara göre Cl^- değerlerinin %95 güven aralığı karşılaştırması, Grafik 13'te gösterildi.



Grafik 13. Deneysel Epilepsi Oluşturulan Tüm Sıçan Gruplarındaki Cl^- Değerlerinin %95 Güven Aralığı Grafiği

5. TARTIŞMA

Epilepsi, beynin normal olmayan elektriksel aktivitesiyle karakterize, tekrarlayan ve genellikle kişinin hayat kalitesini büyük ölçüde etkileyen, bilişsel ve sosyo-psikojenik bir hastalıktır (2). Hayatı olumsuz etkileyen epilepsi hastalığı, birçok nedenle oluşabilmektedir (6). Etyolojisi ve tedavisi halen tam olarak bilinmemektedir (7). Tedavi seçeneklerini ve çeşitliliğini artırmak için deneysel hayvan modelleriyle epilepsi oluşturulmakta ve çeşitli ilaçların bu hastalığa etkinliği değerlendirilmektedir. Penisilin, basit parsiyel epilepsi oluşturan ve hayvan modeli yapılmasına olanak sağlayan ilaçlardan biridir (57, 58). Epilepsi tedavisi için deneysel çalışmalar yapılan ilaç gruplarından biri de, aynı zamanda antidepresan ilaç olan SSRI ve SNRI'lardır. Bir SNRI ilaç olan venlafaksin epilepsi üzerindeki etkinliği merak konusudur.

Çalışmamızı, deneysel epilepsi modelinde venlafaksin antikonvülzan etkilerinin araştırması amacıyla gerçekleştirdik. Bu amacımız doğrultusunda, penisilin kullanarak epilepsi oluşturduğumuz ratlarda, sırasıyla 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 150 mg/kg dozlarında venlafaksin ile pozitif kontrol amacıyla 5 mg/kg dozunda diazem kullanarak ilaçların ECoG kayıtları üzerine etkilerini inceledik. Daha sonra ratlardan aldığımız kan serumu örneklerinden, çeşitli oksidatif stres parametreleri ve elektrolitlerin değerlerini karşılaştırdık.

Çalışmamızda, venlafaksin epilepsiye etkinliği değerlendirmek için, ECoG ölçümündeki spike ve amplitüd değerlerini 5'er dakikalık zaman dilimlerinde, her zaman aralığı kendi içerisinde olmak üzere karşılaştırdık. Spike sayıları değerlendirdiğimizde, 40-45 dk aralığında (venlafaksin uygulandıktan 5-10 dk sonra), 100 mg/kg venlafaksin ve 150 mg/kg venlafaksin gruplarının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede spike sayısını azalttığı gözlemledik. Yine 75-80 dk aralığında (venlafaksin uygulamasından 40-45 dk sonra), 100 mg/kg venlafaksin ve diazem gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede azalma tespit ettik. Ayrıca çoğu zaman aralığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, özellikle venlafaksin 100 ve 150 mg/kg uygulandığı grupların, kontrol grubuna göre spike sayılarında azalma olduğunu ve pozitif kontrol grubu olan diazeme benzer etkinlik gösterdiğini gözlemledik. Çalışmamızda ölçülen bir diğer parametre olan amplitüd değerlerini karşılaştırdığımızda, tüm zaman aralıklarında ilaç gruplarıyla kontrol grubu

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmedik. Venlafaksin gruplarının diazem grubuna benzer amplitüd değerleri oluşturduğunu ve çeşitli venlafaksin dozlarının yer yer kontrol gruplarına göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, amplitüd değerlerinde azalma gösterdiğini izledik. Spike sayısı üzerindeki etkinliği göz önüne alındığında, özellikle 100 ve 150 mg/kg venlafaksin dozlarının, epilepsi üzerinde antikonvülzan etki oluşturabileceği gördük.

Çalışmamızda deneysel epilepsi oluşturmak için penisilin kullandık. Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız, penisilin ile indüklenen epilepsi modelinde, venlafaksin etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Litaratürde, farklı deneysel epilepsi modellemelerinde venlafaksin etkileri incelenmiştir.

Model oluşturmak amacıyla uygulanan diğer bir kimyasal madde olan pentilentetrazol (PTZ) kullanılarak çeşitli araştırmalar yapılmıştır. PTZ uygulanarak oluşturulan kronik epilepsi modelinde, antidepresanların etkilerini inceleyen bir çalışmada (72), venlafaksin (10 mg/kg/gün ip), fluoksetin (20 mg/kg/gün ip), mirtazapin (10 mg/kg/gün ip) ve imipramin (20 mg/kg/gün ip) etkileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda, venlafaksin ve mirtazapinin antiepileptik ilaçların antikonvulzif potansiyelini arttırdığı ve epilepside güvenilir olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ahern ve arkadaşlarının norepinefrin transporter (NET) inaktivasyonunun nöbet sıklığına etkisini araştırdığı başka bir çalışmada (102), flurotil kullanılarak epilepsi modeli oluşturulmuş ve sonrasında reboksetin, sertralin, venlafaksin, bupropion, desipramin ve imipraminin konvulzif etkileri araştırılmıştır. Diğer ilaçların aksine, venlafaksin prokonvülzan aktiviteden yoksun olduğu ve bir miktar antikonvülzan etki oluşturduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu iki çalışmaların sonuçları, bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir. Santos ve arkadaşları (103)'nın yapmış olduğu PTZ ile indüklenen epilepsi modeli başka bir çalışmada, sıçanlara venlafaksin 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg uygulanmıştır. Ardından 30 dk sonra PTZ 60 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Yapılan çalışmada 25 ve 50 mg/kg uygulanan gruplarda konvülsiyon süresinin geciktiği, 75, 100 ve 150 mg/kg gruplarında ise konvülsiyon sıklığı ve süresinde artış meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, düşük dozlarda (25 ve 50 mg/kg) venlafaksin antikonvülzan, yüksek dozlarda (75, 100 ve 150 mg/kg) venlafaksin prokonvülzan etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Oysaki bizim çalışmamızda venlafaksin 100 ve 150 mg/kg dozları antikonvülzan etki göstermiştir. Bizim

epilepsi modeli oluşturmak için kullandığımız ilacın penisilin, Santos Jr ve arkadaşlarının kullandıkları ilacın ise PTZ olması, bu farklılığın ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. Bu sonuç, etyolojisi farklı olan epilepsi vakalarında farklı dozlarda venlafaksin kullanılabileceğini göstermektedir.

Venlafaksin, bir serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) ilaçtır. Sinaptik aralıkta hem serotoninin hem de nöradrenalinin artmasını sağlar. Venlafaksin günümüzde, sosyal anksiyete bozukluğu, majör depresif bozukluk ve katapleksinin tedavi ve yönetimi için FDA onayı almıştır (61). Venlafaksin antidepresan etkinliğini, trisiklik antidepresan (TCA) grubu diğer ilaçlarla benzer olup, yan etki ve tolerans açısından TCA'lerden daha avantajlıdır (60). Daha önce de bahsettiğimiz üzere, penisilinle indüklenen epilepsi modelinde venlafaksin antikonvülzan etkileri bildiğimiz kadarıyla ilk defa bizim çalışmamızda araştırılmaktadır. Ancak, oluşturulan penisilin aracılı epilepsi modellerinde, benzer etki mekanizmasına sahip olan diğer antidepresan ilaçların kullanımı ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Öğün ve arkadaşları (71), bir 5-HT modülatörü olan vortioksetinin epilepsi üzerindeki etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, penisilin kullanarak epilepsi modeli oluşturmuşlardır. Ardından sıçanlar 3 gruba ayrılmış, bir grup kontrol grubu olarak belirlenmiş, diğer gruplara diazepam (5 mg/kg) ve vortioksetin (10 mg/kg) uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, vortioksetinin akut olarak indüklenen epileptik deşarj sayısını azalttığı ve antikonvulsif etki gösterdiği raporlanmıştır. Bir başka çalışmada Aygün (69), depresyon tedavisinde en sık kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan fluoksetinin, penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine etkisini araştırmıştır. İntrakranial penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra, fluoksetin 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarda intraperitoneal uygulanmış ve ECoG kayıtları incelenmiştir. Deney sonucunda düşük (5 mg/kg) ve orta (10 mg/kg) dozlarında fluoksetinin antikonvülzan etkiye sahip olduğu, yüksek doz (20 mg/kg) fluoksetinin ise epileptik aktiviteyi arttırdığı ve prokonvülzan etki gösterdiği görülmüştür. Bir başka deneyde (68), SSRI ilaç gruplarından olan trazodonun, aynı deneyde hem penisilinle indüklenen epilepsideki hem de genetik olarak epilepsini doğan WAG/Rij sıçanlarındaki epileptik aktivite üzerine etkisi araştırılmıştır. Penisilin enjeksiyonundan 30 dk sonra, 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 30

mg/kg dozlarında trazodon enjekte edilen grupların epileptik aktiviteleri incelenmiştir. Aynı dozlar, WAG/Rij sıçanları üzerine de uygulanmış ve ECoG dalga değişiklikleri gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda, 10 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarında trazodonun epileptiform aktivite sıklığını azalttığı, 5 mg/kg trazodonun ise epileptik aktivite üzerine etki etmediği gözlemlenmiştir. Ayrıca, aynı deneyde trazodonun WAG/Rij sıçanları üzerinde bütün dozlarında prokonvulzan etki gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmaların sonuçları, tıpkı bizim çalışmamızdaki gibi, venlafaksinle benzer yollarla etkinlik gösteren vortiksetin, fluoksetin (düşük dozları), trazodon gibi ilaçların antikonvülzan etki oluşturduğunu göstermektedir. Bir SNRI olan Duloksetin kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise (70), penisilinle indüklenen epilepsi modelinde sıçanlara 1, 5, 10 ve 30 mg/kg duloksetin uygulanmıştır. Deneyin sonucunda araştırmacılar, epileptiform aktivite sıklığının arttığını ve duloksetinin prokonvülzan etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, benzer aileden olan venlafaksin bu çalışmanın tersine antiepileptik özellik göstermiştir. Bu farkın sebebi, peritondan emilim oranlarının ilaçtan ilaca farklılık göstermesi ve duloksetinin deneysel epilepsi modellemesinde etkin doz aralığının bilinmemesi olabilir.

Epilepsi oluşturan penisilin haricinde birçok madde mevcuttur (57). Bu maddeler, epilepsinin lokal veya jeneralize olmasını etkiler. Bu maddelerden biri olan pentilentetrazol (PTZ) uygulanarak oluşturulan epilepsi modellerinde venlafaksin uygulamaları yukarda anlatılmıştır. Literatürde, PTZ veya diğer maddeler kullanılarak oluşturulan epilepsi modellerinde, venlafaksin harici antidepresan SSRI ve SNRI ilaçlarının antiepileptik etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur.

Aygün ve arkadaşları (104)'nın bir SSRI olan vortiksetinin çeşitli epilepsi modellerindeki epileptik deşarjları incelediği bir çalışmada, penisilin ve PTZ kullanarak indüklenen epilepsi modeli ile WAG/Rij sıçanları kullanılmıştır. Sıçanlar, her 4 hayvan grubuna bir model uygulanacak şekilde tam 12 gruba ayrılmıştır. Dört deney grubu penisilinle, dört deney grubu PTZ ile epilepsiye sokulmuş sıçanlardan oluşurken, diğer dört grup ise doğuştan epilepsili olan WAG/Rij sıçanlarından oluşmuştur. Bu 3 farklı epilepsi modeline vortiksetin 1 mg/kg, 5 mg/kg veya 10 mg/kg dozlarında uygulanmış ve ECoG kayıtları değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, vortiksetinin, penisilinle ve PTZ ile indüklenen tüm gruplarda nöbet aktivitesini önlediğini, WAG/Rij sıçanlarında ise

epileptik nöbeti ağırlaştırdığını ortaya çıkarmıştır. Vortiksetinle yapılan başka bir çalışmada (105), PTZ ile oluşturulan kronik epilepsi modelinde sıçanlara 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında vortiksetin uygulanmış ve ECoG kayıtları incelenmiştir. Çalışma sonunda vortiksetinin, epileptiform aktiviteyi baskıladığı ve antiepileptik etki gösterdiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, SSRI olan fluoksetinin epilepsi üzerindeki aktivitesini araştıran Igelström ve arkadaşları (106), fluoksetinin epileptiform etkilerini, düşük Mg^{+} konsantrasyonlu ortamlarla hazırlanan epilepsi modellemesinde incelemiştir. Çalışma sonucunda Igelström ve arkadaşları, fluoksetinin epileptik aktivasyonu bloklayabildiğini ve antiepileptik ilaçlara benzer şekilde membran uyarılabilirliğini azalttığını ortaya koymuşlardır. Dolayısıyla fluoksetinin antikonvulzan etki gösterebileceği sonucuna varmışlardır. Maksimum elektroşok ile indüklenen epilepsi modeli ile kurgulanan bir başka çalışmada (107), fluoksetinin etkilerini araştırmış ve 14 mg/kg ve 22 mg/kg dozlarında uygulanan fluoksetinin epileptik deşarjlar üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada 22 mg/kg dozu çok daha etkili olmak üzere, fluoksetinin nöbetleri önlemede istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalar, venlafaksinle benzer etkiye sahip olan bu antidepresanların, tıpkı bizim çalışmamızdaki gibi antikonvülzan etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Başka bir çalışmada Zienowicz ve arkadaşları (108), PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde fluoksetinin işe yararlılığını araştırmışlardır. Fluoksetin, 10 mg/kg dozunda ip yolla uygulanmış, yaklaşık bir saat sonra 50 mg/kg dozunda PTZ enjeksiyonu yapılmıştır. Ardından grupların nöbet insidansları ve nöbet geçiren sıçan sayıları incelenmiştir. Çalışma sonucunda, fluoksetinin prokonvulzif etki gösterdiği ve PTZ'nin epileptik etkisini arttırdığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda epileptik ilaç uygulamasından 30 dk sonra antidepresan ilaç olan venlafaksin verilmişken, Zienowicz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, epileptik ilaç uygulamasından 60 dk önce antidepresan ilaç olan fluoksetin verilmiştir. Bizim çalışmamızdaki sonuçların aksine, bu çalışmada fluoksetinin prokonvülzan etki göstermiştir. Bunun sebebi, bizim çalışmamızda antidepresan ilacın epileptik ilaçtan sonra, bu çalışmada ise antidepresan ilacın epileptik ilaçtan önce kullanılmış olması olabilir.

Çalışmamızda ayrıca epilepsi hastalığında önemli bir etken olan oksidan-antioksidan sistemi elemanlarını da inceledik. Oksidatif denge, hücrelerde oluşturduğu zarar göz önüne alındığında epilepsinin nedenleri arasında sayılan prooksidan sistemlerin ve oluşan serbest radikalleri etkisizleştirmeye yarayan

antioksidan sistemlerin denge durumudur. Çeşitli sebeplerle serbest radikal artışında veya antioksidan etkinin azalması durumunda oksidatif stres denilen durum ortaya çıkmaktadır (84). Organizmanın önemli antioksidanları arasında yer alan tiol bileşikleri, oksidan madde ile karşılaştıklarında tepkimeye girerek native tiyol formundan redükte diyol formuna geçer. Dolayısıyla oksidatif stres durumunda native tiyol (NTL) azalırken, disülfid bağları artmaktadır (94). Oksidan ve antioksidan seviye günümüzde çeşitli yöntemlerle ölçülmektedir. Toplam Antioksidan Seviye (TAS) ve Toplam Oksidan Seviye (TOS) kendilerine özgü kitlerle ölçülmekte iken, Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ve disülfid düzeyi formülle hesaplanmaktadır (94). Bu bilgilere dayanarak epilepside, TAS değerinin azalması, TOS ve OSİ değerinin artması, Native Thiol Düzeyinin azalması ve Disülfid seviyesinin artması beklenmektedir. Çalışmamızda, epilepsi hastalığının tedavisine etkisini değerlendirmek için kullandığımız diazem ve venlafaksin, oksidatif denge üzerine etkisini de değerlendirdik.

Çalışmamızda, diazem, 150 mg/kg venlafaksin ve 100 mg/kg venlafaksin grubunda, kontrol grubuna göre TAS değeri istatistiksel olarak önemli derecede artmış bulduk. İlginç bir şekilde, diazem grubunda TOS değeri, kontrol grubuna, 50 mg/kg venlafaksin grubuna ve 150 mg/kg venlafaksin grubuna göre önemli derecede arttı. Çalışmamızda 100 ve 150 mg/kg venlafaksin uygulaması, kontrol grubuna göre TAS değerini önemli derecede artırdı, TOS değerlerinde ise kontrol grubuna göre önemli artışa neden olmadı. Bu sonuçlar, venlafaksin 100 ve 150 mg/kg kullanımında antioksidan seviyeyi artırırken, oksidan seviyeyi hemen hemen aynı düzeyle tutmayı başarabildiğini gösterdi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen OSİ, 50 mg/kg ve 150 mg/kg venlafaksin gruplarında, kontrol grubuna göre azalmış bulundu. Total tiol değerlerine bakıldığında, 150 mg/kg venlafaksin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, azalma mevcuttu. Ancak, total tiol değeri üzerinden yorum yapmak yerine, oksidatif temas olduğunda azalan native tiol ve artan disülfid değerleri üzerinden yorum yapmak daha doğru olacaktır. Native tiol değerlerine bakıldığında, 100 mg/kg venlafaksin ve 150 mg/kg venlafaksin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, değersel olarak kontrol grubuna göre azalma mevcuttu. Oysaki native tiol düzeylerinin epilepsi grubunda daha düşük olması, tedavi grubunda daha yüksek olması beklenmektedir. Nitekim 50 mg/kg venlafaksin grubu ve diazem grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, native tiol değerinde artış

mevcuttu. Disülfid değerlerine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen, 150 mg/kg venlafaksin grubunda belirgin olmak üzere, 50 mg/kg venlafaksin ve diazem gruplarında kontrol grubuna göre azalma mevcuttu. Disülfid düzeyindeki azalmanın antioksidan etkiyi göstereceği göz önüne alındığında, özellikle 150 mg/kg venlafaksin olmak üzere, 50 mg/kg venlafaksin ve diazemin antioksidan etki gösterdiği gözlemlendi.

Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız, penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde venlafaksin oksidatif denge üzerine etkisini araştıran ilk çalışmadır. Litaratürde farklı epilepsi modeli yöntemleriyle ve venlafaksin harici SSRI ilaçlar kullanılarak yapılan, oksidatif stres parametrelerinin ölçüldüğü çalışmalar mevcuttur. Pottoo ve arkadaşlarının, maksimum elektroşok ile indüklenen epilepsi modeli ile kurguladıkları bir çalışmada (107), bir SSRI olan fluoksetinin etkileri araştırılmıştır. Epilepsi modeli oluştuktan sonra hayvanlara çeşitli ilaçlar (fluoksetin, raloksifen, bromokriptin dozu ve bunların kombinasyonları) uygulanmış ve nöbete etkileri gözlemlenmiştir. Ardından deney bitiminde ratların hipokampal bölgeleri çıkarılmış ve oksidatif stres belirteçleri ölçümü için çeşitli işlemlere tabi tutulmuş, antioksidan markerlardan olan Glutadyon reduktaz (GR) ve glutadyon peroksidaz (GPx) ölçümleri yapılmıştır. Pottoo ve arkadaşları çalışma sonucunda, fluoksetinin ilaç uygulanmayan epilepsi grubuna göre, hipokampal bölgedeki GR ve GPx seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da, venlafaksin 100 ve 150 mg/kg dozlarında uyguladığımız gruplarda, ilaçsız epilepsi grubuna göre TAS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Sonuçlarımız, bu çalışmanın sonuçları ile benzerdir. Hussain ve arkadaşları (109) tarafından PTZ ile indüklenen epilepsi modeli kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, bir SSRI olan sertralinin sodyum valproat ve levositeram ile kombinasyonlarının epilepsi üzerinde etkinliği araştırılmış ve oksidatif stres parametrelerine etkisi değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, kindling modeli kullanılarak oluşturdıkları kronik epilepsi modelinde, sertralinin tek başına koruyucu etkisinin olmadığını, ancak sodyum valproat veya levositeram ile birlikte kullanıldığında, bu ilaçların koruyucu etkisini arttırdığını bulmuşlardır. Deney sonunda sıçanlar kurban edildikten sonra, hipokampusler çıkartılmış ve çeşitli işlemlerden geçirilmiştir. Bu işlemlerin ardından, lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan, oksidatif stres parametrelerinden malondialdehit (MDA) ve

antioksidan ürün olan glutatyon (GSH) değerleri ölçülmüştür. Oksidatif stres göstergesi MDA, ilaç uygulanmayan PZT grubunda yüksek bulunurken, sertralin uygulanmış epilepsi grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, oksidatif stres parametrelerinin tamamının toplamı olan TOS değerini ölçtük ve SSRI grubumuzla kontrol grubumuz arasında anlamlı fark göremedik. Ayrıca araştırmacılar, antioksidan olan GSH'nin ölçümelerini de değerlendirmiş, ilaç grupları veya kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda, antioksidan ürünlerin tamamının toplamı olan TAS değerini ölçtük ve SSRI grubumuzda kontrol grubumuza kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış tespit ettik. Hussain ve arkadaşları ile bizim çalışmamızdaki bu farklılıkların sebebi, onların sadece belirli oksidatif ve antioksidatif parametreleri incelerken, bizim bütün parametrelerin toplamını gösteren TAS ve TOS değerlerini incelememiz olabilir. Freitas ve arkadaşlarının (110) yapmış olduğu başka bir çalışmada, bir SSRI olan buspironun, pilokarbin ile indüklenen epilepsi modelindeki koruyucu etkisini ve antioksidan mekanizmalar üzerine etkinliğini değerlendirilmiştir. Çalışmada 5 mg/kg dozunda buspiron, 400 mg/kg dozunda pilokarbin enjeksiyonundan 30 dk önce, intraperitoneal yolla uygulanmıştır. Sonuçlar, buspironun epilepsiye yakalanan sıçan sayısını öncemli derecede azalttığını göstermiştir. Ayrıca çalışmacılar, hipokampusten parçalar alarak, çeşitli yöntemlerle MDA, nitrik oksit (NO), superoksit dizmutaz (SOD) ve katalaz (KAT) değerlerini ölçmüştür. Buspiron grubunda epilepsi grubuyla karşılaştırıldığında, oksidan parametreler olan MDA ve NO, istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca SOD ve KAT değerlerine bakıldığında, buspiron grubunda epilepsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme mevcuttur. Buspironun, pilokarbin ile indüklenen epilepsi modelinde, oksidan parametreleri azalttığı, antioksidan parametreleri ise arttırdığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da SSRI olan venlafaksin gruplarında, ilaç kullanılmayan epilepsi grubuna göre TAS değerlerinin yüksek bulunması, bu çalışmayla benzer sonuçlar elde ettiğimizi gösterdi.

Çalışmamızda ayrıca, epilepsi ve tedavi gruplarının elektrolit düzeyleri değerlendirdik. Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^{+} , K^{+} ve Cl^{-} ölçümlerini her grup için yaptık ve karşılaştırdık. Sonuçları incelediğimizde, 100 mg/kg ve 150 mg/kg venlafaksin grupları ile diazem grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde Ca^{+2} değerini yüksek bulduk. Yine 100 mg venlafaksin gruplarında,

kontrol grubuna göre Mg^{+2} değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek hesapladık. Na^+ , K^+ ve Cl^- parametrelerinde ise, kontrol grubu ile 50 mg/kg venlafaksin, 100 mg/kg venlafaksin, 150 mg/kg venlafaksin ve diazem grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik. Tüm bu verileri değerlendirdiğimizde, penisilinle indüklenen epilepsi modelinde, kontrol grubuna göre, venlafaksin orta ve yüksek dozlarının ve diazemin, Ca^{+2} ve Mg^{+2} değerlerini artırabileceği sonucuna ulaştık. Özellikle Na^+ değerlerinin venlafaksin gruplarında kontrol grubuyla farklılık göstermemesi, SNRI ilaçların önemli yan etkilerinden biri olan hiponatremi gelişim riski açısından diğer antidepresan ilaçlara göre daha güvenilir olabileceğini ortaya koydu. Literatürde, penisilinle indüklenen epilepsi modelinde kullanılan venlafaksin ve diazemin kan serumundaki elektrolitler üzerine etkisini inceleyen başka bir çalışmaya rastlayamadık. Üstelik, herhangi bir modelle epilepsi oluşturulan ratlarda kullanılan antidepresan ilaçların kandaki elektrolitler üzerine etkisinin inceleyen bir çalışmaya da rastlamadık.

Epilepside kullanımı incelenmemiş olsa bile, SSRI ve SNRI ilaçların elektrolitler üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Jung ve arkadaşları (111)'nın yaptığı bir araştırmada, herhangi bir SSRI ile tedavi edilen 93 hasta, mirtazapin ile tedavi edilen 76 hasta ve venlafaksin ile tedavi edilen 71 hastanın tedavi öncesi ve sonrası sodyum değerlerini incelemişlerdir. Araştırma sonucunda, SSRI ilaçların sodyum değerlerini düşürdüğünü, mirtazapin ve venlafaksin sodyum değerleri üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını bulmuşlardır. Bu çalışma, bizim çalışmamıza, her ne kadar epilepsili sıçanlarda çalışmış olsak da, Na^+ değerlerinin venlafaksin uyguladığımız grupta kontrol grubuna göre azalma olmaması yönüyle benzerdir. Bir başka çalışmada (112), fluoksetin tedavisinden önce ve sonra serum Na^+ değerleri incelenmiş, tedaviden sonra hastalarda serum Na^+ düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda venlafaksin, kontrol grubuna göre Na^+ değerlerinde değişikliğe neden olmadı. Bu farklılığın sebebi, bu çalışmanın insanlar üzerinde, bizim çalışmamızın ise sıçanlar üzerinde olması ve kullanılan ilaçların farklı olması olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde, venlafaksinın eletrofizyolojik ve biyokimyasal etkilerini araştırdık. Yaptığımız bu çalışmada 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 150 mg/kg venlafaksin grubunun, kontrol ve diazem gruplarına göre, spike sayıları ve amplitüd değerleri üzerine etkinliğini, TAS, TOS, OSİ, Disülfid ve elektrolitler üzerine etkilerini inceledik. Bulguları değerlendirdiğimizde elde ettiğimiz sonuçları şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Sıçanlara 100 mg/kg dozda daha fazla ve 150 mg/kg dozda daha az olmak üzere, venlafaksin uygulamasının, kontrol ve diazem gruplarına göre spike sayılarını istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğünü gözlemledik. Bu bize Venlafaksinın özellikle orta ve yüksek dozlarının antiepileptik davranış sergileyebileceğini gösterdi.
2. Çalışmamızda 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 150 mg/kg dozlarında uygulanan venlafaksin gruplarının, amplitüd değerleri üzerinde pozitif kontrol grubu olan diazem grubuna istatistiksel olarak benzer olduğunu tespit ettik. Bu sonuç, bize venlafaksinın epilepsideki elektriksel şarjların genliğini gösteren amplitüd değerlerinde, diazem benzeri işlevi olduğunu gösterdi.
3. Venlafaksin uygulamasının spike sayılarını düşürerek antikonvülzan etki göstermesi ve amplitüd değerleri üzerinde diazem benzeri etki yapması, epilepsi hastalığının tedavisinde yeni ve farklı bakış açıları kazanmamızı sağlayabilir.
4. Çalışmamızda 100 mg/kg ve 150 mg/kg venlafaksin uygulamasının, kontrol grubuna göre TAS değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını belirledik. Antioksidan savunma sistemlerinin epilepsi hastalığı oluşumunu engellediği ya da geciktirdiği düşünüldüğünde, venlafaksin, TAS değerlerini artırarak oksidan savunma sistemlerini güçlü tutup antiepileptik etki göstermiş olabilir.
5. Disülfid değerlerine baktığımızda, istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen, özellikle 150 mg/kg venlafaksin grubunda belirgin olmak üzere, 50 mg/kg venlafaksin ve diazem gruplarında kontrol grubuna göre azalma gözlemledik. Disülfid düzeyindeki düşüklüğün, daha az oksidan

maruziyetini göstereceği göz önüne alındığında, 150 mg/kg venlafaksin daha fazla olmak üzere, 50 mg/kg venlafaksin ve diazemin antioksidan etki gösterdiğini tespit ettik. Venlafaksin, disülfid değerlerini azaltarak antioksidan savunma sistemleri üzerinden antiepileptik etki göstermiş olabilir.

6. Elektrolit değerlerine baktığımızda, Ca^{+2} ve Mg^{+2} değerlerinin 100 mg/kg venlafaksin grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu, Na^+ , K^+ ve Cl^- değerlerinin ise, venlafaksin gruplarında kontrol gruplarına benzer değerler gösterdiğini tespit ettik. Venlafaksin epilepsili hastalarda Ca^{+2} ve Mg^{+2} değerlerini yükseltebileceği ve dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna vardık. Öte yandan venlafaksin, SSRI ilaçların önemli yan etkilerinden biri olan hiponatremiye neden olmadığını ve bu yönüyle epilepsi hastalarında tercih edilebileceğini gösterdik. Epilepsi hastalığında venlafaksin kullanımı durumunda, elektrolit değerlerindeki değişimlerin göz önünde bulundurulması gerekebilir.
7. Çalışmamızda antiepileptik etkinlik açısından 100 mg/kg venlafaksin uygulamasının, 150 mg/kg venlafaksin uygulamasından daha efektif olması, venlafaksin dozu arttıkça antiepileptik etkinliğinin azaldığı yorumunu yapmamızı sağlayabilir. Öyleyse, daha yüksek venlafaksin dozlarının antiepileptik etkilerinin farklı çalışmalarla araştırılması literatür açısından yararlı olacaktır.
8. Bizim çalışmamız sonucuna göre venlafaksin, yüksek dozlarda antiepileptik ve antioksidan özellik sergiledi. Bununla birlikte, venlafaksin epilepsideki etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi adına daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Venlafaksin, sinirbilimi için önemli biyobelirteç olan beyin omurilik sıvısında, serotonin, glutamat ve GABA miktarları üzerine etkisinin belirlenmesi ve serotoninin farklı reseptörleri üzerinden epilepsinin patofizyolojisine yönelik etkisinin immunohistokimyasal olarak açıklanabilmesi için daha fazla deneysel ve moleküler çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Eşkazan E. Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. In Yeni SN, Bora İ, Gürses C, editors. Epilepsi, Nobel Tıp Kitabevi; 2008
2. Fisher RS. Redefining epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. 2015;28(2):130-135.
3. Iniesta I. John Hughlings Jackson and our understanding of the epilepsies 100 years on. *Practical Neurology*. 2011;11(1):37-41.
4. Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate - Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 2016;1(1-2):37-44.
5. 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):475-482.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
7. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019;393(10172):689-701.
8. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens - pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(7):380-390.
9. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *The Lancet*. 2012;380(9848):1193-1201.
10. Walker LE, Mirza N, Yip VL, Marson AG, Pirmohamed M. Personalized medicine approaches in epilepsy. *Journal of Internal Medicine*. 2015;277(2):218-234.
11. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191.
12. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*. 2018;139:73-79.
13. Fisher RS. The new classification of seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;17(6):48.
14. Berg AT, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies? *The Lancet Neurology*. 2010;9(5):459-461.
15. Barçın EN, Günel GG, Aktekin B. Antiepileptik ilaçların yavaş kesilmesinin status epileptikus ve küme nöbet oluşumuna etkisi: Uzun süreli video-EEG monitorizasyon sonuçları. *Journal of the Turkish Epilepsy Society*. 2013;19(2):53-57.
16. Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, Borlot F, Bui E, Camfield P, et al. Epilepsy: transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia*. 2017;58(9):1502-1517.
17. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: a critical review. *Epilepsy & Behavior*. 2009;15(1):2-9.

18. Legnani M, Bertinat A, Decima R, Demicheli E, Higgie JR, Preve F, et al. Applicability and contribution of the new ILAE 2017 classification of epileptic seizures and epilepsies. *Epileptic Disorders*. 2019;21(6):549-554.
19. 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;58(4):531-542.
20. Gurnett CA, Dodson WE, Shorvon S, Perucca E, Engel P. Definitions and classification of epilepsy. *The Treatment of Epilepsy*, 3rd edition. Oxford: Blackwell Science. 2009:3-20.
21. Sohal VS, Rubenstein JL. Excitation-inhibition balance as a framework for investigating mechanisms in neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. 2019;24(9):1248-1257.
22. Nelson SB, Valakh V. Excitatory/inhibitory balance and circuit homeostasis in autism spectrum disorders. *Neuron*. 2015;87(4):684-698.
23. Bonansco C, Fuenzalida M. Plasticity of hippocampal excitatory-inhibitory balance: Missing the synaptic control in the epileptic brain. Hindawi Publishing Corporation, *Neural Plasticity*. 2016;2016.
24. Zhou S, Yu Y. Synaptic E-I balance underlies efficient neural coding. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:46.
25. Kim HY, Suh P-G, Kim J-I. The Role of phospholipase C in GABAergic inhibition and its relevance to epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(6):3149.
26. de Jonge JC, Vinkers CH, Hulshoff Pol HE, Marsman A. GABAergic mechanisms in schizophrenia: Linking postmortem and in vivo studies. *Frontier in Psychiatry*. 2017;8:118.
27. Kim YS, Yoon B-E. Altered GABAergic signaling in brain disease at various stages of life. *Experimental Neurobiology*. 2017;26(3):122-131.
28. Engin E, Benham RS, Rudolph U. An emerging circuit pharmacology of GABA_A receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2018;39(8):710-732.
29. Gassmann M, Bettler B. Regulation of neuronal GABA (B) receptor functions by subunit composition. *Nature Reviews, Neuroscience*. 2012;13(6):380-394.
30. Terunuma M. Diversity of structure and function of GABA_B receptors: A complexity of GABA_B-mediated signaling. *Proceedings of The Japan Academy, Series B, Physical and Biological Sciences*. 2018;94(10):390-411.
31. Butler KM, Moody OA, Schuler E, Coryell J, Alexander JJ, Jenkins A, et al. De novo variants in GABRA₂ and GABRA₅ alter receptor function and contribute to early-onset epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*. 2018;141(8):2392-2405.
32. Köhling R, Wolfart J. Potassium channels in epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(5):a022871.
33. Kubista H, Boehm S, Hotka M. The paroxysmal depolarization shift: Reconsidering its role in epilepsy, epileptogenesis and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(3):577.
34. Russo E, Citraro R, Constanti A, Leo A, Lüttjohann A, van Luijckelaar G, et al. Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016;71:388-408.
35. Vakani R, Nair DR. Electrocorcography and functional mapping. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;160:313-327.

36. Amin U, Benbadis SR. The Role of EEG in the erroneous diagnosis of epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*. 2019;36(4):294-297.
37. Plummer GS, Ibalá R, Hahn E, An J, Gitlin J, Deng H, et al. Electroencephalogram dynamics during general anesthesia predict the later incidence and duration of burst-suppression during cardiopulmonary bypass. *Clinical Neurophysiology*. 2019;130(1):55-60.
38. Timofeeva OA, Gordon CJ. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to the acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*. 2001;893(1-2):165-177.
39. Haas LF. Hans Berger (1873–1941), Richard Caton (1842–1926), and electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003;74(1):9-9.
40. Ferri R, Cosentino FI, Elia M, Musumeci SA, Marinig R, Bergonzi P. Relationship between Delta, Sigma, Beta, and Gamma EEG bands at REM sleep onset and REM sleep end. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2001;112(11):2046-2052.
41. Rüber T, David B, Elger CE. MRI in epilepsy: Clinical standard and evolution. *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(2):223-231.
42. Juhász C, John F. Utility of MRI, PET, and ictal SPECT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy. *Seizure*. 2020;77:15-28.
43. Toklu Z. Epilepside tedavi stratejileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2015;16(2):147-150.
44. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. Diet in the treatment of epilepsy: What we know So far. *Nutrients*. 2020;12(9):2645.
45. Herta J, Dorfer C. Surgical treatment for refractory epilepsy. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2019;63(1):50-60.
46. González HF, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2019;30(2):219-230.
47. Yeni N, Gürses C. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği. Galenos Yayınevi. 2015.
48. Akdağ G, Algın D, Erdinç O. Epilepsi/epilepsy. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016;38(1):35-41.
49. Bican Demir A, Bora İ. Epilepsi cerrahisinde endikasyonlar ve hastanın hazırlanması. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2014;24(2):153-160.
50. Ren WH. Anesthetic management of epileptic pediatric patients. *International Anesthesiology Clinics*. 2009;47(3):101-116.
51. Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2008;1:707-734.
52. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46:125-132.
53. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, 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):1069-1077.
54. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 2011;20(5):359-368.

55. Rubio C, Rubio-Osornio M, Retana-Márquez S, Verónica Custodio ML, Paz C. In vivo experimental models of epilepsy. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2010;10(4):298-309.
56. Engel Jr J. Progress in the field of epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. 2013;26(2):160-162.
57. Bambal G, Çakıl D, Ekici. Deneysel epilepsi modelleri. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*. 2011;2(1):118-123
58. Zhu X, Chen Y, Du Y, Wan Q, Xu Y, Wu J. Astragaloside IV attenuates penicillin-induced epilepsy via inhibiting activation of the MAPK signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17(1):643-647.
59. Twyman RE, Green RM, MacDonald RL. Kinetics of open channel block by penicillin of single GABAA receptor channels from mouse spinal cord neurones in culture. *The Journal of Physiology*. 1992;445:97-127.
60. Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, et al. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e010919.
61. Singh D, Saadabadi A. Venlafaxine. StatPearls (www.statpearls.com). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
62. Saad MA, El-Sahar AE, Sayed RH, Elbaz EM, Helmy HS, Senousy MA. Venlafaxine mitigates depressive-like behavior in ovariectomized rats by activating the EPO/EPOR/JAK2 signaling pathway and increasing the serum estradiol level. *Neurotherapeutics*. 2019;16(2):404-415.
63. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60(4):4-11.
64. Ning J, Luo J, Meng Z, Luo C, Wan G, Liu J, et al. The efficacy and safety of first-line therapies for preventing chronic post-surgical pain: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(62):32081-32095.
65. Schoretsanitis G, Augustin M, Saßmannshausen H, Franz C, Gründer G, Paulzen M. Antidepressants in breast milk; comparative analysis of excretion ratios. *Archives of Women's Mental Health*. 2019;22(3):383-390.
66. Dubovicky M, Belovicova K, Csatosova K, Bogi E. Risks of using SSRI / SNRI antidepressants during pregnancy and lactation. *Interdisciplinary Toxicology*. 2017;10(1):30-34.
67. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy & Behavior*. 2007;10(3):417-425.
68. Aygun H. Trazodone increases seizures in a genetic WAG/Rij rat model of absence epilepsy while decreasing them in penicillin-evoked focal seizure model. *Epilepsy & Behavior*. 2020;103:106847.
69. Aygun H. The effect of fluoxetine on penicillin-induced epileptiform activity. *Epilepsy & Behavior*. 2019;95:79-86.
70. Esen M, Aygun H. The effect of duloxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurological Research*. 2019;41(4):298-305.
71. Ögün MN, Çetinkaya A, Beyazcicek E. The effect of vortioxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Arquidos de Neuro-psiquiatria*. 2019;77(6):412-417.

72. Sharma RK, Singh T, Mishra A, Goel RK. Relative safety of different antidepressants for treatment of depression in chronic epileptic animals associated with depression. *Journal of Epilepsy Research*. 2017;7(1):25-32.
73. Grdl F. Tıbbi biyokimya, 3. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2018:641-646.
74. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine: Oxford university Press, USA. 2015.
75. Preedy VR, Seitz HF. Alcohol and Heart Disease, Chapter 12. Kentucky, ABD, Taylor. 2002:120-122.
76. Tekcan M. Oksidatif stres-antioksidan sistemler ve testis. *Androloji Bülteni*. 2009;37:131-136.
77. Gmta K, Atukeren P. Nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eēitimi Etkinlikleri, Türkiye’de Sık Karılaılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi. 2008;62:329-340.
78. Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 1996;27(1):41-50.
79. Uysal M. Serbest radikaller ve oksidatif stres. *Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul* 2006:829-835
80. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;97:55-74.
81. Lightfoot YL, Blanco LP, Kaplan MJ. Metabolic abnormalities and oxidative stress in lupus. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017;29(5):442-449.
82. Kopáni M, Celec P, Danisovic L, Michalka P, Bir C. Oxidative stress and electron spin resonance. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2006;364(1-2):61-66.
83. Morelli R, Russo-Volpe S, Bruno N, Lo Scalzo R. Fenton-dependent damage to carbohydrates: free radical scavenging activity of some simple sugars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003;51(25):7418-7425.
84. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report*. 2004;9(3):145-152.
85. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:757-772.
86. ahin DY, Elbasan Z, Gr M, Trkoēlu C, zaltun B, Smbl Z, et al. Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2012;3(2):170-180.
87. Chandrasekaran A, Idelchik MdPS, Melendez JA. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biology*. 2017;11:91-102.
88. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism. *Antioxidants*. 2019;10:1-19.
89. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of Toxicology*. 2020;94(3):651-715.
90. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*. 2004;37(4):277-285.

91. Ahmadkhaniha R, Yousefian F, Rastkari N. Impact of smoking on oxidant/antioxidant status and oxidative stress index levels in serum of the university students. *Journal of Environmental Health Science & Engineering*. 2021;19(1):1043-1046.
92. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*. 2005;38(12):1103-1111.
93. Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yıldız A, Erel O, et al. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2008;36(8):536-540.
94. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(18):326-332.
95. Gumusayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatrica*. 2016;28(6):315-320.
96. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *Journal of Amino Acids*. 2012;2012.
97. Köseoğlu H, Alışık M, Başaran M, Yürekli ÖT, Solakoğlu T, Tahtacı M, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018;29(3):348-353.
98. Dogru A, Balkarli A, Cetin GY, Neselioglu S, Erel O, Tunc SE, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2016;16(3):187-192.
99. Bharti V, Tan H, Deol J, Wu Z, Wang J-F. Upregulation of antioxidant thioredoxin by antidepressants fluoxetine and venlafaxine. *Psychopharmacology*. 2020;237(1):127-136.
100. Simões-Alves AC, Silva-Filho RC, Braz FRF, Silva SCA, da Silva AI, Lagranha CJ, et al. Neonatal treatment with fluoxetine improves mitochondrial respiration and reduces oxidative stress in liver of adult rats. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(8):6555-6565.
101. Caruso G, Grasso M, Fidilio A, Torrisi SA, Musso N, Geraci F, et al. Antioxidant Activity of Fluoxetine and Vortioxetine in a Non-Transgenic Animal Model of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12: 809541.
102. Ahern TH, Javors MA, Eagles DA, Martillotti J, Mitchell HA, Liles LC, et al. The effects of chronic norepinephrine transporter inactivation on seizure susceptibility in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(4):730-738.
103. Santos Junior JG, Do Monte FHM, Russi M, Agustine PE, Lanziotti VMNB. Proconvulsant effects of high doses of venlafaxine in pentylenetetrazole-convulsive rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002;35(4):469-472.
104. Aygun H, Ayyildiz M. Vortioxetine increases absence-like seizures in WAG/Rij rats but decreases penicillin- and pentylenetetrazole-induced seizures in Wistar rats. *Epilepsy & Behavior*. 2021;116:107797.
105. Taskiran M, Unal G. Vortioxetine suppresses epileptiform activity and cognition deficit in a chronic PTZ-induced kindling rat model. *Epileptic Disorders*. 2021;23(6):893-900.
106. Igelström KM, Heyward PMJEr. The antidepressant drug fluoxetine inhibits persistent sodium currents and seizure-like events. *Epilepsy Research*. 2012;101(1-2):174-181.

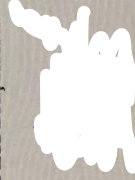
107. Pottoo FH, Tabassum N, Javed MN, Nigar S, Sharma S, Barkat MA, et al. Raloxifene potentiates the effect of fluoxetine against maximal electroshock induced seizures in mice. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;146:105261.
108. Zienowicz M, Wiśłowska A, Lehner M, Taracha E, Skórzewska A, Maciejak P, et al. The effect of fluoxetine in a model of chemically induced seizures—behavioral and immunocytochemical study. *Neuroscience Letters*. 2005;373(3):226-231.
109. Hussain M, Rashid H, Katyal J. Response to sertraline and antiepileptic drugs in pentylenetetrazole kindling in rats. *Brain Research*. 2021;1771:147645.
110. de Freitas RLM, de Sales Santos ÍM, de Souza GF, da Rocha Tomé A, Saldanha GB, de Freitas RM. Oxidative stress in rat hippocampus caused by pilocarpine-induced seizures is reversed by buspirone. *Brain Research Bulletin*. 2010;81(4-5):505-509.
111. Jung YE, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011;49(7):437-443.
112. Shakibaei F, Gholamrezaei A, Alikhani M, Talaeizadeh K. Serum sodium changes in fluoxetine users at different age groups. *Iranian Journal of Psychiatry*. 2010;5(3):113-116.

8. EKLER

EK 1 BAİBÜ Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu Onay Belgesi

T.C BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu			
Sayı : 56 Konu: Kararlar		05.12/2020	
BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Dencysel Olarak Penisilin ile Oluşturulmuş Epilepsi Modelinde Venlafaksinin Antikonvulzan Etkilerinin Araştırılması.	
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Investigation of the anticonvulsant effects of venlafaxine in experimental epilepsy-induced rats with penicillin.	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr.Öğr.Üyesi Ayhan ÇETİNKAYA	
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Doktora Öğrencisi Selim GÖKSU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	
KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2020/35		Tarih (Date): 17.11.2020
	Dr.Öğr.Üyesi Ayhan ÇETİNKAYA'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın 35 adet sıçan ile gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.		
Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof.Dr.Tufan MERT (Başkan)	Biyofizik AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Yeşim YENER (Üye)	Temel Eğitim Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Eğitim Fakültesi	
Doç. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cerrahi AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr.Uğur ÜYETÜRK (Üye)	Üroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr.Mustafa DİLEK (Üye)	Çocuk Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye SOYTÜRK (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ÇETİNKAYA (Üye)	Fizyoloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Canan AKÜNAL TÜREL (Üye)	Nöroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi ÖZGÜR Mehmet YİS (Üye)	Biyokimya AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Veteriner Hekim Enes EĞİLMEZ (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	
Veteriner Hekim Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLU BEYPİLİÇ AŞ.	
Av.Cihan YAVUZ (TC Üyesi)	Avukat	Aşağı Soku Mah. Şair Şinasi Sok. Ayşe Hanım Apt.24/6 BOLU	

EK 2 Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

	 Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu
SAKİ YENİLLİ DENEY HAYVANLARI ÜRETİM VE UYGULAMA LAB. HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI	
Sayın SELİM GÖKSU	
07.12.2020 - 18.12.2020 tarihleri arasında Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim ve Uygulama Lab. HADYEK tarafından Ankara ilinde düzenlenen “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.	
MUSTAFA GÜRGEN HADYEK BAŞKANI 	CANSU YENİLLİ Sorumlu Yönetici 
	