

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI



PENİSİLİNLE İNDÜKLENMİŞ DENEYSEL EPİLEPSİ
MODELİNDE ALOE VERA TEDAVİSİNİN
ELEKTROKORTİKOĞRAFI VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

SİNİR BİLİMLERİ DOKTORA TEZİ

SİNEM KARA

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tülin FIRAT

BOLU, TEMMUZ 2025

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sinem KARA tarafından hazırlanan “**PENİSİLİNLE İNDÜKLENMİŞ DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE ALOE VERA TEDAVİSİNİN ELEKTROKORTİKOĞRAFI VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Sinir Bilimleri Ana Bilim Dalı Sinir Bilimleri Programında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir. 28/07/2025

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Tülin FIRAT
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Şule AYDIN TÜRKÖĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

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

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Kayıhan KARAÇOR
Düzce 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 Kılavuzu ve Şablonuna uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

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

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

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 2023/27 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
SİNEM KARA

ÖZET

PENİSİLİNLE İNDÜKLENMİŞ DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE ALOE VERA TEDAVİSİNİN ELEKTROKORTİKOĞRAFI VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

SİNEM KARA

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

SİNİR BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI

SİNİR BİLİMLERİ DOKTORA PROGRAMI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. TÜLİN FIRAT)

BOLU, TEMMUZ - 2025

XII + 93 sayfa

Epilepsi, dünya genelinde yaklaşık 70 milyon insanı etkileyen, her yaş grubunda görülebilen, nöronal uyarıların dengesizliğiyle ortaya çıkan ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize edilen bir nörolojik hastalıktır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, bazı bitkisel bileşiklerin epilepsi üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Aloe vera bitkisinin Alzheimer ve depresyon gibi nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etkiler gösterdiği ve kan-beyin bariyerini aşabildiği bilinmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, bu tez çalışmasında Aloe vera'nın deneysel epilepsi modeli üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmada, 8–10 haftalık, 200–250 gram ağırlığında toplam 35 adet Wistar albino erkek sıçan kullanılmış ve hayvanlar beş gruba ayrılmıştır: kontrol (K), epilepsi (P), epilepsi + Aloe vera (PA), epilepsi + diazepam (PD) ve epilepsi + Aloe vera + diazepam (PDA). Tüm denekler 1,25 mg/kg dozunda ürethan ile anestezi altına alınmıştır. Epilepsi modeli, intrakortikal olarak uygulanan Penicillin-G (500 IU/2.5 µl) enjeksiyonu ile indüklenmiştir. Nörofizyolojik etkilerin değerlendirilmesi amacıyla, 2 saatlik süreçte elektrokortikografi (ECoG) kayıtları alınmış; diken dalga sayısı, genlik ve latens süresi analiz edilmiştir. Tüm veriler istatistiksel olarak MATLAB programları ile analiz edilerek, $p < 0.05$ olan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmanın sonunda hayvanlar kurban edilmiş ve beyin dokuları hematoksilin-eozin (H&E) ile boyanarak nöronal yapılar ve hipokampus tabaka kalınlıkları incelenmiştir. Ayrıca glial aktivitenin değerlendirilmesi için Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ekspresyonu immünfloresan (IFA) yöntemle analiz edilmiştir. ECoG analizlerinde, Aloe vera ve diazepam uygulanan gruplarda diken dalga sayısında anlamlı azalma, latens süresinde artış ve genlikte stabilizasyon saptanmıştır. Histopatolojik bulgular, Aloe vera uygulamasının nöronal hasarı ve gliosis seviyesini azalttığını göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Epilepsi, Penisilin, Aloe Vera, ECoG, IFA

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ALOE VERA TREATMENT BY ELECTROCORTICOGRAPHY AND IMMUNOHISTOCHEMICAL METHODS IN PENICILLIN-INDUCED EXPERIMENTAL MODEL OF EPILEPSY

PHD THESIS

SİNEM KARA

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
DEPARTMENT OF NEUROSCIENCE
(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. TÜLİN FIRAT)**

BOLU, JULY 2025

XII + 93 pages

Epilepsy is a neurological disorder characterized by recurrent seizures caused by an imbalance in neuronal excitability, affecting approximately 70 million people worldwide and occurring across all age groups. Recent studies have demonstrated that certain plant-derived compounds may exert beneficial effects on epilepsy. Aloe vera, in particular, has shown neuroprotective properties in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and depression, and is known to be capable of crossing the blood-brain barrier. Based on these findings, the present doctoral thesis aimed to evaluate the effects of Aloe vera in a penicillin-induced experimental epilepsy model.

In this study, a total of 35 male Wistar albino rats, aged 8–10 weeks and weighing 200–250 grams, were used and divided into five groups: control (K), epilepsy (P), epilepsy + Aloe vera (PA), epilepsy + diazepam (PD), and epilepsy + Aloe vera + diazepam (PDA). All animals were anesthetized with urethane at a dose of 1.25 mg/kg. The epilepsy model was induced via intracortical injection of Penicillin-G (500 IU/2.5 µl). To assess neurophysiological effects, electrocorticographic (ECoG) recordings were obtained over a 2-hour period, and parameters such as spike wave count, amplitude, and latency were analyzed. All data were statistically evaluated using MATLAB software, with results considered significant at $p < 0.05$.

At the end of the experimental procedure, the animals were sacrificed, and brain tissues were processed for histological analysis using hematoxylin-eosin (H&E) staining to examine neuronal structures and hippocampal layer thickness. Additionally, glial activation was assessed via immunofluorescence (IFA) analysis of Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) expression. ECoG analysis revealed a significant reduction in spike wave counts, increased latency periods, and amplitude stabilization in the groups treated with Aloe vera and diazepam. Histopathological findings indicated that Aloe vera administration reduced neuronal damage and gliosis.

These results suggest that Aloe vera may exert neuroprotective and anticonvulsant effects, supporting its potential as a complementary herbal therapeutic agent in epilepsy management.

KEYWORDS: Epilepsy, Penicillin, Aloe vera, ECoG, IFA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	x
TEŞEKKÜR	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Genel Bilgiler.....	3
1.2 Epilepsi	3
1.3 Epilepsi Sınıflandırması.....	4
1.3.1 ILAE Göre Epilepsi Sınıflandırması	4
1.3.2 EEG Sinyali Yönünden Epilepsi Sınıflandırması.....	6
1.4 Epilepsi Epidemiyolojisi.....	8
1.5 Epilepsi Etiyolojisi.....	8
1.6 Epilepsi Patofizyolojisi	9
1.6.1 Epileptogenez (Epilepsinin Gelişimi ve Kronikleşmesi).....	12
1.7 Epilepsi Histopatolojisi.....	12
1.7.1 Hipokampusün Önemi	13
1.7.2 Epilepside Hipokampal Değişiklikler.....	15
1.7.3 Epilepsi ve Hücre Sinyal Yolakları	17
1.8 Epilepsi Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri.....	19
1.8.1 Elektrokortikografi (ECoG) Görüntüleme Yöntemi.....	20
1.9 Deneysel Epilepsi Modelleri.....	21
1.9.1 Penisilin Modeli.....	23
1.10 Epilepsi Tedavisi	24
1.10.1 İlaç Tedavisi (Antiepileptikler)	24
1.10.2 Cerrahi Tedavi.....	25
1.10.3 Ketojenik Diyet	25
1.10.4 Vagus Sinir Stimülasyonu (VNS)	26
1.10.5 Derin Beyin Stimülasyonu (DBS).....	26
1.10.6 Yaşam Tarzı Değişiklikleri	26
1.10.7 Bitkisel Kökenli Alternatif Tedaviler.....	26
1.10.8 Psikolojik ve Davranışsal Müdahaleler.....	26
1.11 Aloe Vera.....	27
1.11.1 Aloe Vera Tıpta Kullanım Alanları.....	27
2. MATERYAL ve YÖNTEM.....	31

2.1 Deney Hayvanları Temini.....	31
2.2 Deney Gruplarının Oluşturulması.....	31
2.3 Elektrot Yerleştirilmesi, Penicilin-G ile Deneysel Epilepsi Modeli Oluşturulması ve ECoG Kaydının Alınması	33
2.4 Doku Örneklerinin Toplanması ve Histopatolojik İşlemlerin Yapılması..	34
2.4.1 Rutin Doku Takibi ve Kesit Alma.....	35
2.4.2 Hematoksilen&Eozin Protokolü.....	35
2.4.3 İmmüńfloresan antikor (IFA) Protokolü	36
2.5 Sonuçların İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	37
3. BULGULAR	39
3.1 ECoG Kayıt Analizleri	39
3.1.1 ECoG Kayıt Esnasında Oluşan Diken Dalga Sayılarının Sonuçları...	41
3.1.2 ECoG Kayıt Esnasında Oluşan Diken Dalga Genlik Sonuçları	50
3.1.3 ECoG Kayıt Esnasında Oluşan Latens Sonuçları.....	56
3.2 Histopatolojik Bulgular	57
3.2.1 Hematoksilen-Eozin İle Değerlendirilen Histopatolojik Sonuçlar.....	57
3.2.2 GFAP İmmüńfloresan Antikor Test Sonuçları.....	62
4. TARTIşMA	70
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	80

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1.	Epilepside iyon kanalları, GABA ve glutamat ilişkisi	11
Şekil 1.2.	Hipokampus anatomisi	14
Şekil 1.3.	Aloe Vera	27
Şekil 2.1.	Deney yöntem şeması.....	31
Şekil 2.2.	ECoG yönteminin aşamaları	34
Şekil 2.3.	Histopatolojik materyaller	35
Şekil 2.4.	H&E boyanmış lamalar.....	36
Şekil 2.5.	IFA çalışma düzeneği.....	37
Şekil 3.1.	Deneklerin ECoG aktivitesini gösteren kayıt örnekleri	40
Şekil 3.2.	Deneyssel epilepsi oluşturulan tüm grupların diken dalga sayılarına ait Medyan- IQR veya Ortalama $\pm$ SD değerleri.....	42
Şekil 3.3.	Deneyssel epilepsi oluşturulan sıçanlarda 5 dakikalık zaman dilimlerine göre çalışma gruplarının Medyan-IQR diken dalga genlik değerlerinin dağılımı	50
Şekil 3.4.	Grupların latens sürelerinin gösterimi	56
Şekil 3.5.	Sıçanların hipokampus CA 1 ve PT bölgesinin H&E Görüntüsü	58
Şekil 3.6.	Sıçanların hipokampus CA 3 ve DG bölgesinin H&E Görüntüsü.. ...	59
Şekil 3.7.	Tüm deney gruplarına ait H&E boyama sonucundaki hipokampus bölgelerine ait tabaka kalınlık grafiği.....	60
Şekil 3.8.	Tüm deney gruplarına ait H&E boyama sonucundaki hipokampus bölgelerine ait tabaka hücre yoğunluğu grafiği.....	61
Şekil 3.9.	Tüm grupların hipokampus CA 1 bölgesine ait floresan mikroskop görüntüleri	63
Şekil 3.10.	Tüm grupların hipokampus CA 3 bölgesine ait floresan mikroskop görüntüleri	64
Şekil 3.11.	Tüm grupların hipokampus DG bölgesi granüler hücre tabakasına ait immünfloresan görüntüleri.....	65
Şekil 3.12.	Gruplar arası pozitif GFAP alanı grafiği	66
Şekil 3.13.	% GFAP pozitiflik oranları grafiği.....	67
Şekil 3.14.	GFAP+/DAPI+ oranları grafiği.....	69

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1. Epilepsi teşhisi için kullanılan önemli immünohistokimyasal belirteçler.....	19
Tablo 1.2. ECoG yönteminin avantajları ve dezavantajları.....	21
Tablo 1.3. Aloe Vera'nın içerdiği bileşikler.....	29
Tablo 3.1. ECoG diken dalga sıklık istatistik grafiği (20-60.dk)	45
Tablo 3.2. ECoG diken dalga sıklık istatistik grafiği (60-125.dk)	47
Tablo 3.3. ECoG diken dalga sıklık istatistik grafiği (125-180.dk)	49
Tablo 3.4. Gruplara göre diken-dalga genlik değerlerinin zaman içindeki dağılımı (20-65.dk).....	53
Tablo 3.5. Gruplara göre diken-dalga genlik değerlerinin zaman içindeki dağılımı (65-125.dk).....	54
Tablo 3.6. Gruplara göre diken-dalga genlik değerlerinin zaman içindeki dağılımı (125-180.dk).....	55
Tablo 3.7. Latens sürelerine ait gruplar arası istatistiklerin karşılaştırılması	56
Tablo 3.8. Hipokampus bölgelerine ait tabakaların kalınlıklarının H&E istatistik sonuçları	60
Tablo 3.9. Hipokampus bölgelerine ait tabakalardaki nöron yoğunluklarının H&E istatistik sonuçları	62
Tablo 3.10. Pozitif GFAP alanı (μm^2) istatistikleri	67
Tablo 3.11. % GFAP pozitiflik istatistikleri.....	68
Tablo 3.12. GFAP+/DAPI+ alan istatistikleri	69

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AEİ	: Antiepileptik ilaçlar
AgCL	: Gümüş klorür
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
BAİBÜ	: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Ca	: Kalsiyum
CA 1	: Cornu Ammonis 1
CA 3	: Cornu Ammonis 2
CD68	: Farklılaşma kümesi 68
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DAPI	: 4',6-Diamidin-2'-fenilindol dihidroklorür
DBS	: Derin beyin stimülasyonu
DEHAM	: Deney Hayvanları Araştırma Merkezi
DG	: Dentat girus
ECOG	: Elektrokortikografi
EEG	: Elektroensefalografi
ELISA	: Enzim bağımlı immün absorbands testi
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
GTC	: Primer jeneralize tonik-klonik
H&E	: Hematoksilen-Eozin
HS	: Hipokampal Skleroz
IFA	: İmmünfloresan antikör
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin- 6
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği
IU	: Uluslararası birim
i.p	: İntraperitoneal
K⁺	: Potasyum
K	: Kontrol grubu
KBB	: Kan beyin bariyeri

MBP	: Miyelin temel protein
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
mTOR	: Memelilerde rapamisin hedefi
MTS	: Mezial temporal skleroz
Na	: Sodyum
NeuN	: Nöronal çekirdek antijeni
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NMDAR1	: N-Metil-D-Aspartat reseptörü 1
P	: Penisilin grubu
PA	: Penisilin + Aloe Vera grubu
PBS	: Fosfatlı tampon solüsyonu
PD	: Penisilin + Diazepam grubu
PDA	: Penisilin + Diazepam + Aloe Vera grubu
PET	: Pozitron emisyon tomografisi (PET)
PKA	: Protein kinaz A
PKC	: Protein kinaz C
PTZ	: Pentylenetetrazol
SCN1A	: Sodyum bağımlı voltaj kanalı Alfa alt birim ünitesi 1
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SUDEP	: Ani Beklenmedik Epilepsi Ölümü
STAT 3	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3
TBI	: Travmatik beyin hasarı
TLE	: Temporal lob epilepsi
TLR-4	: Toll benzeri reseptör 4
TSC	: Tübüloz skleroz kompleksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VNS	: Vagus sinir stimülasyonu

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, bilgi ve tecrübesiyle tüm süreçlere katkı sağlayan tez danışmanım Sayın **Doç. Dr. Tülin FIRAT** hocama öncelikle sonsuz teşekkür ederim. Akademik bilgi ve birikimini öğrencileriyle her zaman paylaşan, laboratuvar ortamını bizlere açan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Erol AYAZ** hocama da en içten teşekkürlerimi sunarım. Bilimsel merakımı destekleyen, hem akademisyen hem de iyi bir insan olma yolunda bana ilham veren değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA**'ya gönülden teşekkür ederim. Araştırmamın yürütülmesinde laboratuvar olanaklarını sağlayan ve teknik konularda yardımcı olan **BAİBÜ DEHAM** personeline özverili yardımları için teşekkür ederim. Doktora çalışmamda kullanılan antikör desteği için **Medipol Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Esra Nur YİĞİT** hocama kıymetli katkılarından dolayı teşekkür ederim. Ayrıca immünfloresan testleri süresince laboratuvar imkanlarını ve evini bana açan ve desteğini esirgemeyen kıymetli arkadaşım ve hocam **Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Suna KARADENİZ SAYGILI**'ya tüm emekleri için minnettarım ve çok teşekkür ederim. Bilimsel yolculuğum boyunca bana ilham veren tüm hocalarıma ve meslektaşlarıma da gönülden teşekkür ederim.

Tez sürecinde zaman zaman onu yorsam ve zorlasam da, her koşulda desteğini esirgemeyen; yorulduğumda dinlenmem için, umutsuzluğa kapıldığımda yeniden cesaret bulmam için varlığıyla en büyük dayanağım olan hayat arkadaşım **Doç. Dr. Murat KARA**'ya gönülden teşekkür ederim. Ayrıca, bu sürecin en masum tanığı olan sevgili kızım **Defne Elif KARA**'ya, birlikte geçiremediğimiz zamanlara rağmen bana her zaman güç ve motivasyon kaynağı olduğu için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her koşulda bana inanan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım babam ve annem **Süleyman ve Semra ÇOBANOĞLU**'na ve her zaman yanımda olan değerli kardeşim **Vesilenur ÇOBANOĞLU**'na, kayıvalıdem **Fatma ASAN TÜKENMEZ**'e tüm emekleri ve sevgileri için gönülden teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Epilepsi, dünya çapında yaklaşık 70 milyon kişiyi etkileyen ve en yaygın görülen kronik nörolojik hastalıklar arasında yer almaktadır (Singh ve Trevick, 2016). Bu hastalık, kortikal nöronlarda meydana gelen anormal ve aşırı elektriksel deşarjların neden olduğu, ani ve tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize edilmektedir. Nöbetler genellikle belirgin bir dış tetikleyici olmaksızın gelişir. Epileptogenezde, belirli beyin bölgelerinde artan glutamat salınımı ya da azalmış gama-aminobütirik asit (GABA) düzeyleri önemli rol oynamaktadır (Chen vd., 2023; Sumadewi vd., 2023).

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, glial hücrelerden kontrolsüz şekilde salınan glutamatın epileptik aktivitenin oluşumunda belirleyici bir faktör olabileceğini ortaya koymuştur (Diaz vd., 2024; Sumadewi vd., 2023). Epilepsinin tedavisinde başlıca yaklaşım, antiepileptik ilaçların (AEİ) kullanımudur. Bu ilaçlar genellikle voltaj kapılı iyon kanallarını hedef alarak etkili olur. Örneğin, fenitoin ve karbamazepin sodyum, etosuksimid kalsiyum, retigabin ise potasyum kanallarını etkiler. Ayrıca birçok AEİ, GABA aracılığıyla inhibitör nörotransmisyonu artırarak etki göstermektedir. Ancak hastaların yaklaşık üçte biri bu tedavilere dirençli olup, kullanılan ilaçların ciddi yan etkileri tedavi başarısını sınırlamaktadır (Voll vd., 2015; Wang vd., 2024). Bu durum, daha etkili ve güvenli alternatif tedavi yaklaşımlarına duyulan ihtiyacı artırmaktadır.

Bu doğrultuda, deneysel epilepsi modelleri beyin fonksiyonlarının ve potansiyel tedavi ajanlarının araştırılmasında önemli bir araç haline gelmiştir (Garcia vd., 2010). En sık kullanılan modellerden biri, Penicillin-G enjeksiyonu ile oluşturulan akut fokal epilepsi modelidir (Doğru vd., 2023). Penisilin, kortikal nöronlarda hipereksitabilite oluşturarak klinik açıdan fokal epilepsiyi taklit eder (Sumbul vd., 2021). Bu modelde antiepileptik etkinin karşılaştırılması amacıyla, GABA-A reseptör agonisti olan ve güçlü antikonvülzan etkileri bilinen diazepam sıklıkla pozitif kontrol olarak kullanılmaktadır (Mumcuoğlu vd., 2015).

Günümüzde doğal bileşiklerin epilepsi tedavisindeki potansiyeli araştırılmaktadır. Bu bağlamda, geleneksel ve tamamlayıcı tıpta yaygın olarak kullanılan Aloe vera, etnofarmakolojik açıdan önemli bir bitki olarak dikkat çekmektedir (Rath vd., 2020). Aloe vera; antrakinonlar, amino asitler, vitaminler, saponinler ve salisilik asit gibi birçok aktif bileşen içerir (Park ve Jo, 2006).

Antibakteriyel, antienflamatuar, immünmodülatör ve nöroprotektif etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, diyabet, anksiyete, depresyon ve bilişsel bozukluklar üzerinde olumlu etkiler sağladığı rapor edilmiştir (Tabatabaei vd., 2017). Sıçan beyin hücrelerinde mitokondriyal hasarı azalttığı ve kan-beyin bariyerini geçebildiği bildirilmiştir (Wang vd., 2024). Pentylenetetrazole (PTZ) ile oluşturulan epilepsi modellerinde Aloe vera'nın antikonvülsan ve sedatif etkileri gösterilmiş olsa da, penisilin modeliyle ilişkili çalışmalara henüz rastlanmamaktadır (Rathor vd., 2014).

Epileptogenezde nöronlar kadar glial hücreler de önemli rol oynar. Astrositlerin, nöroinflamasyon sırasında Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ekspresyonunu artıracak reaktif hale geldiği bilinmektedir. Temporal lob epilepsi modellerinde hipokampusta GFAP pozitif hücrelerin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (Steinh user vd., 2016). Glutamatın ekstrasinaptik N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden aşırı salınımı da epileptik nöbetlerin oluşumunu kolaylaştırabilir (Vezzani vd., 2012). Bu bağlamda, penisilinle indüklenen epilepsi modelinde Aloe vera'nın GFAP ekspresyonu üzerindeki etkilerinin immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi, gliotik aktivitenin anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, epilepsi patofizyolojisinde GABA eksikliği veya glutamat fazlalığı, iyon kanal bozulmaları ve nöroinflamasyon belirleyici unsurlar arasındadır. İnterlökin-1 (IL-1), toll benzeri reseptör 4 (TLR4), interlökin-6 (IL-6) ve siklooksijenaz-2 (COX2) gibi proinflamatuvar belirteçlerin epilepside artış gösterdiği raporlanmıştır (Chen vd., 2023; Medina-Ceja vd., 2020). Astrosit aktivasyonu sonucu gelişen gliosis ve artan GFAP düzeyi epilepsinin önemli patolojik göstergeleri arasındadır (Martinian vd., 2009; Patel vd., 2019). Literatürde Aloe vera'nın inflamasyon belirteçleri ve iyon kanalları üzerindeki düzenleyici etkileri ortaya konmuştur (Volkov vd., 2017; Langmead vd., 2004; Wang vd., 2024).

Günümüzde kullanılan AEİ'lerin karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kemik hastalıkları gibi ciddi yan etkilere neden olabildiği göz önünde bulundurulduğunda (Vidaurre vd., 2017), doğal kaynaklı ajanların epilepsi tedavisinde alternatif olarak değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda Aloe vera, epilepsi tedavisinde potansiyel bir destekleyici ajan olarak öne çıkmaktadır.

Bu tez çalışmasında, penisilin ile oluşturulan deneysel akut epilepsi modeli kullanılarak Aloe vera'nın nörofizyolojik ve histopatolojik etkileri değerlendirilmiştir. Elektrokortikografi (ECoG) kayıtları ile diken dalga sayısı, genlik ve latens süresi analiz edilmiş; hipokampal dokularda ise GFAP ekspresyon düzeyleri immünfloresan teknikle incelenmiştir. Bu araştırma, Aloe vera'nın epilepsi üzerindeki olası antiepileptik ve nöroprotektif etkilerine ışık tutmayı amaçlamaktadır.

1.1 Genel Bilgiler

Bu bölümde, araştırmanın temelini oluşturan ana kavramlara, kuramsal çerçeveye ve konuyla ilgili literatüre ilişkin ayrıntılı bilgilere yer verilmiş; çalışmanın dayandığı bilimsel arka plan ortaya koyulmuştur.

1.2 Epilepsi

Epilepsi, her yaştan, ırktan, sosyal sınıftan ve coğrafi bölgeden insanı etkileyen yaygın bir tıbbi durumdur (Asadi-Pooya vd., 2023). Epilepsi, beynin anormal elektriksel aktivitesi nedeniyle tekrar eden nöbetlere yol açan kronik bir nörolojik hastalıktır. Bu durum, beyindeki sinir hücrelerinin anormal ve aşırı elektriksel deşarjlar nedeniyle ortaya çıkar (Johnsan, 2019). Epilepsi, en az iki provoke edilmemiş nöbetin 24 saatten fazla arayla meydana gelmesiyle tanımlanır (Fisher, 2015). Ayrıca, bir nöbet ve gelecekteki nöbetlerin yüksek olasılığı (en az %60) veya bir tek epilepsi sendromunun tanısı da epilepsi olarak kabul edilir (Fisher vd, 2014). Epileptik nöbetler, bilinç kaybı, kontrolsüz kas hareketleri, duyu değişiklikleri veya davranışsal anormallikler gibi farklı belirtilerle kendini gösterebilir. Epilepsi, genetik, yapısal, metabolik ve otoimmün gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilir (Johnson, 2019; Sirven, 2015). Bu durum, bireylerin bilişsel, psikolojik ve sosyal alanlarında olumsuz etkilere yol açabilir (Beghi, 2020; Johnson, 2019; Sirven, 2015). Epilepsi, her yaş grubunda görülebilir, ancak özellikle bebekler ve yaşlılar arasında daha yaygındır (Beghi 2020). Tedavi genellikle antiepileptik ilaçlarla yapılır, ancak bazı durumlarda cerrahi müdahale de gerekebilir. Epilepsi, dünya genelinde 70 milyondan fazla insanı etkileyen yaygın bir sağlık sorunudur (Thijs vd., 2019; Miligan 2021).

1.3 Epilepsi Sınıflandırması

1.3.1 ILAE Göre Epilepsi Sınıflandırması

Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği (ILAE) tarafından epilepsi sınıflandırması, hastalığın daha iyi anlaşılması ve etkili tedavi stratejileri geliştirilmesi amacıyla sürekli olarak güncellenmektedir (Fisher vd., 2017). Epilepsi sendromları, 1985'teki ilk ILAE Epilepsi ve Epilepsi Sendromları sınıflandırmasından çok önce, belirgin elektroklinik antiteler olarak tanınmıştır. 2017-2021 ILAE Nosoloji ve tanımlar çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu çalışma grubunun araştırmaları sonucunda epilepsi sendromu, “genellikle belirli etiyolojik bulgularla (yapısal, genetik, metabolik, bağışıklık ve bulaşıcı) desteklenen, klinik ve elektroensefalografik özelliklerin karakteristik bir kümesi” olarak tanımlanmıştır. Epilepsi sendromları, hastalığın klinik ve elektroensefalografi (EEG) bulgularına dayalı olarak belirlenen özel alt türleridir. ILAE'nin en son 2022'de yayımlanan raporlarında, epilepsi dört temel tanısal seviyede değerlendirilir (Manokaran vd., 2024; Specchio vd., 2022; Eğilmez, 2024).

1.3.1.1 Nöbet Tipine Göre Sınıflandırma

Epileptik nöbetler, beynin hangi bölgesinden kaynaklandığına ve yayılımına göre üç ana gruba ayrılır:

Fokal Nöbetler: Beynin belirli bir bölgesinden kaynaklanan nöbetlerdir. Bilinç kaybı olup olmamasına göre "bilinç korunan" ve "bilinç bozulmuş" (Örn: fokal bilinçli/bilinçsiz nöbetler) olarak iki alt gruba ayrılır (Scheffer vd., 2017).

Jeneralize Nöbetler: Beynin her iki yarım küresinde eş zamanlı olarak başlayan nöbetlerdir. Absans, miyoklonik, tonik-klonik ve atonik nöbetler gibi alt tiplere ayrılır (Berg vd., 2010).

Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler: Nöbetin başlangıç noktası kesin olarak belirlenemediği durumlarda kullanılır. Bu kategori, ileri tetkikler sonucunda fokal veya jeneralize olarak yeniden sınıflandırılabilir (Fisher vd., 2017; Manokaran vd., 2024).

1.3.1.2 Epilepsi Tipine Göre Sınıflandırma

Epilepsi, altta yatan nedenlerine ve etkilenen beyin bölgelerine göre dört ana gruba ayrılmıştır:

Fokal epilepsi: Belirli bir beyin bölgesinden kaynaklanır (Scheffer vd., 2017).

Jeneralize epilepsi: Beynin her iki yarım küresini etkileyen nöbetlerle karakterizedir.

Kombine (fokal ve jeneralize) epilepsi: Hem fokal hem de jeneralize nöbetleri içeren epilepsi türüdür (Berg vd., 2010).

Bilinmeyen epilepsi: Epilepsi türü kesin olarak belirlenemeyen vakalar bu gruba girer (Fisher vd., 2017; Manokaran vd., 2024).

1.3.1.3 Epilepsi Sendromlarına Göre Sınıflandırma

Epilepsi sendromları, hastanın yaşına, nöbet tiplerine, EEG bulgularına ve diğer klinik özelliklere göre dört grupta incelenir:

Yenidoğan ve bebeklik döneminde başlayan sendromlar (0-2 yaş)

Örn: Ohtahara sendromu, West sendromu

Çocukluk çağında başlayan sendromlar

Örn: Panayiotopoulos sendromu, Rolandik epilepsi

Değişken yaşta başlayabilen sendromlar

Örn: Lennox-Gastaut sendromu, Dravet sendromu

İdyopatik jeneralize epilepsiler

Örn: Çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil myoklonik epilepsi (Manokaran vd., 2024)

1.3.1.4 Etiyolojiye (Nedene) Göre Epilepsi Sınıflandırması

Epilepsinin altında yatan nedenler de sınıflandırmada önemli bir kriterdir:

Yapısal (Strüktürel) nedenler: Beyin malformasyonları, travmalar, tümörlerin neden olduğu epileptik durumlardır.

Genetik nedenler: Kalıtsal epilepsi sendromlarıdır.

Enfeksiyöz nedenler: Menenjit, ensefalit gibi beyin enfeksiyonlarının neden olduğu epilepsi durumlarıdır.

Metabolik nedenler: Doğumsal metabolik hastalıklar örnek olarak verilebilir.

Bağışıklık (Otoimmün) kaynaklı nedenler: Otoimmün ensefalit gibi durumların neden olduğu epilepsi vakalarıdır.

Bilinmeyen nedenler: Kesin etiyolojisi belirlenemeyen epilepsiler de olabilmektedir (Scheffer vd., 2017; Shorvon, 2011).

1.3.2 EEG Sinyali Yönünden Epilepsi Sınıflandırması

EEG, epilepsi sınıflandırmasında nöbet tipi, epilepsi sendromu ve etiyolojiye göre ayırım yapmada kritik bir rol oynar. Epileptik aktivitenin özelliklerine, kaynaklandığı bölgeye ve nöbet türlerine göre yapılır. Jeneralize epilepsiler yaygın diken-dalga kompleksleriyle, fokal epilepsiler ise lokalize diken veya yavaş dalgalarla tanımlanır. Özel sendromlar kendilerine özgü EEG paternleri ile ayırt edilebilir. Bu özelliklere dikkat edilerek EEG'ye göre epilepsi sınıflandırılması 3 kategoride incelenmektedir (Saminu vd.,2021; Yavuz ve Bebek 2010; Bingöl vd., 2010).

1.3.2.1 EEG Dalga Özelliklerine Göre Sınıflandırma

EEG sinyalleri genellikle frekans, genlik, dalga şekli ve lokalizasyon temelinde sınıflandırılır.

Dalga Frekansına Göre EEG Bulguları

Delta dalgaları (0.5-4 Hz): Derin uyku ve bazı patolojik durumlarla ilişkilidir.

Teta dalgaları (4-8 Hz): Çocuklarda normal olabilir, ancak erişkinlerde fokal epilepsi belirtisi olabilir.

Alfa dalgaları (8-13 Hz): Normal uyanıklık durumunda görülen dalgalardır.

Beta dalgaları (13-30 Hz): Artmış kortikal aktiviteyi gösterir, genellikle nöbet sonrası gözlenebilir.

Diken (Spike) ve dalga kompleksleri: Epileptik nöbetlerle doğrudan ilişkilidir ve epileptiform aktiviteyi gösterir (Yavuz ve Bebek 2010; Saminu vd., 2021; Sterratt vd.,2023).

1.3.2.2 Nöbet Tipine Göre EEG Sınıflandırması

a) Jeneralize Nöbetler

EEG Bulguları: Beynin her iki yarım küresinde senkronize, simetrik ve yaygın deşarjlar gözlenir.

3 Hz diken-dalga (spike-wave) kompleksi: Absans epilepsi için tipiktir.

Jeneralize hızlı diken-dalga aktivitesi: Juvenil miyoklonik epilepsi gibi sendromlarda görülür. Absans epilepsi (tipik 3 Hz diken-dalga), Juvenil miyoklonik epilepsi, Jeneralize tonik-klonik nöbetler örnek olarak verilebilir (Bingöl vd., 2010; Saminu vd.,2021).

b) Fokal (Parsiyel) Nöbetler

EEG Bulguları: Belirli bir kortikal bölgede lokalize anormal elektriksel aktivite görülür. Fokal dikenler, keskin dalgalar veya yavaş dalga aktivitesi olabilir. Temporal lob epilepsisi olan hastalarda mezial temporal bölgede epileptiform deşarjlar gözlenebilir. Temporal lob epilepsisi (hipokampal skleroz ile ilişkilidir), Frontal lob epilepsisi, Oksipital lob epilepsisi örnek olarak gösterilebilir (Verma ve Radtke 2006).

c) Jeneralize ve Fokal Özellikleri Olan Nöbetler

EEG Bulguları: Hem fokal hem de jeneralize epileptik aktivite gözlenebilir. Değişken zamanlarda farklı bölgelerde yaygın veya multifokal diken dalgalar olabilir. Lennox-Gastaut sendromu (yavaş diken-dalga kompleksi), Dravet sendromu örnek olarak verilebilir (Aslan ve Güngör 2021).

1.3.2.3 Epilepsi Sendromlarına Göre EEG Sınıflandırması

Bazı epilepsi sendromları, belirgin EEG paternleri ile tanımlanabilir:

West sendromu: Hipsaritmi (düzensiz, kaotik EEG deseni) ile karakterizedir.

Lennox-Gastaut sendromu: Yavaş diken-dalga (2 Hz) ve uyku ile kötüleşen epileptiform aktivite göstermektedir.

Rolandik epilepsi: Santral-temporal dikenler şeklinde genellikle uykuda ortaya çıkar.

Panayiotopoulos sendromu: Oksipital dikenler ve yavaş dalgalar olarak tanı koyulur (Yavuz ve Bebek 2010).

1.3.2.4 Epilepsi Etiyolojisine Göre EEG Bulguları

Yapısal epilepsiler: Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile saptanabilen lezyonlar (örn: tümör, kortikal displazi) ile birlikte fokal epileptiform aktivite görülebilir.

Genetik epilepsiler: Çoğunlukla jeneralize diken-dalga aktivitesi ile karakterizedir.

Metabolik epilepsiler: Diffüz yavaşlama veya periodik diken-dalga paternleri olabilir.

Otoimmün epilepsiler: EEG'de medial temporal dikenler ve yavaş dalgalar ile karakterize olabilir (Egesa vd., 2022; Baysal Kıraç vd., 2016).

Epilepsi sınıflandırması, hastalığın patofizyolojisini, genetik temelini ve uygun tedavi seçeneklerini belirlemede kritik bir rol oynamaktadır. Epilepsi

sınıflandırmalarını etiyolojik nedenlerle birlikte ele alarak daha doğru tanı ve buna bağlı tedavi protokolleri geliştirilebilir. Bu güncel kılavuzlarla birlikte bu sınıflandırmalar, epilepsinin daha doğru teşhis edilmesine ve kişiye özel tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olur.

1.4 Epilepsi Epidemiyolojisi

Epilepsi, dünya genelinde her yaştan ve cinsiyetten insanı etkileyen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Genel popülasyonda epilepsi prevalansı yaklaşık % 0.5-1 arasındadır. Gelişmekte olan ülkelerde oran daha yüksek olabilir (WHO, 2022). Epilepsi insidansı yılda 100.000 kişi başına 50-80 vaka olarak tahmin edilmektedir (Thurman vd., 2011). En sık çocukluk ve ileri yaşlarda görülür. Çocukluk döneminde doğumsal nedenler, yaşlılıkta ise serebrovasküler hastalıklar gibi faktörler rol oynar (Beghi, 2020). Özellikle yaşlılarda, inme, nörodejeneratif hastalıklar ve tümörlerin daha sık görülmesi nedeniyle epilepsi insidansı artmaktadır (Beghi, 2020; Thurman vd., 2018; Sander, 2003). Fokal nöbetler, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde jeneralize nöbetlerden daha yaygındır (Beghi 2020). Erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksek prevalans ve insidans oranları görülmektedir (Idris vd., 2021; Beghi, 2020). Epilepsinin genel prognozu çoğu hasta için olumlu olup, hastaların yaklaşık yarısı uzun süreli nöbet remisyonu sağlamaktadır (Beghi, 2020; Thurman vd., 2018; Sander, 2003). Epilepsiye bağlı mortalite ve morbidite, nöbetlerin sıklığı ve şiddetine bağlı olarak değişir. Ayrıca Ani Beklenmedik Epilepsi Ölümü (SUDEP) nadir ancak ciddi bir komplikasyondur (Devinsky vd., 2016).

1.5 Epilepsi Etiyolojisi

Epilepsi çok faktörlü bir hastalık olup, nedenleri geniş bir yelpazeye yayılmaktadır. Epilepsinin etiyolojisi, etkilenen popülasyonların sosyodemografik özelliklerine ve tanısal incelemenin kapsamına göre değişiklik göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelerde vakaların yaklaşık %50'sinde belgelenmiş bir neden bulunmamaktadır (Beghi, 2020). Etiyolojik faktörler ILAE göre genel olarak yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün ve bilinmeyen olarak sınıflandırılmaktadır (Fisher vd., 2017; Scheffer vd., 2017). Yapısal nedenler arasında doğumsal beyin malformasyonları (örneğin kortikal displazi), beyin travması, inme ve serebrovasküler hastalıklar, tümörler, hidrosefali yer

almaktadır. Genetik nedenler; bazı epilepsi sendromları direkt olarak genetik mutasyonlara bağılı olabilir (örn. Dravet Sendromu, Lennox-Gastaut Sendromu) (Scheffer vd., 2017). İdiyopatik (nedeni bilinmeyen) epilepsilerin çoğunda genetik yatkınlık önemli bir rol oynar. Enfeksiyöz nedenler arasında nörosistiserkoz (özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygındır) (Garcia vd., 2020; Thurman vd., 2018). Menenjit, ensefalit gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve HIV ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar sayılabilmektedir (Thurman vd., 2018). Metabolik ve toksik nedenler; hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi gibi elektrolit dengesizlikleri, üremi ve hepatik ensefalopati gibi metabolik hastalıklar, alkol yoksunluğu ve madde bağımlılığı ile ilişkili nöbetler epilepsi oluşturmaktadır. İmmün nedenler; otoimmün ensefalitler (örn. anti-NMDA reseptör ensefaliti) (Dalmau ve Graus, 2018). Multipl skleroz gibi bazı otoimmün hastalıklar epilepsi ile ilişkili olabilir. Bazen epilepsi hastalarında belirgin bir neden bulunamaz ve idiyopatik olarak kabul edilir.

Sonuç olarak, epilepsi multifaktöriyel bir hastalık olup, hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenir. Hastalığın yönetimi altta yatan nedene bağılı olarak değişiklik göstermektedir.

1.6 Epilepsi Patofizyolojisi

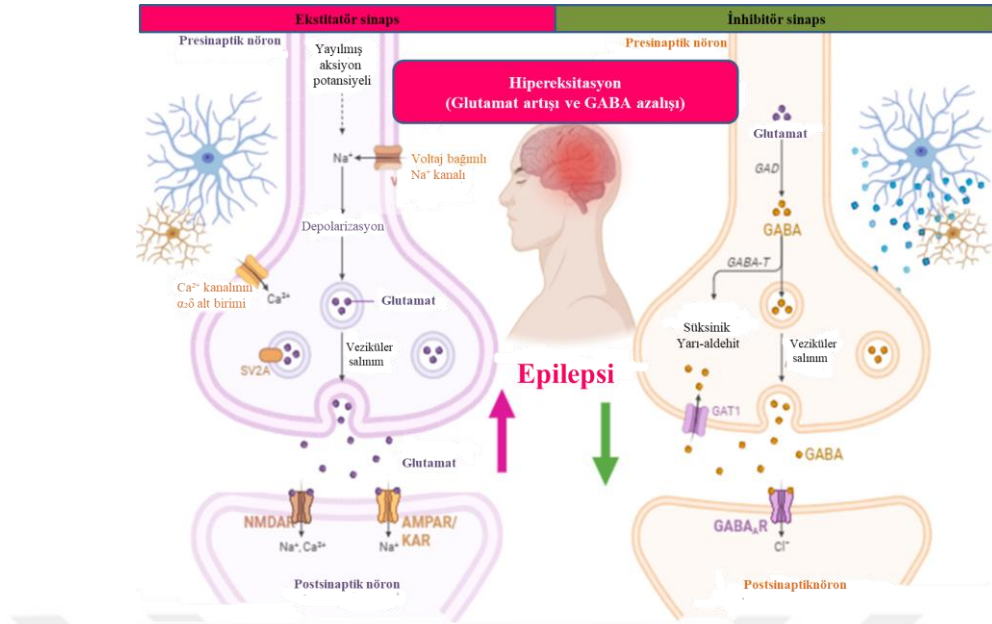
Epilepsi, merkezi sinir sisteminde nöronal hiperaktivite ve hipersenkronizasyon sonucu ortaya çıkan, tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Bu durum, beynin belirli bölgelerindeki veya tüm beyin korteksindeki anormal elektriksel boşalmalar nedeniyle gelişir (Bambal vd., 2011). Bu hastalığın sebebini, tedavisini ve mücadelesini anlamak için epilepsinin fizyolojik mekanizmalarını iyi kavramak gerekir.

Beyindeki nöronlar arasındaki elektriksel aktivite, eksitatör (uyarıcı) ve inhibitör (baskılayıcı) sinyaller arasındaki hassas bir dengeyle düzenlenir. Epilepsinin patofizyolojisinde temel olarak eksitatör iletimin artması veya inhibitör iletimin azalması gibi sinirsel mekanizmalar arasındaki dengesizlik rol oynar (Ekici, 2020). Beyinde en önemli eksitatör nörotransmitter glutamattır. Glutamat, NMDA, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri aracılığıyla hücre içi kalsiyum ve sodyum girişini artırarak nöronal aktiviteyi yükseltir. Epileptik nöbetlerde bu reseptörlerin aşırı aktivasyonu ve aşırı glutamat salınımı nöronal hipereksitabiliteye yol açar.

Nörotransmitterlerin NMDA veya AMPA reseptörlerine bağlanmasıyla birlikte iyon kanalları açılmakta ve membran Sodyum (Na^+), Kalsiyum (Ca^{2+}) ve potasyum (K^+) iyonlarına karşı geçirgen hale gelmektedir. AMPA reseptörleri hızlı eksitator nörotransmisyonundan sorumluyken NMDA reseptörleri ise yavaş postsinaptik eksitator potansiyellere aracılık etmektedir (Öztura vd., 2021; Barker-Haliski ve White, 2015).

Beyindeki en önemli inhibitör nörotransmitter GABA'dır. GABA reseptörleri GABAA, GABAB ve GABAC olmak üzere üç tanedir. GABAA ve GABAC reseptörleri iyonotropik, GABAB reseptörü ise metabotropiktir. GABAA ve GABAC reseptörleri hızlı sinir hücrelerinin birbiriyle birleştiği sinaptik bölgelerde inhibisyonu düzenleyen Cl^- kanallarıdır ve fizyolojik olarak birbirlerinden farklı olmalarına karşın her ikisi de nörotransmitter olarak adlandırılır. GABAB reseptörleri ise heterotrimerik G proteinleriyle eşleşir ve K^+ kanallarında iletimi artırır. GABAA ve GABAB aracılığıyla klor iyonu girişini artırarak hücreyi hiperpolarize eder ve uyarılabilirliği azaltır. Epilepside GABA'nın yetersizliği veya reseptör işlev bozukluğu inhibitör mekanizmaların zayıflamasına neden olur (Ayhan, 2022; DiNuzzo vd., 2014; Öztura vd., 2021; Jenrow ve Elisevich 2019). Özellikle, GABA aracılı inhibitör iletimin azalması ve NMDA reseptörleri üzerinden gerçekleşen glutamat eksitator nörotransmitter iletimin artması, epileptik nöbetlerin oluşumunda önemli rol oynar. Epilepsi nöbetleri de çoğunlukla eksitator/inhibitör dengesinin eksitator tarafına kaymasıyla tetiklenir (Liu vd., 2024).

Bir diğer patofizyolojik mekanizma iyon kanalı bozukluklarıdır. Na^+ ve Ca^{2+} kanallarının aşırı aktivitesi nöronal aşırı uyarılmayı artırır. K^+ kanallarının yetersiz çalışması hücrenin repolarizasyonunu geciktirir, böylece uyarılabilirlik artar. Klor (Cl^-) akışının bozulması, özellikle GABA aracılı inhibitör sinyallerin azalmasına neden olur (Şekil 1.1) (Ali vd., 2023, Akay vd., 2010, Ayhan, 2022, DiNuzzo vd., 2014).



Şekil 1.1. Epilepside iyon kanalları, GABA ve glutamat ilişkisi (Ali vd.,2023'den Türkçeleştirilmiştir.)

Gliozis de epilepside önemli bir faktördür. Glia hücreleri beyindeki nöronların düzgün çalışması için onlara desteklik sağlayan hücrelerdir. En önemlilerinden birisi de kan beyin bariyerine de katkıda bulunan astrositlerdir. Nöronal homeostazı ve uyarılabilirliği düzenlerler. Glioziste glial hücreler eksta artış gözlenerek nöronların çalışmasını engeller. Bu durumda nöroinflamasyon ve glutamat eksitotoksitesine katkıda bulunur. Bu hücrelerin disfonksiyonu, nöbetlerin tetiklenmesine ve sürdürülmesine yol açabilir (Patel vd., 2019; Onat vd., 2025; Grote vd., 2023).

Epilepsi farklı beyin bölgelerinden kaynaklanabilir. Epilepsi sınıflandırılması başlığında da bahsedilen epilepsi çeşitlerinin ve etkilenen beyin bölgeleri şu şekilde ilişkilendirilebilir: Fokal epilepside, hipokampus ve amigdalanın etkilendiği temporal lob epilepsisi (TLE) sık görülür ve genellikle mezial temporal skleroz (MTS) ile ilişkilidir. Frontal lob epilepsisi, motor korteksten kaynaklanan nöbetlere neden olabilir. Parietal ve oksipital lob epilepsileri ise duyuşal ve görsel semptomlarla karakterizedir (Engel, 2016; Perucca vd., 2023).

Jeneralize epilepsi, tüm beyni etkileyen anormal senkronize deşarjlarla karakterizedir. Absans nöbetleri (petit mal), talamokortikal devrelerde GABA aracılı hiperpolarizasyon bozukluğu ile ilişkilidir. Tonik-klonik nöbetler (grand

mal) ise yaygın nöronal hiperaktivite ve ardından inhibisyon mekanizmalarının devreye girmesi ile oluşur (Fisher vd., 2010).

1.6.1 Epileptogenez (Epilepsinin Gelişimi ve Kronikleşmesi)

Epilepsi gelişim süreci birkaç aşamadan oluşur. Başlangıç faktörleri arasında travma, enfeksiyon, genetik mutasyonlar ve hipoksi gibi nedenlerle beyindeki nöronal aktivitenin değişmesi yer alır. Latent dönemde, başlangıçtaki hasarın ardından beyindeki nöronal devrelerde reorganizasyon meydana gelir. Kronik epilepsi aşamasında ise kalıcı eksitator devrelerin oluşması ve nöbetlerin sürekli hale gelmesi gözlenir (Kwan ve Brodie, 2000; Engel, 2016).

Epilepsi, beynin eksitator ve inhibitör sistemleri arasındaki dengesizliğe bağlı olarak gelişen, karmaşık bir nörolojik hastalıktır. Patofizyolojik süreçler genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle şekillenir. Tedavi stratejileri genellikle GABA aktivitesini artırma veya glutamat başta olmak üzere eksitator sinyalleri baskılama prensibine dayanır.

1.7 Epilepsi Histopatolojisi

Epilepsi, histopatolojik bulgular, beynin belirli bölgelerinde yapısal ve hücrel değişikliklerle karakterizedir. Bu değişiklikler, epilepsinin türüne ve altta yatan nedenine bağlı olarak farklılık gösterebilir. En yaygın histopatolojik bulgular arasında hipokampal skleroz, fokal kortikal displazi ve tümörler yer alır (Blumcke vd., 2017; de Lanerolle vd.; 2010, Schurr vd., 2017). Epileptik beyinde hipokampus, amigdala, korteks ve talamus gibi bölgelerde belirgin nöronal kayıp gözlenir. Apoptoz ve nekroz mekanizmaları ile sinir hücreleri kaybolur (Dingledine vd., 2014). Oksidatif stres, glutamat toksisitesi ve mitokondriyal disfonksiyon hücre ölümüne katkıda bulunur (Łukawski ve Czuczwar 2022). Astrosit hiperplazisi ve hipertrofisi epilepsiye bağlı reaktif gliyoz oluşumuna neden olur. Özellikle hipokampus, korteks ve beyaz madde bölgelerinde belirgindir. Gliyozis, hasarlı bölgelerde nöronal yeniden düzenlenmeyi ve anormal devre oluşumunu destekleyebilir (Binder ve Steinhäuser 2021).

Dentat girus'ta granüler hücrelerin aksonları (mossy fiberler), normalde cornu ammonis 3 (CA3) bölgesine projekte olurken, epilepside anormal olarak dentat hilus ve iç moleküler tabakaya uzanır. Bu durumda sinaptik plastisitede yapısal değişiklikler olarak sinaptik reorganizasyon (mossy fibril artışı) ile

sonuçlanır. Bu yeniden düzenlenen bağlantılar, aşırı eksitator sinaptik giriş oluşturarak nöbet eşiğini düşürür (Eğilmez, 2024; Blauwblomme vd., 2014).

Kronik epilepsi durumlarında beyaz madde demiyelinizasyonu görülebilir. Oligodendrosit kaybı ve miyelin kılıflarında bozulmalar histopatolojik olarak tespit edilebilir.

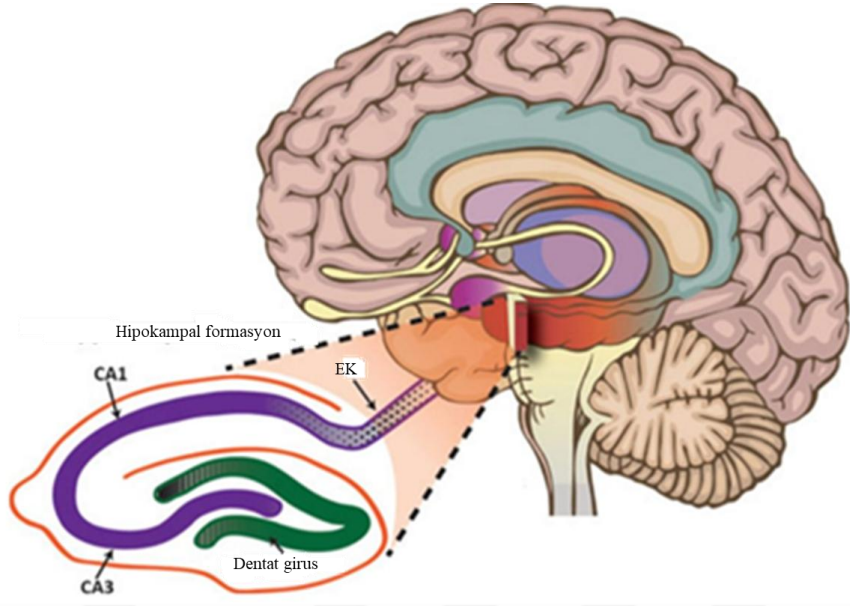
TLE ve MTS gibi fokal epilepsilerde belirgin histopatolojik değişiklikler gözlenir. Temporal lob epilepsisi olan hastalarda en sık görülen bulgu hipokampal sklerozdur. Hipokampal skleroz, dentat girusta nöral devrelerin yeniden düzenlenmesi ve reaktif astrositlerin çoğalması ile karakterizedir (Blumke vd., 2017, de Lanerolle vd., 2010). Bu durum, epileptik odakların oluşumunda önemli bir rol oynayabilir (de Lanerolle vd., 2010). Hipokampusun cornu ammonis 1 (CA1), CA3 ve hilus bölgelerinde belirgin nöron kaybı gözlenir (Eğilmez, 2024). Somatostatin gibi inhibitör nöron belirteçlerinde azalma görülür. Özellikle refrakter epilepsili hastalarda belirgin histopatolojik değişiklikler saptanır. Hipokampal skleroza bağlı piramidal nöron kaybı, astrositik gliyoz, dendritik reorganizasyon gelişir (Blumcke vd., 2017; de Lanerolle vd., 2010; Schurr vd., 2017).

Kortikal displaziler, epilepsiye genetik yatkınlık oluşturan yapısal anomalilerdir. Histopatolojik olarak, anormal büyük dismorfik nöronlar, Ballon hücreleri (Fokal kortikal displazinin tipik bulgusu), heterotopik gri madde adacıkları tespit edilmiştir (Garner vd., 2022; Agarwal vd., 2022).

Viral ensefalit veya otoimmün ensefalopatilerde beyin parenkiminde lenfositik infiltrasyon, mikrogial nodüller, hemorajik nekroz alanları mevcuttur (Farrell vd.,1995; Zattoni vd.,2011).

1.7.1 Hipokampusün Önemi

Hipokampus, limbik sistemin bir parçası olarak öğrenme, hafıza ve duygusal düzenleme gibi bilişsel işlevlerde merkezi rol oynar. Anatomik olarak hipokampus, dentat girus (DG), Cornu Ammonis 1-4 (CA1-CA4) alanları ve subikulum olmak üzere üç ana bölümden oluşur. Bu yapılar, hipokampal trisynaptik devre üzerinden birbirine bağlanır. Entorinal korteksten gelen perforan yol dentat girusu uyarır; burada yer alan granül hücrelerin mossy lifleri CA3 bölgesine, oradan da Schaffer kollateralleri aracılığıyla CA1 bölgesine sinaps yapar (Şekil 1.2) (Strange vd., 2014; Van Strien vd.,2009).



Şekil 1.2. Hipokampus anatomisi (EK: Entorinal korteks, CA 1 Cornu ammonis 1, CA 3: Cornu ammonis 3, DG: Dentat girus) (Creative Diagnosis'den Türkçeleştirilmiştir.)

Hipokampus histolojisi, başlıca CA1–CA4 alanları ve dentat girustan oluşan, nöronal ve glial hücrelerin belirgin tabakalar hâlinde organize olduğu karmaşık bir yapıdır. CA bölgelerinde piramidal nöronlar, dentat girusta ise granül hücreler baskındır. Bu hücreler, normal koşullarda düzenli tabakalar şeklinde dizilmiştir ve nöronlar ile astrositler arasında homeostazı sağlayan dinamik bir denge bulunur (Duvernoy, 2013). Mikroskobik düzeyde hipokampus, katmanlı yapısıyla öne çıkar. Özellikle CA1 bölgesinde stratum oriens, stratum pyramidale, stratum radiatum ve stratum lacunosum-moleculare olmak üzere belirgin katmanlar yer alır. Her bir tabaka, farklı nöronal ve glial hücre popülasyonlarını içerir ve belirli sinaptik girişleri düzenler. Bu tabakalı organizasyon, sinaptik iletimin yönlendirilmesinde ve modülasyonunda önemli rol oynar (Witter vd., 2017). Hipokampusta nöronlarla astrositler arasında sıkı bir ilişki bulunur. Astrositler, nöronlara yapısal ve metabolik destek sağlamakla kalmaz, aynı zamanda iyon dengesi, nörotransmitter geri alımı ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün korunması gibi görevleri de üstlenir. Astrositlerin işlevleri sağlıklı ve hastalıklı beyinlerin araştırılmasında önemli bir kriterdir (Twible vd., 2021).

Gliyozis, astrositlerin reaktif hale gelerek çoğalması ve morfolojik değişiklikler göstermesiyle karakterize bir durumdur. Bu süreç, nörodejeneratif

hastalıkların büyük bir kısmında ve epileptik beyin dokularında yaygın olarak gözlenir. Astrositler tarafından sentezlenen GFAP, bu hücrelerin aktivasyon düzeyini gösteren önemli bir belirteçtir ve gliyozis sürecinde anlamlı şekilde artar. GFAP, özellikle epileptik hipokampusta, nöronal kaybın yoğun olduğu CA1 ve dentat girus gibi alanlarda yüksek ekspresyon gösterir. Bu artış, astrositlerin reaktif yanıtını ve gliyozisin şiddetini yansıtır (Twible vd.,2021; Papageorgiou vd.,2018).

GFAP'ın farklı izoformları da gliyozis süreciyle ilişkili olarak farklı bölgesel dağılımlar sergileyebilir. Örneğin, GFAP- δ izoformu, hipokampal sklerozda (HS) özellikle CA1 ve CA4 bölgelerindeki astrositlerde ekspresyon gösterirken, granül hücre tabakasında daha az bulunur ve heterotopik bölgelerde ekspresyon göstermez (Zhang vd., 2015). Bu durum, GFAP- δ 'nın reaktif gliyozise özgü bölgesel bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (Zhang vd., 2015; Martinian vd., 2009).

Bununla birlikte, GFAP ekspresyonundaki artış yalnızca gliyozisle değil, aynı zamanda kan-beyin bariyerinin (KBB) bütünlüğünde bozulma ve nöroenflamasyon ile de ilişkilidir. Epileptogenez sırasında hipokampusta GFAP ve diğer glial proteinlerin (örneğin vimentin) ekspresyonunun artması, KBB'nin erken dönemde bozulmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, GFAP ve vimentin gibi sitoskeletal proteinlerin aktivasyonu birbirinden bağımsız gerçekleşebilir ve reaktif gliyozisin gelişiminde önemli rol oynayabilir (Jurga vd.,2021).

1.7.2 Epilepside Hipokampal Değişiklikler

TLE, hipokampal yapılarda meydana gelen yapısal ve hücreyel değişikliklerle yakından ilişkilidir. TLE hastalarında en sık gözlenen değişiklikler arasında nöronal kayıp, granül hücre dispersiyonu ve reaktif gliyozis yer alır. Özellikle CA1, CA3 ve CA4 bölgelerinde belirgin nöron kaybı gözlenirken, dentat girusta granül hücrelerde azalma ve tabaka düzensizlikleri saptanabilir (Thom, 2014). Bu nöronal kayıplar hipokampal hacimde azalma, sinaptik terminal yoğunluğunda düşüş ve nöronal ağların anormal yeniden yapılanması (örneğin mossy fibril artışı) gibi süreçlerle birlikte seyreder (Proper vd., 2000).

TLE genellikle HS ile ilişkilidir. HS'de nöronal kayıpla birlikte reaktif gliyozis dikkat çeker. Bu süreçte GFAP, astrositik aktivasyonun ve gliyozis şiddetinin önemli bir belirtecidir. HS'li bireylerde özellikle CA1 ve CA4

bölgelerinde GFAP ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (Verhoog vd., 2020). Bu artış, preoperatif nöbet yükü ve cerrahi sonrası klinik sonuçlarla pozitif korelasyon göstermektedir (Verhoog vd., 2020).

Epileptogenez sırasında Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) sinyal yolunun aktivasyonu, GFAP düzeylerini artırarak astrositik gliyozisi tetikleyebilir. STAT3'ün farmakolojik inhibisyonu ise GFAP artışını baskılayarak glial yanıtı modüle edebilir (Martín-Suárez vd., 2023). Ayrıca epileptik süreçte hipokampal glukoz metabolizmasında azalma (hipometabolizma) gözlenmekte; kronik evrede glukoz alımındaki kısmi toparlanma, astrogliyozis ile ilişkili olabilmektedir (Verhoog vd., 2020).

Reaktif gliyozis yalnızca morfolojik bir değişiklik değil, aynı zamanda epileptogenez sürecinin aktif bir bileşenidir. GFAP artışı, hipokampal hacim azalması ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeye T2 sinyal artışıyla ilişkilidir. Bu sinyal artışı özellikle dentat girustaki gliyozisle bağlantılıdır (Thom, 2014). Ayrıca epileptik hipokampusta glutamat metabolizmasında bozulma söz konusudur. Glutamin sentetaz ekspresyonunun nöronal kaybın olduğu bölgelerde azalması, GFAP ekspresyonunun artması, nörotransmitter dengesizliklerine ve hiperaktiviteye katkı sağlayabilir (Liv vd., 2017; Van der Hel vd., 2005).

Deneyisel epilepsi modelleri bu süreçleri daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Örneğin, penisilin epilepsi modeli GABA_A reseptörlerini bloke ederek hipokampal nöronlarda aşırı uyarılabilirlik yaratır. Bu modelde GFAP ekspresyonunda belirgin artış, reaktif gliyozis ve proinflatuar sitokinlerde yükselme gözlenmiştir (Martín-Suárez vd., 2023; Filiz ve Karabulut 2021). CA1 ve CA3 bölgelerinde hem nöronal hasar hem de glial yanıt iç içe geçmiş şekilde ilerler. Bu bulgular, gliyozisin pasif bir doku yanıtı olmaktan öte, epileptik aktivitenin oluşumu ve sürdürülmesinde aktif bir rol oynadığını göstermektedir.

Ayrıca bazı terapötik ajanların gliyozisi baskılayarak nöbet şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Valproik asit ve resveratrol gibi bileşiklerin GFAP düzeylerini düşürdüğü, glia-nöron etkileşimlerini düzenlediği ve epileptiform aktiviteyi azalttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Liv vd., 2017). Bu durum, GFAP düzeyinin epilepsiye yönelik tedavi yaklaşımlarında potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Epilepside hipokampal nöronal kayıp ve gliyozis birlikte ortaya çıkan temel patolojik değişikliklerdir. GFAP proteini, reaktif astrositlerin ve gliyozisin önemli bir biyobelirteci olup epileptogenez sürecinde merkezi rol oynar. Hem deneysel hem de klinik veriler, gliyozisin epileptik ağların yeniden yapılandırılmasında ve nöbetlerin sürdürülmesinde aktif bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle, glial yanıtların anlaşılması ve GFAP ekspresyonunun izlenmesi, epilepsi tedavisi ve prognoz takibi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır.

1.7.3 Epilepsi ve Hücre Sinyal Yolakları

Epilepsi tanısında ve patogenezinin anlaşılmasında çeşitli hücre sinyal yolakları incelenir. Bu yolaklar, nöronal eksitabilitiyi ve inhibitör mekanizmaları düzenleyerek epileptogenez sürecinde kritik roller oynar. Bu kısımda temel hücresel sinyal yolakları ve bunları hedefleyen immünohistokimyasal belirteçlere kısa bir bakış açısı sunulmuştur.

GABA_Aerjik yolakları için, GABA_A ve GABA_B reseptörleri, inhibitör nörotransmitter olan GABA aracılığıyla nöronal aktiviteyi baskılar. GABA reseptörlerindeki fonksiyon bozuklukları, inhibitör sinyallerin azalmasına neden olarak nöbetlerin oluşmasına katkıda bulunur. EEG ile epilepsi nöbetleri sırasında GABA_Aerjik aktivitenin azaldığı gözlemlenebilir. İmmünohistokimya ile anti-GABA_A veya anti-GABA_B antikorları ile elde edilen doku kesitleri boyanarak GABA etkinliği araştırılabilir (Treiman, 2001; Müller vd., 2020).

Glutamaterjik (Glutamat) yolakları için, NMDA, AMPA ve kainat reseptörleri, glutamat aracılığıyla eksitator sinyalleri iletir. NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, kalsiyum girişini artırarak nöronal aşırı uyarılmayı tetikleyebilir. İmmünohistokimyasal olarak anti-NMDAR1, anti-AMPA GluR1, anti-GLUT 1 ile teşhis yapılabilir (Tablo 1.1.). Glutamat seviyelerindeki değişimler, Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) ile de incelenebilir (Barker- Haliski ve White, 2015; Petroff vd., 2002).

Hücresel büyüme, proliferasyon ve metabolizmayı düzenleyen sinyal yolu Memelilerde rapamisin hedefi (mTOR)'dur. mTOR aktivitesinin artışı, bazı epilepsi türlerinde (örn. Tübuloz Skleroz Kompleksi - TSC) anormal hücre büyümesine neden olarak nöbetleri tetikleyebilir. İmmünohistokimyasal olarak

anti-mTOR antikoru ile tespit edilebilir (Tablo 1.1.). Genetik testler ve biyobelirteç analizleri ile değerlendirilebilir (Ljungberg vd., 2009).

Hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan ve iyon kanallarının düzenlenmesini sağlayan diğer bir yol Protein Kinaz A ve C (PKA/PKC) yolaklarıdır. PKC aktivitesindeki bozukluklar, iyon kanallarının fonksiyonunu etkileyerek epileptik nöbetlere yol açabilir. Beyin omurilik sıvısı biyobelirteçleri ile Enzim bağımlı immün absorban testi (ELISA) gibi yöntemlerle analiz edilebilir (Gross vd, 2021).

Astrositler, nöroinflamasyon ve iyon homeostazını düzenleyerek epilepsinin gelişiminde önemli bir rol oynar. Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP), astrositlerin aktivasyonunu ve reaktif gliyozis varlığını gösteren önemli bir belirteçtir. Kronik ve akut epilepside GFAP ekspresyonu artar (Tablo 1.1.), bu da astrosit aktivasyonu ve gliyozis ile ilişkilidir (Robel ve Sontheimer, 2016). MTS (Mezial Temporal Skleroz) hastalarında hipokampal astrositlerde yüksek GFAP yoğunluğu gözlenmiştir (Clasadonte vd., 2016). Bu doktora tezinde de Anti-GFAP astrosit aktivasyonunu belirlemek için kullanılmıştır.

NeuN (Nöronal çekirdek antijeni), olgun nöronların belirteci olarak kabul edilir ve epilepsi tanısında nöronal kaybı değerlendirmek için kullanılır. MTS, hipokampal nöron kaybı nedeniyle NeuN pozitif hücre sayısında belirgin azalma görülür (Tablo 1.1.) (Jardim vd., 2012). Dirençli epilepsi hastalarında, nöronal dejenerasyon ve gliyoz ile ilişkili olarak NeuN yoğunluğu azalabilir.

Mikroglialar, beyin dokusundaki bağışıklık hücreleridir ve nöroinflamasyon sürecinde farklılaşma kümesi (CD68) ekspresyonu artar. Epilepsi patogenezinde nöroinflamasyon önemli bir faktördür ve mikroglia aktivasyonu epilepsiye yatkınlığı artırabilir. Temporal lob epilepsisi (TLE) ve fokal epilepsi hastalarında, nöbet bölgelerinde mikroglia aktivasyonu artmıştır (Vezzani vd., 2011). İnflamatuar sitokinlerin salınımı ile epileptik aktivite şiddetlenebilir.

Somatostatin, GABAerjik inhibitör internöronlar tarafından salgılanan bir nöropeptid olup epilepsi ile doğrudan ilişkilidir. Somatostatin azalışı, GABAerjik internöronların kaybı, hipereksitabilitiyi artırarak nöbet eşiğini düşürür (Thompson, 2023). Temporal lob epilepsisinde, somatostatin içeren hücrelerde azalma görülmüştür (Cossart vd., 2001).

Tablo 1.1. Epilepsi teşhisi için kullanılan önemli immünohistokimyasal belirteçler

Belirteç	Histopatolojik Değişiklik
GABAA ve GABAB	Azalması ile epileptogenez
NMDAR1, anti-AMPA GluR1, anti-GLUT 1	Artışı ile epileptogenez
PKA/PKC	Aktivitesindeki bozukluklar, iyon kanallarının fonksiyonunu etkileyerek epileptik nöbet oluşumu
mTOR	Artması ile aşırı hücre proliferasyonu
GFAP	Astrosit Proliferasyonu (Gliyozis)
NeuN	Nöron kaybı
Parvalbumin/Somatostatin	Azalması inhibitör internöronların kaybı
Synaptofisin	Sinaptik yoğunluk değişiklikleri
CD68	Mikroglial aktivasyonu ve nöroinflamasyon
MBP	Myelin Kaybı (Demiyelinizasyon)

Sonuç olarak epilepsi immünohistokimyasal yöntemle incelendiğinde, GFAP artışı gliyozisi, NeuN azalması nöron kaybını, CD68 pozitif mikroglial inflamasyon gibi durumları gösterir (Tablo 1.1). Bu immünohistokimyasal belirteçler, epilepsi patofizyolojisini anlamak ve tanıyı desteklemek için beyin biyopsileri ve deneysel epilepsi modellerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

1.8 Epilepsi Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Epilepsi tanısı, hastanın klinik öyküsü, nörolojik muayenesi ve çeşitli laboratuvar ve görüntüleme teknikleri kullanılarak konulur. Tanı koyma süreci, nöbetlerin tipini, kaynağını ve altta yatan patolojiyi belirlemeyi amaçlar.

Epilepsi tanısında en önemli araçlardan biri EEG'dir. EEG, beyindeki elektriksel aktiviteyi kaydederek epileptiform değişikliklerin tespit edilmesini sağlar. Rutin EEG, epileptik odağın belirlenmesinde kullanılırken, uzun süreli

video-EEG monitörizasyonu, hastaların kliniğik ve elektrofizyolojik bulgularının eşleştirilmesine olanak tanır (Stacey vd., 2020).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beynin yapısal anomalilerini, tümörleri, vasküler malformasyonları ve hipokampal skleroz gibi epilepsiye neden olabilecek patolojileri belirlemek için kullanılır. Yüksek çözünürlüklü epilepsi protokolü ile yapılan MRG, fokal epilepsi hastalarında tanı koymada oldukça etkilidir (Bernasconi vd., 2011).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, epileptik aktivitenin metabolik ve kan akışı üzerindeki etkilerini incelemek için kullanılır. PET, epileptik odakta glukoz metabolizmasındaki azalmayı göstererek odak belirlemede yardımcı olurken, iktal SPECT, nöbet sırasında beyin kan akışındaki değişiklikleri ortaya koyarak epilepsi odağını lokalize etmeye yardımcı olur (von Oertzen vd., 2023).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), epileptik aktivite ile ilişkili beyin bölgelerini belirlemede kullanılan bir diğer ileri teknoloji yöntemidir. Bu teknik, nöbet öncesi ve sonrasında beyin aktivitesindeki değişiklikleri inceleyerek epilepsi cerrahisi için rehberlik sağlayabilir (Coan vd., 2016).

Sonuç olarak, epilepsi tanısında EEG ve görüntüleme yöntemleri birlikte kullanılarak epileptik odağın belirlenmesi ve uygun tedavi yaklaşımının seçilmesi sağlanabilir. Bu yöntemlerin kombine edilmesi, epilepsi hastalarında tanı ve tedavi sürecini önemli ölçüde iyileştirmektedir.

1.8.1 Elektrokortikografi (ECoG) Görüntüleme Yöntemi

ECoG, epilepsi gibi nörolojik rahatsızlıkların teşhisinde ve cerrahi tedavisinde kullanılan invaziv bir beyin görüntüleme tekniğidir. ECoG, doğrudan beyin yüzeyine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla beyin korteksinden elektriksel aktivitenin kaydedilmesi esasına dayanır. Bu yöntem, özellikle dirençli epilepsi vakalarında epileptojenik odağın lokalizasyonunda önemli bir rol oynar (Schalk vd., 2008).

Epilepsi tedavisinde cerrahi müdahale gerekliliği olan hastalarda, nöbetlerin başlangıç bölgesinin hassas bir şekilde belirlenmesi önemlidir. Epileptojenik odağın başlangıç noktasını belirlemek için doğrudan beyin yüzeyinden veri toplanır. Motor, duyuşal ve dil fonksiyonları gibi kortikal

alanların fonksiyonel haritalanması için kullanılır. Nöbetlerin başlamasına neden olan kortikal bölgelerin elektriksel özelliklerini analiz etmek için kullanılabilir. ECoG, genellikle kafa tası açılarak (kraniyotomi) elektrotların doğrudan dura mater (beyin zarı) üzerine yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Bu elektrotlar, yüksek zaman çözünürlüğü (milisaniye düzeyinde) ve yüksek sinyal-gürültü oranı sunar, bu da diğer tekniklerden (örneğin EEG) daha hassas ölçüm yapılmasını sağlar (Parvizi ve Kastner, 2018). Bu yönteme ait avantaj ve dezavantajlar Tablo 1.2.'de verilmiştir.

Tablo 1.2. ECoG yönteminin avantajları ve dezavantajları

ECoG'nin Avantajları	ECoG'nin Dezavantajları
Yüksek zaman çözünürlüğü ve sinyal kalitesi sağlar.	İnvaziv bir yöntemdir; cerrahi müdahale gerektirir.
Doğrudan kortikal yüzeyden ölçüm yaptığı için epileptojenik odağın hassas lokalizasyonunu mümkün kılar.	Enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyon riski taşır
İşlevsel beyin haritalamasına olanak tanır (örneğin, motor ve dil alanlarının belirlenmesi).	Sınırlı zamanlı ölçüm yapılabilir; uzun süreli izlemeye uygun değildir.

ECoG, dirençli epilepsi vakalarında cerrahi tedavi öncesinde epileptojenik odağın hassas bir şekilde lokalize edilmesi ve fonksiyonel kortikal haritalama için önemli bir tekniktir. Yüksek çözünürlük ve doğrudan kortikal aktivite kaydı sayesinde diğer non-invaziv tekniklere göre daha kesin sonuçlar sağlar (Dubey ve Ray 2019; Parvizi ve Kastner 2018).

1.9 Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsi, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen nörolojik bir hastalıktır ve bu hastalığın temel mekanizmalarını anlamak için çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir (Jasper, 2012). Deneysel epilepsi modelleri, epileptik nöbetlerin mekanizmasını incelemek, yeni tedavi yaklaşımlarını test etmek ve epilepsi ile ilişkili nörodejeneratif süreçleri anlamak amacıyla kullanılan hayvan modelleridir (Löscher, 2017; Ateş ve Harman 2020). Bu modeller, genetik, farmakolojik, elektriksel veya travmatik yöntemlerle indüklenebilir. Her model,

epilepsinin farklı yönlerini incelemek için özel olarak tasarlanmıştır ve klinik epilepsi tiplerini yansıtmaya çalışır (Ateş ve Harman 2020).

Farmakolojik epilepsi modellerinde en yaygın kullanılan maddeler arasında pilokarpin, kainik asit ve penisilin bulunmaktadır. Bu kimyasallar, sıçan ve fare gibi kemirgenlerde epileptik nöbetleri indüklemek için kullanılır ve epileptogenez sürecinin incelenmesine olanak tanır. Pilokarpin modeli, insan temporal lob epilepsisine benzer bir tablo oluştururken, kainik asit modeli ise hipokampus odaklı nöbetlerin incelenmesinde önemlidir (Curia vd., 2008). Bu farmakolojik ajanlar, nörotransmitter dengesini bozarak nöronal hiperaktiviteye yol açar ve epileptik nöbetleri tetikler. Bir diğer farmakolojik model olan penisilin modeli ise GABA-A reseptörlerini bloke ederek epileptik nöbetleri tetikler. Penisilin, kortikal uygulama sonrası nöronal hiperaktivite oluşturur ve fokal epilepsi mekanizmalarını incelemek için sıklıkla kullanılmaktadır (Moriyama vd., 2019; Kida vd.,2012). Nöbetler ilk önce sinaptik yarıklarda başlar, sonra senkron hale gelir ve yüzeyde kaydedilen ECoG sivri dalgalarını oluşturur (Sumbul ve Aygun 2021).

Elektriksel uyarmı modellerinde belirli beyin bölgelerine tekrarlayan düşük frekanslı uyarılar verilerek epileptik aktivitenin indüklenmesini sağlar. Kindling modeli, bu yaklaşıma en iyi örneklerden biridir ve serebral korteks ya da hipokampus gibi bölgelerde tekrar eden düşük yoğunluklu elektriksel uyarılar ile epileptik nöbetler oluşturur. Kindling modeli, epileptik nöbetlerin zamanla nasıl kronik hale geldiğini ve beyinde kalıcı değişikliklere yol açtığını incelemek için kullanılır (Bertram, 2013).

Genetik modeller ise belirli mutasyonların epilepsiye neden olduğu hayvanları kullanarak hastalığın genetik temellerini araştırır. Örneğin, SCN1A geninde mutasyon taşıyan fare modelleri, Dravet sendromu gibi genetik epilepsi tiplerinin incelenmesine olanak sağlar (Ogiwara vd., 2007). Bu tür modeller, epilepsiye yatkınlık oluşturan genetik faktörlerin belirlenmesinde kritik rol oynar.

Travmatik beyin hasarı (TBI) modelleri de epileptik nöbetlerin gelişimini incelemek için kullanılır. Kafa travması sonrası gelişen epilepsi, klinik olarak önemli bir sorun olup, bu tür modellerde beyin dokusuna mekanik hasar verilerek nöbetlerin nasıl ortaya çıktığı araştırılmaktadır. TBI modelleri, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve kan-beyin bariyeri hasarı gibi süreçleri anlamak açısından değerlidir (Pitkänen vd., 2011).

Deneyssel epilepsi modelleri, elektrofizyolojik kayıtlar, histopatolojik analizler ve nörogörüntüleme teknikleri ile birlikte kullanılarak epilepsiye özgü mekanizmaların anlaşılmasını sağlamaktadır (Ateş ve Harman 2020). Bu modeller sayesinde yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve epilepsiye yönelik terapötik stratejilerin test edilmesi mümkün hale gelmiştir. Bu nedenle, epilepsi araştırmalarında deneyssel modeller önemli bir yer tutmakta ve epilepsi tedavisinde yenilikçi yaklaşımlar için kritik bir temel oluşturmaktadır (Löscher, 2017, Sumbul ve Aygun 2021).

1.9.1 Penisilin Modeli

Deneyssel epilepsi modelleri, epilepsinin patofizyolojisini anlamak ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için önemli araçlardır. Bu modeller arasında, penisilin kullanılarak oluşturulan epilepsi modeli dikkat çekmektedir. Penisilin modeli, deneyssel epilepsi araştırmalarında sıklıkla kullanılan farmakolojik modellerden biridir. İlk olarak 1940'lı yıllarda tanımlanan bu model, serebral kortekse veya beyin ventriküllerine penisilin enjeksiyonu yoluyla epileptiform aktivitenin indüklenmesine dayanır (De Curtis ve Avoli, 2016). Penisilin, GABA aracılı inhibitör sinaptik iletimi bloke ederek kortikal nöronlarda hipereksitabiliteye yol açar ve sürekli deşarjlarla karakterize edilen epileptik aktiviteyi başlatır (Sayın, 2017).

Penisilin modeli, epileptiform aktivitenin indüklenmesi için sistemik veya lokal uygulamalar ile gerçekleştirilebilir. Lokal uygulamada, genellikle korteksin belirli bölgelerine doğrudan penisilin enjeksiyonu yapılır. Bu yöntemle fokal epileptiform deşarjlar üretilir ve belirli beyin bölgelerinin epilepsiye yatkınlığı araştırılabilir. Sistemik uygulamada ise penisilin intraperitoneal veya intravenöz olarak yüksek dozda verilir, böylece daha yaygın ve jeneralize epileptik aktivite tetiklenir (Taskiran vd., 2019; Coskun vd., 2022). Yüksek doz penisilin, geniş çaplı GABA-A reseptör blokajı yaparak kortikal ve subkortikal bölgelerde senkronize nöronal ateşlemeleri artırır ve EEG'de diken-dalga deşarjları gözlemlenir (Luttjohann, 2013).

Penisilin modeli, epilepsi araştırmalarında yaygın olarak kullanılan ve çeşitli farmakolojik ve fizyolojik araştırmalar için uygun bir deneyssel modeldir. Bu model, hem akut hem de kronik epilepsi çalışmalarında kullanılır ve özellikle nöbet fizyolojisinin, antiepileptik ilaçların ve nöroinflamasyon süreçlerinin

incelenmesine katkı sağlar. Deneysel epilepsi çalışmalarında penisilin modeli, kolay uygulanabilir olması ve nöbet mekanizmalarını detaylı inceleme imkânı sunması nedeniyle yaygın şekilde tercih edilmektedir. Bu model, farklı türlerde ve koşullarda epileptik aktivitenin incelenmesine olanak tanır ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlar (Luttjohann, 2013, Akdoğan vd., 2008, Yıldız vd., 2023).

1.10 Epilepsi Tedavisi

Epilepsi tedavisi, nöbetlerin kontrol altına alınmasını ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasını amaçlar. Tedavi, hastalığın türüne, nedenine ve hastanın genel sağlık durumuna göre belirlenir.

1.10.1 İlaç Tedavisi (Antiepileptikler)

Epilepsi tedavisinde en yaygın kullanılan yöntem AEİ'lerdir. Bu ilaçlar, hastaların yaklaşık üçte ikisinde nöbetleri kontrol altına almak için kullanılır ve hastanın nöbet tipine göre seçilir (Perucca vd., 2018). İlk basamak tedavi olarak karbamazepin ve lamotrijin, kısmi başlangıçlı nöbetler için önerilirken, sodyum valproat genelleşmiş tonik-klonik nöbetler için tercih edilir (Nevitt vd., 2022). Dünya çapında son yıllarda levetirasetam, en sık sekonder jeneralizasyonlu veya parsiyel başlangıçlı nöbetlerin monoterapi tedavisi ve juvenil miyoklonik epilepsi ile ilişkili miyoklonik nöbetlerin ve idiyopatik jeneralize epilepsi ile ilişkili primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ek tedavisinde yer almaktadır (Lyseng-Williamson, 2011).

Diazepam, benzodiazepin sınıfına ait bir ilaç olup, epilepsi tedavisinde özellikle akut nöbetlerin ve status epileptikusun kontrol altına alınmasında kullanılır (Calcaterra vd.,2014; Tong vd., 2022; Mumcuoğlu vd., 2015). Etki mekanizması, merkezi sinir sistemindeki GABA-A reseptörlerine bağlanarak, inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın etkisini artırmasıyla gerçekleşir. Bu etkileşim, nöronal membranın klorür iyonlarına karşı geçirgenliğini artırarak hiperpolarizasyona ve nöronal uyarılabilirliğin azalmasına neden olur (Kienitz vd., 2022; Dhaliwal vd., 2019). Diazepam, yüksek lipid çözünürlüğü sayesinde kan-beyin bariyerini hızla geçer ve intravenöz uygulamadan sonra genellikle 1 ila 3 dakika içinde etkisini gösterir. Ancak, etkisinin kısa sürmesi ve yağ dokusuna yeniden dağılması nedeniyle, akut antikonvülsan etkisi genellikle 15 ila 30 dakika

arasında sürer. Bu nedenle, diazepam genellikle diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanılır; tek başına kullanımı genellikle yeterli etkinlik sağlamaz (Kienitz vd., 2022). Ayrıca, diazepamın uzun süreli kullanımı tolerans gelişimi ve bağımlılık riskini artırabileceğinden, tedavi süresi ve dozu dikkatlice ayarlanmalıdır (Edinoff vd., 2021). Bu bilgiler ışığında diazepamın epilepsideki etkinliği göz önünde bulundurularak bu projede diazepam, pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Bu ilaçlar nöbetlerin sıklığını ve şiddetini azaltmaya yardımcı olabilir, ancak her hastada etkinliği farklılık gösterebilir (Kwan ve Brodie, 2000). Epilepsi hastalarının yaklaşık üçte biri, mevcut farmakoterapilere direnç gösterir ve bu durum, erken ölüm, yaralanmalar ve düşük yaşam kalitesi gibi riskleri artırır (Löscher vd., 2020). İlaç direncinin üstesinden gelmek için nörostimülasyon yöntemleri (vagus sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu ve yanıt veren nörostimülasyon) gibi alternatif tedaviler kullanılabilir (Gouveia vd., 2024). Ayrıca, ketojenik diyet ve nöroinflamatuvar yolları hedefleyen tedaviler de araştırılmaktadır (Borowicz-Reutt vd., 2024; Neal vd., 2008). İlaç direnci olan hastalar için yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesi gerekmektedir (Löscher vd., 2020).

1.10.2 Cerrahi Tedavi

Dirençli epilepsi vakalarında, ilaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi müdahale bir seçenek olabilir. Özellikle nöbetlerin belirli bir beyin bölgesinden kaynaklandığı hastalarda, bu bölgenin cerrahi olarak çıkarılması nöbetleri tamamen ortadan kaldırabilir (Engel, 2016). Ancak cerrahi, yalnızca belirli kriterlere uyan hastalara uygulanabilir.

1.10.3 Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet, keton cisimlerinin üretimini teşvik eden son derece düşük karbonhidratlı, yüksek yağlı ve yeterli veya düşük proteinli bir diyetdir (bireyin gereksinimlerine göre uyarlanmıştır). Klinik çalışmalar, bu diyetin, öncelikle çocuklarda ve ergenlerde ilaca dirençli epilepsi için etkili bir tedavi olabileceğini göstermiştir (Borowicz-Reutt vd., 2024). Beyindeki enerji metabolizmasını değiştirerek nöbetleri azalttığı düşünülmektedir (Neal vd., 2008).

1.10.4 Vagus Sinir Stimülasyonu (VNS)

Boyundaki vagus sinirine yerleştirilen bir cihaz aracılığıyla beyne düzenli elektriksel uyarılar gönderilerek nöbetlerin sıklığı ve şiddeti azaltılabilir. VNS, ilaç tedavisine yanıt vermeyen bazı epilepsi hastaları için etkili bir seçenek olabilir (González vd., 2019).

1.10.5 Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)

Beynin belirli bölgelerine elektrot yerleştirilerek nöbetleri azaltmaya yönelik bir tedavi yöntemidir. DBS, özellikle cerrahi tedaviye uygun olmayan dirençli epilepsi hastaları için umut vadeden bir yaklaşımdır (Fisher vd., 2010).

1.10.6 Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Epilepsi yönetiminde yaşam tarzı değişiklikleri de önemli bir rol oynar. Uyku düzenine dikkat etmek, stres yönetimi, alkol ve kafeinden kaçınmak nöbetleri azaltabilir. Ayrıca düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenme genel beyin sağlığını destekleyebilir (Thijs vd., 2019).

1.10.7 Bitkisel Kökenli Alternatif Tedaviler

Bitki ekstraktlarının bir çoğu, deney hayvanlarında antikonvülsan aktivite göstermiştir. Bu özütlerin bazıları, sentetik AEİ'lerle benzer etkinlik sergilemektedir (Sucher ve Carles 2015; Aghdash, 2021; Manchish, 2018; Kayacan vd., 2016). Bitkisel ilaçların akupunktur gibi diğer alternatif tıp yöntemleri ile kombinasyonu, özellikle pediatrik epilepsi tedavisinde umut verici sonuçlar vermiştir. Bu kombinasyon, tedavi başarısızlığı riskini azaltmakta ve yan etki riskini düşürmektedir (Su vd., 2024).

1.10.8 Psikolojik ve Davranışsal Müdahaleler

Epilepsi tedavisinde psikolojik müdahaleler de kullanılmaktadır. Gevşeme terapisi, bilişsel davranışçı terapi ve eğitimsel müdahaleler, nöbet sıklığını azaltmak ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla uygulanmaktadır (Michaelis vd., 2020).

Epilepsi tedavisinde farmakolojik yöntemler yaygın olarak kullanılmakla birlikte, ilaç direnci olan hastalar için alternatif tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Nörostimülasyon, ketojenik diyet, nöroinflamatuvar, nörogial ve diğer hücre sinyal yollarını hedefleyen yeni tedavi yöntemleri araştırılmalıdır.

Ayrıca bitkisel ve diğer alternatif tıp tedavi yöntemleri günümüzde daha az yan etki oluşturmaları sebebiyle umut vadetmektedir.

1.11 Aloe Vera

Aloe vera, bilimsel adıyla *Aloe barbadensis* Miller, *Asphodelaceae* (*Liliaceae*) familyasına ait sıcak ve kuru iklimlerde yetişen, etli ve dikenli yapraklara sahip sukulent bir bitkidir (Şekil 1.3). Aloe vera, çok yıllık bir bitki olup, 60-100 cm boylarına ulaşabilir. Yaprakları mızrak şeklinde, kenarları dikenli ve yeşil renklidir. Yaprakların iç kısmında bulunan jel, tıbbi ve kozmetik amaçlarla kullanılmaktadır. Anavatanı Afrika, Arap Yarımadası ve Hint Okyanusu adaları olan bu bitki, Türkiye'de özellikle Antalya ve güneybatı sahillerinde doğal olarak yetişmektedir (Tunçay ve Kaya 2021; Rath vd.,2020; Saleem vd., 2022). Bitkinin dayanıklı doğası, evde ve tarımsal ormancılıkta kullanımını kolaylaştırır (Rath vd., 2020).



Şekil 1.3. Aloe Vera (Saeed vd., 2022)

1.11.1 Aloe Vera Tıpta Kullanım Alanları

Aloe vera, antibakteriyel, antienflamatuar, antidiyabetik ve antilipidemik aktiviteleri bulunan antrakinonlar, amino asitler, vitaminler, lignin, şeker, salisilik asit, saponinler ve mineraller gibi çoklu aktif bileşenler içerir (Park ve Jo, 2006). Aloe vera jelinde vitaminler (A, C, E, B12), mineraller (kalsiyum, magnezyum, çinko), amino asitler ve enzimler gibi birçok biyoaktif bileşen bulunmaktadır (Tablo 1.3). Bu bileşenler, bitkinin sağlık üzerindeki olumlu etkilerine katkıda bulunur (Kılıç vd., 2020). Aloe vera'nın Alzheimer hastalığı, depresyon ve anksiyeteye karşı terapötik etkiler gösterdiği önceki çalışmalarda belirtilmiştir (Bendjedid vd., 2020). Aloe vera yağı jeli, tüm vitaminlerini, mineral tuzlarını ve karbonhidratlarını içerir (Tablo 1.3). Aloe vera'nın yaprak özü, yara iyileştirme,

antifungal, antidiyabetik immünomodülatör ve gastroprotektif özelliklere sahiptir. Ayrıca, çeşitli  alı malar Aloe vera'nın nöroprotektif potansiyeli olduğunu ve kan-beyin bariyerini ge ebildi ini göstermiştir. Aloe vera ekstresi, sıçan beyin hücrelerinde mitokondriyal hasarı da onarabilmi tir (Sarfaz vd., 2020). Aloe vera ile yapılan bir çalışma, sıçanlarda serebral omurilik iskemi reperfüzyon hasarını hafifletmi tir (Heshmati vd., 2016). Aloe vera ekstresi, flavonoidler, tanenler ve fenolik bileşikler içeren nöroprotektif özelliklere sahip olduğu kanıtlanmıştır (Tablo 1.3).

Aloe vera sulu ekstresi, kemirgen modellerinde antikonvülsan ve yatıştırıcı hipnotik aktiviteler sergilemiştir (Joshi vd., 2020; Rathor vd., 2014). Bu bağlamda, Aloe vera ekstresinin antiepileptik, anksiyolitik ve sedatif aktivitelerinin PTZ ile oluşturulan kronik epilepside faydalı olduğu bulunmuştur (Rathor vd., 2014). Aloe vera jeli, yanıkların tedavisinde ve yaraların iyileştirilmesinde kullanılır. Ayrıca, sedef hastalığı ve akne gibi cilt rahatsızlıklarında da faydalı olabilir (Saleem vd., 2022). Gastrointestinal sisteme ait hücre hatları ile yapılan bir  alı ma Aloe Vera'nın anti-inflamatuar özellikleri, iyileştirici etkileri, mukus uyarıcı etkileri ve mide salgılarının düzenlenmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir (Garcia-Tornadu vd., 2023). Hayvan deneyleri üzerine yapılan bir  alı ma Aloe vera'nın gastrik ülser tedavisi için umut verici bir farmakolojik ajan olarak geliştirilebilecek umut verici bir bitkisel ilaç olduğunu önermektedir (Mohamed vd., 2024). Aloe vera özütünün bağışıklık sistemi işlevini iyileştirmek ve vücuttaki iltihabı azaltmak için etkili bir doğal takviye olabileceğini düşündürmektedir. I erdi i antioksidanlar sayesinde bağışıklık sistemini destekleyici etkileri olduğu düşünülmektedir (Anyiam vd., 2023).

Tablo 1.3. Aloe Vera'nın içerdği bileşikler

Polisakkaritler	Antron ve Antrakinonlar	Yağ asitleri	Vitaminler	Mineraller	Amino asitler
Asetillenmiş glukomannan	Aloe-emodin	Kaprik asit	β -Karoten	Potasyum	Arjinin
Asidik galaktan	Aloin A (Barbaloin)	Laurik asit	B1	Sodyum	Aspartik asit
Mannan	Aloin B (Izobarbaloin)	Miristik asit	B2	Bakır	Glutamik asit
Glukomannan	7-Hidroksialoin	Pentadekanoik asit	B6	Çinko	Serin
Arabinogalakta n	Homonataloin	Palmitik asit	C	Krom	Histidin
Arabinan	Krisofanol	Margarik asit	Kolin	Selenyum	Lizin
Glukogalakto-mannan	Antranol	Stearik asit	D	Alüminyum	Treonin
Selüloz	Krisofanol glikozit	Palmitoleik asit	E (α - tokoferol)	Magnezyum	Valin
Pektinler	Tetrahidro-antrasen glikozit	Hekzadekade n-oik asit	Folik asit	Kalsiyum	Metionin
Poliüronit	Helmintosporin	Oleik asit	K	Manganez	Lösin
	Aloesaponarin I	Linoleik asit	Niasinami d	Klor,	İzolösın
				Demir	Fenil alanin
				Sülfür	Triptofan
Şekerler	Kromonlar	Enzimler	Organik asitler	Lipidler	Histidin
Glikoz	Aloesin	Amilaz	Malik asit	Kolesterol	Glutamin
Mannoz	(Aloeresin B)	Oksidaz	Sukkinik asit	Kampesterol	Prolin
Arabinoz	Aloeresin A, C	Karboksi-peptidaz	Laktik asit	Sitosterol	Alanin
Ramnoz	D	Katalaz	p-Kumarik asit	Trigliseritler	Tirozin
Fruktoz	p-Kumarolaloesin	Lipaz	Salisilik asit	Lupeol	Sistein

Tablo 1.3. (devamı). Aloe Vera'nın içerdği bileşikler

Şekerler	Kromonlar	Enzimler	Organik asitler	Lipidler	Amino asitler
Sükroz	İzorabaikromon	Alkalen fosfataz	Üronik asit	Kamferenol	Asparajin
Ksiloz	Ferulolaloesin	Selüloz	Ürik asit		Glisin
Glukuronik asit	Aloeson	Aliinaz	Sinamik asit		
Fukoz		Gloksalaz	Fumarik asit		
Galakturonik asit					
Hormonlar	Ligninler	Flavonoidler	Saponinler	Lektinler	Kumarinler

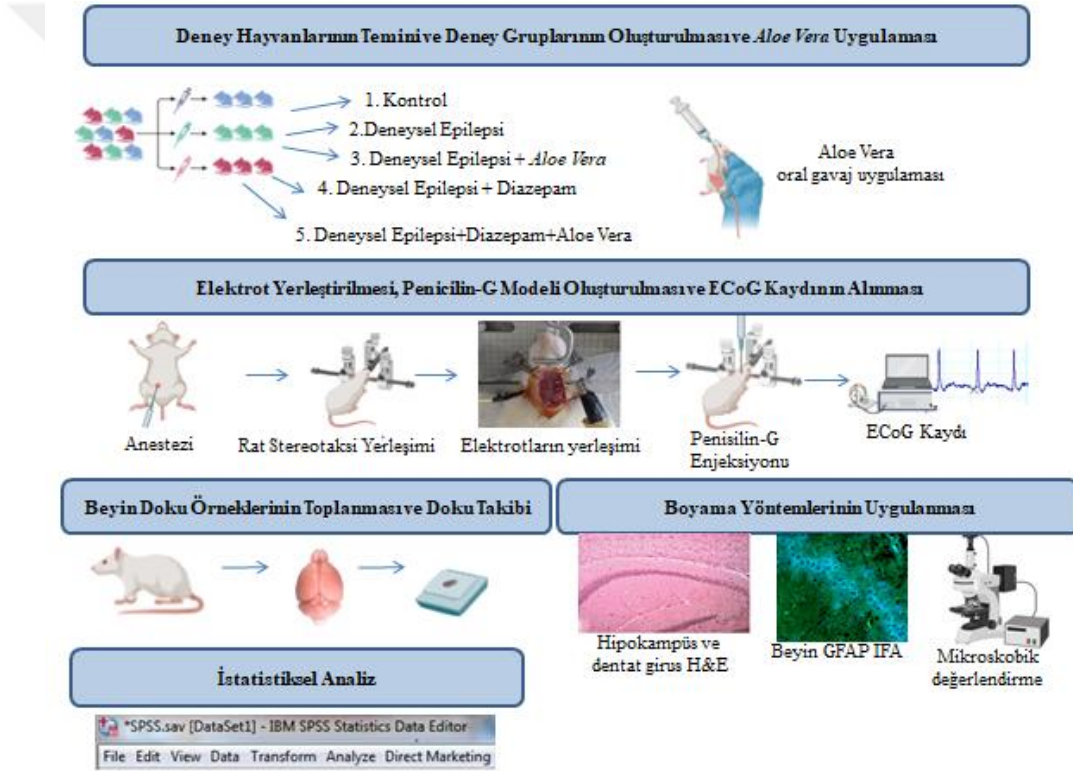
Aloe vera'nın topikal kullanımı genellikle güvenli kabul edilse de, bazı kişilerde alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Ağız yoluyla alımında ise ishal, elektrolit dengesizlikleri ve böbrek yetmezliği gibi ciddi yan etkiler rapor edilmiştir. Ayrıca, bazı çalışmalar Aloe vera'nın yüksek dozlarda kanserojen etkilere sahip olabileceğini göstermektedir (Guo ve Mei, 2016).

Aloe vera ekstraktının penisilin kaynaklı epilepsi modelinde henüz çalışma bulunmamaktadır. Penisilin kaynaklı epilepsi modeli, ECoG ile beyin aktivitesinin kaydedildiği ve akut epilepsi modellenmesine uygun olduğu için değerlidir. Ayrıca, Aloe vera'nın bu model üzerindeki etkileri henüz incelenmemiştir. Ayrıca Aloe Vera'nın penisilin ile indüklenmiş epilepsi ECoG kayıtları ve GFAP ekspresyonu ile birlikte değerlendirilmiş olması tezin en özgün kısmıdır. Bu doktora tezinde Aloe vera ekstraktının penisilin ile oluşturulan akut epilepsi modeli üzerindeki etkinliği ECoG kayıtları ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1 Deney Hayvanları Temini

Çalışmada kullanılacak deney hayvanları Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Etik kurul onayı 2023/27 nolu karar ile onaylanmıştır. Hayvanlar çalışma başlayınca kadar ve çalışma süresince Deney Hayvanları Uygulama Araştırma Merkezi'nde, 12 saat aydınlık/karanlık, nispi nemi % 60-70 olan ortamda tutularak ve ad libitum olarak beslendi. Çalışmada 8-10 haftalık 250-300 gr ağırlığındaki Wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 7'şerli gruplar halinde ayrı ayrı kafeslerde etiketlenerek gruplar oluşturuldu (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Deney yöntem şeması

2.2 Deney Gruplarının Oluşturulması

Denek sayısı her bir grup için 7 olup 5 grup için toplam denek sayısı 35 adet olarak kullanıldı (Şekil 2.1).

Kontrol Grubu (n=7) : Hayvanlara 15 gün boyunca oral gavaj ile 0,2 ml salin verildi. 16. gün hayvanlar 1,25 mg/kg dozundaki üretan (Cetinkaya vd., 2023) 0,2 ml salin içinde çözülerek intraperitoneal anestezi altına alındı. Daha

sonra kafatasları açılarak bregma orijinine göre belirtilen (ECoG yönteme bknz.) bölgelerde ECoG kaydı alınmaya başlandı. 5 dk bazal aktiviteden sonra sağ somatosensoriyal kortekse serum fizyolojik enjekte edildi. 2 saat boyunca kayıt alma işlemine devam edildi.

Deneyisel Epilepsi Grubu (n=7): Hayvanlara 15 gün boyunca oral gavaj ile 0,2 ml salin verildi. 16. gün hayvanlar 1,25 mg/kg dozundaki üretan, 0,2 ml saline içinde çözülerek i.p. anestezi altına alındı. Daha sonra kafatasları açılarak bregma orijinine göre belirtilen (ECoG yönteme bknz.) bölgelerde ECoG kaydı alınmaya başlandı. Deneyisel epilepsi oluşturmak için 5 dk bazal aktiviteden sonra sağ somatosensoriyal kortekse penisilin-G (500 IU 2.5 µl, intrakortikal) enjekte edildi. Ardından 2 saat boyunca kayıt alınmaya devam edildi.

Deneyisel Epilepsi + Aloe Vera Grubu (n=7): Hayvanlara 15 gün boyunca 400 mg/kg Aloe Vera (Organic Co., Aloe Vera, %100 Organik ürün ambalajı, Erişim: 2025) 0,2 ml salin ile çözülerek oral gavaj ile verildi (Rathor vd., 2014). 16. gün hayvanlar 1,25 mg/kg dozundaki üretan, 0,2 ml saline içinde çözülerek i.p. anestezi altına alındı. Daha sonra kafatasları açılarak bregma orijinine göre belirtilen (ECoG yönteme bknz.) bölgelerde ECoG kaydı alınmaya başlanacaktır. Deneyisel epilepsi oluşturmak için 5 dk bazal aktiviteden sonra sağ somatosensoriyal kortekse penisilin-G (500 IU 2.5 µl, intrakortikal) enjekte edildi. Ardından 2 saat boyunca kayıt alınmaya devam edildi.

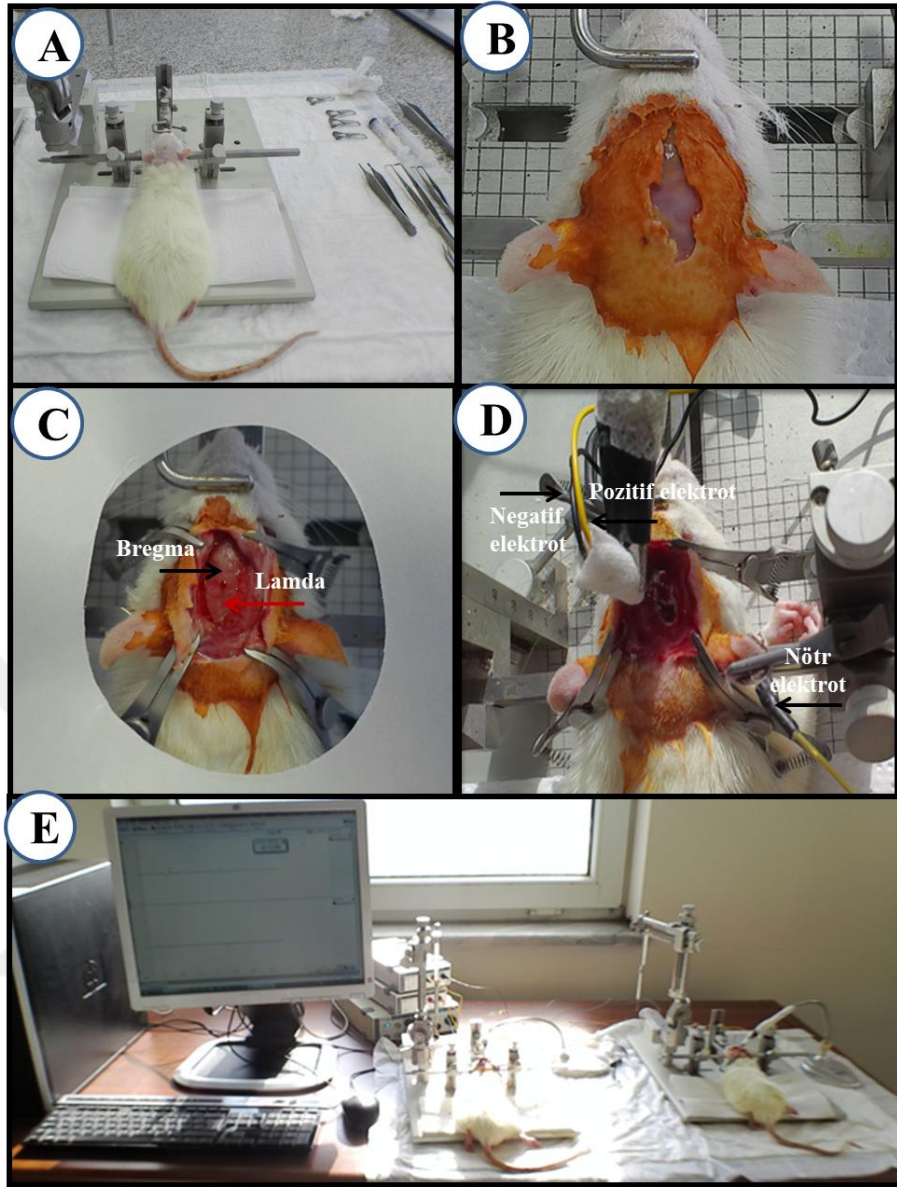
Deneyisel Epilepsi + Diazepam Grubu (n=7): Hayvanlara 15 gün boyunca oral gavaj ile 0,2 ml salin verildi. 16. gün hayvanlar 1,25 mg/kg dozundaki üretan, 0,2 ml saline içinde çözülerek i.p. anestezi altına alındı. Daha sonra kafatasları açılarak bregma orijinine göre belirtilen (ECoG yönteme bknz.) bölgelerde ECoG kaydı alınmaya başlandı. 5 dk bazal aktiviteden sonra 5 mg/kg diazepam (Rathor vd., 2014) 0,1 ml intraperitoneal enjeksiyon yapıldı. Ardından 5 dk sonra sağ somatosensoriyal kortekse penisilin-G (500 IU 2.5 µl, intrakortikal) enjekte edildi. 2 saat boyunca kayıt alınmaya devam edildi.

Deneyisel Epilepsi + Aloe Vera + Diazepam Grubu (n=7): Hayvanlara 15 gün boyunca 400 mg/kg Aloe Vera salin ile çözülerek oral gavaj ile verildi. 16. gün hayvanlar 1,25 mg/kg dozundaki üretan, 0,2 ml saline içinde çözülerek i.p. anestezi altına alındı. Daha sonra kafatasları açılarak bregma orijinine göre belirtilen (ECoG yönteme bknz.) bölgelerde ECoG kaydı alınmaya başlandı. 5 dk bazal aktiviteden sonra 5 mg/kg diazepam (Rathor vd., 2014) 0,1 ml

intraperitoneal enjeksiyon yapıldı. Ardından 5 dk sonra sağ somatosensoriyal kortekse penisilin-G (500 IU 2.5 µl, intrakortikal) enjekte edildi. 2 saat boyunca kayıt alınmaya devam edildi.

2.3 Elektrot Yerleştirilmesi, Penicilin-G ile Deneysel Epilepsi Modeli Oluşturulması ve ECoG Kaydının Alınması

Tüm deney gruplarındaki denekler 15 gün oral gavajın ve 12 saatlik açlığın ardından hayvanların ağırlıkları belirlendi. 16.gün hayvanlar 1,25 mg/kg dozundaki üretan (etil karbamat, $\geq$ %99 saflık, Sigma-Aldrich, Katalog No: U2500), 0,2 ml saline içinde çözülerek i.p. anestezi altına alındı. Operasyon bölgesi tıraşları yapıldıktan sonra stereotaksik alete sabitlenerek kafa derisi rostro-kaudal doğrultuda, bir bistüri ile yaklaşık 3 cm uzunluğunda açıldı. Kafa derisi altındaki kemik periostu mikro drill yardımıyla uzaklaştırılacak yumuşak dokuda oluşabilecek kanamalar elektrokoter vasıtasıyla önlemlendi. Daha sonra elektrofizyolojik kayıt için 2 adet gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) top elektrotlar kullanıldı. Top elektrotlardan pozitif olanı Bregmanın 1 mm anterior, 2 mm laterale, negatif olanı ise Bregmanın 5 mm posterior, 2 mm laterale, topraklama için ise 1 adet Ag/AgCl klemp yardımıyla elektrot kayıt jeli elektrotla sürülerek sağ kulak kepçesine sabitlendi. ECoG kaydının ilk 5 dakikasında bazal aktivite, sonrasında Penicilin-G'nin (500 IU 2.5 µl, intrakortikal) bregma orijin olacak şekilde 1.5-2 mm laterale, 1 mm önüne 1.5-2 mm derinliğine girilerek Hamilton mikro enjektörle sol sensorimotor kortekse enjeksiyon yapıldı. Penicilin-G (1.000.000 IU, İbrahim Etem – Menarini, Türkiye) uygulaması sonrası toplamda 150 dk powerlab veri analiz sistemi ile kayıtları alındı. Makro programı ile 5 er dakikalık periyotlara bölünerek oluşan latens süreleri, diken dalga sayıları ve diken dalga genlikleri değerlendirildi. (Şekil 2.2) (Cetinkaya vd., 2023).



Şekil 2.2. ECoG yönteminin aşamaları (A: Deneklerin stereotaksiye yerleştirilmesi, B: Batikonla cerrahi bölgenin temizlenmesi ve insizyon açılması, C: Kafatası kemik periostunun temizlenmesi klamp takılması, bregma ve lamda orijinleri , D: Kafatası kemiğinin kaldırılması ve elektrotların yerleşimi, E: Elektrokortikografik kayıtların alınması)

2.4 Doku Örneklerinin Toplanması ve Histopatolojik İşlemlerin Yapılması

ECoG kayıtları tamamlandıktan sonra deneklerin kafatası açılarak beyin dokusu çıkarıldı. Dokular %10'luk formalin fiksatifine alındı. Yarı otomatik rotary mikrotom (Leica® RM 15 RT) cihazında 5 µm kesitler alınarak histopatolojik ve immüno Floresan testler gerçekleştirildi.

2.4.1 Rutin Doku Takibi ve Kesit Alma

Beyin doku örnekleri %10'luk formalinde 48 saat bekletilerek fiksasyon gerçekleştirildi. Daha sonra 1 gece akan suda bekletilecektir. Ardından 20'şer dakika %60, %70, %80, %96'lık etil alkol serilerinden geçirildi. Şeffaflaştırmak amacıyla geçiş için ksilen-alkol, daha sonra ksilen I-II'den 30'ar dakika geçirildi. İmmersiyonu sağlamak amacıyla 2 farklı sıvı parafine (1'er saat) tabi tutulup, dokular etiketlenerek bloklandı. Parafin bloklardan Rotary mikrotomda total beyin dokusu hipokampus bölgesinden 5 µm kalınlığındaki seri kesitler rodajlı ve polilizinli lamalar üzerine alındı (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Histopatolojik materyaller (A: Parafin blok, B: Polilizinli lamalar üzerinde 5 µm doku kesitleri)

2.4.2 Hematoksilen&Eozin Protokolü

Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için 4 saat 60°C'lik etüvde bırakıldı. Ardından ilki 20 dakika diğer ikisi 10'ar dakikalık üç farklı ksilene tabi tutuldu, sonrasında rehidratasyon işlemi için %100-100-96-80-70'lik etil alkol serilerinden 2'şer dakika geçirildi. Lamalar distile su ile çalkalandıktan sonra 3 dakika hematoksilen ile boyandı. Boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 2 dakika eozin boyası ile boyandı. Boyamadan sonra sırasıyla %70, %80, %96 ve 2 seri absölü alkolden geçirilen kesitler şeffaflaştırma amacıyla 20'şer dakika üç değişim ksilende tutulduktan sonra entellan ile kapatıldı (Şekil 2.4). Bu yöntem alınan beyin dokusunda hipokampus bölgesindeki hipokampuse ait tabakaların kalınlıkları ve nöron yoğunlukları değişikliklerini Carl Zeiss AX10 mikroskobu ile ölçülmesine olanak sağladı (Çavuşoğlu vd., 2016).

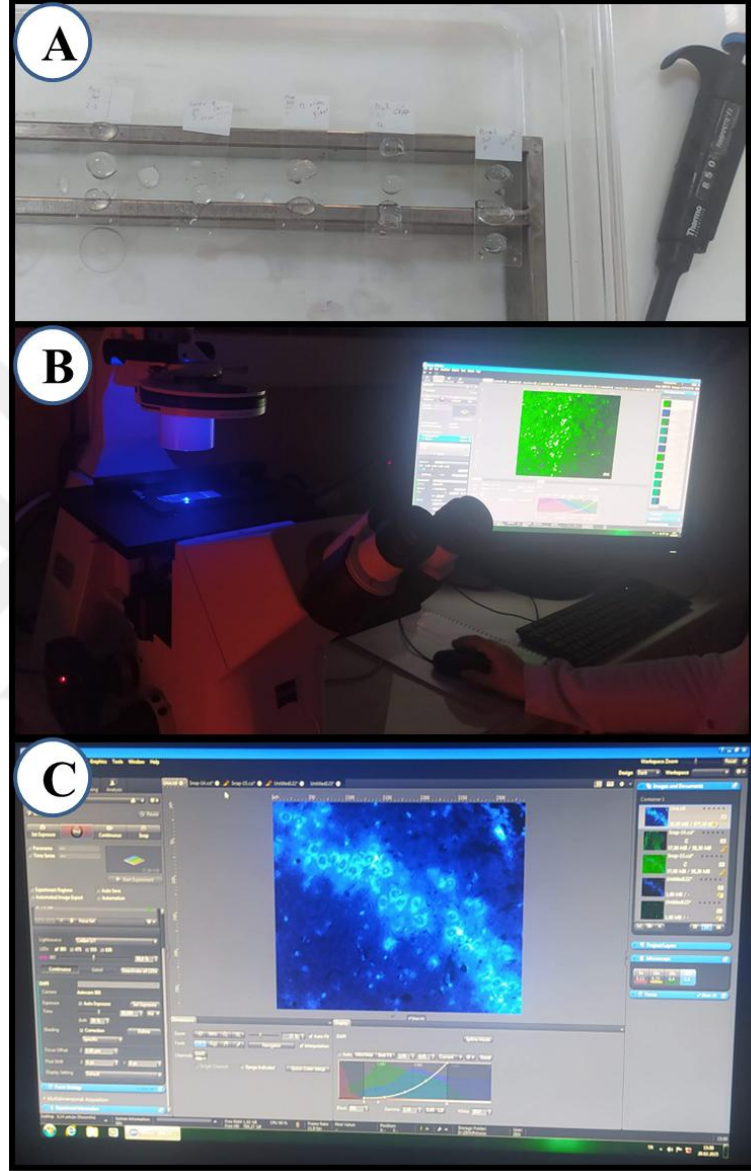


Şekil 2.4. H&E boyanmış lamalar

2.4.3 İmmü floresan antikor (IFA) Protokolü

İmmü floresan çalışmalarında streptavidin biotin kompleks (Strept-ABC) immunoperoksidaz tekniği uygulandı. Bu sayede dokuda var olan bu antijenlere kullanılacak antikorların spesifik bağlanması sağlanarak antikorların total doku miktarları ile ilgili bilgi edinilebilmektedir (Muniz ve Walters 2023; Hoca vd.,2020; Satta vd.,2021). Lamalar üzerine alınmış 5 µm kesitler deparafinizasyon ve rehidratasyon için sırasıyla ksilen 3 seri 2’şer dakika, %100 alkol,%95, % 70 ve %50 alkol serilerinden geçirildi. Pappen Dakopen ile kesitlerin etrafları hidrofobik bariyer oluşturmak için çizildi. Antijen geri kazanımı için 10 mM sitrat buffer (ph:6.0) damlatılarak mikrodalga fırında 95°C’de 10 dakika ısıtıldı. Lamalar 20 dakika oda sıcaklığında soğutuldu. Kesitler 5 dakika %10’luk fosfatlı tampon salin (PBS) (ph:7,4) ile yıkandı. İFA testinde permeabilizasyon için %3’lük triton x-100 10 dakika uygulandı. Daha sonra lamalar özgül olmayan bağlanmaları önlemek için %5’lik sığır serum albumin (BSA: cell pro lot: 032322-02) ile oda sıcaklığında 45 dakika inkübe edildi. Primer antikor dilüsyonu için 1/1000 GFAP primer antikor (mouse monoclonal, Novus Biologicals anti-GFAP GA-5 Dylight 550, USA) ve kullanıldı. Kesitlerin üzerine primer antikor damlatıldı ve ardından alüminyum folyo ile karanlık ortam oluşturularak 1 gece boyunca + 4°C’de buzdolabında inkübe edildi. Ertesi gün PBS ile 3 defa 5’er dakika yıkama işlemi yapıldı. İFA’da kullanılan GFAP primer antikor konjuge olduğu için sekonder antikora ihtiyaç duyulmadı. Çekirdek boyaması için 1 /5000 oranında, DNA’ya spesifik bağlanarak görüntü elde edilen DAPI (DAPI: 4’,6-Diamidin-2’-fenilindol dihidroklorür, Biosharp BL105) 5 dakika boyunca uygulandı. PBS ile yıkanarak reaksiyon durduruldu. Lamaların üzerine floromount ile lamel kapatıldı. Lamalar floresan mikroskobu (Zeiss Axio Scope A1) ile 576 nm (GFAP) ve 461 (DAPI) nm de incelendi. Uygulanan immün boyamalar göz önünde bulundurularak

yapılan değerlendirmeler mikroskoptaki Zen 2.5 Pro programında pozitif GFAP alanları, % GFAP pozitiflikleri ve GFAP+/DAPI+ oranları ölçüldü. Tüm İFA işlemleri Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim dalı laboratuvarlarında Dr. Öğr. Üyesi Suna Karadeniz Saygılı hocamızın gözetiminde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. İFA çalışma düzeneği (A: İFA için lamaların boyanması, B ve C: Floresan mikroskobunda fotoğraf çekimi)

2.5 Sonuçların İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

ECoG verileri powerlab veri analiz sistemi ile kayıtları alınarak makro programı ile 5 er dakikalık periyotlara bölündü. Latens süreleri, diken dalga sayıları ve dalgaların genlikleri değerlendirildi. H&E boyamalarda nöron

yoğunlukları ve hipokampal tabaka kalınlıkları ve IFA boyamada ise GFAP+ alanlar, % GFAP+'lık ve GFAP+/DAPI+ oranları değerlendirildi.

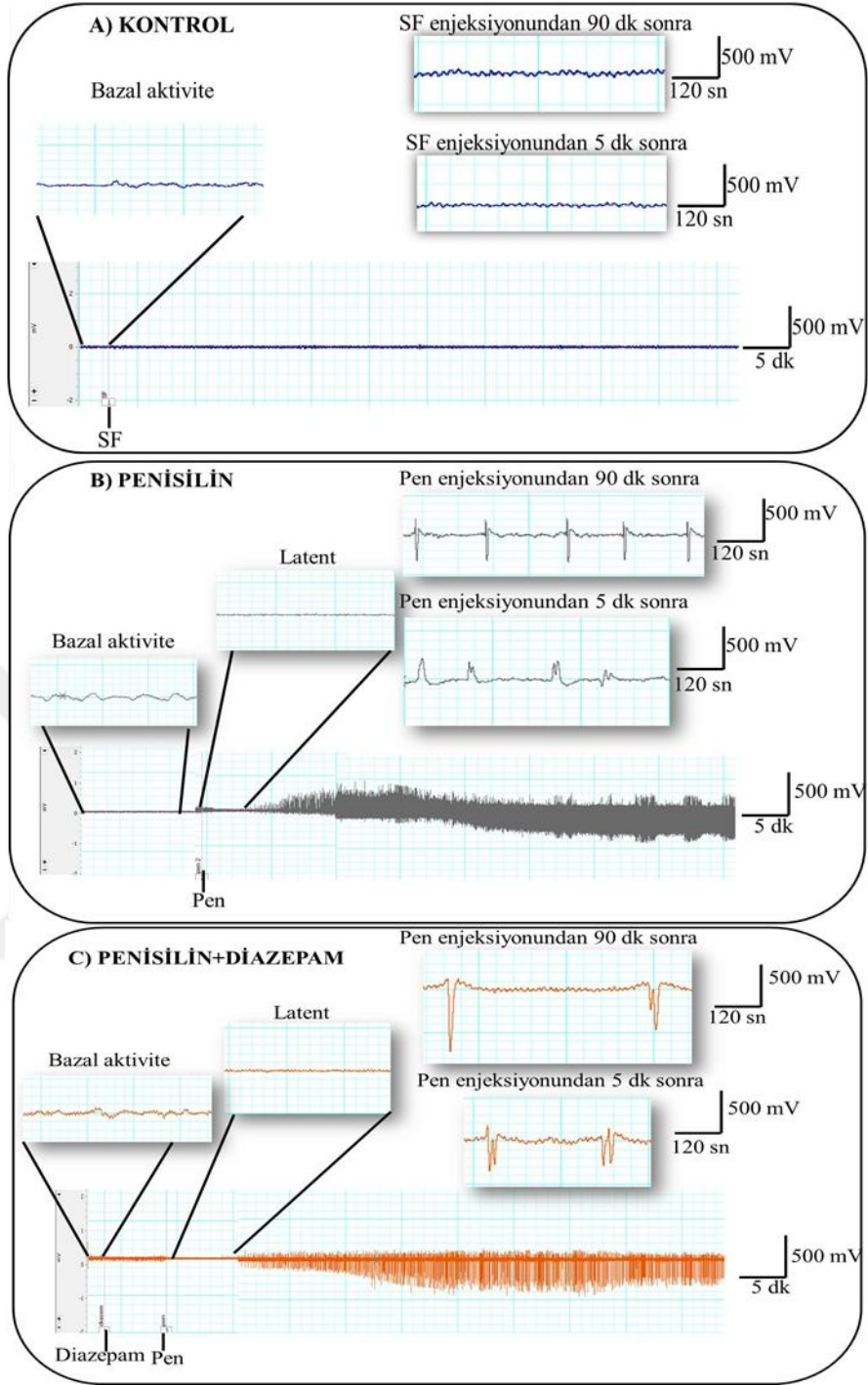
Verilerin istatistiksel analizleri SPSS Statistics 25.0 (IBM, USA 2017) ve MATLAB 2023a sürümü kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren gruplar arasında karşılaştırma yapmak amacıyla, 2x2 faktöriyel + kontrol deneme desenine uygun olarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Anlamlı fark saptanan durumlarda, gruplar arası farklılıkları belirlemek amacıyla post-hoc analizler gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen verilerde ise grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi, ikili grup analizlerinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı; çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0,05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

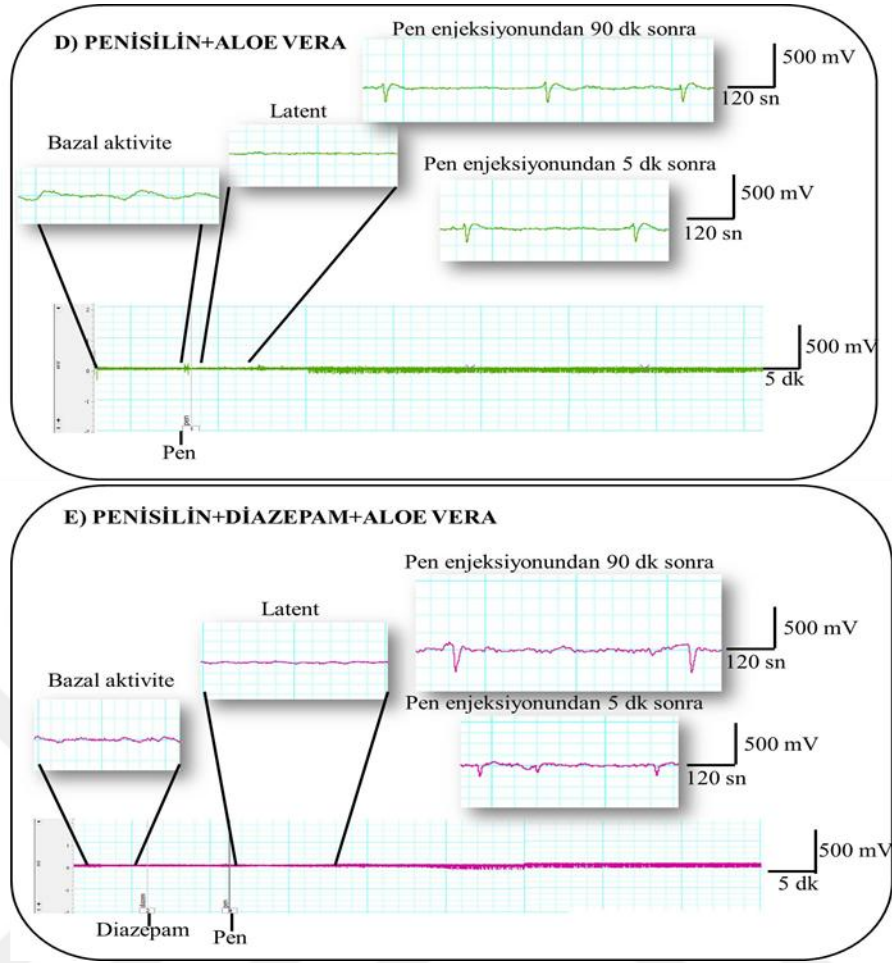
Bu bölümde, çalışmada elde edilen veriler gruplar arası karşılaştırmalarla birlikte sunulmuştur. Her bir deney grubu için yapılan elektrofizyolojik kayıtlar, histopatolojik analizler istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar grafikler ve tablo destekleriyle açıklanmıştır. Bulgular, deneysel hipotezleri test etmeye yönelik olarak düzenlenmiş ve gruplar arasındaki anlamlı farklar vurgulanarak yorumlanmıştır. Çalışmada her grupta 7 hayvan (n=7) olmak üzere, Kontrol (K), Penisilin (P), Penisilin+Diazepam (PD), Penisilin+Aloe Vera (PA) ve Penisilin+Diazepam+Aloe Vera (PDA) olmak üzere toplam 5 grup yer aldı. Böylece toplamda 35 hayvan ile deneyler gerçekleştirilmiştir. Deneklere önce 3 hafta boyunca oral gavaj uygulamaları yapılmıştır. ECoG analizlerinde penisilin ile epilepsi oluşturulan gruplara (500 IU- 2,5 µl) intrakortikal enjeksiyon yapılarak diken dalga sayısı, latent süreleri, genlik ölçümleri yapılmıştır. Daha sonra tüm deneklerden ECoG yöntemiyle 180 dakika boyunca elektrofizyolojik kayıtlar alınmıştır. Ardından sakrifikasyon işlemi gerçekleştirilerek beyin dokuları doku takibi ve histopatolojik incelemelere tabi tutulmuştur. Histopatolojik olarak beyin dokularından hipokampus bölgesinden 5 µm kesitler alınarak H&E boyama ile CA 1 ve CA 3 için piramidal hücre tabakası, DG bölgesi için granüler hücre tabaka kalınlıkları (µm) ve total nöron yoğunlukları (/ 0.1 mm²) değerlendirilmiştir. Hipokampus dokularından yine aynı hipokampus bölgeleri (CA 1, CA 3, DG) için GFAP protein ekspresyonları ve zıt boyama olarak DAPI yapılmıştır. İmmünfloresan antikor (IFA) ile toplam GFAP pozitif yüzey alanı (µm²), GFAP pozitiflik yüzdesi ve GFAP/DAPI oranları değerlendirilmiştir.

3.1 ECoG Kayıt Analizleri

ECoG kayıt analizleri Lab Chart Reader 8 Programı ve Power Lab sistemi ile analizleri yapılmıştır. 5 dk basal aktivite ve ardından kontrol grubu için SF, penisilin olan gruplar için penisilin-G (500 IU- 2,5 µl) intakortikal enjeksiyonu yapılmıştır. Diazepam olan gruplar için 5 dk basal aktivite ardından Diazepam i.p. enjeksiyonu ve 5 dk sonra Penisilin-G enjeksiyonu gerçekleştirilmiştir. Tüm ECoG analiz görselleri Şekil 3.1’de mevcuttur.



Şekil 3.1. Deneklerin ECoG aktivitesini gösteren kayıt örnekleri



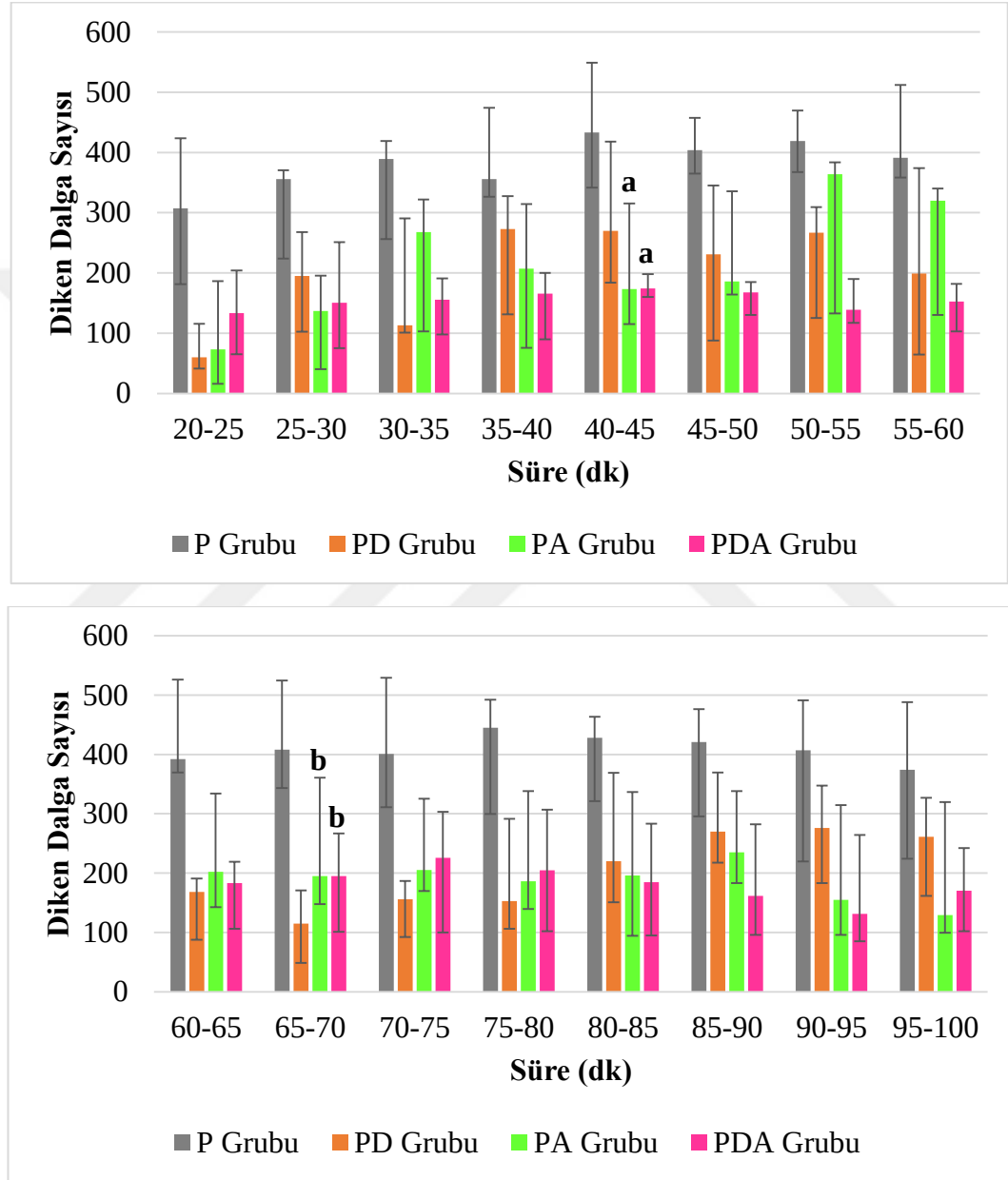
Şekil 3.1. (devamı). Deneklerin ECoG aktivitesini gösteren kayıt örnekleri

3.1.1 ECoG Kayıt Esnasında Oluşan Diken Dalga Sayılarının Sonuçları

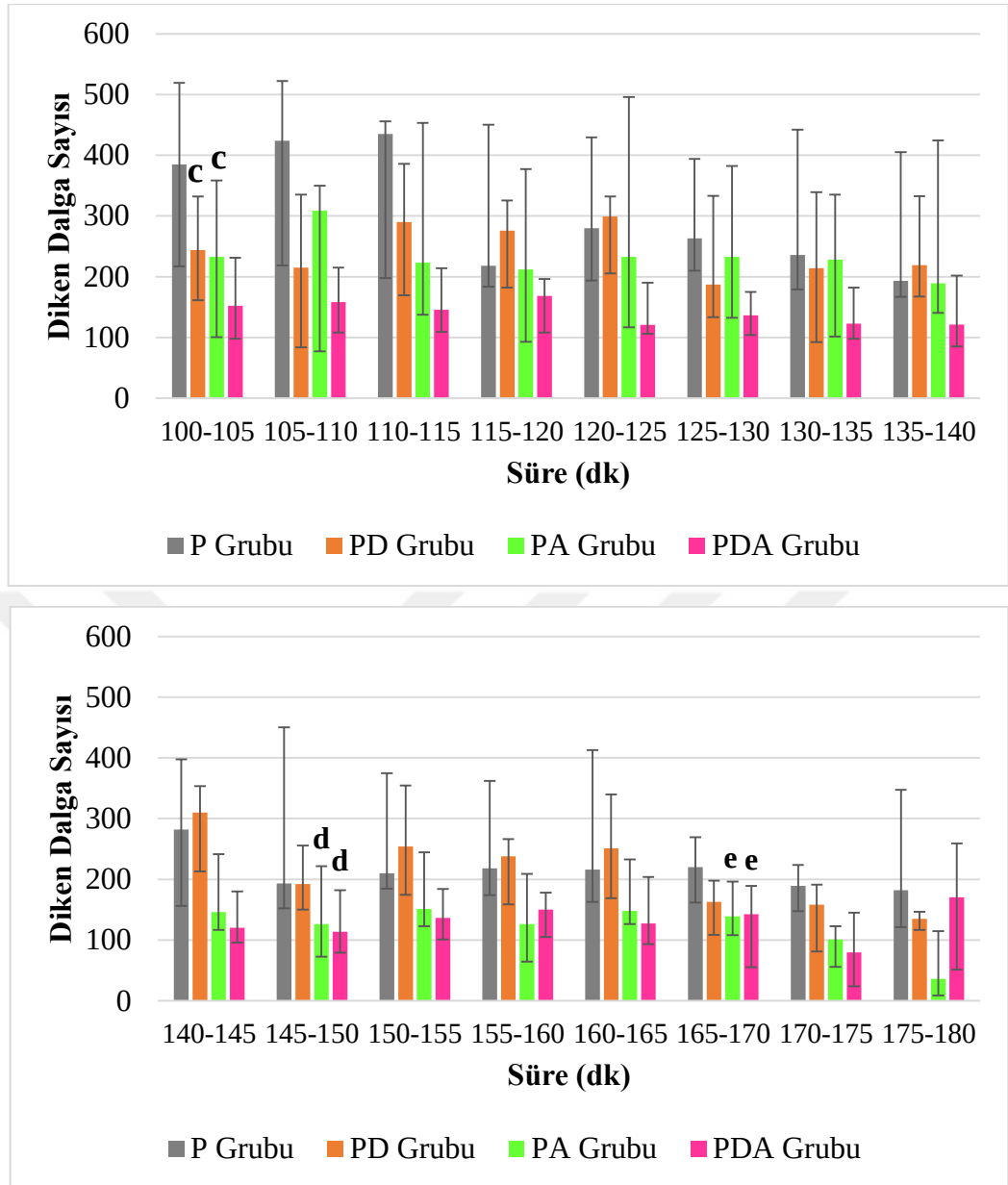
Çalışmadaki tüm gruplara ait diken dalga grafiği Şekil 3.1’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda diken dalga aktivitesi gerçekleşmediği için değerlendirmeye alınmamıştır. ECoG kayıtları 180 dakika boyunca alınmış ve Lab Chart Reader 8 Programının Macro kısmından 5’er dakikalık zaman periyotlarına bölünerek veriler oluşturulmuştur. Tüm gruptaki hayvanlarda ECoG kayıt esnasında diazepam ve penisilin enjeksiyonlarına bağlı olarak zaman dilimlerinde değişik zaman aralıklarında uygulandığından dolayı diken dalga sayılarında anlamlı farklılık 20. dakikadan itibaren oluşmuştur. Bu sebeple 20. dakikadan sonra istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır (Şekil 3.2). Kontrol grubu hariç diğer gruplara ait istatistiksel veriler Tablo 3.1, 3.2 ve 3.3’de gösterilmiştir.

3.1.1.1 ECoG Diken-Dalga Sıklığı Analizi (20–180. dk)

Epilepsi modelinin oluşturulmasının ardından 20. dakikadan itibaren kaydedilen diken-dalga sıklıkları, tedavi grupları arasında belirgin farklılıklar göstermiştir. Değerlendirme süresi 20–180. dakikayı kapsamakta olup, her 5 dakikalık zaman dilimi için analiz gerçekleştirilmiştir. Bulgular erken dönem (20–60. dk), orta dönem (60–125. dk) ve geç dönem (125–180. dk) olarak üç alt başlık altında sunulmuştur (Tablo 3.1, 3.2, 3.3).



Şekil 3.2. Deneysel epilepsi oluşturulan tüm grupların diken dalga sayılarına ait Medyan- IQR veya Ortalama $\pm$ SD değerleri (P: Penisilin, PD: Penisilin+Diazepam, PA: Penisilin+Aloe Vera, PDA: Penisilin+Diazepam+Aloe Vera. a,b,c,d,e,; aynı harfle gösterilen gruplar istatistiksel olarak benzerdir.)



Şekil 3.2. (devamı) Deneysel epilepsi oluşturulan tüm grupların diken dalga sayılarına ait Medyan- IQR veya Ortalama $\pm$ SD değerleri (P: Penisilin, PD: Penisilin+Diazepam, PA: Penisilin+Aloe Vera, PDA: Penisilin+Diazepam+Aloe Vera. a,b,c,d ve e; aynı harfle gösterilen gruplar istatistiksel olarak benzerdir.)

20–60. Dakika (Erken Dönem) Arası Diken Dalga Sıklığı Bulguları

Epileptiform aktivitenin en yoğun izlendiği bu erken evrede, penisilin (P) grubunda diken-dalga sıklıkları diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Özellikle 20–25. dakikada gruplar arası anlamlı fark izlenmiş ve P grubunun diğer tüm tedavi gruplarına göre diken dalga frekansı fazladır ($p=0,021$). 30-35.dakikada gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlam

olmamasına rağmen ($p=0,281$), aynı zaman diliminde diken dalga frekansları iki grubun birbirleri ile karşılaştırılmasında PD grubu P grubuna göre anlamlı olarak düşüş göstermiştir ($p=0,013$). 35–40. dakikada ise tüm grupların karşılaştırılmasında, tedavi uygulanan tüm gruplar P grubuna göre anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p=0,024$). Aynı zaman diliminde iki grubun karşılaştırılması yapıldığında PDA grubunun hem P ($p=0,0047$) hem de PD ($p=0,0032$) gruplarına göre anlamlı derecede düşük diken-dalga frekansına sahip olduğu belirlenmiştir. 40–45. dakikada gruplar arası karşılaştırmada P grubuna göre diğer tüm tedavi grupları anlamlı derecede düşüktür ($p=0,023$). Aynı zaman diliminde P ve PDA gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmasında bu değer daha anlamlı bir sonuca ulaşmıştır ($p=0,0082$).

45–50. dakikada PD, PA ve PDA olmak üzere tüm tedavi gruplarının P grubuna göre diken dalga frekansları anlamlı derecede düşmüştür ($p=0,048$). 25–30. ve 50–55., zaman dilimlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). 55–60. dakikalarda gruplar arası karşılaştırma yapıldığında PA, PD ve PDA gruplarının P grubuna göre diken dalga sayıları anlamlı derece düşüktür ($p=0,043$). İki grup karşılaştırılması istatistiksel olarak PDA grubu P grubuna göre en düşük grup olarak görünmektedir ($p=0,03$) (Tablo 3.1).

Bu bulgular, erken dönem için Aloe vera ve Diazepam'ın tek başına uygulamalarına kıyasla, birlikte uygulandığı kombinasyon tedavisinin (PDA) epileptiform aktiviteyi baskılamada daha güçlü bir etki gösterdiğine işaret etmektedir.

Tablo 3.1. ECoG diken dalga sıklık istatistik grafiği (20-60.dk)

Zaman (dk)	Dağılım ve İstatistiksel Büyüklük	Deney Grupları				Test	p değeri	Posthoc (ikili) p değeri
		P	PD	PA	PDA			
20-25	Non-Normal Medyan [IQR]	307,0 [181,2–423,5]	60,0 [41,2–115,8]	73,0 [15,8–186,5]	133,5 [65,0–204,0]	Kruskal-Wallis	0,021	
25-30	Normal Ortalama $\pm$ SD	329,7 $\pm$ 148,9	185,4 $\pm$ 88,9	132,7 $\pm$ 97,1	157,2 $\pm$ 100,1	İki Yönlü ANOVA	0,080	
30-35	Normal Ortalama $\pm$ SD	386,6 $\pm$ 162,6	182,0 $\pm$ 111,7	229,4 $\pm$ 151,8	142,8 $\pm$ 62,2	İki Yönlü ANOVA	0,281	P-PD: 0,013
35-40	Non-Normal Medyan [IQR]	356,0 [326,2–474,2]	273,0 [131,2–327,5]	207,0 [75,5–314,5]	165,5 [90,0–200,0]	Kruskal-Wallis	0,024	P-PDA: 0,0047 PD-PDA: 0,0032
40-45	Non-Normal Medyan [IQR]	433,0 [341,5–548,8]	270,0 [184,0–418,0]	173,0 [115,2–315,5]	174,0 [160,0–198,0]	Kruskal-Wallis	0,023	P-PDA: 0,0082
45-50	Non-Normal Medyan [IQR]	404,0 [365,0–457,5]	231,0 [87,5–345,0]	186,0 [164,2–335,8]	167,5 [130,0–185,0]	Kruskal-Wallis	0,048	
50-55	Non-Normal Medyan [IQR]	419,0 [367,5–469,5]	267,0 [125,0–309,0]	364,0 [133,0–383,5]	139,0 [117,0–190,0]	Kruskal-Wallis	0,060	
55-60	Normal Ortalama $\pm$ SD	409,6 $\pm$ 166,2	228,6 $\pm$ 210,2	247,7 $\pm$ 130,4	151,0 $\pm$ 46,6	İki Yönlü ANOVA	0,043	P-PDA: 0,030

60–125. Dakika (Orta Dönem) Arası Diken Dalga Sıklığı Bulguları

Orta dönemde diken-dalga sıklığında genel bir azalma eğilimi gözlenmiştir. **60–65. dakika ve 65-70.dakika** aralıklarında gruplar arası farklar anlamlı düzeydedir ($p \leq 0,05$; $p=0,037$). İki yönlü ANOVA analizlerine göre 60–65.dakikada ($p=0,026$), 65–70 ($p=0,027$) ve 70–75 ($p=0,007$) dakika dilimlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Post-hoc test sonuçları, bu farklılıkların özellikle PDA grubunun P grubuna göre daha düşük diken-dalga frekansı göstermesinden kaynaklandığını ortaya koymuştur ($p<0,01$). **75. dakikadan** itibaren gruplar arası farklar giderek azalmış ve istatistiksel anlamlılık ortadan kalkmıştır ($p>0,05$) (Tablo 3.2). Bu durum, hem tedavi etkisinin zamanla dengelenmiş olabileceğini hem de epileptiform aktivitenin doğal seyri içinde azalma gösterebileceğini düşündürmektedir.

Tablo 3.2. ECoG diken dalga sıklık istatistik grafiği (60-125.dk)

Zaman (dk)	Dağılım ve İstatistiksel Büyüklik	Deney Grupları				Test	p değeri	Posthoc (ikili) p değeri
		P	PD	PA	PDA			
60-65	Normal Ortalama $\pm$ SD	415,9 $\pm$ 159,8	174,2 $\pm$ 73,2	249,3 $\pm$ 123,2	141,2 $\pm$ 92,2	İki Yönlü ANOVA	0,050	P-PDA: 0,0026
65-70	Normal Ortalama $\pm$ SD	405,7 $\pm$ 146,8	121,0 $\pm$ 84,8	257,1 $\pm$ 145,8	115,2 $\pm$ 91,4	İki Yönlü ANOVA	0,037	P-PDA: 0,0027
70-75	Normal Ortalama $\pm$ SD	405,1 $\pm$ 160,9	211,5 $\pm$ 110,3	269,4 $\pm$ 140,5	141,2 $\pm$ 94,7	İki Yönlü ANOVA	0,069	P-PDA: 0,007
75-80	Normal Ortalama $\pm$ SD	410,1 $\pm$ 154,2	202,4 $\pm$ 174,7	242,7 $\pm$ 136,3	206,8 $\pm$ 119,0	İki Yönlü ANOVA	0,160	
80-85	Normal Ortalama $\pm$ SD	403,3 $\pm$ 126,6	247,2 $\pm$ 122,8	231,4 $\pm$ 145,7	189,0 $\pm$ 113,3	İki Yönlü ANOVA	0,287	
85-90	Normal Ortalama $\pm$ SD	395,3 $\pm$ 146,5	275,0 $\pm$ 131,4	251,0 $\pm$ 125,8	178,8 $\pm$ 97,1	İki Yönlü ANOVA	0,644	
90-95	Normal Ortalama $\pm$ SD	376,1 $\pm$ 190,3	262,2 $\pm$ 137,5	194,7 $\pm$ 130,0	159,7 $\pm$ 87,0	İki Yönlü ANOVA	0,503	
95-100	Normal Ortalama $\pm$ SD	375,9 $\pm$ 173,6	248,2 $\pm$ 149,1	204,9 $\pm$ 129,4	166,0 $\pm$ 82,1	İki Yönlü ANOVA	0,437	
100-105	Normal Ortalama $\pm$ SD	362,3 $\pm$ 173,8	248,2 $\pm$ 161,9	257,7 $\pm$ 182,1	158,5 $\pm$ 74,9	İki Yönlü ANOVA	0,907	
105-110	Normal Ortalama $\pm$ SD	362,1 $\pm$ 192,2	219,2 $\pm$ 173,4	249,0 $\pm$ 173,4	163,3 $\pm$ 77,7	İki Yönlü ANOVA	0,666	
110-115	Normal Ortalama $\pm$ SD	346,0 $\pm$ 138,8	264,4 $\pm$ 161,0	267,0 $\pm$ 180,5	149,3 $\pm$ 59,6	İki Yönlü ANOVA	0,759	
115-120	Non-Normal Medyan [IQR]	218,0 [183,5–450,5]	276,0 [182,0–325,8]	212,0 [92,8–377,5]	168,5 [108,0–196,0]	Kruskal-Wallis	0,240	
120-125	Normal Ortalama $\pm$ SD	328,4 $\pm$ 158,0	271,6 $\pm$ 116,9	287,4 $\pm$ 227,8	139,0 $\pm$ 63,1	İki Yönlü ANOVA	0,485	

125–180. Dakika (Geç Dönem) Arası Diken Dalga Sıklık Bulguları

125. dakikadan sonra diken-dalga sıklıkları incelendiğinde, genel olarak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklar izlenmemiştir. Kruskal-Wallis testi ile yapılan analizlerde yalnızca 140–145. dakika aralığında sadece P ile PDA grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Diğer zaman dilimlerinde (125–140 ve 145–175 dakikalar) ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Son olarak 175-180. Dakika aralığında P ve PA arasında anlamlı fark görülmektedir. P grubu diken dalga sayısı PA grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 3.3).

Bu bulgular, tedavi etkisinin en belirgin olarak erken ve kısmen orta dönemde ortaya çıktığını; geç dönemde ise gruplar arası farkların azaldığını göstermektedir.

Diken dalga grafikleri incelendiğinde **40-45. ve 65-70. dakikalarda PA ile PDA** grupları arasında diken dalga sayılarının (sırasıyla 173-174, 121-115) benzer olduğu görülmektedir. İlginç bir şekilde **100-105.zaman diliminde ise PD (248) ile PA (257)** diken dalga sayıları benzerdir. Sonraki zaman dilimlerinde (**145-150. ve 165-170.**) ise tekrardan **PA ile PDA** gruplarının diken dalga sayılarının (sırasıyla 126-115 ve 168-165) benzer olduğu dikkat çekmektedir (Şekil 3.2).

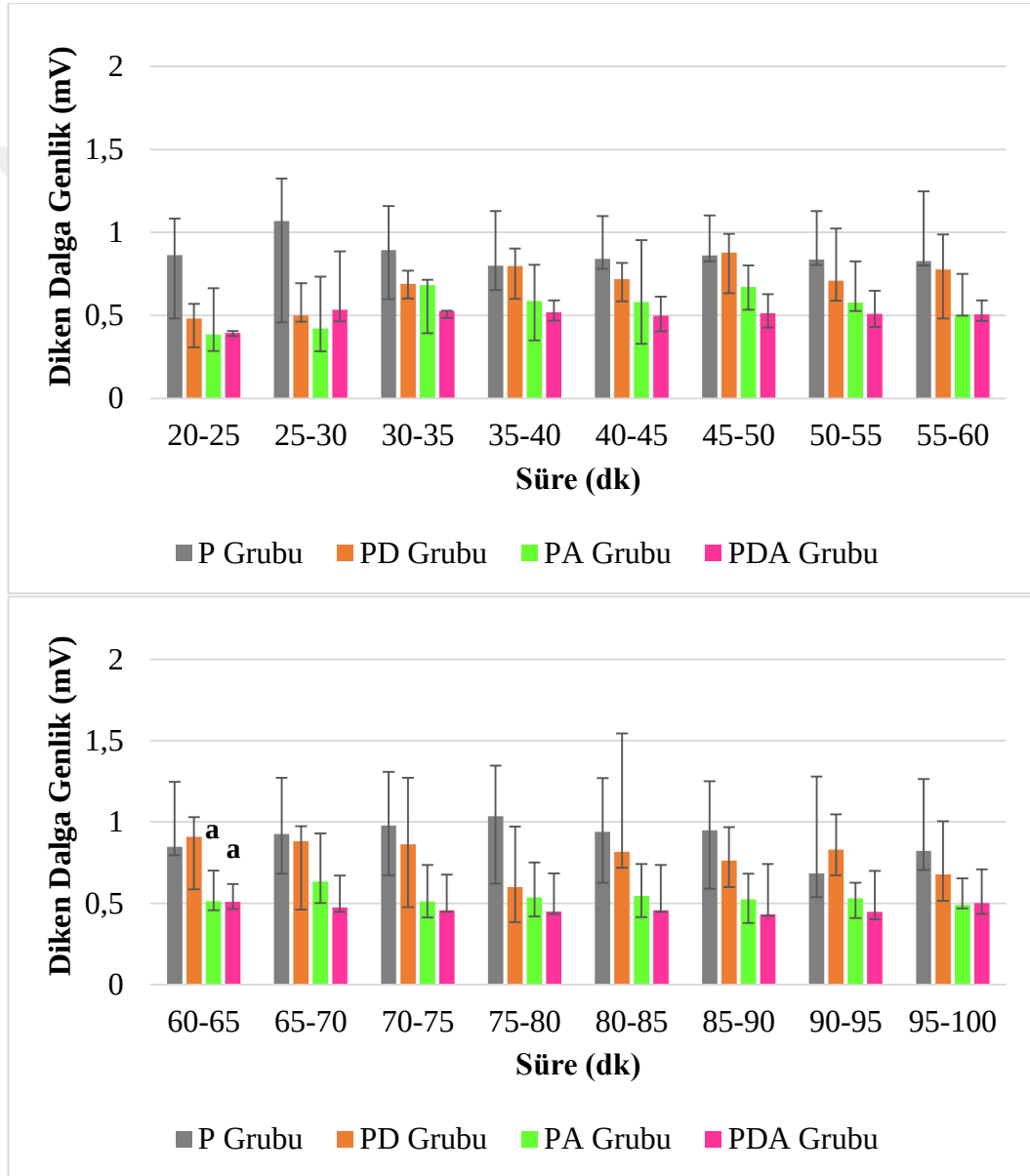
Tüm zaman aralıkları birlikte değerlendirildiğinde, Aloe vera ve Diazepam kombinasyon tedavisi (PDA grubu), diken-dalga frekansını anlamlı şekilde azaltarak epileptiform aktiviteyi baskılamada en etkili yaklaşım olmuştur. Bu etki özellikle epileptik aktivitenin şiddetli olduğu erken dönemde belirgin iken, zamanla azalmıştır. Tek başına Diazepam (PD) veya Aloe vera (PA) uygulamaları ise kısmen etkili olmuş, ancak kombinasyonun sinerjik etkisiyle karşılaştırıldığında daha sınırlı kalmıştır.

Tablo 3.3. ECoG diken dalga sıklık istatistik grafiği (125-180.dk)

Zaman (dk)	Dağılım ve İstatistiksel Büyüklik	Deney Grupları				Test	p değeri	Posthoc (ikili) p değeri
		P	PD	PA	PDA			
125-130	Non-Normal Medyan [IQR]	263,0 [210,0–394,0]	187,0 [133,2–333,2]	233,0 [132,2–382,2]	136,5 [104,0–175,0]	Kruskal-Wallis	0,141	
130-135	Non-Normal Medyan [IQR]	236,0 [178,8–442,5]	214,0 [92,2–339,2]	228,0 [101,5–335,2]	122,5 [98,0–182,0]	Kruskal-Wallis	0,257	
135-140	Non-Normal Medyan [IQR]	193,0 [166,8–405,2]	219,0 [167,2–332,8]	189,0 [140,2–424,5]	121,0 [85,0–202,0]	Kruskal-Wallis	0,382	
140-145	Non-Normal Medyan [IQR]	282,0 [156,2–397,5]	310,0 [213,0–353,2]	146,0 [116,8–241,5]	120,0 [96,0–180,0]	Kruskal-Wallis	0,050	P-PDA: 0,05
145-150	Non-Normal Medyan [IQR]	193,0 [152,0–450,5]	192,0 [150,2–255,5]	126,0 [72,2–221,8]	115,5 [79,0–182,0]	Kruskal-Wallis	0,214	
150-155	Non-Normal Medyan [IQR]	210,0 [184,8–375,0]	254,0 [174,2–354,2]	151,0 [122,8–244,5]	136,5 [101,0–184,0]	Kruskal-Wallis	0,214	
155-160	Non-Normal Medyan [IQR]	218,0 [174,0–362,2]	238,0 [158,8–266,0]	126,0 [64,5–209,0]	150,0 [105,0–178,0]	Kruskal-Wallis	0,232	
160-165	Non-Normal Medyan [IQR]	216,0 [162,8–413,0]	251,0 [169,0–339,8]	148,0 [126,0–233,0]	127,0 [93,0–204,0]	Kruskal-Wallis	0,119	
165-170	Normal Ortalama $\pm$ SD	220,9 $\pm$ 71,9	130,5 $\pm$ 70,4	168 $\pm$ 121,2	165 $\pm$ 72,7	İki Yönlü ANOVA	0,801	
170-175	Normal Ortalama $\pm$ SD	201,1 $\pm$ 71,7	141,2 $\pm$ 60,9	124,6 $\pm$ 115,9	108,8 $\pm$ 109,0	İki Yönlü ANOVA	0,567	
175-180	Non-Normal Medyan [IQR]	182,0 [121,2–347,5]	135,0 [116,8–146,8]	36,0 [8,5–114,5]	170,5 [51,0–259,0]	Kruskal-Wallis	0,050	P-PA: 0,05

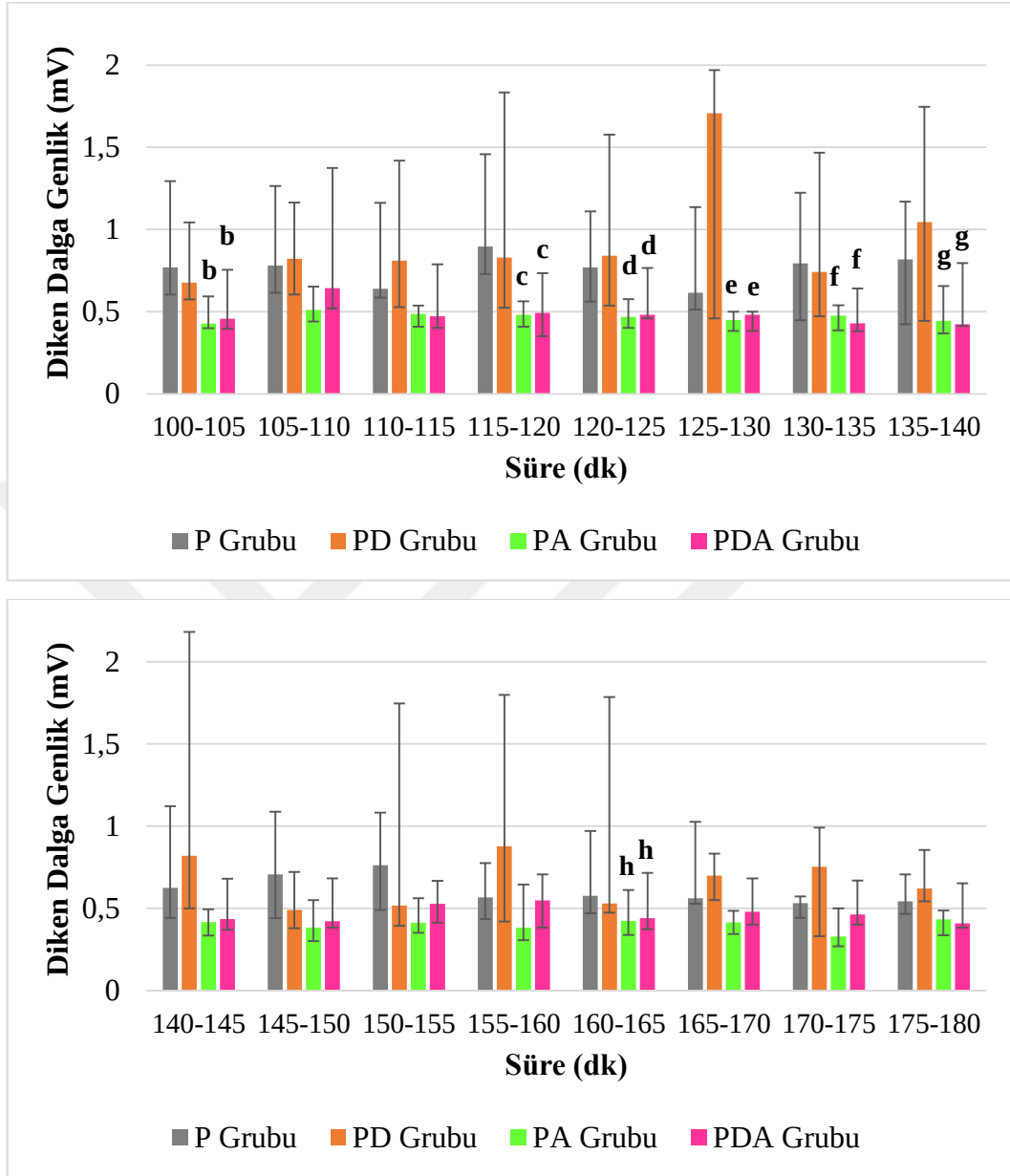
3.1.2 ECoG Kayıt Esnasında Oluşan Diken Dalga Genlik Sonuçları

ECoG kayıtlarından elde edilen diken-dalga genlik değerleri, epileptiform aktivitenin şiddetini değerlendirmek üzere her 5 dakikalık zaman diliminde analiz edilmiştir (Şekil 3.3). Veriler tüm gruplarda normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis uygulanmış ve test sonuçları, çalışma süresince gruplar arasında genlik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların bulunmadığını (80-85. ve 175-180.zaman aralıkları hariç) göstermiştir ($p > 0,05$) (Tablo 3.4, 3.5, 3.6).



Şekil 3.3. Deneysel epilepsi oluşturulan sıçanlarda 5 dakikalık zaman dilimlerine göre çalışma gruplarının Medyan-IQR diken dalga genlik değerlerinin dağılımı

(a,b,c,d,e,f,g,h aynı harfle gösterilen grupların diken dalga genlikleri değerleri benzerdir.)



Şekil 3.3. (devamı). Deneysel epilepsi oluşturulan sıçanlarda 5 dakikalık zaman dilimlerine göre çalışma gruplarının Medyan-IQR diken dalga genlik değerlerinin dağılımı (a,b,c,d,e,f,g,h aynı harfle gösterilen grupların diken dalga genlik değerleri benzerdir.)

20–60. Dakika Arası Diken Dalga Genlik Sonuçlarının Değerlendirmesi (Erken Dönem)

Epileptiform aktivitenin yoğun olduğu bu erken fazda genlik değerlerinde gruplar arası farklar gözlenmekle birlikte, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı

değildir. Örneğin, 20–25. dakikada medyan diken dalga genlik değerleri P grubunda 0,86 [0,48–1,08], PD grubunda 0,48 [0,31–0,57], PA grubunda 0,38 [0,28–0,66], PDA grubunda ise 0,40 [0,38–0,41] olarak kaydedilmiştir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,168$) (Tablo 3.4). Diğer zaman dilimlerine baktığımızda yine benzer sonuçlar görülmektedir. Bu bulgular, Aloe vera ve Diazepam tedavilerinin erken fazda genlik üzerinde hafif stabilizasyon etkisi gösterdiğini düşündürmektedir.

60–125. Dakika Arası Diken Dalga Genlik Sonuçlarının Değerlendirmesi (Orta Dönem)

Bu zaman aralığında diken dalga genlik değerlerinde dalgalanmalar gözlenmiştir. Özellikle P grubunda genlik değerleri nispeten daha yüksek seyretmiştir. Sadece **80–85. dakikada**, P grubunda medyan genlik 0,94 [0,63–1,25], PDA grubunda ise 0,43 [0,45–0,73] olarak ölçülmüş; bu fark en belirgin zamansal ayrışmayı göstermiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,033$) (Tablo 3.5).

125–180. Dakika Arası Diken Dalga Genlik Sonuçlarının Değerlendirmesi (Geç Dönem)

Son dönemlerde diken dalga genlik değerleri genel olarak daha düşük seviyelerde seyretmiştir. PDA grubunda genlik değerleri zamanla sabit kalma eğilimi gösterirken, P grubunda hafif artışlar gözlenmiştir. Bu kısımda sadece tek bir zaman aralığı olan 175–180. dakikada P grubunda medyan genlik 0,54 [0,47–0,71], PDA grubunda 0,41 [0,38–0,65] olarak kaydedilmiştir. ($p=0,042$) (Tablo 3.6).

Tablo 3.4.Gruplara göre diken-dalga genlik değerlerinin zaman içindeki dağılımı (20-65.dk)

Zaman (dk)	Dağılım ve İstatistiksel Büyüklük	Deney Grupları				Test	p değeri
		P	PD	PA	PDA		
20-25	Non-Normal Medyan [IQR]	0,86 [0,48–1,08]	0,48 [0,31–0,57]	0,38 [0,28–0,66]	0,40 [0,38–0,41]	Kruskal-Wallis	0,168
25-30	Non-Normal Medyan [IQR]	1,07 [0,46–1,32]	0,50 [0,46–0,69]	0,42 [0,28–0,73]	0,53 [0,47–0,89]	Kruskal-Wallis	0,374
30-35	Non-Normal Medyan [IQR]	0,89 [0,60–1,16]	0,69 [0,60–0,77]	0,68 [0,39–0,71]	0,53 [0,49–0,53]	Kruskal-Wallis	0,346
35-40	Non-Normal Medyan [IQR]	0,80 [0,65–1,13]	0,80 [0,60–0,90]	0,59 [0,35–0,81]	0,52 [0,47–0,59]	Kruskal-Wallis	0,174
40-45	Non-Normal Medyan [IQR]	0,84 [0,78–1,10]	0,72 [0,59–0,82]	0,58 [0,33–0,95]	0,50 [0,40–0,61]	Kruskal-Wallis	0,287
45-50	Non-Normal Medyan [IQR]	0,86 [0,83–1,10]	0,88 [0,63–0,99]	0,67 [0,53–0,80]	0,51 [0,43–0,63]	Kruskal-Wallis	0,182
50-55	Non-Normal Medyan [IQR]	0,84 [0,80–1,13]	0,71 [0,59–1,02]	0,58 [0,53–0,83]	0,51 [0,43–0,65]	Kruskal-Wallis	0,288
55-60	Non-Normal Medyan [IQR]	0,83 [0,80–1,25]	0,78 [0,48–0,99]	0,51 [0,50–0,75]	0,51 [0,47–0,59]	Kruskal-Wallis	0,141
60-65	Non-Normal Medyan [IQR]	0,85 [0,79–1,25]	0,91 [0,59–1,03]	0,51 [0,46–0,70]	0,51 [0,47–0,62]	Kruskal-Wallis	0,110

Tablo 3.5. Gruplara göre diken-dalga genlik değerlerinin zaman içindeki dağılımı (65-125.dk)

Zaman (dk)	Dağılım ve İstatistiksel Büyüklük	Deney Grupları				Test	p değeri
		P	PD	PA	PDA		
65-70	Non-Normal Medyan [IQR]	0,93 [0,68–1,27]	0,88 [0,46–0,97]	0,63 [0,50–0,93]	0,47 [0,45–0,67]	Kruskal-Wallis	0,344
70-75	Non-Normal Medyan [IQR]	0,98 [0,67–1,31]	0,86 [0,48–1,27]	0,51 [0,41–0,74]	0,46 [0,45–0,68]	Kruskal-Wallis	0,233
75-80	Non-Normal Medyan [IQR]	1,03 [0,62–1,35]	0,60 [0,38–0,97]	0,54 [0,42–0,75]	0,45 [0,43–0,68]	Kruskal-Wallis	0,153
80-85	Non-Normal Medyan [IQR]	0,94 [0,63–1,27]	0,82 [0,72–1,54]	0,54 [0,41–0,74]	0,46 [0,45–0,73]	Kruskal-Wallis	0,033
85-90	Non-Normal Medyan [IQR]	0,95 [0,59–1,25]	0,76 [0,60–0,97]	0,52 [0,38–0,68]	0,43 [0,42–0,74]	Kruskal-Wallis	0,171
90-95	Non-Normal Medyan [IQR]	0,68 [0,54–1,28]	0,83 [0,67–1,05]	0,53 [0,41–0,63]	0,45 [0,40–0,70]	Kruskal-Wallis	0,095
95-100	Non-Normal Medyan [IQR]	0,82 [0,71–1,26]	0,68 [0,51–1,00]	0,49 [0,47–0,65]	0,50 [0,43–0,71]	Kruskal-Wallis	0,307
100-105	Non-Normal Medyan [IQR]	0,77 [0,60–1,29]	0,68 [0,57–1,04]	0,43 [0,40–0,59]	0,46 [0,40–0,76]	Kruskal-Wallis	0,115
105-110	Non-Normal Medyan [IQR]	0,78 [0,62–1,26]	0,82 [0,60–1,16]	0,51 [0,44–0,65]	0,64 [0,52–1,37]	Kruskal-Wallis	0,197
110-115	Non-Normal Medyan [IQR]	0,64 [0,59–1,16]	0,81 [0,53–1,42]	0,49 [0,41–0,54]	0,47 [0,40–0,79]	Kruskal-Wallis	0,127
115-120	Non-Normal Medyan [IQR]	0,90 [0,73–1,46]	0,83 [0,52–1,83]	0,48 [0,41–0,56]	0,49 [0,35–0,73]	Kruskal-Wallis	0,074
120-125	Non-Normal Medyan [IQR]	0,77 [0,56–1,11]	0,84 [0,54–1,58]	0,47 [0,40–0,58]	0,48 [0,46–0,77]	Kruskal-Wallis	0,188

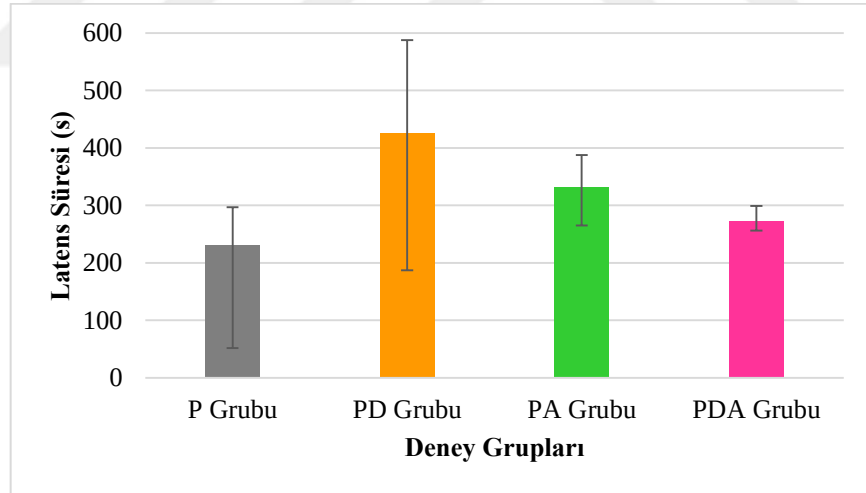
Tablo 3.6. Gruplara göre diken-dalga genlik değerlerinin zaman içindeki dağılımı (125-180.dk)

Zaman (dk)	Dağılım ve İstatistiksel Büyüklük	Deney Grupları				Test	P değeri
		P	PD	PA	PDA		
125-130	Non-Normal Medyan [IQR]	0,62 [0,51–1,14]	0,71 [0,46–1,97]	0,45 [0,38–0,50]	0,48 [0,38–0,50]	Kruskal-Wallis	0,172
130-135	Non-Normal Medyan [IQR]	0,79 [0,45–1,22]	0,74 [0,47–1,47]	0,48 [0,39–0,54]	0,43 [0,38–0,64]	Kruskal-Wallis	0,125
135-140	Non-Normal Medyan [IQR]	0,82 [0,42–1,17]	1,05 [0,44–1,75]	0,44 [0,37–0,66]	0,42 [0,41–0,80]	Kruskal-Wallis	0,213
140-145	Non-Normal Medyan [IQR]	0,62 [0,44–1,12]	0,82 [0,50–2,18]	0,42 [0,33–0,50]	0,44 [0,37–0,68]	Kruskal-Wallis	0,101
145-150	Non-Normal Medyan [IQR]	0,71 [0,44–1,09]	0,49 [0,38–0,72]	0,38 [0,30–0,55]	0,42 [0,38–0,68]	Kruskal-Wallis	0,154
150-155	Non-Normal Medyan [IQR]	0,76 [0,49–1,08]	0,52 [0,39–1,75]	0,41 [0,35–0,56]	0,53 [0,41–0,67]	Kruskal-Wallis	0,332
155-160	Non-Normal Medyan [IQR]	0,57 [0,43–0,78]	0,88 [0,42–1,80]	0,38 [0,31–0,65]	0,55 [0,38–0,71]	Kruskal-Wallis	0,219
160-165	Non-Normal Medyan [IQR]	0,58 [0,47–0,97]	0,53 [0,47–1,78]	0,42 [0,34–0,61]	0,44 [0,37–0,72]	Kruskal-Wallis	0,256
165-170	Non-Normal Medyan [IQR]	0,56 [0,53–1,03]	0,70 [0,55–0,83]	0,41 [0,34–0,49]	0,48 [0,40–0,68]	Kruskal-Wallis	0,121
170-175	Non-Normal Medyan [IQR]	0,53 [0,44–0,57]	0,75 [0,33–0,99]	0,33 [0,27–0,50]	0,46 [0,40–0,67]	Kruskal-Wallis	0,238
175-180	Non-Normal Medyan [IQR]	0,54 [0,47–0,71]	0,62 [0,54–0,85]	0,43 [0,34–0,49]	0,41 [0,38–0,65]	Kruskal-Wallis	0,042

Diken dalga genlik analizleri, Aloe vera uygulamasının özellikle epileptiform aktivitenin genlik boyutunu stabilize edici bir etkisi olduğunu göstermektedir. İlginç bir şekilde 60-65., 100-105. ve 115. dakikalardan sonra 140. dakikaya kadar ayrıca 160-165. Dakikalar arasında PA ve PDA gruplarının genlik değerleri birbirine benzerdir ve P grubundan anlamlı olmasa da düşüktür. Her ne kadar istatistiksel anlamlılık düzeyi az olsada PA ve PDA grubunda genlik değerlerinin nispeten daha düşük ve sabit seyretmesi, bu tedavi kombinasyonunun ECoG genliği üzerinde düzenleyici bir etki oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, diken-dalga frekansı bulgularıyla da uyumlu bir seyir izlemektedir.

3.1.3 ECoG Kayıt Esnasında Oluşan Latens Sonuçları

Penisilin enjeksiyonundan sonra ilk diken dalganın başladığı evreye kadar olan süreler latens süreleri olup saniye cinsinden değerlendirilmiştir (Şekil 3.4 ve Tablo 3.7). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında P [231] ile PD [426] ve P [231] ile PA [332] grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,031$). İlginç olarak PDA ile P grubunun karşılaştırılmasında sonuç anlamlı değildir ($p > 0,05$).



Şekil 3.4. Grupların latens sürelerinin gösterimi (Ortalama $\pm$ SD değerleri)

Tablo 3.7. Latens sürelerine ait gruplar arası istatistiklerin karşılaştırılması

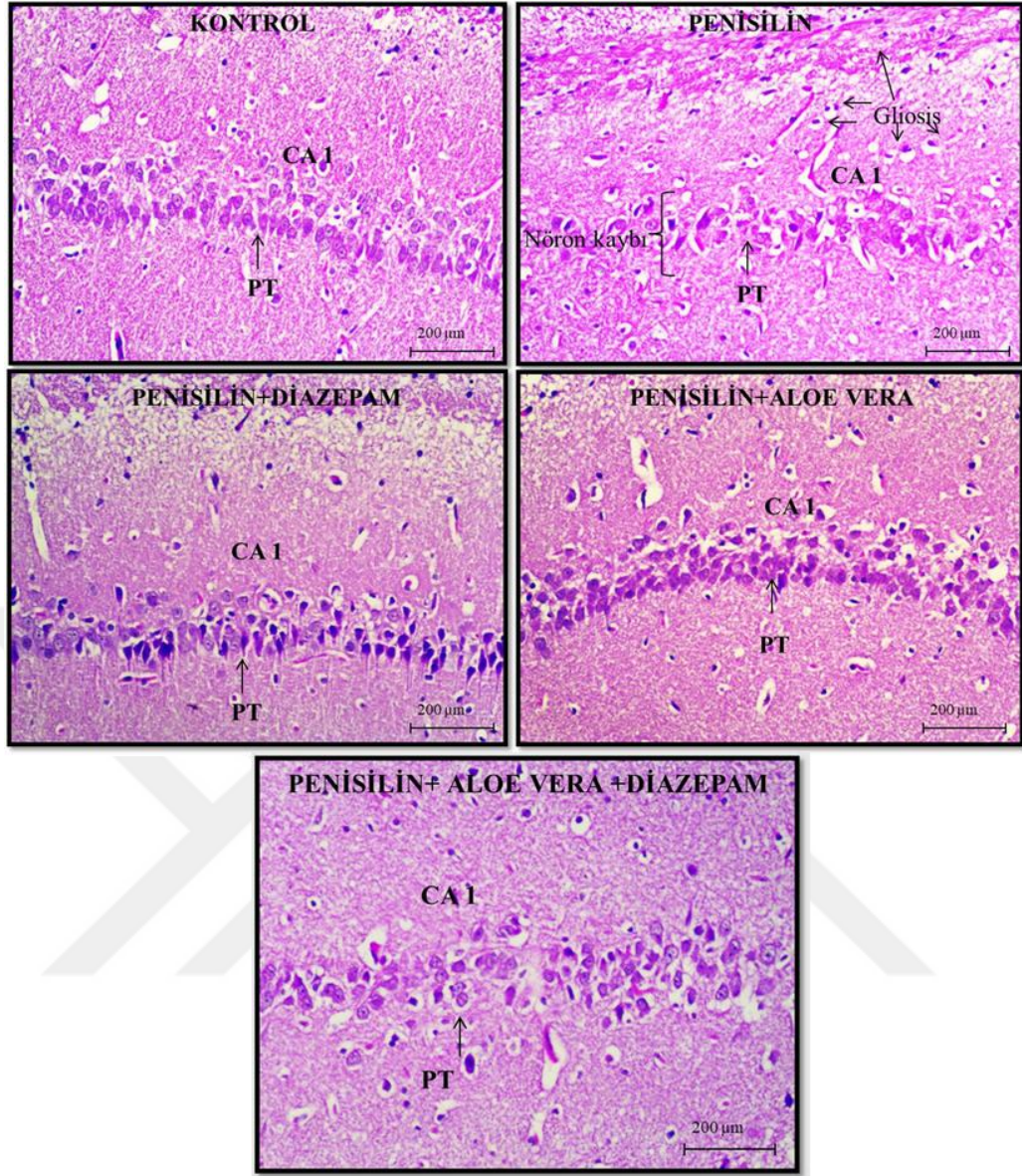
Latens İstatistiki Büyüklük	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	Test	p değeri
Medyan	231	426	332	271,5	ANOVA	0,032
Q1	51,75	186,75	265	256		
Q3	297	587,75	387,5	299		

3.2 Histopatolojik Bulgular

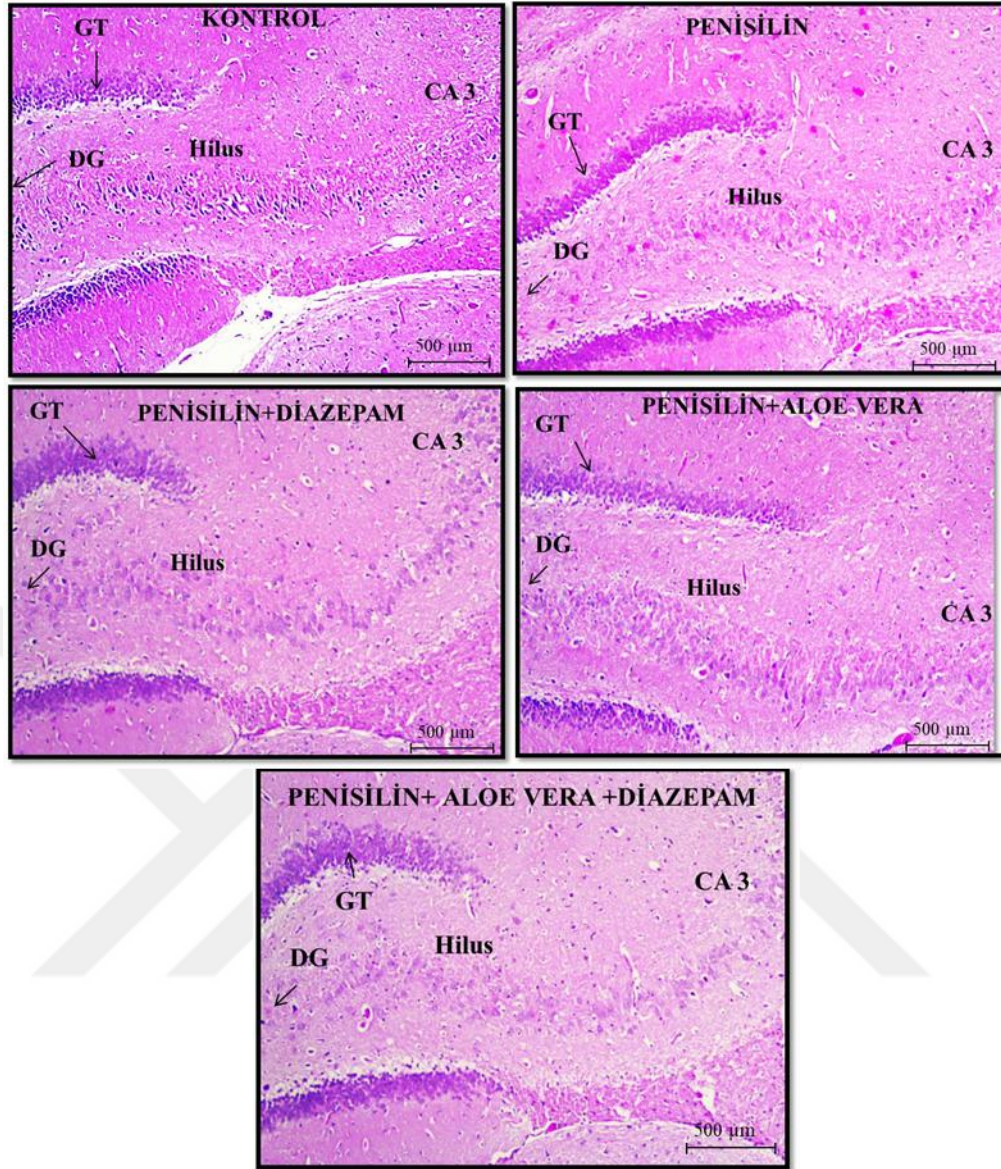
3.2.1 Hematoksilen-Eozin İle Değerlendirilen Histopatolojik Sonuçlar

Deney sonucunda hayvanlardan alınan beyin dokularından H&E boyaması gerçekleştirilmiştir. Beyin dokularının hipokampus bölgesinden alınan 5 µm kesitler boyama işleminden sonra ışık mikroskop altında Zen 2.5 Pro programında ile görüntülenmesi ve fotoğraflanması yapılmıştır (Şekil 3.5 ve 3.6). Morfometrik ölçümler sonucunda incelenen kriterler hipokampus CA 1 ve CA 3 bölgelerinde piramidal hücre tabakası, DG bölgesinde ise granüler hücre tabakası kalınlıkları ve aynı bölgelerdeki nöron yoğunlukları gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri istatistiksel karşılaştırmalarla değerlendirilmiştir.

Elde edilen veriler, epilepsi modelinin beyin dokusunda yapısal hasara yol açtığını ve uygulanan tedavilerin bu hasar üzerinde koruyucu etkiler gösterebildiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 3.5. Sıçanların hipokampus CA 1 ve PT bölgesinin H&E Görüntüsü (CA 1: Cornu Ammonis 1, PT: Piramidal nöron tabakası) (H&E, 200 µm-10x)

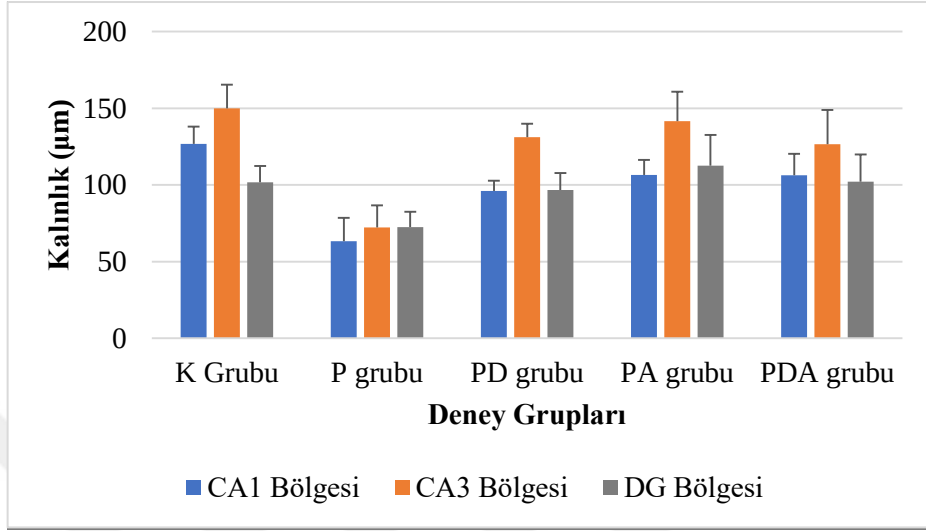


Şekil 3.6. Sıçanların hipokampus CA 3 ve DG bölgesinin H&E Görüntüsü (DG: Dentat Girus, GT: Granüler hücre tabakası, CA3 : Cornu Ammonis 3) (H&E, 500 µm-4x)

4.2.1.1. Katman Kalınlığı Değerlendirmesi

CA1 bölgesinde kontrol (K) grubunun ortalama katman kalınlığı 126,8 µm iken, epilepsi (P) grubunda bu değer anlamlı derecede azalarak 63,4 µm'ye düştü ($p<0,001$), bu durum nöronal kaybı ve atrofiye işaret etmektedir. Tedavi gruplarından PD grubunda kalınlık 96,2 µm, PA grubunda 106,6 µm ve PDA grubunda 106,4 µm olarak ölçülmüştür. Aloe vera (PA) ve kombine tedavi (PDA) grupları, tek başına diazepam grubuna kıyasla CA1 katman kalınlığını daha yüksek seviyede korumuştur (Şekil 3.7 ve Tablo 3.8).

CA3 bölgesinde kontrol grubuna ait kalınlık 150,0 μm iken P grubunda bu değer 72,2 μm 'ye gerilemiştir ($p=0,004$). Tedavi grupları sırasıyla PD: 131,2 μm , PA: 141,6 μm ve PDA: 126,6 μm olarak ölçüldü. Özellikle PA grubu bu bölgede en yüksek kalınlığı göstererek güçlü bir koruyuculuk sergilemiştir.



Şekil 3.7. Tüm deney gruplarına ait H&E boyama sonucundaki hipokampus bölgelerine ait tabaka kalınlık grafiği (Ortalama-Standart Sapma)

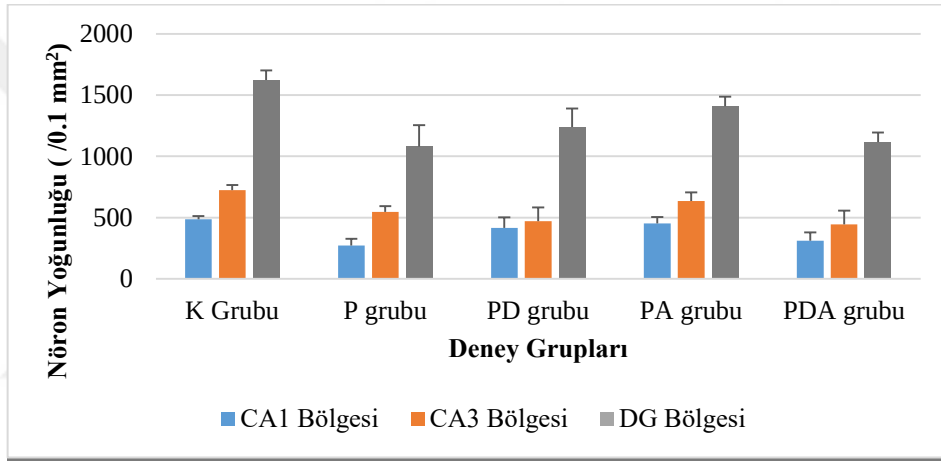
Tablo 3.8. Hipokampus bölgelerine ait tabakaların kalınlıklarının H&E istatistik sonuçları

H&E İstatistikî Büyüklük	Kalınlık (µm)					
	CA1 Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	126,8	63,4	96,2	106,6	106,4	0,000
S.S.	11,3	15,1	6,6	9,7	14,0	
	CA3 Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	150,0	72,2	131,2	141,6	126,6	0,004
S.S.	15,5	14,5	8,8	19,2	22,3	
	DG Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	101,8	72,6	96,8	112,6	102,2	0,004
S.S.	10,6	9,9	10,9	20,1	17,7	

DG bölgesinde de benzer şekilde, epilepsi grubunda katman kalınlığında azalma görülmüş (K: 101,8 μm $\rightarrow$ P: 72,6 μm , **p=0,004**). Tedavi gruplarından PA (112,6 μm) en yüksek değeri göstermiş, bu da Aloe vera'nın DG yapısını koruyucu etkisini desteklemektedir (Tablo 3.8.). Bu durum Aloe vera'nın nöroprotektif ve olası nörojenez destekleyici etkisinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

4.2.1.2. Nöron Yoğunluğu Değerlendirmesi

CA1 bölgesinde nöron yoğunluğu kontrol grubunda 486,8 nöron/0.1 mm^2 iken, P grubunda bu değer 270,4'e düşmüştür (**p<0,001**). Tedavi gruplarından PA (451,6), PD (416,4) ve PDA (310,2) gruplarında nöron yoğunluğunda artış gözlenmiş olup en yüksek değer PA grubuna aittir.



Şekil 3.8. Tüm deney gruplarına ait H&E boyama sonucundaki hipokampus bölgelerine ait tabaka hücre yoğunluğu grafiği (Ortalama-Standart Sapma)

CA3 bölgesinde P grubunda (545,2) nöron yoğunluğu, kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşüktü (723,0). PA grubu (635,4), P grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bir nöron yoğunluğu sağlamış, PD ve PDA grupları ise daha düşük değerler göstermiştir (**p=0,000**).

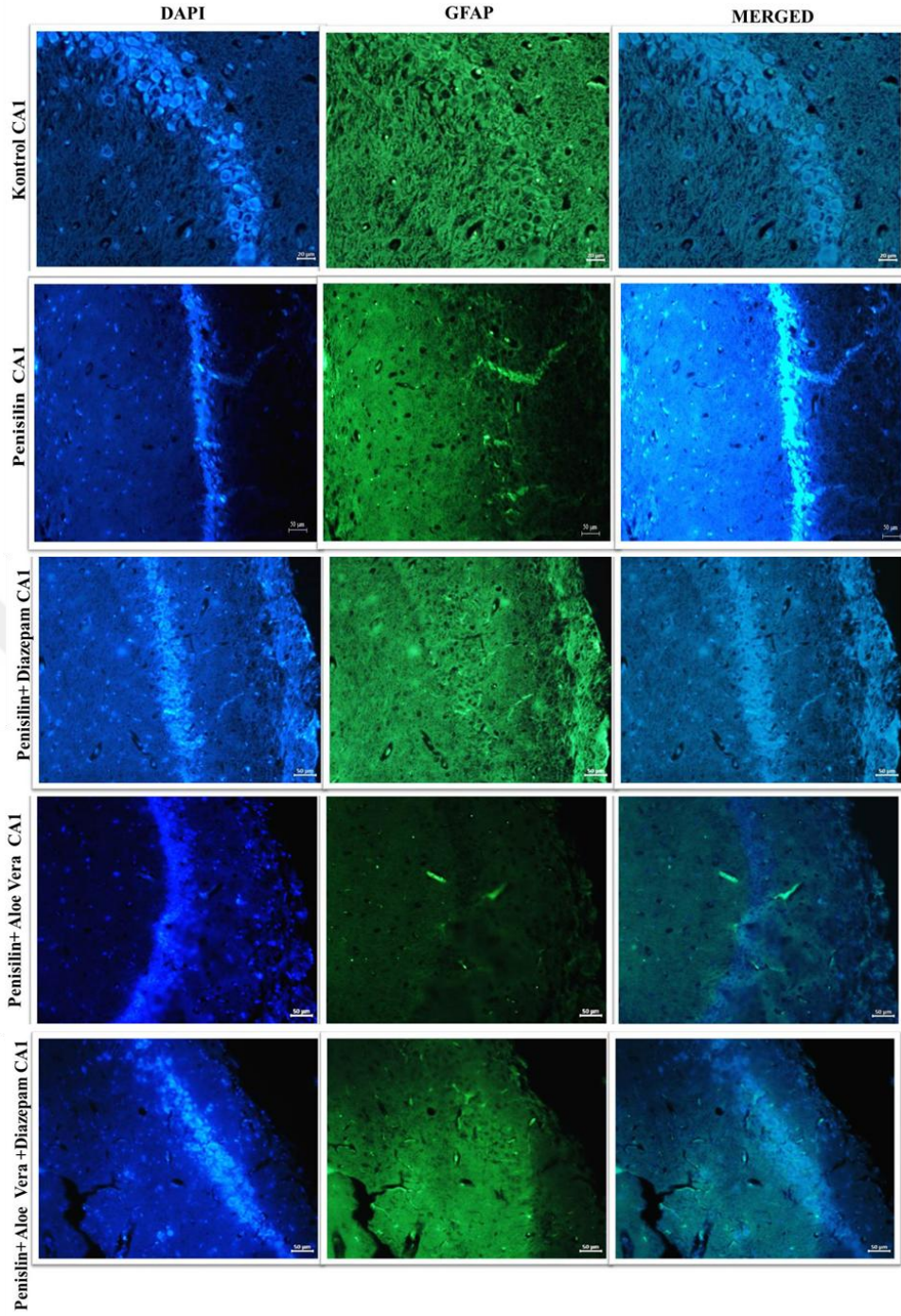
DG bölgesinde kontrol grubu 1622,0 nöron/0.1 mm^2 ile en yüksek değere sahipken, P grubunda bu değer 1077,8'e gerilemiştir (**p=0,001**). Aloe vera (PA: 1408,6) ve PD grubu (1238,6), nöron yoğunluğunu anlamlı şekilde artırmış, kombine tedavi grubunda (PDA: 1115,4) ise bu etki daha zayıf kalmıştır (Şekil 3.8 ve Tablo 3.9).

Tablo 3.9. Hipokampus bölgelerine ait tabakalardaki nöron yoğunluklarının H&E istatistik sonuçları

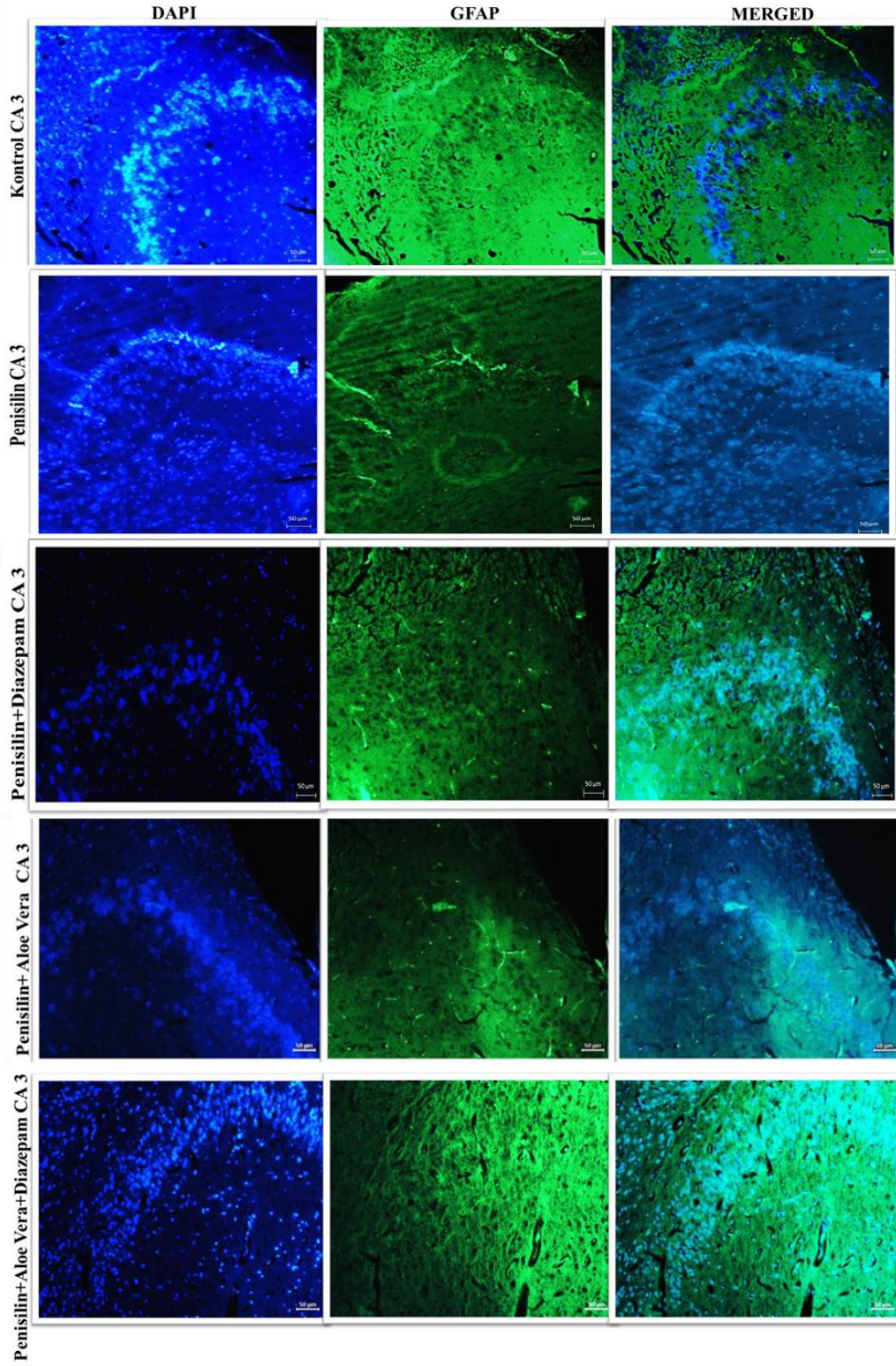
H&E İstatistikî Büyüklük	Nöron Yoğunluğu (/0.1 mm ²)					
	CA1 Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	486,8	270,4	416,4	451,6	310,2	0,000
S.S.	25,3	57,1	85,9	53,0	68,6	
	CA3 Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	723,0	545,2	468,8	635,4	443,0	0,000
S.S.	43,0	47,6	114,4	69,7	113,0	
	DG Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	1622,0	1077,8	1238,6	1408,6	1115,4	0,001
S.S.	78,9	176,8	151,6	78,6	79,0	

3.2.2 GFAP İmmünofloresan Antikor Test Sonuçları

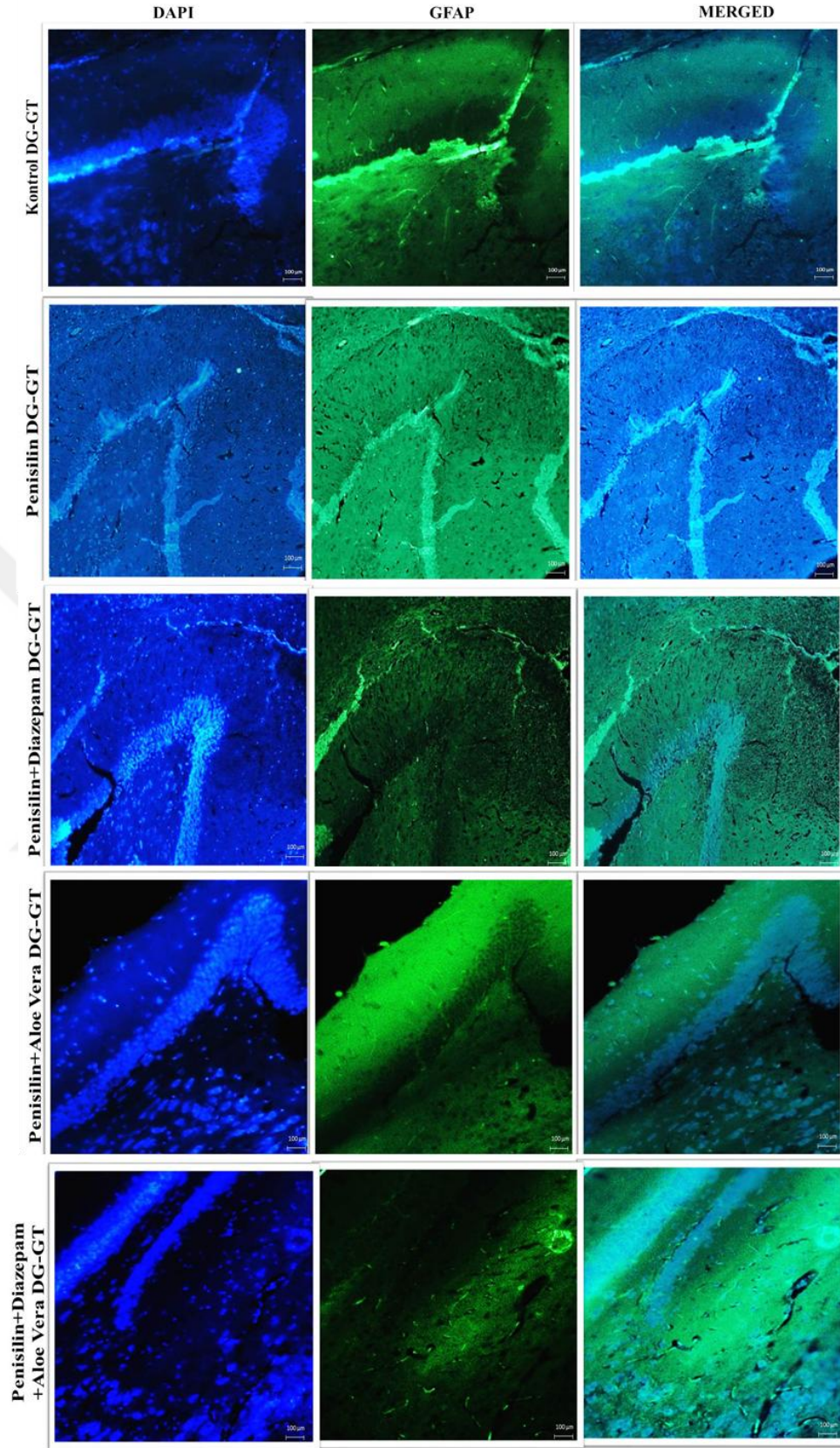
Beyin dokularından bir diğer histopatolojik analiz hipokampus CA1, CA3 ve DG bölgelerinde GFAP immün boyaması ile protein ekspresyon dağılımları incelenmiştir. Floresan görüntüleme işlemleri, Zeiss Axio Observer (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Almanya) invert floresan mikroskobunda lamalar ters zeminde kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Görüntüleme, Colibri 7 LED ışık kaynağı sistemi ve yüksek çözünürlüklü kamera ile yapıldı. Görüntülerin yakalanması ve analiz edilmesi için ZEN 2.5 Pro yazılımı (Carl Zeiss) kullanılmıştır. GFAP renk kanalı 576 nm yeşil renkte görülmekte ve astrositleri temsil etmektedir. DAPI kanalı ise 461 nm mavi renkte nükleusları göstermektedir. Merge olan resimlerde GFAP ve DAPI görüntülerinin üst üste birleştirilmiş halidir (Şekil 3.9, 3.10 ve Şekil 3.11). GFAP immünreaktivitesi, pozitif GFAP alanı (µm²), GFAP pozitif hücre yüzdesi (%) ve GFAP+/DAPI+ oranı üzerinden nicel olarak analiz edilmiştir (Tablo 3.10, 3.11 ve 3.12) .



Şekil 3.9. Tüm grupların hipokampus CA 1 bölgesine ait floresan mikroskop görüntüleri (50 µm-10x)



Şekil 3.10. Tüm grupların hipokampus CA 3 bölgesine ait floresan mikroskop görüntüleri (50 μ m-10x)



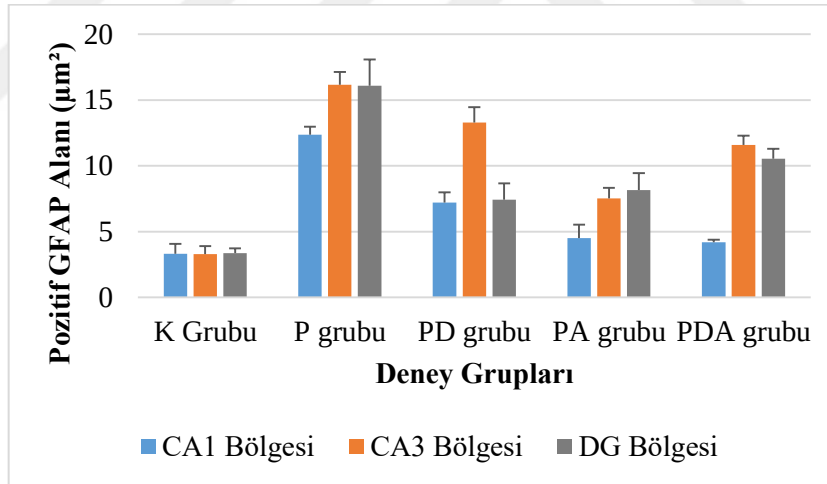
Şekil 3.11. Tüm grupların hipokampus DG bölgesi granüler hücre tabakasına ait immünfloresan görüntüleri (100 μ m-4x)

4.2.2.1. Pozitif GFAP Alanı (μm^2)

CA1 bölgesinde kontrol grubunda ortalama GFAP pozitif alan $3,326 \mu\text{m}^2$ iken, epilepsi grubunda (P) bu değer $12,368 \mu\text{m}^2$ 'ye çıkarak belirgin bir artış göstermiştir ($p=0,000$). Tedavi gruplarından PD ($7,212 \mu\text{m}^2$), PA ($4,508 \mu\text{m}^2$) ve PDA ($4,192 \mu\text{m}^2$) gruplarında GFAP ekspresyonu anlamlı şekilde azalmıştır. En düşük değer PDA grubunda gözlenmiş olup, kombinasyon tedavisinin etkinliğine işaret etmektedir (Şekil 3.12).

CA3 bölgesinde GFAP pozitif alan kontrol grubunda $3,300 \mu\text{m}^2$ iken P grubunda $16,167 \mu\text{m}^2$ 'ye çıkmıştır ($p=0,000$). Tedavi gruplarında sırasıyla PD: $13,294 \mu\text{m}^2$, PA: $7,540 \mu\text{m}^2$, PDA: $11,580 \mu\text{m}^2$ değerleri elde edilmiştir. Aloe vera tedavisi (PA) CA3 bölgesinde anlamlı bir antiastrositik etki göstermiştir (Şekil 3.12).

DG bölgesinde de P grubunda ($16,100 \mu\text{m}^2$) GFAP pozitif alan belirgin şekilde artarken ($p=0,000$), tedavi gruplarında bu artış azaltılmıştır (PD: $8,160$; PA: $7,440$; PDA: $10,540 \mu\text{m}^2$). PA grubu DG'de en düşük pozitif alan ile öne çıkmıştır (Şekil 3.12 ve Tablo 3.10.).



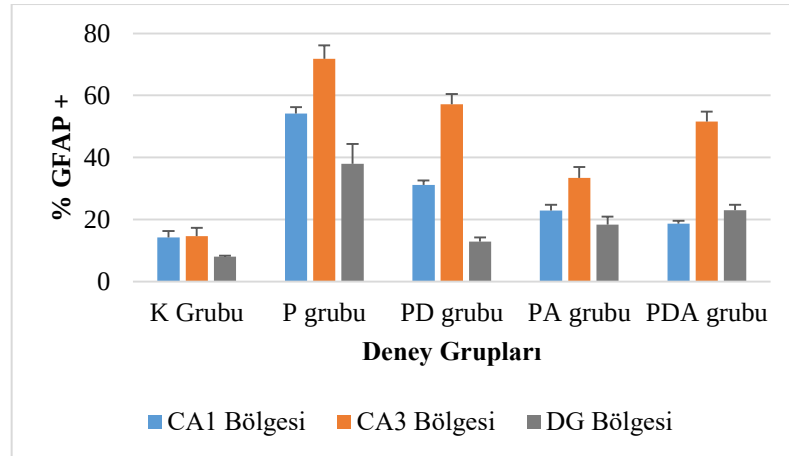
Şekil 3.12. Gruplar arası pozitif GFAP alanı grafiği (μm^2)

Tablo 3.10. Pozitif GFAP alanı (μm^2) istatistikleri

IFA İstatistiki Büyüklük	Pozitif GFAP Alanı (µm²)					
	CA1 Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	3,326	12,368	7,212	4,508	4,192	0,000
S.S.	0,746	0,610	0,787	1,030	0,188	
	CA3 Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	3,300	16,167	13,294	7,540	11,580	0,000
S.S.	0,604	0,963	1,160	0,786	0,719	
	DG Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	3,380	16,100	8,160	7,440	10,540	0,000
S.S.	0,349	1,981	1,238	1,293	0,750	

4.2.2.2. % GFAP Pozitiflik

CA1 bölgesinde kontrol grubu %14,2 GFAP pozitiflik gösterirken, P grubunda bu oran %54,1'e ulaşmıştır ($p=0,000$). PD: % 31,2, PA: % 22,9 ve PDA: % 18,7 oranlarıyla tedavi gruplarında GFAP aktivasyonu baskılanmıştır. En düşük pozitiflik oranı PDA grubunda kaydedilmiştir.

**Şekil 3.13.** % GFAP pozitiflik oranları grafiği

CA3 bölgesinde P grubunda pozitiflik oranı % 71,9 iken kontrol grubu % 14,6'dır ($p=0,000$). Tedavi gruplarında GFAP pozitiflik oranları PD: % 57,2, PA: % 33,5, PDA: %51,5 olarak bulunmuştur. Aloe vera'nın (PA) bu bölgede GFAP aktivasyonunu önemli ölçüde düşürdüğü görülmektedir.

DG bölgesinde kontrol grubu %8,1, epilepsi grubu ise %37,9 GFAP pozitifliğe sahipti (**p=0,000**). PA (%18,4) ve PDA (%23,0) grupları epilepsi kaynaklı astrogliyozu anlamlı şekilde azaltmıştır (Şekil 3.13 ve Tablo 3.11).

Tablo 3.11. % GFAP pozitiflik istatistikleri

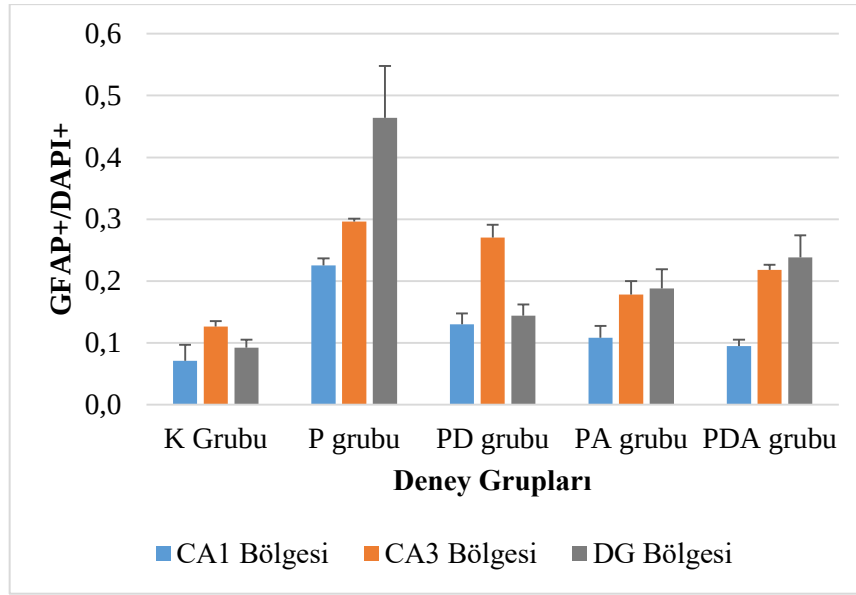
IFA İstatistiki Büyüklük	% GFAP Pozitiflik					
	CA1 Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	14,2	54,1	31,2	22,9	18,7	0,000
S.S.	2,12	2,09	1,40	1,85	0,86	
	CA3 Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	14,6	71,9	57,2	33,5	51,5	0,000
S.S.	2,68	4,29	3,23	3,47	3,23	
	DG Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	8,1	37,9	12,9	18,4	23,0	0,000
S.S.	0,24	6,42	1,37	2,54	1,77	

4.2.2.3. GFAP+/DAPI+ Oranı

CA1 bölgesinde GFAP+/DAPI+ oranı kontrol grubunda 0,0708 iken epilepsi grubunda bu oran 0,2252'ye yükselmiştir (**p=0,000**). Tedavi gruplarında bu oranlar PD: 0,1300, PA: 0,1080 ve PDA: 0,0944 olarak ölçülmüştür. Kombine tedavi (PDA) CA1'de astrositik aktiviteyi en fazla baskılayan grup olmuştur.

CA3 bölgesinde P grubunda GFAP+/DAPI+ oranı 0,2964 ile kontrol grubunun (0,1260) oldukça üzerindedir (**p=0,000**). Tedavi gruplarında bu oran PD: 0,2700, PA: 0,1780 ve PDA: 0,2180'dir. Aloe vera (PA), CA3'te GFAP aktivitesini belirgin olarak düşürmüştür.

DG bölgesinde epilepsi grubunda GFAP+/DAPI+ oranı 0,4640 olarak ölçülürken, kontrol grubunda bu oran yalnızca 0,0920'dir (**p=0,000**). Tedavi gruplarında PD: 0,1440, PA: 0,1880 ve PDA: 0,2380 değerleri elde edilmiştir. DG'de en etkili baskılama PD grubunda gözlenmiştir (Şekil 3.14 ve Tablo 3.12.).



Şekil 3.14. GFAP+/DAPI+ oranları grafiği

Tablo 3.12. GFAP+/DAPI+ alan istatistikleri

IFA İstatistiki Büyüklik	GFAP+/DAPI+ Oranı					
	CA1 Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	0,0708	0,2252	0,1300	0,1080	0,0944	0,000
S.S.	0,0261	0,0112	0,0174	0,0192	0,0108	
	CA3 Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	0,1260	0,2964	0,2700	0,1780	0,2180	0,000
S.S.	0,0089	0,0042	0,0212	0,0217	0,0084	
	DG Bölgesi					
	K Grubu	P grubu	PD grubu	PA grubu	PDA grubu	p değeri
Ortalama	0,0920	0,4640	0,1440	0,1880	0,2380	0,000
S.S.	0,0130	0,0841	0,0182	0,0311	0,0356	

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde Aloe vera ve Diazepam'ın, tek başına ve kombine uygulanmasının, glial aktivite ile nörofizyolojik elektriksel aktivite üzerindeki etkileri araştırılmıştır. ECoG kayıtları üzerinden diken-dalga sayısı, diken dalga genliği ve latens gibi parametreler analiz edilmiştir. Hipokampal tabakalardan CA 1, CA 3 ve DG kalınlıkları ve nöron yoğunlukları histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Glial aktivasyon düzeyi ise GFAP ve DAPI ile yapılan immünfloresan boyamalar aracılığıyla değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, Aloe vera'nın epileptik aktiviteye karşı belirgin bir nöroprotektif etki gösterdiğini ve Diazepam ile kombine edildiğinde bu etkinin bazı beyin bölgelerinde daha da arttığını ortaya koymaktadır.

Epilepsi, beyin kaynaklı tekrarlayan nöbetlerle karakterize edilen karmaşık bir sinir sistemi hastalığıdır. Nöbetlerin oluşumunda yalnızca nöronal hiperaktivite değil, aynı zamanda glial hücrelerin, özellikle de astrositlerin işlevsel değişimleri önemli rol oynamaktadır. Glial hücreler, merkezi sinir sisteminin homeostazisini sağlamakla birlikte nöroinflamasyonda, sinaptik iletimin bozulması, iyon dengesinin ve kan-beyin bariyeri bütünlüğünün bozulması gibi pek çok nörofizyolojik süreç oluşmaktadır (Sofroniew ve Vinters, 2010). Epileptogenez sürecinde astrositlerde gözlenen bu reaktif değişimler, gliyozis olarak adlandırılır ve genellikle GFAP düzeyinde artış ile belirlenir (Binder ve Steinhäuser, 2006). Gliyozis, yalnızca bir hasar yanıtı değil, aynı zamanda epileptik aktivitenin süregelmelerini kolaylaştıran bir faktör olarak da değerlendirilmektedir. Reaktif astrositler, glutamat ve potasyum gibi nörotransmitterlerin ve iyonların homeostazisini bozarak sinaptik aşırı uyarılabilirliği artırabilir (Heinemann vd., 1992; Coulter ve Steinhäuser, 2015). Ayrıca, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve gap junction proteinlerindeki değişiklikler yoluyla epileptiform aktivitenin yayılımına katkıda bulundukları gösterilmiştir (Devinsky vd., 2013). Bu nedenle epilepside gliyozis, yalnızca bir patolojik bulgu değil, aynı zamanda potansiyel bir terapötik hedef olarak da değerlendirilmektedir. Nitekim epileptik dokularda GFAP düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı ve bu artışın epileptik nöbetlerin şiddeti ve süresiyle korele olduğu birçok hayvan ve insan çalışmasında rapor edilmiştir (Lee vd., 2011; Tóth vd.,

2021). Bu nedenlerle, epileptik süreçte astrositik aktiviteyi değerlendirmek amacıyla çalışmamızda GFAP immünfloresan boyama yöntemi kullanılmış ve gliyozis düzeyleri incelenmiştir.

Penisilin, GABA-A reseptörlerini inhibe ederek merkezi sinir sisteminde nöronal deşarjların aşırı artmasına neden olan ve bu yolla epileptiform aktivite oluşturan bir ajandır. Bu etkileri sayesinde penisilin uygulamasıyla oluşturulan epilepsi modeli, akut fokal epilepsi modelleri sınıfında yer almaktadır (Avoli, 1981; Löscher, 2017). Literatürde model oluşturmak için topikal, intraperitoneal, intravenöz ve intrakortikal yollarla bir çok defa denenmiştir (Arık vd., 2014; Filiz ve Karabulut, 2021; Cetinkaya vd., 2018). Örneğin, sıçanlarda intraperitoneal yolla 1.0-2.0 milyon ünite/kg penisilin verilerek epileptik aktivite başarılı şekilde indüklenmiştir (Marangoz ve Bağirici 2001). Özellikle intrakortikal enjeksiyonlar, epileptik odağın lokalize bir şekilde oluşturulmasına olanak tanıyarak ECoG kayıtlarının daha kararlı alınmasını sağlar. De Sarro ve arkadaşları (1988), sıçan motor korteksine yapılan penisilin enjeksiyonunun kısa sürede epileptiform aktivite oluşturduğunu göstermiştir. Coşkun ve arkadaşları (2022) ise farelerde kortikal enjeksiyonla oluşturdukları modelde diken-dalga formasyonlarının izlenebilirliğinin yüksek olduğunu raporlamıştır. Bu nedenle odak nöbetlerin mekanizmasını değerlendirmek ve bölgesel farmakolojik etkileri incelemek açısından tercih edilmektedir (Kızılaslan vd., 2022). Bu modelin multifokal epileptik paternler oluşturmakta etkili olduğu ve türler arası fizyopatolojik yanıt farklılıklarına olanak sağladığı gösterilmiştir (Witkowska-Wrobel vd., 2021).

Penisilin dozu ile yapılan çalışmalarda da çeşitlilik söz konusudur. Literatürde genellikle 500 IU penisilin dozu tercih edildiği görülmektedir (Çetinkaya vd., 2023; Aygün, 2019). Bu dozda penisilini kortikal olarak uygulayarak karakteristik diken-dalga deşarjlarının 10 dakika içinde başladığını bildirmiştir. Bazı çalışmalarda daha yüksek dozlar da tercih edilmiştir. Bir çalışmada, 500 IU, 1000 IU ve 1500 IU gibi farklı penisilin dozlarının epileptik aktivitenin beyindeki morfolojik etkilerine olan yansıması incelenmiş; doz arttıkça hipokampal hacim kaybı ve nöron sayısında azalma olduğu raporlanmıştır (Akdoğan vd., 2008). Bu bulgular, penisilin dozunun sadece epileptik aktivitenin süresi değil, aynı zamanda beyin hasarı açısından da kritik öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Fakat yüksek dozlarda yapılan intrakortikal penisilin uygulamalarının güvenlik sınırları da literatürde rapor edilmiştir. 2000 IU dozunda

tüm hayvanların status epileptikus nedeniyle yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (Akdoğan vd., 2008). Ayyıldız ve arkadaşları (2007), intrakortikal 500 IU penisilin enjeksiyonunun 2–5 dakika içinde tipik epileptiform aktivite başlattığını ve 3–5 saat devam eden kararlı bir ECoG paterni oluşturduğunu göstererek, bu dozun modelin tekrarlanabilirliği açısından optimal olduğunu ortaya koymuştur. Bir çalışmada sıçanlarda bregma referans alınarak motor kortekse 500 IU penisilin enjeksiyonu sonrası gelişen epileptiform aktivitenin nörofizyolojik kaydını gerçekleştirmiş ve farmakolojik ajanlara verilen yanıtları değerlendirmiştir (Aygün 2019). Bir diğer araştırmada, aynı dozda penisilini intrakortikal yolla uygulayarak hem ECoG kayıtlarını hem de immünohistokimyasal değişiklikleri detaylı olarak analiz etmişlerdir (Yoldaş vd., 2024). Bu bilgiler ışığında bu çalışmada da sağ somatomotor kortekse 500 IU penisilin intrakortikal yolla uygulanmıştır. Literatürde bildirilen bu yöntemlerin avantajları dikkate alındığında, epileptik aktivitenin lokalize şekilde indüklenebilmesi, ECoG kayıtlarının güvenilirliği ve bölgesel farmakolojik etkilerin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi açısından intrakortikal yolun tercih edilmesi uygun bulunmuştur.

Penisilin modelinin bir diğer avantajı, özellikle antiepileptik ajanların etkinliğini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmasıdır. Örneğin, carvone adlı doğal bileşiğin penisilin modeli kullanılarak epileptiform aktivite başlangıcını geciktirdiği ve diken dalga frekansını azalttığı gösterilmiştir (Beyazççek vd., 2024). Benzer şekilde, *Amaranthus dubius* bitkisinin nörotransmitter düzeylerini dengeleyerek nöbetleri hafiflettiği, modelin farmakodinamik çalışmalar için de uygun olduğunu ortaya koymuştur (Mondal, 2024). Ayrıca, astragalozyd IV gibi bileşiklerin inflamatuvar yanıtları azaltarak epileptik nöbetleri hafiflettiği ve bu etkinin GFAP ekspresyonundaki düşüşle ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir (Zhu vd., 2018). Penisilin modeli, tedavi ajanları için doz bağımlı çalışmalarında hipokampal nöron kaybı ve doku hacminde değişiklikler oluşturarak nöroprotektif stratejilerin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (Akdoğan vd., 2008). Tüm bu avantajlarına karşın, penisilin modelinin bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Oluşturulan nöbetler akut ve uyarılmış yapıda olup, kronik epileptogenez süreçlerini veya spontan nöbet oluşumunu yeterince yansıtmamaktadır (Löscher, 2011). Ayrıca, model bazı epilepsi alt tiplerinin mekanizmalarını incelemede yetersiz kalabilir. Yine de, epileptiform aktivitenin hızlı ve güvenilir biçimde

indüklenmesi, ECoG ile eş zamanlı kayıt yapılabilmesi ve tedavi yaklaşımlarının anlık olarak test edilebilmesi gibi nedenlerle penisilin modeli epilepsi araştırmalarında hâlen değerli bir deneysel araçtır.

Diazepam, GABA-A reseptörlerine bağlanarak klor iyon kanallarının açılma olasılığını artıran ve böylece nöronal membranların hiperpolarizasyonunu sağlayarak sinaptik inhibisyonu güçlendiren bir benzodiazepindir (Kienitz vd., 2022). Akut konvülsiyonların ve status epileptikusun hızlı kontrolünde sıkça tercih edilir (Ku vd., 2018). Diğer klasik antiepileptik ilaçlara kıyasla hızlı etki başlangıcı ve güçlü sedatif özellikleri, bu ilacı deneysel epilepsi modellerinde de değerli kılar. Özellikle intraperitoneal veya intramusküler yolla kısa sürede etkili olması, deney hayvanlarında epileptik aktivitenin akut baskılanmasında avantaj sağlar (Aneja, 2012). Ayrıca, diazepam'ın yalnızca nöronal değil, astrositik aktiviteyi de baskıladığı, bazı hayvan çalışmalarında glial hücre kaynaklı nöroenflamasyon azalttığı bildirilmiştir (Hurst vd., 2017). Bu etkisi, epileptogenez sürecinde hem elektriksel aktiviteyi hem de gliotik cevabı düzenlemede diazepam'ın çift yönlü katkısını ortaya koymaktadır. Nitekim, penisiline bağlı epilepsi modelinde yapılan bir çalışmada, 5 mg/kg dozunda uygulanan diazepamın enjeksiyondan sonraki 40. dakikada epileptiform aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir (Mumcuoğlu vd., 2015). Çalışmamızda da benzer şekilde, 5 mg/kg dozunda diazepam, 0,1 ml intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır (Rathor et al., 2014). Bu uygulama sonucunda gerek ECoG kayıtlarında gözlenen elektriksel parametreler gerekse immünfloresan analizlerde değerlendirilen glial yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu tezin bulguları da diazepamın epileptik aktiviteyi baskılayıcı etkisini destekler niteliktedir.

Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller), zambakgiller (Liliaceae) familyasına ait, uzun yapraklarında jel formunda biyolojik olarak aktif bileşenler taşıyan tıbbi bir bitkidir. Aloe vera jelinde yer alan polifenoller, vitaminler (özellikle C ve E), enzimler ve antioksidanlar, oksidatif stresle ilişkili nörodejeneratif süreçleri baskılayabilecek potansiyele sahiptir. Nörodejeneratif hastalıklar, genellikle nöronal hücre ölümüne yol açan iltihabi süreçler, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif hasarla karakterizedir. Aloe vera'nın bu süreçleri düzenleyici etkileri, başta Alzheimer, Parkinson ve travmatik beyin yaralanması hastalıkları olmak üzere çeşitli deneysel modellerde araştırılmıştır (Surjushe vd., 2008; Khaksari vd.,

2024). Bir çalışmada, Aloe vera jelinin 8 haftalık tedavisi, diyabet kaynaklı eksiklikleri hafifletmiş; anksiyete/depresyon benzeri davranışları azaltmış, lokomotor aktiviteleri artırmış ve hafıza performansını düzeltmiştir (Tabatabaei vd., 2017). Bunun yanı sıra, Ginkgo biloba, Curcuma longa (zerdeçal) ve Panax ginseng gibi diğer bitkisel tedavi modelleri de nöronal hasarı azaltıcı ve bilişsel fonksiyonları koruyucu etki göstermektedir. Bu bitkisel ajanlar, genellikle anti-inflamatuar, antioksidan ve nörotrofik etkileriyle öne çıkmaktadır (Howes vd., 2003; He vd., 2021). Dolayısıyla, Aloe vera gibi bitkisel kaynaklı ürünlerin, özellikle kombine tedavi stratejilerinde tamamlayıcı ajan olarak kullanımı, nörodejeneratif hastalıkların yönetiminde umut vadeden bir yaklaşım olabilir. Epilepsi gibi kronik nörolojik hastalıklarda, yaygın kullanılan antiepileptik ilaçlara karşı zamanla gelişen direnç ve istenmeyen yan etkiler, alternatif veya tamamlayıcı tedavi yaklaşımlarını zorunlu kılmaktadır (González vd., 2015). Bu bağlamda, Aloe vera ve benzeri bitkisel bileşiklerin antioksidan ve nöroprotektif etkileri, dirençli epilepsi modellerinde yeni tedavi seçenekleri geliştirme açısından da dikkate değerdir.

Bu tez çalışmasındaki bir diğer analiz, epileptiform aktivitenin şiddetini değerlendirmek amacıyla yapılan ECoG analizlerinde diken dalga sayısı, diken dalga genliği ve latens süresi temel parametreler olarak ele alınmıştır. Elde edilen bulgular, literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında hem farmakolojik hem de bitkisel ajanların epileptik aktivite üzerindeki etkilerini ortaya koymak açısından önemli ipuçları sunmaktadır. Epileptik aktivitenin temel göstergesi olarak değerlendirilen diken dalga sayısı, çalışmamızda penisilin uygulamasını takiben anlamlı şekilde artmıştır. Bu bulgu, penisilinin GABA_A reseptörlerini inhibe ederek inhibitör sinaptik iletimi azalttığı ve böylece nöronal uyarılabilirliği artırdığı yönündeki önceki literatürle uyumludur (Kandratavicius vd., 2014). GABA_A reseptör antagonizması yoluyla oluşan bu hiperaktivite, epileptiform deşarjların artmasına neden olmaktadır. Buna karşın, Aloe vera (PA), Diazepam (PD) ve özellikle kombine tedavi (PDA) uygulanan gruplarda 20–25. dakikadan itibaren ve 175–180. Dakikalara kadar olan zaman dilimlerinde birçok defa diken dalga sayısında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Diazepam'ın GABA_A reseptörlerini pozitif allosterik şekilde modüle ederek inhibitör etkisini artırması, bu etkinin beklenen bir sonucudur. Öte yandan, Aloe vera'nın da epileptik aktiviteyi baskılayıcı yönde katkı sunduğu

görülmektedir. Bu etki, Aloe vera'nın içerdği fenolik bileşikler, flavonoidler ve antioksidanlar sayesinde oluşan antiinflamatuvar ve nöroprotektif özellikleriyle açıklanabilir (Goyal vd., 2022; Rathor vd., 2014). Ayrıca, Aloe vera'nın proinflamatuvar sitokinleri (IL-1 β , TNF- α , IL-6) baskılayarak glial hücre aktivitesini azalttığı da rapor edilmiştir (Choi vd., 2001; Altıyar vd., 2024). PA grubunda hem diken dalga sayısında hem de GFAP pozitifliğinde görülen azalma, bu antiinflamatuvar etkinin nöbet şiddetini azaltıcı bir rol oynadığını göstermektedir. PDA grubunda (penisilin + Diazepam + Aloe vera) diken dalga sayısında genel bir azalma gözlenmesi, Diazepam'ın GABA-A reseptörleri üzerinden sağladığı inhibitör etkileri ile Aloe vera'nın olası antiinflamatuvar ve nöroprotektif özelliklerinin sinerjik etkisine bağlanabilir. Bu kombinasyonun diken dalga sıklığını azaltmadaki etkinliği, her iki maddenin farklı mekanizmalar üzerinden epileptik aktiviteyi baskıladığına işaret etmektedir. Özellikle bazı zaman aralıklarında PA grubuna göre daha fazla etkili olması, Aloe vera ile Diazepam arasındaki farmakodinamik etkileşimin daha güçlü olabileceğini göstermektedir. Bu durum, bitkisel ajanlarla farmakolojik ajanlar arasındaki etkileşimlerin farmakokinetik ve farmakodinamik yönlerinin daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Ogunyemi vd., 2025). Latens süresi, epileptik aktivitenin başlaması için geçen zamanı temsil etmektedir. Çalışmamızda PD grubunda en uzun latens süresi saptanmış olup, Diazepam'ın güçlü inhibitör etkisini desteklemektedir. Aloe vera'nın uygulandığı PA grubunda da latens süresinde belirgin bir artış gözlenmiş, bu da Aloe vera'nın epileptik aktiviteyi geciktirici etkisinin olduğunu göstermektedir. Literatürde, bazı fitokimyasal bileşiklerin GABA düzeylerini dolaylı yollardan artırabileceği ve bu yolla nöronal uyarılabilirliği azalttığı rapor edilmiştir (Lin ve Hsieh, 2021). Bu bağlamda, Aloe vera'nın GABAerjik sistemle etkileşimi, Diazepam ile birlikte kullanıldığında ortaya çıkan sinerjik etkiyi açıklayabilir (Sahu vd., 2013). Genlik analizlerinde anlamlı fark yalnızca 80–85. dakikada P ve PDA grubu arasında ve 175-180. dakikalarda P ve PDA arasında saptanmıştır. Bu bulgu, diken dalga sayısının epileptik aktiviteyi izlemek açısından daha duyarlı bir parametre olduğunu göstermektedir. Öte yandan, Aloe vera'nın tüm zaman dilimlerinde anlamlılık düzeyi $p > 0,05$ olsada sayısal değerlerinde belirgin düşüş ve hemen hemen aynı genlik değerlerinde seyretmiş olması dikkat çekmektedir. Bu da Aloe vera'nın genlik üzerindeki stabilize edici etkisi, nöronal membran bütünlüğünü

koruyucu bir özellik taşıyabileceğine işaret etmektedir. Flavonoid ve fenolik bileşiklerin iyon kanal aktiviteleri üzerinde stabilize edici etkileri daha önce de vurgulanmıştır (Shrivastava vd., 2022).

GFAP pozitifliğinin PA grubunda azalması, Aloe vera'nın astrosit aktivitesini baskılayarak gliyoz sürecini engelleyebileceğini göstermektedir. Bu etki, epilepside sıkça karşılaşılan glial reaktivitenin önlenmesi bakımından önemlidir. Literatürde kurkumin, resveratrol, quercetin gibi bitkisel bileşiklerin de benzer şekilde glial aktiviteyi azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir (Gupta vd., 2002; Meng vd., 2014). Aloe vera'nın bu çalışmada hem glial hem de elektriksel aktivite düzeyinde olumlu sonuçlar vermesi, onun potansiyel bir tamamlayıcı tedavi ajanı olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. Bu çalışma Aloe vera'nın epileptik model üzerinde hem glial hem de nöronal düzeyde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde Aloe vera'nın epilepsi üzerine etkilerine dair sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, bu bulgular Aloe vera'nın hem nöroinflamasyonu azaltıcı (Xian vd.,2021) hem de GABAerjik sisteme destekleyici (Gupta vd., 2002) etkilerinin bulunduğunu göstermektedir. Özellikle Diazepam ile birlikte kullanıldığında gözlenen sinerjik etkinin, gelecekte bitkisel-farmakolojik kombinasyon tedavileri açısından önemli bir referans noktası olabileceği düşünülmektedir (Fernández vd., 2005). Aloe vera'nın epileptik aktivite üzerindeki bu çift yönlü etkisi (elektrofizyolojik ve glial düzeyde) çalışmanın en özgün katkılarından biridir. Bununla birlikte, Aloe vera'nın etki mekanizmalarının daha ayrıntılı olarak moleküler düzeyde incelenmesi ve farklı epilepsi modellerinde test edilmesi, ileri çalışmalar için gereklidir.

Histopatolojik olarak hipokampal bölge, epileptik patolojide kritik bir merkez olup, özellikle CA1, CA3 ve dentat girus (DG) alt bölgeleri nöronal dejenerasyon ve atrofik değişimlere hassastır (Thom vd., 2008). Çalışmamızda, penisilin ile indüklenen epilepsi modelinde (P grubu), CA1, CA3 ve DG katman kalınlıklarında belirgin azalmalar saptanmıştır. Bu azalma, epileptik nöbetlerin yarattığı eksitator toksisite ve hücrel ölümle ilişkili olup, literatürde sıkça bildirilen nöronal kayıp ve atrofi süreçleriyle uyumludur (Farrell vd., 2017; Eid, 2021). Tedavi gruplarında ise, Aloe vera'nın tek başına (PA) ve diazepam ile kombine (PDA) uygulanması CA1, CA3 ve DG bölgelerinde katman kalınlığını anlamlı şekilde korumuştur. Özellikle PA grubunun CA3 ve DG bölgelerinde

gözlenen koruyucu etki, Aloe vera'nın nöroprotektif kapasitesine işaret etmektedir. Bu koruyucu etkinin temelinde Aloe vera'nın zengin antioksidan bileşenleri, flavonoidleri ve polisakkaritleri yer almakta olup, oksidatif stresin azaltılması ve hücre hasarının engellenmesi yoluyla sinir dokusunu koruduğu daha önceki deneysel çalışmalarda da desteklenmiştir (Goyal vd., 2022; Rathor vd., 2014). Nöron yoğunluğu analizleri, katman kalınlığı bulgularıyla paralellik göstermektedir. Epilepsi grubunda CA1, CA3 ve DG bölgelerinde nöron yoğunluğunda anlamlı düşüşler görülmüş, bu da epileptik nöbetlerin hipokampal nöronal popülasyonu üzerinde yıkıcı etkisini doğrulamaktadır (Alonso-Nanclares vd., 2011). Aloe vera tedavisinin nöron yoğunluğunu anlamlı şekilde artırması, bitkisel tedavinin nöronal hayatta kalmayı destekleyici etkisinin göstergesidir. Bu etki, Aloe vera'nın sadece antioksidan kapasitesiyle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda nörojenez ve sinaptik plastisiteyi olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir (Goyal vd., 2022; Rathor vd., 2014). Diazepam tedavi grubunda (PD) da CA1 ve DG'de nöron yoğunluğunda artış gözlenmekle birlikte, Aloe vera'nın etkisinin özellikle PA grubunda daha belirgin olması, bitkisel ajanların farmakolojik ajanlarla kıyaslandığında farklı koruyucu mekanizmalara sahip olduğunu düşündürmektedir. Kombine tedavi grubunda (PDA), CA1 katman kalınlığı yüksek olmasına rağmen nöron yoğunluğunda Aloe vera ve diazepamın sinerjistik etkisinin daha zayıf kalması, tedavi etkileşimlerinin karmaşıklığını ve doz-zamanlama ilişkilerinin önemini vurgulamaktadır (Khatoon ve Kalam, 2025). Literatürde benzer şekilde, bitkisel antioksidanların epilepsi modellerinde nöronal kaybı azalttığı ve yapısal bütünlüğü koruduğu bildirilmiştir. Örneğin, kurkumin ve resveratrol gibi flavonoid bileşiklerin hipokampal nöron kaybını önlediği ve nöroinflamasyonu azalttığı çalışmalarla desteklenmiştir (Gupta vd., 2002; Meng vd., 2014). Bu bağlamda, Aloe vera'nın da aynı mekanizmalara sahip doğal bir nöroprotektif ajan olarak değerlendirilmesi makul görünmektedir. Sonuç olarak, hipokampal kalınlık ve nöron yoğunluğu verilerimiz, Aloe vera'nın epileptik hasara karşı çok yönlü koruyucu etkiler sunduğunu göstermektedir. Bu etkiler, oksidatif stresin azaltılması, inflamasyonun baskılanması ve nöronal hücre hayatta kalmasının desteklenmesi gibi mekanizmalarla açıklanabilir. Bu bulgular, epilepsi tedavisinde bitkisel ajanların potansiyel kullanımı açısından umut verici olup, mekanistik çalışmalarla desteklenmeye devam edilmelidir.

GFAP, astrositlerin aktivasyon ve reaktif gliyoz durumunun en güvenilir biyobelirteçlerinden biridir (Sofroniew ve Vinters, 2010). Astrositik aktivite, epileptik odaklarda sinaptik çevrenin yeniden şekillenmesi, nöroinflamasyon ve glial-neuronal etkileşimler aracılığıyla epileptogenezde önemli rol oynar (Devinsky vd., 2013). Çalışmamızda da hipokampal CA1, CA3 ve DG bölgelerinde GFAP ekspresyonunda epilepsi grubunda (P), kontrol grubuna kıyasla belirgin artışlar gözlenmiştir. Bu artışlar özellikle CA3 ve DG bölgelerinde öne çıkmakta olup, literatürde epileptik odakların bu alanlarda yoğunlaştığını gösteren çalışmaları desteklemektedir (Binder vd., 2006; Rana ve Musto, 2018; Vezzani vd., 2011). Tedavi gruplarında GFAP pozitif alan, pozitiflik oranı ve GFAP+/DAPI+ hücre oranlarının anlamlı olarak azalması, Aloe vera ve Diazepam'ın astrositik reaktiviteyi baskılayıcı etkilerini ortaya koymaktadır. Aloe vera tedavisinin (PA grubu) özellikle CA3 bölgesinde belirgin antiastrositik etki göstermesi, onun antiinflamatuvar ve antioksidan potansiyeline paralel olarak, nöroinflamasyonu azaltma kapasitesini vurgulamaktadır (Surjushe vd., 2008; Shrivastava vd., 2022). Kombinasyon tedavisi (PDA) ise CA1 bölgesinde GFAP pozitifliğini en fazla baskılayan grup olarak dikkat çekmiş, Diazepam'ın GABA-A reseptörleri üzerinden sinirsel inhibitör etki sağlarken, Aloe vera'nın inflamatuvar yanıtı azaltmasıyla sinerjik bir etki yaratabileceğini göstermiştir (Khatoon ve Kalam, 2025). GFAP+/DAPI+ oranı üzerinden yapılan analizler, astrositlerin toplam hücre popülasyonundaki oranını net şekilde ortaya koymuş ve epilepsi grubunda bu oranın tüm hipokampal bölgelerde anlamlı artış gösterdiği, tedaviyle ise düştüğü görülmüştür. Bu bulgu, astrositik aktivitenin epileptik doku patofizyolojisindeki yerini ve tedavi etkinliklerinin hücresel seviyedeki karşılığını göstermektedir (Binder ve Steinhäuser, 2006). Literatürde benzer biçimde, epilepsi modellerinde GFAP ekspresyonunun arttığı ve nöroinflamasyonun epileptik atakların şiddetini ve süresini etkilediği rapor edilmiştir (Alonso-Nanclares vd., 2011; Farrell vd., 2017; Eid, 2021). Bitkisel ekstraktların, özellikle Aloe vera gibi doğal antiinflamatuvar ajanların, glial aktiviteyi baskılayarak nöroprotektif etkiler gösterdiği bu çalışma ile uyumludur (Shrivastava vd., 2022; Lee vd., 2007). Son olarak, histolojik kalınlık ve nöron yoğunluğu verileriyle de paralellik gösteren GFAP bulguları, epileptik hasarın sadece nöronal kayıpla sınırlı kalmayıp glial hücrelerde de ciddi aktivasyon ve remodelasyon sürecini

içerdiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, epileptik dokunun bütüncül olarak değerlendirilmesinin önemini vurgular (Bovolenta vd., 2010; Vezzani vd., 2011).

Özetle, Aloe vera'nın epileptik modelde astrositik reaktiviteyi önemli ölçüde azalttığı, Diazepam ile kombine kullanımın ise sinerjik etki yaratarak GFAP pozitifliğini daha fazla düşürdüğü, böylece epileptik hasarın glial komponentinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar, epilepsi tedavisinde doğal bileşiklerin kullanımının etkinliğini ve potansiyelini destekleyen literatürle tutarlıdır ve yeni kombinasyon stratejileri için önemli bir temel oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın sınırlılıkları arasında Aloe vera'nın doz bağımlı etkilerinin değerlendirilmemiş olması, yalnızca tek bir epilepsi modelinin (penisilin) kullanılması ve davranışsal analizlerin yapılmamış olması sayılabilir. Ayrıca moleküler düzeydeki mekanizmaların (sitokin analizi, oksidatif stres belirteçleri vb.) değerlendirilmemiş olması, etkilerin biyokimyasal temellerinin anlaşılmasını kısıtlamaktadır. Gelecek çalışmalarda Aloe vera'nın farklı dozları, farklı epilepsi modelleri (pilokarpin, kainik asit vb.) ve elektrofizyolojik kayıtlarla birlikte davranışsal testlerin değerlendirilmesi bu alanda yeni bilgiler sağlayacaktır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, nöronal kayıp ve glial aktivasyon arasındaki korelasyon, epileptik dokunun hem nöronal hem de glial bileşenlerinin birlikte hedef alınmasının önemini göstermektedir. Bu doğrultuda, Aloe vera ve Diazepam kombinasyonunun, epileptik beyin dokusundaki patolojik değişiklikleri daha etkin bir şekilde engelleyerek nöroprotektif ve antiepileptik potansiyel sunduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, bu bulgular epilepsi tedavisinde bitkisel kaynaklı antiinflamatuvar ve nöroprotektif ajanların kullanılabilirliğini desteklemekte, özellikle Aloe vera'nın glial ve nöronal düzeyde hasarı azaltmadaki etkinliğini ortaya koymaktadır. Gelecek çalışmalarda, bu tür doğal bileşiklerin moleküler mekanizmalarının daha detaylı incelenmesi, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Agarwal, A., Bathla, G., Soni, N., Desai, A., Middlebrooks, E., Patel, V., ... & Vibhute, P. (2024). Updates from the International League against Epilepsy Classification of Epilepsy (2017) and focal cortical dysplasias (2022): imaging phenotype and genetic characterization. *American Journal of Neuroradiology*, 45(8), 991-999.
- Aghdash, S. N. (2021). Herbal medicine in the treatment of epilepsy. *Current Drug Targets*, 22(3), 356-367.
- Akay, A., Sümer-turanlıgil, C. N., & Uyanıkgil, Y. (2010). İyon kanalları ve epilepsi patojenezindeki rolleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 19(2), 72-84.
- Akdogan, I., Adiguzel, E., Yilmaz, I., Ozdemir, M. B., Sahiner, M., & Tufan, A. C. (2008). Penicillin-induced epilepsy model in rats: dose-dependant effect on hippocampal volume and neuron number. *Brain research bulletin*, 77(4), 172-177.
- Ali, N. H., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Alnaaim, S. A., Alexiou, A., Papadakis, M., ... & Batiha, G. E. S. (2023). Autophagy and autophagy signaling in Epilepsy: possible role of autophagy activator. *Molecular Medicine*, 29(1), 142.
- Alonso-Nanclares, L., Kastanauskaite, A., Rodriguez, J. R., Gonzalez-Soriano, J., & DeFelipe, J. (2011). A stereological study of synapse number in the epileptic human hippocampus. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5, 8.
- Altıyar, A. E., Afzal, M., Ghaboura, N., Alharbi, K. S., Alenezi, S. K., Sayyed, N., & Kazmi, I. (2024). Barbaloin Protects Pentylene-tetrazol-Induced Cognitive Deficits in Rodents via Modulation of Neurotransmitters and Inhibition of Oxidative-Free-Radicals-Led Inflammation. *Pharmaceuticals*, 17(6), 699.
- Aneja, S. (2012). Benzodiazepines for acute management of seizures. *The Indian Journal of Pediatrics*, 79, 381-382.
- Anyiam, A. F., Irondi, E. A., Obi, E., Arinze-Anyiam, O. C., Omosigbo, P. O., Muhibi, M. A., ... & Okezie, B. (2023). Effects of Methanolic Extract of Aloe vera on C-Reactive Protein and White Blood Cell Count of Wistar Rats With Inflammation. *Avicenna Journal of Medical Biochemistry*, 11(2), 117-122.
- Arik, A., Bağırıcı, F., Sefil, F., & Marangoz, C. (2014). Effect of levetiracetam on penicillin induced epileptic activity in rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 74(3), 266-275.
- Asadi-Pooya, A. A., Brigo, F., Lattanzi, S., & Blumcke, I. (2023). Adult epilepsy. *The Lancet*, 402(10399), 412-424.
- Aslan, M., Güngör, S. (2021). Dravet Sendromlu Hastaların Klinik, Demografik Ve Elektroensefalografi Bulgularının Değerlendirilmesi. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 84(1), 64-67.
- Ateş, M., & Harman, H. (2020). Animal models of epilepsy. *Journal of Experimental and Basic Medical Sciences*, 1(3), 113-116.
- Avoli, M. (1984). Penicillin induced hyperexcitability in the in vitro hippocampal slice can be unrelated to impairment of somatic inhibition. *Brain research*, 323(1), 154-158.
- Aygun, H. (2019). The effect of fluoxetine on penicillin-induced epileptiform activity. *Epilepsy & Behavior*, 95, 79-86.
- Ayhan, D. (2022). Ratlarda pentilentetrazol ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde cloxyquinin antiepileptik etkilerinin araştırılması. (Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Doktora Tezi)

- Ayyildiz, M., Coskun, S., Yildirim, M., & Agar, E. (2007). The effects of ascorbic acid on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsia*, 48(7), 1388-1395.
- Bambal, G. Çakıcı, D., Ekici, F. (2011). Epilepsi oluşum mekanizmaları. *Konuralp Medical Journal*, 3(3), 42-45.
- Barker-Haliski, M., White, H. S. (2015). Glutamatergic mechanisms associated with seizures and epilepsy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(8), a022863.
- Baysal-Kirac, L., Tuzun, E., Altindag, E., Ekizoglu, E., Kinay, D., Bilgic, B., ... & Baykan, B. (2016). Are there any specific EEG findings in autoimmune epilepsies?. *Clinical EEG and Neuroscience*, 47(3), 224-234.
- Beghi, E. (2020). The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185-191.
- Bendjedid, S., Djelloul, R., Tadjine, A., Bensouici, C., & Boukhari, A. (2020). In vitro assessment of total bioactive contents, antioxidant, anti-alzheimer and antidiabetic activities of leaves extracts and fractions of Aloe vera. *J. Nat. Sci*, 19, 469-485.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., ... & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009.
- Bernasconi, A., Bernasconi, N., Bernhardt, B. C., & Schrader, D. (2011). Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. *Nature reviews neurology*, 7(2), 99-108.
- Bertram, E. H. (2013). Neuronal circuits in epilepsy: do they matter?. *Experimental neurology*, 244, 67-74.
- Beyazçiçek, Ö., Altun, S., Beyazçiçek, E., & Demir, Ş. (2024). Investigation of the Antiepileptic Effect of (R)-(-) and (S)-(+) Carvone in Penicillin-Induced Epileptiform Activity Model. *Medical Records*, 6(1), 76-82.
- Binder, D. K., ve Steinhäuser, C. (2006). Functional changes in astroglial cells in epilepsy. *Glia*, 54(5), 358-368.
- Binder, D. K., Steinhäuser, C. (2021). Astrocytes and epilepsy. *Neurochemical research*, 46(10), 2687-2695.
- Bingöl, C. A., Aktekin, B., Ağan, K., Arman, F., Aslan, K., Aykutlu, E., ... & Velioğlu, S. (2007). Epilepsi rehberi. Türk Nöroloji Epilepsi Çalışma Grubu.
- Blauwblomme T, Jiruskajj P, Huberfeld G. Mechanisms of Ictogenesis. *Int Rev Neurobiol*. 2014; 114: 155-85.
- Blumcke, I., Spreafico, R., Haaker, G., Coras, R., Kobow, K., Bien, C. G., ... & Avanzini, G. (2017). Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *New England Journal of Medicine*, 377(17), 1648-1656.
- Borowicz-Reutt, K., Krawczyk, M., & Czernia, J. (2024). Ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Nutrients*, 16(9), 1258.
- Bovolenta, R., Zucchini, S., Paradiso, B., Rodi, D., Merigo, F., Mora, G. N., ... & Simonato, M. (2010). Hippocampal FGF-2 and BDNF overexpression attenuates epileptogenesis-associated neuroinflammation and reduces spontaneous recurrent seizures. *Journal of neuroinflammation*, 7, 1-6.
- Cetinkaya, A., Demir, S., Orallar, H., Kayacan, Y., & Beyazcicek, E. (2018). The effects of treadmill exercise on oxidative stress in Mongolian gerbils with penicillin-induced epilepsy. *Experimental Biomedical Research*, 1(1), 10.

- Cetinkaya, A., Kara, S., Bozat, B. G., & Yabalak, A. (2023). Investigation of Penicillin-induced Epilepsy Model in Female Rats with Different estrous Cycles by ECoG Method. *Neurological Sciences and Neurophysiology*, 40(4), 179-187.
- Chen, T. S., Huang, T. H., Lai, M. C., & Huang, C. W. (2023). The role of glutamate receptors in epilepsy. *Biomedicines*, 11(3), 783.
- Chen, Y., Nagib, M. M., Yasmen, N., Sluter, M. N., Littlejohn, T. L., Yu, Y., & Jiang, J. (2023). Neuroinflammatory mediators in acquired epilepsy: an update. *Inflammation Research*, 72(4), 683-701.
- Choi, S. W., Son, B. W., Son, Y. S., Park, Y. I., Lee, S. K., & Chung, M. H. (2001). The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera. *British Journal of Dermatology*, 145(4), 535-545.
- Clasadonte, J., Morel, L., Barrios-Camacho, C. M., Chiang, M. S. R., Zhang, J., Iyer, L., ... & Yang, Y. (2016). Molecular analysis of acute and chronic reactive astrocytes in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 91, 315-325.
- Coan, A. C., Chaudhary, U. J., Grouiller, F., Campos, B. M., Perani, S., De Ciantis, A., ... & Lemieux, L. (2016). EEG-fMRI in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(6), 642-649.
- Coskun, A., Beyazcicek, E., Beyazcicek, O., & Gok, A. (2022). Effects of Sinapic Acid on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats. *Neurophysiology*, 54(3), 101-109.
- Cossart, R., Dinocourt, C., Hirsch, J. C., Merchan-Perez, A., De Felipe, J., Ben-Ari, Y., ... & Bernard, C. (2001). Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nature neuroscience*, 4(1), 52-62.
- Coulter, D. A., ve Steinhäuser, C. (2015). Role of astrocytes in epilepsy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(3), a022434.
- Curia, G., Longo, D., Biagini, G., Jones, R. S., & Avoli, M. (2008). The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Journal of neuroscience methods*, 172(2), 143-157.
- Creative Diagnosis. <https://www.creative-diagnostics.com/blog/index.php/what-is-hippocampus/> adresinden 15 Haziran 2025 tarihinde alınmıştır.
- Çavuşoğlu, T., Kılıç, K. D., Buhur, A., Adalı, Y., Yiğittürk, G., Erbaş, O., Uyanıkgil, Y. 2016. "Hematoksilen-eozin ile boyalı preparatların immünohistokimyasal olarak tekrar boyanması: Histoteknik bir çalışma", 2(4), 260–265.
- Dalmau, J., Graus, F. (2018). Antibody-mediated encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 378(9), 840-851.
- De Curtis, M., & Avoli, M. (2016). GABAergic networks jump-start focal seizures. *Epilepsia*, 57(5), 679-687.
- De Lanerolle, N. C., Lee, T. S., & Spencer, D. D. (2010). Histopathology of human epilepsy. *Epilepsia*, 51, 37-37.
- De Sarro, G. B., Meldrum, B. S., & Nistico, G. (1988). Anticonvulsant effects of some calcium entry blockers in DBA/2 mice. *British journal of pharmacology*, 93(2), 247.
- Devinsky, O., Hesdorffer, D. C., Thurman, D. J., Lhatoo, S., & Richerson, G. (2016). Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(10), 1075-1088.
- Devinsky, O., Vezzani, A., Najjar, S., De Lanerolle, N. C., & Rogawski, M. A. (2013). Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends in neurosciences*, 36(3), 174-184.

- Díaz-Villegas, V., Pichardo-Macías, L. A., Juárez-Méndez, S., Ignacio-Mejía, I., Cárdenas-Rodríguez, N., Vargas-Hernández, M. A., ... & Zamudio, S. R. (2024). Changes in the Dentate Gyrus Gene Expression Profile Induced by Levetiracetam Treatment in Rats with Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1690.
- DiNuzzo, M., Mangia, S., Maraviglia, B., & Giove, F. (2014). Physiological bases of the K⁺ and the glutamate/GABA hypotheses of epilepsy. *Epilepsy research*, 108(6), 995-1012.
- Dingledine, R., Varvel, N. H., & Dudek, F. E. (2014). When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis?. *Issues in clinical epileptology: a view from the bench*, 109-122.
- Dogru, Y. Z., Nacar, T., & Erat, M. (2023). Effect of adropin on seizure activity in rats with penicillin-induced epilepsy. *Epilepsy Research*, 194, 107170.
- Dubey, A., Ray, S. (2019). Cortical electrocorticogram (ECoG) is a local signal. *Journal of Neuroscience*, 39(22), 4299-4311.
- Duvernoy, H. M. (2013). The human hippocampus: an atlas of applied anatomy. JF Bergmann-Verlag, 166.
- Egesa, I. J., Newton, C. R., & Kariuki, S. M. (2022). Evaluation of the International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications of seizure semiology and etiology in a population-based cohort of children and adults with epilepsy. *Epilepsia Open*, 7(1), 98-109.
- Eğilmez, C. B. (2024). Ratlarda Kainik Asit İle Oluşturulmuş Temporal Lob Epilepsinin Hipotalamik Kisspeptin Nöronları Üzerine Etkisinin Araştırılması (Doctoral dissertation, İzmir Katip Celebi University (Turkey)).
- Eid, T. (2021). Progressive Neuronal Loss in Epilepsy—A Long-Standing Conundrum Finally Resolved?. *Epilepsy Currents*, 21(5), 366-368.
- Ekici A. (2020). Epilepsinin Patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Pediatric Neurology-Special Topics*, 1(1), 8-14.
- Engel Jr, J. (2016). What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology*, 87(23), 2483-2489.
- Farrell, M. A., Droogan, O., Secor, D. L., Poukens, V., Quinn, B., & Vinters, H. V. (1995). Chronic encephalitis associated with epilepsy: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta neuropathologica*, 89, 313-321.
- Farrell, J. S., Wolff, M. D., & Teskey, G. C. (2017). Neurodegeneration and pathology in epilepsy: clinical and basic perspectives. *Neurodegenerative diseases: pathology, mechanisms, and potential therapeutic targets*, 317-334.
- Fernández, S. P., Wasowski, C., Paladini, A. C., & Marder, M. (2005). Synergistic interaction between hesperidin, a natural flavonoid, and diazepam. *European journal of pharmacology*, 512(2-3), 189-198.
- Filiz, A. K., & Karabulut, S. (2021). The effect of penicillin-induced epileptiform activity on proinflammatory cytokines levels in the rat brain. *Cumhuriyet Science Journal*, 42(1), 1-6.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., D'souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4), 531-542.

- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522-530.
- Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., ... & SANTE Study Group. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899-908.
- Fisher, R. S. (2015). Redefining epilepsy. *Current opinion in neurology*, 28(2), 130-135.
- García-Cabrero, A. M., Guerrero-López, R., Giráldez, B. G., Llorens-Martín, M., Ávila, J., Serratos, J. M., & Sánchez, M. P. (2013). Hyperexcitability and epileptic seizures in a model of frontotemporal dementia. *Neurobiology of disease*, 58, 200-208.
- Garcia, H. H., Gonzalez, A. E., Gilman, R. H. (2020). *Taenia solium* cysticercosis and its impact in neurological disease. *Clinical microbiology reviews*, 33(3), 1110-1128.
- Garcia-Tornadu, I., Riaño-Gomez, J., He, K., Lux-Lantos, V., & Smillie, T. (2023). Decolorized Aloe vera polysaccharide enriched preparations and their effects on human gastrointestinal cell lines. *Physiology*, 38(S1), 5788154.
- Garner, G. L., Streetman, D. R., Fricker, J. G., Bui, N. E., Yang, C., Patel, N. A., ... & Gendreau, J. L. (2022). Focal cortical dysplasia as a cause of epilepsy: the current evidence of associated genes and future therapeutic treatments. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 30, 101635.
- Gross, C. C., Schulte-Mecklenbeck, A., Madireddy, L., Pawlitzki, M., Strippel, C., Räuber, S., ... & Wiendl, H. (2021). Classification of neurological diseases using multi-dimensional CSF analysis. *Brain*, 144(9), 2625-2634.
- Grote, A., Heiland, D. H., Taube, J., Helmstaedter, C., Ravi, V. M., Will, P., ... & Delev, D. (2023). 'Hippocampal innate inflammatory gliosis only' in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Brain*, 146(2), 549-560.
- González, F. L., Osorio, X. R., Rein, A. G. N., Martínez, M. C., Fernández, J. S., Haba, V. V., ... & Cerdá, J. M. (2015). Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurología (English Edition)*, 30(7), 439-446.
- González, H. F., Yengo-Kahn, A., & Englot, D. J. (2019). Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 30(2), 219.
- Gouveia, F. V., Warsi, N. M., Suresh, H., Matin, R., & Ibrahim, G. M. (2024). Neurostimulation treatments for epilepsy: Deep brain stimulation, responsive neurostimulation and vagus nerve stimulation. *Neurotherapeutics*, 21(3), e00308.
- Goyal, P., Chhabra, R., & Kaur, S. (2022). Aloe vera: Phytochemical composition and its pharmacological properties. *Indian Journal of Agricultural Biochemistry*, 35(1), 15-19.
- Gupta, Y. K., Briyal, S., & Chaudhary, G. (2002). Protective effect of trans-resveratrol against kainic acid-induced seizures and oxidative stress in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(1-2), 245-249.
- Guo, X., Mei, N. (2016). Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 34(2), 77-96.
- Heinemann, U., Beck, H., Dreier, J. P., Ficker, E., Stabel, J., & Zhang, C. L. (1992). The dentate gyrus as a regulated gate for the propagation of epileptiform activity. *Epilepsy research. Supplement*, 7, 273-280.

- He, L. Y., Hu, M. B., Li, R. L., Zhao, R., Fan, L. H., He, L., ... & Wu, C. J. (2021). Natural medicines for the treatment of epilepsy: bioactive components, pharmacology and mechanism. *Frontiers in pharmacology*, 12, 604040.
- Heshmati, M., Jalali, M. R., & Sharayeli, M. (2016). Aloe Vera's Effect on Acetyl Cholinesterase (AChE) and Ultra Structure of Motoneurons in Synaptic Zone After Spinal Cord Injury in Rats. *Biosciences Biotechnology Research Asia*, 13(2), 943-953.
- Hoca, M., Becer, E., Kabadayı, H., Yücecan, S., & Vatansever, H. S. (2020). The effect of resveratrol and quercetin on epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer stem cell. *Nutrition and cancer*, 72(7), 1231-1242.
- Howes, M. J. R., Perry, N. S., & Houghton, P. J. (2003). Plants with traditional uses and activities, relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Phytotherapy research: An international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives*, 17(1), 1-18.
- Hurst, N. F., Zanetti, S. R., Báez, N. S., Bibolini, M. J., Bouzat, C., & Roth, G. A. (2017). Diazepam treatment reduces inflammatory cells and mediators in the central nervous system of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology*, 313, 145-151.
- Idris, A., Alabdjaljabar, M. S., Almiro, A., Alsuraimi, A., Dawalibi, A., Abduljawad, S., & AlKhateeb, M. (2021). Prevalence, incidence, and risk factors of epilepsy in arab countries: A systematic review. *Seizure*, 92, 40-50.
- Jardim, A. P., Neves, R. S. D. C., Caboclo, L. O. S. F., Lancellotti, C. L. P., Marinho, M. M., Centeno, R. S., ... & Yacubian, E. M. T. (2012). Temporal lobe epilepsy with mesial temporal sclerosis: hippocampal neuronal loss as a predictor of surgical outcome. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70, 319-324.
- Jasper, H. H. (2012). *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies* (Vol. 80). OUP USA.
- Jenrow, K., & Elisevich, K. (2019). *Pathophysiology of epilepsy. Understanding Epilepsy: A Study Guide for the Boards*, 1-18.
- Johnson, E. L. (2019). Seizures and epilepsy. *Medical Clinics*, 103(2), 309-324.
- Joshi, N. C., Siddiqui, F., Salman, M., & Singh, A. (2020). Antibacterial activity, characterizations, and biological synthesis of manganese oxide nanoparticles using the extract of aloe vera. *J. Health Sci*, 7(3), 27-29.
- Jurga, A. M., Paleczna, M., Kadluczka, J., & Kuter, K. Z. (2021). Beyond the GFAP-astrocyte protein markers in the brain. *Biomolecules*, 11(9), 1361.
- Kandratavicius, L., Balista, P. A., Lopes-Aguiar, C., Ruggiero, R. N., Umeoka, E. H., Garcia-Cairasco, N., ... & Leite, J. P. (2014). Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1693-1705.
- Kayacan, Y., Bahadır, A., Çetinkaya, A., Orallar, H., Cakir, S., Beyazçiçek, E., & Yildirim, A. (2016). Penicillin-induced epileptiform ECoG activity in gerbils: effects of physical exercise and a diospyros kaki extract. *Neurophysiology*, 48(5), 367-374.
- Kida, H., Fujii, M., Inoue, T., He, Y., Maruta, Y., Nomura, S., ... & Suzuki, M. (2012). Focal brain cooling terminates the faster frequency components of epileptic discharges induced by penicillin G in anesthetized rats. *Clinical neurophysiology*, 123(9), 1708-1713.
- Khaksari, M., Shahryari, M., Raji-Amirhasani, A., Soltani, Z., Bibak, B., Keshavarzi, Z., & Shakeri, F. (2024). Aloe vera Leaf Extract Reduced BBB Permeability and Improved Neurological Results after Traumatic Brain Injury: The Role of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2024(1), 5586814.

- Khatoon, S., & Kalam, N. (2025). Mechanistic insight of curcumin: a potential pharmacological candidate for epilepsy. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1531288.
- Kılıç, G. B., Bilecen Şen, D., Alnakdalı, D., & Gülşen, M. (2020). Aloe Vera'nın Gıda Endüstrisinde Kullanımı. *Sdu Journal of Engineering Sciences & Design/Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 8(1).
- Kienitz, R., Kay, L., Beuchat, I., Gelhard, S., von Brauchitsch, S., Mann, C., ... & Willems, L. M. (2022). Benzodiazepines in the management of seizures and status epilepticus: a review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. *CNS drugs*, 36(9), 951-975.
- Kızılaslan, N., Sumbul, O., & Aygun, H. (2022). The beneficial effect of probiotics supplementation on penicillin-induced focal seizure in rats. *Neurochemical Research*, 47(5), 1395-1404.
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342(5), 314-319.
- Langmead, L., Makins, R. J., & Rampton, D. S. (2004). Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 19(5), 521-527.
- Lee, T. S., Mane, S., Eid, T., Zhao, H., Lin, A., Guan, Z., ... & de Lanerolle, N. C. (2007). Gene expression in temporal lobe epilepsy is consistent with increased release of glutamate by astrocytes. *Molecular medicine*, 13, 1-13.
- Lin, C. H., & Hsieh, C. L. (2021). Chinese herbal medicine for treating epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 682821.
- Liu, X., Zhang, Y., Zhao, Y., Zhang, Q., & Han, F. (2024). The neurovascular unit dysfunction in the molecular mechanisms of epileptogenesis and targeted therapy. *Neuroscience Bulletin*, 40(5), 621-634.
- Li, Z., You, Z., Li, M., Pang, L., Cheng, J., & Wang, L. (2017). Protective effect of resveratrol on the brain in a rat model of epilepsy. *Neuroscience Bulletin*, 33, 273-280.
- Ljungberg, M. C., Sunnen, C. N., Lugo, J. N., Anderson, A. E., & D'Arcangelo, G. (2009). Rapamycin suppresses seizures and neuronal hypertrophy in a mouse model of cortical dysplasia. *Disease models & mechanisms*, 2(7-8), 389-398.
- Löscher, W. (2017). Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochemical research*, 42, 1873-1888.
- Löscher, W. (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5), 359-368.
- Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M., & Vezzani, A. (2020). Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacological reviews*, 72(3), 606-638.
- Łukawski, K., Czuczwar, S. J. (2022). Emerging therapeutic targets for epilepsy: Preclinical insights. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 26(3), 193-206.
- Luttjohann, A. K. (2013). The role of the cortico-thalamo-cortical system in absence epilepsy: Unraveling brain networks using multi-site local field potential recordings, dynamical signal analysis and deep brain stimulation.
- Lyseng-Williamson, K. A. (2011). Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*, 71, 489-514.
- Manchishi, M. S. (2018). Recent advances in antiepileptic herbal medicine. *Current neuropharmacology*, 16(1), 79-83.

- Manokaran, R. K., Sharma, S., & Ramachandrannair, R. (2024). The 2022 International League Against Epilepsy Classification and Definition of Childhood Epilepsy Syndromes: An Update for Pediatricians. *Indian Pediatrics*, 61(2), 179-183.
- Marangoz, C., ve Bagirici, F. (2001). Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 86(3), 297-301.
- Martinian, L., Boer, K., Middeldorp, J., Hol, E. M., Sisodiya, S. M., Squier, W., ... & Thom, M. (2009). Expression patterns of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-delta in epilepsy-associated lesional pathologies. *Neuropathology and applied neurobiology*, 35(4), 394-405.
- Martinian, L., Catarino, C. B., Thompson, P., Sisodiya, S. M., & Thom, M. (2012). Calbindin D28K expression in relation to granule cell dispersion, mossy fibre sprouting and memory impairment in hippocampal sclerosis: a surgical and post mortem series. *Epilepsy research*, 98(1), 14-24.
- Martín-Suárez, S., Cortes, J. M., & Bonifazi, P. (2023). Blockage of STAT3 during epileptogenesis prevents GABAergic loss and imprinting of the epileptic state. *Brain*, 146(8), 3416-3430.
- Medina-Ceja, L., Pardo-Peña, K., & Morales-Villagrán, A. (2020). Oxidative stress markers in seizures and epilepsy: Methods and applications to models. In *Oxidative Stress and Dietary Antioxidants in Neurological Diseases* (pp. 109-122). Academic Press.
- Meng, X. J., Wang, F., & Li, C. (2014). Resveratrol is neuroprotective and improves cognition in pentylenetetrazole-kindling model of epilepsy in rats. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 76(2), 125.
- Michaelis, R., Tang, V., Nevitt, S. J., Wagner, J. L., Modi, A. C., LaFrance Jr, W. C., ... & Reuber, M. (2020). Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
- Milligan, T. A. (2021). Epilepsy: a clinical overview. *The American Journal of Medicine*, 134(7), 840-847.
- Mohamed, A. O., Abd-Elghaffar, S. K., Mousa, R. A., & Kamel, A. A. (2024). Aloe vera gel confers therapeutic effect by reducing pyroptosis in ethanol-induced gastric ulcer rat model: Role of NLRP3/GSDMD signaling pathway. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 401.
- Mondal, M.,M. (2024). Neurprotective Role of Amaranthus Dubius on Penicillin Induced Experimental Epileptic Rat Model by Combating the Multineurotransmitter Deficiency.South Eastern European Journal of Public Health, 1859–1870. DOI:<https://doi.org/10.70135/seejph.vi.2238>
- Moriyama, H., Nomura, S., Kida, H., Inoue, T., Imoto, H., Maruta, Y., ... & Suzuki, M. (2019). Suppressive effects of cooling compounds icilin on penicillin G-induced epileptiform discharges in anesthetized rats. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 652.
- Mumcuoğlu, İ., Kurt, S., Aydın, D., Ekici, F., Kasap, Z., Solmaz, V., & Aygün, H. (2015). The Effect of Varying Doses of Intravenous Paracetamol on the Electrical Activity of the Brain in Penicillin-Induced Status Epilepticus in Rats. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*, 21(1).
- Muniz Partida, C., Walters, E. (2023). A novel immunohistochemical protocol for paraffin embedded tissue sections using free-floating techniques. *Frontiers in Neuroanatomy*, 17, 1154568.
- Müller, J., Timmermann, A., Henning, L., Müller, H., Steinhäuser, C., & Bedner, P. (2020). Astrocytic GABA accumulation in experimental temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 11, 614923.

- Neal, E. G., Chaffe, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., ... & Cross, J. H. (2008). The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 7(6), 500-506.
- Nevitt, S. J., Sudell, M., Cividini, S., Marson, A. G., & Smith, C. T. (2022). Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- Ogiwara, I., Miyamoto, H., Morita, N., Atapour, N., Mazaki, E., Inoue, I., ... & Yamakawa, K. (2007). Nav1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *Scn1a* gene mutation. *Journal of Neuroscience*, 27(22), 5903-5914.
- Ogunyemi, B. T., Abdul-Hammed, M., Adedotun, I. O., Egunjobi, B. T., Badmos, S. T., Adegboyega, T. A., ... & Adeosun, G. G. (2025). Protein–ligand molecular dynamics simulation (PL-MDS), ADMET analyses, and bioactivity studies of phytochemicals from *Aloe Vera*: an In-Silico novel antidiabetics drug discovery effort. *Discover Chemistry*, 2(1), 55.
- Onat, F., Andersson, M., & Çarçak, N. (2025). The Role of Glial Cells in the Pathophysiology of Epilepsy. *Cells*, 14(2), 94.
- Öztura, İ., Kutlu, G., Tezer, İ., Ağan, K., & Çokar, Ö. (2021). *Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi 2021*. Türk Nöroloji Derneği.
- Papageorgiou, I. E., Valous, N. A., Lahrmann, B., Janova, H., Kluft, Z. J., Koch, A., ... & Kann, O. (2018). A astrocytic glutamine synthetase is expressed in the neuronal somatic layers and down-regulated proportionally to neuronal loss in the human epileptic hippocampus. *Glia*, 66(5), 920-933.
- Park, Y. I., & Jo, T. H. (2006). Perspective of industrial application of *Aloe vera*. In *New perspectives on Aloe*. Springer, Boston, MA, 191-200.
- Parvizi, J., Kastner, S. (2018). Promises and limitations of human intracranial electroencephalography. *Nature neuroscience*, 21(4), 474-483.
- Patel, D. C., Tewari, B. P., Chaunsali, L., & Sontheimer, H. (2019). Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(5), 282-297.
- Perucca, E., Bialer, M., & White, H. S. (2023). New GABA-targeting therapies for the treatment of seizures and epilepsy: I. Role of GABA as a modulator of seizure activity and recently approved medications acting on the GABA system. *CNS drugs*, 37(9), 755-779.
- Perucca, P., Scheffer, I. E., & Kiley, M. (2018). The management of epilepsy in children and adults. *Medical Journal of Australia*, 208(5), 226-233.
- Petroff, O. A., Errante, L. D., Rothman, D. L., Kim, J. H., & Spencer, D. D. (2002). Glutamate–glutamine cycling in the epileptic human hippocampus. *Epilepsia*, 43(7), 703-710.
- Proper, E. A., Oestreicher, A. B., Jansen, G. H., Veelen, C. V., Van Rijen, P. C., Gispen, W. H., & De Graan, P. N. E. (2000). Immunohistochemical characterization of mossy fibre sprouting in the hippocampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain*, 123(1), 19-30.
- Pitkänen, A., Bolkvadze, T., & Immonen, R. (2011). Anti-epileptogenesis in rodent post-traumatic epilepsy models. *Neuroscience letters*, 497(3), 163-171.
- Rana, A., & Musto, A. E. (2018). The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal of neuroinflammation*, 15, 1-12.
- Rath, M., Bhattacharya, A., Rath, K., Santra, S., Ghosh, G., & Nanda, B. B. (2020). A Comprehensive Study of the Neuropharmacological Profile of Methanol Leaf Extract of

Aloe vera and Identification of Associated Neuroprotective Compounds through Gas chromatography-mass spectrometry Analysis. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82(6).

- Rathor, N., Arora, T., Manocha, S., Patil, A. N., Mediratta, P. K., & Sharma, K. K. (2014). Anticonvulsant activity of Aloe vera leaf extract in acute and chronic models of epilepsy in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66(3), 477-485.
- Robel, S., & Sontheimer, H. (2016). Glia as drivers of abnormal neuronal activity. *Nature neuroscience*, 19(1), 28-33.
- Saeed, M. K., Zahra, N., Abidi, S. H. I., & Syed, Q. U. A. (2022). Phytochemical screening and DPPH free radical scavenging activity of Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) powder. *International Journal of Food Science and Agriculture*, 6(3).
- Sahu, P. K., Giri, D. D., Singh, R., Pandey, P., Gupta, S., Shrivastava, A. K., ... & Pandey, K. D. (2013). Therapeutic and medicinal uses of Aloe vera: a review. *Pharmacology & Pharmacy*, 4(08), 599.
- Saleem, A., Naureen, I., Naeem, M., Murad, H. S., Maqsood, S., & Tasleem, G. (2022). Aloe vera gel effect on skin and pharmacological properties. *Scholars international journal of anatomy and physiology*, 5(1), 1-8.
- Saminu, S., Xu, G., Shuai, Z., Abd El Kader, I., Jabire, A. H., Ahmed, Y. K., ... & Ahmad, I. S. (2021). A recent investigation on detection and classification of epileptic seizure techniques using EEG signal. *Brain sciences*, 11(5), 668.
- Sander, J. W. (2003). The epidemiology of epilepsy revisited. *Current opinion in neurology*, 16(2), 165-170.
- Sarfaraz, Y., Emad, S., Qadeer, S., Sheikh, S., Yousuf, S., Sadaf, S., ... & Perveen, T. (2020). Anxiolytic and memory enhancing potential of aloe vera and flax seed oil in rats: A comparative study with valproic acid. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33.
- Satta, V., Alonso, C., Díez, P., Martín-Suárez, S., Rubio, M., Encinas, J. M., ... & Sagredo, O. (2021). Neuropathological characterization of a Dravet syndrome knock-in mouse model useful for investigating cannabinoid treatments. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 602801.
- Sayin, H. Ü. (2017). A Bio-Electrical Tornado in The Hippocampus: Mechanisms of Temporal Lobe Epilepsy. *NeuroQuantology*, 15(1).
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-521.
- Schalk, G., Miller, K. J., Anderson, N. R., Wilson, J. A., Smyth, M. D., Ojemann, J. G., ... & Leuthardt, E. C. (2008). Two-dimensional movement control using electrocorticographic signals in humans. *Journal of neural engineering*, 5(1), 75.
- Schurr, J., Coras, R., Rössler, K., Pieper, T., Kudernatsch, M., Holthausen, H., ... & Blümcke, I. (2017). Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in frontal lobe epilepsy: a new clinico-pathological entity. *Brain Pathology*, 27(1), 26-35.
- Shrivastava, A., Gupta, J. K., & Goyal, M. K. (2022). Flavonoids and antiepileptic drugs: a comprehensive review on their neuroprotective potentials. *Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences*, 11(1), 4179-4186.
- Shorvon, S. D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6), 1052-1057.
- Singh, A., & Trevick, S. (2016). The epidemiology of global epilepsy. *Neurologic clinics*, 34(4), 837-847.

- Sirven, J. I. (2015). Epilepsy: a spectrum disorder. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(9), a022848.
- Sofroniew, M. V., ve Vinters, H. V. (2010). Astrocytes: biology and pathology. *Acta neuropathologica*, 119, 7-35.
- Specchio, N., Wirrell, E. C., Scheffer, I. E., Nabbout, R., Riney, K., Samia, P., Auvin, S. (2022). International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1398-1442.
- Stacey, W., Kramer, M., Gunnarsdottir, K., Gonzalez-Martinez, J., Zaghloul, K., Inati, S., ... & Staba, R. (2020). Emerging roles of network analysis for epilepsy. *Epilepsy research*, 159, 106255.
- Steinhäuser, C., Grunnet, M., & Carmignoto, G. (2016). Crucial role of astrocytes in temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 323, 157-169.
- Sterratt, D., Graham, B., Gillies, A., Einevoll, G., & Willshaw, D. (2023). Principles of computational modelling in neuroscience. Cambridge university press.
- Strange, B. A., Witter, M. P., Lein, E. S., & Moser, E. I. (2014). Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nature reviews neuroscience*, 15(10), 655-669.
- Su, H. W., Chen, H. T., Kao, C. L., Hung, K. C., Lin, Y. T., Liu, P. H., Chen, I. W. (2024). Efficacy and safety of herbal medicine combined with acupuncture in pediatric epilepsy treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos one*, 19(5), e0303201.
- Sucher, N. J., & Carles, M. C. (2015). A pharmacological basis of herbal medicines for epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 52, 308-318.
- Sumadewi, K. T., Harkitasari, S., & Tjandra, D. C. (2023). Biomolecular mechanisms of epileptic seizures and epilepsy: a review. *Acta Epileptologica*, 5(1), 28.
- Sumbul, O., & Aygun, H. (2021). Chronic effects of different quercetin doses in penicillin-induced focal seizure model. *Neuroscience Letters*, 753, 135848.
- Surjushe, A., Vasani, R., & Saple, D. (2008). Aloe vera: a short review. *Indian journal of dermatology*, 53(4), 163-166.
- Tabatabaei, S. R. F., Ghaderi, S., Bahrami-Tapehebur, M., Farbood, Y., & Rashno, M. (2017). Aloe vera gel improves behavioral deficits and oxidative status in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96, 279-290.
- Taskiran, M., Tasdemir, A., Ayyildiz, N., Ayyildiz, M., & Agar, E. (2019). The effect of serotonin on penicillin-induced epileptiform activity. *International Journal of Neuroscience*, 129(7), 687-697.
- Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The lancet*, 393(10172), 689-701.
- Thom, M. A. R. I. A., Sisodiya, S., Najm, I. (2008). Neuropathology of epilepsy. *Greenfield's neuropathology*, 1, 833-887.
- Thom, M. (2014). Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathology and applied neurobiology*, 40(5), 520-543.
- Thompson, K. (2023). Status epilepticus and early development: Neuronal injury, neurodegeneration, and their consequences. *Epilepsia Open*, 8, S110-S116.
- Thurman, D. J., Beghi, E., Begley, C. E., Berg, A. T., Buchhalter, J. R., Ding, D., ... & ILAE Commission on Epidemiology. (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 52, 2-26.

- Thurman, D. J., Begley, C. E., Carpio, A., Helmers, S., Hesdorffer, D. C., Mu, J., ... & Newton, C. R. (2018). The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 59(5), 905-914.
- Tóth, F., Cseh, E. K., & Vécsei, L. (2021). Natural molecules and neuroprotection: kynurenic acid, pantethine and α -lipoic acid. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 403.
- Treiman, D. M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 42, 8-12.
- Tunçay, H. A., Kaya, G. İ. (2021). Aloe Vera (L.) Burm. F.(Sarısabır) Bitkisinin Fitoterapide Kullanımı. *Journal Of Faculty Of Pharmacy Of Ankara University*, 45(3), 674-698.
- Twible, C., Abdo, R., & Zhang, Q. (2021). Astrocyte role in temporal lobe epilepsy and development of mossy fiber sprouting. *Frontiers in cellular neuroscience*, 15, 725693.
- Witkowska-Wrobel, A., Aristovich, K., Crawford, A., Perkins, J. D., & Holder, D. (2021). Imaging of focal seizures with Electrical Impedance Tomography and depth electrodes in real time. *Neuroimage*, 234, 117972.
- Witter, M. P., Doan, T. P., Jacobsen, B., Nilssen, E. S., & Ohara, S. (2017). Architecture of the entorhinal cortex a review of entorhinal anatomy in rodents with some comparative notes. *Frontiers in systems neuroscience*, 11, 46.
- World Health Organization (WHO). (2022). Epilepsy: A public health imperative. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy>
- Xian, M., Cai, J., Zheng, K., Liu, Q., Liu, Y., Lin, H., ... & Wang, S. (2021). Aloe-emodin prevents nerve injury and neuroinflammation caused by ischemic stroke via the PI3K/AKT/mTOR and NF- κ B pathway. *Food & function*, 12(17), 8056-8067.
- Van der Hel, W. S., Notenboom, R. G., Bos, I. W. M., Van Rijen, P. C., Van Veelen, C. W. M., & De Graan, P. N. E. (2005). Reduced glutamine synthetase in hippocampal areas with neuron loss in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 64(2), 326-333.
- Van Strien, N. M., Cappaert, N. L. M., & Witter, M. P. (2009). The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal–hippocampal network. *Nature reviews neuroscience*, 10(4), 272-282.
- Verhoog, Q. P., Holtman, L., Aronica, E., & van Vliet, E. A. (2020). Astrocytes as guardians of neuronal excitability: mechanisms underlying epileptogenesis. *Frontiers in Neurology*, 11, 591690.
- Verma, A., Radtke, R. (2006). EEG of partial seizures. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(4), 333-339.
- Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., & Baram, T. Z. (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nature reviews neuroscience*, 7(1), 31-40.
- von Oertzen, T. J., Gröppel, G., Katletz, S., Weiß, M., Sonnberger, M., & Pichler, R. (2023). SPECT and PET in nonlesional epilepsy. *Clinical Epileptology*, 36(2), 104-110.
- Yavuz, E., Bebek, N. (2010). Epilepsi Tanı ve Tedavisinde Elektroensefalografinin (EEG) Yeri. *Klinik Gelişim Dergisi*, 23(1).
- Yildiz, A., Kocacan, S. E., & Him, A. (2023). Antiepileptic effects of exenatide in penicillin induced acute epilepsy model in rats. *Indian Journal of Experimental Biology (IJEb)*, 61(06), 417-423.
- Yoldaş, M. A., Akünal, C., Çetinkaya, A., & Deniz, Ö. G. (2024). Antiepileptic and Neuroprotective Effects of Teriflunomide on Experimental Acute Epilepsy Model.

- Zattoni, M., Mura, M. L., Deprez, F., Schwendener, R. A., Engelhardt, B., Frei, K., & Fritschy, J. M. (2011). Brain infiltration of leukocytes contributes to the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuroscience*, 31(11), 4037-4050.
- Zhang, L., Guo, Y., Hu, H., Wang, J., Liu, Z., & Gao, F. (2015). FDG-PET and NeuN-GFAP immunohistochemistry of hippocampus at different phases of the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *International journal of medical sciences*, 12(3), 288.
- Zhu, X., Chen, Y., Du, Y., Wan, Q., Xu, Y., & Wu, J. (2018). Astragaloside IV attenuates penicillin-induced epilepsy via inhibiting activation of the MAPK signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 17(1), 643-647.

