

İHSAN KARABULUT

DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

DIYARBAKIR-2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PENTİLENTETRAZOL İLE EPİLEPSİ OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA RESVERATROL VE SİLİMARİNİN ÖĞRENME,
BELLEK VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

İhsan KARABULUT
DOKTORA TEZİ

TIBBİ FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY

DİYARBAKIR-2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PENTİLENTETRAZOL İLE EPİLEPSİ OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA RESVERATROL VE SİLİMARİNİN ÖĞRENME,
BELLEK VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

İhsan KARABULUT
DOKTORA TEZİ

TIBBİ FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY

DİYARBAKIR-2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi İhsan KARABULUT'un hazırladığı “ Pentilentetrazol ile Epilepsi Oluşturulan Sıçanlarda Resveratrol ve Silimarinin Öğrenme, Bellek ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisinin Araştırılması” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY

Jüri Üyeleri		İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Mehmet AYBAK	_____
Üye	Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY	_____
Üye	Prof. Dr. Sayad KOCAHAN	_____
Üye	Doç. Dr. Revşa Evin CANPOLAT ERKAN	_____
Üye	Doç. Dr. Seval MÜSÜROĞLU	_____

Tarih: 01/07/2025

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../.... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Mahmut BALKAN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

11/06/2025

İhsan KARABULUT

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim sürecinde değerli bilgilerini ve tecrübelerini bizden esirgemeyen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı hocalarına

Doktora sürecinde ve tez sürecinde her zaman yanımda olan ve desteklerini hiçbir şekilde esirgemeyen Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY'a, Prof. Dr. Mehmet AYBAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Revşa Evin CANPOLAT ERKAN'a

Doktora başlangıcında ve doktora sürecinde her zaman yanımda olan, beni destekleyen sevgili eşim Dr. Benan YAZICI KARABULUT ve kızlarım Afra Reyyan'a, Mihra Zeren'e ve Serra Deren'e

Eğitim sürecinde birçok konuda fikir ve bilgi alışverişinde bulunduğum başta çok değerli rahmetli arkadaşım Saadet Merve İLÇİN olmak üzere Erhan DİNCER'e

Ve bu tezde emeği geçen ve ismini sayamadığım tüm özel ve tüzel kişiliklere Teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.24.015 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
1.1. Amaç ve Kapsam	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 Epilepsi	6
2.1.1. Tarihçe	6
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Etiyoloji	8
2.1.4. Patofizyoloji	9
2.1.5. Sınıflandırma	11
2.1.6. Tanı	13
2.1.7. Tedavi	14
2.2. Deneysel Epilepsi Modelleri	16
2.2.1. Genelleştirilmiş tonik-klonik nöbet modelleri	17
2.2.2. Konvülsif olmayan nöbet modelleri	18
2.2.3. Devamsızlık nöbet modelleri	19
2.2.4. Temporal lob epilepsi modelleri	19
2.2.5. Pentilentetrazol ile oluşturulan tutuşma modeli	19
2.3. Resveratrol	20
2.3.1. Resveratrolün fizyolojik etkileri	21
2.4. Silimarin	22
2.5. Oksidatif Stres	25
2.6. Total Antioksidatif Status (TAS)	25
2.7. Total Oksidan Status (TOS)	25
2.8. Epilepsi İle TAS-TOS İlişkisi	26
2.9. Öğrenme	26
2.10. Bellek (Hafıza)	27
2.10.1. Kısa süreli hafıza	28
2.10.2. Orta süreli hafıza	28

2.10.3. Uzun süreli hafıza	29
2.11. Epilepsi ile Öğrenme ve Bellek İlişkisi.....	30
2.11.1. Epileptik nöbetlerin beyin üzerindeki etkisi	30
2.11.2. Epilepsinin bellek türlerine etkisi	30
2.11.3. Nöroplastisite ve öğrenme	31
2.11.4. Antiepileptik ilaçların öğrenme ve belleğe etkisi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 Deney Gereçleri	32
3.2. Deney Hayvanları	32
3.3. Deney Grupları.....	33
3.4. Öğrenme ve Bellek Deneyleri.....	36
3.5. Biyokimya Örnekleri	39
3.6. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR	42
4.1. Ağırlık.....	42
4.2. GABA ve Glutamat.....	43
4.3. TAS ve TOS Düzeyleri.....	45
4.3. Öğrenme ve Bellek Testleri	47
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	59
EKLER	69
ÖZGEÇMİŞ	71
ORİJİNALLİK RAPORU	72

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

%: Yüzde

°C: Santigrat derece

AEİ: Antiepileptik ilaçlar

ALDH7A1: Resesif Mutasyon

Ca⁺: Kalsiyum

cAMP: Siklik AMP

Cl⁻: Klor

cm: Santimetre

DBBH: Delici balistik benzeri beyin hasarı

dk: Dakika

DNA: Deoksiribonükleik asit

DÜSAM: Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi

E: Epilepsi grubu

ER: Epileptik Resveratrol grubu

ERS: Epileptik Resveratrol +Silimarin grubu

ES: Epileptik silimarin grubu

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyogram

GLUT-1: Glikoz taşıyıcısı

gr: Gram

HbA1c: Hemogloblin A1c

IL-1: İnterlökin 1

IL-1β: İnterlökin 1beta

IL-4: İnterlökin 4

IL-6: İnterlökin 6

ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği

i.m.: İntramusküler

i.p.: İntraperitoneal

i.v. : İntravenöz
K: Kontrol grubu
K⁺: Potasyum
KA: Kainik Asit
kg: Kilogram
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
mA: Miliamper
MES: Maksimal elektroşok
mg: Miligram
miRNA-146a: Mikro RNA çeşidi
miRNA-155: Mikro RNA çeşidi
ml: Mililitre
MR: Manyetik rezonans
mRNA: Mesajcı Ribonükleik asit
Na⁺: Sodyum
NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörleri
-OH: Hidroksil
OSI: Oksidatif Stres İndeksi
PTZ: Pentilentetrazol
RES: Resveratrol
RNA: Ribonükleik asit
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
SCN1A: Mutasyon çeşidi
SF: Serum fizyolojik
SİL: Silimarin
SPY: Sıvı perküzyon yaralanması
TAK: Total Antioksidatif Kapasite
TAS: Total Antioksidatif Status
TLE: Temporal lob epilepsisi

TNF- α : Tümör Nekroz faktör Alfa

TOS: Total Oksidatif Status



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Epilepsi hastalığında astrositlerin rolü	10
Şekil 2. Epilepsi hastalığında nörotransmitterler	11
Şekil 3. ILAE 2017 nöbet tipi sınıflandırması (genişletilmiş uyarlaması)	12
Şekil 4. Epilepsi sınıflaması.....	13
Şekil 5. Deneyssel epilepsi modelleri	17
Şekil 6. Silimarin bileşenleri.....	23
Şekil 7. Silybum marianum	23
Şekil 8. Sıçan grupları.....	33
Şekil 9. Sıçanların numaralandırılması ve tartılması	34
Şekil 10. Sıçanlara uygulanan enjeksiyon	36
Şekil 11. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi.....	37
Şekil 12. Pasif sakınma Testi	38
Şekil 13. Açık Alan testi	39
Şekil 14. Anestezi altında feda işlemi.....	40
Şekil 15. Deneyde Uygulanan Anestezik Ajanlar	41
Şekil 16. Kronik epileptik sıçanlarda GABA düzeyi	45
Şekil 17. Kronik epileptik sıçanlarda kan Glutamat düzeyleri	45
Şekil 18. Deney gruplarının TAS düzeyi	46
Şekil 19. Deney gruplarının TOS düzeyi	47
Şekil 20. Yükseltilmiş artı labirent test sonuçları	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Deneyde kullanılan araç ve gereçler.....	32
Tablo 2. Deneyde yer alan sıçanların haftalık ağırlıkları.....	42
Tablo 3. Ağırlıkların istatistiksel değerleri	43
Tablo 4. GABA ve Glutamat düzeyleri (ort.)	43
Tablo 5. Gruplar arası GABA anlamlılık değeri.....	43
Tablo 6. Gruplar arası Glutamat anlamlılık değeri	44
Tablo 7. Pasif sakınma testi	49
Tablo 8. Açık Alan Testi	50



Pentilentetrazol ile epilepsi oluşturulan sıçanlarda resveratrol ve silimarinin öğrenme, bellek ve bazı biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin araştırılması

Öğrencinin Adı ve Soyadı: İhsan KARABULUT

Danışmanı: Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY

Anabilim Dalı: Fiziyojji

ÖZET

Amaç: Epilepsi hastalığında öğrenme ve bellek gerilemektedir. Çalışmamızda epileptik sıçanlarda resveratrol ve silimarin maddesinin öğrenme ve bellek mekanizmasına etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada toplam 5 grup, (Kontrol grubu, Epilepsi grubu, Resveratrol grubu, Silimarin grubu, Resveratrol +Silimarin grubu) 50 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Kontrol grubuna 28 gün izotonik çözelti verilirken diğer gruplara ilk 14 gün, gün aşırı pentilentetrazol (PTZ) intraperitoneal (i.p.) uygulandı. Tedavi gruplarına PTZ sonrası 14 gün boyunca tedavi maddeleri intravenöz (i.v.) verildi. 28 gün sonunda sıçanlara yükseltilmiş artı labirent, pasif sakınma ve açık alan testleri uygulandı. Testler sonrasında sakrifiye edilen hayvanlardan alınan kan örneklerinde serum GABA, glutamat, Total antioksidatif stres (TAS), Total oksidatif stres (TOS) düzeyleri analiz edildi.

Bulgular: Kontrol grubunda ağırlık olarak haftalar arasında anlamlı bir değer gözlenmemiştir ($p>0,05$). Epilepsi grubu, epilepsi +resveratrol, Epilepsi +silimarin, resveratrol+silimarin grubunda haftalar arasında kısmen anlamlı bir azalış gözlenmektedir ($p<0,05$). GABA düzeyi epilepsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir düzeyde azalmıştır ($p<0,05$). Glutamat düzeyi epileptik grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir ($p<0,05$). TAS düzeyi epilepsi grubunda azalırken TOS düzeyi artmıştır. Öğrenme ve bellek testlerine bakıldığında epileptik grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde değişiklik saptanmıştır ($p<0,05$). Tedavi gruplarında ise epileptik gruba göre anlamlı düzeyde değişiklik gözlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda resveratrol ve silimarinin tedavi edici etkilerinin dışında öğrenme ve bellek mekanizmalarına da katkısı gözlenmektedir. Özellikle resveratrol

ve silimarinin birlikte uygulandığında oluşturdukları sinerjik etki öğrenme ve bellek mekanizmasına daha fazla katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, Resveratrol, Silimarin, Öğrenme, Bellek



Investigation of the relationship of resveratrol and silymarin with learning, memory and some biochemical parameters in rats with epilepsy induced by pentylenetetrazole

Student's surname and name: Karabulut İhsan

Adviser of Thesis: Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY

Department: Physiology

ABSTRACT

Aim: Learning and memory decline in epilepsy. In our study, we aimed to investigate the effect of resveratrol and silymarin on learning and memory mechanisms in epileptic rats.

Material and Method: The study included a total of 5 groups (Control group, Epilepsy group, Resveratrol group, Silymarin group, Resveratrol + Silymarin group). Fifty male Wistar Albino rats were used. The Control group received isotonic solution for 28 days, while the other groups received pentylenetetrazol (PTZ) intraperitoneal (i.p.) every other day for the first 14 days. The treatment groups received the treatment substances intravenously (i.v.) for 14 days after PTZ administration. At the end of 28 days, the rats were subjected to elevated plus maze, passive avoidance, and open field tests. Serum GABA, glutamate, total antioxidant stress (TAS), and total oxidative stress (TOS) levels were analyzed in blood samples taken from the sacrificed animals after the tests.

Results: No significant difference in weight was observed between weeks in the control group ($p>0.05$). A partially significant decrease was observed between weeks in the epilepsy group, epilepsy + resveratrol, epilepsy + silymarin, and resveratrol + silymarin groups ($p<0.05$). GABA levels were significantly reduced in the epilepsy group compared to the control group ($p<0.05$). Glutamate levels were significantly increased in the epilepsy group compared to the control group ($p<0.05$). TAS levels decreased in the epilepsy group, while TOS levels increased. When learning and memory tests were examined, a significant change was observed in the epileptic group compared to the control group ($p<0.05$). In the treatment groups, a significant change was observed compared to the epileptic group ($p<0.05$).

Conclusion: In our study, in addition to the therapeutic effects of resveratrol and silymarin, their contribution to learning and memory mechanisms was also observed. In particular, the synergistic effect created when resveratrol and silymarin are administered together contributes more to the learning and memory mechanism.

Keywords: Epilepsy, Resveratrol, Silymarin, Learning, Memory



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Amaç ve Kapsam

Epilepsi, epileptik nöbetin meydana gelmesiyle ortaya çıkan ve toplumda kapsamlı olarak görülen beyin hastalığıdır. Epileptogenez, aniden ve beklenmedik nöbetlerin olduğu sinir sistemine ait bir yapının gelişmesidir (1). Epilepsi nöbetleri basmakalıp davranış değişiklikleriyle belirlenen ve bilinçaltında yatan nöronal yapılarla ilgili yineleyen durumlardır. Nöbet epilepsi hastalığının en önemli belirticidir. Nöbetler fokal ve jeneralize ya da belirsiz bir şekilde ortaya çıkabilmektedir (2).

Epileptik nöbetler bir grup sinir hücresinin artmış bir şekilde uyumlu ve daimi deşarjından meydana gelir. Normal olmayan hücre anomalisi oksijen azlığı, tümör, enfeksiyon, yapısal bozukluklar gibi etkilerle ilgilidir. Epilepsi süreci, beklenmeyen nöbetlerin doğmasına neden olan mikro düzeyde değişikliklerin başlaması gibi patofizyolojik hâllerde neticelenen beyin lezyonu sürecini açıklar (3). Epilepsi hastalığı sürecinde temel unsurları inflamasyon, genetik, nörotransmitter yollar ve oksidatif stres başka nedenlerdendir (4).

Hayvan modellerinde oluşturulan epilepsi modelinin insan epilepsi modeline çok benzemesi nedeniyle jeneralize nöbetlerin oluşturulmasında pentilenetetrazol (PTZ) en çok kullanılan ajanlardandır (5).

Öğrenme edinilen bilgilerin uygulama yoluyla gösterilmesidir. Bellek ise öğrenilen bilgilerin hafızada kaydedilmesidir. Epilepsi hastalığının öğrenme ve bellek gibi kognitif becerilerde gerilemeye yol açtığı bilinmektedir. Epilepsinin öğrenme ve belleğe etkisi, epilepsinin türüne, süresine, tedavisine ve bireysel nörogelişimsel faktörlere bağlı olarak değişir (6).

Resveratrol ve silimarin etken maddesinin epileptik belirtileri azalttığı ve tedavi edici etkilerinin olduğu geçmiş çalışmalarda belirtilmiştir (7).

Bu çalışmanın amacı kronik epileptik sıçanlarda tedavi edici etkisi olan resveratrol ve silimarin maddesinin öğrenme ve bellek mekanizmalarına etkisini incelemektir. Ayrıca kronik epileptik sıçanlarda resveratrol ve silimarinin tedavi edici mekanizmasının kanda bulunan bazı biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin araştırılması çalışmamızın amacıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

Dünya genelinde 50 milyondan fazla kişiyi etkileyen, ani ve tekrarlayan nöbetlerin görüldüğü, yaygın bir nörolojik hastalıktır. Bu hastalık, çoğunlukla provoke edilmeyen nöbetlerle ve/veya altta yatan bir epilepsi sendromuyla tanımlanır (8, 9). Epilepsi, beyin nöronlarının aşırı elektriksel aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkar ve bu da arka arkaya nöbetlerle seyreden, kronik bir nörolojik durumu tanımlar (2).

Epilepsi, birçok sekonder sonuca yol açabilir (10). Metabolik, toksik, enfeksiyonel, inflamatuvar ya da yapısal faktörler nedeniyle meydana gelen geçici nöbetler ise akut belirtileri olan nöbet adıyla kabul edilmektedir (11,12). Akut nöbetler bazı zamanlarda, epilepsi artmasına zemin hazırlayabilmektedir (13).

2.1.1. Tarihçe

Epilepsi hastalığı ile ilgili ilk yazılı kaynaklardan biri, Mezopotamya bölgesinde, milattan önce Akad dilinde yazılmış metinlerdir. Bu metinlerde, epilepsi nöbeti geçiren kişiler için "boynunu sola çevirdi, elleri ve ayakları gerginleşti, gözlerini sonuna kadar açtı, ağzından bilinçsiz şekilde köpük geldi" gibi tanımlar yer alır (14).

Epilepsi hastalığı için Babil zamanı kaynağı olan Sakikku'da ise kötü ruhlar tarafından ele geçirilme anlamına gelen anatsubba kelimesi gözlemlenmiştir (15). Hipokrat'ın beyinle ilgili açıklamaları, epilepsinin modern tıbbi anlayışına yol açan ilk adımları atmıştır. Bu tarihsel arka plan, epilepsinin sadece fiziksel değil, aynı zamanda zihinsel bir durum olarak da ele alındığını göstermiştir. (16)

Bilim insanları, zamanla epilepsiye dair çeşitli teoriler geliştirmiştir. John Hughlings Jackson'ın (1835-1911) yaptığı araştırmalar sayesinde, epilepsi çağdaş dönemde daha iyi anlaşılmaya başlanmış ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte önemli yenilikler ortaya çıkmıştır. 1866 yılında, "epilepsi" terimi, sinir sisteminin ani ve geçici bir şekilde işlevini kaybetmesi durumunu tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır. Elektroensefalografinin (EEG) mucidi olan Berger, Hughlings Jackson'ın epileptik nöbetlerle ilgili teorisini ilk defa doğrulayan kişidir (17).

19. yüzyıldaki bilimsel gelişmelere rağmen, epilepsi bazı topluluklarda hâlâ doğaüstü ya da ilahi bir hastalık olarak kabul edilmiştir. 1909 yılında bir grup Avrupalı

tıp doktoru tarafından kurulan Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği (ILAE), epilepsinin sınıflandırılması, tedavi yöntemleri ve eğitim alanlarında birçok ülke ile ortak hareket ederek faaliyetlerini sürdürmektedir. ILAE'nin önemli görevlerinden bazıları, nöbet ve epilepsi sendromlarının tasnif edilmesi, açıklanması ve tedavi içeriğinin oluşturulmasıdır (18).

2.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsi, dünya çapında geniş kitleleri etkileyen ve önemli bir nörolojik hastalık olarak kabul edilen bir durumdur (19). Mevcut verilere göre epilepsi prevalansı 6,4/1000, yıllık insidansı ise 67,8/100,000 olarak belirlenmiştir. Prevalans ve insidans oranları, düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek olup, bu oranlar yüksek gelirli ülkelere kıyasla daha fazladır (20). Alt gelir sahibi ülkelerde epilepsiye bağlı nöbetlerin daha yaygın olmasının sebepleri arasında endemik risk faktörlerinin fazla olması, trafik kazalarının artışı, doğum sırasında yaşanan yaralanmalar, tıbbi altyapı eksiklikleri ve koruyucu sağlık programlarının olmaması gibi etmenler yer almaktadır (21).

Epilepsinin insidansı, yeni doğan bebeklerde ve çocuklarda düşüken, yetişkinlerde artış göstermektedir (20). Nöbetlerin yaklaşık %75'i 20 yaş altındaki bireylerde meydana gelmektedir. İleri yaşlarda, serebrovasküler hastalıklardan sonra epilepsi, en sık görülen nörolojik hastalık olarak ikinci sıradadır. Epilepsinin insidansı, yaşamın ilk 20 yılında ve 65 yaşından sonra iki kez zirve yapmaktadır (22). Nöbetlerin en sık görüldüğü yaş grubu ise 10 yaş altıdır (23). Araştırmalar, epilepsi insidansının cinsiyete bağlı olarak önemli bir fark göstermediğini ortaya koymuştur (24). Epilepsi her yaş, cinsiyet, ırk, sosyal sınıf ve coğrafi bölgeye sahip bireyleri etkileyebilir. Ancak, ileri yaşlarda ve erkeklerde hastalığın görülme sıklığı daha yüksektir (25). Epilepsinin en yüksek prevalansı özellikle 5-9 yaşları arasında ve 80 yaş ve üzerindeki bireylerde gözlemlenmektedir (26).

Ülkemizde aktif epilepsi görülme sıklığı 1.000 kişide 5-10,2 arasında değişirken, yaşam boyu görülme oranı ise 1.000 kişide 6-12,2 arasında tespit edilmiştir (27). Ayrıca, epilepsinin toplumların farklı sosyoekonomik sınıflarında görülme sıklığı incelendiğinde, düşük ve orta gelirli ülkelerde bu hastalığın daha yüksek prevalansa sahip olduğu belirlenmiştir (28).

2.1.3. Etiyoloji

ILAE tarafından epilepsi hastalığının etyolojisi struktürel, genetik, metabolik, immünatif, enfeksiyöz, idiyopatik olmak üzere altı başlıkta ele alınmaktadır (29).

Struktürel epilepsi, beyindeki yapısal anomalilerden kaynaklanan bir epilepsi türüdür. Bu durum, kortikal malformasyonlar, travmatik beyin hasarları, inme ve enfeksiyon gibi çeşitli etkenlerle ortaya çıkabilir (29). Malformasyonların çoğu genetik faktörlerden kaynaklansa da, epilepsinin temelinde bu yapısal bozuklukların varlığı önemli bir rol oynar (30).

Genetik epilepsi, nöbetlerin nedeninin doğrudan veya dolaylı olarak kalıtsal bir mutasyondan kaynaklandığı bir durumdur. Genetik kökenli epilepsiler oldukça çeşitlidir ve bu durumun temelinde yer alan genler hala tam olarak bilinmemektedir. Epilepsi tanısı konan bireylerin yaklaşık %40'ı, genetik geçişli epilepsi öyküsüne sahip olduğu bildirilmiştir (31). Genetik etioloji kavramı, başlangıçta yalnızca otozomal dominant bir bozukluk öyküsüne dayanarak tanımlanmıştır (32).

Epilepsiyle ilişkili bazı metabolik bozukluklar mevcuttur ve bu bozuklukların neden olduğu fenotipik yapıyı daha iyi anlamak, konuyu derinlemesine incelememize olanak sağlar. Metabolik epilepsi, nöbetlerin bu bozuklukların temel semptomlarından biri olduğu bilinen ya da varsayılan metabolik bir rahatsızlıktan doğrudan kaynaklanmaktadır. Metabolik nedenler, aminoasidopati, porfiri, piridoksin eksikliği, üremi veya vücuttaki biyokimyasal farklılıklar gibi sabit metabolik kusurları içerir. Çoğu zaman, bu tür metabolik bozukluklar genetik bir hasar ile birlikte görülür (29).

Bağıışıklık temelli epilepsi, nöbetlerin bir bağışıklık sistemi bozukluğuna bağlı olarak geliştiği bir durumu ifade eder. Son yıllarda yapılan araştırmalar, çocuklar ve yetişkinlerde bağışıklık kökenli epilepsi vakalarının arttığını göstermektedir (33). Bağışıklık kaynaklı bir etioloji, merkezi sinir sisteminde otoimmün bir iltihabın bulunduğu dair kanıtların mevcut olduğu durumlarda düşünülebilir (34).

Epilepsinin en yaygın nedenlerinden biri enfeksiyonlardır (33). "Enfeksiyöz etioloji" terimi, nöbetlerin, bilinen bir enfeksiyonun sonucu olarak ortaya çıktığı durumları ifade eder. Buradaki enfeksiyöz neden, menenjit veya ensefalit gibi akut enfeksiyonların yol açtığı geçici nöbetlerden farklı olarak, epilepsi tanısı almış bir hastayı tanımlar. Dünyanın farklı bölgelerinde sıkça karşılaşılan bu tür enfeksiyonlar arasında AIDS virüsü, nörosistisierkoz, serebral sıtma, sitomegalovirüs, tüberküloz,

subakut sklerozan panensefalit, Zika virüsü ve serebral toksoplazmoz gibi konjenital enfeksiyonlar bulunmaktadır. Bu enfeksiyonlar, beynin yapısal değişikliklerine yol açabilir (29).

İdiyopatik epilepsi, epilepsinin nedeni henüz belirlenemediği durumları ifade eder. Birçok epilepsi hastasında bu durum söz konusudur. Örneğin, frontal lob epilepsisi gibi bazı durumlarda temel elektroklinik bulgular dışında net bir tanı koymak zordur. Bu durum, farklı sağlık hizmetleri ortamları ve ülkelerde değişkenlik gösterebilir (29).

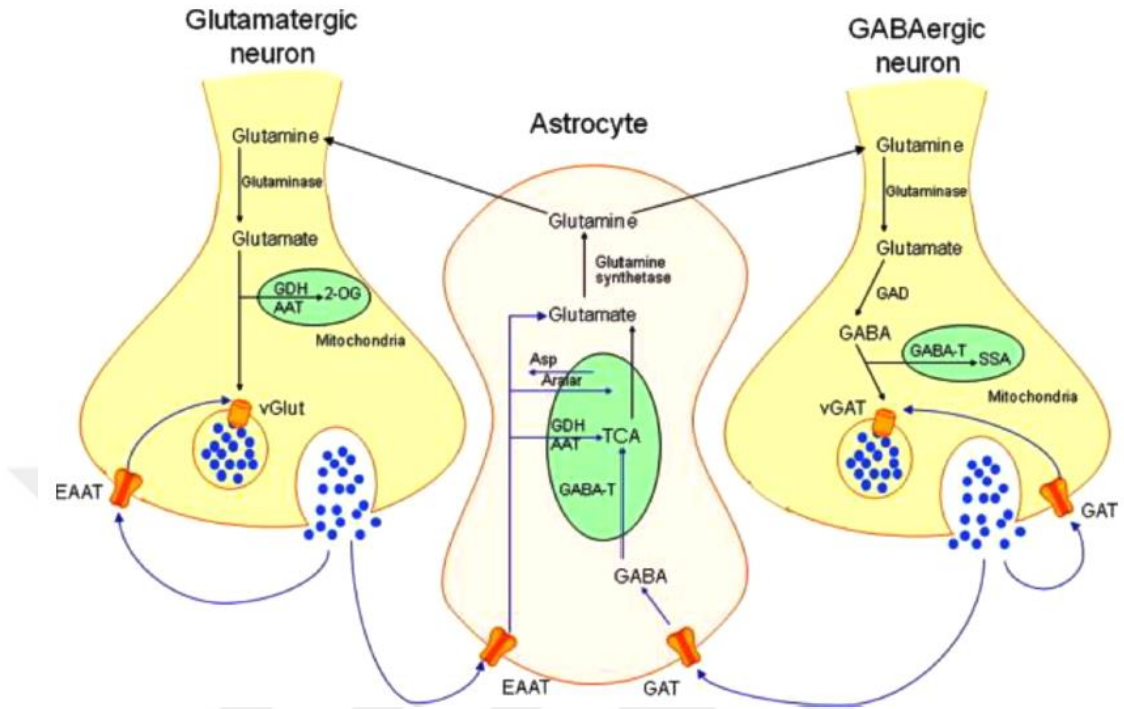
2.1.4. Patofizyoloji

Glutamat, merkezi sinir sistemindeki başlıca uyarıcı nörotransmitterdir ve memeli beynindeki en bol bulunan amino asittir (35). Glutamat, öğrenme, hafıza, biliş ve duygu dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere sayısız süreç için gereklidir (36, 37). Salınım, eylem ve geri alım dahil olmak üzere tüm beyin glutamat aktivitesi hücre dışı alanda meydana gelir (35). Glutamat, glutamaterjik nöronun presinaptik terminalinden kalsiyum bağımlı bir şekilde salınır ve hücre dışı alana girer. Hücre dışı alana girdiğinde glutamat, iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörleri üzerinde etki gösterebilir (36). Ek olarak, astrosit ve nöronal taşıyıcılar, glutamati sinaptik aralıktan geri alım yoluyla uzaklaştırarak aşırı uyarımı önlemek için çalışır (35).

Gamaaminobütirik aside (GABA), beyindeki başlıca inhibitör nörotransmitterdir ve ideal olarak glutamat ile dengede olmalıdır. Aşırı glutamat ve/veya yetersiz GABA, merkezi sinir sisteminde aşırı uyarılmaya yol açarak nöbet oluşumuna neden olabilir.

Astrositler, glutamat glutamin sentaz yoluyla glutamine dönüştürür. Glutamin daha sonra glutamaterjik nöronlara geri taşınır, burada glutaminaz yoluyla tekrar glutamata dönüştürülür ve salınım için kullanılabilir hale getirilir, böylece döngünün devam etmesi sağlanır (38). Bu nedenle, glutamat düzenlemesi nöronları ve astrositleri içerir ve sistemdeki herhangi bir işlev bozukluğu ve/veya düzensizlik, uyarılma ve inhibisyonunda dengesizliğe neden olabilir.

Astrositler ayrıca glutaminin glutamata ve daha sonra glutamat dekarboksilaz yoluyla GABA'ya dönüştürüldüğü ve ardından salınmak üzere veziküllere paketlenildiği GABAerjik nöronlara glutamin sağlayabilir (38).

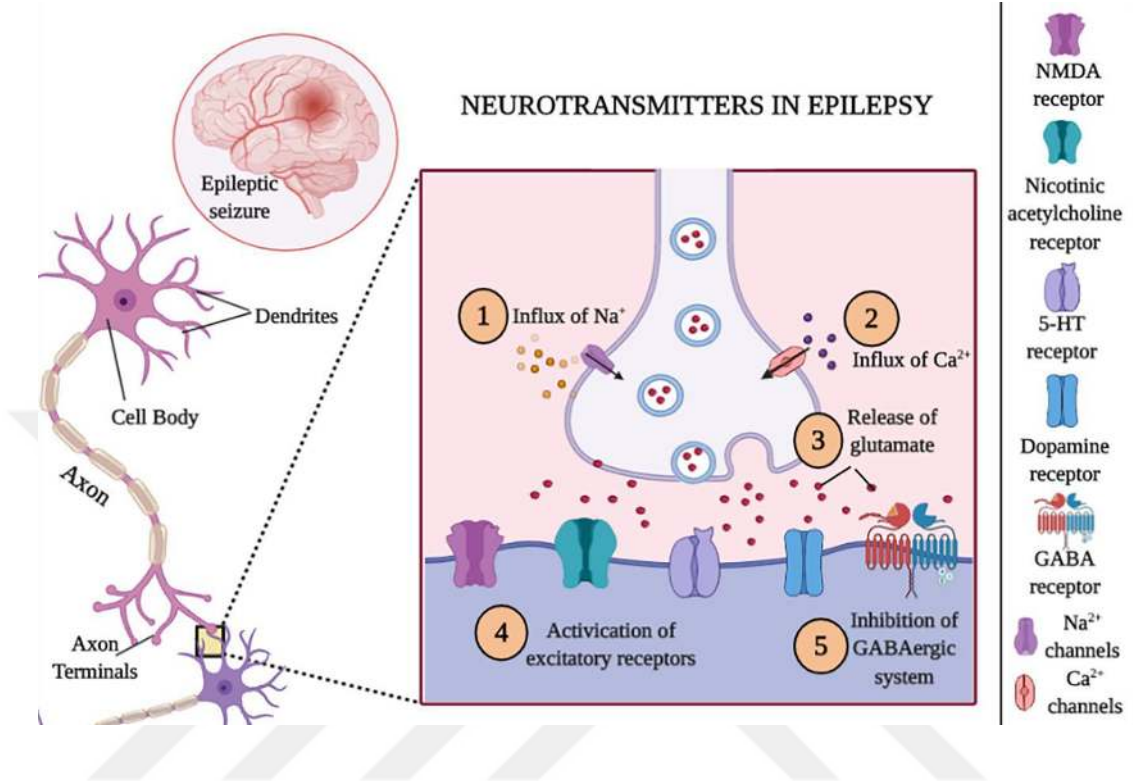


Şekil 1. Epilepsi hastalığında astrositlerin rolü (38)

Epilepsi, uyarıcı ve inhibe edici faaliyet arasındaki dengenin bozulması sonucu, bir nöronal ağın aşırı, senkronize ve salınımlı bir şekilde çalışmaya başlamasıyla ortaya çıkar. Bu durumda, genellikle zararsız olan nöronal aktiviteler bozulur ve bu durum, diğer nöron ağlarının işlevlerini de etkileyebilir (39). Epileptik ağların oluşmasına yol açan bu dengesizlik yalnızca uyarıcı aktivitenin artması ya da inhibisyonun kaybıyla değil, aynı zamanda inhibisyonun anormal şekilde artmasıyla da bağlantılıdır ve bu durum absans nöbetlerini tetikleyebilir (40).

Epileptik nöbet sırasında, voltaj kapılı iyon kanalları membran potansiyelindeki değişikliklere bağlı olarak aktive olur. Bu aktivasyonla birlikte, postsinaptik nöron membranında sodyum (Na^+) iyonlarının geçirgenliği artar. Bu durum, hücrenin içindeki elektriksel farkın yükselmesine yol açarak, aksiyon potansiyeli oluşmasını sağlar. Ayrıca, kalsiyum (Ca^{2+}) iyonlarının geçirgenliğinin artmasıyla eksitasyon meydana gelirken, potasyum (K^+) ve klor (Cl^-) iyonlarının geçirgenliğindeki artış hücre içinde impuls iletim inhibisyonu oluşturur (41). Ligand kapılı iyon kanalları ise, inhibitör ve eksitatör nörotransmitterlerin postsinaptik zar üzerindeki reseptörlerine bağlanmasıyla aktive olur. GABA ve glisin inhibitör; aspartat ve glutamat ise eksitatör

nörotransmitterlerdir. Bunun yanı sıra, glial hücrelerin dış ortamda nörotransmitter ve eksitator iyon konsantrasyonlarındaki değişikliklerin epilepsi gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (41).

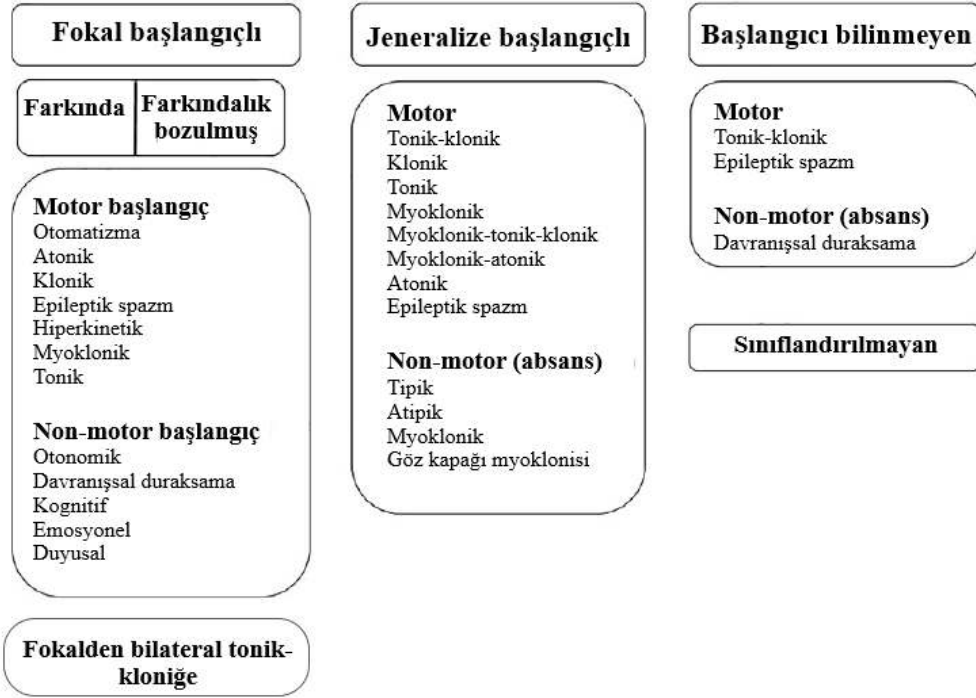


Şekil 2. Epilepsi hastalığında nörotransmitterler (42)

2.1.5. Sınıflandırma

ILAE 1960 yılında epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasına yönelik çeşitli araştırmalar yapmaya başlamıştır. Bu çalışmalar sonucunda, Sınıflama ve Terminoloji Komisyonu kurulmuş ve ilk çalışmasını 1970 yılında epileptik nöbetler ve epilepsiyi sınıflandırarak gerçekleştirmiştir. 1981 yılında, “1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması” yayınlanmış, 1989 yılında ise “1989 Epilepsiler ve Epilepsi Sendromları Sınıflaması” adlı çalışma ile epilepsi ve epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasına yönelik bilimsel alanda evrensel bir dil geliştirilmiştir. Sonraki yıllarda, biyoloji, moleküler biyoloji, genetik, video-EEG ve nörogörüntüleme teknikleriyle yapılan laboratuvar ve klinik araştırmalar sayesinde, ILAE sınıflamalarını 2001, 2006, 2010 ve 2017 yıllarında güncellemiştir. Özellikle 2010 yılında yapılan sınıflamaya, önceki çalışmalarla kıyasla terim ve kavramlarda önemli

değişiklikler eklenmiş ve son şekli 2017 yılında alınmıştır (43-45).



Şekil 3. ILAE 2017 nöbet tipi sınıflandırması (genişletilmiş uyarlaması) (18)

2.1.5.1. Fokal epilepsi

Epilepsi hastalarının yaklaşık %60'ı fokal epilepsi tanısı almaktadır. Epileptik deşarjlar, bazen yalnızca bir hemisferden kaynaklanan nöbetler ile sınırlı kalmayıp, tek ya da birden fazla odakta da ortaya çıkabilmektedir. Farkındalık düzeyinin korunabildiği fokal nöbetler, farkındalığın kaybolduğu fokal nöbetler, fokal non-motor nöbetler ve fokaldan bilateral tonik-klonik nöbetler gibi çeşitli nöbet türleri görülebilir. EEG incelemelerinde genellikle fokal epileptiform deşarjlar saptanır. Beyin görüntüleme tekniklerinde ise yapısal bir lezyon tespit edilebilir. Travmatik beyin yaralanmaları, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve inme gibi yapısal nedenler, bu tür nöbetlerin risk faktörlerini oluştururken, bazı nadir durumlarda genetik etmenlerin de rol oynayabileceği yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır (29, 47).

2.1.5.2. Jeneralize epilepsi

Epilepsi hastalarının yaklaşık %15-20'sini etkileyen bu durum, beynin her iki yarım küresinde eş zamanlı olarak anormal elektriksel aktivitenin meydana gelmesiyle ortaya çıkar. Bu epilepsi türü, bir grup kasın ani ve hızlı kasılmasıyla birlikte bilinç kaybı yaşanmasını içerir (48). EEG sonuçlarında jeneralize diken dalga deşarjları

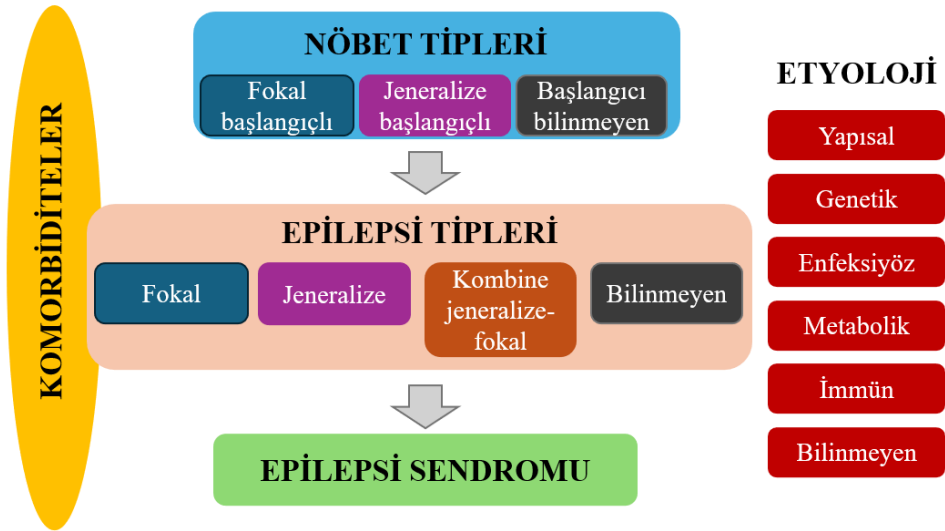
gözlemlenirken, beyin görüntüleme yöntemlerinde (MR) yapısal bir lezyon tespit edilmez. Nöbetler genellikle çocukluk, ergenlik dönemi ve genç erişkinlik (25 yaş altı) dönemlerinde başlar ve ailede bu tür nöbetler öyküsü bulunabilir. Bu epilepsi tipi, absans, miyoklonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerle kendini gösterir (29,47).

2.1.5.3. Kombine jeneralize-fokal epilepsi

Her iki kategoriye ait hastalar, çeşitli nöbet türleriyle kendini gösterir. Bu hastalarda tonik nöbetler, miyoklonik nöbetler, tonik-klonik nöbetler ve farkındalığın azaldığı fokal nöbetler gözlemlenebilir (29,47).

2.1.5.4. Bilinmeyen epilepsi

Epilepsi tanısı konmuş ancak klinik uzmanlık eksikliği nedeniyle nöbet tipinin belirlenemediği durumları kapsar. Bu durum farklı sebeplerle ortaya çıkabilir. EEG ve MRI sonuçları bazen normal görünebilir (29).



Şekil 4. Epilepsi sınıflaması (29)

2.1.6. Tanı

Epilepsi için kesin bir tanı koyma yöntemi bulunmamaktadır. Epilepsi şüphesi olan bireylerden ayrıntılı bir anamnez alınması, fiziksel muayenenin dikkatlice yapılması ve nöbet geçirdiği düşünülen döneme tanıklık etmiş bir kişi varsa, ondan da ayrıntılı bilgi alınması önemlidir.

Epilepsi nöbetlerinin semptomları, hastalar arasında büyük farklılıklar gösterebilir ve bu belirtiler başka birçok hastalıkla karışabilir. Örneğin, sık sık senkop geçiren birçok kişi yanlışlıkla epilepsi teşhisi alabilir ve gereksiz tedavi görebilir. Senkopların psikojenik veya kardiyojenik olma ihtimali vardır. Epilepsi şüphesi taşıyan bireylere, kardiyak sorunları ayırt etmek için elektrokardiyogram (EKG) yapılması gereklidir. Epilepsi tanısı koymada klinikte en yaygın başvuru yöntemlerinden biri EEG kullanmaktır. EEG, epilepsi tanısı koymanın yanı sıra, nöbet türlerini belirlemede de önemli bir araçtır ve bazı spesifik epilepsi sendromlarına ait tanısal deşarj paternlerini tespit edebilir (49). EEG'nin yanı sıra, beyinde yapısal bir patoloji olup olmadığını değerlendirmek için görüntüleme teknikleri de kullanılabilir. En sık tercih edilen görüntüleme yöntemi MR görüntülemesidir. Bu yöntem, beyin belirli bölgelerinde lezyonları ve gri-beyaz cevher ayrımını net bir şekilde gösterme yeteneğine sahiptir. Ancak, bilgisayarlı tomografi ile kıyaslandığında daha zor uygulanan ve maliyetli bir yöntemdir. Son zamanlarda, epilepsinin tanısında miRNA-146a ve miRNA-155 gibi bazı mikroRNA'ların artışı ya da azalması gibi biyomarkerler de dikkate alınmaktadır (50). Bu strateji, henüz klinik uygulamalarda yaygınlaşmamış olsa da, gelecekte tanı koymada ve tedavi geliştirmede büyük bir potansiyel taşımaktadır.

Epilepsi tanısının konulabilmesi için ilk adım, hastanın klinik durumu ve eşlik eden belirtiler göz önünde bulundurularak, epileptik nöbet geçirip geçirmediğine karar verilmesidir. Bu aşamada hasta ve yakınlarından, nöbetin başlangıcı, öncesi, sonrası, seyri ve mümkünse video kaydı gibi ayrıntılı bilgiler alınmalıdır. Ayrıca, hastanın soy geçmişi ve kişisel geçmişi de gözden geçirilmelidir. Epilepsi tanısını desteklemek için laboratuvar testleri, nörolojik muayene, nörogörüntüleme yöntemleri ve EEG gibi incelemeler yapılabilir (43). Bir provoke edilmemiş nöbetin ardından, 10 yıl içinde tekrar iki provoke edilmemiş nöbet görülmesi durumunda, nöbetlerin tekrarlama riski (en az %60) ve başka nöbet geçirme olasılığı yüksek kabul edilir. Bu kriterlerin sağlanması durumunda epilepsi tanısı konur (51).

2.1.7. Tedavi

Epilepsinin önlenmesi ve tedavisinde antiepileptojenik ve nöroprotektif yaklaşımlar kullanılmaktadır. Tedavinin ilk aşamasında antiepileptik ilaçlar (AEİ) rol oynamakta ve çoğu hasta medikal tedavi ile nöbetlerini kontrol altına alabilmektedir

(52). Ancak, epilepsiye sahip her üç kişiden biri, iki ya da daha fazla AEİ kullanmasına rağmen nöbetleri kontrol altına alamamaktadır (53).

AEİ tedavisinin amacı, nöbet kontrolünü en yüksek seviyeye çıkarmak ve ilaç toksisitesini en aza indirerek hastanın yaşam kalitesini en iyi şekilde sağlamaktır. Acil müdahale gerektiren durumlar (örneğin, status epileptikus) dışında epilepsi tedavisine düşük dozda tek bir AEİ ile başlanır (52). Olumsuz yan etkileri minimize etmek için doz, etkinliğe göre kademeli olarak en düşük etkili doza çıkarılır. Hastaların yaklaşık yarısında, çoğunlukla düşük veya orta doz AEİ ile nöbetler kontrol altına alınır (48). Başlangıçtaki AEİ tercihi, hastanın özel durumuna ve ilaca bağlı faktörlere göre değişiklik gösterebilir. Valproik asit gibi ilk nesil AEİ'ler hala birinci basamak tedavi olarak önemini korurken, yeni nesil AEİ'ler tedavi seçeneklerini genişletmiştir. İkinci nesil AEİ'ler, terapötik açıdan bir üstünlük sağlamasa da, daha az ilaç etkileşimi, yan etkilerin daha az olması ve daha iyi tolere edilebilirlik gibi avantajlar sunmaktadır.

Eğer maksimum dozda tedavi uygulanmasına rağmen ilk AEİ ile nöbetler devam ediyorsa, tedaviyi uygun şekilde kullanıp kullanılmadığı kontrol edildikten sonra, başka bir monoterapiye geçilebilir. Ancak farklı bir ilaçla nöbet kontrol oranı genellikle yaklaşık %15 civarındadır (54).

Politerapi, çoğunlukla ardışık olarak iki veya üç monoterapinin başarısız olmasından sonra devreye girer (54). Zorlu prognoz gösteren bir epilepsi türü ya da spesifik bir epilepsi sendromunun tedavisi amacıyla erken dönemde politerapi düşünülebilir. Ayrıca, iki AEİ başarısız olduktan sonra epilepsi cerrahisinin değerlendirilmesi önerilmektedir (55). Cerrahiye uygun olmayan hastalar için alternatif antiepileptik ilaçlar denenebilir.

Epilepsi cerrahisi, epileptik odakların rezeksiyonu, tahribatı veya daha nadiren nöral bağlantıların kesilmesini içerir ve ilaca dirençli epilepsisi olan seçilmiş hastalar için en etkili tedavi seçeneğidir (56). Cerrahi uygunluk, EEG, fonksiyonel MR ve nörofizyolojik testler gibi çeşitli araştırmalarla belirlenir ve bu testler, epileptojenik bölgeyi tespit ederek, minimal rezeksiyonla postoperatif morbiditeyi azaltmayı hedefler. Bazı hastalarda, operasyon sırasında epileptojenik bölgenin kesin tespiti için elektrokortikografi kullanılır. Cerrahiye aday olmayan hastalar için nöromodülasyon yöntemleri, örneğin vagus siniri stimülasyonu ve derin beyin stimülasyonu gibi

alternatif tedavi seçenekleri mevcuttur (56, 57). Bu tedaviler nöbet sıklığını veya şiddetini azaltabilir, ancak genellikle tam nöbet kontrolü sağlanmaz.

Ketojenik diyet, hem GLUT-1 (Glikoz taşıyıcısı) eksikliği gibi bazı çocukluk çağı epilepsilerinde ilk basamak tedavi olarak hem de ilaca dirençli epilepsilerde uygulanabilen, yüksek yağ, yeterli protein ve düşük karbonhidrat içeren önemli bir diyettir (58).

Epilepsiye ilişkin birçok genin keşfi ve hedeflenmiş ilaç geliştirme çalışmaları, kişiselleştirilmiş tıbbın umut verici bir alan olarak ortaya çıkmasına yol açmıştır. Piridoksin tedavisiyle kontrol altına alınabilen ALDH7A1 resesif mutasyonları sonucu gelişen piridoksine bağımlı epilepsi buna bir örnektir. Epilepsinin moleküler nedenlerinin tespiti, aynı zamanda antiepileptik ilaçların yan etkilerinin en aza indirilmesine veya engellenmesine de olanak tanır. Örneğin, SCN1A ile ilişkili epilepsilerde karbamazepin gibi sodyum kanalı blokörleri nöbetleri şiddetlendirebilir (59).

2.2. Deneysel Epilepsi Modelleri

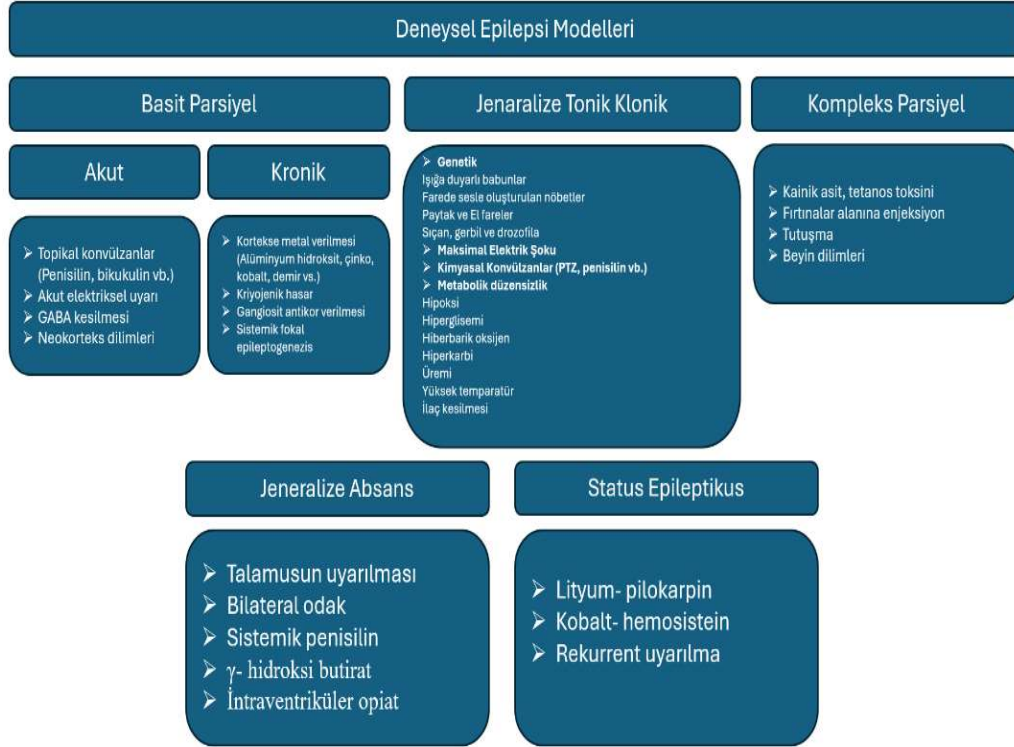
Epilepsi nöbetlerinin oluşumuna yol açan karmaşık yapıyı tam olarak anlamak, insan denekler üzerinde yapılan çalışmalarla mümkün olmamaktadır. Bu karmaşık mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için uygun hayvan modellerinin seçilmesi gereklidir (60).

Epilepsiye yönelik geliştirilen deneysel hayvan modelleri, epileptogeneze neden olan temel süreçlerin ortaya konmasına, AEİ keşfine ve bu ilaçların klinik öncesi testlerinin yapılmasına imkan sağlamıştır (61).

Epilepsi araştırmaları için çeşitli hayvan modelleri mevcuttur. Bu modeller, farklı epilepsi türlerini temsil eder ve araştırmanın amacına göre en uygun modelin seçilmesi büyük önem taşır (62).

Epilepsi çalışmalarında genellikle memeli hayvan türleri tercih edilmektedir. Özellikle kemirgen hayvan modelleri, bu alandaki araştırmalarda öncelikli olarak kullanılmaktadır (63). Kemirgenlerin yanı sıra, köpekler de epilepsi modeli oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hem insan hem de köpeklerde nöbetlerin tedavisine karşı direnç önemli bir ortak sorundur. Kendiliğinden ya da indüklenmiş nöbetlere sahip köpekler, epilepsi araştırmalarında değerli bir hayvan modeli sunmaktadır (64). Ayrıca, zebra balığı, yüksek doğurganlık, hızlı üreme, dış

gelişiminin hızlı olması ve larva dönemindeki şeffaflık gibi özellikleri nedeniyle epilepsi araştırmalarında giderek daha fazla tercih edilen bir model haline gelmiştir (65).



Şekil 5. Deneyisel epilepsi modelleri (66)

2.2.1. Genelleştirilmiş tonik-klonik nöbet modelleri

Tonik-klonik nöbetler, epilepsi hastalığında görülen en ağır nöbet türlerindendir. Maksimal elektroşok (MES) ve PTZ ile yapılan nöbet modelleri, tonik-klonik nöbetlerin akut hayvan modellerini oluşturur. MES modelinde, kornea veya kulakta yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla elektriksel uyarım yapılır (67, 68).

Fareler ve sıçanlar üzerinde yapılan MES uygulamaları, tonik-klonik nöbetlerin transkorneal şekilde tetiklenmesine yol açmaktadır (69). Flurothyl, GABA reseptörlerini engelleyen bir nöbet tetikleyici, uçucu bir kimyasal madde olarak kullanılır. Flurothyl, uçucu yapısı sayesinde hayvanlara enjeksiyon yoluyla uygulandığında stresi ortadan kaldırır, hızla emilir ve nöbetlerin kontrolü oldukça kolaydır (70).

N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR) kullanılarak da tonik-klonik nöbet modelleri oluşturulmaktadır. NMDAR'lar, epilepsinin patofizyolojisinde önemli bir

rol oynar. Klinik alışmalar, belirli nöbet türlerinin değişiminde NMDAR ekspresyonunun etkili olduğunu ortaya koymuştur (28).

Sıvı perkzyon yaralanması (SPY) modeli, kapalı bir hidrolik sistem aracılığıyla hayvanın dura materine, yaralanmanın seviyesi doğrultusunda bir basınç darbesi ile etkide bulunarak oluşturulmaktadır. SPY modeli, travma sonrası epilepsi araştırmalarında yaygın olarak tercih edilen mekanik bir yöntemdir (71).

Etki hızlanma modeli ise dura matere yüksek mesafeden bir ağırlığın düşürülmesiyle oluşturulur ve travmatik beyin hasarını simüle eder. Bu model, kullanım açısından kolay ve düşük maliyetli bir protokole sahiptir (72).

Odyojenik epilepsi modeli, akustik uyaranlarla tetiklenen genel tonik-klonik nöbetlere dayalı bir modeldir (73). Aynı zamanda, genetik epilepsi modeli olan bu model, refleks epilepsi ve temporal lob epilepsisi (TLE) araştırmalarında kullanılır.

Kapalı kafa yaralanması modeli, mermilerin kafatasının yüzeyine çarpmasıyla oluşturulan bir modeldir (74). Kapalı kafa yaralanması modeli, sıçanlar ve zebra balıklarında oluşturulmuş ve zebra balıklarında başarılı bir şekilde tonik-klonik nöbetlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Ayrıca, bu model kraniyotomi gerektirmeden etkili bir başlangıç sağlar (8).

Demir iyonu modeli, hipokampus, amigdala ve duyu-korteks gibi bölgelerde demir tuzlarının enjekte edilmesiyle kurulur (29). Bu model, demir içeriği yüksek olan hemoglobinin parçalanması sonucu oluşan intraserebral kanama ve toksisite ile ilişkilidir. FeCl₂, glutamat taşınmasındaki bozulmalara, serbest radikal üretimine ve lipit peroksidasyonuna yol açar (71).

2.2.2. Konvülsif olmayan nöbet modelleri

Delici balistik benzeri beyin hasarı (DBBH) modeli, mermilerin yüksek enerji ve şok dalgası şeklinde beyinde oluşturduğu etki ile meydana gelir. Bu model, uygulanan hasarın şiddetine bağlı olarak, duyu-motor fonksiyon bozukluklarına ve bilişsel bozukluklara yol açmaktadır (75). DBBH'nin yeni bir versiyonunda ise sağ n kortekse stereotaktik cerrahiyle yerleştirilen bir sonda aracılığıyla beyinde boşluk oluşturulmuştur. Bu model, kurşun ve şarapnel yaralanmalarını taklit etmektedir (76).

Patlama modeli, travmatik beyin hasarı ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. Patlamalar, bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açmakta ve nörodejeneratif hastalıklar için bir

risk faktörü teşkil etmektedir. Bu modelde patlamalar, şok tüpleri ve açık alan kullanılarak simüle edilmektedir (77).

2.2.3. Devamsızlık nöbet modelleri

Absans epilepsi, genellikle çocukluk döneminde görülen ve beynin her iki yarım küresinde epileptik aktivitenin ortaya çıktığı bir nörolojik bozukluktur. Bu durum, konvülsif olmayan nöbetlere yol açar ve iki farklı tipe ayrılır: tipik ve atipik absans epilepsi. Tipik absans nöbetleri kısa süreli bilinç kaybına (3-30 saniye) neden olur ve EEG diken ve yavaş dalga deşarjlarına (2,5-4 Hz) yol açar (78). Atipik absans nöbetleri ise daha sık görülür ve genellikle daha uzun süre devam eder. Tipik absans epilepsi modelleri, penisilin, gamahidrotoksibitürat, düşük doz PTZ ve tetrahidroizoksazolo (4,5,-c) piridin-3-ol gibi kimyasallar kullanılarak oluşturulurken, atipik absans epilepsi modelleri trans-1,4-bis 2-kloro-benzilamino-etil sikloheksan dihidroklorür ve metilazoksimetanol asetat gibi kimyasallarla geliştirilmektedir (79).

2.2.4. Temporal lob epilepsi modelleri

TLE, sıkça karşılaşılan ve nöbetlerin komşu kortekslere yayılması sonucu hipokampal nöronlarda azalmaya ve nöropatolojik farklılıklara yol açan bir epilepsi türüdür (80). Kainik asit (KA), iyonotropik KA reseptörlerinin agonisti olup L-glutamatın bir analogudur. KA kullanılarak oluşturulan hayvan modelleri, TLE'nin araştırılmasında yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu model, ilk kez Ben-Ari tarafından kullanılmıştır. Ben-Ari ve ekibi, KA enjeksiyonunun TLE hastalarında gözlemlenen nöropatolojik değişiklikleri tetiklediğini gösteren ilk çalışmaları yapmıştır (81). Pilokarbin ise kolinerjik muskarinik agonisttir ve bu maddeyle oluşturulan model, insan TLE'sinin çeşitli yönlerini, benzer patolojik değişiklikler ve anormal davranışlarla taklit etmektedir (82,83).

2.2.5. Pentilentetrazol ile oluşturulan tutuşma modeli

PTZ, GABA-A reseptörünün antagonistidir (70). PTZ'nin tam etki mekanizması henüz netleşmemiş olmakla birlikte, bu bileşiğin GABA-A üzerinden nöbetleri tetiklediği düşünülmektedir. 1940'lı yıllardan itibaren akut ve kronik epilepsi modelleri oluşturmak için PTZ kullanımı yaygınlaşmıştır (84).

PTZ kimyasal tutuşma modeli, 25 günlük bir uygulama sürecinde PTZ'nin subkonvülsif dozunun, her 48 saatte bir i.p. olarak tekrarlanmasıyla oluşturulmaktadır

(85). Hayvan modelinin oluşturulmasında, PTZ'nin enjekte edilen miktarı, hayvanın vücut ağırlığına bağlı olarak 20 ile 50 mg arasında değişmektedir (59).

PTZ'nin sıçanlar üzerindeki akut uygulamaları, konvülsiyonlara yol açmaktadır. PTZ enjeksiyonlarının tekrarı, hayvanlarda nöbetlere duyarlılığı artırmaktadır. PTZ enjeksiyonları sonrasında nöbet şiddeti, bir nöbet skalası ile değerlendirilir. Yüksek dozda tek seferlik (50 mg/kg) PTZ uygulaması, yaklaşık 5 dakika içinde güçlü nöbetlere neden olur. Tekrarlanan PTZ enjeksiyonlarının düşük dozları (30 mg/kg) ise hayvanlarda 1-2 hafta süresince zayıf davranışsal değişikliklere yol açar. Bu dönemin ardından, 3-4 hafta içerisinde epileptik aktivitelerde belirgin bir artış gözlemlenir (80).

PTZ ile yapılan hayvan modellerinde, düşük dozlar absans nöbetlerine, yüksek dozlar ise konvülsif nöbetlere neden olur. PTZ ile oluşturulan epilepsi modellerinde nöbetlerin değerlendirilmesinde Racine skalası sıklıkla kullanılmaktadır. Bu skala, nöbetleri 5 farklı evreye ayırır: Evre 1; ağız çevresi hareketleri, Evre 2; kafa sallama, Evre 3; ön ayaklarda klonik hareketler, Evre 4; yükselme ile belirginleşen nöbetler, Evre 5; yükselme ve düşme ile kendini gösteren nöbetler (86).

2.3. Resveratrol

Resveratrol (kimyasal adı: 3,4',5-Trihydroxy-trans-stilbene), ilk kez 1940 yılında Takaoka tarafından *Veratrum grandiflorum* köklerinden izole edilmiştir ve ardından *Polygonum cuspidatum* köklerinden elde edilmiştir (87, 88). Geleneksel Japon ve Çin tıbbında halk arasında "kojo-kon" adıyla bilinen ilaç, bu bitkiden elde edilir ve damar tıkanıklığı, hipertansiyon, alerjiler ve cilt iltihapları gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılır (89). Resveratrol isminin, elde edilmesinde kullanılan bitki kaynağından ve kimyasal yapısındaki hidroksil (-OH) grupları ile (-ol) eklerinden türediği düşünülmektedir (90). Bu bileşik, 34 farklı bitki familyasından 100'e yakın bitki türünde bulunur. Ayrıca üzüm, yer fıstığı, asma, dut, yaban mersini ve kıızılcık gibi pek çok kaynağı olan bir polifenolik antioksidan olarak doğada yaygın olarak bulunur.

Resveratrol, doğada birçok farklı besin kaynağında bulunan polifenolik bir antioksidandır. Başlıca kaynakları arasında üzüm (*Vitis vinifera*), yer fıstığı (*Arachis hypogaea*), dut (*Morus rubra*), yaban mersini, kıızılcık gibi meyveler yer alır. Ayrıca Japonya ve Çin'de uzun yıllardır kalp hastalıkları ve inme tedavisinde geleneksel

bitkisel bir ilaç olarak kullanılan Japon madımağı (*Polygonum cuspidatum*), diğer adıyla Japanese knotweed/Itadori çayı da önemli bir kaynaktır (91, 92).

Resveratrol, doğada trans- ve cis- izomerlerine sahip olup, genellikle trans-izomer formunda bulunur (93, 94). Ancak şaraplarda cis-izomerin daha yüksek miktarda bulunması dikkat çekici bir durumdur. Şarap üretimi sırasında trans-resveratrolün izomerizasyonu nedeniyle bu farklılığın ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir (95).

Resveratrol, antioksidan, antiinflamatuvar, antitümör, antiviral, antidiyabetik, kardiyoprotektif, göz hastalıklarına karşı koruyucu, fitoöstrojenik ve yaşam süresini uzatıcı etkileriyle dikkat çeken ve sıklıkla araştırılan bir fitokimyasal bileşiktir (92, 96, 97).

Polifenolik yapısı nedeniyle, resveratrol genel olarak yaşlanma karşıtı bir bileşik olarak kabul edilmektedir. Bu bileşik, antioksidan özelliklerinin yanı sıra, antiinflamatuvar, kanser önleyici, kalp koruyucu, sinir hücrelerini koruyucu ve şeker hastalığına karşı koruyucu etkiler gösterir. Ayrıca, resveratrol'ün damar duvarlarını koruyucu ve yağ metabolizmasını düzenleyici etkilerine dair daha ileri araştırmalar bulunmaktadır (98, 99).

Resveratrol, biyolojik etkilerini çeşitli reseptörler ve enzimlerle etkileşime girerek ortaya koyar. Bu bileşik, siklooksigenaz, TNF- α (Tümör nekroz faktör alfa), IL-1 (İnterlökin 1), IL-4 (İnterlökin 4) ve IL-6 (İnterlökin 6) gibi inflamasyon ve immün yanıtla ilişkili sitokinlerin ve enzimlerin üretimi ve aktivitesini düzenler (100). Ayrıca, resveratrol'ün Sirtuin ve Adenosin Monofosfat Aktive Protein Kinaz gibi yolları aktive ettiği, yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır (101, 102).

2.3.1. Resveratrolün fizyolojik etkileri

- 1) Resveratrol, kalp damar hastalıklarında güçlü bir vazodilatör etki göstererek, damar içindeki endotelial hücrelerde nitrik oksit sentazın ekspresyonunu artırır (102).
- 2) Kök hücre tedavisinde resveratrol, hücreler için uygun bir ortam sağlayarak onların hayatta kalmalarını, çoğalmalarını ve farklılaşmalarını destekler (104).
- 3) Resveratrol, kalp damarlarının kan basıncını düzenler, glikoz ve lipid metabolizmasını olumlu yönde etkiler, damar duvarlarındaki inflamasyonu azaltır ve kalp kasını koruyucu bir şekilde etkiler (105, 106).
- 4) Resveratrol, LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) oksidasyonunu engelleyerek

damar sağlığını korur (107). Aynı zamanda, arterlerdeki sinyal iletimi, hücrel gen farklılaşması, ekspresyonu ve proliferasyonu gibi süreçlere etki ederek ateroskleroza ve yağ birikimini engeller (108,109).

5) Resveratrolün antioksidan özellikleri, serbest radikallerin hücreye verdiği oksidatif stresin etkilerini azaltır ve LDL oksidasyonunu engellemeye yardımcı olur (110, 111).

6) Yapılan araştırmalar, resveratrolün anti-kanserojenik etkilerinin, insan vücudunda çeşitli kanser türlerini azalttığını göstermektedir (112). Özellikle yumurtalık, mide, akciğer, tiroid ve kolon kanseri gibi hastalıkların önlenmesinde rolü olduğu değerlendirilmiştir(112).

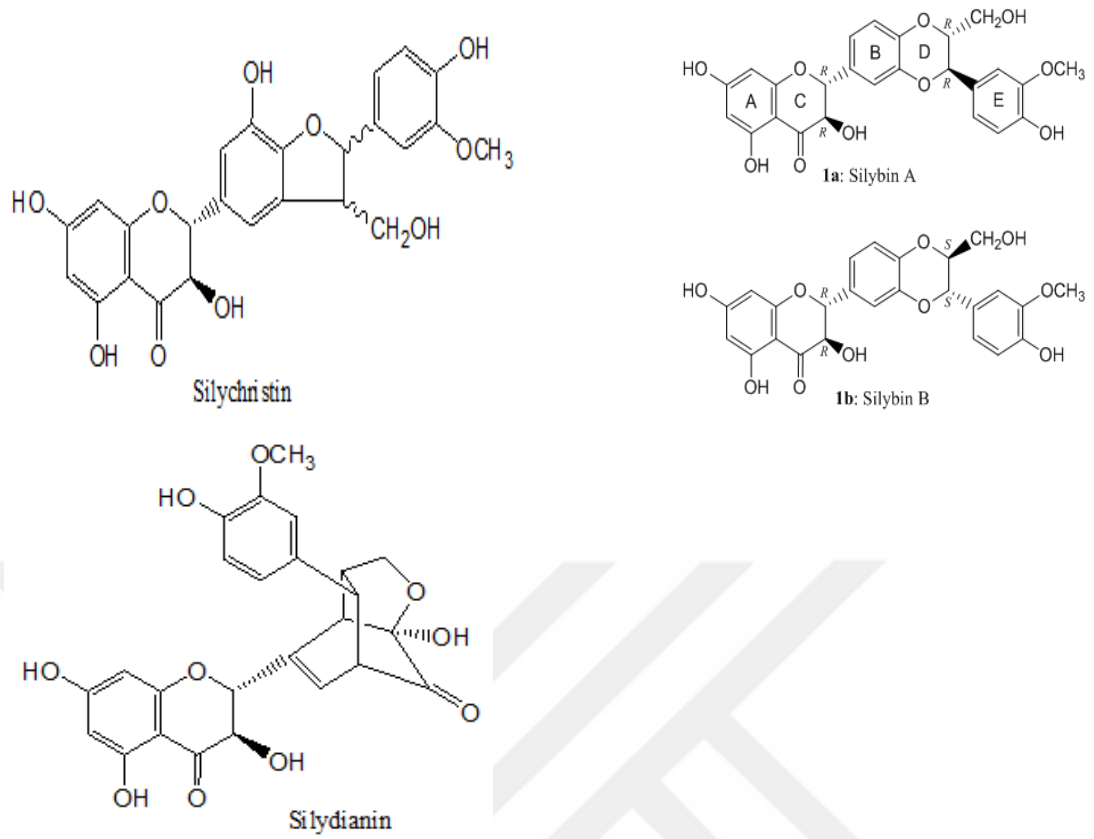
7) Resveratrol, anjiogenezis üzerinde etkili olarak kapiller damarların gelişimi ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar (106).

2.4. Silimarin

Silybum marianum L. (devedikeni), tohumlarından elde edilen silimarin adlı aktif bileşiğı içerir. Bu bileşik, yaklaşık %65-80 oranında flavonolignan, %20-35 oranında yağ asidi ve diğeri polifenolik bileşiklerden oluşur (113). Silimarin, 2000 yıldan uzun süredir hepatit, siroz ve ikterus gibi karaciğer ve safra kesesi hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Karaciğer hastalıklarının tedavisinde yer alan en eski bitkilerden biridir (114).

Silybum marianum, Amerika Birleşik Devletleri'nin doğusu, güney Amerika, Kuzey Amerika, güney ve batı Avrupa gibi bölgelerde yetişir. Büyük mor çiçek başlarıyla bilinen bu bitki, kumlu topraklar ve kayalık alanlarda büyür (115, 116).

M.Ö. 4. yüzyılın başlarında, Theophrastus, tıbbi bitkiler arasında yer alan silimarin hakkında ilk bilgileri vermiştir. Birinci yüzyılda, Roma ordusunda görev yapan Yunan hekim Dioscorides, bu bitkiye "devedikeni" adını vermiştir. Silimarin, Avrupa'da ilk kez sebze olarak yetiştirilmiş ve dikensiz yaprakları salata ile ıspanak gibi tüketilmiştir; ayrıca kök ve çiçekleri de yenmiştir. Silimarin, 30 ila 200 cm arasında boylanabilir ve genellikle konik bir şekle sahiptir. En geniş taban çapı yaklaşık 160 cm'ye kadar ulaşabilir (114, 117).



Şekil 6. Silimaritin bileşenleri (118)



Şekil 7. Silybum marianum (Anonim, 2018)

Silimaritinin suda çözünürlüğü düşüktür ve genellikle %70-80 silibin içeren kapsüller şeklinde sunulur. Oral yolla alındığında, emilimi oldukça sınırlıdır ve

sıçanlarda safra içeriği %2-3 civarındadır. Hem hayvanlarda hem de insanlarda, maksimum plazma konsantrasyonu genellikle 4-6 saat içinde ulaşır (119-121).

Silimarinin koruyucu etkileri, steroid yapısına sahip olmasından kaynaklanarak hücre içinde RNA (Ribonükleik asit) ve protein sentezini uyarır, bu da hücrelerin yenilenmesini destekler. Ayrıca, hücre membranının stabilitesini artırarak zararlı maddelerin hücre içine geçişini engeller. Serbest radikal temizleme etkisiyle, reaktif oksijen türlerini nötralize eder ve hücre içindeki glutatyon seviyesini artırarak lipid peroksidasyonunu azaltır (119).

Antioksidan özellikleri, SOD, glutatyon, CAT ve GSHPx (antioksidan enzimler) enzim aktivitelerini artırarak, demir ile bağlanıp hücrelerdeki glutatyon redüksiyonunu engelleyerek gösterdiği belirtilmektedir (122). Ayrıca, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, silimarinin antioksidan etkilerinin, antioksidan enzimlerin mRNA (mesajcı ribonükleik asit) düzeylerinde ekspresyonu artırarak meydana geldiği gösterilmiştir (119). Bununla birlikte, antiapoptotik etkilerini hücre içindeki p53-bağımlı yolak (Bcl-2/Bax, sitokrom C salınımı, Apaf-1) ve caspase-3 aracılığıyla gerçekleştirdiği bildirilmiştir (123).

Silimarinin HbA1c (Hemoglobin A1c) ve kan glukoz seviyelerini azalttığı, bu etkisini hücrelerel glutatyon düzeyini artırarak, antioksidan enzimlerin aktivitesini yükselterek ve hücre membranlarını stabilize ederek sağladığı belirtilmiştir (124). Ayrıca, silimarinin beyinde bazı nörotransmitterlerin düzeylerini artırdığı bilinmektedir.

Silimarinin antiinflamatuvar etkilerini gösteren birçok mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar arasında lökotrien ve prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi, mast hücrelerinin stabilizasyonu, nötrofil göçünün engellenmesi, inflamatuvar sitokinlerin baskılanması ve Kupffer hücrelerinin inhibisyonu yer almaktadır. Ayrıca, Silimarinin Kupffer hücresinde lökotrien üretimini engelleyerek, hepatik yıldız hücrelerinin aktivasyonunun fibrojeneze dönüşmesini önlediği bildirilmiştir (125). Düşük dozlarda uygulanan silimarin, sıçanlarda T-lenfositlerinin aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, TNF, IL-1 β (İnterlökin 1beta) ve IL-6'nın mRNA ekspresyonlarının doza bağlı olarak arttığı ve silimarinin immünomodülatör etkilerinin olduğu açıkça gösterilmiştir (125).

2.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, vücutta reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması durumudur. Bu dengesizlik, hücre zarlarına, proteinlere, lipitlere ve DNA'ya zarar vererek çeşitli hastalıkların gelişmesine katkı sağlayabilir (126). ROS'lar normal metabolizma sırasında oluşur ama aşırı üretimi zararlıdır.

Kronik oksidatif stres, kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar (örneğin Alzheimer), yaşlanma gibi durumlarla ilişkilidir (127).

Antioksidanlar, ROS gibi zararlı molekülleri nötralize eden savunma molekülleridir. Bunlar:

Endojen (vücut tarafından üretilen): glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz

Eksojen (besinlerle alınan): C vitamini, E vitamini, polifenoller olmak üzere 2 kısımda incelenir.

2.6. Total Antioksidatif Status (TAS)

Total Antioksidan Kapasite (TAK) ise bir organizmanın veya plazmanın tüm antioksidanlarının birlikte oluşturduğu savunma gücünün ölçümüdür. Total antioksidatif stres terimi, oksidatif stres düzeyi ile total antioksidan kapasitenin birlikte değerlendirilmesini anlatan bir kavramsal çerçevedir (128).

Düşük TAK düzeylerinin oksidatif stresin artışıyla birlikte kardiyovasküler hastalıklar, kanser, Alzheimer, diyabet, obezite gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı gözlenmiştir (129).

Sonuç olarak bakıldığında TAK, organizmanın oksidatif strese karşı genel savunma gücünü gösterir. Oksidatif stresin ölçümü, hastalıkların erken teşhis ve izleminde potansiyel biyobelirteç olarak kullanılır. TAK + TOS ölçümleriyle oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplanabilir.

2.7. Total Oksidan Status (TOS)

Total Oksidan Status (TOS), bir biyolojik örnekte (kan serumu, plazma vb.) tüm oksidan moleküllerin toplam düzeyini ifade eder. Bu parametre, vücuttaki oksidatif yükü topluca değerlendirmek için kullanılır. TOS, bireyin genel oksidatif hasara maruz

kalma derecesini yansıtır. Serbest radikallerin ve peroksitlerin toplam miktarını ölçmek için geliştirilmiş bir biyokimyasal testtir. (128)

Yüksek TOS düzeyi, aşağıdaki hastalıklarla ilişkilendirilmiştir:

- Kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz)
- Diyabet ve diyabetik komplikasyonlar
- Nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson)
- Kanser
- Romatizmal ve inflamatuvar hastalıklar (129).

2.8. Epilepsi İle TAS-TOS İlişkisi

Epilepsi, beyinde anormal ve aşırı elektriksel aktivite sonucu ortaya çıkan nörolojik bir hastalıktır. Epileptik nöbetlerin oksidatif stres oluşturduğunu ve aynı zamanda oksidatif stresin de nöbet eşiğini düşürebileceğini ortaya koymaktadır (130).

Epileptik nöbetler sırasında beyinde artan elektriksel aktivite metabolizmayı hızlandırır. Bu durum ROS aşırı üretimine neden olur. Sonuçta TOS seviyeleri epilepsi hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Epilepside sürekli veya tekrarlayan nöbetler antioksidan savunmayı tüketir (Glutasyon, süperoksit dismutaz, C vitamini) (131).

Sonuç olarak bakıldığında epilepsi hastalarında TOS artar, TAK azalır, dolayısıyla OSI (TOS/TAK oranı) yükselir. Bu dengesizlik, nöbetlerin şiddeti ve sıklığıyla ilişkilendirilmiştir.

2.9. Öğrenme

Öğrenme, bireyin deneyimlerinin, aldığı eğitim ve öğretimle birlikte davranışlarında kalıcı bir değişim meydana getirdiği bir süreçtir. Bir bilginin veya becerinin öğrenme sayılabilmesi için davranışta gözle görülür bir değişiklik olmalı ve bu değişikliğin süreklilik göstermesi gerekir. Öğrenme, bireyin kapasitesini geliştirir ve daha önce başaramadığı bir şeyi yapabilmesini sağlar.

Fizyolojik açıdan ise öğrenme, deneyimlerin bireyin sinirsel yapısında yol açtığı değişikliklerle ilgili bir süreçtir. Bu değişiklikler sonucunda algılama, performans, düşünme ve planlama gibi becerilerde de gelişmeler görülür. (132)

Öğrenmede önemli faktörler;

- a) Algılama
- b) Anlama

c) Kavramadır

Öğrenme ile ilgili olarak farklı temellere dayanan çeşitli kuramlar geliştirilmiştir: davranışsal, duyuşsal, bilişsel ve nörofizyolojik. Davranışçı kurama göre öğrenme, uyarıcı ile davranış arasında kurulan bir bağlantı ile gerçekleşir ve pekiştirme yoluyla davranış değişikliği sağlanır. Bilişsel kuram ise öğrenmeyi, bireyin çevresinde gerçekleşen olaylara anlam yüklemesi olarak tanımlar. Duyusal kuram ise öğrenmenin, benlik ve ahlaki gelişim gibi duygusal sonuçlarla ilişkili olduğunu savunur.

Nörofizyolojik temelli öğrenme, beynin paralel işlemci olarak işlediğini ve öğrenmenin fizyolojik bir süreç olarak ele alınması gerektiğini savunur. Bu görüşe göre, öğrenme biyokimyasal bir değişimdir ve nöronlar arasında yeni sinaptik bağlantıların kurulmasını ifade eder (132).

2.10. Bellek (Hafıza)

Bellek, öğrenilen bilgilerin depolanması ve saklanması süreci olarak tanımlanabilir. Bir bireyin okuduğu veya öğrendiği bilgileri hatırlayabilmesi, onun bilgi sahibi olmasını sağlar. Şimdiye kadar hafıza, farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Edinilen bilginin saklanması ve geri çağırılması, bilginin türüne ve ne kadar süreyle depolandığına bağlı olarak kategorilere ayrılmıştır. Bu bağlamda hafıza, edinilen bilginin saklanması ve geri çağırılma şekline göre iki ana türde sınıflandırılabilir: Dekleratif (açık) hafıza ve refleksif (kapalı) hafıza (132).

Tanımlanabilir hafıza, çevremizdeki insanlar, yerler ve olaylarla ilgili bilgilerin, kelimelerle ifade edilen bir hafıza biçimidir. Bu tür hafızanın oluşumu, bilinçli düşünme ve değerlendirme süreçlerini gerektirir. Bu süreç, karşılaştırma, analiz ve bilgilerin birleştirilmesi gibi bilişsel işlemlerle desteklenir. Dekleratif hafızadan bilgi çağırma, yaratıcı bir işlem olup, bilgilerin yeniden düzenlenmesi, yapılandırılması ve orijinal formunun yoğunlaştırılması gibi adımları içerir. (132)

Tanımlanabilir hafıza, hatırlanan olaylar ve gerçeklerle ilgili bilgileri kapsayan bir hafıza türüdür. Öte yandan, refleksif hafıza, bir davranışın tekrarı sonucu farkında olmadan zamanla gelişir ve bu tür hafıza, bilinçli düşünme veya karşılaştırma gibi bilişsel süreçler gerektirmez. Bu hafıza genellikle kelimelerle ifade edilmez ve çoğunlukla algısal veya motor becerilerle ilgilidir, örneğin ayakkabı bağlama veya araba kullanma gibi beceriler refleksif hafıza yoluyla kazanılır (132).

Depolanan bilginin türleri, hafıza kategorileri olarak açıklamalı hafıza ve beceri hafızası şeklinde ikiye ayrılabilir. Açıklamalı hafıza, bir düşüncenin ayrıntılarıyla bağlantılıdır ve genellikle çevreye dair zaman ve deneyimle ilgili bedensel anıları içerir. Örneğin, kişisel yaşantılar ve olaylara dair bilgiler açıklamalı hafızada depolanır. Öte yandan, beceri hafızası, fiziksel motor aktivitelerle ilgilidir ve bedensel hareketlerin öğrenilmesiyle bağlantılıdır. Bir futbol topuna vurma becerisi buna örnek olarak verilebilir. Hafıza ayrıca süresine göre kısa, orta ve uzun süreli olmak üzere üç ana kategoride incelenir. Bu sınıflandırma, hafızanın türleri arasında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (132).

2.10.1. Kısa süreli hafıza

Basit tanımla bir telefon numarasındaki sayıları birkaç saniye ile birkaç dakika arasında bunları düşünerek veya tekrar ederek akılda tutma becerisidir. Kısa süreli hafıza aynı uyarının yansıyan devre deneni, geçici bir devre içerisinde sürekli dolaşmasından kaynaklanır. Bir başka açıklamada ise presinaptik kolaylaştırma veya inhibisyonudur. Fizyolojik olarak bakıldığında presinaptik uçlardan salgılanan nörotransmitter maddeler saniyelerce süren bir fasilitasyon veya inhibisyona neden olur (132).

2.10.2. Orta süreli hafıza

Günler veya haftalar sürer, sonra kaybolur. Dendritik sonlanma veya aksonal membranda birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar kalıcı olabilen kimyasal ve fiziksel değişikliklerden kaynaklanır (132).

İki tür sinaptik sonlanma vardır: duysal sonlanma (presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasındaki bağlantı) ve kolaylaştırıcı sonlanma (presinaptik olup duysal sonlanma ile sinaps yapar). Kolaylaştırıcı sonlanma uyarıldığında, duysal sonlanma tekrar tekrar uyarıldıkça başlangıçta güçlü bir sinyal iletimi olur. Ancak aynı yoğunlukta uyarı tekrarladıkça, uyarı iletimi giderek zayıflar ve en sonunda durur. Bu duruma alışma (habitüasyon) denir. Örneğin, yeni bir saatin sesinin başlarda rahatsız edici olduğu ve uykuya dalmayı zorlaştırdığı durum, ancak birkaç gece sonra saatin sesine alışılması örneğidir. Alışma, önemsiz ve anlamsız uyarılara karşı sinirsel devrenin verdiği cevabın zayıflaması ya da tamamen durmasıyla oluşan bir tür olumsuz hafızadır. Duysal sonlanmadaki alışma etkisi, kalsiyum kanallarının kapanmasıyla ilişkili olup, tam olarak neden olduğu henüz açıklanmamıştır (132).

Eğer duysal sonlanma uyarılırken aynı anda ağırlı bir uyarı da verilir ve bu ağırlı uyarı kolaylaştırıcı etki yaparsa, postsinaptik nöron üzerinde oluşturulan etki zamanla zayıflamak yerine güçlenir ve hızlanır. Bu durumda, sinaptik geçiş daha kuvvetli ve hızlı hale gelir. Düzenli bir eğitimle bu etki kalıcı hale gelebilir ve birkaç hafta boyunca devam edebilir, hatta daha yoğun bir eğitimle, yeni bir kolaylaştırıcı uyarı kullanmaya gerek kalmadan bu etki sürer. İlginç bir şekilde, alışlagelen tepkiler bile yalnızca birkaç ağırlı uyarı ile tekrar kolaylaştırılabilir (132).

Bu kolaylaştırma mekanizması şu şekilde çalışır: Kolaylaştırıcı sonlanma, duysal sonlanma ile aynı anda uyarıldığında, duysal sonlanma yüzeyine serotonin salgılanır. Serotonin, duysal sonlanmadaki serotonin reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri aktive eder. Bu aktivasyon, membranın iç kısmındaki adenil siklaz enzimini tetikler ve böylece presinaptik sonlanmada cAMP (siklik AMP) oluşur. cAMP, bir protein kinazı uyararak, duysal sonlanmadaki potasyum kanallarının bir kısmını oluşturan bir proteini fosforiller. Bu fosforilasyon, potasyum kanallarının geçirgenliğini engeller ve duysal sonlanmada depolarizasyon meydana gelir. Bu etki dakikalar ile haftalar arasında sürebilir. Potasyum iyonlarının hücre dışına çıkamaması sonucu sinaptik sonlanmada aksiyon potansiyeli uzar. Bu da, aksiyon potansiyelinin sonunda polarize duruma geri dönebilmek için potasyum iyonlarının dışarı çıkması gerektiği anlamına gelir. Aksiyon potansiyelinin süresi uzadıkça, kalsiyum kanallarının etkinliği de artar ve duysal sonlanmaya büyük miktarda kalsiyum girmeye başlar. Bu durum, nörotransmitter salınımını artırarak postsinaptik etkilerin güçlenmesine yol açar (132).

Sonuç olarak duysal sonlanma ve kolaylaştırılmış sonlanma aynı anda uyarıldığında güçlü bir etki ortaya çıkar. Bu durum, duysal sonlanmanın uyarılara karşı daha hassas hale gelmesine yol açar ve nihayetinde hafıza izi oluşur (132).

2.10.3. Uzun süreli hafıza

Bir hatıra korunduğu anda, ömür boyu hafızada kalır. Geçmişte yapılan hayvan deneylerinde, protein sentezini artıran DNA (Deoksiribonükleik asit) etkisini engelleyen bir ilaç uygulandığında, presinaptik nöronlarda morfolojik değişiklikler gözlemlenir ve kalıcı bellek oluşumu engellenir. Uzun süreli belleğin oluşumu sırasında, presinaptik son veya postsinaptik membranda yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu süreçte sinapsların impuls iletim kapasitesi farklı yollarla artar.

Nörotransmitter salgılayan veziküllerin sayısı artar, presinaptik uçların sayısı çoğalır ve dendritlerin yapısında impuls iletimini güçlendiren yapısal değişiklikler görülür (132).

Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe geçişi sağlamlaştırma olarak adlandırılır. Bunun için pekiştirme gereklidir. Aynı bilgilerin beyinde tekrarlanması kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe geçişini kolaylaştırır. Buna bağlı olarak tekrarlanan az sayıda bilgi, tekrarlanmayan çok sayıda bilgidен daha uzun sürelidir (132).

Bir sinir yolağı ard arda kısa süreli ve güçsüz elektriksel uyarılarla uyarıldıktan sonra, tek tek uyarılara daha yüksek genlikli yanıtlar oluşturur. İmpulsları ileten sinapslar, aynı uyarıyı bir sonraki iletimde daha kolay iletirler. Sinir yolağı güçlenmiş ve kolaylanmış olur. Kısacası uyarı ard arda tekrarlanarak devam etmişse, nörolojik sistemde kendine kolaylaştırılmış bir yolak açar (132).

2.11. Epilepsi ile Öğrenme ve Bellek İlişkisi

Epilepsi, beynin anormal, aşırı veya senkronize nöronal aktivitesinden kaynaklanan kronik bir nörolojik hastalıktır. Nöbetler, beyindeki normal elektriksel aktivitenin geçici olarak bozulmasına neden olur. Bu bozulmalar, özellikle öğrenme ve bellek işlevlerinden sorumlu olan beyin bölgelerinde gerçekleştiğinde, bilişsel işlevlerde çeşitli bozulmalara yol açabilir (132).

2.11.1. Epileptik nöbetlerin beyin üzerindeki etkisi

Epileptik nöbetler özellikle hipokampus, prefrontal korteks ve temporal lob gibi öğrenme ve bellekle ilgili bölgeleri etkileyebilir. Özellikle TLE olan bireylerde episodik bellek (kişisel deneyimlere dayalı hafıza) ve sözel öğrenmede belirgin bozulmalar gözlenmektedir (133).

2.11.2. Epilepsinin bellek türlerine etkisi

Epilepsi farklı bellek türlerini farklı şekillerde etkileyebilir:

Episodik bellek: Temporal lob epilepsisi olan bireylerde en çok zarar gören bellek türüdür.

Çalışma belleği: Frontal lob epilepsisi, çalışma belleğini ve dikkat mekanizmalarını olumsuz etkileyebilir.

Anlamsal bellek: Daha dirençli olmakla birlikte, uzun süreli epilepside bu bellek türü de etkilenebilir.

2.11.3. Nöroplastisite ve öğrenme

Epilepsi nöroplastisiteyi (beynin öğrenme ve deneyimle yapısal ve işlevsel değişim kapasitesi) olumsuz etkileyebilir. Sık nöbet geçiren bireylerde sinaptik bağlantılarda bozulma meydana gelmesi, öğrenme sürecinde kalıcılığı ve yeni bilginin edinilmesini zorlaştırır (134).

2.11.4. Antiepileptik ilaçların öğrenme ve belleğe etkisi

AEİ, nöbetleri kontrol altında tutmaya yardımcı olurken bazı bilişsel yan etkilere de yol açabilir. Örneğin, fenitoin, karbamazepin, valproat gibi ilaçlar dikkat, işlem hızı ve hafıza üzerinde baskılayıcı etki gösterebilir (135).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesinde Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Etik Kuruluna başvuruldu ve 2023/36 protokol nolu karar ile etik onayı alındı. Çalışmamız Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi.

3.1 Deney Gereçleri

Deneyde kullanılan sarf malzemeleri etik kurul izni alındıktan sonra proje başvurusu kapsamında Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından proje finansmanı aracılığıyla kısmen karşılanmıştır.

Tablo 1. Deneyde kullanılan araç ve gereçler

Gereçler	Marka	Model
Hassas terazi	Precisa XB	220A
Pentilentetrazol	Sigma Aldrich	P6500-25G
ELISA Yıkama Cihazı	BIOTEK, ABD	ELX50
Resveratrol	%99.9 SAFLIKTA	
Silimarin	%99.9 SAFLIKTA	
TAS Kiti	Rel Assay Diagnostics	
TOS Kiti	Rel Assay Diagnostics	
Elisa kit GABA	Sunred	201-11-0103
Elisa kit Glutamat	Sunred	201-11-1647
Oto Analizör	NÜVE	1200R
Santrifüj cihazı	Cence	L530R

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada strese maruz bırakılmamış ve uluslararası standartlara uygun kafeslerde yetiştirilen 4 aylık 230-250 gram ağırlığında 50 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Deney hayvanları hayvan taşıma yönetmeliğine uygun olarak gerekli izin alındıktan sonra Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Bölümüne transfer edildi. Deney hayvanları sesten yalıtılmış, % 55±6 nem içeren ve sıcaklığı 22±1 °C olan bir odada tutuldu. Ayrıca, sirkadyen ritmin korunması için ortamın 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü sağlandı. Hayvanlar için uygun oranda besin ve su bulunduruldu. Çalışma

alanına getirilen sıçanlar adaptasyon süreci olarak 10 gün bekletildi. Deneysel çalışmalar, sirkadiyen ritim değişiklikleri ve buna bağlı oluşabilecek etkilerden kaçınmak amacıyla her gün 09.00-18.00 saatleri arasında gerçekleştirildi. Buna ek olarak, deneyin yapıldığı ortamın ses ve ışık düzeyi sürekli kontrol altında tutularak deneysel süreçlerin etkilenmemesi için standardizasyon sağlandı.

3.3. Deney Grupları

Deney protokolüne uygun olarak tüm sıçanlar 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubu, Epileptik grup, Resveratrol grubu, Silimarin grubu, Resveratrol ve Silimarin grubu. Her grupta 10 adet sıçan olacak şekilde gruplar oluşturuldu. Her gruptaki sıçanlar kendi kafeslerine alınmış olup kafes üzerine grup isimleri yazıldı. Sıçanlar kuyruklarından numaralandırılarak kayıt altına alındı.

Hayvanlar deney protokolünden; Veteriner Hekimin uygun görmesi (insani nedenler), vücut ağırlığının %15'inden fazla kilo kaybı, düzgün gıda ve su almama, uyarılara belirgin derecede azalmış yanıt verme gibi durumlar olduğu takdirde çalışmadan dışlandı. Tüm hayvanlar deneyin ilk gününden itibaren haftada bir tartıldı.



Şekil 8. Sıçan grupları



Şekil 9. Sıçanların numaralandırılması ve tartılması

Kontrol grubu (K): Bu gruptaki sıçanlara 14 gün boyunca hergün izotonik çözelti verildi.

Epilepsi grubu (E): Bu gruptaki sıçanlara 14 gün boyunca gün aşırı 1 ml/kg olacak şekilde ilaçların çözücüsü olarak kullanılan serum fizyolojik (SF) enjekte edildi ve 30 dakika sonra nöbet indüklemek için PTZ (35 mg/kg) dozda) intraperitoneal olarak verildi (136). PTZ uygulamasından sonra 30 dk boyunca sıçanların epilepsi hareketleri Racine sınıflandırmasına göre gözlemlendi. 14 gün sonunda epilepsi tablosu Racine sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Gün aşırı uyguladığımız ardışık üç PTZ (35 mg/kg) enjeksiyonunda Racine skalasının 4. ve 5. evre özelliklerini gösteren sıçanlar kronik epileptik sıçan olarak kabul edildi.

Epilepsi + Resveratrol grubu (ER): Bu gruptaki sıçanlara 14 gün boyunca gün aşırı 1 ml/kg olacak şekilde ilaçların çözücüsü olarak kullanılan SF enjekte edildi ve 30 dakika sonra nöbet indüklemek için PTZ (35 mg/kg dozda) intraperitoneal olarak verildi (136). PTZ uygulamasından sonra 30 dk boyunca sıçanların epilepsi hareketleri Racine sınıflandırmasına göre gözlemlendi. 14 gün sonunda epilepsi tablosu Racine sınıflandırmasına bağlı olarak değerlendirildi. Gün aşırı uyguladığımız ardışık üç PTZ (35 mg/kg) enjeksiyonunda Racine skalasının 4. ve 5. evre özelliklerini gösteren sıçanlar kronik epileptik sıçan olarak kabul edildi. Kronik epilepsi oluşturulduktan sonra resveratrol, 14 gün boyunca 20 mg/kg intraperitoneal olarak verildi (137). Resveratrol verildiği süre içerisinde epileptik tablo gözlemlendi.

Epilepsi + Silimarin grubu (ES): Bu gruptaki sıçanlara 14 gün boyunca gün aşırı 1 ml/kg olacak şekilde ilaçların çözücüsü olarak kullanılan SF enjekte edildi ve 30 dakika sonra nöbet indüklemek için PTZ (35 mg/kg dozda) intraperitoneal olarak verildi (136). PTZ uygulamasından sonra 30 dk boyunca sıçanların epilepsi hareketleri racine sınıflandırmasına göre gözlemlendi. 14 gün sonunda epilepsi tablosu Racine sınıflandırması temel alınarak değerlendirildi. Gün aşırı uyguladığımız ardışık üç PTZ (35 mg/kg) enjeksiyonunda Racine skalasının 4. ve 5. evre özelliklerini gösteren sıçanlar kronik epileptik sıçan olarak kabul edildi.

Kronik epilepsi oluşturulduktan sonra silimarin dilüe edilerek 200 mg/kg/gün intraperitoneal olarak 14 gün boyunca uygulandı (138). Dozlar haftalık olarak hazırlandı ve -18°C'de saklandı. Silimarin verildiği süre içerisinde epileptik tablo gözlemlendi.

Epilepsi + Resvertrol + Silimarin grubu (ERS): Bu gruptaki sıçanlara 14 gün boyunca gün aşırı 1 ml/kg olacak şekilde ilaçların çözücüsü olarak kullanılan SF enjekte edildi ve 30 dakika sonra nöbet indüklemek için PTZ (35 mg/kg dozda) intraperitoneal olarak verildi (136). PTZ uygulamasından sonra 30 dk boyunca sıçanların epilepsi hareketleri racine sınıflandırmasına göre gözlemlendi. 14 gün sonunda epilepsi tablosu Racine sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Gün aşırı uyguladığımız ardışık üç PTZ (35 mg/kg) enjeksiyonunda Racine skalasının 4. ve 5. evre özelliklerini gösteren sıçanlar kronik epileptik sıçan olarak kabul edildi.

Kronik epilepsi oluşturulduktan sonra resveratrol, 14 gün boyunca 20 mg/kg intraperitoneal olarak (137), silimarin dilüe edilerek 200 mg/kg/gün intraperitoneal olarak 14 gün boyunca birlikte uygulandı (138). Resveratrol ve silimarin verildiği süre içerisinde epileptik tablo gözlemlendi.

Epilepsi oluşturulmak istenen gruplara PTZ gün aşırı uygulandı. Bu sayede sıçanlar aşırı kimyasal yükten kurtuldu ve deneyib sağlıklı bir şekilde yürütülmesi sağlandı (136).

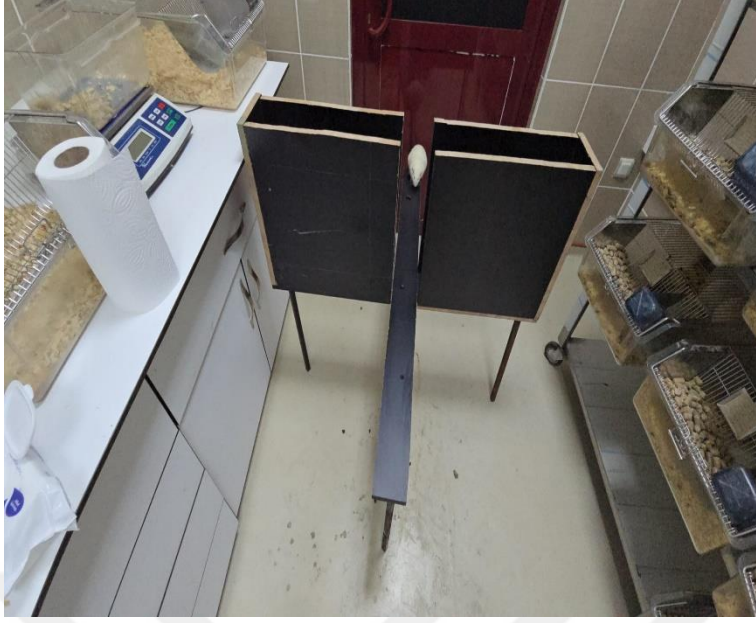


Şekil 10. Sıçanlara uygulanan enjeksiyon

3.4. Öğrenme ve Bellek Deneyleri

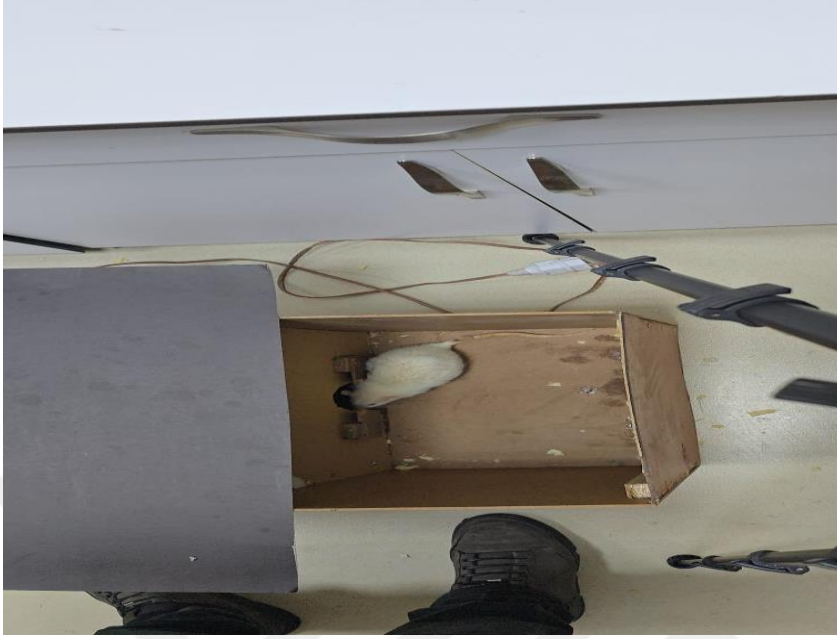
Gruplar epileptik tablo ve tedavi modülleri ile oluşturulduktan sonra deney hayvanları üzerinde sırayla gerçekleştirilen öğrenme ve bellek testleri aşağıdaki gibidir;

Yükseltilmiş artı labirent testi: Mekansal ve uzun süreli öğrenme-belleği ölçen bir metoddur. Yükseltilmiş T-Labirent düzeneğinin yüksekliği, kapalı kolun boyu, açık kolların boyları 50 cm, kapalı kolun yüksekliği 40 cm, tüm kolların genişliği ise 10 cm olacaktır. Yükseltilmiş artı labirent testi için her sıçan ayrı olarak kapalı kola bırakılarak açık kola tüm vücutları ile geçtikleri süre hesaplandı ve bu üç kez tekrarlandı (5 dk. limit değer olarak alınır). Öğrenilmiş (şartlı) korkuyu yansıtan bu üç değerın ortalaması alınarak değerlendirilme yapıldı. Daha sonra açık kola bırakılan sıçanların kapalı kola girme süreleri hesaplandı (5 dk. limit değer olarak alınır). Bu da şartsız korkuyu değerlendirmek için kullanıldı (139). Deneye alınan her sıçandan sonra ortam temizliği yapıldı ve bir sonraki sıçan deneyine hazır hale getirildi.



Şekil 11. Yükseltiştir Artı Labirent Testi

Pasif sakınma testi: Pasif sakınma düzeneği aydınlık ve karanlık olmak üzere iki odadan oluşur ve odaların arası açılıp kapanabilen bir kapı ile birbirine bağlıdır. Karanlık odanın tabanında bulunan ızgara bir elektrik üreticisine bağlıdır. Öğrenme için, sıçanlar aydınlık bölüme konulduktan 10 saniye sonra iki bölme arasındaki kapı açıldığında, sıçanların karanlığı tercih etmeleri nedeniyle sıçanlar karanlık bölüme geçtiler, kapı kapandı ve 3 saniye süre ile 0,3 miliamper (mA) elektrik şoku verildi ve kapı açıldı. Sıçanların aydınlık bölüme geçmeleri sağlandı. Sıçanların karanlık bölüme geçiş latansları kaydedildi. Hafıza testi için 1 saat (konsolidasyon) ve 24 saat (uzun süreli hafıza) sonra aydınlık bölüme konulan sıçanların kapı açıldıktan sonra karanlık bölüme geçiş süreleri kaydedildi. Öğrenme konsolide edilip ve uzun süreli hafızaya aktarıldıktan sonra ise aydınlık bölümde donma davranışı sergiledikleri ve karanlık bölüme geçmedikleri gözlemlendi. Aydınlık bölüme bırakıldıktan sonra 300 saniye süre ile beklendi. Karanlık bölüme girmediyse aydınlık bölümden alındı ve latans 300 olarak kaydedildi. Bu test ile uzun süreli hafıza ve öğrenme hızı hesaplandı (140). Deneye alınan her sıçandan sonra ortam temizliği yapıldı ve bir sonraki sıçan deneyine hazır hale getirildi.



Şekil 12. Pasif sakınma Testi

Açık alan testi: Sıçanlar için özel ebatlarda pleksiglastan yapılmış 50×50×30 cm kare şeklinde tabanı eşit karelere çizgi ile ayrılmış düzenekte yapıldı. Bir kamera vasıtası ile kayıt alındı. Bir köşeye bırakılan deney hayvanının dört ekstremitesi ile geçtiği çizgi sayısı (lokomotor aktivite), arka ekstremiteleri üzerinde yükselerek etrafı koklama ve keşfetme davranışı (şahlanma), temizlenme davranışları (tımarlanma) süre ve sayısı kaydedildi. Otonomik fonksiyonların göstergesi olarak 5 dk. içinde yaptığı defekasyon sayısı değerlendirildi. Bu test ile duyguların lokomotor aktivite ve sedasyonun tespiti ölçüldü (141). Deneye alınan her sıçandan sonra ortam temizliği yapıldı ve bir sonraki sıçan deneyine hazır hale getirildi.



Şekil 13. Açık Alan testi

DÜSAM (Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi) alt yapısında ilgili düzenekler bulunmadığı için çalışmamızı standartlara uygun olarak yaptırdıkları düzeneklerle DÜSAM merkezinde yürütüldü. Ayrıca DÜSAM alt yapısında ilgili araştırmalarda sıklıkla kullanılan EthoVision XT programı bulunmadığı için bu programa sahip olmayan üniversitelerde gerçekleştirilen tez ve tezler baz alınarak kamera sistemi ile çalışmalar yürütüldü (140).

6 gün art arda öğrenme bellek deney uygulamaları yapıldı, her hafta tüm gruplara ait denekler tartıldı ve kilo takipleri yapıldı.

3.5. Biyokimya Örnekleri

Deney süresince, her hafta denekler tartıldı ve kilo takipleri yapıldı. Deney periyodunun sonunda sıçanlar 12 saatlik açlığı takiben öğrenme ve bellek testleri bittikten sonra hayvanlar ketamin hidroklorür (80 mg/kg) ve ksilazin (8 mg/kg) kas içi enjeksiyonu yapılarak anesteziye alındı. Anesteziye alınan sıçanlar dış uyaranlara cevap vermeyecek duruma geldikten sonra batın açılıp eksanguinasyonla (kansızlaştırma) ile kardiyak ventriküllerden sakrifiye edilerek kan numuneleri tüplere alındı. Alınan kan sonrasında sıçanların hayati fonksiyonları kalmadığından dolayı post-op analjeziklere ihtiyaç duyulmadı.



Şekil 14. Anestezi altında feda işlemi

Kan örnekleri tüplere alındı ve kafeslerdeki sıçanların numaralarına göre kan tüpleri etiketlendirildi. 1 saat içinde kan tüpleri çalışılmak üzere Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarına götürüldü. Biyokimya laboratuvarında kan örneklerinde GABA düzeyi Sunred marka 201-11-0103 katalog no, Glutamat düzeyi Sunred marka 201-11-1647 katalog no ELISA kit ile çalışıldı. TAS düzeyi Rel Assay Diagnostics marka EL24156A lot no-REF no: RL0017 kit ile çalışıldı. TOS düzeyi Rel Assay Diagnostics marka EL241710 lot no-REF no: RL0024 kit ile çalışıldı. Çalışılan kan örneklerinin sonuçları istatistiksel analiz yapılması adına kayıt altına alındı.



Şekil 15. Deneyde Uygulanan Anestezik Ajanlar

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), korelasyon katsayısı (r), varyasyon katsayısı (CV%), %95 güven aralığı (%95 CI), tutarlılık oranı ve ağırlıklı kappa (κ) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren üç grup karşılaştırılmasında Tek Yönlü Anova testi, ikili karşılaştırmalarda ise çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda ise Bonferoni Düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki için Pearson/spearman korelasyon analizi yapıldı. Hipotezler çift yönlü alındı, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Ağırlık

Tüm sıçanlar deneyin ilk gününden itibaren haftada bir tartıldı. Sıçanlar deney protokolünden; vücut ağırlığının %15'inden fazla kilo kaybı, düzgün gıda ve su almama, uyarılara belirgin derecede azalmış yanıt verme gibi durumlar olduğu takdirde çıkarıldı. Bütün veriler ışığında sıçanların ağırlık verileri gruplarına göre kaydedildi. Tablo 2'de deneyde kullanılan sıçanların ağırlık bilgileri belirtilmiştir.

Tablo 2. Deneyde yer alan sıçanların haftalık ağırlıkları

Deney grupları	Deney başlangıcı	1.hafta	2.hafta	3.hafta	4. hafta
K (gr.)	217-340(278,5)	207-345(276)	225-370(297,5)	214-340(287)	223-350(286,5)
E (gr.)	250-380(315)	236-360(302)	250-335(288)	240-355(298)	242-373(305)
ER(gr.)	240-390(315)	255-366(295,5)	260-349(285)	265-355(305,5)	270-368(312,5)
ES(gr.)	250-360(305)	240-350(295)	257-341(284)	250-345(290)	247-355(302)
ERS(gr.)	200-350(275)	200-337(255,5)	195-318(239)	198-325(259)	200-340(260)
Mortalite oranı	0	0	1 (%10)	0	1 (%10)

gr: Gram, Res: Resveratrol, Sil: Silimarin

Tablo 2'de deneyde kullanılan sıçanların haftalık ağırlık verileri gösterilmiştir. Bu veriler incelendiğinde kontrol grubunda ortalama ağırlık fazla değişmezken epileptik sıçanlarda azalmıştır. Tedavi gruplarında ise epileptik sıçan oluşana kadar ağırlıklar azılırken tedavi neticesinde artışlar gözlenmektedir. Mortalite oranı 2. Hafta ve 4. Hafta 1 adet olmak üzere toplamda 2 adettir.

Tablo 3'de sıçanların ağırlık değerlerinin Friedman testine göre anlamlılık değerleri gösterilmektedir. K grubunda haftalar arasında anlamlı bir değer gözlenmemiştir ($p>0,05$). E grubunda haftalar arasında anlamlı bir azalış gözlenmektedir ($p<0,05$). ER grubunda da haftalık değerlendirildiğinde anlamlı bir değişiklik gözlenmektedir ($p<0,05$). ES grubunda da haftalar arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmiştir ($p<0,05$). ERS grubunda haftalık olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmektedir ($p<0,05$).

E grubu sıçanlarda deney protokolünün sonlarına doğru anlamlı şekilde kilo azalışı gözlenmektedir ($p<0,05$). Tedavi gruplarında ilk 2 hafta anlamlı bir şekilde ağırlık azalışı gözlenmektedir. 3. ve 4. hafta tedavi protokolünün etkisiyle anlamlı şekilde ağırlık artışı gözlenmektedir ($p<0,05$).

Tablo 3. Ağırlıkların istatistiksel değerleri

Grup	Friedman İstatistiği	p-Değeri
K	4.88	0,3
E	27.73	p< 0,001
ER	23.20	p< 0,001
ES	19.30	p< 0,001
ERS	34.84	p< 0,001

4.2. GABA ve Glutamat

Davranış testleri sonrasında kan serum örneklerinde GABA ve glutamat düzeyleri çalışıldı. Tablo 4.' de kronik epileptik sıçanlarda kan serumunda GABA ve glutamat düzeylerindeki değişimleri göstermektedir.

Tablo 4. GABA ve Glutamat düzeyleri (ort.)

Grup	GABA Düzeyi (nmol/mL)	Glutamat Düzeyi (μmol/L)
K	175,4±10	106,5±10
E	95,13±10	184.3±10
ER	130±10	157,2±10
ES	139±10	138,1±10
ERS	147,1±10	117,6±10

nmol /mL: Nanomol/ mililitre, μmol/L: Pikomol/Litre

Tablo 5. Gruplar arası GABA anlamlılık değeri

Grup 1	Grup 2	p-değeri
E	ER	<0.001
E	ERS	<0.001
E	ES	<0.001
E	K	<0.001
ER	ERS	<0.001
ER	ES	<0.001
ER	K	<0.001
ERS	ES	<0.001
ERS	K	<0.001
ES	K	<0.001

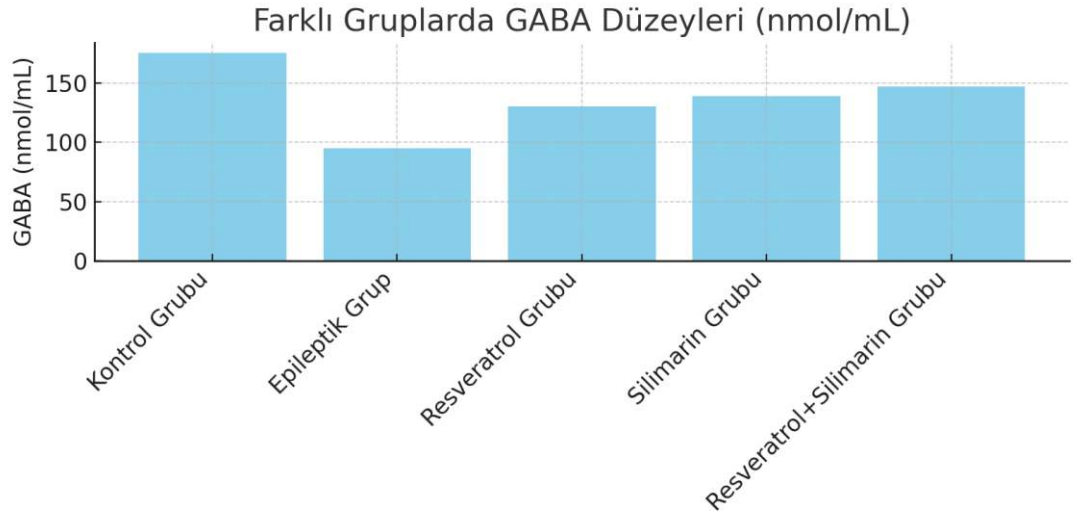
GABA düzeyi kronik epileptik sıçanlarda kontrol grubuna oranla anlamlı bir düzeyde azalmıştır (p<0,05). ER grubu, ES grubu ve ERS grubu değerleri kontrol seviyelerine yaklaşmıştır. Tedavi grupları olarak adlandırdığımız bu gruplarda K

grubuna göre anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir. Tedavi gruplarında ise serum GABA değerleri epilepsi grubu değerlerine istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır ($p<0,05$). Tedavi grupları içerisinde istatistiksel olarak kontrol grubuna en yakın grup ERS grubudur.

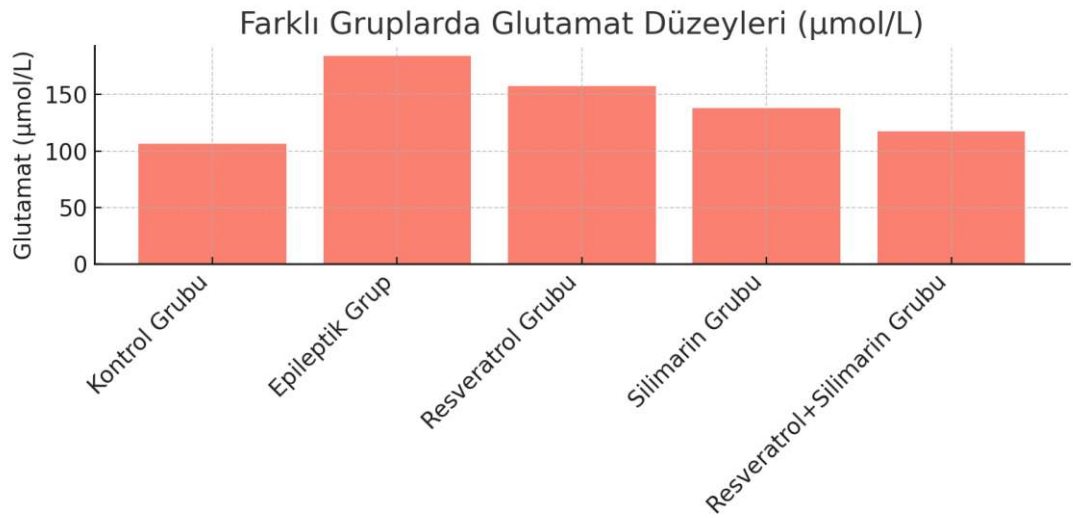
Tablo 6. Gruplar arası Glutamat anlamlılık değeri

Grup 1	Grup 2	p-değeri
E	ER	<0.001
E	ERS	<0.001
E	ES	<0.001
E	K	<0.001
ER	ERS	<0.001
ER	ES	<0.001
ER	K	<0.001
ERS	ES	<0.001
ERS	K	<0.001
ES	K	<0.001

E grubu serum glutamat düzeyi K grubu serum glutamat düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0,05$). Tedavi grupları ile E grubu serum Glutamat düzeyi istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir düzeyde azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). Tedavi grupları içerisinde istatistiksel olarak kontrol grubuna en yakın grup ERS grubudur.



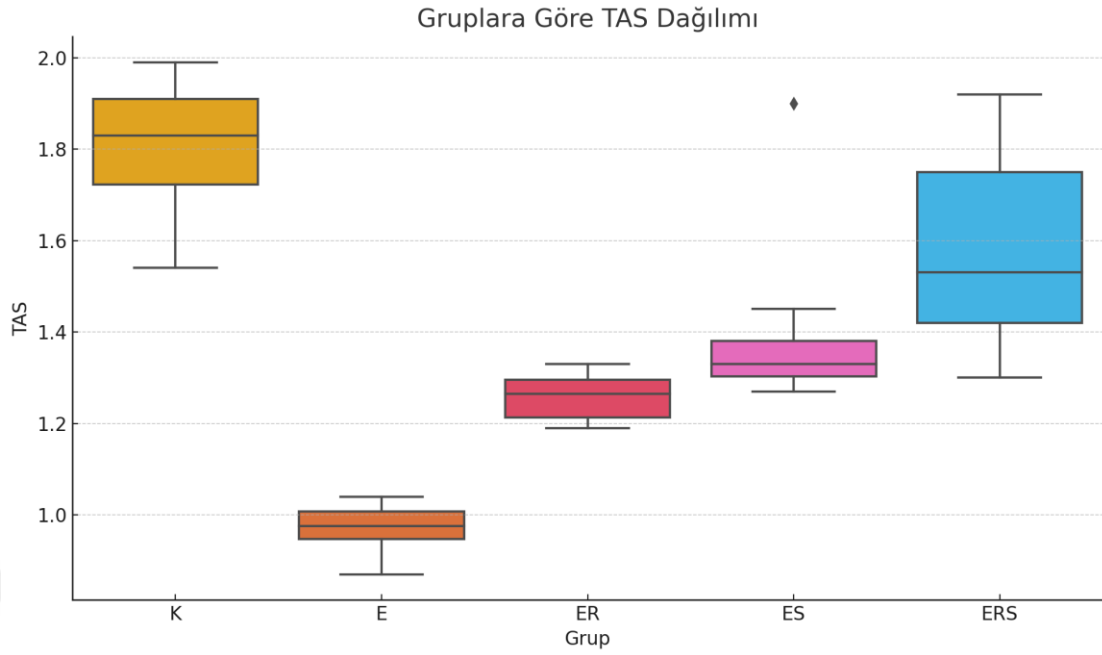
Şekil 16. Kronik epileptik sıçanlarda GABA düzeyi



Şekil 17. Kronik epileptik sıçanlarda kan Glutamat düzeyleri

4.3. TAS ve TOS Düzeyleri

TAS düzeyi epilepsi hastalığını belirlemede önemli belirteçler arasında yer almaktadır. Şekil 19’da grupların TAS düzeyleri gösterilmektedir.



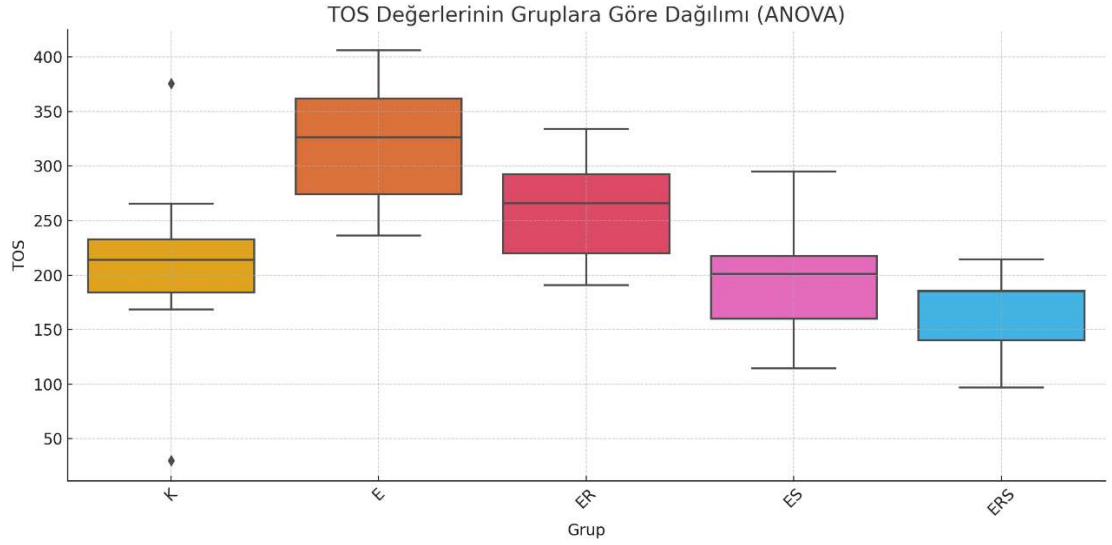
Şekil 18. Deney gruplarının TAS düzeyi

Deney gruplarının TAS değerlerine bakıldığında epileptik sıçanların TAS değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p < 0.05$). Genel dağılıma bakıldığında anlamlı düzeyde değişiklikler gözlenmektedir ($p < 0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre, K grubu, tüm diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksek TAS değerlerine sahiptir ($p < 0.001$). Bu durum, K grubunun oksidatif kapasite açısından belirgin biçimde ayrıştığını göstermektedir. Benzer şekilde, epilepsi grubu, hem ortalama değeri açısından en düşük TAS düzeyini sergilemiş hem de tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde farklılık göstermiştir ($p < 0.001$).

ERS grubu, hem ER hem de ES gruplarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek TAS değerleriyle dikkat çekmektedir. Bu farklılıklar, uygulanan koşulların ya da grup içi biyokimyasal parametrelerin antioksidan seviyeleri üzerindeki etkilerini yansıtmakta olup, sistematik biyolojik cevapların değerlendirilmesinde önemli bir gösterge niteliği taşımaktadır.

TOS düzeyi oksidatif stresi belirlemede epilepsi hastalığında önemli bir belirteçtir. Şekil 19'da grupların TOS düzeyi gösterilmektedir.



Şekil 19. Deney gruplarının TOS düzeyi

Genel olarak bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmiştir ($p < 0.05$). Özellikle epileptik sıçan grubunun TOS düzeyi anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır ($p < 0.05$).

Karşılaştırma testi sonuçlarına göre, TOS düzeyi gruplar arasındaki anlamlı farklar aşağıdaki gibidir:

- **E vs ERS** → E grubunun ortalama TOS değeri, ERS grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ($p < 0.05$)

- **E vs ES** → E grubunun ortalama TOS değeri, ES grubundan anlamlı derecede daha yüksektir ($p < 0.05$).

- **E vs K** → E grubunun ortalama TOS değeri, K grubundan da anlamlı derecede daha yüksektir ($p < 0.05$).

- **ER vs ERS** → ER grubunun TOS değeri, ERS grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.05$).

Anlamlı Fark Olmayan Gruplar:

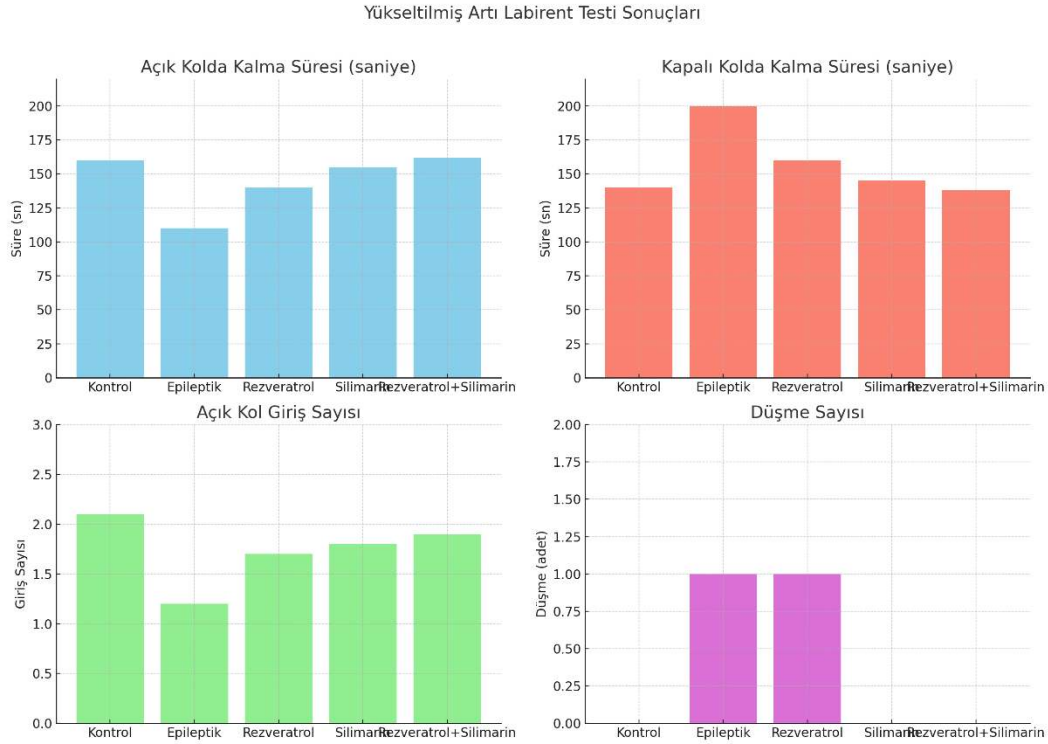
- **E vs ER** → Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p = 0.2017$).

4.3. Öğrenme ve Bellek Testleri

Epileptik sıçanlarda Yükseltilmiş Artı Labirent Testi sonuçları çoğunlukla:

- Kapalı kollarda daha fazla zaman geçirme,
- Açık kollara daha az giriş yapma,

• Genel motor aktivitede azalma şeklinde çıkar.



Şekil 20. Yükseltilmiş artı labirent test sonuçları

Şekil 19’da gösterildiği gibi yükseltilmiş artı labirent testinde epileptik grup açık kolda kalma süresi olarak en düşük seviyede olup kontrol grubuna göre anlamlı bir düzeyde azalma gözlenmektedir ($p<0.05$). ER, ES ve ERS grupları kontrol grubuna göre anlamlı bir seviyede değişiklik gözlenmemektedir ($p>0.05$). Tedavi gruplarında E grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede artış gözlenmektedir ($p<0.05$). Tedavi gruplarında K grubuna en yakın değerlere sahip grup istatistiksel olarak ERS grubudur.

E grubunda K grubuna göre açık kol giriş sayısı istatistiğinde anlamlı bir düzeyde azalma gözlenmektedir ($p<0,05$). Tedavi gruplarında ise K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemektedir ($p>0,05$). Tedavi gruplarında E gruba göre anlamlı düzeyde açık kola giriş sayısında artış gözlenmiştir ($p<0,05$).

Kapalı kolda kalma sayısı E grubunda K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0,05$). ER grubunda E grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,05$). ES grubunda E grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,05$). ERS

grubunda epilepsi grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,05$). Kontrol grubuna en yakın grup ERS grubu olarak gözlenmiştir.

Düşme sayısı incelendiğinde E grubunda K grubuna göre anlamlı düzeyde artış gözlenmektedir ($p<0,05$). ER grubunda K grubuna göre anlamlı düzeyde artış gözlenmektedir ($p<0,05$). Diğer tedavi gruplarında K grubuna göre anlamlı düzeyde değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Pasif sakınma testi deneysel öğrenme ve bellek ölçmede hayvanlar üzerinde sıkça kullanılan bir metottur. 2 etaptan oluşmaktadır. İlk gün asgari düzeyde elektroşok olarak verilerek deney hayvanı test edilir. 2. Gün aynı deney düzeneğine konulan hayvanın elektroşok bölgesine girip girmediğine girdiyse kaç saniyede girdiğine bakılarak öğrenme ve bellek düzeyi ölçülür. Tablo 5’de pasif sakınma testi sonuçları istatistiksel olarak gösterildi.

Tablo 7. Pasif sakınma testi

Test verileri	K Grubu	E Grubu	ER Grubu	ES Grubu	ERS Grubu
İlk giriş latensi (sn)	30	20	25	28	32
Elektroşok alma sayısı (ort)	1	3	2	2	1.5
24 saat sonra giriş latens (sn)	160	50	120	140	150

sn: saniye, ort: ortalama

Pasif sakınma testinde E grubunda K grubuna göre anlamlı seviyede azalma gözlenmektedir ($p<0,05$). Tedavi gruplarında ise K grubuna göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). E grup ile tedavi grupları karşılaştırıldığında tedavi gruplarında bütün parametrelerde anlamlı bir düzeyde artış gözlenmiştir ($p<0,05$). K grubuna en yakın tedavi grubu ERS grubudur.

Tedavi gruplarını kendi içerisinde değerlendirdiğimizde ES grubunda ER grubuna göre öğrenme ve bellek değerleri açısından anlamlı düzeyde artış gözlenmektedir. ERS grubunda ES ve ER grubuna göre anlamlı düzeyde artış gözlenmektedir ($p<0,05$).

Açık alan testinde genellikle hayvanların lokomotor aktivite, anksiyete benzeri davranışlar ve keşif davranışlarını ölçmek için kullanılır. Açık alan testi verileri tablo 6’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Açık Alan Testi

Grup (ort)	Çizgi sayısı	Şahlanma Sayısı	Tımar sayısı	Şahlanma Süresi (sn)	Tımarlanma Süresi (sn)
K	32	16	6	42	61
E	22	9.4	3.9	32	42
ER	26.8	12.2	5.1	36	51.4
ES	29	14.3	5.6	39	56
ERS	31.3	15.2	5.9	40	59

ort: Ortalama sn: Saniye

E grubunda K grubuna göre tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir ($p<0.05$). K grubu ile tedavi grupları arasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0.05$). Tedavi grupları ile E grubu kıyaslandığında tedavi gruplarında tüm parametrelerde anlamlı bir düzeyde artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Tedavi grupları içerisinde tüm parametreler incelendiğinde kontrol grubuna en yakın grup ERS grubudur.

5. TARTIŞMA

Epilepsi, provokasyonsuz, tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir beyin hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre en az iki provokasyonsuz nöbetin 24 saatten uzun aralıklarla meydana gelmesi epilepsi tanısı için yeterlidir (142). Epilepsinin küresel prevalansı 1000 kişide yaklaşık 5–10 arasında değişmektedir ve en çok çocukluk ve yaşlılık döneminde görülmektedir (143). Hastalık sebepleri arasında genetik, yapısal nedenler ve idiyopatik olmak üzere ana başlıklar halinde incelenir. (18). Tanıda en önemli araçlardan biri EEG'dir. Epileptiform aktivite saptanması tanıyı destekler. MR yapısal bozuklukları saptamada kullanılır.

PTZ (kimyasal formülü: $C_6H_{10}N_4$), merkezi sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkiler gösteren bir kimyasal ajandır. Genellikle laboratuvar ortamında epilepsi (nöbet) modelleri oluşturmak için kullanılır. Özellikle epilepsi araştırmalarında deneysel nöbet modeli oluşturmak için sıklıkla kullanılır. Akut PTZ modeli ile tek doz (genellikle 30–90 mg/kg arasında) uygulanır. Ani ve geçici konvülsiyonlar oluşturur. Kindling modeli ile alt dozlarda (örn. 35 mg/kg) tekrarlı enjeksiyonlarla epileptogenez süreci taklit edilir. Bu, epilepsinin ilerleyici doğasını yansıtır (55, 56).

Resveratrol, polifenolik bir bileşiktir ve bitkiler tarafından strese, enfeksiyona ve mantar saldırılarına karşı üretilir. En çok kırmızı üzüm kabuğu, kırmızı şarap, yer fıstığı, yaban mersini gibi kaynaklarda bulunur. Birçok farmakolojik ve biyolojik tedavi etkisi mevcuttur. Birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakla birlikte hastalığın belirtilerini azaltma etkisi mevcuttur. Nörodejeneratif hastalıklara etkisi bilinmekle birlikte epilepside oksidatif stresi ve nöbet şiddetini azaltmaktadır (144).

Silimarin, *Silybum marianum* bitkisinden (halk arasında "deve diken") elde edilen bir flavonolignan kompleksidir. Antioksidan, antiinflamatuvar, kanser önleyici, antiviral ve nefroprotektif etkileri mevcuttur. Karaciğer hastalıklarında, nefrotoksisite, nöronal hastalıkların tedavisinde kullanılır. Epilepsi gibi nöroprogresif hastalıklarda oksidatif stresi azaltmada kullanılan bir ana bileşendir (114, 119).

Epilepsi sadece nöbetlerden ibaret bir hastalık değildir; aynı zamanda kognitif işlevler, özellikle öğrenme ve bellek üzerinde de önemli etkiler yapabilir. Bu etkiler epilepsinin türüne, süresine, nöbet sıklığına, tedaviye ve etkilenen beyin bölgelerine bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Nöbetler sırasında anormal elektriksel boşalmalar, hipokampus gibi bellek merkezlerinde hasara neden olur. Nöronal plastisite bozulur; bu da öğrenmeyi güçleştirir. Yüksek glutamat düzeyleri ve oksidatif stres, sinaptik bütünlüğü zayıflatır. Tekrarlayan nöbetler, nöron kaybına ve sinaptik reorganizasyona neden olabilir (145).

Çalışmamızda belirlenen dışlanma kriteri olarak belirlediğimiz çalışma süresince sıçanların haftada bir kilo kontrolü yapıldı. Yapılan kontroller neticesinde daha önceden literatür bilgisine dayalı olarak mevcut ağırlığından %15 kilo kaybı belirlenmiş bir alt düzey kriterdi. İntraperitoneal olarak gün aşırı verilen PTZ sıçanlarda epilepsi nöbetleri oluşturmakta buna bağlı olarak belirli oranda kilo kaybına sebep olabilmektedir. Dhir ve ark. yaptıkları modelleme çalışmalarında en uygun modelin pentilentetrazol enjeksiyonunun gün aşırı verilmesi olarak belirlemişlerdir (136). Bu sayede sıçan fazla sayıda olmayan epileptik nöbetlerle birlikte kilo kontrolü sağlanmış olacaktır. Bizim çalışmamızda da bu yöntem sayesinde sıçanlar aşırı kilo kaybetmeden çalışmaya devam edebilmiştir.

Racine sınıflandırması kronik epileptik sıçan tespitinde yaygın olarak kullanılan sınıflandırmadır. Dhir ve ark. yaptıkları modelleme çalışmalarında gün aşırı uygulanan pentilentetrazol uygulamasından sonra 30 dakika gözlemlemede 3 uygulama üstüste Racine sınıflandırmasına göre evre 4 ve üstü olan sıçanlar epileptik sıçan olarak tespit edilmişlerdir (136). Bizde çalışmamızda bu modellemeye uygun olarak hareket edip sıçan gruplarımızı oluşturduk.

Çalışmamızda kan serum örneklerinin GABA ve Glutamat değerlerine bakıldığında PTZ ile oluşturmak istediğimiz kronik epilepsi modelini destekler niteliktedir. Gabrielle L. ve arkadaşlarının yayınladıkları derlemede epilepsi hastalığının patogenezinde artmış hücre dışı glutamat seviyesi ile azalmış GABA seviyesi birçok çalışma refere edilerek belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da oluşturmak istediğimiz kronik epilepsi modeli Racine sınıflandırması olarak gözlenirken kan serum örneklerinde araştırılan azalmış GABA ve artmış Glutamat seviyeleri bu modeli desteklemiştir (146).

Kronik epilepsi sebeplerinden biri de azalmış GABA seviyesidir. Eksitatör glutamat ve inhibitor GABA dengesi epilepsi hastalarında bozulmuştur. Artan glutamat kronik epilepside nöbetlerin sayı ve şiddetini arttırmaktadır. Azalan GABA da bu tabloya eşlik etmektedir. Çiltaş A. yaptığı çalışmada pentilentetrazol ile

oluşturulan epilepsi modelinde GABA seviyesini normal sıçanlara göre anlamlı seviyede düşük bulmuştur (147). Bizim çalışmamızda da kronik epilepsi modelinde GABA seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır.

Resveratrol antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi sebebiyle birçok hastalığı önleyici ve belirtilerini azaltıcı etkileri mevcuttur. Xu ve ark. yaptığı çalışmada resveratrolün diğer progresif beyin hastalıklarında olduğu gibi epileptik belirtilerde azalmaya sebep olduğunu ortaya koymuşlardır (148). GABA ve Glutamat düzeyine bakıldığında çalışmamız da bu çalışmayı destekler niteliktedir. Epilepsi grubunda resveratrol grubuna göre daha fazla azalmış GABA düzeyi ve daha az artmış Glutamat düzeyi saptadık. Meng XJ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PTZ ile modellenmiş epileptik sıçanlarda resveratrolün koruyucu etkileri saptanmıştır (7). Bizim çalışmamızda da kan serum GABA ve Glutamat düzeyleri incelendiğinde bu çalışmayla benzer sonuçlar ortaya koymaktadır.

Hücre içerisinde oksidatif mekanizmalar sonucunda herhangi bir bağlayıcı olmayan serbest radikaller oluşmaktadır. Çeşitli sebeplerle serbest radikal artışında veya antioksidan etkinin azalması durumunda oksidatif stres denilen durum ortaya çıkmaktadır (149). Oksidan ve antioksidan seviye günümüzde çeşitli yöntemlerle ölçülmektedir. Toplam Antioksidan Seviye (TAS) ve Toplam Oksidan Seviye (TOS) kendilerine özgü kitlerle ölçülmekte iken, Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ve disülfid düzeyi formülle hesaplanmaktadır (150). Hussain ve arkadaşları tarafından PTZ epilepsi modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, bazı tedavi seçeneklerinin epilepsi üzerinde etkinliği araştırılmış ve oksidatif stres parametrelerine etkisi değerlendirilmiştir (151). Oluşturulan kronik epilepsi modelinde sıçanlar sakrifiye edildikten sonra, hipokampusler çıkartılmış ve çeşitli işlemlerden geçirilmiştir. Bu işlemlerin ardından, lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan, oksidatif stres parametrelerinden malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH) değerleri ölçülmüştür. Oksidatif stres göstergesi MDA, ilaç uygulanmayan PZT grubunda yüksek bulunurken, tedavi uygulanmış epilepsi grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kronik epileptik sıçanlarda TAS düşmüşken TOS yüksek bulunmuştur. Freitas ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada, etken madde buspironun, pilokarbin ile indüklenen epilepsi modelindeki koruyucu etkisini oksidatif stres mekanizmalarını etkileme derecesini araştırmıştır (152).

Araştırmacılar çeşitli yöntemlerle MDA, nitrik oksit (NO), superoksit dizmutaz (SOD) ve katalaz (KAT) değerlerini ölçmüştür. Buspiron grubunda epilepsi grubuyla karşılaştırıldığında, oksidan parametreler olan MDA ve NO, istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca SOD ve KAT değerlerine bakıldığında, buspiron grubunda epilepsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme mevcuttur. Buspironun, pilokarbin ile indüklenen epilepsi modelinde, oksidan parametreleri azalttığı, antioksidan parametreleri ise arttırdığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda her ne kadar oksidan veya antioksidan parametreleri tek tek bakılmamasına rağmen bu çalışmaya benzer sonuçlar ortaya koymaktadır.

Silimarin antioksidan yapıda olup etken maddesinin lipit olması sonucunda hücre içi uyaranlarla hücreleri yenilemektedir. Bu sayede birçok hastalık tedavisinde çalışmalarda yer almıştır. Karimi ve ark. yaptıkları çalışmada zorla yüzme testi uygulanan farelerde, i.v., intramusküler (i.m.) ve i.p. yolla verilen silimarinin, farelerin immobilizasyonu üzerinde olumlu etkiler gösterdiği gözlenmiştir (119). Bizim çalışmamızda da silimarin etkileri benzer sonuçlar vermektedir. Silimarinin epilepsi alanında çalışmaları sınırlı olmakla birlikte Aktaş İ. ve ark. yaptıkları çalışmada beyin hasarlı sıçanlarda silimarinin koruyucu etkilerini incelemişlerdir (138). Bu çalışmada silimarinin antioksidatif ve antiapoptik etkileri sayesinde beyin hasarına neden olan bazı etkenleri yok ettiği gözlenmektedir. Bizim çalışmamız da silimarin epilepsi belirtilerini azaltarak bu çalışmayı desteklemektedir.

Öğrenme basit tabirle bilgi olarak alınan yazılı veya görsel araçların kişide uygulamaya geçebilme seviyesidir. Bellek ise bu bilgilerin kalıcı olabilmesidir. Fizyolojik olarak öğrenme esnasında yeni sinapslar oluşur. Yine beyin hücrelerinde protein kaynaklı yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Bütün bunlar anabolik mekanizmalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Epilepsi gibi kronik progresif hastalıklar beyin dokusunda katabolik etkiler meydana getirmektedir. Böylece öğrenme ve bellek gibi eylemlerin gerilemesine neden olmaktadır (133).

Epilepsi hastalığında öğrenme ve bellek düzeylerini ölçen birçok test bulunmaktadır. Bu testler yaygın olarak epilepsi oluşturulan sıçanlar üzerinde gerçekleştirilmektedir. Gerek maliyet gerekse deneyin objektifliğini sağlayabilme adına eşit koşullarda yetişen sıçanlar deney sonucunu daha doğru şekilde bize yansıtmaktadır.

Sıçanlar üzerinde uygulanan testlerden biri de yükseltilmiş artı labirent testidir. Açık ve kapalı kollarda kalma süresi ve kapalı kola yönelme sayısı ile kronik epileptik sıçanlarda hipokampus hasarına bağlı olarak artmış kaygı durumu gözlenebilmektedir. Smith G. ve ark. yaptıkları çalışmada erken yaşam döneminde geçirilen epilepsinin uzun vadeli davranışsal etkilerini yükseltilmiş artı labirent testi ile incelemişlerdir. Epilepsi geçiren farelerin yetişkinlik döneminde artan anksiyete davranışları sergilediği bulunmuştur (153). Çalışmamızda da epileptik sıçanlarda kapalı kolda daha fazla kalma şeklinde oluşturulmak istenen epilepsi tablosunu destekleyen veriler gözlenmektedir. Ramos FO ve ark. yaptıkları çalışmada TLE'li farelerde artmış lokomotor aktivite, düşük seviyede kaygıyla ilişkili davranış, dürtüsellik ve bozulmuş görsel-uzamsal çalışma belleği görüldü (154). Bizim çalışmamızda yüksek seviyede kaygıyla ilişkili davranış epileptik sıçanlarda gözlenmiştir. Buna karşın resveratrol grubu, silimarin grubu ve resveratrol+silimarin grubu epileptik gruba göre daha az kaygı durumuna sahiptir. Böylece uygulanan tedavi modalitelerinin davranış durumunu kısmen de olsa düzelttiği ortaya çıkmaktadır. Nizinska K. ve ark. yaptıkları çalışmada kronik epileptik fareler yükseltilmiş artı labirent testinde daha fazla lokomotor aktivite ve artmış kapalı kola giriş gözlemlemişlerdir. Benzer sonuçlar bizim çalışmamızda da mevcuttur (155).

Epilepsi, özellikle TLE, limbik yapılar olan hipokampus ve amigdala gibi bölgelerdeki lezyonlarla ilişkilidir. Bu bölgeler, duygusal öğrenme ve bellek süreçlerinde kritik rol oynar. Epileptik nöbetlerin pasif sakınma öğrenmesi gibi duygusal öğrenme görevlerinde bozulmalara yol açabileceğini göstermektedir. Pasif sakınma testi, özellikle hayvan modellerinde, öğrenme ve hafıza süreçlerini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Karson A. ve ark. yaptıkları çalışmada kronik epileptik sıçan modelinde yaşa bağlı öğrenme ve hafıza eksikliklerine yol açtığını gösterdiler (156). Bu çalışmada kullandıkları davranış testlerinden biri de pasif sakınma testi olup çalışmamızda yaşa bağlı bir değerlendirme olmamasına rağmen kronik epileptik sıçanlarda kontrol grubuna göre daha kısa sürede karanlık odaya geçiş mevcuttur. Bununla birlikte tedavi gruplarımızda artmış bir öğrenme ve bellek kapasitesi bulunmaktadır. Fard FG ve ark. yaptıkları çalışmada ise PTZ ile indüklenmiş sıçanlarda karanlık odaya geçiş hızlanmıştır (157). Bizim çalışmamızda bu verileri desteklemektedir.

Açık alan testi, genellikle anksiyete, keşif davranışı ve motor aktiviteyi ölçmek için kullanılır ve epilepsi araştırmalarında önemli bir araçtır. Epilepsi ile açık alan testi arasındaki ilişki, özellikle hayvan modellerinde epilepsinin bilişsel ve duygusal etkilerini değerlendirmek amacıyla sıkça incelenmiştir. Epilepsi modellerinde açık alan testi, nöbetlerin ve epileptik aktivitenin hayvan davranışları üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Smolensky I.V ve ark. yaptıkları çalışmada pilokarpin ile indüklenen TLE modelinde, sıçanlarda açık alan testinde artan motor aktivite ve mekansal bellek bozuklukları gözlemlenmiştir (158). Bu bulgular, epilepsinin hem motor aktiviteyi hem de bilişsel işlevleri etkileyebileceğini göstermektedir. Araştırmamızda da epileptik sıçanlarda azalmış motor aktivite gözlenmiştir. Bu bulgular, epilepsinin sadece nörolojik değil, aynı zamanda davranışsal ve duygusal etkileri olduğunu göstermektedir. Smith G. ve ark. yaptıkları çalışmada farklı dönemlerde epilepsi oluşturulan sıçan gruplarında açık alan testi çalışmışlardır (153). Bu çalışmaya göre erken evrede epilepsi oluşturulan sıçanlarda anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında epileptik grupta anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Bunun haricinde tedavi gruplarında kontrol grubuna yakın değerler oluşması verilen tedavi protokolünün işlevliliğini gözler önüne sermektedir. Özellikle resveratrol + silimarin grubu sinerjik etki göstererek protokoller içerisinde en etkili mekanizmaya sahiptir.

6. SONUÇ

Geçmiş çalışmalar incelendiğinde kronik epileptik sıçanlarda resveratrol ve silimarin maddesinin tedavi edici etkileri gösterilmiştir. Fakat PTZ ile kronik epilepsi oluşturulan sıçanlarda resveratrol ve silimarin maddesini bir gruba aynı anda veren çalışma bugüne kadar yapılmamış olup çalışmamız bu anlamda bir ilk olma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca bu grupların kendi aralarında öğrenme ve bellek testleri açısından değerlendirilmesi de çalışmayı ayrıca orijinal bir hale getirmektedir. Biyokimyasal veri olarak kan serumunda GABA ve Glutamat değerlerinin incelenmesi oluşturmaya çalıştığımız kronik epilepsi modelini analitik veri olarak karşımıza çıkarmaktadır. Düşen GABA değeri ve artan Glutamat değeri kronik epileptik sıçan modellerinin uygunluğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın geldiği sonuca bakılırsa;

1. Pentilentetrazol ile oluşturulan kronik epilepsi modelinde pentilentetrazolun sıçanlara gün aşırı uygulanması sıçanlara aşırı yüklenme yapılmaması anlamında etkilidir.
2. Uygulanan metod ile epileptik sıçan grubu optimal bir şekilde kronik epileptik sıçan grubu olarak sınıflandırılabilmiştir.
3. Resveratrol uygulanan kronik epileptik sıçanlarda kandaki biyokimyasal veriler ile öğrenme-bellek testleri açısından epileptik sıçan grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmiştir.
4. Silimarin grubu resveratrol grubuna göre epileptik sıçanlarda kısmen de olsa daha etkili iyileşme sağladığı saptanmıştır.
5. Resveratrol ve silimarin grubu aynı anda uygulandığında sinerjik bir etki oluşturduğu, gerek biyokimyasal veriler olarak gerek öğrenme-bellek test sonuçları olarak kontrol grubuna en yakın değerlere ulaştığı ortaya konmaktadır.

Bütün bu veriler ışığında kronik epilepsi modelinde resveratrol ve silimarin maddesinin antioksidatif ve antiinflamatuvar etkisi sebebiyle semptomları azaltıcı ve giderici etkisinin olduğu, iki madde aynı anda uygulandığında sinerjik etki ile epileptik belirtileri daha yüksek oranda azalttığı, özellikle öğrenme ve belleği daha yüksek oranda iyileştirdiği biyokimyasal verilerin desteğiyle gözlenmektedir.

Gelecek çalışmalarda farklı öğrenme ve bellek testleri uygulanabilmekle birlikte bu testlerin birbiriyle olan ilişkisi açıklanabilecektir. Ayrıca daha detaylı biyokimyasal

veriler elde edilirse farklı tedavi mekanizmaları ortaya konulabilir. AEİ etkili olabilmekle birlikte etken madde üzerinde yapılacak çalışmalar epilepsi üzerinde daha farklı bulgular oluşturabilecektir.



7. KAYNAKLAR

1. Duncan JS. Brain imaging in epilepsy. *Practneurol*. 2019; 19: 438-443.
2. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015; 17 (3): 243-53.
3. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *CSHperspective*. 2015; 5(10): 022822.
4. Ethemoglu O, Calık M, Koyuncu I, Ethemoglu KB, Göcmen A, Güzelcicek A ve ark. Interleukin-33 and oxidative stress in epilepsy patients. *J. Epilepsy Res*. 2021; 176: 106738.
5. Parades GS, Otero RS, Alvers EM. Experimental spike and wave discharges induced by pentyleneeterazol and tolerance to repeated injections: an electrophysiological and biochemica study. *Epilepsy Res*. 1989; 4: 139-146.
6. Gascoigne MB, Smith ML, Barton B, Webster R, Gill D, Lah S. Accelerated long-term forgetting in children with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2014; 59: 93-102.
7. Meng XJ, Wang F, Li CK. Resveratrol is neuroprotective and improves cognition in pentylenetetrazole-kindling model of epilepsy in rats. *Indian J Pharm Sci*. 2014; 76.2: 125.
8. Wang Y, Wei P, Yan F, Luo Y, Zhao G. Animal models of epilepsy: a phenotypeoriented review. *Aging Dis*. 2022; 13(1): 215.
9. Boßelmann CM, Leu C, Lal D. Technological and computational approaches to detect somatic mosaicism in epilepsy. *Neurobiol. Dis*. 2023; 184.
10. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019; 393: 689–701.
11. Stafstrom CE, Rho JM. Neurophysiology of Seizures and Epilepsy. In *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition*. Elsevier Inc. 2017. p. 506-512.
12. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 671-675.
13. Yeni N, Gürses C. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*. Galenos Yayınevi. İstanbul. 2015.
14. Labat R. *Traité Akkadien de Diagnostics et Pronostics médicaux*. Paris. 1951.
15. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *E&B*. 2010; 17(1): 103–108.
16. Brock AJ. *Greek medicine, being extracts illustrative of medical*. JM Dent & Sons. London. 1929.
17. Reynolds EH. Todd, Hughlings Jackson, and the electrical basis of epilepsy. *Lancet*. 2001; 358(9281): 575–577.

18. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Peltola J, Roulet E, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. 2017; 522–530.
19. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010; 51(5): 883–890.
20. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurol*. 2017; 88(3): 296-303.
21. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin*. 2016; 34: 837-847.
22. Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. *J.Hist. Neurosci*. 2000; 9(3): 286–293.
23. Cockerell OC, Shorvon SD. *Epilepsy Current. Concepts, Current Medical Literature Ltd*. pp. 1-13. London. 1996.
24. Trescher, William H, Ronald, Lescher P. *The Epilepsies. Neurology in clinical practice. 1745-1780. Boston (USA)*. 2000.
25. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020; 54(2): 185-191.
26. Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18(4): 357-75.
27. Tekeli H, Yasar H, Kendirli MT, Senol MG, Ozdag F, Saracoglu MJE. The prevalence of epilepsy in young Turkish males. *Arch Epilepsy*. 2012; 18(1): 1-6.
28. Geneva: World Health Organization. *Epilepsy: a public health imperative Licence*. 2019.
29. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILEA commission for position paper of the ILEA classification and terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 512- 521.
30. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50:2147-2153.
31. Greenberg DA, Durner M, Delgado-Escueta AV. Evidence for multiple gene loci in the expression of the common generalized epilepsies. *Neurology*. 1992; 42(4): 56-62.
32. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016; 86: 1834-1842.
33. Vezzani A, Fujinami RS, White HS. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016; 131: 211-234.

34. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8: 380-390.
35. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm*. 2014; 121(8): 799–817.
36. Barker-Haliski M, White HS. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5(8).
37. Yalcin G, Yalcin A. Mini Review Geriatric Medicine and Care Excitotoxicity as a molecular mechanism in Epilepsy. *Geriatr Med Care*. 2018; 1(2): 1–3.
38. Rowley NM, Madsen KK, Steve White H. Glutamate and GABA synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control. *Neurochem Int*. 2012; 61(4): 546–58.
39. Huff JS, Fountain NB. Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. *Emerg Med Clin North Am*. 2011; 29(1): 1-13.
40. Cope DW, Di Giovanni G, Fyson SJ, Orbán G, Errington AC, Lőrincz ML, et al. Enhanced tonic GABAA inhibition in typical absence epilepsy. *Nat Med*. 2009; 15(12): 1392-8.
41. Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux PM. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev. Neurother*. 2011; 11(6): 861–876.
42. Akyuz E, Polat AE, Eroglu E, Kullu I, Angelopoulou E, Paudel YN. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sci*. 2021; 265.
43. Akdağ G, Algin D, Erdinç. Epilepsy. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016; 38(1): 32-54.
44. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-685.
45. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Güneş Tıp Kitabevi. İstanbul. 2013; 235-240.
46. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512-21.
47. Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Blumcke I. Adult epilepsy. *Lancet* 2023; 402(10399): 412-24.
48. Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disord*. 2018; 20(2): 77-87.
49. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*. 2017; 19(3): 233–298.

50. Wang J, Zhao J. MicroRNA Dysregulation in Epilepsy: From Pathogenetic Involvement to Diagnostic Biomarker and Therapeutic Agent Development. *Front. mol. neurosci.* 2021; 14: 650372.
51. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46(4): 470-472.
52. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011; 10(5): 446-56.
53. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014; 37: 59-70.
54. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust.* 2018; 208(5): 226–233.
55. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet neurol.* 2014; 13(11): 1114–1126.
56. DeGiorgio CM, Krah SE. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy. *Continuum.* 2013; 19(3): 743–755.
57. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010; 51(5): 899–908.
58. Winesett SP, Bessone SK, Kossoff EH. The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2015; 15(6): 621–628.
59. Perucca P, Scheffer IE, Harvey AS, James PA, Lunke S, Thorne N, et al. Real-world utility of whole exome sequencing with targeted gene analysis for focal epilepsy. *Epilepsy res.* 2017; 131: 1–8.
60. Kandratavicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, Ruggiero RN, Umeoka EH, Garcia-Cairasco N, et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 1693-1705.
61. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure.* 2011; 20(5): 359-368.
62. Yin YH, Ahmad N, Makmor-Bakry M. Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models. *Iran J Basic Med Sci.* 2013; 16(11): 1119.
63. Grone BP, Baraban SC. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions. *Nat neurosci.* 2015; 18(3): 339-343.
64. Löscher W. Dogs as a natural animal model of epilepsy. *Front. Vet. Sci.* 2022; 9: 928009.
65. Gawel K, Langlois M, Martins T, van der Ent W, Tiraboschi E, Jacmin M, et al. Seizing the moment: Zebrafish epilepsy models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 116: 1-20.

66. Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1997; 14(3): 147-186.
67. Browning R, Nelson D. Variation in threshold and pattern of electroshock-induced seizures in rats depending on site of stimulation. *Life sci.* 1985; 37(23): 2205-2211.
68. Sakkaki S, Gangarossa G, Lerat B, Françon D, Forichon L, Chemin J, et al. Blockade of T-type calcium channels prevents tonic-clonic seizures in a maximal electroshock seizure model. *Neuropharmacol.* 2016; 101: 320-329.
69. Krall R, Penry J, White B, Kupferberg H, Swinyard E. Antiepileptic drug development: II. Anticonvulsant drug screening. *Epilepsia.* 1978; 19(4): 409-428.
70. Ferland RJ. The repeated flurothyl seizure model in mice. *Bio-protocol.* 2017; 7(11): 2309-2309.
71. Mosini A, Calió M, Foresti M, Valeriano R, Garzon E, Mello L. Modeling of posttraumatic epilepsy and experimental research aimed at its prevention. *Braz J Med Biol Res.* 2020; 54.
72. Keith KA, Huang JH. Animal models of post-traumatic epilepsy. *Diagnostics.* 2019; 10(1): 4.
73. Garcia-Cairasco N. A critical review on the participation of inferior colliculus in acoustic-motor and acoustic-limbic networks involved in the expression of acute and kindled audiogenic seizures. *Hear. res.* 2002; 168(1-2): 208-222.
74. Lu X-CM, Browning J, Liao Z, Cao Y, Yang W, Shear DA. Post-traumatic epilepsy and seizure susceptibility in rat models of penetrating and closed-head brain injury. *J Neurotrauma.* 2020; 37(2): 236-247.
75. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(2): 128-142.
76. McGuire LS, Bregy A, Sick J, Dietrich WD, Bramlett HM, Sick T. Nonconvulsive seizures as secondary insults in experimental traumatic brain injury. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* 2015.
77. Song H, Cui J, Simonyi A, Johnson CE, Hubler GK, DePalma RG, et al. Linking blast physics to biological outcomes in mild traumatic brain injury: Narrative review and preliminary report of an open-field blast model. *Behav Brain Res.* 2018; 340: 147-158.
78. Venzi M, Di Giovanni G, Crunelli VA. Critical evaluation of the gamma-hydroxybutyrate (GHB) model of absence seizures. *CNS neuroscience & therapeutics.* 2015; 21(2): 123-140.
79. Jafarian M, Alipour ME, Karimzadeh F. Experimental models of absence epilepsy. *Basic Clin. Neurosci.* 2020; 11(6): 715.
80. Kandravicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, Ruggiero RN, Umeoka EH, Garcia-Cairasco N, et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014: 1693-1705.

81. Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(10): 2887-2899.
82. Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti MdG, Scerni DA, Calderazzo L, Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned? *Anais Acad. Brasil. Ci.* 2009; 81: 345-365.
83. Goffin K, Nissinen J, Van Laere K, Pitkänen A. Cyclicity of spontaneous recurrent seizures in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rat. *Exp. Neurol.* 2007; 205(2): 501-505.
84. Yuskaitis CJ, Rossitto LA, Groff KJ, Dhamne SC, Zhang B, Lalani LK, et al. Factors influencing the acute pentylenetetrazoleinduced seizure paradigm and a literature review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021; 8(7): 1388-1397.
85. Davoudi M, Shojaei A, Palizvan MR, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J. Comparison between standard protocol and a novel window protocol for induction of pentylenetetrazol kindled seizures in the rat. *Epilepsy res.* 2013; 106(12): 54-63.
86. Lüttjohann A, Fabene PF, van Luijtelar G. A revised Racine's scale for PTZinduced seizures in rats. *Physiol. behav.* 2009; 98(5): 579-586.
87. [https:// www.sigmaaldrich.com/catalog/](https://www.sigmaaldrich.com/catalog/) 21.12.2009.
88. Takaoka MJ. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). *J. Fac. Sci. Hokkaido Imp. Univ.* 1940; 3: 1-16.
89. Goldberg DM, Ng E, Yan J, Karumanchiri A, Soleas GJ, Diamandis EP. Regional differences in resveratrol isomer concentrations of wines from various cultivars. *J. Wine Res.* 1996; 7(1): 13-24.
90. Park EJ, Pezzuto JM. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* 2015; 1852(6): 10711113.
91. Sanders TH, McMichael RW, Hendrix KW. Occurrence of resveratrol in edible peanuts. *J Agric Food Chem.* 2000; 48(4): 1243-1246.
92. Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean ME, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(11): 3337-3340.
93. Vrhovsek U, Wendelin S, Eder R. Effects of various vinification techniques on the concentration of cis-and trans-resveratrol and resveratrol glucoside isomers in wine. *Am. J. Enol. Vitic.* 1997; 48(2): 214-219.
94. Versari A, Parpinello GP, Tornielli GB, Ferrarini R, Giulivo C. Stilbene compounds and stilbene synthase expression during ripening, wilting, and UV treatment in grape cv. Corvina. *J Agric Food Chem.* 2001; 49(11): 5531-5536.
95. Jeandet P, Bessis R, Maume BF, Sbaghi M. Analysis of resveratrol in Burgundy wines. *J. Wine Res.* 1993; 4(2): 79-85.
96. Athar M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, et al. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 224(3): 274-283.
97. Bola C, Bartlett H, Eperjesi F. Resveratrol and the eye: activity and molecular mechanisms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014; 252: 699–713

98. Marques FZ, Markus MA, Morris BJ. Resveratrol: cellular actions of a potent natural chemical that confers a diversity of health benefits. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009; 41: 2125–2128.
99. P Jara, J Spies, C Cárcamo, Y Arancibia, G Vargas, C Martin, et al. The effect of resveratrol on cell viability in the Burkitt's lymphoma cell line Ramos Molecules. 2018; 23: 14.
100. Han J, Liu W, Bi Y. Advances in resveratrol studies. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2008; 24: 1851–1859.
101. Smoliga MJ, Baur AJ, Hausenblas AH. Resveratrol and health- a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55: 1-13.
102. Widlund AL, Baur JA, Vang O. mTOR: more targets of resveratrol. *Expert Rev Mol Med.* 2013; 15: 10-25.
103. Nicholson SK, Tucker GA, Brameld JM. Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. *Proc Nutr Soc.* 2008; 671: 42-7.
104. Gurusamy N, Lekli I, Mukherjee S, Ray D, Ahsan MK, Gherghiceanu M, Popescu LM, et al. Cardioprotection by resveratrol: a novel mechanism via autophagy involving the mTORC2 pathway. *Cardiol Res.* 2010; 861: 103-12.
105. Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009; 546: 468-76.
106. Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci.* 2019; 207.
107. Ergin K, Yaylalı A. Resveratrol ve etkileri üzerine bir gözden geçirme. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2013; 203: 115-20.
108. Chen J, Liu Y, Liu Y, Peng J. Resveratrol protects against ox-LDL-induced endothelial dysfunction in atherosclerosis via depending on circ_0091822/miR-106b-5p-mediated upregulation of TLR4. *Immunopharm. Immunot.* 2022; 446: 915-24.
109. Sha W, Liu M, Sun D, Qiu J, Xu B, Chen L, et al. Resveratrol improves Gly-LDL-induced vascular endothelial cell apoptosis, inflammatory factor secretion and oxidative stress by regulating miR-142-3p and regulating SPRED2-mediated autophagy. *Aging.* 2021; 135: 6878-89.
110. Cui B, Wang Y, Jin J, Yang Z, Guo R, Li X, et al. Resveratrol treats uvb-induced photoaging by anti-mmp expression, through anti-inflammatory, antioxidant, and antiapoptotic properties, and treats photoaging by upregulating VEGF-B expression. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 6037303.
111. Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2017; 17412: 1633-46.
112. Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; 589: 1428-47.
113. Rastegar H, Ashtiani H, Anjorani S, Bakaei S, Khaki A, Javadi L. The role of milk thistle extract in breast carcinoma cell line (MCF-7) apoptosis with doxorubicin. *Acta Med. Iran.* 2013; 51(9): 591-598.

114. Kren V, Walterova D. Silybin and silymarin--new effects and applications. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2005; 149(1): 29-41.
115. Das SK, MS Vasudevan DM. Medicinal properties of milk thistle with special reference to silymarin an overview. Nat. Prod. Radiance. 2008; 2008: 7(2).
116. Alternative Medicine Review. 4(4): 272 [www.altmedrev.com]. 1999.
117. Sanjib B. Phytotherapeutic properties of milk thistle seeds: An overview. J. Adv. Pharm. Educ. Res. 2011; 1: 69-79.
118. Ghosh A, Ghosh T, Jain S. Silymarin-a review on the pharmacodynamics and bioavailability enhancement approaches. PDA J. Pharm. Sci. 2010; 2(10): 348-355.
119. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. Iran J Basic Med Sci. 2011; 14(4): 308.
120. Kren V, Marhol P, Purchartova K, Gabrielova E, Modriansky M. Biotransformation of silybin and its congeners. Current drug metabolism. 2013; 14(10): 1009-21.
121. Agarwal R, Agarwal C, Ichikawa H, Singh RP, Aggarwal BB. Anticancer potential of silymarin: from bench to bed side. Anticancer research. 2006; 26(6B): 4457-98.
122. Soto C, Recoba R, Barron H, Alvarez C, Favari L. Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2003; 136(3): 205-12.
123. Li L-H, Wu L-J, Jiang Y-Y, Tashiro S-I, Onodera S, Uchiumi F, et al. Silymarin enhanced cytotoxic effect of anti-Fas agonistic antibody CH11 on A375-S2 cells. J Asian Nat Prod Res. 2007; 9(7): 593-602.
124. Matsuda T, Ferreri K, Todorov I, Kuroda Y, Smith CV, Kandeel F, et al. Silymarin protects pancreatic β -cells against cytokine-mediated toxicity: implication of c-Jun NH2-terminal kinase and janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathways. Endocrinology. 2005; 146(1): 175-85.
125. Nasri H. Silymarin and its properties; a nephrology viewpoint. J Renal Endocrinol. 2015; 1(1): 09.
126. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine (5th ed). Oxford University Press. 2015.
127. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. Free Radic Biol Med. 1999; 27(11-12): 1173-1181.
128. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin. Biochem. 2005; 38(12): 1103-1111.
129. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007; 39(1): 44-84.

130. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin Chim Acta*. 2001; 303(1–2): 19–24.
131. Taşlıdere B, Uslu F, Sönmez E, Selek Ş. Investigation of Total Antioxidant Status and Total Oxidant Status with Seizure Types in Patients with Epilepsy. *Cyprus J Med Sci*. 2022; Oct; 7(5): 609-613.
132. Halis K. Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara. 2020; 102-106.
133. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2003; 54(4): 425-432.
134. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*. 2004; 80(2): 437-495.
135. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology*. 2002; 58(5): 21-26.
136. Dhir A. Pentylene-tetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr. Protoc. Neurosci*. 2012; 58(1): 9-37.
137. Shor O, Rabinowitz R, Hersh N, Vanichkin A, Benninger F. Anti-epileptogenic effect of FC99 and resveratrol. *Front Neurosci*. 2023; 17: 1223196.
138. Aktaş İ, Sevimli M. Protective Effects of Silymarin on Brain Injury in Rats. *Van Vet J*. 2020; 31(2).
139. Sharma AC, Kulkarni SK. Evaluation of learning and memory mechanisms employing elevated plus maze in rats and mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1992; 16: 117-125.
140. Ekici T, Gölgeç A. Depresyon oluşturulan erkek sıçanlarda arı ekmeğinin (perga) davranış ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılması. *JHS*. 2019; 28(2): 57.
141. Bevins RA, J Besheer. Object recognition in rats and mice: a one-trial nonmatching-to-sample learning task to study 'recognition memory'. *Nat Protoc*. 2006; 1(3): 1306-11.
142. World Health Organization. Epilepsy: A public health imperative. 2019; Geneva: WHO.
143. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52(7): 2–26.
144. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health – a comprehensive review. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55: 1129-1141.
145. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol*. 2008; 7: 151–160.
146. Gabrielle LS, Holton KF. Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. *Eur J. Epilep*. 2021; 91: 213-227.

147. Çiltaş AÇ. Sıçanlarda pentilentetrazol ile oluşturulmuş epilepsi modelinde alfa adrenerjik ve adenozin reseptörlerin epilepsi mekanizmaları üzerine etkilerinin araştırılması. C.Ü. Sağlık Bilimleri Entitüsü, Doktora Tezi, 2019, SİVAS (Danışman: Doç. Dr. Ercan Özdemir).
148. Xu Q, Wu Z, Zhang L. Study on antiepileptic effect and mechanism of resveratrol. *Acta Univ Med Anhui*. 2009; 44: 57-61.
149. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report*. 2004; 9(3): 145-152.
150. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin. Biochem*. 2014; 47(18): 326-332.
151. Hussain M, Rashid H, Katyal J. Response to sertraline and antiepileptic drugs in pentylenetetrazole kindling in rats. *Brain Res*. 2021; 1771: 147645.
152. De Freitas RLM, de Sales Santos ÍM, de Souza GF, da Rocha Tomé A, Saldanha GB, de Freitas RM. Oxidative stress in rat hippocampus caused by pilocarpine-induced seizures is reversed by buspirone. *Brain Res Bull*. 2010; 81(4-5): 505-509.
153. Smith G, Ahmed N, Arbuckle E, Lugo JN. Early-life status epilepticus induces long-term deficits in anxiety and spatial learning in mice. *Int J Epilepsy*. 2017; 4(1): 36-45.
154. Ramos FO, Carreiro LRR, Scorza FA, Cysneiros RM. Impaired executive functions in experimental model of temporal lobe epilepsy. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2016; 74: (6).
155. Nizinska K, Szydlowska K, Vouros A, Kiryk A, Stepniak A, Vasilaki E, et al. Behavioral characteristics as potential biomarkers of the development and phenotype of epilepsy in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 8665.
156. Karson A, Utkan T, Balcı F, Arıcıoğlu F, Ateş N. Age-dependent decline in learning and memory performances of WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Behavioral and Brain Functions: BBF*. 2012; Sep: 8:51.
157. Gholampoor Fard F, Heydarieh N, Moghaddami Rad M. Investigation the Effect of Carbamazepine on Acquisition Passive Avoidance Learning in Male Rat Model of Seizure. *JSSU*. 2016; 24 (5): 398-408.
158. Smolensky IV, Zubareva OE, Kalemenev SV, Lavrentyeva VV, Dyomina AV, Karepanov AA, et al. Impairments in cognitive functions and emotional and social behaviors in a rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Behav Brain Res*. 2019; 372:112044.

EKLER

EK 1. Yayın Öncesi Makale Örneği



Original Article

International Journal of Basic and Clinical Studies, Karabulut İ. et al., 2025; 14(1): 7-16, 14102.

Investigation of the Relationship Between Different Treatment Modalities and Blood Glucose Levels in Epilepsy

İhsan KARABULUT^a, Basra DENİZ OBAY^a, Erhan DİNCER^{a,b}, Hacer KAYHAN KAYA^a,
Revşa Evin CANPOLAT ERKİN^c, İsmail YILDIZ^d

^aDicle University, Institute of Health Sciences, Department of Physiology, Diyarbakır, Türkiye

^bBitlis Eren University, Faculty of Health Sciences, Bitlis, Türkiye

^cDicle University, Institute of Health Sciences, Department of Biochemistry, Diyarbakır, Türkiye

^dDicle University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biostatistics, Diyarbakır, Türkiye

Corresponding Authors and Address: İhsan KARABULUT, Dicle University, karabulut6334@gmail.com

Abstract

Epilepsy is a progressive neurological disorder characterized by recurrent seizures and exists in both acute and chronic forms. Seizures can be classified as focal or generalized. Pentylentetrazol (PTZ) is a widely used chemical agent for inducing acute and chronic epilepsy. Resveratrol and silymarin are powerful natural compounds produced by plants in response to damage, and both have been reported to reduce epileptic symptoms. Blood glucose levels are known to decrease in epilepsy. In this study, our objective was to investigate the relationship between blood glucose levels and different treatment groups in epileptic rats. A total of 24 rats, aged 8–12 weeks, were divided into four groups. While the control group received no intervention, the other three groups were administered PTZ for 14 days. Following this, resveratrol and silymarin treatments were administered for 14 days to the respective groups. Blood glucose levels were measured and compared during the interventions. A significant difference was observed within all groups except the control group ($p < 0.05$). Intergroup comparisons revealed significant differences in the second and fourth weeks ($p < 0.05$). Notably, all groups showed a significant difference from the control group during the second week ($p < 0.05$). It is known that epilepsy reduces blood glucose levels. In the second week, differences between the control and epileptic groups were observed with the onset of chronic epilepsy. The lack of significant difference between the treatment groups and the control group in the third and fourth weeks indicates the effectiveness of the treatment protocols. It was observed that blood glucose levels decrease in epilepsy and that different treatment modalities positively influence glucose levels.

Keywords: Epilepsy, Resveratrol, Silymarin, Glucose

EK 2. Etik Kurul Formu

TOPLANTI TARİHİ		31/01/2024		KARAR NO	08	TOPLANTI SAYISI	01
KARAR: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Prof. Dr. Basra Deniz OBAY'ın yürüttüğü olduğu İhsan KARABULUT, Dr. Hacer KAYHAN KAYA, Dr. Öğr. Üyesi İsmail YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Revşa Evin CANPOLAT ERKAN ve Erhan DİNCER'in yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "Pentilentetrazol ile epilepsi oluşturulan sıçanlarda resveratrol ve silimarinin öğrenme, bellek ve bazı biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin araştırılması" başlıklı ve 2023/36 protokol numaralı çalışma; istenilen düzeltmeler yapılmış olup, Etik kurulca değerlendirilmiş oy birliği ile onayına karar verilmiştir							
Deney Hayvanının		Türü	Sayısı	Cinsiyet	Yaşı		
		Sıçan / Wistar Albino	50	Erkek	8-12w / 200-300 gr		
KATILIMCILARIN							
ÜNVANI	ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA				
Prof. Dr.	Mehmet BOĞA	(BAŞKAN)					
Prof. Dr.	Mehmet KÖSE	(ÜYE)					
Prof. Dr.	Fesih AKTAR	(ÜYE)					
Prof. Dr.	Sadık YAYLA	(ÜYE)					
Doç. Dr.	Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR	(ÜYE)					
Doç. Dr.	Zelal KARAKOÇ	(ÜYE)					
Doç. Dr.	Özlem DEMİRCİ TURGUNBAYER	(ÜYE)					
Dr. Öğr. Üyesi	İsmet Rezani TOPTANCI	(ÜYE)					
Dr. Öğr. Üyesi	İsmail YILDIZ	(ÜYE)					
Dr. Öğr. Üyesi	Zeynep ERDOĞMUŞ ÖZGEN	(ÜYE)					
Dr. Öğr. Üyesi	Merve İnci ÇAMÇI	(ÜYE)					
Dr. Öğr. Üyesi	Mahmut Ozan TOKSOY	(ÜYE)					
Öğr. Gör. Dr.	Ömer Faruk KATANALP	(ÜYE)					
Arş. Gör.	Nazan BAKSI	(ÜYE)					
Avukat	Erhan ÇİFTÇİ	(ÜYE)					
Öğretmen	M. Yavuz KAHRAMAN	(ÜYE)					

KYK-FRM-387/00

İletişim: DÜBTAM binası, Zemin Kat, DÜSAM laboratuvarları (İlahiyat Fak. Karsısı) 21280 Sur /DİYARBAKIR

ÖZGEÇMİŞ

Adı	İhsan	Soyadı	KARABULUT
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-posta			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Dicle Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı	
Tezli Yüksek Lisans	Harran Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı	
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	
Lise	Şanlıurfa Anadolu Lisesi	

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
	Fizyoterapist	Ağrısız yaşam F.T.R dal merkezi	
	Fizyoterapist	T.S.K. Bilkent Rehabilitasyon merkezi	
	Fizyoterapist	Mehmet Akif İnan E.A.H.	

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS/ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
-	66	-	-	-	-	-	-	-

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	85	82	79
(Diğer) Puanı			

ORİJİNALLIK RAPORU

tez_ik

ORİJİNALLIK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **6**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **1**

YAYINLAR

% **6**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Gaziantep Aniversitesi

Öğrenci Ödevi

% **3**

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **2**

3

Submitted to Abant İzzet Baysal Universitesi

Öğrenci Ödevi

% **2**

4

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

% **2**

5

abis-files.cumhuriyet.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

6

Submitted to Eskisehir Osmangazi University

Öğrenci Ödevi

% **1**

Alıntılar çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< %1

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde