

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



PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL
EPİLEPSİ MODELİNDE BELLİS PERENNİS L. BİTKİSİNİN
ANTİKONVÜLSAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

FİZYOLOJİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

AHMET TURAN YAVUZ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan GÜNEŞER

BOLU, ARALIK 2025

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ahmet Turan YAVUZ tarafından hazırlanan
“PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL EPİLEPSİ
MODELİNDE BELLİS PERENNİS L. BİTKİSİNİN ANTİKONVÜLSAN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI” adlı tez çalışması jürimiz tarafından
Fizyoloji Ana Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul
edilmiştir. 22/12/2025

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan GÜNEŞER
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Okan ARIHAN
Hacettepe Üniversitesi

.....

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

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

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

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

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulundan 2023/19 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
AHMET TURAN YAVUZ

ÖZET

PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE BELLİS PERENNİS L. BİTKİSİNİN ANTİKONVÜLSAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AHMET TURAN YAVUZ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ RAMAZAN GÜNEŞER)

BOLU, ARALIK - 2025

XII + 53 sayfa

Epilepsi, nöronların aşırı deşarjı sonucu oluşan ve nöbetlerle karakterize bir merkezi sinir sistemi bozukluğudur. Dünya üzerinde yaygın olarak görülen epilepsi, bireylerin yaşamlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Dolayısıyla epileptogenez ve epilepsi tedavisine yönelik araştırmalar oldukça büyük önem arz etmektedir. Bitkiler, antiepileptik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi noktasında büyük bir potansiyele sahiptirler. *Bellis perennis* L., bitkisi halk arasında çeşitli etkileri ve özellikleri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, bitkinin çeşitli etkileri bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu çalışmada *Bellis perennis* L.,'nin pentilentetrazol (PTZ), epilepsi modelindeki olası antikonvülsif etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla *Bellis perennis* L., bitkisi nisan ayında toplanmış ve sulu ekstresi elde edilmiştir. 35 wistar-albino erkek rat randomize 5 gruba ayrılmıştır (kontrol, diazepam, *Bellis perennis* L. ekstresi 50, 100 ve 200 mg/kg). 14 gün süresince bitki ekstresi deney gruplarına 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında gavaj yoluyla uygulanmıştır. Aynı süre boyunca kontrol grubu ratlara oral yolla hacmen eşit serum fizyolojik verilmiştir. Diazepam grubu ratlara ise PTZ uygulamasından 30 dk. önce 5 mg/kg diazepam uygulanmıştır. Epileptik nöbetler oluşturmak için tüm deney gruplarına deneyin son günü PTZ 60 mg/kg (i.p.) dozunda uygulanmıştır. Tüm deney grupları nöbet aktivitesine ilişkin çeşitli parametreler bakımından gözlemlenmiştir. 100 ve 200 mg/kg bitki ekstresi gruplarında kontrol grubuna göre jeneralize tonik-klonik nöbetler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir etki olduğu gözlenmiştir ($p < 0,05$). Racine skalası skor ortalamaları bakımından bitki ekstresi gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). 100 mg/kg bitki ekstresi grubunda nöbete bağlı ilk 30 dakikada meydana gelen ölüm oranında bir azalma olduğu görülmüştür. Myoklonik jerk oluşma zamanına bakımından gruplar arası herhangi bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bitki ekstresinin 50 mg/kg dozunda herhangi bir antikonvülsif etkiye rastlanmamıştır. *Bellis perennis* L.,'nin antikonvülsan etkilerinin aydınlatılması için farklı epilepsi modellerinde ve daha geniş doz ve deney grubunda çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Epilepsi, Deneysel epilepsi, PTZ, *Bellis perennis* L.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTICONVULSANT EFFECTS OF *BELLIS PERENNIS* L. PLANT IN EXPERIMENTAL EPILEPSY MODEL INDUCED PENTILENTETRAZOLE
MSC THESIS
AHMET TURAN YAVUZ
BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY
(SUPERVISOR: ASSIST. PROF. DR. RAMAZAN GÜNEŞER)

BOLU, DECEMBER 2025

XII + 53 pages

Epilepsy is a central nervous system disorder characterized by seizures resulting from excessive neuronal discharge. Epilepsy, which is widely seen around the world, negatively affects individuals' lives. Therefore, research on epileptogenesis and epilepsy treatment is of great importance. Plants hold great potential in the development of antiepileptic treatment approaches. *Bellis perennis* L. is frequently used by the public due to its various effects and properties. Furthermore, the plant's various effects have been demonstrated in scientific studies. This study investigated the possible anticonvulsant effects of *Bellis perennis* L. in a pentylenetetrazol (PTZ)-induced epilepsy model. For this purpose, *Bellis perennis* L. was collected in April and its aqueous extract was obtained. Thirty-five male Wistar-albino rats were randomized into 5 groups (control, diazepam, *Bellis perennis* L. extract 50, 100, and 200 mg/kg). For 14 days, the plant extract was administered to the experimental groups via gavage at doses of 50, 100, and 200 mg/kg. During the same period, the control group rats were administered an equal volume of physiological saline orally. The diazepam group rats were administered 5 mg/kg diazepam 30 min before PTZ administration. To induce epileptic seizures, all experimental groups were administered PTZ at a dose of 60 mg/kg (i.p.) on the last day of the experiment. All experimental groups were observed for various parameters related to seizure activity. A statistically significant effect was observed in the 100 and 200 mg/kg plant extract groups compared to the control group in terms of generalized tonic-clonic seizures ($p<0.05$). There was no significant difference in Racine scale score averages between the plant extract groups and the control group ($p>0.05$). A decrease in the mortality rate occurring within the first 30 minutes of seizure was observed in the 100 mg/kg plant extract group. No difference was found between the groups in terms of the time of myoclonic jerk occurrence ($p>0.05$). No anticonvulsant effect was observed at a dose of 50 mg/kg of plant extract. It is thought that studies in different epilepsy models and with a wider range of doses and experimental groups would be beneficial for elucidating the anticonvulsant effects of *Bellis perennis* L.

KEYWORDS: Epilepsy, Experimental epilepsy, PTZ, *Bellis perennis* L.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ	ix
FOTOĞRAF LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xi
TEŞEKKÜR	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Epilepsi	5
1.1.1 Epilepsi Tarihçesi	5
1.1.2 Epilepsi Tanım.....	7
1.1.3 Epilepsi Epidemiyolojisi	8
1.1.4 Epilepsi Etiyolojisi	8
1.1.5 Epilepsinin Sınıflandırılması	10
1.1.6 Epileptogenez ve Epilepsinin Patofizyolojisi	15
1.2 DeneySEL Epilepsi Modeli.....	20
1.3 PTZ Aracılı DeneySEL Epilepsi Modeli	21
1.4 Diazepam	23
1.5 <i>Bellis perennis L.</i>	24
2. MATERYAL VE YÖNTEM	27
2.1 Etik Onay	27
2.2 Bitki Ekstraksiyonu	27
2.3 Deney Hayvanları	27
2.4 Deney Grupları	27
2.5 Deney Protokolü	28
2.6 Sonuçların İstatiksel Analizi	28
3. BULGULAR	29
3.1 Myoklonik Jerk Latansına İlişkin Sonuçlar	29
3.2 Jeneralize Tonik-klonik Nöbet Başlangıç Süresine İlişkin Sonuçlar	30
3.3 Jeneralize Tonik-klonik Nöbet Süresine İlişkin Sonuçlar	31
3.4 Deney Gruplarının Racine Skalası Skorları Karşılaştırılmasına İlişkin Sonuçlar	32
3.5 Tonik-Klonik Nöbetlere Bağlı Mortalite Oranlarına İlişkin Sonuçlar	33

4. TARTIŞMA	34
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	53



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Epilepsi etiyolojik sınıflandırma	9
Şekil 1.2. Epilepsi etiyolojik sınıflandırma	12
Şekil 1.3. ILAE 2017. Epilepsi sınıflandırması	13
Şekil 1.4. ILAE 2017. Nöbetlerin genişletilmiş sınıflandırılması	14
Şekil 1.5. Oluşturulan deneysel epilepsi modelleri ve yöntemleri	21
Şekil 3.1. Deney gruplarının myoklonik jerk latansı bakımından karşılaştırılması	29
Şekil 3.2. Deney gruplarının jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri başlangıç bakımından karşılaştırılması	30
Şekil 3.3. Deney gruplarının jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri bakımından karşılaştırılması	31
Şekil 3.4. Deney gruplarının Racine skorları bakımından karşılaştırılması	32
Şekil 3.5. Deney gruplarında tonik-klonik nöbetlere bağlı mortalite oranları ..	33

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Deney gruplarının myoklonik jerk latansı bakımından karşılaştırılması	29
Tablo 3.2. Deney gruplarının jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri başlangıç bakımından karşılaştırılması	30
Tablo 3.3. Deney gruplarının jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri bakımından karşılaştırılması	31
Tablo 3.4. Deney gruplarının Racine skorları bakımından karşılaştırılması....	32
Tablo 3.5. Deney gruplarında tonik-klonik nöbetlere bağlı mortalite oranları	33



FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 1.1. *Bellis perennis* L. (yazarın arşivinden).....25



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dk.	: Dakika
gr.	: Gram
ILAE	: Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği
i.p	: İntraperitoneal
mg/kg	: Miligram/kilogram
ml	: Mililitre
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
PTZ	: Pentilentetrazol
p.o	: Oral gavaj
s.c	: Subkutan
SSS	: Santral Sinir Sistemi
WHO	: World Health Organisation

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin her anında bilgisi ve tecrübesiyle bana ışık olan danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ramazan GÜNEŞER’e teşekkür ederim. Yüksek lisans eğitimim boyunca katkıları olan Fizyoloji Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür ederim. Tez savunma jürisi hocalarıma teşekkür ederim.

Deneyisel çalışmalarımı yürüttüğüm ve laboratuvarlarını kullandığım Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi’nin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte her zaman yanımda olan eşime, kızıma ve tüm aile fertlerime gönülden teşekkür ederim.

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (2023-TYL-6.10.76-0020). Desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Epilepsi, her yaştaki insanda saptanabilen bir merkezi sinir sistem bozukluğudur. 50 milyondan fazla insan, Dünya üzerinde epilepsi hastalığı tanısı almaktadır (World Health Organization, 2023). Nörolojik bir hastalık olan epilepsi, beyin uyarılarında eksitasyon ve inhibisyonun düzgün sağlanamaması nedeniyle tekrarlayıcı, spontane nöbetlerin oluşumuna sebep olmaktadır (Mehdizadeh vd., 2019). Epilepsi prevalansının, ekonomik durumu zayıf olan ülkelerde gelişmiş ülkelere daha çok olduğu belirtilmiştir (Fiest vd., 2017). Dünyadaki meta-analiz çalışmacılarının sonuçlarına göre prevelans 1000 kişi başına 7,60 kişi olarak bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde prevelans 1000 kişi başına 5,8 iken gelişmekte olan ülkelerin kırsal kesimlerinde 1000 kişi başına 10,8'dir (Fong vd., 2021). Epilepsi insidansı, prevalans farklılığında olduğu gibi toplumlar arasında da farklılık göstermektedir. İnsidans yılda 20-50/100.000 olarak bildirilmiştir. Toplumda insidansın yüksek olduğu 2 dönem vardır. Birincisi yaşamın ilk yılı, ikincisi ise 60 yaş sonrasıdır (Akdağ vd., 2016). Epilepsi tanısı koyulan hastalarda, bu rahatsızlık farklı kısıtlılıklara ve yaşamı etkileyecek aksaklıklara yol açmaktadır. Bu nedenle, bireylerin yaşam kalitesinin bozulması; iş gücü kaybına ve tedavi masraflarının artmasına yol açmaktadır. Bu da ülkelerin ekonomisini olumsuz yönde etkilemektedir.

Çağımızda epilepsi nedeniyle oluşan nöbet ve diğer semptomları azaltmak için çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Bu nedenle hastalara antikonvülsan olarak bilinen antiepileptik ilaçlar verilir (Akyüz vd., 2021). Epilepsi tanılı hastaların %70'i antikonvülsan tedavileri ile nöbetsiz hayat sürdürebilirken %30'unda ise nöbetleri engellenememektedir. Epilepsi hastaları %80 oranında düşük ve orta gelirli ülkelerde bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerdeki epilepsili hastaların %90 ise; gerekli ilaç bulunmaması, bulunan ilaçların pahalılığı ve yetersizliği nedeniyle doğru ve etkin tedavi alamamaktadır. Bu durum insanlığı sosyo-ekonomik ve psikolojik olarak olumsuz etkilemektedir (Adams vd., 2012). Tarihi çok eskiye, milattan önceki yıllara dayanan geçmişiyse epilepsi her zaman insanlığın problemi olmuştur. Geçmiş dönemlerde epilepsi; tanrısal, şeytani, ruhani vb. mistik olaylara dayandırılmış, bulaşıcı olduğu gibi inançlara maruz kalmıştır. 20. yüzyıla kadar bu etki devam etmiştir. Bu durum toplumdaki hastaların dışlanmasına, görev ve yetkilerini kaybetmesine ve sosyal

damgalanmalarına sebep olmuştur. Bu mücbir sebepler ve epilepsinin kronik hastalık olması; insanlığı olumsuz etkilemiştir ve asırlarca hastalığın tedavisine uğraşlar verilmiştir (Bou Nasif vd., 2021). Toplumların en çok başvurdukları tedavi şekli ise bitkiler ve bunların tarifleri olmuştur. İlk sentetik antikonvülsan Paraldehit 1882’de tanıtılmasından günümüze çok fazla sayıda sentetik ilaç geliştirilmiştir (Adams vd., 2012). Epilepsi tedavisi için kullanılan sentetik ilaçların bazen yüksek riskli yan etkileri olmaktadır. Aynı zamanda bu sentetik ilaçların pahalı olması çok büyük bir dezavantajdır. Bu nedenle bitkisel ilaçlar, sentetik ilaçlara göre daha az yan etkili, daha ucuz ve kolay ulaşılabilir olmaları nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (Balkrishna ve Misra, 2017). Bu nedenle dünya toplumları; geleneksel halk tıbbındaki bitkilere ve bunların fitokimyasal bileşiklerine yönelmiştir (Adams vd., 2012). Dünya çapında son yıllarda antikonvülsan etkili şifalı bitkiler üzerine çalışmalar popülaritesini artırmıştır. Çalışmalar sonucunda bitkilerin ve içeriklerinin antikonvülsan etkileri tespit edilmeye başlanmıştır. Tıbbi bitkiler ve fitokimyasallar; geniş kullanabilirliği ve çoklu farmakolojik etkileri nedeniyle dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sebeple geçmişten şimdiye kadar olan toplumların epilepsi için kullandıkları bitkilerle alakalı özelleşmiş çalışmalar; epileptik nöbetlerin tedavisini sağlayacak ilaçların keşfine katkı sağlamaktadır (Kaur vd., 2021).

Epilepsi tanımlanabilen bir neden olmadan tekrarlayıcı nöbetler oluşturur. Oluşan bu nöbetler, beyindeki birkaç takım nöronun anormal ve senkronize uyarılara maruz kalmasıyla oluşmaktadır. Nöbetler birkaç saniye ya da birkaç dakika kadar sürebilmektedir (Britto vd., 2023). Epilepsi kaynaklı nöbetler, GABAerjik ve Glutamaterjik iletim arasındaki problemlerden kaynaklı ortaya çıkabilmektedir. Birtakım antiepileptik ilaçlar da bu problem odaklı etkilerini gösterirler. Bu ilaçlar GABAerjik iletimi kuvvetlendirerek, GABA reseptörlerini ya da GABA taşınmasını ve metabolizmasını etkileyerek antiepileptik özellik gösterirler (Roffolo vd., 2018).

Epilepsi, çok boyutlu nedenlere bağlı olarak gelişen karmaşık bir hastalıktır. Bu nedenle, tek bir hedefe odaklanan tedaviler yerine, bitki özleri ya da saflaştırılmış fitokimyasallar gibi birden fazla biyolojik yolu etkileyebilen çok yönlü yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan araştırmalar, farklı bitki ekstraktlarının ve fitokimyasal bileşiklerin hayvan modellerinde çeşitli reseptörler, enzimler ve metabolik süreçler üzerinde etkili olarak epilepsiye karşı umut verici

sonuçlar verdiğini göstermektedir. Bu doğal bileşikler gelecekte insanlarda epilepsi tedavisinde kullanılabilecek potansiyele sahiptir. Ancak, güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilmeleri için etki mekanizmalarının netleştirilmesi, olası toksisitelerinin belirlenmesi ve uygun dozajlarının ortaya konması amacıyla daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Waris vd., 2024).

Bitkiler, dünyadaki tüm hayvanların canlılığını koruyabilmeleri için dolaylı ya da doğrudan etkileyerek ekolojik dengenin korunmasında önemli yer tutmaktadır (Gitanjali, 2023). Dünya çapında 391.000 bitki türü tespit edilmiştir. Bu türlerin yaklaşık olarak 30.000 kadarı geleneksel tıpta kullanıldığı literatüre geçmiştir. Türkiye de ise bitki florasının 11.000 takson içerdiği tahmini olarak belirtilmiştir. Bu bitkilerin 1280 tanesinin geleneksel tıpta kullanıldığı belirtilmiştir (Dalar vd., 2018). Dünya üzerinde tıbbi özellikteki bitkiler, geleneksel halk tıbbında farklı hastalıkları önlemek ve tedavisini sağlayabilmek için kullanılmaktadır. Günümüzde dünya nüfusunun çoğunluğu, sağlık hizmetleri için tıbbi bitkileri kullanmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerin bu tedavi yöntemini kullanımının ve ilgisinin daha çok olduğu bilinmektedir (Muñoz-Cázares vd., 2023). Orta ađdan günümüze uzanmış olan bitkilerle tedavi şekli, gün geçtikçe ilgisini artırmaktadır. Günümüz şartlarının gelişmesi bakımından bitki kökenli ilaçların sayısı artmaktadır (Sucunza, 2014). Dünya Sağlık rgt (DSÖ) tarafında temel ve gerekli kabul edilen 252 tane ilacın %11’lik kısmı bitki kökenlidir. Bundan ötürü halkın kullandığı bitkileri incelemek çok akıllıca durmaktadır. Bitkiler şimdiye kadar üretilen birçok ilacın kaynağı olmaktadır. Digitalis (ykskoyu) bitkisinden Digoxin olarak bilinen kalp ritim düzenleyici ilaç uzun yıllar önce elde edilmiştir. Cinchona (kınakına) bitkisinden sıtma tedavisi için kullanılan Kinin adlı ilaç yapılmaktadır. Catharanthus roseus (pervane çiçeği) türünden kanser tedavisinde kullanılan Vinkristin ve Vinblastin isimli ilaçlar elde edilir. Atropa bella-dona (gzelavrat otu) türünden tıpta değişik alanlarda kullanılan, antimuskarinik özellikte olan, Atropin adlı ilaç yapılmaktadır. Papaver somniferum (haşhaş) bitkisinden de ağrı kesici ve uyku verici özellikteki morfin ve kodein bazlı ilaçların yapımında kullanılmaktadır. Bitkiler bu nedenle geçmişten bugüne ilaç keşfine ilham kaynağı olmaktadır (Rates, 2001).

İnsanlar yıllar öncesinden beri bitkileri çoğu hastalıkları tedavi etmek için kullanmıştır (Gitanjali, 2023). Tıbbi bitkiler, yapılan çalışmalar doğrultusunda

akut ve kronik birçok hastalık tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Dutra vd., 2016). Tıbbi bitkilerin fitokimyasal özelliklerinin araştırılmaya başlanmasıyla 300.000 bitki türünün içerikleri kaydedilebilmiştir. Fitokimyasallar iki ana başlıkta incelenmektedir; Birincil ve ikincil metabolitler. Birincil metabolitler; bitkinin büyümesi ve gelişmesinden sorumludur. Bunlar karbonhidrat, yağ ve proteindir. İkincil metabolitler ise bitkinin korunması ve savunmasını gerektiren; çevresel etmenler, böcekler ve diğer dış tehditlere karşı kullanılmasında rol alırlar. Bu metabolitler; polifenoller (fenolikler, flavonoidler), tanenler, saponinler, alkaloidler ve terpenoidlerdir (Patle vd., 2020). Sekonder metabolitler tedavi programlarında farmasötik açıdan çok kullanılırlar. Yine bu metabolitlerin kombinasyonları, genellikle bitki türlerine veya gruplarına özgü tıbbi etkiler oluştururlar. Şu da önemlidir ki; belirli bitki türünün sekonder metabolitlerin kombinasyonu çoğunlukla taksonomik yönden değişkendir (Ghorbani vd., 2022). Terpenoidler; antimikrobiyal, antiparaziter, antialerjik, antienflamatuvar, antihiperglisemik vb. özelliklere sahiptir. Saponinler; antimikrobiyal, antienflamatuvar, antiülser vb. özelliklere sahiptir. Polifenoller; antioksidan, antienflamatuvar, antialerjik, antiplatelet agregasyon vb. özelliklere sahiptir. Saptanan bu özelliklerdeki fitokimyasalların tek başına, farklı konsantrasyonları ya da değişik kombinasyonları kullanılarak terapötik etkileri kanıtlanmıştır (Gitanjali, 2023).

Bellis perennis L. yabancı papatya olarak isimlendirilen, Compositae familyasına ait bir bitki türüdür (Davis, 1978). Avrupa ve Batı Asya'da yayılım gösteren *Bellis* L.'nin, Dünyada 14 türü var iken ülkemizde 3 türü bulunur. *Bellis perennis* L. bu türlerden biridir. *Bellis perennis* L. beyaz çiçeklere sahip, kısa boylu çok yıllık otsu bir bitkidir (Eker vd., 2023). *Bellis perennis* L. halk tıbbında birçok hastalığın tedavisi için kullanılmaktadır. Bitkinin sedatif etkiler (baş ağrısı, sakinleştirici vs.) açısından ve farklı yaralar için iyileştirici olarak çok sık kullanıldığı literatürde belirtilmiştir (Karakaş vd., 2012a, 2012b). *Bellis perennis* L. bitkisiyle yapılan bilimsel çalışmalarda; bitkinin güçlü antioksidan, antienflamatuvar ve anksiyolitik açıdan anlamlı sonuçları ortaya konmuştur (Karakaş vd., 2011; Marques vd., 2018).

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan epilepsi konusundaki araştırmalar deneysel modeller kullanılarak yapılmaktadır. Yeni, daha az yan etkili ve etkinliği daha çok antiepileptik ilaçların geliştirebilmesi için uygun deneysel modeller

kullanılmaktadır (Marangoz, 1997). İnsanlarda görülen farklı tip epilepsi çeşitleri nedeniyle çok sayıda farklı deneysel model oluşturulmuştur (Bambal vd., 2011). Deneysel modeller akut ve kronik modeller olarak iki çeşittir. Akut modeller epileptik nöbetlerin başlangıç yayılımı ve bitişi konusunda yardımcı olabilirken kronik modeller ise nöbet oluşum dinamikleri veya uzun zaman dilimindeki etkilerinin izlenimi için uygundur (Güneşer, 2018).

Pentilentetrazol (PTZ) kimyasalı ile oluşturan deneysel epilepsi modeli artık yaygın olarak kullanılmaktadır (Hasanzadeh vd., 2019). PTZ, klorür iyonofor kompleksinin γ -aminobütirik asid tipA ($GABA_A$) reseptörüne bağlanarak reseptör blokajı yapar (Patsouskis vd., 2004). GABA ve diğer inhibitör nörotransmitterlerin etkisini azaltır. Böylelikle nöronların depolarizasyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Hansen vd., 2004). PTZ hem akut hem de kronik hayvansal epilepsi modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. PTZ enjeksiyonu tek bir eşik doz (60 ila 100 mg / kg, i.p. veya s.c.) uygulandığında, kemirgenlerde myoklonik jerk ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere yol açar. Bu yöntem akut bir epilepsi modelini oluşturur (Dhir, 2012).

Halk arasında kullanılan bitkiler yeni antiepileptik rejimlerin geliştirilmesi konusunda büyük bir şans sunmaktadır. Epilepsiyi tedavi etmek ve nöbet etkinliğini önlemek için çok sayıda bitki türü araştırılmıştır. Bu amaçla çalışmamızda *Bellis perennis L.* ekstresinin nöbet aktivitesine olan olası etkileri araştırılmıştır. Bu araştırma ile elde edilecek olası olumlu sonuçların epilepsi tedavisindeki gelişmelere katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

1.1 Epilepsi

1.1.1 Epilepsi Tarihçesi

Epilepsi tarihi çok eski zamanlara kadar uzanmaktadır. Bu tarihsel süreç içerisinde epilepsi birçok kültürü etkilemiş ve izler bırakmıştır. Epilepsi ismi Yunanca “epilambanein” kelimesinden türemiştir. Kelime anlam olarak; ele geçirmek veya saldırmak olarak bilinmektedir. Epilepsi bu durumdan ötürü, aşırıya kaçma, saldırıya uğrama veya yakalanma anlamlarına gelmektedir (Baloyannis, 2013).

Mezopotamya tarihinin 4000 yıl öncesine kanıt olan Akad tabletinde, epilepsi hastalığı da geçmektedir. Tablet üzerinde tasvir edilen kişi boynu

bükük, elleri ve ayakları gergin, gözleri çok açık, kendisinde olmayan ve ağzından köpükler akan biridir. Yaklaşık bin yıl sonralarında Geç Babiller, epilepsiyi tanımlayan Sakikku adında teşhis kılavuzu yazmışlardır. Bu kılavuzda epilepsiye ait nöbet türleri de tanımlanmış ve bazı sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırma ile antik çağda epilepsinin insanları etkileyip ve olumsuz sonuçlara yol açtığını anlayabiliriz. Fakat o zamanda bu hastalığın bedeni istila edip hızlı kasılmalara sebep olan kötü ruhlardan geldiğine inanılmıştır. Ve hatta bu sebepten ötürü epilepsi hastalığına ‘Kutsal Hastalık’ demişlerdir (Kaculini vd., 2021).

Epilepsi hastalığından ötürü farklı birçok nöbet oluşumu tarih boyunca gözlemlenmiştir. Bu nöbetlerin aniden ortaya çıkması ve acı çektiriyormuşçasına kasılmalara neden olması olayı dramatik hale getirmektedir. Bu durum hastanın dışındaki diğer insanların da korkmasına sebep olmuştur. Tarihin büyük kısmında nöbetlerin tedavisi şeytan çıkarmak, dini ve manevi kötü ruhların uzaklaştırılmak gibi uygulamalar ile yapılmıştır. Bundan dolayı epilepsi hastası olan bireyler tarih boyunca çok fazla sosyal problemler ve ayrımcılıklar ile karşı karşıya kalmışlardır. Sadece antik dönem değil yakın tarihe kadar birçok hasta hak mahrumiyetine uğramışlardır. 20. yüzyılda Amerika Birleşik Devletleri’nde epilepsi hastalarının evlenmesi yasaklanmış ve hatta bazı hastalar kısırlaştırılmıştır (Kaculini vd., 2021).

Tarihte mistik bir hastalık olarak belirtilen epilepsi birçok önemli şahsiyeti de etkilemiştir. Siyasi lider olan Julius Caesar veya Vladimir Lenin ya da önemli yazar Fyodor Dostoyevski’nin epilepsi hastası olduğu bilinmektedir. Ressam Vincent van Gogh’un hekimi tarafından epilepsi tanısı koyulduğu, ilişkilerinde bu yüzden sorun yaşadığı ve hatta bundan ötürü sol kulağını kestiği ve daha sonra 37 yaşında intihar ettiği söylemler arasındadır. Socrates’in de epilepsili olduğu, rahatsızlığının davranış ve düşüncelerini etkilediğini ve bundan dolayı devlet idamına uğradığı tarihe yansıyan varsayımlar arasındadır. Bu isimler dışında birçok devletin önemli mertebelerinde görevli epilepsi hastası kişilerin bulunduğu bilinmektedir. Bu durumdan ötürü bu kişiler çalıştıkları kamu kurumlarında kendilerini gizlemek zorunda kalmışlardır. Sadece ünlü veya önemli şahsiyetler değil diğer epilepsili hastalar da toplum içinde zorluk yaşamışlardır. Tarihte epilepsili çocukların diğer çocuklarla oynaması yasaklanmış, görevli yetişkin bireyler sürgüne gönderilmiş ve özel konutlarda yaşama zorunluluğu getirilmiş

veya halka açık toplu tören ve birleşmelerde bu insanların katılımına yasak getirilmiştir (Ali vd., 2016).

1.1.2 Epilepsi Tanım

Epilepsi tarihi antik zamana kadar ulaşan birden çok belge, metin ve yazılı kanıtlarda görülmüştür. Tarih süresince Epilepsi farklı isimler ile dile getirilmiştir. Örneğin; kutsal hastalık, sevgililer hastalığı, tanrıların gönderdiği bir hastalık, kötü ruhların etkisi, düşme hastalığı gibi. İsimlerden de anlaşılacağı üzere epilepsi genellikle mistik olaylarla yad edilmiştir (Panteliadis, 2017).

Epilepsinin bir beyin hastalığı olduğunu ilk kez hekim Yunan Croton'lu Alcmaeon (M.Ö. 6. yüzyıl) söylemiştir. Abderalı Demokritos (M.Ö. 5. yüzyıl) epilepsiyi anlatan bir kitap yazmıştır. İçerisinde beynin ruhun tam merkezi olduğunu söylemiştir. Tıbbın babası olarak bilinen Hipokrat (M.Ö. 480-323) epilepsinin kutsal hastalık olmadığını ve bir beyin hastalığı olduğunu belirtmiştir. 17. yüzyılın sonuna kadar epilepsi, beyinden kaynaklanan idiyopatik bir rahatsızlık olarak görülmeye devam etmiştir. İsviçreli nörolog olan Samuel August Tissot 1770 yılında, epilepsi konulu ilk modern kitap *Traité de l'Epilepsie*'yi yazmıştır. Eserinde nöbet türleri ve epilepsiyle alakalı sendromlar yazmaktaydı. William Cullen 1789 yılında, epilepsiyi bedenin sadece belirli kısımlarını etkileyen ve bilinç kaybına neden olmayan konvülsiyonları tanımladı. Fokal bir nöbeti net bir şekilde anlatarak epilepsinin tanımına katkıda bulundu. Zamanın ve teknolojinin ilerlemesiyle 19. ve 20. yüzyılda epilepsi adına birçok çalışma ve tanımlama yapıldı. Özellikle EEG yönteminin kullanımı ile epilepsi çalışmaları da artmıştır. 20. yüzyıl başlarında epileptik atakların EEG'deki anormal elektrik deşarjları ile saptanabildi. İlerleyen zamanda beyin korteksinin belli bölümlerindeki elektriksel aktivitelerinin farklı olduğu keşfedildi (Baloyannis, 2013). Bu da epilepsi ve çeşitlerinin tanımlanmasına çok fazla katkı sağladı.

Günümüzde Epilepsi nörolojik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Epilepsi beyin hücrelerindeki eksitasyon ve inhibisyon dengesinin düzgün sağlanamaması nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Bu dengesizlikten dolayı tekrarlayıcı, spontane nöbetler ortaya çıkmaktadır (Mehdizadeh vd., 2019).

1.1.3 Epilepsi Epidemiyolojisi

Epilepsi dünya üzerinde 50 milyon kişide görülen nörolojik bir hastalıktır. Hasta sayısının dünya çapındaki dağılımı farklılık göstermektedir. Bu dağılım üç kategori olarak paylaştırılabilir. Bunlar; düşük, orta ve yüksek gelirli toplumlardır. Düşük ve orta gelirli toplumlarda prevalans 8,75/1000 iken yüksek gelirli toplumlarda 5,18/1000 oranındadır (Fodjo vd., 2024). Epilepsi her yaştan insanda görülebilmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlarda görülme sıklığından daha fazladır. Yaşlılarda ise bu sıklık yükselmektedir (Beghi, 2020). Epilepsi insidansı, prevalans farklılığında olduğu gibi toplumlar arasında da farklılık göstermektedir. İnsidans yılda 20-50/100.000 olarak bildirilmiştir. Epilepsinin yaşam boyu birikimli insidansı %3 oranındadır. Toplumda insidansın yüksek olduğu 2 dönem vardır. Doğum sonrası 1 yaş ve 60 yaş sonrasıdır. Epilepsi, çocukluk ve ergenlik çaığında en sık rastlanan rahatsızlıktır. Yetişkin insanlarda beyin hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta epilepsi görülmektedir (Akdağ vd., 2016). Epilepsi hastalığı nedeniyle mortalite gerçekleşmesi de gözden kaçırılmayacak orandadır. Özellikle hiç beklenmedik bir durumda ve herhangi bir sebebe bağlanmaksızın epilepsili kişiler ölmektedir. Bu olaya epilepside ani beklenmeyen ölüm denmektedir. Epilepside ani beklemeyen ölüm insidansı için yapılan bir çalışmada 1000 hasta yılı için 1,4 olduğu tahmin edilmiştir. Ve bu aynı zaman içinde tüm ani ölüm vakaların oranının 23 katı kadardır (Mesraouna vd., 2024).

1.1.4 Epilepsi Etiyolojisi

Epilepsi bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Beyindeki uyarılma ve inhibisyonun dengesizliğinden kaynaklı nöbetler oluşur. ILAE (International League Against Epilepsy) göre epilepsi tanısı konulabilmesi için hasta, ilk nöbetten sonra 24 saati aşkın bir süre sonra tekrar nöbet geçirmelidir. Bu nöronal aktivite bozukluğuna birçok olay neden olabilmektedir. Bu sebepten ötürü her nöbet oluşumu epilepsi ile bağdaştırılamayabilir. Beyindeki elektriksel fonksiyonları kontrol eden mekanizmalar düşünüldüğünde bu sistemi dengesizleştirecek birçok etmen vardır. Bundan dolayı epilepsi nedenleri ve nöbet nedenleri çok farklılık gösterebilir. ILAE epilepsi için 6 bölümde etiyolojik sınıflandırma yapmıştır. Yapılan etiyolojik sınıflandırma herhangi bir hiyerarşiye sahip değildir. Epilepsi tanısı alan hasta için birden fazla etiyolojik

sınıflandırmaya dahil olabilir. Etiyolojik sınıflandırma bölümleri Şekil 1.1.'de gösterilmiştir (Vera-González ve Czuczwar, 2022).



Şekil 1.1. Epilepsi etiyolojik sınıflandırma

1.1.4.1 Yapısal Etiyoloji

Yapısal etiyoloji Epilepsi oluşumunun temel nedeni yapısal anormalliklerin olduğu bir durumdur. Nörogörüntüleme teknikleri ile saptanan yapısal bozukların epilepsi nedeni olarak ifade edilmesini sağlar. Genel olarak çoğu hastalığın etiyolojisinin doğru tanımlanması tedaviyi doğru ve çözümlü bir hale getirir. Keza epilepsi nedeni yapısal olan durumlarda çoğunlukla medikal tedavi çözüm üretmez. Doğru tedavi yöntemi ise cerrahi girişimler ile yapısal anormalliğe karşı yapılan müdahaleleri içerir. Epilepsiye yol açan yapısal etiyoloji sebepleri genellikle inme, travma ve enfeksiyon durumlarıdır. Buna ek olarak yapısal malformasyonların sebebi genetik temelli olabilir. O zaman hem yapısal hem de genetik etiyoloji beraber tanımlanabilir. Yapısal etiyoloji için iyi bilinen yapısal anomalilikler vardır; hipokampal skleroz, hipotalamik hamartom ve hemipleji rahatsızlıkları gibi (Scheffer vd., 2017).

1.1.4.2 Genetik Etiyoloji

Genetik mutasyonların sebep olduğu ya da varsayıldığı epilepsiler için kullanılan etiyolojidir. Genetik etiyolojiye sahip epilepsilerin çeşitleri fazladır ve çoğu kez buna neden olan genler bilinmemektedir. SCN1A geni mutasyonu ile oluşan Dravet Sendromu, epilepsi tanısı için çok iyi bilinen kaynaktır. Epilepsinin

genetik olması onu kalıtsal hale getirmez çünkü otozomal dominant mutasyonlu bozukluklarda bile aile öyküsüne ihtiyaç vardır (Scheffer vd., 2017).

1.1.4.3 Enfeksiyöz Etiyoloji

Nöbetlerin oluşumunun bir enfeksiyona bağlı gerçekleşmesinden kaynaklanan durumlar enfeksiyöz etiyoloji olarak sınıflanır. Epilepsiye neden olan; nörosistiserkoz, tüberküloz, HIV, serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazmoz gibi enfeksiyon durumları bilinmektedir. Zika virüsü ve sitomegalovirüs konjenital enfeksiyonlar da epilepsi sebebi olmaktadır. Bu rahatsızlıkların dünya dağılımındaki farklılığı epilepsi prevalansını etkiler. Saptanan enfeksiyöz epilepsinin tedavisi spesifik olarak uygulanır (Scheffer vd., 2017).

1.1.4.4 Metabolik Etiyoloji

Gelişmekte olan bir etiyoloji sınıfıdır. Porfiri, üremi, amino-asidopatiler veya piridoksine bağlı nöbetler iyi bilinen metabolik etiyojilerdir. Çoğu metabolik bozukluğun genetik sebebe dayandırılır ama serebral folat eksikliği gibi metabolik nedenler ise yapısalıdır (Scheffer vd., 2017).

1.1.4.5 İmmunolojik Etiyoloji

İmmün epilepsi bağışıklığın bozukluğundan kaynaklı oluşan nöbetleri kapsar. Otoimmün sistemin SSS'de inflamasyona sebep olmasıyla karakterize epilepsi oluşmasıdır. Hem yetişkin hem çocuklarda spesifik belirlenmiş semptomları içeren immün epilepsi çeşitleri vardır (Scheffer vd., 2017)

1.1.4.6 Bilinmeyen Etiyoloji

Epilepsinin nedeni %65'lik oranda bilinmemektedir (Çelik, 2008). Tanı ve tekniklerin gelişmediği ülkelerden edinilen epilepsi sayısı da bu kategoriye eklenmektedir. Bu nedenle pek çok epilepsinin nedeni bilinmeyen kategorisindedir (Scheffer vd., 2017).

1.1.5 Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsili bireylere uygun tedavi prensiplerinin uygulanabilmesi için doğru sınıflandırılması önemli bir yer oluşturmaktadır. Sağlık profesyonellerinin de aralarındaki iletişim için doğru sınıflandırma yöntemi seçimi bir hayli kolaylık sağlamaktadır. Hali hazırda kullanılan sınıflandırma yöntemleri birçok epilepsi

hastasının tedavisi için umut ışığı olmaktadır. Fakat sınıflandırma içerisinde, bilinmeyen epilepsi adı altında, bir sınıf bulunmaktadır. Bu sınıfa dahil olan epilepsi hastası bireyler için doğru tedavi yöntemini seçmek tıp dünyasını yakından ilgilendirmekte ve bir hayli zor duruma sokmaktadır. Bu yüzden epilepsinin epileptogenezi ve sınıflandırması için çalışmalar günümüzde aralıksız devam etmektedir. Öte yandan sınıflandırılabilen epilepsi çeşitlerinin de yüzde yüz tedavisi mümkün olmamaktadır. Tüm bu durumlar çerçevesinde epilepsi hastalığı, güncel konumu devamlı geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Epilepsinin sınıflandırılmasından önce nöbet ve epilepsinin farklı olduğuna değinmeliyiz. Nöbet ve epilepsi birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

Nöbetler; beyindeki anormal, istemsiz, ritmik nöronal deşarjlardan dolayı oluşan paroksizmal bozukluklardır. Nöbet yerine konvülsiyon, uyum, saldırı ve ictus terimleri de kullanılmaktadır. Hatta konvülsiyon en çok kullanılandır. Fakat nöbet kullanılması en doğru terimdir. Çünkü konvülsiyon nöbet sırasında ani kas kasılmalarını tanımlamaktadır. Bu nedenle her nöbet konvülsif hareket oluşturmaz ve her konvülsiyon da nöbet olamaz. Senkop konvülsiyonu buna örnektir. Nöbetler çoğunlukla 5 dakikadan kısa sürer ve büyük oranda müdahaleye gerek kalmadan sonlanırlar (Shneker ve Fountain, 2013).

Nöbetlerle karıştırılan birçok yalancı nöbet diye söyleyebileceğimiz durum bulunmaktadır. Bunlar; senkop, migren, serebrovasküler hastalık, hareket bozuklukları ve uyku bozuklukları gibi ani olaylardır. Nöbeti belirlemek ve anlamlı tanı koymak için, ayrıntılı bir öykü ve fiziki muayene gereklidir. Devamında ise rutin EEG kontrolü ve manyetik rezonans görüntüleme sonuçları kontrol edilir. Video EEG monitörizasyonu, yaşanan olayları nöbet olup olmadığını anlamak için çok iyi bir ayırıcı yöntemdir. Böylelikle hastanın yaşadığı ani olayların nöbet olup olmadığı netleştirilir (Shneker ve Fountain, 2013).

Nöbetler ya provoke edilmiş ya da provoke edilmemiştir. Provoke nöbetler sebepleri Şekil 1.2.' de gösterilmiştir. Provoke nöbetlerin oluşum nedenlerine bakıldığında oluşan nöbetler akut süreçleri, geçici aşırı fizyolojik durumları ve homeostazik bozuklukları içermektedir. Yaşanılan bu olumsuzluklar, provoke edici faktörün düzeltilmesi ile tedavi edilebilir (Shneker ve Fountain, 2013).



Şekil 1.2. Epilepsi etiyolojik sınıflandırma

Provoke edilmemiş nöbetlerin sebepleri ise kalıcı beyin hasarları (İNME, kafa travması vs.) ya da beyin nöronal aktiviteyi dengesizleştiren her türlü problemlerdir (serebral sıtma, üremi). Provoke edilmemiş nöbetler epilepsi durumunda ortaya çıkan semptomlardır (Shneker ve Fountain, 2013).

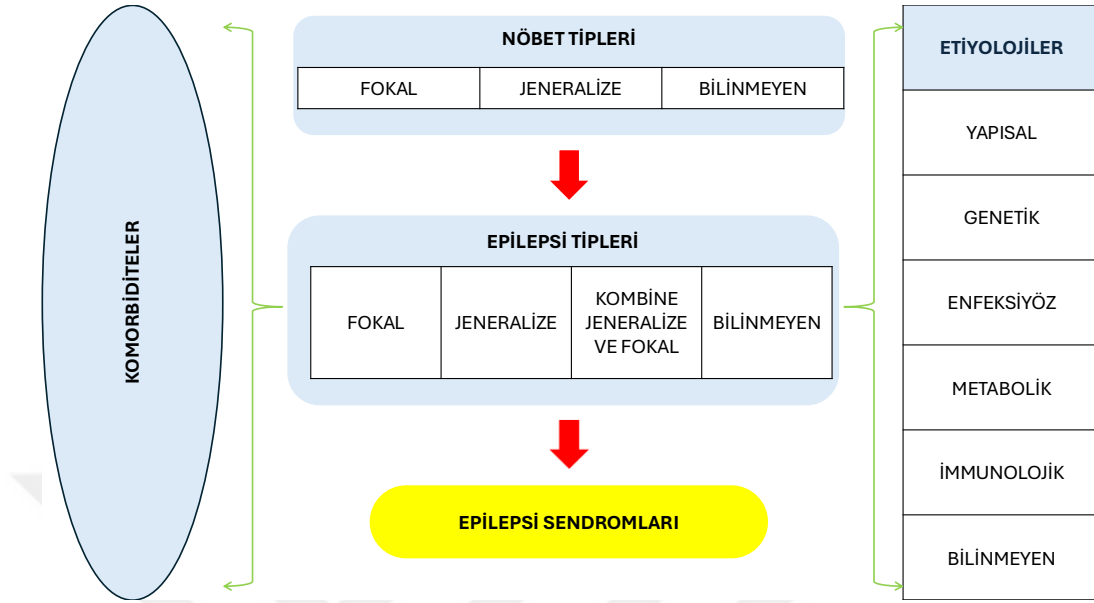
Provoke nöbetlerin sebepleri ile provoke edilmemiş nöbetlerin sebepleri aynı olabilir. Örneğin kafa travması geçiren 2 ayrı bireyin iyileşme durumu farklı olabilir. Bir birey kafa travması sonucu 1 hafta kadar kısa sürede tamamen eski haline dönebilir. Diğer birey ise kafa travması sonucu kalıcı beyin hasarı yaşayabilir. Bu iki hastanın birinin akut ve diğerinin kronik problem yaşama konusu dikkat çeker. Akut hastalık yaşayan bireyin nöbetleri provoke nöbettir. Kronik hastalık yaşayan bireyin nöbeti ise provoke edilmemiş nöbettir. Anlaşılabileceği üzere provoke nöbet ile provoke edilmemiş nöbet tanımları aynı sebepten ötürü kullanılabilir.

Epilepsi provoke edilmemiş nöbetlerle görülen bir hastalıktır. Nöbetler ise birçok hastalıkta ortaya çıkabilecek sadece bir belirtidir. Epilepsi, kişinin provoke edilmemiş bir nöbet yaşadından sonra, en az 24 saat sonra başka bir provoke edilmemiş nöbetin yaşaması ya da 10 yıl içerisinde %60 oranında provoke edilmemiş nöbet yaşayabilme olasılığı olduğu durumda kullanılan tıbbi bir hastalık adıdır (Fisher vd., 2014).

1960 yılında, epilepsi uzmanlarının ilk defa toplanması ile sınıflandırma çalışmaları başlamıştır. ILAE 1969, 1981, 1989, 2001, 2006 ve 2010 yıllarında epilepsinin sınıflandırmasını güncelleyerek yayınlamıştır (Akdağ vd., 2016).

2017 yılında ILAE'nin yayınladığı sınıflandırma şu an güncel olarak kullanılan yöntemdir. 2017 sınıflandırması nöbet tiplerini, epilepsi çeşidini,

epilepsi etiyolojilerini ve bunlara eşlik komorbiditeleri içerir (Şekil 1.3.). Tüm bu çeşitlerin sonucu epilepsi sendromu çözülür (Shneker ve Fountain, 2013).

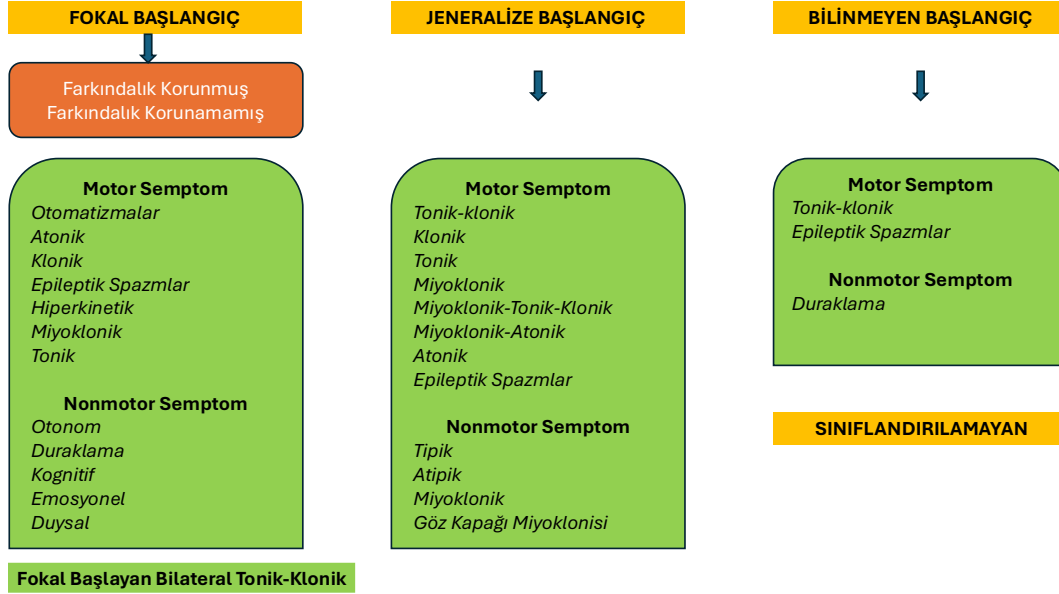


Şekil 1.3. ILAE 2017. Epilepsi sınıflandırması

Nöbet sınıflandırması nöbetlerin beyindeki başlangıç bölgelerine göre yapılır. Sınıflandırma fokal nöbet, jeneralize nöbet ve bilinmeyen nöbet olarak kategorize edilmiştir.

Epilepsi sınıflandırması nöbet sınıflandırması sonrası fokal epilepsi, jeneralize epilepsi, kombine jeneralize ve fokal epilepsi ve bilinmeyen epilepsi kategorisi şeklinde oluşturulmuştur. Hem nöbet hem epilepsi sınıflaması basamaklarına bakılırken her adımda etiyolojik nedenler ve komorbiditeler değerlendirilir. Bunun sonucunda da epilepsi sendromu belirlenir (Vikin vd., 2025).

ILAE'nin 2017 yılında yayınladığı opsiyonel sınıflandırma sayesinde epileptik nöbet sınıflanması bilinç hali ve motor özelliklere göre daha alt kategorilere ayrıştırılarak genişletilmiştir (Şekil 1.4.) (Fisher vd., 2017).



Şekil 1.4. ILAE 2017. Nöbetlerin genişletilmiş sınıflandırılması

Fokal nöbetler beyin tek bir hemisferinde başlangıç gösteren nöronal deşarjlar sonucu ortaya çıkar ve diğer hemisfere geçebilmektedir. Bu nöbetlerde ‘İlk kural’ denilen farkındalığın bozulup bozulmadığı sorgulanır. Müteakip motor ve nonmotor semptomlar saptanmaya çalışır. Ekstremitelerin olağan dışı hareketleri motor semptomdur. Daha çok bilişsel, düşünsel ve hayal ürünü olabilecek duygu ve durum değişikliklerini motor olmayan semptomlar içermektedir. Tek serebral hemisferdeki nöbet tek taraftaki ekstremiteleri etkilemektedir. Fakat bu anormal deşarj karşı hemisfere ilerleyip bilateral ekstremitelerde tonik-klonik nöbetler açığa çıkarabilir. Bunu da fokal başlayan bilateral tonik-klonik nöbet olarak isimlendirmektediriz (Samast vd., 2020).

Jeneralize nöbetler sağ ve sol hemisferde başlangıç gösteren ve çok fazla lokalize edilemeyen nöbetlerdir. Sadece motor ve nonmotor semptomlar olarak değerlendirilir (Brodie vd., 2018). Çünkü çoğunlukla jeneralize nöbetler de farkındalık korunmaz ve farkındalık ayrımı göz ardı edilir (Aaberg vd., 2017).

Bilinmeyen nöbetler, hastaların çoğunlukla uzman personele yeterli ve net bilgi verememesi durumunda kullanılmaktadır. Hastanın nöbete uykuda yakalanması ya da nöbet anında yalnız olması buna çok fazla örnek teşkil eder. Hastanın nöbet anına şahit bireylerin de eksik ya da yanlış anlatımı dolayısıyla da bilinmeyen nöbet kullanılır. Uzman personel anlatılan doğrultuda motor ve nonmotor olarak basit alt sınıflandırma yapabilir. Genellikle yeterli bilgi çok eksik olduğunda ise sınıflandırılmayan alt başlığı kullanılır. Doğru tedavi için bu nöbetlerin fokal ya

da jeneralize olduğu saptanmalıdır. Bu yüzden bilinmeyen nöbet aslında geçici bir tanım olarak kullanılmaktadır (Dhinakara ve Mishra, 2019).

1.1.6 Epileptogenez ve Epilepsinin Patofizyolojisi

Nöral yapıdaki anormal değışikler sonucu hipereksitabilite oluşur ve epileptik nöbet ortaya çıkar (Hacıfazlıoğlu ve Yılmaz, 2022). Epileptogenez epileptik nöbetin gelişimdeki bu aşamalı durumu içerir. Epileptogenez, uyarımda nöranal alanda kademeli değışiklik gösterir, farklı bağlantılar oluşturur ve ilk nöbetin oluşumdan hemen önce karmaşık farklılıklar meydana getirir. Bu farklılıklar akut (dakika veya günler içinde başlar), subakut (saatler veya haftalar içinde başlar) ve kronik (aylar ve haftalar arasında başlar) olarak üç fazda meydana gelir (Mukhtar 2020). Epileptogenez yalnız bir mekanizma ile aydınlatılamayan, karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Epileptogenez ne kadar çok aydınlatılırsa; epileptik nöbet o kadar engellenebilir, daha fazla özgün tedavi planı oluşturabilir ve olası hasarların öncesinde biyobelirteçler keşfedilebilir.

Epileptogenezlerin tamamı epilepsinin patofizyolojisini oluşturur. Epilepsi klinik semptomları, etiyolojisi ve patofizyolojisi birbirinden farklı heterojen hastalıklar birleşimidir (Hacıfazlıoğlu ve Yılmaz, 2022). Buna rağmen epilepsinin patofizyolojisi birçok durumda açıklanamamaktadır (Güleryüz vd., 2020).

Epilepsi patofizyolojisi birçok faktörün birleşimiyle oluşmaktadır. Çok sayıda hücressel, moleküler, genetik ve çevresel faktörün birleşimi, nöronlarda aşırı uyarım ve normal olmayan senkronizasyonlara neden olur. Bu faktörlerin neden olduğu değışiklikleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir (Yörükoğlu, 2025):

1.1.6.1 Eksitatör ve İnhibitör Mekanizmanın Bozulması

İnsan beyninde en fazla bulunan aminoasit olan glutamat, beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. Bir önemli nörotransmitter de GABA'dır (Gama-Aminobütirik Asit). Bu nörotransmitter ise beyin ana inhibitörüdür. Beyindeki eksitatör ve inhibitör mekanizmanın bozulması; glutamat ve GABA dengesinin bozulmasıyla gerçekleşir. Bu durum sonucu da epileptik nöbetler oluşur. Dengenin bozulması glutamat artışı ya da GABA eksikliği nedeniyle oluşmaktadır. Gerekli homeostaz sağlanamazsa artmış eksitatör mekanizma nedeniyle nöbetler oluşmaktadır (Sarlo ve Holton, 2021).

1.1.6.1.1 Glutamat

SSS'nin en önemli eksitatorü glutamat; hafıza, öğrenme, duygu ve biliş süreçleri için gereklidir (Yalçın ve Yalçın, 2018). Glutamat, glutaminden sentezlenir. Astrosit hücreler glutamin sentetaz enzimi kullanarak glutamati, glutamine çevirir. Glutamin çoklu taşıyıcılar (uyarıcı aminoasit taşıyıcıları; EAAT1-5) sayesinde nöronlara taşınır. Burada glutaminaz enzimi ile glutamata dönüşüm sağlanır ve nöron hücresinde sinaptik vezikül olarak glutamat depolanmış olur. Nöronlardaki glutamatın sinaptik aralığa salınımı ile eksitator transmisyon aktive olur ve sonrasında sinaptik aralıktaki glutamatlar en çok astrosit hücreler tarafından EAAT'ler kullanılarak uzaklaştırılır. Glutamat-glutamin döngüsü tamamlanır (Lee ve Pow, 2010).

Glutamaterjik nöronlar tarafından salınan glutamat, sinapsların yüzeyindeki özelleşmiş glutamat reseptörlerine bağlanır. Böylece eksitasyon nörotransmisyonu başlar. Glutamat reseptörleri ikiye ayrılır (Nordman, 2022). Hızlı eksitasyonu sağlayan iyonotropik glutamat reseptörleri (iGluR, katyona özgü iyon kanalları) ve yavaş eksitasyonu sağlayan metabotropik glutamat reseptörleridir (mGluR, G proteini yoluyla ikinci haberci sistemini aktive eder) (Dale vd., 2002).

iGluR reseptörleri 3 alt çeşitten oluşur. N-metil-d-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit (AMPA) ve kainattır (KAR). İyonotropik glutamat reseptörleri, glutamat bağlanması için gerekli ligand bölgesinin yanında iyon geçişini sağlayan membran kanallarına sahiptir. Bu reseptörler glutamat bağlanmasıyla aktifleşir ve üzerindeki kanallar açılır. İyon akışı ile eksitasyon başlatılır. NMDA kalsiyum kanalına, AMPA ve KAR potasyum ve sodyum kanalına sahip yapıdadır. NMDA reseptörü (NMDAR) sinaptik plastisite oluşumunda birçok nörolojik hastalıkta ön plana çıkar. Bundan dolayı en geniş çalışma bu reseptör üzerine yapılmaktadır (Guerriero vd., 2015; Akyüz vd., 2021).

mGluR reseptörleri 8 alt çeşittir (mGluR1-8). Bu alt çeşitler yapı ve iletim özelliklerine (daha çok G proteinine eşleşme özelliklerine) göre 3 grup oluşturur. Grup 1 mGluR'ler (mGluR1 ve mGluR5) fosfolipaz C aktivasyonu (Gq ile), protein kinaz C aktivasyonu (Ca^{2+} depolanması ile), adenilil siklaz aktivasyonu (Gs ile) sonucu siklik adenoazin monofosfat (cAMP) oluştururlar. Grup 2 (mGluR2

ve mGluR3) ve Grup 3 mGluR'ler (mGluR4, mGluR6, mGluR7 ve mGluR8) ise cAMP ve adenilil siklazı inhibe ederler (Dale vd., 2002).

Glutamat miktarının artmasıyla (eksitotoksiste) glutamat reseptörleri çok fazla aktiveşebilirler. Fazla çalışan reseptörler serbest radikalleri artırarak oksidatif strese neden olurlar. Hücrede bu durum mitokondriyal aksaklıklara neden olarak hücrelerin apoptozisine yol açarlar. Gerçekleşen bu olay örgüsü epileptik sendromlar oluşumuna zemin olur (Akyüz vd., 2021).

1.1.6.1.2 GABA (γ -Aminobütirik Asit)

Glutamattan, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi ile sentezlenen GABA, inhibitör nörotransmitterdir. Sentezinden sorumlu GAD1 genindeki mutasyonel sebepler sonucu GABA metabolizması bozulur. İnhibitör etkinin azalması eksitator mekanizma artışına yol açarak epileptik nöbetlere sebep olur (Neuray vd., 2020).

GABA presinaptik sitoplazmada, glutamattan oluştuktan sonra (glutamat-GAD) amino asit taşıyıcıları ile veziküllere taşınarak depolanır (Melcangic ve Bowery, 1996). Akson terminalinden ekzositoz yolu ile sinaptik boşluğa gönderilen GABA, postsinaptik nöronlardaki GABA reseptörlerine bağlanarak inhibitör etki oluşturur. Sinaptik aralıktaki GABA'lar; glial hücrelere, GABA taşıyıcıları tarafından geri alınır. GABA, GABA transaminaz (GABA-T) sayesinde süksinik semialdehite parçalanır. Süksinik semialdehit, süksinik asit semialdehit dehidrojenaz tarafından süksinik aside çevirilir. Süksinik asit buradan krebs döngüsüne katılarak tekrar glutamata dönüştürülür. Böylece glutamat-GABA-glutamat döngüsü gerçekleşmiş olur (Feng vd., 2008).

GABA reseptörleri üçe ayrılır; GABA_A, GABA_B ve GABA_C. GABA_A reseptörleri, iyonotropik (ligand kapılı klorür kanalı) reseptörleridir. 19 alt çeşiti bulunur; 6 alfa (α 1-6), 3 beta (β 1-3), 3 gama (γ 1-3), 3 rho (ρ 1-3) ve delta (δ), epsilon (ϵ), pi (π) ve teta (θ)'dır. Reseptörlerin fazla alt çeşidi olması çok sayıda kombinasyon oluşturmaktadır. Fakat GABA_A reseptörünün en çok karşılaşılan kombinasyonu, 2 α ve 2 β alt çeşidinin ve bir γ veya δ alt çeşidi olan kombinasyonudur. GABA'nın GABA_A reseptörüne bağlanması ile hücre membranındaki iyon kapısı açılır ve hücre içine klor (Cl⁻) girmeye başlar. Artan Cl⁻ miktarı nedeniyle hücre hiperpolarizasyona uğrar. Bu durum hücrenin daha güç uyarılabilir olmasını sağlar. GABA_A hızlı sinaptik inhibisyon sağlamış olur

(Ghit vd., 2021). GABA_B reseptörleri B1 ve B2 olmak üzere iki alt çeşitten oluşur. G proteine bağlı olarak yavaş sinaptik inhibisyon sağlarlar. GABA_B reseptörlerine GABA bağlanmasıyla adenilil siklaz aktivasyonu yavaşlatılır ve cAMP oluşumu inhibe edilmeye başlanır. GABA_C reseptörleri aynı GABA_A reseptörleri işlevindedir ve ligand kapılı klorür kanalı yapısındadır. Önemli farkı ise alt çeşidinin sadece ρ (ρ_1 , ρ_2 ve ρ_3) olmasıdır. GABA_C reseptörlerinin görev ve işlevleri hala bilinmediği için araştırılmaktadır (Chen ve Sharma, 2025).

GABA reseptörlerinin alt çeşitlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, reseptörlerin uyarılabilirliğini bozarak epileptik nöbetlere neden olurlar. Jeneralize epilepsi gibi birçok epilepsi sendromunun temelini GABA ve GABA_A reseptörlerinin bozukluğu oluşturmaktadır (Macdonald vd., 2010). GABA'nın sentezi artırmaya yarayan ilaçlar kullanılarak epileptik nöbetler yavaşlatılıp durdurulabilir ya da GABA antagonisti etki gösteren maddeler içeren ilaçlar kullanılarak da nöbet etkisi oluşturulabilir (Coşkun, 2011).

1.1.6.2 İyon Kanalları Disfonksiyonları

Epilepsi patofizyolojisinde sinir sistemindeki iyon kanallarının işlev bozuklukları önemli bir rol oynamaktadır. İyon kanalları membran potansiyelini düzenleyerek aksiyon potansiyelinin başlatılması, sinyal iletimi, sinaptik aktivite ve nöronların inhibisyon/eksitasyon dengesi gibi çok sayıda işlevi etkiler. Bu işlevlerdeki çoğu değişikliğin nedeni genetik bozukluklardan kaynaklanır (Wei vd., 2017). Yapılan genetik çalışmalar, epilepsi ile ilişkili genlerin yaklaşık %25'inin iyon kanalı genleri olduğunu göstermektedir (Oyler vd., 2018).

Sodyum (Na⁺) ve Potasyum (K⁺) kanallarında istenmeyen değişiklikler olabilir; bu değişiklikler hücresel uyarılabilirliği artırır, inhibitör sinyali azaltır, repolarizasyon ve refrakter periyotları bozar. Voltaj kapılı Sodyum Kanalları MSS'de aksiyon potansiyellerini oluşturmaktan sorumludur. Özellikle bu kanalların kodlanmasından sorumlu genlerin mutasyonu birçok genetik epilepsi sendromuna neden olur (Catterall, 2012). SCN1A gen mutasyonunun Dravet epilepsi sendromuna (bebeklik dönemi başlangıçlı epilepsi) yol açtığı çok iyi bilinmektedir (Ding vd., 2021). SCN2A veya SCN8A genlerinde mutasyon ise hücre içi Na⁺ artışına sebep olarak nöronal eksitasyonu güçlendirebilirler (Martin vd., 2007). Potasyum Kanalları, aksiyon potansiyelinden sonra repolarizasyonu ve istirahat membran potansiyelinin stabilizasyonunu sağlar. Bu kanallarda işlev

kaybı veya kanal düzenlenmesinde bozulma, nöronların tekrar ateşleme eğilimini artırır (Li, 2025). İçeri Doğrultucu Potasyum Kanalları disfonksiyonu nedeniyle nöronlar arasındaki biriken potasyumu içeri yönde tamponlanma görevini yapamaz. Biriken K^+ iyonları, nöronlar arasındaki glutamatın emilimini azaltırlar. Sinaptik aralıkta biriken glutamat, fazlalığı nedeniyle eksitator etki oluşturarak epilepsiye neden olur (Akyüz ve Tiber, 2017).

1.1.6.3 İnflamasyon-Bağışıklık Cevapları

Yakın zamanda gerçekleştirilen çalışmalar, immün sistemin epileptogenez üzerindeki etkilerine kanıtlar sunmaktadır. Epilepsi hastalarında ve deneysel hayvan modellerinde, bağışıklık sistemindeki ve sitokin ekspresyonundaki değişiklikler epilepsi patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır. İnflamasyona sebep olacak yaralanmalar sonucu glial hücreler aktive olur. Glial hücrelerin ürettikleri sitokinler nöronal hücre zarlarında işlevsel değişikliklere yol açarak epileptogenezi oluştururlar. Bu sitokinler nöral uyarılabilirliği artırarak nöbet duyarlılığına sebep olur. Çalışmalar beyin yaralanmasının ardından mikrogliya ve astrositlerden salgılanan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α sitokin proteinlerinde belirgin bir artış olduğunu kanıtlanmıştır (Choudhary vd., 2021).

IL-1 β , interlökin-1 ailesinin bir üyesidir. İnflamatuvar cevaplarda oluşması nörolojik birçok durum için önemlidir. Anormal durumlarda yükselen seviyesi glutamerjik sistemdeki NMDA reseptörünün aktivasyonunu artırarak hücre içi kalsiyum girişini artırır. Böylelikle hücrelerin eksitator mekanizması yükselir ve epileptik nöbetlerin oluşumu kolaylaşır. IL-6 sitokini yaralanma ve enfeksiyon durumlarında akut faz yanıtın oluşmasında önemli yer tutar. Nöral hücrelerde diğer sitokinlerin aktifleşmesini sağlayabilir. Çalışmalarda nöbet sonrası IL-6 seviyesinin arttığı, özellikle tonik-klonik nöbet sonrası çok arttığı gösterilmiştir. Eksikliğinde ise nöronlarda hasarların olduğu araştırmalarda belirtilmiştir (Güleryüz vd., 2020). Sinaps aralığındaki glutamat düşüşü glial hücreleri aktifleşmesine ve TNF- α salınımına sebep olur. TNF- α sitokini glutamat seviyesini artırmaya başlar. Özellikle AMPA reseptörlerinin bu nedenle eksitator etkisi artmaya başlar. Bağışıklığın etkilendiği durumlarda artan TNF- α sitokin Glutamerjik iletimi artırarak epileptogenez oluşturabilir (Galic vd., 2012).

1.2 Deneysel Epilepsi Modeli

Epileptogenezin açıklanabilmesi ve epilepsinin tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi için birçok hayvan modeli üzerinde çalışılma yapılmaktadır. İnsanlarda görülen epilepsi çeşitliliği nedeniyle 50'den fazla model araştırma yapmak için oluşturulmuştur. Bu modeller kimyasal maddeler, elektriksel uyarı, yapısal hasarlar ve fiziksel uyaranlar (basınç, soğutma, hipertermi) ile oluşturulmaktadır (Bambal vd., 2011).

Epilepsi modeli oluşturulduktan sonra hayvanlarda epilepsinin teşhis edilmesini sağlayacak yöntemler belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu sayede hastalığın klinikte hızlı teşhis edilmesine katkı sağlanır. Hayvanlarda bir tedavi yöntemi bulunması ise insanlarda olası tedavi prensibini oluşturur. Epilepsinin hasarlarını en aza indirmek ve tedavisi için yeni ilaçların bulunabilmesi için öncelikli olarak deneysel modellerin, araştırmacıların yöntemlerine uygun seçilmesi gerekmektedir (Özkan, 2020).

Birçok hayvan türünde epilepsi ile karşılaşmaktadır. İnsandaki gibi spontan nöbetlerle karakteristik yapıda olanlar da bulunur. Fakat en büyük fark insanlara göre hayvanlarda nadir karşılaşılır. Bu yüzden yeterli miktarda denek bulmak zordur ve deneysel çalışmalar için uygun değildir. Deneysel çalışmalarda uygun deneysel modeller oluşturularak araştırmalara daha fazla katkı sağlayacak denek hayvan elde edilebilir. Epilepsi çalışmasında seçilecek deneysel epilepsi modelinin bazı özelliklere sahip olması gerekir; spontan ve tekrarlayan nöbetlere sahip olmalı, insandaki epilepsi mekanizmasına benzemeli, EEG ile nöbetler izlenebilmeli ve kaydedilebilmeli, insana benzeyen tedavi cevapları oluşturmali, bir başlangıç yaşı bulunmalıdır. Bütün bu özelliklere tamamıyla uyan bir model henüz yoktur (Uzbay, 2002).

Primatlardan farelere kadar çok fazla hayvan deneysel modellerde kullanılmaktadır. Fakat en çok kullanılan hayvanlar; köpek, kedi, gerbil, sıçan ve farelerdir. Çok fazla çalışmada hangi tip epilepsi için hangi hayvanın hangi yöntemle kullanılacağına dair literatür bilgisi bulunmaktadır. Genellemenin yapılarak, oluşturulan modeller ya da kullanılan modeller için aşağıda tablo oluşturulmuştur (Şekil 1.5.) (Uzbay, 2002).

Kategori	Metot/Model	Anahtar Ajanlar / Modeller
1. ELEKTRİKSEL MODEL	Elektroşok	Maksimal Elektrokonvülsif Şok (Fare)
2. KİMYASAL AJANLAR	Nöbet İndüksiyonu	PTZ, Pilokarpin, Penisilin, Pikrotoksin, Bikukullin, Striktnin, Beta-karbolinler, Eksitator Amino Asitler, Çinko Sülfat, Alüminyum Hidroksi, Gama Hidroksi Butirat.
3. YOKSUNLUK MODELLERİ	Madde Kesilmesi	Alkol Yoksunluğu, Opioid Yoksunluğu.
4. KINDLING MODELLERİ	Tekrarlanan Uyarı	Amigdala Tekrarlanan Elektriksel Uyarım, Tekrarlanan Subkonvülsan PTZ.
5. GENETİK MODELLER	Hayvan Modelleri	Fotosensitif Babun, Odiyojenik Sıçan/Fare, Transgenik Fare, Epileptik Köpek, Genetik Eğilimli Sıçan.

Şekil 1.5. Oluşturulan deneysel epilepsi modelleri ve yöntemleri

Kimyasal ajan ya da elektriksel metotlar ile oluşturulan deneysel epilepsi modelleri akut ve kronik model olarak ikiye ayrılır. Akut modeller kısa sürede istenilen nöbet ve davranışların gözlemi için uygundur. Kronik modeller ise epilepsi mekanizmasının araştırılması için daha uzun süreç gerektiren modellerdir (Güneşer, 2018).

Akut deneysel epilepsi modelleri, Maksimal elektroşok veya PTZ ile oluşturulabilir. Gerçekleştirilen modelde epilepsinin en şiddetli nöbeti olan tonik-klonik nöbetler ortaya çıkar. Maksimal elektroşok uygulaması hayvanın korneası ya da kulağına yapılır. İstenilen akut deneysel epilepsi modeli oluşturulur (Yakmaz ve Bozkurt, 2024).

1.3 PTZ Aracılı Deneysel Epilepsi Modeli

Azepin ailesinden ve tetrazol türevi olan pentilentetrazol (PTZ); metrazol, pentametilentetrazol, kardiazol veya korazol isimleriyle de bilinmektedir. Moleküler formülü $C_6H_{10}N_4$ 'dür. Moleküler kütlesi ise 138,17 g/mol'dür. 20 °C'de 330 g/L çözünürlüğü ile suda yüksek çözünabilir yapıya sahiptir ve erime noktası takribî 140-142 °C'dir (Monteiro vd., 2024).

Araştırmacılar PTZ'nin nörofizyolojik, nörokimyasal ve davranışsal farklılıklar oluşturma kabiliyeti nedeniyle çok tercih etmektedir. Bu

özelliklerinden dolayı epilepsi hastalığındaki araştırmalarda antiepileptik ilaç olma özelliği bulunan bileşikler değerlendirilmek için çok tercih edilen bir kimyasaldır. PTZ aracılı deneysel epilepsi modeli, diğer modelleri oluşturmaya göre daha az maliyetli olması, cerrahi ekipman gerektirmemesi ve tekrarlanabilirliği açısından daha avantajlıdır. Deneysel modeller de PTZ indüklenmesi ile akut ve kronik (kindling-kimyasal tutuşma) modeller oluşturulabilir. Hayvanlarda 10 ila 40 mg/kg arasındaki dozlarda anksiyete oluştururken, 60 mg/kg ve üstü tek doz uygulanmasıyla jeneralize tonik-klonik nöbetler oluşturur. Bu model akut deneysel modelidir. Aşırı yüksek doz uygulanması da hücre hasarı ve apoptozisine sebebiyet verebilir. 30 mg/kg dozunu hayvana en az 21 gün boyunca belirli aralıklarla verilmesi ile kronik yani kindling epilepsi modeli oluşturulabilmektedir (Monteiro vd., 2024).

PTZ ile indüklenen epilepsi modeli, Gabaerjik iletim sistemini etkilenmesinden kaynaklı olduğu belirtilmiştir. PTZ, GABA_A reseptörlerinin pikrotoksin bağlanma bölgesine etki eder. Bu bölge, GABA bağlanma yerinden farklı bir allosterik bölgedir. PTZ bu bölgeye bağlanarak klor kanalının açılmasını engeller. Böylece GABA_A reseptörü aktive olsa bile, Cl⁻ iyonları içeri giremez. Hücrede hiperpolarizasyon oluşmaz ve inhibitör etki gerçekleşmez. PTZ, bu yüzden GABA_A reseptörlerine antagonist etki eder (Huang vd., 2001). GABA'nın GABA_A reseptörlerindeki etkinliğinin azalması Glutamerjik aktivasyonu artırır ve epileptik nöbetler açığa çıkarır. Böylece PTZ aracılı deneysel epilepsi modeli oluşturulmuş olur.

Deneysel hayvanlara intraperitoneal veya subkutan uygulama yolu sayesinde nöbetler hızlı bir şekilde indüklenebilir. 60 mg/kg ve üstü tek doz uygulanması 30 dakika içerisinde hayvanlarda tonik-klonik nöbetler açığa çıkarır. Bu süre içerisinde davranışsal parametreler ile deneysel çalışmalar gözlemlenebilir. PTZ aracılı oluşturulan bu akut epilepsi modelini, yeni antiepileptik ilaç testlerinde hızlı değerlendirme yapmak için kullanmak oldukça mantıklıdır (Monteiro vd., 2024).

PTZ'nin rekabetçi olmaması ve etki mekanizmasının GABA_A reseptörleri üzerinde olması nedeniyle, GABAerjik sistemi güçlendirecek ilaçlar hayvanlara verildiğinde, nöbet oluşturunca özelliği geride kalır. Benzodiazepinler, barbitüratlar ve valproat bu koruyucu etki açısından iyi bilinen ilaç gruplarıdır. Bu da PTZ

aracılı akut epilepsi modelinin GABA_A sistemini hedef alan ilaç ya da bileşikleri test etmek için çok uygun olduğunu gösterir (Reddy ve Rogawski, 2002).

1.4 Diazepam

Nöbetlerin hızlı kontrolü, özellikle status epileptikus gibi acil durumlarda beyin hasarını önlemek açısından hayati öneme sahiptir. Diazepam, merkezi sinir sistemi üzerinde güçlü inhibitör etkisi bulunan benzodiazepin sınıfına ait bir ilaç olup, özellikle epileptik nöbetlerin akut tedavisinde kullanılmaktadır. Uzun yıllar kliniklerde antikonvülsan olarak kullanılmaktadır (Riss vd., 2008)

Diazepam, GABA_A reseptörleri üzerinde etki ederek inhibitör nörotransmisyonu artırır. GABA_A reseptörüne bağlanarak klor iyon kanallarının açılma sıklığını yükseltir; bu da nöronal hiperpolarizasyona ve uyarılabilirliğin azalmasına neden olur. Diazepam ilacı ve GABA nörotransmitteri ile aynı etkiyi gösteriyor olsa da ayrımını yapmak gerekir. Diazepam GABA'nın görevini almaz, GABA'nın inhibitör etkilerini artırır. Diazepam, GABA_A reseptörlerine GABA'dan farklı bir yerde allosterik olarak bağlanır. Cl⁻ kapılı kanal açılma sıklığını artırarak klorür kanalının iletkenliğini artırır. Böylece epileptik aktivitenin yayılımı baskılanır. İlaç lipofilik yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerini hızla geçer ve kısa sürede etkisini gösterir. Bundan dolayı acil müdahale ve akut epileptik nöbet formları için kullanmak önem arz eder (Riss vd., 2008).

Diazepam, SSS üzerinde GABA_A reseptörlerini güçlendirerek sedatif, anksiyolitik ve antikonvülsan etkiler gösteren bir benzodiazepindir. Uzun süreli Diazepam kullanımıyla birlikte organizma ilacın etkilerine alışır ve aynı klinik etkiyi sağlamak için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur; bu durum farmakolojik tolerans olarak adlandırılır. Ayrıca yüksek doz Diazepam kullanımının mortaliteye sebep olabileceği bilinmelidir. İlacın uzun süreli kullanımının ardından ani kesilmesi, yoksunluk sendromuna yol açabilir. Yoksunluk sonrası Diazepam'ın oluşturduğu adaptasyonun olumsuz geri sonuçlarına maruz kalınır. İlacın yoksunluğu GABA inhibitör aktivasyonu azaltır ve eksitatör aktivite artarak muhtemel epileptik nöbet oluşumu neden olur. Diazepam kısa süreli kullanımlarda etkili olmasına karşın, uzun süreli kullanımı ciddi tolerans ve bağımlılık riskleri taşımaktadır. Bu nedenle tedavi süresi dikkatle planlanmalı ve ilaç genellikle akut nöbetlerin kontrolü ile sınırlandırılmalıdır (Ashton, 2005; Baldwin vd., 2013; Lader, 2011).

Diazepam, PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modellerinde antikonvülsan etkisi nedeniyle çok sık kullanılmaktadır. Yapılan çalışmada sıçanlarda PTZ ile oluşturulan akut deneysel epilepsi modelinde diazepamın, uygun doz ve uygulama şartlarında nöbet başlama latansını uzattığı, nöbet şiddetini azalttığı gözlemlenmiştir (Şahin ve Güneş, 2022).

1.5 *Bellis perennis L.*

Bellis perennis L. yabancı papatya olarak isimlendirilen, Compositae familyasına ait bir bitki türüdür (Davis, 1978). Compositae bitki ailesi, Asteraceae bitki ailesi olarak da isimlendirilir. Asteraceae bitki familyası, 24.000 türden oluşmaktadır ve Dünya çapında yaklaşık 1.600 ila 1.700 cinsine rastlanmaktadır. Bu aile değişik alanlarda büyük bir tür konsantrasyonuna sahip olduğu için kozmopolit bitki ailesidir. Asteraceae üç alt aileden oluşur; Asteroideae, Barnadesioideae ve Cichorioideae (Michel vd. 2020). Asteraceae'ler halk dilinde papatyagiller olarak bilinmektedir. Asteraceae kelimesi yıldızpatı (Aster L.) cinsinden türetilmiş ve Yunanca'da yıldız anlamına karşılık gelir. *Bellis L.* bitkisi, Asteroideae alt familyasına ait bir cinstir. Bir yıllık ve çok yıllık olarak, toprağa yakın büyüyen, genellikle gövdesiz otsu bitkilerdir. Yaygın olarak yetişen bu bitkiler, meralarda ve çimenlerin içinde bulunurlar. Çok sayıda bir araya gelmiş çiçekten oluşur fakat yukarıdan bakıldığında tek bir çiçek görünümüne sahiptir. Bu kapitulum olarak bilinen çiçeklenme şeklidir. Yaprakları ise sadece gövdenin taban kısmındadır (Eker vd., 2023).

Avrupa ve Batı Asya'da yayılım gösteren *Bellis L.*'nin, Dünyada 14 türü var iken ülkemizde 3 türü bulunur. *Bellis perennis L.* bu türlerden biridir. *Bellis perennis L.* ülkemizde halk tarafından koyungözü olarak adlandırılmaktadır. *Bellis perennis L.* beyaz çiçeklere sahip, kısa boylu çok yıllık otsu bir bitkidir. Yaşam ortamı; genellikle ormanlar ve nemli yerlerdir. 0-2000 metre arasında habitatları vardır. Mart ve ağustos aylarında çiçek açarlar. Bitkinin cins ismi olan *Bellis* Latince güzel, tür ismi olan *perennis* Latince ebedi anlamına gelmektedir (Eker vd., 2023).



Fotoğraf 1.1. *Bellis perennis L.* (yazarın arşivinden)

Geleneksel halk tıbbında da *Bellis perennis L.* çok geniş yer tutmaktadır. *Bellis perennis L.* halk tıbbında birçok hastalıkta kullanıldığı kaydedilmiştir. Geleneksel tıpta *Bellis perennis L.* bitkisi, boyun ağrısı, mide ağrısı, göz hastalıkları, gastrit, enterit, ishal, kanama, iltihaplanma, üst solunum yolu hastalıkları gibi durumlarda kullanıldığı belirtilmiştir (Karakaş vd., 2012a). İnsanların bitkinin genellikle toprak üstü kısmını kullandığı görülmüştür. *Bellis perennis L.*'nin çiçek kısımları kaynatılmakta ve soğuk algınlığında içilerek kullanılmaktadır (Çakılcıoğlu vd., 2010). Çiçek kısımları boğaz ağrısı için de kullanılmaktadır (Uysal vd., 2010). İnsanlar bitkinin tüm kısımlarını ezerek sirke ile karıştırır daha sonra bu karışımı başına koyar ve ertesi güne kadar bekletir. Böylelikle baş ağrısını kesmeye çalışılmaktadır (Uzun vd., 2004). Halk tıbbında *Bellis perennis L.* morluklar, yaralar, egzama ve deri çıbanları gibi dermatolojik problemlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Karakaş vd., 2012b). *Bellis perennis L.*'nin toprak üstü kısımları romatizmada kullanılmıştır (Morikawa vd., 2011). Ayrıca balgam söktürücü olarak da halk tıbbında kullanılmıştır (Li vd., 2005).

Bellis perennis L.'nin sulu ekstratı (20 ve 60 mg/kg) Wistar sıçanlar üzerinde değerlendirilmiş. Sonuç olarak sinir sistemini olumlu etkilediği

görülmüştür. *Bellis perennis* L.'nin etanol ekstratı n-bütanol ile parçalanarak merhem haline getirilmiş. Dairesel eksizyon yara modeli kullanarak yapılan deneyde, hayvanların yaralarına bu merhem sürülmüş. Deney sonucunda bitkinin yara iyileştirici etkisi ortaya konulmuştur (Karakaş vd., 2012a).

Bellis perennis L.'nin biyoaktif bileşiklerini ve biyolojik yararlarını araştırmak adına bir derleme yapılmıştır. Son 25 yıl içerisindeki literatüre katkı sağlayan çalışmaların derlenmesiyle bitkinin 310'dan fazla biyoaktif bileşik içerdiği gösterilmiştir. Fitokimyasal olarak; flavonoid, saponin ve terpenoid gibi pek çok biyoaktif bileşik kaydedilmiştir. Bitkinin faydaları açısından incelendiğinde ise bitkinin yüksek orandan anksiyolitik, antioksidan, antienflamatuar ve nöroprotektif özellikleri belirtilmiştir (Albien ve Stark, 2023).

Hemartrozlu hastalarda *Bellis perennis* L. içeren enjeksiyon uygulamaları sonrasında eklemlerde ağrıyı azalttığı ve hareketliliği arttırdığı tespit edilmiştir. Bitkinin bütanol ekstratı ile yapılan deneyde antitümör özelliği gösterilmiştir. Metanolik ekstratı ile yapılan çalışma sonucunda, bitkinin iskemide koruyucu ilaç olarak ve bir anti-obez ilacı olarak kullanılabileceği söylenmiştir (Karakaş vd., 2012a).

Bitkinin ekstratı kullanılarak civciv embriyolarında yapılan çalışmada kan glukoz seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Tip2 diabetes mellitus hastalarının tedavisine ek olarak bu bitkinin kullanılabileceği belirtilmiştir (Haselgrüpler vd., 2018).

Fareler üzerinde yapılan deneyde, bitki ekstraktı (50, 100 ve 200 mg/kg) gavaj yoluyla 45 gün boyunca haftada 2 kez uygulanmıştır. Deney sonucunda *Bellis perennis* L.'nin hematoksitite ve nefrotoksitite nedenlerini azalttığı belirlenmiştir (Zangeneh vd., 2018).

İn vitro ve ex vivo çalışmalarda bitkinin güçlü antioksidan ve antienflamatuar özelliği vurgulanmıştır (Marques vd., 2012). *Bellis perennis* L. bitkisinin toprak üstü kısımları ile sulu ekstrat hazırlanarak in vivo çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya göre anksiyolitik açıdan *Bellis perennis* L. sulu ekstratının anlamlı sonuçları ortaya konulmuştur. Bu sonuç; *Bellis perennis* L. bitkisinin GABAerjik sisteme etki edebileceğini ve benzodiazepinler gibi davranabileceğini göstermiştir. Bitkinin GABA reseptörlerine allosterik olarak bağlanarak GABA afinitesini artırarak etki edeceği düşünülmüştür (Karakaş vd., 2011).

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1 Etik Onay

Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli etik izin onayı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan (2023/19) alınmıştır (Ek 1).

2.2 Bitki Ekstraksiyonu

Bitki Bolu ili merkezinden toplanmıştır. Toplandıktan sonra Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi biyoloji bölümünde teşhis ettirilmiştir. *Bellis perennis L.* bitkisinin toprak üstü kısımları, biyolojik aktivitelerini korumak için 40°C'de inkübatörde kurutulmuş ve toz haline getirilmiştir. Ekstraksiyon için infüzyon yöntemi uygulanmış; 60 gr. bitki örneği 500 ml kaynar suyla (%15, w/v) karıştırılarak 40°C'de su banyosunda 18 saat bekletilmiş, ardından süzülüp liyofilizatörle kurutularak toz ekstrakt elde edilmiştir. Elde edilen ekstraktlar -20°C'de saklanmıştır (Abubakar ve Haque, 2020).

2.3 Deney Hayvanları

Deney Hayvanları, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışma için gerekli hayvan sayısı power analizi yapılarak her grup için 7 olarak belirlenmiştir. Her biri 200-250 gram ağırlığında olan Wistar albino cinsi 2-4 aylık erkek sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar çalışma başlayıncaya kadar ve çalışma süresince BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Tip IV kafeslerde sabit bir sıcaklık ($24 \pm 2^\circ \text{C}$) ve nemi ($55 \pm 15\%$) bulunan bir ortamda tutulmuştur. Sıçanların, deney öncesi ve deney son günü de dahil olmak üzere standart sıçan yemi (palet yem) ve suyuna serbestçe erişmelerine izin verilmiştir. Sirkadiyen ritm 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık olacak şekilde belirlenmiştir.

2.4 Deney Grupları

Randomize bir şekilde aynı özellikteki deney hayvanları n=7 olarak 5 gruba ayrılmıştır.

1. Kontrol (Ktrl)-Serum Fizyolojik 1 ml/kg oral gavaj
2. *Bellis perennis L.* (Bp50)-50 mg/kg oral gavaj
3. *Bellis perennis L.* (Bp100)-100 mg/kg oral gavaj

4. *Bellis perennis L.* (Bp200)-200 mg/kg oral gavaj

5. Diazepam (Dzp)- 5 mg/kg intraperitoneal

2.5 Deney Protokolü

Çalışmamızda 35 tane Wistar ırkı sıçan kullanılmıştır. 7'şerli olarak hayvanlarımız 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu deneklerine 14 gün boyunca oral gavajla (p.o). 1 mg/kg (hacmen eşit) serum fizyolojik (SF), uygulanmıştır. Ekstre verilecek gruptaki deneklere ise *Bellis perennis L. ekstresi* sırasıyla 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında 14 gün boyunca p.o. uygulanmıştır. Deneyin son günü bitki ekstresi ve SF uygulamasından 60 dakika (dk.) sonra deneklere 60 mg/kg PTZ intraperitoneal (i.p.) uygulanarak ve tonik-klonik nöbetler oluşturulmuş ve kaydedilmiştir. Diazepam grubuna ait deneklere ise 5 mg/kg diazepam i.p. uygulandıktan 30 dk. sonra PTZ 60 mg/kg PTZ uygulanarak oluşacak myoklonik ve tonik-klonik nöbetler gözlemlenmiştir.

Gruplar;

İlk myoklonik jerk zamanı

İlk jenerilize tonik-klonik nöbet zamanı

Jeneralize nöbet süresi

Racine skalasına göre nöbet skorları

Nöbete bağlı ölümden koruma oranları, bakımından karşılaştırılmıştır.

2.6 Sonuçların İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama, standart sapma, sayı, yüzde gibi tanımlayıcı değerlerle ifade edilmiştir. Verilerin normallik analizi yapılmış, grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi ve post-hoc Dunn's testi kullanılmıştır. Sonuçlar tablo ve grafikler şeklinde sunulmuştur. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

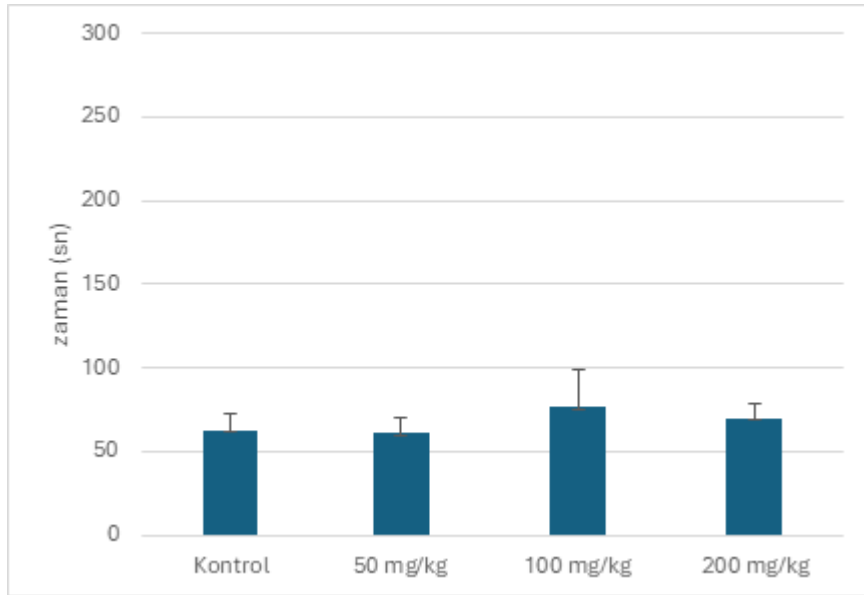
3. BULGULAR

3.1 Myoklonik Jerk Latansına İlişkin Sonuçlar

Deney grupları myoklonik jerk latansları bakımından karşılaştırılmış ve tanımlayıcı istatistikler Tablo 3.1.'de sunulmuştur. Bulgularımıza göre, myoklonik jerk latansı bakımından deney gruplar arasında istatistiksel herhangi bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Diazepam grubundaki ratların yalnızca ikisinde myoklonik jerk görüldüğü için bu deney grubu karşılaştırmaya dahil edilmemiştir (Şekil 3.1.).

Tablo 3.1. Deney gruplarının myoklonik jerk latansı bakımından karşılaştırılması

Grup	Grup sayısı	Ortalama± Standart Sapma (sn)	Minumum-Maximum değerler	p
Kontrol	7	62,86±9,75	50-81	0,158
B. perennis 50 mg/kg	7	60,71±9,10	48-72	
B. perennis 100 mg/kg	7	76,43±22,52	64-126	
B. perennis 200 mg/kg	7	69,86±8,67	56-81	
Diazepam	7	162,50±106,77	87-238	



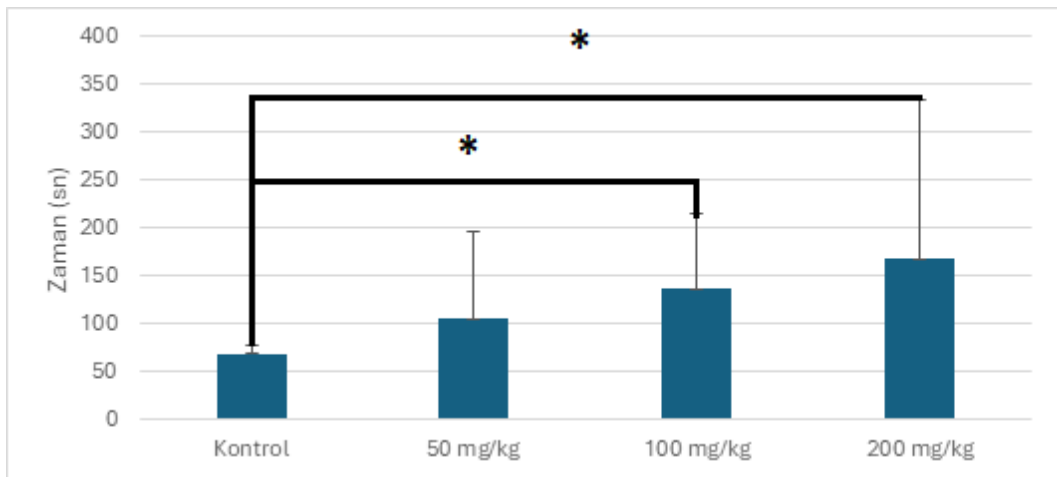
Şekil 3.1. Deney gruplarının myoklonik jerk latansı bakımından karşılaştırılması

3.2 Jeneralize Tonik-klonik Nöbet Başlangıç Süresine İlişkin Sonuçlar

Deney grupları jeneralize tonik-klonik nöbet oluşma ilk oluşma zamanına karşılaştırılmış ve tanımlayıcı istatistikler Tablo 3.2.'de sunulmuştur. Bulgularımıza göre, jeneralize tonik-klonik nöbet oluşma ilk oluşma zamanının 100 mg/kg ve 200 mg/kg bitki ekstresi gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geç gerçekleştiği gözlenmiştir ($p<0,05$). Diazepam grubu ratlarda herhangi bir jeneralize tonik-klonik nöbet gözlemlenmemiştir. *B. perennis* ekstresinin 50 mg/kg grubunda ise jeneralize tonik-klonik ilk oluşum zamanı bakımından kontrol grubuna kıyasla herhangi bir farka rastlanmamıştır (Şekil 3.2.).

Tablo 3.2. Deney gruplarının jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri başlangıç bakımından karşılaştırılması

Grup	Grup rat sayısı	Ortalama± Standart Sapma (sn)	Minumum-Maximum değerler	p
Kontrol	7	69,50±9,29*	56-84	0,004
B. perennis 50 mg/kg	7	106,86±89,54	58-309	
B. perennis 100 mg/kg	7	137,00±77,35*	79-280	
B. perennis 200 mg/kg	7	168,57±165,79*	84-538	



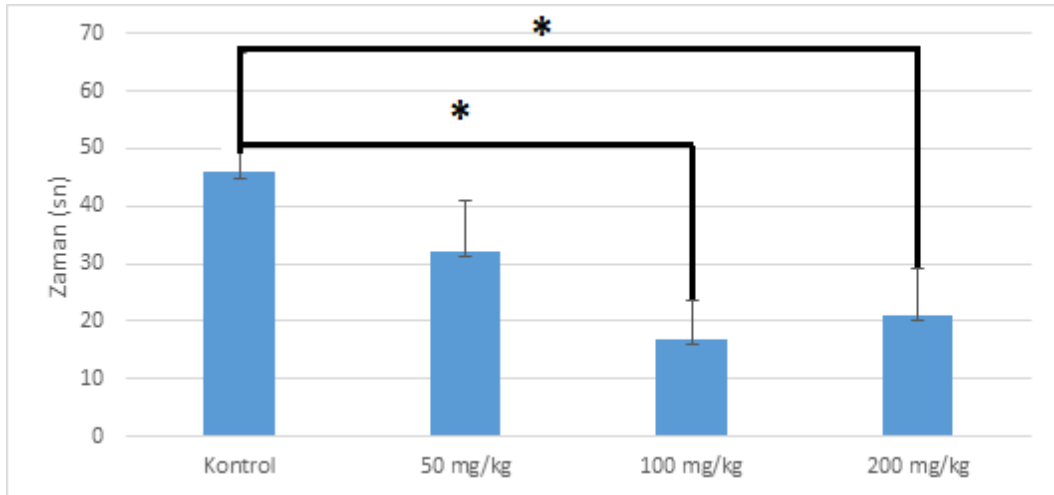
Şekil 3.2. Deney gruplarının jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri başlangıç bakımından karşılaştırılması

3.3 Jeneralize Tonik-klonik Nöbet Süresine İlişkin Sonuçlar

Deney Grupları jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri bakımından karşılaştırılmış ve tanımlayıcı istatistikler Tablo 3.3.'te sunulmuştur. Bulgularımıza göre, jeneralize tonik-klonik nöbet süresinin 100 mg/kg ve 200 mg/kg *B. perennis ekstresi* gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Diazepam grubu ratlarda herhangi bir jeneralize tonik-klonik nöbet görülmemiştir. *B. perennis ekstresi* 50 mg/kg grubunda ise jeneralize tonik-klonik nöbet süresi bakımından kontrol grubuna kıyasla herhangi bir farka rastlanmamıştır (Şekil 3.3.).

Tablo 3.3. Deney gruplarının jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri bakımından karşılaştırılması

Grup	Grup rat sayısı	Ortalama± Standart Sapma (sn)	Minumum-Maximum değerler	p
Kontrol	7	45,83±20,62*	29-86	0,001
B. perennis 50 mg/kg	7	32,14±8,90	24-47	
B. perennis 100 mg/kg	7	16,83±6,85*	10-27	
B. perennis 200 mg/kg	7	21,14±7,90*	9-28	



Şekil 3.3. Deney gruplarının jeneralize tonik-klonik nöbet süreleri bakımından karşılaştırılması

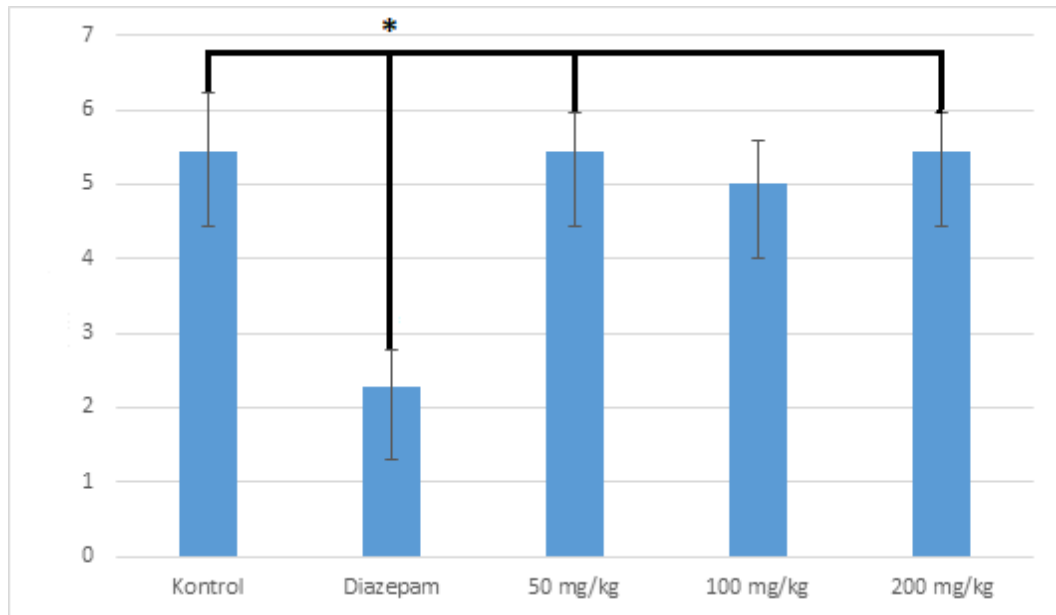
3.4 Deney Gruplarının Racine Skalası Skorları

Karşılaştırılmasına İlişkin Sonuçlar

Deney Grupları Racine skalasına skorlarına göre karşılaştırılmış ve tanımlayıcı istatistikler Tablo 3.4.'te sunulmuştur. Sonuçlarımıza göre diazepam grubu Racine skalası skorunun kontrol, 50 mg/kg ve 200 mg/kg bitki ekstresi gruplarına kıyasla istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bitki ekstresi gruplarının skor ortalama değerlerinin birbirine ve kontrol grubuna daha yakın oldukları bulunmuştur. Bitki ekstresi gruplarında Racine skalası skorları bakımından olumlu bir etki görülmemiştir (Şekil 3.4.).

Tablo 3.4. Deney gruplarının Racine skorları bakımından karşılaştırılması

Grup	Grup rat sayısı	Ortalama± Standart Sapma	Minumum-Maximum değerler	p
Kontrol	7	5,43±0,79*	5-6	0,001
B. perennis 50 mg/kg	7	5,43±0,54*	5-6	
B. perennis 100 mg/kg	7	5,00±0,58	4-6	
B. perennis 200 mg/kg	7	5,43±0,54*	5-6	
Diazepam	7	2,29±0,49*	2-3	



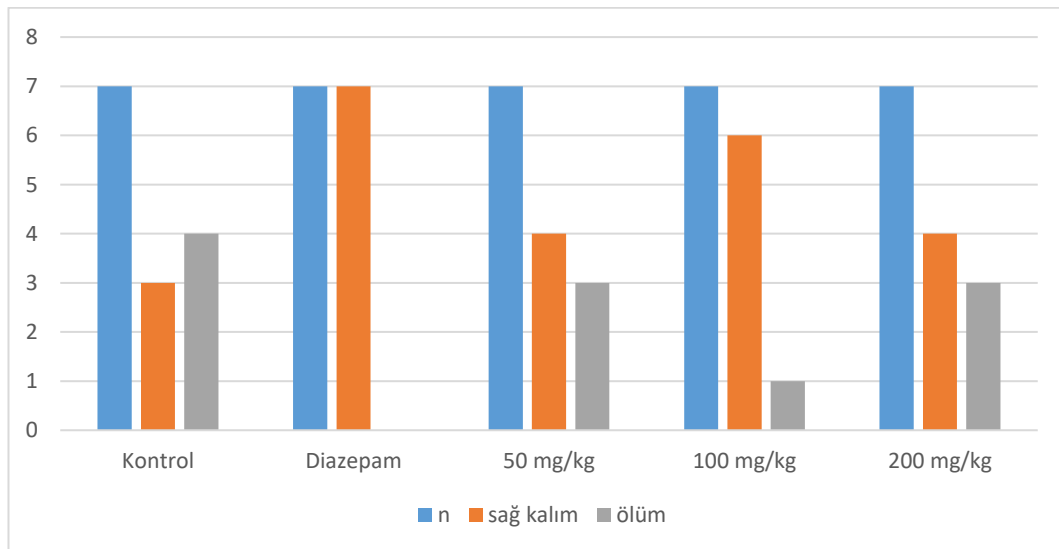
Şekil 3.4. Deney gruplarının Racine skorları bakımından karşılaştırılması

3.5 Tonik-Klonik Nöbetlere Bağlı Mortalite Oranlarına İlişkin Sonuçlar

Deney gruplarındaki jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren ratlar 30 dakika süresinde ölüm gerçekleşip gerçekleşmeme durumuna göre gözlemlenmiş ve tanımlayıcı istatistikler Tablo 3.5.'te sunulmuştur. Bulgularımıza göre; kontrol grubunda nöbetlerin ilk 30 dk. içerisinde 4 ratta ölüm görülmüştür. Diazepam grubu tonik-klonik nöbet gerçekleşmediğinden dolayısıyla herhangi bir ölüme gerçekleşmemiştir. *B. perennis l.* ekstresi grupları incelendiğinde; 50 mg/kg doz grubunda 3 rat nöbetlere bağlı olarak ölmüştür. 100 mg/kg doz grubunda 1 ratta nöbetlere bağlı olarak ölmüştür. 200 mg/kg doz grubunda ise 50 mg/kg doz grubu benzer şekilde 3 rat nöbetlere bağlı olarak ölmüştür (Tablo 3.5., Şekil 3.5.).

Tablo 3.5. Deney gruplarında tonik-klonik nöbetlere bağlı mortalite oranları

Grup	Grup rat sayısı	İlk 30 dk. içerisinde tonik-klonik nöbete bağlı ölüm	Sağ kalım
Kontrol	7	4	3
B. perennis 50 mg/kg	7	3	4
B. perennis 100 mg/kg	7	1	6
B. perennis 200 mg/kg	7	3	4
Diazepam	7	-	7



Şekil 3.5. Deney gruplarında tonik-klonik nöbetlere bağlı mortalite oranları

4. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında; PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde *Bellis perennis L.* bitkisinin toprak üstü parçalarının sulu ekstresi hazırlanmış ve üç farklı dozunun nöbet aktivitesinin bazı parametreleri üzerine olası antikonvülsan etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız *Bellis perennis L.* Asteraceae ailesine ait bir bitki türüdür (Michel vd. 2020). Çalışmamız sonucunda; 100 ve 200 mg/kg bitki grupları istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir fark oluşturarak antikonvülsif etki göstermiştir. *Bellis perennis L.* bitkisi ile aynı aileye (Asteraceae) ait farklı bitki türlerinin çalışmaları literatürde mevcuttur. *Achillea wilhelmsii* hidroalkolik ekstraktının, PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde antikonvülsan etkisi araştırılmıştır. 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarında ekstrakt ile tedavi edilen erkek wistar sıçanlar PTZ enjeksiyonu sonrası gözlemlenmiştir. Özellikle 200 mg/kg ekstrakt grubunun PTZ nedenli nöbetleri geciktirmesi anlamlı olarak bulunmuştur (Hosseini vd., 2013). *Artemisia afra* hidroetanolik ekstresi (250, 500, 1000 mg/kg), farelerde PTZ ile indüklenen nöbetlerin başlangıç latansını geciktirdiği ve nöbetlerin süresini kısalttığı görülmüştür (Kediso vd., 2021). *Synedrella nodiflora L.* hidroetanolik ekstresinin antikonvülsan özellikleri araştırılmıştır. Çalışmada fare ve sıçanlar 10–1000 mg/kg bitki ekstraktı ile tedavi edilmiştir. PTZ, pilokarpin ve pikrotoksin kaynaklı deneysel epilepsi modeller oluşturulmuştur. Tüm modeller üzerinde bitki ekstraktı antikonvülsan etkiler ortaya koymuştur. Bunu myoklonik jerk ve nöbetlerin başlangıcını geciktirerek ve nöbetlerin süresini kısaltarak sağladığı vurgulanmıştır (Amoateng vd., 2012). *Anacyclus pyrethrum* kökünün hidroalkolik ekstresinin PTZ ile indüklenen epileptik nöbetler üzerindeki antikonvülsan etkisi erkek sıçanlarda incelemiştir. Sonuçta, 500 mg/kg dozunda ekstraktın nöbet başlangıç latansını artırdığı ve buna bağlı epileptik nöbetleri azaltma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Adloo vd., 2022). *Matricaria chamomilla L.*'in (papatya) kurutulmuş çiçek kısımlarının sulu ekstraksiyonunun 200 mg/kg'lık dozunun PTZ konvülsiyonlarına karşı tam koruma sağladığı, 400 ve 600 mg/kg'lık dozlar konvülsiyonun latentliğini ve nöbet başlangıcını azalttığı bildirilmiştir (Suleiman ve Hassan, 2022). *Xanthium strumarium L.* bitkisinin petrol eter ekstresinin, PTZ ve MES ile indüklenen deneysel epilepsi modelleri üzerindeki etkisi sıçanlarda

değerlendirilmiştir. Bulgulara göre PTZ deneyi bitki grubundaki hayvanların nöbet davranışları; myoklonik jerk ve tonik-klonik nöbet başlangıcı bakımından gecikmiştir. Sonuçta bitki ekstresi, MES (ektenzor faz ortalaması süresinin azalması ile) ve PTZ hayvan modellerine karşı antikonvülzif aktivite göstermiştir (Kumar ve Raj Kapoor, 2010). *Artemisia copa Phil.*'nin toprak üstü kısımlarının sulu ekstraktı 150 mg/kg oral olarak albino cinsi farelere verilmiştir. Ekstrakt uygulanan grupta 75 mg/kg tek doz PTZ enjeksiyonu sonrası; nöbet latansının uzadığı, nöbet süresinin kısaldığı ve mortalite oranının düştüğü görülmüştür. Sonuç olarak ekstraktın antikonvülsan aktivitesine sahip olduğu literatüre geçirilmiştir (Miño vd., 2010). Ülkemizde Alman papatyası, mayıs papatyası ve tıbbi papatya olarak isimlendirilen *Matricaria recutita L.* ekstresinin pikrotoksin kaynaklı nöbetler üzerinde anlamlı etkilere sahip olduğunu bildirilmiştir (Heidari vd., 2009). Bu yapılan çalışmalar; Asteraceae (Papatyagiller) ailesine ait olan farklı bitkilerin deneysel epilepsi modelleri üzerindeki antikonvülsan etkileri ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda çalışmamızda kullandığımız *Bellis perennis L.*'nin antikonvülzif etkisi, literatürdeki diğer Asteraceae türlerinde ortaya koyulan antikonvülsan etkiler ile olumlu olarak paralellik göstermektedir.

Araştırmamıza benzer nitelikte olan, farklı bitki ailelerine ait farklı tür bitkiler ile yapılan deneysel çalışmalar bulunmaktadır. *Vateria indica Linn (Beyaz Dammar)* bitkisinin kök kabuğu ekstraktının epilepsiye karşı potansiyelinin maksimum elektrik şoku (MES), izoniazid ile indüklenen model ve pentilentetrazol (PTZ) modelleriyle araştırıldığı çalışmalarda kök kabuğu ekstraktının nöbetlerin başlamasını geciktirdiğini, konvülsiyon süresini kısalttığını ve güçlü antiepileptik özellikler sergilediği bildirilmiştir (Alshabi vd., 2022). *Allium schoenoprasum L. (Chives)* bitki ekstresinin akut epilepsi modelinde nöbetler üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada; *Allium schoenoprasum L.* ekstresi 100 ve 200 mg/kg dozlarında 7 gün uygulanmış, sonuç olarak tonik-klonik nöbet süresini kısalttığı bildirilmiştir (Zaqzouq vd., 2024). *Urtica dioica L.* kök ekstresinin PTZ epilepsi modelindeki nöbetler üzerine yapılan çalışmada; 100 ve 200 mg/kg, p.o. dozlarda verildiğinde jeneralize klonik nöbetlerin önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Loshali vd., 2021). *Polypodium vulgare L.'nin* (benli eğrelti otu) hidroalkolik özütü özellikle 300 mg/kg'lık bir dozda, PTZ uygulamasıyla tetiklenen konvülsiyonlar üzerinde belirgin bir hafifletici etki göstermiştir. Nöbet başlangıcı için gereken süreyi etkili bir şekilde

uzatmıştır (Shaker vd., 2024). Literatürdeki sıralanan çalışmalar çeşitli bitki ekstrelerinin epilepsi araştırmalarında etkilerini ortaya koyan ve çalışmamız sonuçlarıyla uyumlu olan örneklerdendir.

Deneysel epilepsi çalışmamız doğrultusunda *Bellis perennis* L. bitkisinin gösterdiği antikonvülsan etki, içerdiği biyoaktif bileşiklerden kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Literatürde epileptik nöbetlere karşı tedavi edici özelliği tahmin edilen ya da saptanabilen bitkiler ve biyoaktif bileşikler bulunmaktadır. Çeşitli doğal bitkilerde bulunan bir kumarin türevi olan Esculetin'in PTZ ile indüklenen nöbetlerin değerlendirildiği bir çalışmada; bileşiğin antikonvülsan etkisi gösterilmiştir (Danis vd, 2023). Bu çalışma örneğindeki gibi bitkilerin biyoaktif bileşikleri olan fitokimyasallar çalışmalarda oldukça fazla araştırma konusu olmaktadır (Aggarwal vd., 2025). Fitokimyasallar (saponinler, terpenoidler, flavonoidler ve tanenler) antioksidan, antienflamatuvar, nöroprotektif ve antikonvülzan potansiyelleri nedeniyle epilepsi araştırmalarında yoğun ilgi görmektedir (Malaník vd., 2023). Terpenoidlerin, GABAerjik sistemin modülasyonu üzerine etkisi (Manayi vd., 2016) ve epileptik çalışmalardaki önemi gösterilmiştir (Beyazçiçek vd., 2024; Nóbrega vd., 2014). Saponinler glikozit yapıda, membran etkili ve çok sayıda bitkide bulunan bileşiklerdir. Yapılan çalışmalarda saponin fraksiyonu sonrası elde edilen bileşikler, in vivo ve in vitro epileptik modellerde antikonvülzan etki göstermiştir. Bu etkiyi NMDA reseptör inhibisyonu, sürekli sodyum akımının azaltılması ve GABAerjik sistemi up regülasyonu ile oluşturduğu belirtilmiştir (Singh ve Goel 2016). Flavonoidlerin, antioksidan, anti-inflamatuvar etkileri ve sinaptik plastisite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Epilepsi için etki mekanizması; GABA_A reseptörlerinin benzodiazepin bağlanma bölgesiyle etkileşime girdikleri ve GABA afinitesini artırarak inhibitör etkiyi artırdığı belirlenmiştir (Hanrahan vd., 2011). Son 25 yıl içerisinde yapılan çalışmalar sonucunda *Bellis perennis* L. bitkisinin biyoaktif bileşikleri arasında saponinlerin, terpenoidlerin ve polifenollerin oldukça büyük bir yer tuttuğu belirtilmiştir (Albien ve Stark, 2023). *Bellis perennis* L. bitkisinin toprak üstü kısımları ile sulu ekstrakt hazırlanarak Wistar sıçanlar üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya göre anksiyolitik açıdan *Bellis perennis* L. sulu ekstraktının anlamlı sonuçları ortaya konmuştur. Bu sonucun; *Bellis perennis* L. bitkisinin flavonoid ve saponin içeriklerinin GABAerjik iletimi up regüle etmesiyle ilişkili olduğu tahmin edilmiştir (Karakaş vd., 2011). Çalışmamız *Bellis*

perennis L. bitkisinin fitokimyasalları nedeniyle, GABA_A reseptörü temelli oluşturduğumuz epilepsi modelinde PTZ'ye karşı dengeleyici bir mekanizma geliştirerek antikonvülsan etki ettiğini düşündürmektedir. Literatürdeki fitokimyasal çalışma sonuçları ile bitkimizin tahmin ettiğimiz etki mekanizması desteklenmektedir.

Bellis perennis L. bitkisine ait flavonoidlerin farmasötik etkilerini araştırmak için in vivo ve ex vivo çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar sonucu bitkiye ait flavonoidlerin antioksidan, anksiyolitik ve antidepresif etkileri tanımlanmıştır. Bu çalışmalardan çıkan sonuçlara bakıldığında flavonoid bileşiği olan apigenin çoğu kez vurgulandığı ve önem arz ettiği görülmüştür (Albien ve Stark, 2023). Biz de çalışmamızın bulgularındaki anlamlı sonucun, flavonoidlerden ve özellikle apigenin bileşiğinden kaynaklı olduğunu tahmin etmekteyiz. Farklı hayvan modellerinde (PTZ, kainat, kindling) bazı flavonoidlerin farmakolojik aktivitesinin açıklandığı çalışmada; incelenen verilerin antiepileptik tedavide bitki kaynaklı iyi tanımlanmış polifenolik bileşiklerin olası faydalarını gösterdiği bildirilmiştir. Flavonoidlerin beyin uyarılmasını önleme ve oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı beyni koruma yeteneği, bazı flavonoidlerin en azından epilepsi tedavisinde yardımcı tedavi olarak potansiyel ilaç kullanımını düşürebileceği ileri sürülmüştür (Lasoń ve Leśkiewicz, 2013). Benzer şekilde flavonoidlerin GABA_A reseptörünün benzodiazepin bölgesi ve çeşitli voltaj kapılı iyon kanallarıyla etkileşime girdiği gösterilmiştir. Ligand kapılı ve voltaj kapılı iyon kanallarının aktivitesinin modülasyonu, bitki sekonder metabolitlerinin antikonvülsan etkilerine açıklayıcı bir temel sağladığı belirtilmiştir (Sucher ve Carles, 2015). Yakın zamandaki derleme çalışmasında bazı flavonoidlerin (apigenin, kersetin, chrysin vb.); PTZ, kainik asit veya pilokarpin ile indüklenen deneysel epilepsi hayvan modellerinde nöbetleri azalttığı ve GABA_Aerjik yollarda modülasyon gösterdiği raporlanmıştır (Zhang vd., 2024). Apigenin, düşük molekül ağırlığı ve lipofilik karakteri sayesinde kan-beyin bariyerini etkin biçimde aşabilmekte ve nöronal hücrelerle doğrudan etkileşim kurabilmektedir (Popović vd., 2014). Apigenin ile yapılan bir deneysel çalışmada kainat ile indüklenen temporal epilepsi modeli oluşturulmuştur. 50 mg/kg olarak 6 gün farelere oral olarak apigenin verilmiştir. Deney sonunda apigenin güçlü bir şekilde nöroprotektif ve antikonvülsan etki göstermiştir (Hashemi vd., 2019). Apigenin bileşiğinin 100 mg/kg ve 150 mg/kg

tek doz intraperitoneal uygulanmasında sonra PTZ ve MES deneysel epilepsi modelleri oluşturulmuştur. Deney bitiminde apigeninin nöbet eşiğini artırdığı belirtilmiştir (Socala vd., 2025). Beyin iskemisi nedeniyle perinatal nöbetlerin değerlendirildiği prematüre koyunlara apigenin infüze edilmiştir. Sonuç olarak apigeninin iskemik olay sonrası uygulanmasının, fetal koyun modelinde nöbetleri anlamlı biçimde baskıladığını göstermiştir (Cho vd., 2023). Farelere 25 ve 50 mg/kg dozlarında apigenin i.p uygulanarak bir çalışma başlatılmıştır. Kainat sebepli nöbetler oluşturan fareler, değerlendirilmiştir. Apigeninin nöbet skorlarını azalttığı ve nöbet başlangıçlarını geciktirdiği söylenmiştir. Ayrıca EEG sonuçlarında bileşik gruba farelerde epileptik deşarjların engellendiği bulunmuştur (Han vd., 2012). Pilokarpin indüksiyonu ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde albino fareler kullanılmıştır. Hayvanlara 15 gün boyunca her gün 10 mg/kg apigenin oral olarak verilmiştir. Deney günü indüklenen farelerin apigenin gruplarında nöbet sayısının ve süresinin kısaldığı ve hayatta kalma oranlarının anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (Aseervatham vd., 2014). Pilokarpin aracılı epileptik sıçanlarda apigenin tedavisi in vitro ve in vivo olarak çalışılmıştır. In vitro bulgulara apigenin grubundaki sıçanların nöbet davranışları azalmıştır. Aynı grubun in vivo sonucunda hipokampal nöronların kontrol grubu nöronlarına göre daha fazla sayıda, daha büyük görünümde ve daha düzenli olduğu bulunmuştur. Apigenin flavonoidinin tahmin edilen antienflamatuar ve nöroprotektif mekanizması bu çalışmayla desteklendiği bildirilmiştir (Xie vd., 2025). Bu örnek çalışmaların tamamında flavonoidlerin ve apigenin bileşiğinin antikonvülsan etkileri anlamlı bir şekilde gösterilmektedir. Bu bağlamda *Bellis perennis* L.'nin flavonoidler ve bilhassa apigenin bileşiği bakımından antikonvülsan etki göstermiş olabileceği literatürdeki çok fazla sayıdaki çalışma ile desteklenmektedir.

Çalışmamızda PTZ enjeksiyonu sonrası tüm ratlar 30 dakika boyunca izlenmiştir. Tonik-klonik nöbetlere bağlı ilk 30 dakika içerisinde kontrol grubunda 4 rat, 50 ve 100 mg/kg doz gruplarında 3 rat, 200 mg/kg doz grubunda ise 1 rat ölmüştür. Diazepam grubu tonik-klonik nöbet gerçekleşmediğinden herhangi bir ölüm de gerçekleşmemiştir. Sonuçlarımız, jeneralize tonik-klonik nöbete bağlı meydana gelen ölüm üzerinde bitki ekstresinin olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada, PTZ enjeksiyonundan sonra zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen gruplardaki (250 ve 1000 mg/kg) sekiz fareden ikisi ve

yedisi hayatta kalırken, kontrol grubundaki sekiz farenin tamamının 24 saat içinde öldüğü belirtilmiştir (Shahabi vd., 2018). *Allium schoenoprasum* L. ile yapılan bir çalışmada 200 ve 400 mg/kg grubundaki deney hayvanlarında nöbet sonrası ölüm gözlenmezken, kontrol grubunda 4 ölüm ve 200 mg/kg grubunda 2 ölüm meydana gelmiştir (Zaqzouq vd., 2024). Bitki ekstresi gruplarındaki özellikle 100 mg/kg dozunda gözlenen nöbet aktivitesine bağlı ölüm oranının azalması, jeneralize tonik-klonik nöbetlerin gecikmesiyle ve süresinin kısalmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bitkinin nöbet sonrası oksidatif stres ve nöroprotektif bir etki göstermiş olabileceğini akla getirmektedir. Bu durum literatürde belirtilen bitki ekstresinin antioksidan ve nöroprotektif özellikleriyle uyumludur (Albien ve Stark, 2023).

Çalışmamızın sonuçlarına göre, myoklonik jerk latansı ve Racine skalası skor ortalamaları bakımından *Bellis perennis* L. bitki ekstresi gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada; zeytin yaprağı ekstresinin klonik-tonik nöbetler üzerindeki etkilerinin myoklonik nöbetler üzerindeki etkilerinden daha yoğun olduğu vurgulanmıştır (Shahabi vd., 2018). Bir diğer çalışmada *Allium schoenoprasum* L.'nin 200 ve 400 mg/kg grubu ile kontrol grubu arasında ortalama Racine skorlar açısından fark bulunamamıştır. Ayrıca, PTZ uygulamasından sonra ilk myoklonik jerk zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Zaqzouq vd., 2024). *Viscum album* L. (Ökse otu) ekstresinin PTZ kindling deneysel epilepsi modeli ile antikonvülsan etkisinin değerlendirildiği çalışmada; Racine nöbet skoru bakımından PTZ+Ökse otu ile PTZ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı zamanda myoklonik jerk latansı bakımından da PTZ+Ökse otu grubu nöbet latans süreleri PTZ grubuna göre istatistiksel fark gözlenmemiştir (Güneşer, 2018). Çeşitli bitki ekstrelerinin myoklonik jerk ve Racine skalası skorları açısından olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (Herrera-Calderon vd., 2018; Mehrzadi vd., 2015). Sonuçlarımıza göre *Bellis perennis* L. bitki ekstresi gruplarının kontrol grubuna göre ilk myoklonik jerk latansı ve Racine nöbet şiddeti skoru bakımından fark görülmemesi, çalışmamız bağlamında myoklonik jerklerin başlangıcında ve nöbetin davranışsal şiddetinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Literatürde bulgularımızla uyumlu ve aksi yönde çalışmalar mevcuttur. Bitki

ekstresinin bu özellikleri bakımından değerlendirildiğinde daha geniş çalışmalar ile aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma; kullanılan deneysel epilepsi modeli (davranışsal model, kullanılan deney hayvanı cinsi/türü ve sayısı, epileptik kimyasal ajan) ve bitkinin belirli bir coğrafi bölgeden ve belirli bir dönemde toplanmasına bağlı olarak biyolojik özellikleri ile (ayrıca ekstraksiyon yöntemi) sınırlıdır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde *Bellis perennis L.* bitkisi sulu ekstresinin nöbet aktivitesinin bazı parametreleri üzerine olası antikonvülsan etkilerinin araştırıldığı bu tez çalışmasının sonucunda;

Jeneralize tonik-klonik nöbet oluşma zamanı ve tonik-klonik nöbet süresi bakımından 100 ve 200 mg/kg bitki ekstresi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir etki olduğu gözlenmiştir. Racine skoru bakımından bitki ekstresi gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir etki bulunmamıştır. Diazepam grubu Racine skorlarının kontrol, 50 mg/kg ve 200 mg/kg bitki ekstresi gruplarına kıyasla istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. 100 mg/kg bitki ekstresi grubunda nöbete bağlı ilk 30 dakikada meydana gelen ölüm oranında bir azalma olduğu görülmüştür. Myoklonik jerk latansı bakımından gruplar arası herhangi bir fark bulunmamıştır. Diazepam çok güçlü bir antikonvulzif etki göstermiştir. Bitki ekstresi 50 mg/kg deney grubunda herhangi bir antikonvülzif etkiye rastlanmamıştır.

Çalışma sonucunda ortaya konan etkiler, bitkinin GABAerjik sistem üzerinde etki gösterebileceği ve benzodiazepin benzeri mekanizmalar yoluyla GABA reseptörlerine allosterik bağlanarak inhibitör sinaptik iletimi artırabileceği yönündeki önceki in vivo bulgular ile uyumludur. Yine bu etkilerin literatürde bitki ile ilgili bildirilen antioksidan ve nöroprotektif özelliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bellis perennis L.' nin antikonvülsan etkilerinin aydınlatılabilmesi için aşağıda sıralanan çalışmaların yapılması önerilmektedir;

Bu çalışmada gözlenen antikonvülsan etkiden sorumlu biyoaktif bileşiklerin bulunması için bitki ekstreleri içerik yönünden analiz edilerek deneysel modellerde denenmelidir.

Bellis perennis L. antikonvülsan etkileri farklı kimyasal ve elektriksel deneysel epilepsi modellerinde araştırılmalıdır. Özellikle epileptogenez süreci üzerine olası etkileri araştırılması için kindling epilepsi modelinde çalışma yapılmalı, beyin dokusu ve kan üzerindeki histopatolojik ve hematolojik değişiklikler incelemelidir.

Bellis perennis L.' nin farklı ekstraksiyon yöntemleri ve etanol, metanol, hekzan gibi farklı çözücülerle elde edilen ekstreleri çalışılmalıdır.

Bellis perennis L. ekstreleri ile daha geniş ve farklı doz aralıklarıyla ve farklı deney hayvanlarıyla çalışmalar yapılmalıdır.

Bellis perennis L.' nin yayılım gösterdiği farklı coğrafik bölgelerden ve farklı zamanlarda toplanan örneklerinin etkilerinin değerlendirildiği karşılaştırılmalı çalışmalar yapılmalıdır.



KAYNAKLAR

- Aaberg, K. M., Surén, P., Søråas, C. L., Bakken, I. J., Lossius, M. I., Stoltenberg, C., & Chin, R. (2017). Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia*, 58(11), 1880–1891. <https://doi.org/10.1111/epi.13913>
- Abubakar, A. R., & Haque, M. (2020). Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 12(1), 1–10. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_175_19
- Adams, M., Schneider, S.-V., Kluge, M., Kessler, M., & Hamburger, M. (2012). Epilepsy in the Renaissance: A survey of remedies from 16th and 17th century German herbals. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.06.010>
- Adloo, M., Bahadori, M., & Shojaeifard, M. B. (2022). *The impact of hydroalcoholic extract of Anacyclus pyrethrum plant on epileptic seizure induced by pentylene tetrazole in male rat. Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 58, 72. <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00497-3>
- Aggarwal, A., Rajalekshmi, R., Aggarwal, A., & Agrawal, D. K. (2025). Plants, pills, and the brain: Exploring phytochemicals and neurological medicines. *International Journal of Plant, Animal and Environmental Sciences*, 15, 90–114. <https://doi.org/10.26502/ijpaes.4490180>
- Akdağ, G., İlhan Algin, D., & Erdinç, O. O. (2016). Epilepsi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(1), 35–41. <https://doi.org/10.20515/otd.88853>
- Akyüz, E., & Tiber, P. M. (2017). İçeri doğrultucu potasyum kanalları ve epilepsi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 14(2), 141–149.
- Akyüz, E., Köklü, B., Ozenen, C., Arulsamy, A., & Shaikh, M. F. (2021). Elucidating the potential side effects of current anti-seizure drugs for epilepsy. *Current Neuropharmacology*, 19(11), 1865–1883. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210826125341>
- Akyüz, E., Polat, A. K., Eroğlu, E., Kullu, İ., Angelopoulou, E., & Paudel, Y. N. (2021). Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sciences*, 265, 118826. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118826>
- Albien, A.-L., & Stark, T. D. (2023). (Bio)active compounds in daisy flower (*Bellis perennis*). *Molecules*, 28(23), 7716. <https://doi.org/10.3390/molecules28237716>
- Ali, R., Connolly, I. D., Feroze, A. H., Awad, A. J., Choudhri, O. A., & Grant, G. A. (2016). Epilepsy: A disruptive force in history. *World Neurosurgery*, 90, 685–690. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.060>
- Alshabi, A. M., Shaikh, I. A., & Asdaq, S. M. B. (2022). The antiepileptic potential of *Vateria indica* Linn in experimental animal models: Effect on brain GABA levels and molecular mechanisms. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(5), 3600–3609. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.059>
- Amoateng, P., Woode, E., & Kombian, S. B. (2012). Anticonvulsant and related neuropharmacological effects of the whole plant extract of *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn (Asteraceae). *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(2), 140–148. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.94816>
- Aseervatham, G. S. B., Suryakala, U., Doulethunisha, Sundaram, S., Bose, P. C., & Sivasudha, T. (2016). Expression pattern of NMDA receptors reveals antiepileptic potential of apigenin 8-C-glucoside and chlorogenic acid in pilocarpine induced epileptic mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82, 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.04.066>

- Ashton, H. (2005). The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(3), 249–255. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000165594.60434.84>
- Baldwin, D. S., Aitchison, K., Bateson, A., Curran, H. V., Davies, S., Leonard, B., Nutt, D. J., Stephens, D. N., & Wilson, S. (2013). Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. *Journal of Psychopharmacology*, 27(11), 967–971. <https://doi.org/10.1177/0269881113503509>
- Balkrishna, A., & Misra, L. N. (2017). Ayurvedic plants in brain disorders: The herbal hope. *Journal of Traditional Medicine & Clinical Naturopathy*, 6(2), 1–9. <https://doi.org/10.4172/2573-4555.1000221>
- Baloyannis, S. J. (2013). Epilepsy: A way from Herodotus to Hippocrates. *Epilepsy & Behavior*, 28(2), 303. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.04.003>
- Bambal, G., Çakıl, D., & Ekici, F. (2011). Models of experimental epilepsy. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2(1), 118–123. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2011.01.0224>
- Beghi, E. (2020). The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- Beyazçiçek, Ö., Altun, S., Beyazçiçek, E., & Demir, Ş. (2024). Investigation of the antiepileptic effect of (R)-(–) and (S)-(+ carvone in penicillin-induced epileptiform activity model. *Medical Records*, 6(1), 76–82. <https://doi.org/10.37990/medr.1404966>
- Bou Nasif, M., Koubeissi, M., & Azar, N. J. (2021). Epilepsy – from mysticism to science. *Revue Neurologique*, 177(9), 1047–1058. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.01.021>
- Britto, A. K. R., Srinivasan, S., Mathivanan, S. K., Venkatesan, M., Malar, B. A. M. B., Mallik, S., Qin, H. (2023). A multi-dimensional hybrid CNN-BiLSTM framework for epileptic seizure detection using electroencephalogram signal scrutiny. *Systems and Soft Computing*, 5, 200062.
- Brodie, M. J., Zuberi, S. M., Scheffer, I. E., & Fisher, R. S. (2018). The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: What do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disorders*, 20(2), 77–87. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.0957>
- Catterall, W. A. (2012). Sodium channel mutations and epilepsy. In J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen, & A. V. Delgado-Escueta (Ed.), *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies* (4. baskı). National Center for Biotechnology Information (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98185/>
- Chen, R. J., & Sharma, S. (2025). GABA receptor. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526124/>
- Cho, K. H. T., Hounsell, N., McClendon, E., Riddle, A., Basappa, Dhillon, S. K., Bennet, L., Back, S., Sherman, L. S., Gunn, A. J., & Dean, J. M. (2023). Postischemic infusion of apigenin reduces seizure burden in preterm fetal sheep. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16926. <https://doi.org/10.3390/ijms242316926>
- Choudhary, A., Varshney, R., Kumar, A., & Kaushik, K. (2021). A prospective study of novel therapeutic targets interleukin 6, tumor necrosis factor α , and interferon γ as predictive biomarkers for the development of posttraumatic epilepsy. *World Neurosurgery*: X, 12, 100107. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2021.100107>
- Coşkun, A. (2011). Beynimizde çakan şimşekler: Epilepsi. *Bilim ve Teknik*, 522, 76–80.
- Çakılciöğlu, U., Şengün, M. T., & Türkoğlu, İ. (2010). An ethnobotanical survey of medicinal plants of Yazikonak and Yurtbaşı districts of Elazığ Province, Turkey. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(7), 567–572.

- Çelik, S. (2008). *İdiopatik jeneralize epilepsili hastalarda talamik volumetri ve MR spektroskopik incelemeler* [Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi]. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Dalar, A., Mukemre, M., Unal, M., & Ozgokce, F. (2018). Traditional medicinal plants of Ağrı Province, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 226, 56–72. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.08.004>
- Dale, L. B., Babwah, A. V., & Ferguson, S. S. G. (2002). Mechanisms of metabotropic glutamate receptor desensitization: Role in the patterning of effector enzyme activation. *Neurochemistry International*, 41(5), 319–326. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(02\)00073-6](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(02)00073-6)
- Danis, A., Baranoglu Kilinc, Y., Torun, I. E., Hanci, F., Kilinc, E., & Ankarali, H. (2023). Esculetin alleviates pentylene-tetrazole-induced seizures, cognitive impairment and pro-inflammatory cytokines and suppresses penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Life Sciences*, 313, 121300. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121300>
- Davis, P. H. (1978). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Vol. 5, p. 135). Edinburgh University Press.
- Dhinakara, R., & Mishra, D. (2019). ILAE classification of seizures and epilepsies: An update for the pediatrician. *Indian Pediatrics*, 56(1), 60–62.
- Dhir, A. (2012). Pentylene-tetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Current Protocols in Neuroscience*, 9(37), 1–12. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0937s58>
- Ding, J., Li, X., Tian, H., Wang, L., Guo, B., Wang, Y., Li, W., Wang, F., & Sun, T. (2021). SCN1A mutation—Beyond Dravet syndrome: A systematic review and narrative synthesis. *Frontiers in Neurology*, 12, 743726. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743726>
- Dutra, R. J., Campos, M. M., Santos, A. R. S., & Calixto, J. B. (2016). Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. *Pharmacological Research*, 112, 4–29. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021>
- Eker, İ., Kaya, A., Çelik, A., & Eker, N. (2023). *İbuflora (Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Kampüs Florası)*. <http://www.ibuflora.com> (Erişim tarihi: 09.06.2023)
- Feng, Y., Wei, Z.-H., Liu, C., Li, G.-Y., Qiao, X.-Z., Gan, Y.-J., Zhang, C.-C., & Deng, Y.-C. (2022). Genetic variations in GABA metabolism and epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 101, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.07.007>
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4), 531–542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
- Fodjo, J. N. S., Jada, S. R., Taban, A., Bebe, J., Bol, Y. Y., Carter, J. Y., & Colebunders, R. (2024). Epidemiology of epilepsy in Wulu County, an onchocerciasis-endemic area in South Sudan. *Heliyon*, 10(18), e37537. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37537>

- Fong, S. L., Lim, K. S., Tan, L., Zainuddin, N. H., Ho, J. H., Chia, Z. J., Puvanarajah, S. D., Chinnasami, S., Tee, S. K., Raymond, A. A., Law, W. C., & Tan, C. T. (2021). Prevalence study of epilepsy in Malaysia. *Epilepsy Research*, 170, 106551. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106551>
- Galic, M. A., Riazi, K., & Pittman, Q. J. (2012). Cytokines and brain excitability. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 33(1), 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.yfme.2011.12.002>
- Ghit, A., Assal, D., Al-Shami, A. S., & Hussein, D. E. E. (2021). GABAA receptors: Structure, function, pharmacology, and related disorders. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0>
- Ghorbani, N., Moradi, H., Kanani, M., & Ashnavar, M. (2022). Total flavonoids and phenolic compounds of English daisy (*Bellis perennis* L.) affected by foliar application of nano-phosphorus fertilizers. *International Journal of Horticultural Science and Technology*, 9(4), 405–414.
- Gitanjali, J., Ram, D. S. D., Kavitha, R., Amalan, V., Alahmadi, T. A., Alharbi, S. A., Kandasamy, S., Shanmuganthan, R., & Vijayakumar, N. (2023). Antimicrobial, antioxidant, anticancer, and antithrombotic competency of saponins from the root of *Decalepis hamiltonii*. *Environmental Research*, 231, 116096. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116096>
- Guerriero, R. M., Giza, C. C., & Rotenberg, A. (2015). Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(5), 27. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0545-1>
- Güteryüz, N. N., Şahin, S., & İnandıkoğlu, N. (2020). Epilepsi hastalığında IL-1 β ve IL-6'nın rolü. *Bozok Tıp Dergisi*, 10(2), 224–229. <https://doi.org/10.16919/bozoktip.688436>
- Güneşer, R. (2018). *Pentilentetrazol ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde ökse otunun (Viscum album L.) antiepileptik etkilerinin araştırılması*. [Doktora tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr>
- Hacıfazlıoğlu, N. E., & Yılmaz, Y. (2022). Epileptogenezis ve epilepsinin patofizyolojisi. In A. Serdaroğlu (Ed.), *Temel pediatrik nöroloji: Tanı ve tedavi* (ss. 146). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Han, J.-Y., Ahn, S.-Y., Kim, C.-S., Yoo, S.-K., Kim, S.-K., Kim, H.-C., Hong, J. T., & Oh, K.-W. (2012). Protection of apigenin against kainate-induced excitotoxicity by anti-oxidative effects. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 35(9), 1440–1446. <https://doi.org/10.1248/bpb.b110686>
- Hanrahan, J. R., Chebib, M., & Johnston, G. A. R. (2011). Flavonoid modulation of GABAA receptors. *British Journal of Pharmacology*, 163(2), 234–245. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01228.x>
- Hansen, S. L., Sperling, B. B., & Sanchez, C. (2004). Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABAA receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28(1), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.09.026>
- Hasanzadeh, M. M., Varmaziar, H. R., Shafaat, O., Jand, A., & Palizvan, M. R. (2019). The effect of co-administration of pentylenetetrazole with pilocarpine: New modified PTZ models of kindling and seizure. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 182, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.04.010>
- Haselgrüpler, R., Stadlbauer, V., Stübl, F., Schwarzing, B., Rudzionyte, L., Himmelsbach, M., Iken, M., & Weghuber, J. (2018). Insulin mimetic properties of extracts prepared from *Bellis perennis*. *Molecules*, 23(10), 2605. <https://doi.org/10.3390/molecules23102605>

- Hashemi, P., Fahanik Babaei, J., Vazifekhan, S., & Nikbakht, F. (2019). Evaluation of the neuroprotective, anticonvulsant, and cognition-improvement effects of apigenin in temporal lobe epilepsy: Involvement of the mitochondrial apoptotic pathway. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(7), 752–758. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.33892.8064>
- Heidari, M. R., Dadollahi, Z., Mehrabani, M., Mehrabi, H., Pourzadeh-Hosseini, M., Behravan, E., & Etemad, L. (2009). Study of antiseizure effects of *Matricaria recutita* extract in mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1171, 300–304. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04917.x>
- Herrera-Calderon, O., Santiv   ez-Acosta, R., Pari-Olarte, B., Enciso-Roca, E., Martin Campos Montes, V., & Arroyo Acevedo, J. L. (2017). Anticonvulsant effect of ethanolic extract of *Cyperus articulatus* L. leaves on pentylenetetrazol-induced seizure in mice. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8(1), 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.03.001>
- Hosseini, M., Harandizadeh, F., Niazamand, S., Soukhtanloo, M., & Mahmoudabady, M. (2013). Antioxidant effect of *Achillea wilhelmsii* extract on pentylenetetrazole-induced oxidative brain damage in Wistar rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(4), 418–424.
- Huang, R. Q., Bell-Horner, C. L., Dibas, M. I., Covey, D. F., Drewe, J. A., & Dillon, G. H. (2001). Pentylenetetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors: Mechanism and site of action. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298(3), 986–995.
- Kaculini, C. M., Tate-Looney, A. J., & Seifi, A. (2021). The history of epilepsy: From ancient mystery to modern misconception. *Cureus*, 13(3), e13827. <https://doi.org/10.7759/cureus.13953>
- Karaka  , F. P., Karaka  , A., Boran,   ., T  rker, A. U., Yalçın, F. N., & Bilensoy, E. (2012a). The evaluation of topical administration of *Bellis perennis* fraction on circular excision wound healing in Wistar albino rats. *Pharmaceutical Biology*, 50(8), 1031–1037. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.656200>
- Karaka  , F. P., Karaka  , A., Boran,   ., T  rker, A. U., Yalçın, F. N., & Bilensoy, E. (2012b). Wound healing activity of *Bellis perennis* L. (common daisy). *New Biotechnology*, 29(S2), 142.
- Karaka  , F. P., Karaka  , A., Co  kun, H., & T  rker, A. U. (2011). *Effects of common daisy (Bellis perennis L.) aqueous extracts on anxiety-like behaviour and spatial memory performance in Wistar albino rats*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(11), 1378–1388. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.262>
- Karaka  , F. P., T  rker, A. U., Karaka  , A., Mshvildadze, V., Pichette, A., & Legault, J. (2017). In vitro cytotoxic, antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant activities and phenolic content in wild-grown flowers of common daisy—A medicinal plant. *Journal of Herbal Medicine*, 8, 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2016.11.003>
- Kaur, J., Famta, P., Famta, M., Mehta, M., Satija, S., Sharma, N., Vyas, M., Khatik, G. L., Chellappan, D. K., Dua, K., & Khurana, N. (2021). Potential anti-epileptic phytoconstituents: An updated review. *Journal of Ethnopharmacology*, 268, 113565. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113565>
- Kediso, T. E., Tolessa, T., Getachew, F., Makonnen, E., & Seifu, D. (2021). Effect of 70% ethanol extract and its solvent fractions of *Artemisia afra* (Jacq. ex Willd.) against pentylenetetrazole-induced seizure in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 6690965. <https://doi.org/10.1155/2021/6690965>
- Kumar, K. K. S., & Raj Kapoor, B. (2010). Evaluation of anti-epileptic activity of *Xanthium strumarium* L. *Pharmacologyonline*, 2, 850–855.

- Lader, M. (2011). Benzodiazepines revisited—Will we ever learn? *Addiction*, 106(12), 2086–2109. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x>
- Lasoń, W., & Leśkiewicz, M. (2013). Effect of plant polyphenols on seizures – animal studies. *Journal of Epileptology*, 21(2). <https://doi.org/10.1515/joeppi-2015-0007>
- Lee, A., & Pow, D. V. (2010). Astrocytes: Glutamate transport and alternate splicing of transporters. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(12), 1901–1906. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.09.016>
- Li, W., Asada, Y., Koike, K., Nikaido, T., Furuya, T., & Yoshikawa, T. (2005). Bellisoides A–F, six novel acylated triterpenoid saponins from *Bellis perennis* (Compositae). *Tetrahedron*, 61(11), 2921–2929.
- Li, Z. (2025). Mapping the knowledge of epilepsy and potassium channels: A scientometric analysis in CiteSpace and VOSviewer. *IBRO Neuroscience Reports*, 19, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2025.05.004>
- Loshali, A., Joshi, B. C., Sundriyal, A., & Uniyal, S. (2021). Antiepileptic effects of antioxidant potent extract from *Urtica dioica* Linn. root on pentylenetetrazole and maximal electroshock induced seizure models. *Heliyon*, 7(2), e06195. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06195>
- Macdonald, R. L., Kang, J.-Q., & Gallagher, M. J. (2010). Mutations in GABA_A receptor subunits associated with genetic epilepsies. *The Journal of Physiology*, 588(11), 1861–1869. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.186999>
- Malaník, M., Čulenová, M., Sychrová, A., Skiba, A., Skalicka-Woźniak, K., & Šmejkal, K. (2023). Treating epilepsy with natural products: Nonsense or possibility? *Pharmaceuticals*, 16(8), 1061. <https://doi.org/10.3390/ph16081061>
- Manayi, A., Nabavi, S. M., Daglia, M., & Jafari, S. (2016). Natural terpenoids as a promising source for modulation of GABAergic system and treatment of neurological diseases. *Pharmacological Reports*, 68(4), 671–679. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.03.014>
- Marangoz, C. (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 14(3), 147–186.
- Marques, T. H. C., Melo, C. H. S., & Freitas, R. M. (2012). In vitro evaluation of antioxidant, anxiolytic and antidepressant-like effects of the *Bellis perennis* extract. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 22(5), 1044–1052. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000082>
- Martin, M. S., Tang, B., Papale, L. A., Yu, F. H., Catterall, W. A., & Escayg, A. (2007). The voltage-gated sodium channel *Scn8a* is a genetic modifier of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Human Molecular Genetics*, 16(23), 2892–2899. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm248>
- Mehdizadeh, A., Barzegar, M., Negargar, S., Yahyavi, A., & Racisi, S. (2019). The current and emerging therapeutic approaches in drug-resistant epilepsy management. *Acta Neurologica Belgica*, 119(2), 155–162. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01120-8>
- Mehrzadi, S., Sadr, S., Hosseinzadeh, A., Gholamine, B., Shahbazi, A., FallahHuseini, H., & Ghaznavi, H. (2015). Anticonvulsant activity of the ethanolic extract of *Punica granatum* L. seed. *Comparative Study in Neurological Research*, 37(6), 470–475. <https://doi.org/10.1179/1743132814Y.00000000460>
- Melcangi, C., & Bowery, N. G. (1996). GABA and its receptors in the spinal cord. *Trends in Pharmacological Sciences*, 17(12), 457–462. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(96\)01013-9](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(96)01013-9)

- Mesraouna, B., Tomson, T., Brodie, M., & Assadi-Pooya, A. A. (2022). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Definition, epidemiology, and significance of education. *Epilepsy & Behavior*, 132, 108742. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108742>
- Michel, J., Rani, N. Z. A., & Husain, K. (2020). A review on the potential use of medicinal plants from Asteraceae and Lamiaceae plant family in cardiovascular diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 852. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00852>
- Miño, J. H., Moscatelli, V., Acevedo, C., & Ferraro, G. (2010). Psychopharmacological effects of the aqueous extract of *Artemisia copa* in mice. *Pharmaceutical Biology*, 48(12), 1392–1396. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.486407>
- Monteiro, Á. B., Alves, A. F., Portela, A. C. R., Pires, H. F. O., de Melo, M. P., Barbosa, N. M. M. V., & Felipe, C. F. B. (2024). Pentylentetrazole: A review. *Neurochemistry International*, 180, 105841. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105841>
- Morikawa, T., Li, X., Nishida, E., Nakamura, S., Ninomiya, K., Matsuda, H., Hamao, H., Muraoka, O., Hayakawa, T., & Yoshikawa, M. (2011). Medicinal flowers. XXXII. Structures of oleanane-type triterpene saponins, perenniosides VIII, IX, X, XI, and XII, from the flowers of *Bellis perennis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 59(7), 889–895. <https://doi.org/10.1248/cpb.59.889>
- Mukhtar, I. (2020). Inflammatory and immune mechanisms underlying epileptogenesis and epilepsy: From pathogenesis to treatment target. *Seizure*, 82, 65–79. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.015>
- Muñoz-Cázares, N., Peña-González, M. C., Castillo-Juárez, I., Díaz-Núñez, J. L., & Peña-Rodríguez, L. M. (2023). Exploring the anti-virulence potential of plants used in traditional Mayan medicine to treat bacterial infections. *Journal of Ethnopharmacology*, 317, 116783. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116783>
- Neuray, C., Maroofian, R., Scala, M., Sultan, T., Pai, G. S., Mojarad, M., El Khashab, H., deHoll, L., Yue, W., Alsaif, H. S., Zanetti, M. N., Bello, O., Person, R., Eslahi, A., Khazaei, Z., Feizabadi, M. H., Efthymiou, S., SYNAPS Study Group, El-Bassyouni, H. T., Soliman, D. R., ... Houlden, H. (2020). Early-infantile onset epilepsy and developmental delay caused by bi-allelic *GAD1* variants. *Brain*, 143(8), 2388–2397. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa178>
- Nóbrega, F. F. F., Salvadori, M. G. S. S., Masson, C. J., Mello, C. F., Nascimento, T. S., Leal-Cardoso, J. H., de Sousa, D. P., & Almeida, R. N. (2014). Monoterpenoid terpinen-4-ol exhibits anticonvulsant activity in behavioural and electrophysiological studies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 703848. <https://doi.org/10.1155/2014/703848>
- Nordman, J. C. (2022). Anger management: Mechanisms of glutamate receptor-mediated synaptic plasticity underlying animal aggression. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 142, 106120. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2021.106120>
- Oyrer, J., Maljevic, S., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F., Petrou, S., & Reid, C. A. (2018). Ion channels in genetic epilepsy: From genes and mechanisms to disease-targeted therapies. *Pharmacological Reviews*, 70(1), 142–173. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014456>
- Özkan, K. (2020). Deney hayvanlarında deneysel epilepsi modelleri. *İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 38–51.
- Panteliadis, C. P., Vassilyadi, P., Fehlert, J., & Hagel, C. (2017). Historical documents on epilepsy: From antiquity through the 20th century. *Brain and Development*, 39(6), 457–463. <https://doi.org/10.2174/1874205X02115010052>
- Patle, T. K., Shrivastava, K., Kurrey, R., Upadhyay, S., Jangde, R., & Chauhan, R. (2020). Phytochemical screening and determination of phenolics and flavonoids in *Dillenia pentagyna* using UV–Vis and FTIR spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A*:

- Patsouskis, N., Zervoudakis, G., Panagopoulos, N. T., Georgiou, C. D., Angelatou, F., & Matsokis, N. A. (2004). Thiol redox state (TRS) and oxidative stress in the mouse hippocampus after pentylenetetrazol-induced epileptic seizure. *Neuroscience Letters*, 357, 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.10.080>
- Popović, M., Caballero-Bleda, M., Benavente-García, O., & Castillo, J. (2014). The flavonoid apigenin delays forgetting of passive avoidance conditioning in rats. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 498–501. <https://doi.org/10.1177/0269881113512040>
- Rates, S. M. K. (2001). Plants as source of drugs. *Toxicon*, 39(5), 603–613. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(00\)00154-9](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(00)00154-9)
- Reddy, D. S., & Rogawski, M. A. (2002). Enhanced anticonvulsant activity of neuroactive steroids in a rat model of catamenial epilepsy. *Epilepsia*, 43(12), 1410–1418. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10200.x>
- Riss, J., Cloyd, J., Gates, J., & Collins, S. (2008). Benzodiazepines in epilepsy: Pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurologica Scandinavica*, 118(2), 69–86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x>
- Ruffolo, G., Di Bonaventura, C., Cifelli, P., Roseti, C., Fattouch, J., Morano, A., Limatola, C., Aronica, E., Palma, E., & Giallonardo, A. T. (2018). A novel action of lacosamide on GABA_A currents sets the ground for a synergic interaction with levetiracetam in treatment of epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 115, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.03.015>
- Sarlo, G. L., & Holton, K. F. (2021). Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. *Seizure*, 91, 213–227. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.028>
- Sarmast, S. T., Abdullahi, A. M., & Jahan, N. (2020). Current classification of seizures and epilepsies: Scope, limitations and recommendations for future action. *Cureus*, 12(9), e10549. <https://doi.org/10.7759/cureus.10549>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Shahabi, R., Ramezani, F., Nasirinezhad, F., Shahabi, B., & Rostampour, M. (2018). Effects of olive leaf extract on myoclonic and tonico-clonic seizures in mice. *Neurophysiology*, 50, 378–381. <https://doi.org/10.1007/s11062-019-09765-0>
- Shaker, S., Babaei, A. E., & Shojaeifard, M. (2024). The influence of the hydroalcoholic extract of *Polypodium vulgare* L. on pentylenetetrazole-induced seizures and its comparison with the impact of sodium valproate in a rat model. *Archives of Epilepsy*, 30(4), 104–109. <https://doi.org/10.4274/ArchEpilepsy.2024.24134>
- Shneker, B. F., & Fountain, N. B. (2003). Epilepsy. *Disease-a-Month*, 49(7), 426–478. [https://doi.org/10.1016/S0011-5029\(03\)00065-8](https://doi.org/10.1016/S0011-5029(03)00065-8)
- Singh, D., & Goel, R. K. (2016). Anticonvulsant mechanism of saponins fraction from adventitious roots of *Ficus religiosa*: Possible modulation of GABAergic, calcium and sodium channel functions. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(5), 579–585. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.10.007>
- Socała, K., Kowalczyk-Vasilev, E., Komar, M., Szalak, R., Wyska, E., & Wlaź, P. (2025). Apigenin's effects on seizure susceptibility, parvalbumin immunoreactivity, and GABA

- receptor expression in hippocampal neurons in mice. *European Journal of Pharmacology*, 996, 177548. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177548>
- Sucher, N. J., & Carles, M. C. (2015). A pharmacological basis of herbal medicines for epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 52, 308–318. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.012>
- Sucunza, D. (2014, February 20). *Inspired by nature: modern drugs*. *Science in School*, (28). https://scienceinschool.org/article/2014/natural_products/
- Suleiman, S. D., & Hassan, J. S. (2022). Anticonvulsant and antioxidant activities of crude flavonoid extract of *Matricaria chamomilla* L. against convulsions induced by pentylenetetrazole in chicks. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 36(4), 1089–1095. <https://doi.org/10.33899/ijvs.2022.133120.2176>
- Şahin, B., & Güneş, H. (2022). Pentilentetrazol ile oluşturulan akut nöbet modelinde diazepamın nitrik oksit sentaz ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör üzerine etkisinin araştırılması. *Cumhuriyet Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(2), 52–57. <https://doi.org/10.46810/tdfd.1002192>
- Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet*, 393(10172), 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
- Uysal, İ., Onar, S., Karabacak, E., & Çelik, S. (2010). Kapıdağ Yarımadası'nın Türkiye etnobotanik özellikleri. *Biological Diversity and Conservation*, 3(3), 15–22.
- Uzbay, İ. T. (2002). Epilepsi araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Türk Nöroloji Dergisi*, 8(3), 45–54.
- Uzun, E., Sariyar, G., Adersen, A., Karakoç, B., Ötük, G., Oktayoğlu, E., & Pırıldar, S. (2004). Traditional medicine in Sakarya province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2–3), 287–296. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.07.013>
- Vera-González, A., & Czuczwar, S. J. (2022). Pathophysiological mechanisms underlying the etiologies of seizures and epilepsy. In *Epilepsy* (Chapter 1). Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-epilepsy-pathophysiology>
- Vikin, T., Lossius, M. I., Brandlistuen, R. E., Chin, R. F., & Aaberg, K. M. (2025). Incidence of childhood and youth epilepsy: A population-based prospective cohort study utilizing current International League Against Epilepsy classifications for seizures, syndromes, and etiologies. *Epilepsia*, 66(3), 776–789. <https://doi.org/10.1111/epi.18238>
- Waris, A., Ullah, A., Asim, M., Ullah, R., Rajdoula, M. R., Bello, S. T., & Alhumaydhi, F. A. (2024). *Phytotherapeutic options for the treatment of epilepsy: Pharmacology, targets, and mechanism of action*. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1403232. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1403232>
- Wei, F., Yan, L.-M., Su, T., He, N., Lin, Z.-J., Wang, J., Shi, Y.-W., Yi, Y.-H., & Liao, W.-P. (2017). Ion channel genes and epilepsy: Functional alteration, pathogenic potential, and mechanism of epilepsy. *Neuroscience Bulletin*, 33(4), 455–477. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0134-1>
- World Health Organization. (2023, September 2). Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Xie, Z., Zhao, Y., Wang, Y., Song, W., & Li, G. (2025). Apigenin regulating PI3K/AKT pathway to improve depressive behavior in epileptic rats. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. Advance online publication. <https://doi.org/10.2174/0113862073385668250601082232>
- Yakmaz F, Bozkurt AS. (2024). Sıçanlarda pentilentetrazol ile indüklenen deneysel epilepsi modelinde arap zampının davranış, uyku ve gen ekspresyonları üzerine etkisi. [Yüksek lisans tezi, Gaziantep Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr>

- Yalçın, G., & Yalçın, A. (2018). Excitotoxicity as a molecular mechanism in epilepsy. *Geriatric Medicine and Care*, 1(2), 2–3. <https://doi.org/10.15761/GMC.1000112>
- Yörükoğlu, E. (2025). *Deneyisel epilepside kuşburnu (Rosa canina) çekirdek yağı ön tedavisinin hipokampal nöronlar ve oksidatif stres üzerine etkileri*. [Yüksek lisans tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr>
- Zangeneh, M. M., Zangeneh, A., Tahvilian, R., Moradi, R., & Tehrani, P. R. (2018). Preclinical evaluation of hematoprotective and nephroprotective activities of *Bellis perennis* L. aqueous extract on CCl₄-induced renal injury in mice. *Comparative Clinical Pathology*, 27, 1557–1566. <https://doi.org/10.1007/s00580-018-2773-7>
- Zaqzouq, D., Him, A., Guneser, R., & Turker, A. (2024). Antiepileptic effects of *Allium schoenoprasum* L. in the acute epilepsy model in rats: Antiepileptic effects of chives. *Indian Journal of Experimental Biology*, 62(5), 359-365. <https://doi.org/10.56042/ijeb.v62i05.2825>
- Zhang, Y., Hu, X., & Zou, L.-Q. (2024). Flavonoids as therapeutic agents for epilepsy: Uncovering anti-inflammatory and antioxidant pathways for new treatments. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1457284. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1457284>

EKLER

EK 1. Etik Onay



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 26
Konu: Kararlar

25.11/2023

BASVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Pentilentetrazol ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde <i>Bellis perennis</i> L. Bitkisinin antikonvülsan etkilerinin araştırılması.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Investigation of anticonvulsant effects of . Plant in experimental epilepsy model induced by pentylenetetrazole.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr.Öğr.Üyesi Ramazan GÜNEŞER
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Y.Lisans Öğrencisi Ahmet Turan YAVUZ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2023/19	Tarih (Date): 05.07.2023
	Dr.Öğr.Üyesi Ramazan GÜNEŞER'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın 35 adet sıçan ile gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof.Dr. Idris TÜREL (Başkan)	Farmakoloji AD. Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Seyit Ali KAYIŞ (Başkan Yardımcısı)	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cerrahi AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Uğur ÜYETÜRK (Üye)	Üroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Mustafa DİLEK (Üye)	Çocuk Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. Ayhan ÇETINKAYA (Üye)	Fizyoloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. Özgür Mehmet YİS (Üye)	Biyokimya AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye SOYTÜRK (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Dr.Öğr. Üyesi Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Dr.Öğr. Üyesi Canan AKÜNAL TÜREL (Üye)	Nöroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Ömer Faruk BOYLU (Üye)	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Veteriner Hekim Enes EĞİLMEZ (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	
Veteriner Hekim Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLU BEYPİLİÇ AŞ.	
Av.Cihan YAVUZ (TC.Üyesi)	Avukat	Aşağı Soku Mah. Şair Şinasi Sok. Ayşe Hanım Apt.24/6 BOLU	