T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA AKUT VE KRONİK UYGULANAN HARMALİNİN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Kayhan ÖZKAN

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

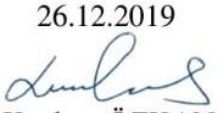
DANIŞMAN
Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce, 2019

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

26.12.2019



Kayhan ÖZKAN

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimi sürecine başladığım günden bu yana bilimin önemini her daim aktaran, gerek fikirleriyle gerekse de destekleriyle yanımda olan, çalışmalarımda sağladığı imkanlar ile aşılmaz gibi görünen tüm engelleri aşmamı sağlayan tez danışmanım değerli Hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, doktora eğitimi sırasında akademik destek sağlayan Prof. Dr. Seyit ANKARALI'ya, tez çalışmam sırasında destek olan Dr.Öğr.Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK'e, istatistiksel analizler konusunda destek veren Dr.Öğr.Üyesi Hayriye SOYTÜRK'e, doktora sürecinde yol arkadaşlığı yaptığımız Öğr.Gör. Kağan AĞAN'a ve fizyoloji anabilim dalının değerli akademisyenlerine, çalışmalarımızın her anında yardım ve katkılarıyla bana destek olan Dr.Öğr.Üyesi Miray ÖZÖZEN DANACI'ya, akademik bilgi ve desteklerini her daim sunan Veteriner Hekim Bülent ÇAKAN, Dr. Erhan BAYRAKTAR, Veteriner Hekim Erkut GÖKMEN, Veteriner Hekim Ali GÖK'e, tez çalışmam sırasında göstermiş oldukları yardım ile başta Yüksek Elektrik Mühendisi babam Erdal ÖZKAN olmak üzere aileme, tezin görsel öğelerinin özgün tasarım ile yansıtılmasında kardeşim Yüksek İnşaat Mühendisi Batuhan ÖZKAN'a, doktora eğitimim süresince gece gündüz demeden yapmış olduğum çalışmalarda yanımda bulunan eşim Nihan ÖZKAN ve oğlum Egehan ÖZKAN'a teşekkür ederim.

Bu tez Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından BAP-2018.04.01.851 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Kayhan ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii

İÇİNDEKİLER iii

TABLOLAR LİSTESİ xi

ŞEKİLLER LİSTESİ xvii

RESİMLER LİSTESİ xxv

KISALTMALAR VE SİMGELER xxvi

ÖZET 1

ABSTRACT 2

1.GİRİŞ Ve AMAÇ 3

2.GENEL BİLGİLER 6

2.1. Epilepsi ve nöbet 6

2.1.1. Tarihçe 7

2.1.2. Epilepsinin epidemiyoloji 9

2.1.3. Epilepsinin etiyolojisi 13

2.1.3.1. Yapısal etiyoloji 14

2.1.3.2. Genetik etiyoloji 16

2.1.3.3. Enfeksiyöz etiyoloji 17

2.1.3.4. Metabolik etiyoloji 17

2.1.3.5. İmmun etiyoloji 18

2.1.3.6. Kafa travmaları 18

2.1.3.7. Beyin tümörleri 19

2.1.4. Epilepsinin sınıflandırılması 229

2.1.5. Epilepsinin fizyopatolojisi 21

2.2. Serebral korteks 29

2.2.1. Serebral korteksde bulunan hücre tipleri 26

2.2.2. Piramidal hücre ve iktogenezis 28

2.3. Glutamerjik nörotransmisyon 29

2.4. GABAerjik nörotansmisyon 30
2.5. Elektroensefalogramın (EEG) çözümlenmesi 30
2.6. Elektroensefalogram kaydı 32
2.7.EEG'da elde edilen dalgalar 33
2.7.1. Alfa dalgaları 34
2.7.2. Beta dalgaları 35
2.7.3. Teta dalgaları 35
2.7.4. Gama dalgaları 35
2.7.5. Delta dalgaları 36
2.8. Uyanık durum normal EEG dalgaları 35
2.9. Uyku sırasında elde edilen EEG dalgaları 37
2.9.1. Patolojik EEG dalgaları 38
2.10. Deneysel epilepsi modelleri 40
2.10.1. Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri 42
2.10.1.1. Penisilin modeli 43
2.10.1.2. Bikukulin modeli 42
2.10.1.3. Pikrotoksin modeli 44
2.10.1.4. Striknin modeli 44
2.10.1.5. GABA kesilmesi 44
2.10.2. Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri 44
2.10.2.1. Beyin kabuğuna metal uygulanması 44
2.10.2.2. Soğutma modeli 45
2.10.2.3. Işın verme modeli 45
2.10.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri 45
2.10.3.1. Kainik asit modeli 45
2.10.3.2. Tetanoz toksini modeli 46
2.10.3.3. Prepriform korteks modeli 46
2.10.3.4. Kindling (tutuşma) modeli 46

2.10.4. Petit mal epilepsi modelleri……..46
2.10.4.1. Çift taraflı odak modeli……..46
2.10.4.2. Sistemik penisilin modeli……..…..46
2.10.4.3. Gama hidroksi bütirat modeli……47
2.10.4.4. Opioid peptit modeli……..47
2.10.4.5. Genetik model……47
2.10.5. Grand mal (jeneralize tonik-klonik) epilepsi modelleri 49
2.10.5.1. Büyük nöbet modeli..... 49
2.10.5.2. Fotosensitizasyon modeli 49
2.10.5.3. Odyojenik fare modeli 50
2.10.5.4. Maksimal elektroşok modeli 50
2.10.5.5. Pentilentetrazol modeli 50
2.10.5.6. Bir tonik-klonik model olarak sistemik penisilin 51
2.10.5.7. Etanol modeli..... 51
2.10.6. Status epileptikus modelleri..... 51
2.10.6.1. Lityum pilokarpin modeli 52
2.10.6.2. Kobalt homosistin modeli..... 52
2.10.6.3. Elektrik situmilasyon modeli 52
2.11. Deneysel epilepsi uygulamalarına güncel yaklaşım 53
2.12. Oksidatif Stres ve antioksidanlar 54
2.12.1. Antioksidanların tanım ve çeşitleri..... 54
2.12.2. Oksidatif stres ve nöron hasarı 55
2.12.3. Endojen antioksidanlar 55
2.12.3.1. Enzimatik antioksidanlar 55
2.12.3.1.a. Katalaz 56
2.12.3.1.b. Süperoksit dismutaz..... 56
2.12.3.1.c. Glutatyon peroksidaz 57
2.12.3.1.d. Glutatyon redüktaz 58

2.12.3.2. Nonenzimatik antioksidanlar 58
2.12.3.2.a. Glutatyon 58
2.12.3.2.b. Melatonin 59
2.12.3.2.c. Ürik asit 59
2.12.3.2.d. Bilirubin 59
2.12.3.2.e. Albumin 59
2.12.3.2.f. Koenzim Q10 60
2.12.3.2.g. Selenyum 60
2.12.3.2.h. Seruloplazmin ve transferrin 60
2.12.4. Eksojen Antioksidanlar 61
2.12.4.1. Vitamin Eksojen Antioksidanlar 61
2.12.4.1.a. Vitamin E 61
2.12.4.1.b. Vitamin C 61
2.12.4.1.c. Beta karoten 62
2.12.4.1.d. Folik Asit 62
2.13. Çalışmada kullanılan kimyasallar 62
2.13.1. Harmalin 62
2.14. Harmalin etkileri 64
2.14.1. Harmalinin anksiyolitik etkisi 64
2.14.2. Harmalinin antidepresan etkisi 65
2.14.3. Harmalinin antioksidan ve antienflamatuar etkisi 66
2.14.4. Harmalinin DNA topoizomeraz inhibitör aktivite ve antitümör etkisi 67
2.14.5. Harmalinin Katekol-O-metiltransferaz emzim inhibitor özelliği 68
2.15. Harmalinin metabolizması 69
3. GEREÇ Ve YÖNTEM 69
3.1. Deneyde kullanılan hayvanlar 69
3.2. Deney grupları, maddeler ve dozları 70

3.3. Elektrofizyolojik çalışma prosedürü 71
3.3.1. Cerrahi prosedür 71
3.3.2. Epileptiform aktivitenin oluşturulması 71
3.3.3. Elektrofizyolojik kayıtlar 72
3.4. Antioksidan aktivitenin belirlenmesi 74
3.4.1. Antikora bağlanmış enzimin aktivitesini araştırma (ELISA) prosedürü 74
3.5.İstatiksel analiz 75
4.BULGULAR 76
4.1. Penisilin ile uyarılmayan ratlarda harmalin uygulamasının etkisi 76
4.2. Penisilin ile uyarılan ratlarda epileptiform aktivite kaydının eldesi 76
4.3. Harmalinin ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi üzerine etkisi 78
4.3.1. Harmalinin epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı üzerine etkisi 78
4.3.2. Harmalinin 0-5. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 81
4.3.3. Harmalinin 6-10. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 82
4.3.4. Harmalinin 11-15. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 83
4.3.5. Harmalinin 16-20. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 84
4.3.6. Harmalinin 21-25. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 85
4.3.7. Harmalinin 26-30. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 86
4.3.8. Harmalinin 31-35. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 87
4.3.9. Harmalinin 36-40. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 88

4.3.10. Harmalinin 41-45. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 89

4.3.11. Harmalinin 46-50. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 90

4.3.12. Harmalinin 51-55. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 91

4.3.13. Harmalinin 56-60. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 92

4.3.14. Harmalinin 61-65. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 93

4.3.15. Harmalinin 66-70. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 94

4.3.16. Harmalinin 71-75. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 95

4.3.17. Harmalinin 76-80. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 96

4.3.18. Harmalinin 81-85. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 97

4.3.19. Harmalinin 86-90. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 98

4.3.20. Harmalinin 91-95. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 99

4.3.21. Harmalinin 96-100. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 100

4.3.22. Harmalinin 101-105. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 101

4.3.23. Harmalinin 106-110. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 102

4.3.24. Harmalinin 111-115. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 103

4.3.25. Harmalinin 116-120. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi 104
4.4. Harmalin uygulamasının epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 105
4.4.1. Harmalinin 0-5. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 107
4.4.2. Harmalinin 6-10. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 108
4.4.3. Harmalinin 11-15. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 109
4.4.4. Harmalinin 16-20. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 110
4.4.5. Harmalinin 21-25. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 111
4.4.6. Harmalinin 26-30. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 112
4.4.7. Harmalinin 31-35. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 114
4.4.8. Harmalinin 36-40. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 115
4.4.9. Harmalinin 41-45. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 116
4.4.10. Harmalinin 46-50. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 117
4.4.11. Harmalinin 51-55. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 118
4.4.12. Harmalinin 56-60. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 119
4.4.13. Harmalinin 61-65. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 120

4.4.14. Harmalinin 66-70. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 121
4.4.15. Harmalinin 71-75. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 122
4.4.16. Harmalinin 76-80. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 123
4.4.17. Harmalinin 81-85. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 124
4.4.18. Harmalinin 86-90. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 125
4.4.19. Harmalinin 91-95. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 126
4.4.20. Harmalinin 96-100. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 127
4.4.21. Harmalinin 101-105. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 128
4.4.22. Harmalinin 106-110. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 129
4.4.23. Harmalinin 111-115. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 130
4.4.24. Harmalinin 116-120. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi 131
4.5. Harmalinin antioksidan aktivitesinin saptanması 132
4.5.1. Harmalin uygulamasının Katalaz seviyesine etkisi 132
4.5.2. Harmalin uygulamasının süperoksit dismutaz seviyesine etkisi 133
4.5.3. Harmalin uygulamasının glutatyon peroksidaz seviyesine etkisi 134
4.5.4. Harmalin uygulamasının glutatyon redüktaz seviyesine etkisi 135
5.TARTIŞMA ve SONUÇ 137
6. KAYNAKLAR 140
ÖZGEÇMİŞ 162

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Epilepsi hastaliğının tarihsel kronolije göre ait olduğu dönemdeki kaynağı ve nedeni 8

Tablo 2.2. Dünya sağlik örgütü (who) tarafından ulusal yıllık raporlama sistemine dahil edilen nörolojik bozuklukların oranları ve bildirildiği bölgeler[56] 12

Tablo 2.3. dünya sağlık örgütü; beyin tümörü tipleri arasında epilepsi insidansı ve risk faktörü 19

Tablo 2.4. Serebral korteksin loblarında meydana gelen lezyonlar sonucu oluşan bozukluklar 26

Tablo 2.5. Neokorteksin tabakalarında yer alan hücre tipleri 27

Tablo 2.6. Normal beyin dalgalarının frekans ve genlik değerleri[131] 34

Tablo 2.7. Deneysel epilepsi çalışmaları için kullanılan hayvan modelleri 41

Tablo 3.1. Akut harmalin uygulanan gruplar 70

Tablo 3.2. Kronik harmalin uygulanan gruplar 71

Tablo 3.3. Kitlerin içeriklerinde bulunan malzemeler ve miktarları 74

Tablo 4.1. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 0-5. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir. 81

Tablo 4.2. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir. 82

Tablo 4.3. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir. 83

Tablo 4.4. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir. 84

Tablo 4.5. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir. 85

Tablo 4.6. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 86
Tablo 4.7. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 87
Tablo 4.8. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 88
Tablo 4.9. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 89
Tablo 4.10. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 46-50. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkilerine ilişkin istatistiksel değerler. 90
Tablo 4.11. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 91
Tablo 4.12. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 56-60. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 92
Tablo 4.13. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 93
Tablo 4.14. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 94
Tablo 4.15. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 95
Tablo 4.16. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir (P<0.05). 96

Tablo 4.17. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 81-85. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir (P<0.05)..... 97
Tablo 4.18. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir..... 98
Tablo 4.19. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir..... 99
Tablo 4.20. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir (P<0.05)..... 101
Tablo 4.21. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir (P<0.05)..... 102
Tablo 4.22. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir (P<0.05)..... 103
Tablo 4.23. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir..... 104
Tablo 4.24. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir..... 105
Tablo 4.25. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 0-5. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir..... 108
Tablo 4.26. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir..... 109
Tablo 4.27. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir..... 110

Tablo 4.28. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 111
Tablo 4.29. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 112
Tablo 4.30. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 113
Tablo 4.31. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 114
Tablo 4.32. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 115
Tablo 4.33. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 116
Tablo 4.34. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 46-50. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 117
Tablo 4.35. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 118
Tablo 4.36. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 56-60. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 119
Tablo 4.37. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 120
Tablo 4.38. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 121

Tablo 4.39. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 122
Tablo 4.40. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 123
Tablo 4.41. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 81-85. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 124
Tablo 4.42. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 125
Tablo 4.43. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 126
Tablo 4.44. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 127
Tablo 4.45. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 128
Tablo 4.46. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 129
Tablo 4.47. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 130
Tablo 4.48. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 131
Tablo 4.49. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların katalaz seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmalarına dair anlamlılık değerleri gösterilmiştir (P<0.05). 133

Tablo 4.50. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların süperoksitdismutaz seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmalarına dair anlamlılık değerleri gösterilmiştir (P<0.05) 133
Tablo 4.51. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların glutatyon peroksidaz seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmalarına dair anlamlılık değerleri gösterilmiştir (P<0.05) 134
Tablo 4.52. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların glutatyon redüktaz seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmalarına dair anlamlılık değerleri gösterilmiştir (P<0.05) 135

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. Epilepsinin komorbidite ile sonuçlanan sınıflandırma tipi[91] 20
Şekil 2.2. ILAE tarafından 2017 yılında yayınlanan genişletilmiş versiyonu ile nöbet tiplerinin sınıflandırması 21
Şekil 2.3. Serebral korteksin yapısı[121] 26
Şekil 2.4. Girdi-çıktı bağlantılarının gösterimi. 28
Şekil 2.5. Negatif defleksiyon (clinical EEG and neuroscience'dan modifiye edilerek alınmıştır) [130] 32
Şekil 2.6. Pozitif defleksiyon (clinical eeg and neuroscience'dan modifiye edilerek alınmıştır)[130] 32
Şekil 2.7. 10-20 sistemi kullanılarak yüzey elektrotlarının kafa derisi üzerindeki yerleşimi; temporal (T), sentral (C), frontal (F), oksipital (O), pre frontal (FP), referans (A). 33
Şekil 2.8. Beyinden elde edilen 5 adet dalga tipinin amplitut ve frekansları[133] 34
Şekil 2.9. Sağlikli bir insanin hemen göz açma öncesinde beyninde gelişen elektriksel dalgaların frontal elektrota yansıyan ve mavi ok ile gösterilen dalga görüntüsü[139] 36
Şekil 2.10. 21 yaşindaki bir kadının uyanık ve uyku sırasındaki beyin dalgaları[140] 38
Şekil 2.11. 9 yaşında bir kiz çocuğuna ait tipik absans nöbetlerinin varlığını ortaya koyan ve mavi okların arasında kalan alanda gösterilen eeg bulguları 39
Şekil 2.12. Peganum harmala tohumlarından elde edilen harmalinin yapısal gösterimi; I: peganum harmala bitkisi; II: peganum harmala tohumları; III: tohumlardan elde edilen harmalinin yapısal gösterimi 63
Şekil 3.1. Rat kafatasının aksiyal görüntüsünde epileptiform aftivite oluşturmak amacıyla yapılan enjeksiyonun konumu 72
Şekil 3.2. Akut ve kronik harmalin gruplarında maddelerin veriliş süreleri 73
Şekil 4.1. İntrakortikal penisilin enjeksiyonu ile ECoG kaydında elde edilen genlik (mV) değerleri 77
Şekil 4.2. İntrakortikal penisilin enjeksiyonu ile ECoG kaydında elde edilen diken dalga sıklığı (sayı/dk.) 77

Şekil 4.3. Akut ve kronik harmalin gruplarının kontrol grubuna göre epileptiform aktivite başlama zamanı üzerine etkisi yönünden istatistiksel anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir. 78
Şekil 4.4. Harmalinin akut ve kronik uygulandığı gruplarda epileptiform aktivite diken dalga frekanslarınıın ortalama değerleri 79
Şekil 4.5. Akut ve kronik harmalin gruplarının 0-5. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 81
Şekil 4.6. Akut ve kronik harmalin gruplarının 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 82
Şekil 4.7. Akut ve kronik harmalin gruplarının 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 84
Şekil 4.8. Akut ve kronik harmalin gruplarının 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlı olarak düşüklüğünü, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 85
Şekil 4.9. Akut ve kronik harmalin gruplarının 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 86
Şekil 4.10. Akut ve kronik harmalin gruplarının 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 87
Şekil 4.11. Akut ve kronik harmalin gruplarının 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 88

Şekil 4.12. Akut ve kronik harmalin gruplarının 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 89
Şekil 4.13. Akut ve kronik harmalin gruplarının 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 90
Şekil 4.14. Akut ve kronik harmalin gruplarının 46-50. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 91
Şekil 4.15. Akut ve kronik harmalin gruplarının 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 92
Şekil 4.16. Akut ve kronik harmalin gruplarının 56-60. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 93
Şekil 4.17. Akut ve kronik harmalin gruplarının 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 94
Şekil 4.18. Akut ve kronik harmalin gruplarının 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 95
Şekil 4.19. Akut ve kronik harmalin gruplarının 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 96

Şekil 4.20. Akut ve kronik harmalin gruplarının 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 97
Şekil 4.21. Akut ve kronik harmalin gruplarının 81-85. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 98
Şekil 4.22. Akut ve kronik harmalin gruplarının 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 99
Şekil 4.23. Akut ve kronik harmalin gruplarının 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 100
Şekil 4.24. Akut ve kronik harmalin gruplarının 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 101
Şekil 4.25. Akut ve kronik harmalin gruplarının 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 102
Şekil 4.26. Akut ve kronik harmalin gruplarının 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 103
Şekil 4.27. Akut ve kronik harmalin gruplarının 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 104

Şekil 4.28. Akut ve kronik harmalin gruplarının 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 105
Şekil 4.29. Akut ve kronik harmalin gruplarının 0-5. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 108
Şekil 4.30. Akut ve kronik harmalin gruplarının 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P>0.05) ifade etmektedir. 109
Şekil 4.31. Akut ve kronik harmalin gruplarının 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 110
Şekil 4.32. Akut ve kronik harmalin gruplarının 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 111
Şekil 4.33. Akut ve kronik harmalin gruplarının 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 112
Şekil 4.34. Akut ve kronik harmalin gruplarının 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 113
Şekil 4.35. Akut ve kronik harmalin gruplarının 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 114

Şekil 4.36. Akut ve kronik harmalin gruplarının 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 115
Şekil 4.37. Akut ve kronik harmalin gruplarının 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 116
Şekil 4.38. Akut ve kronik harmalin gruplarının 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 117
Şekil 4.39. Akut ve kronik harmalin gruplarının 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 118
Şekil 4.40. Akut ve kronik harmalin gruplarının 55-60. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerinin istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 119
Şekil 4.41. Akut ve kronik harmalin gruplarının 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 120
Şekil 4.42. Akut ve kronik harmalin gruplarının 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 121
Şekil 4.43. Akut ve kronik harmalin gruplarının 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 123
Şekil 4.44. Akut ve kronik harmalin gruplarının 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların

istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 124
Şekil 4.45. Akut ve kronik harmalin gruplarının 81-85 dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 125
Şekil 4.46. Akut ve kronik harmalin gruplarının 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 126
Şekil 4.47. Akut ve kronik harmalin gruplarının 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 127
Şekil 4.48. Akut ve kronik harmalin gruplarının 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 128
Şekil 4.49. Akut ve kronik harmalin gruplarının 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 129
Şekil 4.50. Akut ve kronik harmalin gruplarının 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 130
Şekil 4.51. Akut ve kronik harmalin gruplarının 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir. 131
Şekil 4.52. Akut ve kronik harmalin gruplarının 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerin istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir. 132

Şekil 4.53. Akut ve kronik harmalin gruplarında harmalin uygulaması ardında katalaz seviyelerinin kontrol grubu ile isttistiksel olarak karşılaştırmalarını ($P<0.05$) ifade etmektedir. 133
Şekil 4.54. Akut ve kronik harmalin gruplarında harmalin uygulaması ardında süperoksit dismutaz seviyelerinin kontrol grubu ile isttistiksel olarak karşılaştırmalarını ($P<0.05$) ifade etmektedir. 134
Şekil 4.55. Akut ve kronik harmalin gruplarında harmalin uygulaması ardında glutatyon peroksidaz seviyelerinin kontrol grubu ile isttistiksel olarak karşılaştırmalarını ($P<0.05$) ifade etmektedir. 135
Şekil 4.56. Akut ve kronik harmalin gruplarında harmalin uygulaması ardında glutatyon redüktaz seviyelerinin kontrol grubu ile isttistiksel olarak karşılaştırmalarını ($P<0.05$) ifade etmektedir. 136

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2. 1. Yapisal etiyolojide rol oynayan kortikal gelişim malformasyonları.... 15
Resim 3.1. A; stereotaksik sistem ile sabitlenen rat'ın kulağına takılan referasn elektrot, b; korteks yüzeyine yerleştirilen ag-agcl top elektrotlar 70
Resim 4.1. Rat sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart v.8, AD Instruments) görüntüsü. 76
Resim 4.2. İntrakortikal penisilin enjeksiyonu ile elde edilen epileptiform aktivite kaydı 76

KISALTMALAR VE SİMGELER

µV	:Mikrovolt
ATP	:Adenozin trifosfat
CAT	:Katalaz
EAYY	:Engellilikten arındırılmış yaşam yılı
EcOG	:Elektrokortikogram
EEG	:Elektroensefalogram
EPSP	:Uyarıcı postsinaptik potansiyel
GABA	:Gama-amino-bütirikasit
GHB	:Gama hidroksi bütirat
GPx	:Glutatyon peroksidaz
GR	:Glutatyon redüktaz
GSH	:Glutatyon
ILAE	:Epilepsiye karşı uluslararası lig
IPSP	:İnhibitör postsinaptik potansiyel
i.c.	:İntrakortikal
i.p.	:İntraperitoneal
KGM	:Kortikal gelişim malformasyonları
KOMT	:Katekol-o-metiltransferaz
KT	:Kafa travmaları
MAO	:Monoaminoksidaz
MES	:Maksimal elektroşok
MÖ	:Miladdan önce
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
MS	:Miladdan sonra

MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	:N-Metil-D-aspartat
PILO	:Pilokarpinin
PTZ	:Pentilentetrazol
SOD	:Süperoksit dismutaz
SOR	:Serbets oksijen radikalleri
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
yy	:Yüzyıl

ÖZET

SIÇANLARDA AKUT VE KRONİK UYGULANAN HARMALİNİN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Kayhan ÖZKAN
Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı Prof.Dr. Şerif DEMİR
Aralık 2019, 158 Sayfa

Bu çalışmada harmalinin kısa ve uzun süreli olarak uygulanmasının sıçanlarda penisilin G ile oluşturulan deneysel epilepsi modeli üzerindeki etkisini elektrofizyolojik olarak araştırıldı. Çalışmada 84 yetişkin erkek Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar iki gruba ayrıldıktan sonra her bir grup sham, kontrol (penisilin), sadece harmalin ve 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarda harmalin grupları olarak 6 farklı alt gruba ayrıldı. Kayıtlardan elde edilen elektrokortikografik veriler PowerLab Chart v.8 yazılım programı ile analiz edildi. Aynı zamanda ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi, epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı ve diken dalga genliği istatistiksel olarak analiz edildi. Ayrıca harmalinin antioksidan mekanizması üzerindeki etkilerini tespit etmek amacıyla süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) miktarları serumda ELISA metodu ile belirlendi. İstatistiksel analizler one way Anova testi ile incelendi. Her iki grupta doza bağlı olarak nöbete başlama zamanını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak artmıştır ($p<0.05$). Kısa süreli harmalin uygulanan grupta penislin G ile oluşturulan epilepsili ratlarda antiepileptik etki kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ayrıca harmalinin uzun süreli uygulamasının antioksidan kapasitesi, kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Sunulan çalışmada monoaminoksidaz inhibitörü olan harmalinin ratlarda penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde uygulanarak antiepileptik olduğu ve gelecekte antiepileptik olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Harmalin, Epileptiform Aktivite, Antioksidan etki, Elektrokortigografi, monoamin oksidaz inhibisyonu

ABSTRACT

THE EFFECT OF ACUTE AND CHRONIC HARMALINE ADMINISTRATION ON PENICILLIN INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

Kayhan ÖZKAN
Doctoral Thesis, Department of Physiology
Supervisor Prof. Dr. Şerif DEMİR
December 2019, 158 Pages

In this study, the effect of short and long term administration of harmaline on penicillin G induced experimental epilepsy model in rats was investigated electrophysiologically. 84 adult male Wistar rats were used in the study. After the rats were divided into two groups, each group was divided into 6 different subgroups as sham, control (penicillin), only harmaline and 10, 50 and 100 mg / kg doses. Electrocorticographic data obtained from the records were analyzed with PowerLab Chart v.8 software program. At the same time, latency of onset of first epileptiform activity, spike wave frequency and spike wave amplitude of epileptiform activity were analyzed statistically. In addition, the amount of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione reductase (GR) were determined by ELISA method in order to determine the effects of harmaline on antioxidant mechanism. Statistical analysis was performed by one way Anova test. In both groups, the time to onset of seizure was increased statistically compared to the control group ($p < 0.05$). Antiepileptic effect was found to be statistically significant in penicillin G induced epileptiform activity in rats with the short term harmaline group compared to the control and other groups ($p < 0.05$). In addition, antioxidant capacity of long term administration of harmaline was statistically significant compared to control and other groups ($p < 0.05$). In the present study, it is suggested that the harmaline, a monoaminoxidase inhibitor, is antiepileptic in the experimental epilepsy model created with penicillin G in rats and may be used as antiepileptic in the future.

Key words: Harmaline, Epileptiform activity, Antioxidant effect, Electrocortigraphy, monoamin oxidase inhibition

1.GİRİŞ Ve AMAÇ

Epilepsi, tekrarlayan spontan nöbetlerle karakterize olan, migren, inme ve Alzheirmerdan sonra dördüncü sırada gelen en yaygın nörolojik hastalıktır. Epilepsi, genetik faktörler, travmatik beyin hasarı, santral sinir sistemi enfeksiyonları, felç veya beyin tümörleri de dâhil birçok yapısal değişiklikleri içermesine rağmen hastaların yaklaşık %65'inde herhangi bir neden bulunamamaktadır[1]. Günümüzde tedavi gören yaklaşık 65 milyon epilepsi hastası vardır[2]. Epileptogenezin altında yatan patofizyolojik süreçler klasik, ikinci veya üçüncü jenerasyon antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmesine rağmen hala epilepsi hastalarının yaklaşık %30'u söz konusu ilaçlara karşı direnç göstermektedir[3]. Buna ek olarak antiepileptik tedavide kullanılan mevcut ilaçların yan etkileri fazladır. Bu nedenle, epilepsi hastaları iki veya daha fazla sayıda antiepileptik ilaçla tedaviye ihtiyaç duymaktadır.

Epileptik nöbetler glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterlerdeki artışa veya gama aminobutrik asit (GABA) gibi inhibitör transmitterlerdeki azalmaya bağlı olarak gelişmektedir. Bu nedenle antiepileptik ilaçlar ya beyindeki GABA'yı güçlendirici yönde etki eder ya da glutamat reseptörlerini baskılayarak etki gösterirler.

Epileptogenez sırasında EEG'de anormal deşarjlar ve diken dalgalar oluşmaktadır. Epilepsideki yolakların anlaşılması için deney hayvanlarında birçok epilepsi modeli geliştirilmiştir. Literatürde konu ile ilgili çalışmalarda kedi ve sıçan gibi hayvanlar kullanılmış ve periton içine penisilin uygulanarak elektrofizyolojik kayıtlar alınmıştır. Bu çalışmalarda diken dalga deşarjları kayıt edilmiş ve farklı ilaç etkinlikleri değerlendirilmiştir. Ayrıca korteks yüzeyine ve içine lokal olarak penisilin uygulanmasının da aynı şekilde epileptiform aktivite oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar epileptik nöbetleri baskılamak amacıyla tıbbi bitkilere yönelmiştir. Birçok bitkinin antikonvülsan etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu antikonvülsan bitkiler üzerinde çeşitli fitokimyasal, farmakolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Bu antikonvulsan tıbbi bitkilerden biriside peganum harmaladır.

Peganum harmala bitkisinin tohumlarında bulunan beta karbolin grubu alkaloidler Amazon ve Çin'de geleneksel tıp alanında kullanılmıştır[4,5]. Bu alkaloidler ilk olarak 1847'de peganum harmala ve Banisteriopsis caapi'den izole edilmişlerdir[6]. Ayrıca beta karbolin alkaloidleri bazı bitki kaynaklı gıdalarda ve insan dokularında bulunmaktadır[7]. Bitkinin tohumları ateş, ishal, deri altı tümörleri, eklem hastalıkları, öksürük, diyabet, hipertansiyon ve astım gibi hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmıştır[8,9]. Fakat Peganum harmala'nın geleneksel kullanımı son 20 yılda artmıştır. Literatüre bakıldığında Peganum harmala tohumlarının kullanıldığı çalışmalar 1980'de, harmalin'in ise 2000'de başlamıştır. Bu çalışmalar genel olarak harmalin'in analjezik, antitümör, antienflamatuar, bronkodilatör, antikonvulsan ve antiepileptik özelliklerinin ortaya çıkarılmasına dayanmaktadır. 2015'e kadar geçen sürede peganum cinsinde bulunan 308 adet kimyasal bileşimin araştırıldığı 32 adet çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalara genel olarak bakıldığında peganum harmala bileşimlerinin; sinir, kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum, immun, üriner, endokrin ve neoplasma sistemlerinde ki etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Peganum harmala'nın antikonvulsan özelliği ve harmalin'nin nöbet eşiğine etkisinin araştırıldığı birer adet çalışma mevcuttur.

Beta karbolin grubu alkaloidler içeren Peganum harmala, son yıllarda antidepresan, antitumor, antidiabet, analjezik, antibağımlılık, antihipertansiyon, antikoagulan, antimikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuvar, antikonvulsan etkisi üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır[4].

Peganum harmala, harmalin, norharman, harman, harmol ve harmin içermektedir[10]. Bitkinin kuru tohumlarındaki maddeler %4.3 harmin, %5.6 harmalin, % 0.6 harmalol ve %0.1 tetrahydroharmin'dir ve bu bileşenler insan monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleridir[11]. Ayrıca moleküler formülü $C_{13}H_{14}N_2O$ olan harmalinin (-1-methyl7-methoxy -3,4-dihydro-b-carboline), antidepresan, anksiyolitik, antikonvülsan, sedatif, halüsinojenik uyarıcı, uyarıcı eksitatör, antitümör etkisi rapor edilmiştir[11,12,13,14,15].

Vaezi ve ark. farelerde intraperitoneal harmalin uygulamasının nöbet eşiğini azalttığı bildirilmiştir[16]. Bunların aksine Arıcıoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada harman'ın farelerde maksimal elektroşok (MES) ile oluşturulan epilepsi modelinde diken dalga sıklığını azaltmış fakat pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulmuş nöbetlerde ise anlamlı bir etkiye rastlanmamıştır[17].

Bu çalışmada yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak penisilin modeli deneysel epilepsi üzerine harmalinin etkileri araştırılmıştır. Ratlara penisilin uygulandıktan sonra öncelikle fokal ve ardından jeneralize epilepsi ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda ratlarda penisilin G ile oluşturulan epilepsiye, akut ve kronik olarak uygulanan harmalinin etkisine bakılmıştır. Epileptiform aktivite oluşturulduktan sonra, diken dalga sayı ve genliği değerlendirilmiştir. Ayrıca elde edilen elektrokortikogram (ECoG) kayıtlarına ek olarak harmalinin kandaki serbest radikal düzeyleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonunda elde ettiğimiz bulgulara göre harmalin hem nöbeti geciktirmiş hem de diken dalga sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Epileptiform aktivitenin genlik üzerine etkilerinde ise, nöbetin başlangıcında ve bitişinde kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında diken dalga genliği azalttığı görülmüştür. Bu çalışmada aynı gruplarda serbest radikal düzeylerine bakılmıştır. Serbets radikal düzeyini belirlemek için süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz seviyelerine bakılmıştır. Sadece kronik grupta CAT, SOD, GPx, GR anlamlı seviyede arttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre harmalinin antioksidan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir. çalışma diğer çalışmalardan farklı olarak deneysel epilepsinin penisilin modelinde harmalin uygulanması ile ilk elektrofizyolojik araştırma olmasıdır. Çalışma sonucunda harmalinin antiepileptik ve serbest radikal temizleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkiyi desteklemek için ileri çalışmalarla aynı gruplarda glutamat ve GABA seviyesi ve reseptör dağılımı bakılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi ve Nöbet

Epilepsi 16.yy.'da yunan dilindeki "üzerinde" anlamı taşıyan "epi" ve "tutmak" olarak isimlendirilen "lambanein" kelimelerinin birleşiminden türetilmiştir[18]. Klinik tanımı ile bir hastada 24 saatten fazla sürede 2 adet provoke olmayan nöbet gerçekleşir ise epilepsiden şüphe duyulur. Nöbet ve epilepsi farklı kavramlardır. Epileptik nöbetler beyinde geçici sinyaller oluşturarak anormal ya da senkronize nöronal aktiviteye sebep olmaktadır[19]. Yani her nöbet geçiren kişinin epilepsi hastalığına sahip olduğu söylenemez. Epilepsi prevelans ve insidansını sosyoekonomik, demografik ve klinik faktörler etkilemektedir. Yaş; prevelans ve insidans ile yakından ilişkilidir[20]. Genellikle genç ile yaşlı bireylerde yükseklik arz eder[21].

Epilepsi küresel insidans, prevelans ve mortalitesi aynı değildir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere göre veya coğrafik, sosyoekonomik farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde prevelasn ve insidans, gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir. Ancak yüksek insidansa sahip gelişmekte olan ülkelerde prevelans relativ olarak düşüktür ve bu epilepsi hastalarının yüksek mortalitesine bağlı olabilir. Gelişmekte ve gelişmiş ülkelerde prognoz benzerdir. Gelişmekte olan ülkelerde psikiyatrik yan etkileri fazla olan fenobarbital, karbamazepin ve fenitoin sıklıkla kullanılmaktadır[22]. Ruhsal bozukluk, iktal depresyon anksiyete, psikoz, kişilik bozukluğu epilepsinin komorbiditeleridir[23]. Epilepsi dünya genelinin %2-3'ünü etkilemektedir ve hastaların %75'i ergenlik öncesinde bu hastalığa yakalanmaktadırlar. Hastalığın prognozunu erken ve sürdürülebilir bir tedavisi ile devam etmesi pronoza bağlıdır. Hastaların %70'i düzgün bir tedavi ile normal yaşantılarına devam edebilmektedirler[22]. Doğru tedavi ise epilepsili bir insanda kaliteli yaşamın göstergesidir. Ancak ilaç tedavisi alan hastaların %20-30'u bu ilaçlara dirençlidir. Cerrahi yöntemler nöbet oluşumunu azaltmaktadır[24]. Günümüzde ilaçlara dirençli hastalarda nöbet oluşumunu tahmin edip epilepsiye neden olmadan yaşam kalitesini artırmak için bazı çalışmalar yapılmaktadır. Bir grup bilim insanı nöronal aktivite sırasında meydana gelen elektriksel yayılımı ölçen elektroensefalogram (EEG) ile nöbet öncülerini işaret eden dalgaları tanımlamışlardır[25]. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerinin fazla ve dirence sebep olmaları

tıbbi bitkiler ile yapılan tedavi yöntemlerinin kullanılmasına yönetmiştir. Bitkisel ilaçlar daha az yan etkiye sahip ve tolere edilebilir. Bu bitkiler hayvan deneylerinde epilepsi modeli oluşturularak kullanılmalı ve etkinliği araştırılmalıdır. Yapılan bir derlemede antikonvulsant etkilerinin araştırldığı 17 adet bitkinin preklinik ve klinik çalışmalarda da gözlenmesi gerektiği rapor edilmiştir[26]. Ancak hayvan deneylerinin ardından doyurucu verilerin elde edilmesi durumunda pre ve klinik çalışmalara geçilmesi güvenirlik ve toksisite risklerini azaltabilir.

2.1.1. Tarihçe

Epilepsi tarihi insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır. Akkadian yazıtlarına göre dilin kullanıldığı mezopotamyada ilk epilepsi nöbeti MÖ 2000 yılında tanımlanmıştır. Bu yazıtlarda epilepsi sırasında hastanın boynunun sola döndüğü, ayak ve ellerinin gergin, gözlerinin geniş açık, ağzından akıntı geldiği ve bilincinin kaybolmadığı belirtilmiştir[18]. Epilepsi tarihte birçok kültüre ait toplumlarda görülmüştür. Asur ve Babil tabletlerinde miladdan önce (MÖ) 2000 yıllarında, Mısır'da MÖ 1700 ve Yunanistan'da 4-5. Yüzyıl (yy)'da görülmüştür. Epilepsi, eski mısırlılara göre "nesejet" kelimesi ile tanımlanmış olan tanrı tarafından gönderilen ve tehlikesi büyük hastalık olarak ifade edilmiştir. Bunun sebebinin ise insanlarda aniden ortaya çıkan nöbetlerin korkuya yol açmasıdır. Titreme, kasılma, ağızdan tükürük salgısının gelmesi, ürinasyonun başlaması gibi durumların ortaya çıkması sonucunda bu isimlendirme yapılmıştır. Epilepsinin tarihsel süreçte ortaya çıktığı medeniyetler ve hastalığın ait olduğu dönemdeki tanımlamaları Tablo 2.1'de aktarılmıştır. Tüm bu verilerin ışığında değerlendirilecek olursa hastalığın tüm medeniyet dönemlerinde beyin ile ilişkilendirildiği ortaya çıkmaktadır. Ebers ve Hearts gibi tıbbi metinlerde eski mısırlılara ait tıbbi uygulamalara ait bilgiler yer almaktadır. Bu metinlere göre epilepsinin esas nedeninin kötü ruhlar tarafından gerçekleştirildiğidir. Mezopotamya bölgesindeki arkeolojik çalışmalarda ortaya çıkarılan ve 40 tabletten oluşan Sakikku kil tabletlerinin büyük bölümü epilepsi hastalığı ile ilşkilidir. Bu tabletlerin bir kısmı günümüzde "British Museum"da, diğer bir kısmı ise "Yeni Asur" yazısı ile yazılmış olan tablet Şanlıurfa, Sultantepe'de yer almaktadır[27].

Tablo 2.1. Epilepsi hastalığının tarihsel kronolije göre ait olduğu dönemdeki kaynağı ve nedeni

Zaman	Kaynak	Kısa Açıklama
MÖ 1800	Asur, Akkadya, Babil tabletleri	Kötü ruhlar[27]
MÖ 1790	Hamurabbi kodu	Epileptik aura[28]
MÖ 1700	Edwin Smith Papyrus	Konvulsiyon[29]
MÖ 6.yy.	Hint tıbbı	Bilincin paroksismal kaybı ve konvulziv ataklar[30]
MÖ 400	Hipokrat korpus Antik Yunan yazılarıyla	Kutsal hastalık[31] Epilambanein olarak tanımlanan kutsal hastalık[30]
MÖ 428	Plato	Tanrının uyarısı[32]
MS 131-200	Galen; Tıbbi tanımlar	İdiyopatik, beyin sıvılarının artışı[33]
1487	Malleus Maleficarum	Doğaüstü güçler[31]
1849	Hipokrat Kutsal hastalık kitabı	Beyin disfonksiyonu[34]

Tıbbi gelişim insanlık tarihi boyunca süregelen bir yolda deva etmiştir. İbni sina'nın fitti tıp kitabında yer alan bilgilerde epilepsinin beyin içinde nem miktarının artışına bağlı olarak gerçekleşen bir hastalık olarak tanımlanması gibi soyut yaklaşımlar ortaya koyuluştur. Roma döneminde ise Aulus Corneulus Celsus epilepsi hastasının kan içerek iyileşebileceğini savunmuştur. Bu amaçla birbirleri ile savaşan gladyatörlerin yaralanma anlarındaki kanlarının hasta kişiye içirilmesi suretiyle hastalığı tedavi edebilecekleri görüşünü belirtmişlerdir. Miladdan sonra (MS) 1 yy.'da ise Kapadokyalı Areatus kan epilepsili hastaya kan içirmenin yanlış olduğunu savunmuş ve bu hastalıkta besinlerin doğru tüketilmesine bağlamıştır[27].

19. yy.'a kadar gelinen sürede epilepsi'nin moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bu yüzyılın başlarında fransız tıp okullarında epilepsi hastalığı ile ilgili çalışmalarını içeren "Maisonneuve" adındaki yayınlarını çıkarmışlardır. Bu yayında absans ve grand mal epilepsi geçiren hastaların klinik ve otopsi muayenelerini içeren bilgileri mevcuttur[35]. 19.Yy'ın ikinci yarısında ise Theodore Herpin, Jean Francois Delasiauve gibi bilim insanları tıp epilepsinin patofizyolojisine ve topografik olarak lokalizasyonuna odaklanmıştır. Fizyolog Fritschh (1838– 1927) ve psikiyatrist Hitzig (1838–1907) ise epilepsinin patofizyolojini açıklamak için çalışmalar yapmışlardır. Bu bilim insanları bir köpeğin beyin korteksine elektriksel uyarım ile provoke nöbet geçirmesini sağlayarak beynin elektriksel uyarılabilirliğini ortaya koymuşlardır[36]. John Hughling Jackson (1835–1911) ise epileptogenezin bilimsel

tabanını oluşturmuştur. Patolojik ve anatomik olarak yaptığı çalışmalarda korteks yüzeyinde yer alan lezyonların elektriksel deşarjlara yol açtığını bildirmiştir. Araştırma sonucunda ise beyindeki gri maddenin ara sıra, hızlı elektriksel deşarjı olarak adlandırmıştır[37]. 1907 Yılında ise 20.yy.'ın başlarına gelindiğinde ise Gowers "Epilepsinin Sınır Bölgeleri" isimli kitabında baygınlık, vagal ve vazovagal ataklar, migren, baş dönmesi ve özellikle narkolepsi gibi bazı uyku bozukluk semptomları kaleme alınmıştır. Dale (1875–1968) ise 1914'de aselikolin nörotransmitterini tespit eden ilk bilim insanıdır[38]. 1920'lerde ise Lennox (1884–1960) and Cobb (1887–1968) isimli bilim insanları ketojenik diyete odaklanarak beynin nöbet sırasındaki oksijen değişimini açıklayan "Epilepsi Açısından Fizyoloji ve Tedavi" kitabını yayınlamışlardır[39]. 1940 yılına gelindiğinde ise psikomotor epilepsi alanında çalışan Kluver ve ark. maymunların davranış üzerinde yaptıkları çalışmalarda, kendi isimlerinin verildiği ve günümüzde Kluver-Bucy sendromu olarak bilinen patolojiyi ortaya çıkarmışlardır[40]. James Kiffin Penry (1929-1996) epilepsinin temel mekanizmaları, antiepileptik ilaçlar, epilepsinin nöroşirujikal yönetimi, kompleks parsiyal epilepsi ve tedavileri, antiepileptik ilaç mekanizmaları ve etkileri gibi konularda araştırmalar yapmışlardır. Fritsch (1838–1927) and Hitzig (1938–1907) köpek beyin korteksine elektrod yerleştirerek elektriksel situmilasyon sağlamıştır. Caton (1842–1926) ise sinir kası preparatlarının elektriksel aktivitesini incelemiş ve elektrik potansiyelinde benzer değişikliklerin beyinde meydana gelip gelmediğini araştırmıştır[41]. 1912 yılında Rus fizyolog Kaufman ve ark. epileptik nöbetler sırasında beyindeki elektriksel uyarıların anormal deşarjlar ile oluştuğunu EEG ile belirlemiştir[42]. Berger (1873–1941) adındaki nörolojist ise beyin dalgalarını 1929 yılında yaptığı bir çalışma ile açıklamıştır. 1950 Yılında ise Henri Jean Pascal Gastaut (1915–1995) EEG hakkında çalışmalara devam etmiştir[43].

2.1.2. Epilepsinin Epidemiyoloji

Epilepsi kronik nörolojik hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Küresel olarak, her yıl tahminen beş milyon kişiye epilepsi tanısı koyulmaktadır. Refah seviyesi yüksek ülkelerde, her yıl epilepsi tanısı alan her 100.000 kişide 49 olduğu tahmin edilmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, bu rakam 100.000'de 139'a kadar çıkabilir. Epilepsili kişilerin yaklaşık % 80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşar. Günümüzde 1000 insandan 6.4'ü aktif epilepsi hastalığı ile yaşamaktadır. Bu oran ömür boyu yaşam süresine yayıldığında 7.6'ya yükselmektedir. Hastalığın prevelansı yaş ile birlikte doğru

orantılı olarak artmaktadır. 1000.00 kişiden 61.4'ün de ise bu hastalığın görülüyor olması insidansı oluşturmaktadır. Yaşlılık ise epileptojenik durumların artışında katkıda bulunmaktadır[44]. Epilepsi için yapılan en yeni tanım yaşlılığın ilerlemesi ile hastalığın yansımaları arasındaki ilişki ile açıklanmıştır. "Epilepsiye Karşı Uluslararası Lig" (ILAE), provoke edilmeden iki nöbet geçiren hastalar için pratik tanımı değiştiren öneriyi kabul etti. Bu tanımdaki değişikliğe göre 24 saat ara ile meydana gelen iki provoke edilmemiş nöbet sonucu kişinin epilepsi hastalığına sahip olabileceği bildirildi. Diğer teşhis ise bir adet provoke edilmemiş nöbetin ardından 10 yıl içerisinde meydana gelen iki adet provoke edilmemiş nöbetin epilepsi teşhisi için yardımcı olacağı rapor edilmiştir. Bu iki durumun tespit edildiği hastalarda teşhis gerçekleşmektedir[19].

Nöbet oluşumunu etkileyen faktörler arasında en önemlileri sayılan yaşlanma, beyinde meydana gelen moleküler mekanizmalar ile açıklanmıştır. Yaşlanmayla birlikte inme dahil çeşitli nörolojik ve psikolojik hastalıklar, travmatik beyin hasarı, depresyon, duygu durum bozukluğu, mani, öğrenme ve kognitif bozukluk, Alzheimer hastalığı gibi durumlarda Na^+/K^+ pompası veya bu pompayı aktifleştiren adenosin 5′-triptofaz enzim değişikliği sonucu sinyal yolağının sekteye uğraması nöbetleri ortaya çıkabilir[45].

Bir diğer epileptiform aktivitenin patogenezini oksidatif ve nitrosatif stress oluşturmaktadır. Vücutta serbest radikallerin oluşması sonucunda biyolojik fonksiyonların düzenlenmesi dahil hücre yapısı hasarı, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar, inme ve felce sebep olabilir. Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalarda nörodejeneratif hastalığa sahip olan kişilerin ileriki dönemlerde epileptik nöbet yaşama olasılığının olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sebeple oksidatif stress unsurları epilepsi hastalığının başlangıcında ve ilerleyişinde rol oynayabilir[46].

Kişinin uzun süreli anormal glutamat artışına bağlı maruziyet yaşaması nöronal hasara neden olarak akut veya kronik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Uzun süreli glutamate artışının oksidatif stresi tetiklediğini rapor eden çalışmalar mevcuttur[47]. İskemik felç, epilepsi, amiyoptropik lateral skleroz, Alzheimer, Huntingon ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hasar ile ortaya çıkan sonuçlar ortaya çıkabilir[48]. Mitokondrilerin temel görevi oksidatif fosforilizasyonu oluşturarak hücrelerin enerji kaynağı olan adenozin trifosfat (ATP)'ı enerji gereksinimi için yapmaktır. Mitokondriyal oksidatif stress ise yaşla ilişkili ve yaşlanma ile ilgili dejeneratif hastalıkların önde gelen mekanizmasıdır ve nöbet oluşumunda mitokondriyal

disfonksiyonun olduğunu gösterebilir[49]. Epilepsi yaşlılarda gençlere göre daha fazla görülmektedir.

Hastalığın yaşam boyu görülme prevelansı gelişmiş ülkelerde 2.3-15.9/1.000 kişi, gelişmekte olan ülkelerde ise 3.6-15.4/1.000 kişi oranındadır[50].

Epilepsi gibi nörolojik bozukluklar yaşam süresini etkilemektedir. Gelecek yıllarda yapılacak epidemiyolojik çalışmalarda ise epilepsi hastalığına sahip hastaların artışa geçebileceğini işaret edebilir. Bu artış dünya nüfusunun benzer oranda artması ile açıklanabilse de düşük gelir gruplarının varlığıda büyük oranda etkilidir. Sosyoekonomik düzensizliğin yükseliş trendinde olduğu kıtalarda teşhis ve tedavi olanaklarına uzaklık ise dünya genelinde yapılan epidemiyoloji çalışmaların oransal hesaplamalarında yer alamamaktadır.

Kamu tarafından epilepsi tedavisinin finansmanının fayda analizi konusunda yapılan bir çalışmada Hindistan modeli baz alınmıştır. Hindistan'da 6-10 milyon insan aktif epilepsi ile yaşamaktadır ve yarısından azı tedaviye erişmektedir[51]. Hastalar üç kategoride incelenmiştir ki bunlar tedavi edilmemiş nöbeti olanlar, nöbeti tedavi edilmiş ve nöbet olmadığı halde tedavi edilmiş olarak hesaplanmıştır. Murray ve ark. yaptığı çalışma hastalık yükü analizini içermektedir ve dünyanın ölümlere, hastalıklara ve yaralanmalara yönelik detaylı ve karşılaştırılabilme özelliğine sahip olan küresel bilgi ihtiyacına bir yanıt niteliği ortaya çıkmıştır[52]. Hastalık potansiyeli ile hesaplanan olası hastalıklar, yaralanmalar ve ölümlerin yanı sıra fizyolojik bozukluklar ile ilişkili risk faktörlerine dair tahminlerde bulunulabilmektedir. Bu risk faktörlerine dair simule değerler hesaplanabilmekte, hesaplanan standart değerler ülkeler ve toplumlar arasında karşılaştırmalar yapılmasına olanak sağlamaktadır. Dolayısıyla idareciler için kapsamlı, istatiksel kanıtsal bilgi ortaya çıkmakta ve müdahalelerin toplum sağlığına etkisi ve maliyet verisi ile bütünleştirildiğinde müdahalelerin maddi etkisi ortaya çıkmaktadır[53].

Bu bilgiler ışığında Hindistan modelinin araştırıldığı çalışmada sonuç ölçütleri arasında epilepsisi olan ve tedavi edilmeyen popülasyonun oranı, engellilikten arındırılmış yaşam yılları (EAYY) ile kişi başına düşen maliyetler bulunmuştur. Her üç senaryo da kaynakların uygun maliyetli kullanımını temsil etmektedir. Mevcut senaryoya göre Hindistan'da yılda 800.000 –1000.000 kişi EAYY ile risk altındadır. Ekonomik olarak ise tedavi için her üç durumda yılda ortalama 80 milyon ABD dolarını aşan para harcanmaktadır[54]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ulusal yıllık raporlama sistemine dahil edilen nörolojik bozuklukların bildirildiği kıtalara ait yüzde verileri

Tablo 2.2'de gösterilmiştir. WHO raporunda EAYY süresini belirleyen demans, menenjit ve migren gibi hastalıklarda yer almaktadır.

Nörolojik bozuklukların sayıca fazla olması ve bu hastalıkların tedavisi için ayrılan paranın kıt olduğu, orta gelirli ülkelerde ise orantısız dağıldığı belirtilmiştir. Önümüzdeki on yıl içerisinde düşük ve orta gelirli ülkelerde ise bu hastalıkların sayısı üstlü artışa geçeceği belirtilmiştir. Nörolojik bozuklukların hastalar ve toplumlar üzerindeki önemli etkisine rağmen, yükleriyle ilgili bilgileri sınırlı kalmaktadır. Epidemiyolojik bilgi konusundaki sınırlamalara ek olarak, nörolojik bozukluğu olan kişilerin değerlendirilmesinde ve yönetiminde büyük zorluklar oluşmaktadır[55].

Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ulusal yıllık raporlama sistemine dahil edilen nörolojik bozuklukların oranları ve bildirildiği bölgeler[55]

	Afrika	Amerika	Doğu Akdeniz	Avrupa	Güneydoğu Asya	Batı Pasifik	Global
Nörolojik bozukluk	N=29	N=19	N=17	N=24	N=9	N=10	N=108
Demans	4 (%14)	10 (%53)	2 (%12)	7 (%29)	1 (%11)	5 (%50)	29 (%27)
Epilepsi	15 (%52)	10 (%53)	7 (%41)	11 (%46)	3 (%33)	7 (%70)	53 (%49)
Baş ağrısı	8 (%28)	6 (%32)	1 (%6)	6 (%25)	0 (%0)	4 (%40)	25 (%23)
Sinir sistemi enfeksiyonu	11 (%38)	6 (%32)	3 (%18)	10 (%42)	1 (%11)	7 (%70)	38 (%35)
Multiple skleroz	3 (%10)	7 (%37)	4 (% 24)	11 (%46)	0 (%0)	4 (%40)	29 (%27)
Nörogelişimsel bozukluklar	5 (%)17	8 (%42)	3 (%18)	9 (%38)	1 (%11)	3 (%30)	29 (%27)
Parkinson hastalığı	4 (%14)	9 (% 47)	2 (%12)	8 (%33)	0 (%0)	4 (%40)	27 (%25)
İnme	13 (%45)	8 (%42)	6 (%35)	14 (%58)	1 (%11)	8 (%80)	50 (%46)
Travmatik	10 (%34)	7 (%37)	4 (%24)	10 (%42)	0 (%0)	7 (%70)	38 (%35)

Tablo 2.2'de özetlendiği gibi epilepsi en yaygın nörolojik hastalıklar arasında üst sıralarda yer almaktadır. Bu duruma sosyoekonomik yapının eklenmesi ile ağır sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Küresel anlamda toplam nörolojik bozukluk bildirilen vakalarının sayıları "N" olarak ifade edilmiştir. Bu verilere göre Afrika bölgesinde her 29 nörolojik bozukluk ile seyreden hastalıkların 15'i (%52) epilepsidir. Batı pasifikte bu oran %70'e çıkmaktadır. Afrika kıtasının %1'lik bir oran ile önüne geçen Amerika %53, Avrupa %46, Doğu Akdeniz %41 ve Güneydoğu asya %3 olarak tabloda yerini almıştır.

2.1.3. Epilepsinin Etiyolojisi

Hastalık şüphesi ile kliniğe başvuran kişi için ilk kez nöbet geçiriyor olması kişinin epilepsi hastası olup olmadığının araştırılması açısından önem arz etmektedir. Klinik olarak hastalığın teşhisine yönelik ilk uygulanan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğidir. Bu yöntem hastanın beyninde yapısal bir hasarın ortaya çıkarılmasında önem arz eder. Diğer etiyolojik ana gruplar ise genetik, enfeksiyon, metabolik, immun ve sebebi bilinmeyen etkenlerdir[56]. Epilepsi hastalığının teşhisinde doğru ve etkin yöntemlerin kullanılması bu hastalık ile karışabilen nörolojik bozukluklarında elimine edilmesini ortaya çıkarmaktadır. Öte yandan tanıda izlenecek yol, tedavi sürecinde aynı oranda başarıya götürecektir. Dolayısıyla hem hastanın ana problemine yönelik tedavi stratejileri geliştirilecek ve ülke ekonomisine gereksiz ilaç kullanımının oluşturduğu ilave yük ortadan kalkacaktır.

Tanıyı güçlendiren etiyolojide düşünülmesi gereken temel noktalar aşağıda sıralandığı gibidir;

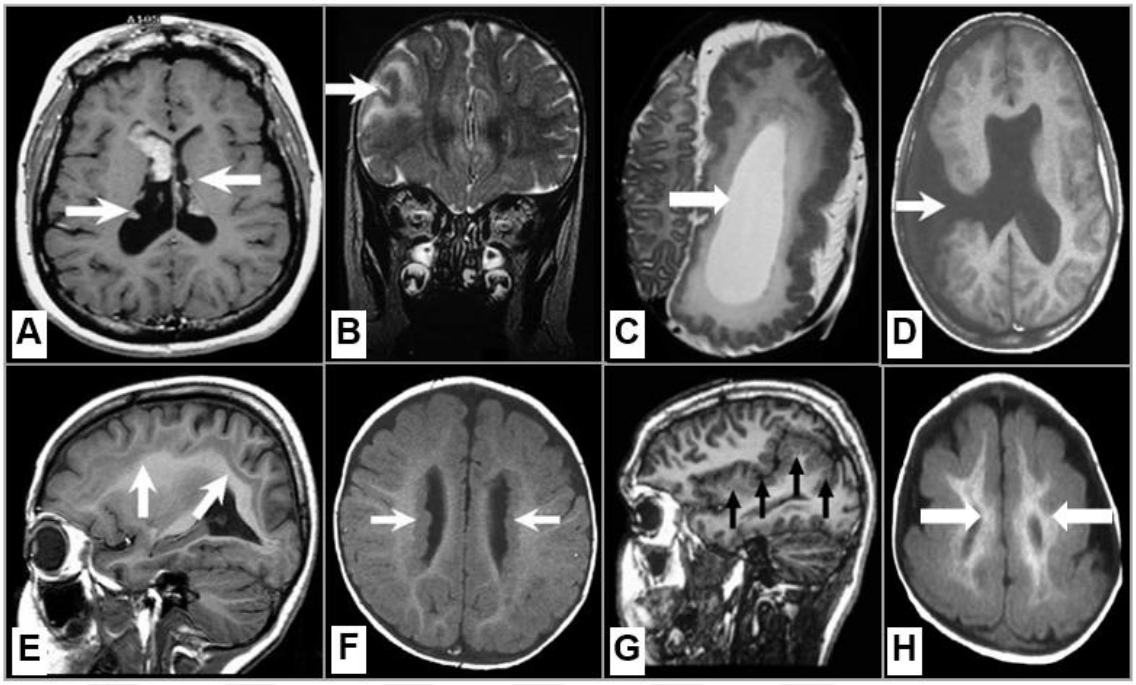
1. En az iki indüklenmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saat ara ile oluşması
2. İndüklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve devam eden 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının %60'dan fazla olmasıdır.

Risk ve etyolojik neden tam olarak belirlenemiyorsa ikinci nöbet sonrası epilepsi teşhisi konulmalıdır. Refleks veya fotosensitif epilepside, ışıkla provokasyon söz konusudur ancak buna rağmen epilepsi tanısı koyulabilir. Çünkü refleks indükleyiciler, o kişide her tekrarladığında nöbet gelişmesine neden olabiliyorsa, beynin bir duyarlılığını yansıttığı aşikardır. Ayırıcı teşhiste, psikolojik nonepileptik durumlar, nörolojik senkop, geçici

iskemi, uyku bozuklukları, komplike migren ve nadir hareket bozuklukları düşünülmelidir[57].

2.1.3.1. Yapısal etiyoloji

Yapısal bir etiyolojinin tespiti, patolojik bir anormalliğin, uygun şekilde tasarlanmış çalışmalara dayanarak epilepsi ile ilişkili olma ihtimalini önemli ölçüde arttırdığıdır[64]. İnme, travma ve enfeksiyon gibi kortikal gelişim malformasyonlarda (KGM) yapısal etiyolojiye işaret edebilir. Epilepsinin etiyolojisine katılan kortikal malforasyonların birçoğu genetik olabilir. Hatalığın nedenini oluşturan muhtemel beyin malformasyonunun ortaya çıkarılması için ise detaylı MRG çalışması gerekmektedir[56].
Epilepsi hastalığında semptomlar etiyolojiye göre değişiklik göstermektedir ancak çok fazla yaygın epilepsinin benzer nöroanatomik bozukluk gösterdiği ortaya koyulmuştur. Whelan ve ark. Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, Asya ve Avustralya'da 14 ülkede bulunan 24 araştırma merkezinden elde edilen verileri birleştirmişlerdir. Çalışmada 2.149 epilepsi hastasının MRG analizi ile yapısal değerlendirmesi yapıldı ve 1.727 kontrol grubu oluşturuldu. Bugüne kadar yapılmış en büyük epilepsi görüntüleme çalışmalarından birini oluşturan ve beyin farklılıkları paternlerini daha iyi anlamak için değerlendirmeler yapılan bu çalışmada farklı epilepsi türleri karşılaştırılarak generalize epilepsi ve temporal lob epilepsilerinde benzer yapısal paternler belirlendi. Subkortikal alanın değişken hacim gösterdiği ve kortikal gri maddenin azaldığı tespit edildi. Kontrol grubuna göre tüm epilepsi gruplarının sağ talamus bölgeleri daha düşük hacimli, bilateral presentral girus'da az miktarda kalınlaşma tespit edildi. Epilepsi grubunda kontrole göre ipsilateral hipokampusta derin hacim azalması ve ekstrantipokampal kortikal bölgelerde presentral ve parasentral dahil olmak üzere düşük kalınlaşma gözlendi. İpsilateral temporopolar, parahippokampal, entorhinal ve fusiform girus, kontralateral pars triangularis ve bilateral pruneus, superior frontal ve kaudal orta frontal gyri'nin kalınlık farklılıkları solda gözlenirken sağ tarafta değişmedi. Buna karşılık, ipsilateral pars opercularis ve kontralateral transvers temporal gyrusun kalınlık farklılıkları sağda gözlenirken solda değişmemiştir[58].



Resim 2. 1. Yapısal etiyolojide rol oynayan kortikal gelişim malformasyonları

A) Tübüler skleroz; aksiyal T1 seviyesinde multiple subependimal nodüllerin yol açtığı lezyonlar B) Kortikal displazi; koronal T2 seviyesinde kortikal displazinin neden olduğu gyrus düzensizliği ile sonuçlanan ileti artışı C) Hemimegalensefali; aksiyal T2 seviyesinde yeni doğan hemimegaloensefalisi D) Şizensefali; aksiyal T1 seviyesinde yarıklarda kalınlaşma sonucu şizensefali E) Subkortikal bant heteropi; sagital görüntüde bilateral simetrik dokuda subkortikal band heterofisi F) Periventriküler nodüler heterotopi; aksiyal T1 seviyesinde periventriküler nodüler heterofi G) Polimikrogiri; parasagital seviyede perisilviyan polimikrogyriada genişleme H) Lizensefali; aksiyal T1 seviyede arkadan öne doğru artan pachygria ile karakterize lizensefali [59].

Kortikal malformasyonlar kortikal plakanın normal oluşum aşamalarında bir kesinti sonucu ortaya çıkan serebral korteksin makroskopik veya mikroskopik anormallikleridir. İnsan beyin korteksi, hamileliğin ilk iki trimesterinde temel yapısını bir dizi örtüşen adım olarak geliştirir. Bu evrelerin herhangi birinde meydana gelen anormallikler, sebebi çevresel veya genetik olsalar da, nöronal devrelerin bozulmasına neden olabilir ve en yaygın epileptik nöbetler olan, her biri çok sayıda kortikal gelişim malformasyonları tanımlanmıştır. Farklı bireylere ait Resim 2.1'de radyolojik olarak KGM'nin muhtemel sebeplerini ortaya koyan MRG bulguları görülmektedir.

Tübüler skleroz, fokal kortikal displazi, lizensefali hemimegalensefali, subcortikal bant heterotopi, periventriküler nodüler heterotopi, polymikrogyria ve şizensefali olguları epilepsinin etiyolojisini oluşturmaktadır[59].

Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya farklılaşmanın bir sonucu olarak KGM'lar'ın insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak MRG yöntemi kullanılarak kongenital nörolojik bozukluklar tespit edilebilir. MRG tanısı yapılan KGM etiyolojisine sahip hastalarının %75'i epilepsiye sahip olması beklenir ve ilaç tedavilerine yanıt alınamamaktadır[59]. Çok sayıda KGM'li bireylerin embriyolojik ve genetik kriterlere göre sınıflandırılması yapılmamıştır[60]. Önceki yıllarda uterus enfeksiyonları gibi çevresel etkenler veya iskemi gibi durumların sebep olduğ düşünülsede bu hastalıkların genetik bozukluktan ileri geldiği rapor edilmiştir[59]. KGM'leri çocuklarda zeka geriliği, motor fonksiyon bozukluğu, epilepsi, öğrenme ve davranış bozuklukları gibi klinik bulgular oluşmaktadır. Noninvazif görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, serebral korteks gelişimi ve kortikal malformasyonların oluşumu hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmasını sağlamıştır. Bu sayede, çeşitli klinik bulgulara neden olan KGM'lerin teşhis oranları son yıllarda artış göstermektedir[61].

2.1.3.2. Genetik etiyoloji

Genetik epilepsi kavramı, nöbetlerin hastalığın temel semptomunu oluşturan primer bozukluğa neden olan genlerdeki mutasyondan kaynaklandığı varsayarak tanımlanmıştır. Genetik etiyolojinin dahil edildiği epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda hangi genlerde hasar olduğu henüz bilinmemektedir. Genetik bir etiyoloji otozomal baskın bir hastalığın aile öyküsü ile örtüşmesine dayanmaktadır. Örneğin iyi huylu ailesel süt çocuğu epilepsisinde çoğu aile, potasyum kanalını yöneten genlernden biri olan KCNQ2 veya KCNQ3 mutasyonlarına sahiptir[62]. Bunun tam aksine otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisinde, altta yatan genetik mutasyon, şu anda bireylerin sadece küçük bir kısmında bilinmektedir[63]. İdiyopatik epilepside keşfedilen genlerin çoğu, iyon kanallarını içeren proteinlerin üretiminde rol oynamasına rağmen, genetik olarak beyin yapısındaki değişikliklerle ilgili farklı bir patofizyolojik mekanizmaya sahip epilepsi biçimleri de vardır[64]. Epilepsilerin genetiğinin anlaşılmasında kaydedilen ilerleme, yeni sendromları tanımlamayı ve bazı bilinen sendromları daha iyi karakterize etmeyi mümkün kılmıştır. Buna rağmen, çoğu durumda idiyopatik epilepsinin en yaygın biçimlerinden hangi genlerin sorumlu olduğunu bilinmemektedir. Bu nedenle, genetik tanı şu anda standart bir tanı aracı olarak kullanılmasa da tanıları konulan ve nadir görülen epilepsi vakalarında çok yararlı olabilir[65]. Genel olarak genetik tabanlı epilepsiler; iyon kanal mutasyonları, ailesel

nokturnal frontal lob epilepsisi, iyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları, infantil konvülsiyon sendromları, febril nöbetler, febril nöbetler ve dravet sendromu, progresif miyoklonus epilepsileri, Unverricht-Lundborg hastalığı, miyoklonik epilepsi ve düzensiz kırmızı lif hastalığı, nöronal seroid lipofusinozları ve nöronal göç bozuklukları olarak sıralanabilir[66].

2.1.3.3. Enfeksiyöz etiyoloji

Enfeksiyon ve enfestasyonlar nöbet ve kazanılmış epilepsi için en yaygın risk faktörü arasındadır[67]. Yaklaşık yarısının çocuk olduğu epilepsili 70 milyon kişiden 60 milyonu düşük veya orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır[68]. Çocuklarda toksoplazma paraziter enfestasyonu, insan herpes virüs 6 ve yaşlı bireylerde Creutzfeldt-Jakob hastalığı'nda nöbetler gelişebilir[69].

Merkezi sinir sisteminin (MSS) çeşitli bakteriyel, parazitik, fungal ve viral enfeksiyonlarını içeren, nöbet ve epilepsi ile sonuçlanabilen etiyolojik faktörleri mevcuttur. Nöbetler, MSS'yi hedef alan nörotropik enfeksiyöz ajanların beyinde meydana getirdikleri değişikliklere cevap olarak indüklenebilir. Bunun yanında sistemik enfeksiyon sonucu gelişen immun yanıt proinflamatuar sitokin kaynaklı değişikliklere yol açan sistemik enfeksiyonlara karşı bağışıklık tepkisi oluşturur[70]. Meninks ve serebral parankim bakteriyel enfeksiyonları akut semptomatik nöbetlere veya daha sonra edinilmiş epilepsi ile sonuçlanabilir[71]. Çünkü nöbetlerin gelişmesi için, enfeksiyöz ajanın beyin korteksine ulaşması veya zarar vermesi gerekir. Bununla birlikte, bakteriyel MSS hastalığından sonra akut semptomatik nöbetler ve edinilmiş epilepsi ortaya çıktığında, inflamasyon sonucu beyinde savunma mekanizmaları tetiklenerek arterit, iskemi ve enfarktüs gelişmektedir[69]. Epileptik nöbetlerin tetiklenmesinden sorumlu olan virüsler (Herpesvirüs, Flavivirüs, Thelier's murine ensefalit virüs), bakteriler (Hemofilus influenza, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis), parazitler (Taenia solium, Plasmodium falciparum, Toxoplama gondii) nöroinflamasyon ve nöronal dejenerasyona yol açarlar. Meningit ve ensefalit ile sonuçlanan bu süreçte akut semptomatik nöbetler ile karakterize epilepsi ortaya çıkar[69].

2.1.3.4. Metabolik etiyoloji

Epileptik nöbetler, gelişimsel gecikme, zihinsel bozulma, kranyal sinir defisitleri ve hareket bozuklukları gibi nörolojik semptomlarda ve çok sayıda kalıtsal metabolizma bozukluklarında ortaya çıkabilir[72]. Epilepsi özellikle yenidoğanlarda ve bebeklerde

klinik tabloya hakim olabilir veya diğer ekstraneurolojik bulgularla (kemik, deri, visseral, endokrin, duyusal ve metabolik) ilave olarak daha büyük bir klinik spektrumun parçası olabilir[73]. Ekstraneurolojik bulguların varlığı sistemik metabolik bozuklukların görülme ihtimalini arttırmaktadır ve metabolik epileptik ensefalopatiler klinik fenotipte yaşa bağlı duyarlılık ve ekspresyon gösterir. Böylece nöbet fenotipinin, farklı epilepsi sendromlarının tanımlarına uyması için zaman içinde evrimleştiği görülebilir[72]. Nörometabolik epilepsiler, farklı kriterlere, yani biyokimyasal kusurların tipine ve klinik tablolara göre sınıflandırılabilir. Daha yakın zamanlarda, sınıflandırma için metabolik epilepsinin başlangıç yaşı dikkate alınmıştır[74,75].

2.1.3.5. İmmun etiyoloji

İmmün epilepsi kavramı, doğrudan nöbetlerin hastalığın temel semptomu olduğu bir bağışıklık hastalığından kaynaklanmasıdır. Son zamanlarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda karakteristik olarak bir dizi immün epilepsi tanınmıştır[69]. Bir immün etiyoloji, otoimmün aracılı merkezi sinir sistemi inflamasyonu kanıtlarının olduğu yerler olarak kavramsallaştırılabilir. Bu otoimmün ensefalititlerin teşhisi, özellikle antikor testlerine daha fazla erişimle, hızla artmaktadır. Örnek olarak anti N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ensefaliti ve anti-LGI1 ensefaliti verilebilir[76].

2.1.3.6. Kafa travmaları

Kafa travmaları (KT) sonrası epilepsi, yaralanma veya kontüzyonlara bağlı gelişen tekrarlayan nöbetler ile karakterize bir sonuçtur[77]. Bu sonuca bağlı olarak gelişen post travmatik epilepsi acil nöbetler (yaralanmadan 24 saat sonra), erken nöbetler (yaralanmadan 1 hafta sonra) ve geç nöbetler (yaralanmadan 8 gün sonra) olarak sınıflandırılır[78]. KT'ler yüksek morbidite ve mortalite sahiptir. Travma sonrasındaki süreçte hayatta kalan bireylerde gelişen komplikasyonların takip altına alınması gerekmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen epilepsi[79], travmatik beyin hasarı sonrasında ortaya çıktığında genel nüfusun %5'ine, semptom gösteren epilepsilerin ise %20'sine neden olmaktadır[80]. KT insidansı Avrupa ve Güney afrika'da diğer kıtalara göre daha fazla ve gelişmiş ülkelerde yılda 200/100.000 oranında olduğu rapor edilmiştir[81]. Geç PTE olan olguların %80'ninde ilk nöbetin, travmadan sonraki ilk 12 ay içerisinde ortaya çıktığı, %90'dan fazlasında ise 2. yılın sonuna kadar nöbetler gözlenmektedir[82].

2.1.3.7. Beyin tümörleri

Epilepsi, çeşitli beyin tümörlerinden kaynaklanabilir, ancak en sık olarak düşük dereceli intrinsik lezyonları olan hastalarda sık görülür. Dünya sağlık örgütü (WHO)'nün beyin tümörlerinde epilepsinin insidansı ve risk faktörleri ile ilgili yayınladığı tabloda glioneuronal tümörler ve düşük dereceli gliomalar en yüksek nöbet oluşturma insidansına sahip olması ile ilk sıralarda yer almaktadır (Tablo 2.3).

Tüm beyin tümörlerinde, gangliogliomalar ve disembriyo-plastik nöroepitelyal tümörler dahil olmak üzere glioneuronal tümörlerin, mevcut semptom olarak nöbet geçirme olasılığı yüksektir[83]. Gangliogliomlu bireylerin yaklaşık dörtte üçünde nöbet görülür. Epilepsiye sahip bu hastaların dörtte üçünde temporal lob lezyonu vardır ve yaklaşık yarısı ilaca dirençlidir[84]. Tümör tipine ek olarak, tümör yeri epilepsi insidansını etkilemektedir. Örneğin, önceki çalışmalarda yüzeysel kortikal bölgelerde bulunan tümörlerin nöbetlerle ilişkili olma ihtimalinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir[85].

Tablo 2.3. Dünya sağlık örgütü; beyin tümörü tipleri arasında epilepsi insidansı ve risk faktörü

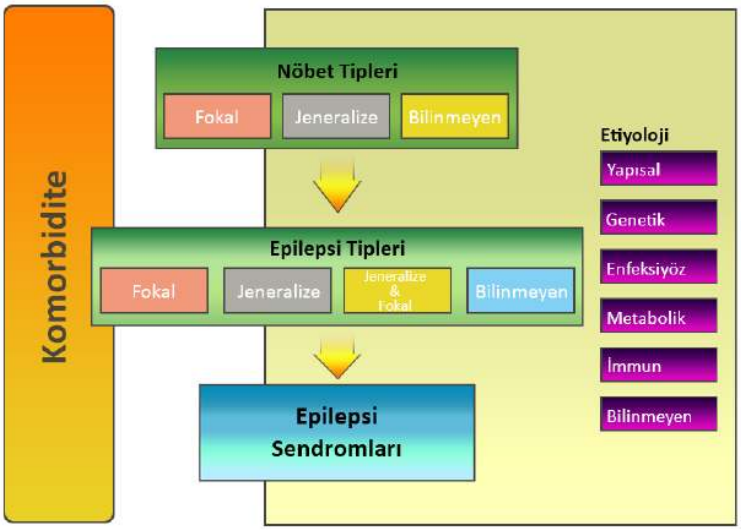
Tümör tipi	Nöbet insidansı	Nöbet için risk faktörü
Glionöronal tümör	%70-80	Frontotempolar, insular, superfisyal
Düşük şiddetli glioma	%60-75	Frontotempolar, insular
Yüksek şiddetli glioma	%25-60	Temporal lob, superfisyal
Meningiom	%20-25	Peritümöral ödem
Metastaz	%20-35	Melanom, akciğer kanseri

Beyin tümörlerinin epileptogenezinde bir dizi moleküler biyolojik faktör tanımlanmıştır. Krebs döngüsünde yer alan izositrat dehidrojenaz enziminin mutasyonu, izositratın 2-hidroksiglutarat haline dönüşmesine neden olur[86]. Bu ürün, yapısal olarak glutamata benzer ve N-metil-d-aspartate ve amino-methylisoxazolepropionic asit reseptörlerini aktive ederek epileptogeneze neden olur[87,88].

2.1.4. Epilepsinin sınıflandırılması

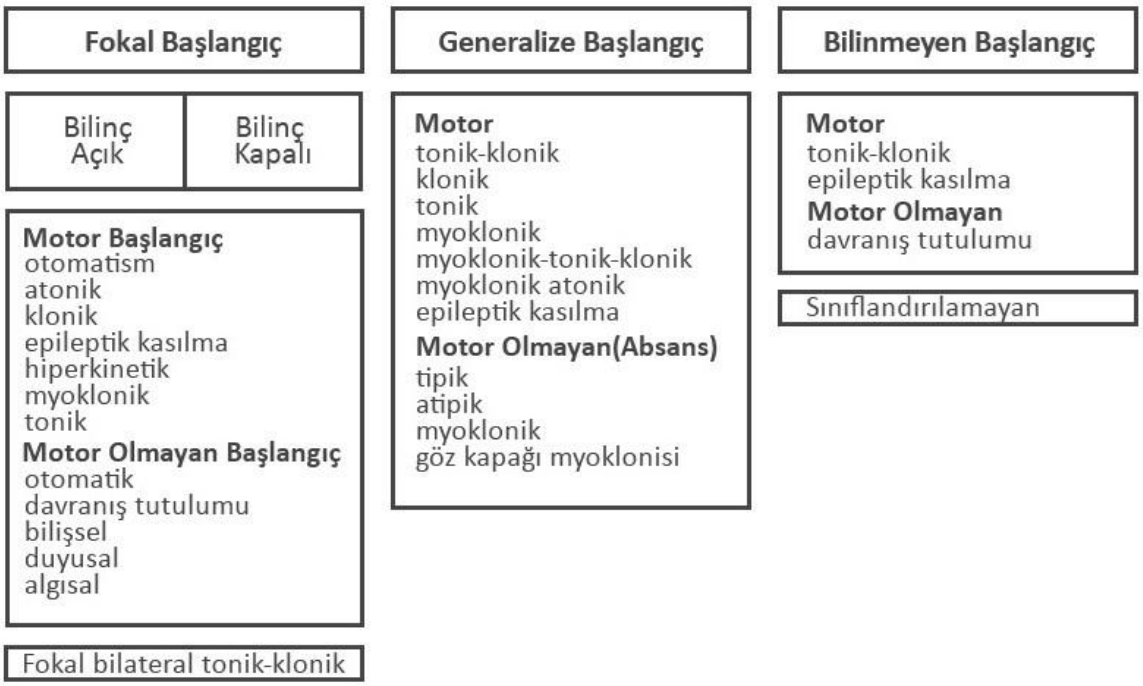
Epilepsiye Karşı Uluslararası Lig 1981 yılında nöbetlerin sınıflandırılmasını yapmıştır. Günümüze kadar sınıflandırma uzun bir süre güncellenmemiştir ancak 2014 ve 2017 yılında iki makale ile yeni resmi sınıflandırmalar literatüre kazandırılmıştır[89]. Shfeffer ve ark. yaptıkları sınıflandırma epilepsilerin üç seviyeli olarak değerlendirilmesi için yeni bir çerçeve sunmanın yanı sıra, teşhis süreci boyunca tüm aşamalarda bir neden

aramak ve ilişkili bozuklukların veya komorbiditelerin tanımlanmasına odaklanmaktadır[90] (Şekil 2.1). Komorbidite bir veya daha fazla bozukluk veya hastalığın temel hastalığa veya bozukluğa ek olarak aynı zamanda görülmesi durumunu ifade etmektedir. En yaygın olanları ruhsal bozukluk, iktal depresyon anksiyete, psikoz ve kişilik bozukluğudur[23].



Şekil 2. 1. Epilepsinin komorbidite ile sonuçlanan sınıflandırma tipi[90]

Fisher ve ark. tarafından yapılan Şekil 2.2' de gösterilen diğer sınıflandırmada ise klinik uygulamalarda kolaylık sağlaması açısından fikir vermektedir[91]. Epilepsi sınıflamasını revize etmenin temel nedenlerinden biri; klinisyenler, bilim insanları ve hastalar için uygun ve daha anlaşılır bir dil kullanmak içindir[89]. Ayrıca güncel sınıflandırma, hastanın epilepsisinin nedenini veya etiyolojisini ilk konsültasyondan itibaren dikkate almanın önemini vurgulamaktadır.



Şekil 2.2. ILAE tarafından 2017 yılında yayınlanan genişletilmiş versiyonu ile nöbet tiplerinin sınıflandırması

Fokal nöbetlerde anormal elektriksel aktivite beynin bir tarafından kaynaklanır, ancak bazı durumlarda nöbet sırasında diğer tarafa da yayılabilir. Fokal nöbetler, anormal elektriksel deşarjların kökenine, beyindeki yayılmalarının derecesine ve hızına bağlı olarak bir dizi belirtiyle ortaya çıkabilir. Bilinç mevcut olabilir, azalmış veya yok olabilir. Anormal elektriksel aktivite fokal bir nöbetten hızlı bir şekilde bilateral tonik-klonik nöbete dönüşebilir. EEG gelişimsel anatomik anormallik (beyin malformasyonu), apse, inme veya tümör gibi nedenlerle nöbetin beyinde ortaya çıktığı alanı öğrenmemize yardımcı olabilir[89]. Epilepsiye karşı uluslararası lig'in 1981 yılından 2017 yılına kadar geçen sürede benimsediği sınıflandırmalardaki farkları kısaca özetleyebiliriz. "Parsiyal" kelimesinin bulunduğu nöbet tiplerinde "fokal" kelimesinin yerine geçtiği görülmektedir. Başlangıcı bilinmeyen nöbetler sınıflandırılamayan sınıftan diğer sınıflara geçebilir.

Yeni sınıflandırmaya göre Jeneralize nöbet tipleri arasında göz kapağı miyoklonisi, miyoklonik yokluğu, miyoklonik tonik klonik, miyoklonik atonik ve epileptik spazmlar bulunur[92].

Fokal ve generalize nöbetler ise beynin belirli bir odağından veya genelinden kaynaklanan bir bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır. Bebeklik ve çocukluk çağında meydana geliyorsa EEG bulguları sıklıkla belirgin şekilde anormaldir. Yapılan çalışmalarda bu tip nöbetlerde genellikle birden fazla nöbet tipi olduğuna dair kanıtlar bildirilmiştir. Sınıflandırılamayan epilepsi tiplerinde ise bazen, epilepsinin fokal veya jeneralize olup olmadığından emin olunamaz. EEG çalışmalarına MRG gibi modern beyin görüntülemelerine sınırlı erişimin olduğu yerlerde bu daha yaygındır[89].

2.1.5. Epilepsinin Fizyopatolojisi

Bugüne kadar yapılan deneysel çalışmalar epilepsinin beyinde nasıl meydana geldiğini ve ne aşamada nörolojik ard deşarjlar sonucu nöbetleri doğurduğunu anlamak üzerine inşaa edilmiştir. Beyinde meydana gelen moleküler olayların fizyolojik sınırlar içerisinde yer alması durumunda homeostazik mekanizmanın normal çalıştığını düşünebiliriz. Homeostazik mekanizma vücudumuzun her bölümünde kusursuz işleyen ve moleküler değişimlerin yaşandığı en hassas terazisi görevini üstlenir. Nörolojik fonksiyonların düzenlenmesi sırasında yaşanabilecek bir aksaklık durumunda ise bu terazinin denge sorunu yaşadığını görebiliriz. Nöbetin oluşumu sırasında veya hemen öncesinde bir dizi moleküler veya hücresel olaylar cereyan etmektedir ki bu da nöronal deşarjı tetikleyici unsur olarak karşımıza çıkabilir. Epileptik nöbet mekanizması ile inflamasyonun ilişkilendirildiği çalışmalar günümüzde mevcuttur ancak genel olarak nörotransmitterlerin (Gama amino butirik asit-GABA, glutamat) miktarındaki değişimler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Dolayısıyla nöronal iletilerin fizyolojik normlar dışında ortaya çıktığı bu transmitter denge değişiminde epileptik nöbetlere davetiye çıkarılabilir. Eksitatör ve inhibitör nörotansmitter sınıfında yer alan bu mekanizmada aşırı eksitasyon neticesinde glutamat artışı şekillenebilir. Bu artış NMDA reseptörlerinin faaliyetleri sonucu Ca^{++} iyonlarının hücre içinde girişini artırarak nöbet oluşumuna katkıta bulunur. Buna karşın kafa travmaları, beyin tümörleri ve enfeksiyonlar sonucu GABA'nın aşırı inhibisyonu hücre içine Cl^{-} girişini artırır ve nöbet ortaya çıkabilir.

Nöbet oluşumunda glutamaterjik sinaptik ileti sistemin bozulduğu düşünülmektedir [93,94]. Glutamat veya glutamat reseptör antagonistlerinin beyinde konvulsif ve nonkonvulsif nöbetlere neden olduğu gözlenmiştir. Deneysel epilepsi modelleri üzerine yapılan çalışmalarda hayvanların beyinlerinde glutamat ve aspartat seviyelerinde artış tespit

edilmiştir[95]. Bu artışın senkronize ileti bozukluğu doğurduğu ve nöbet oluşturduğu bilinmektedir.

Epileptik nöbetin ortaya çıkışından sorumlu olan mekanizmalar ise metabolik fonksiyon bozukluğunun sonucudur. Örneğin fokal epilepsi sahibi olan hastalarda nöbet öncesinde artan kan akışıyla doğru orantılı olarak oksijen tüketimininde arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, pozitron emisyon tomografi görüntülemesi ile nöbet sırasında, yüksek glikoz tüketiminin epileptik odaklarda daha fazla olduğu ortaya çıkarılmıştır[96]. Beynin insan vücudunda diğer organlara oranla daha yüksek metabolik aktivitesi vardır. Nöbet geçiren bir beynin ise metabolik aktivitesi glikolize olan ihtiyacı fazlalaştıracaktır[97]. Bununla birlikte nöbetler sırasında, oksidatif fosforilasyonun azalmasından dolayı daha az ATP üretilir[112]. Chugani ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada nöbet başlangıcında epileptik odaklarda lokal serebral glukoz kullanımı artmış, ancak nöbet olayları arasında azalmış beyin glukoz metabolizması tespit edilmiştir. Oksaloasetat ve alfa ketoglutarat, glutamin, glutamat, aspartat ve GABA'nın prekürsörleridir. Yapılan bazı çalışmalarda glutamat ve aspartat seviyelerini ölçerek TCA siklus ara maddelerinin, kronik epilepsi hayvan modellerinde azaldığını göstermiştir. Bu metabolik döngü ise kronik süreçte epielpsinin mekanizmasını yapılandırmaktadır[98]. Ketozis olgularında TCA döngüsünde rol alan substratların metabolizmasında ve glutamat üretiminde aksaklıklar yaşanır. Kısaca, asetoasetat ve beta hidroksibutirat, asetil-KoA'ya daha fazla metabolize edilebilen asetoasetil KoA'yı sağlamak üzere süksinil-KoA transferaz ile metabolize edilir.

Süksinil-KoA, sitrat sentaz aktivitesinin bir inhibitörü olduğundan, bu reaksiyondaki tüketimi, oksaloasetat ve asetil-KoA'nın birikimi yoluyla sitrat oluşumunu arttırır[99,100]. Oksaloasetat miktarlarındaki azalma, bir substrat olarak oksaloasetatın gerekli olması nedeniyle aspartat transaminaz yoluyla aspartat üretmek üzere azaltılmış glutamat transaminasyonuna yol açacaktır. Bu yol boyunca aktivitenin olmaması, daha sonra glutamin veya GABA'ya metabolize edilebilen daha yüksek seviyelerde glutamat sağlayabilir. Antikonvulsan etkinin ortaya çıkışı ise glutamat miktarının bu yol ile artışından ileri gelebilir.

2.2. Serebral Korteks

İnsan serebral korteksi birbirleri ile ekeltriksel iletim halinde bulunan yaklaşık 10^{10} adet nöron hücresi içerir[101]. Bu iletimin analizi yapılarak sıçan, kedi ve makak maymunu da dahil olmak üzere çeşitli türlerde büyük ölçekli kortikal bağlantıların organizasyonu

hakkında fikir sahibi olmamıza yol açmıştır[102]. Beyin, vücudumuzdaki en büyük ve en karmaşık organlardan biridir. Sayısız bağlantı ve sinaps oluşturarak iletişim kuran milyarlarca nörondan oluşur. Beyin ağırlığı, erkekler ve kadınlar arasında farklıdır. Erkek beyni yaklaşık 1336 gram ağırlığında ve kadın beyni yaklaşık 1198 gramdır. Bu fark fonksiyon veya zeka üzerinde bir etki göstermez[103].

Serebral korteks; frontal lob, paietal lob, temporal lob ve oksipital lob olmak üzere 4 bölümden oluşmaktadır. En büyük lob olan frontal lob'da günlük işlerin gerçekleştirilmesinde gereken kısa süreli hafizadan uzun süreler sonra planlanan işlerin icrası için gereken planları haztırlamamızı sağlayan fonfsiyona sahiptir[104]. Frontal lob, konuşma yeteneğinin oluşturulmasında görevli olan posterior inferior frontal girusda yer alan "Broca Alanı" olarak adlandırılan bir alana sahiptir. Yakın tarihli bir çalışma, Broca Alanının tam işlevinin temporal kortekste ortaya çıkan ve motor kortekse giden duyusal temsillere aracılık etmek olduğunu göstermiştir[105]. Bu alanın zarar görmesi hareket, sosyal davranış ve duygu bozukluklarının ortaya çıkmsına neden olmaktadır[106].

Parietal lob iki fonksiyonel bölgeden oluşur. Anterior parietal lob, postentral gyrusta (Broadman Alanı) bulunan primer duyusal korteksi içerir. Talamustan gelen duyusal girdilerin çoğunu alır ve dokunma, konum, titreşim, basınç, ağrı, sıcaklık gibi basit somatosensoryal sinyalleri yorumlamaktan sorumludur[107]. Posterior parietal lobun superior parietal lob ve inferior parietal lob olmak üzere iki bölgesi vardır. Superior parietal lob, motor planlama eylemi gibi daha yüksek dereceli fonksiyonlarda rol oynayan somatosensör korteksini içerir. İnferior parietal lob öğrenme, dil, mekânsal tanıma, sensorimotor planlama gibi karmaşık fonksiyonların gerçekleştirilmesinde görevlidir[108]. Temporal lob ise orta kraniyal fossada bulunur ve ön lobun arka tarafındaki parietal lobun altında kalır. Lateral yüzey ve medial yüzey olmak üzere iki yüzey vardır[109]. Yanal yüzey, superior temporal sulkus ve lateral temporal sulkus tarafından üç gyri halinde sınıflandırılır ki bunlar; superior temporal gyrus, orta temporal gyrus ve inferior temporal gyrus'lardır. Superior temporal gyrus, Sylvian fissürünün derinliklerinde bulunur ve buradaki en önemli anatomik yapı, ana işitsel korteksi içeren Heschl'in gyrus'udur. Bu bölge kişiye sesleri çevirme, işleme ve kategorize etme yeteneği kazandırmaktadır[110]. Heschl'in gyrus'u yanında ise Wernicke'nin alanı olarak adlandırılan başka bir önemli alanı vardır. Geçmişte yapılan çalışmalarda bu alanın konuşma algısı ve anlamada önemli bir rolü olduğu düşünülüyordu, ancak son kanıtlar bu alanın bu sürece dahil olmadığını

göstermiştir. Araştırmacılar bu sürecin basit bir iş olmadığını, dahası beynin her yerine dağılmış karmaşık bir iş olabileceğini ortaya koymuşlardır. Bu alanın temel işlevi, fonolojik temsil adı verilen telaffuz edilen kelimenin seslerine göre yorumlandığı ve daha önce öğrenilen bir ses ile bağlantı kurduğu yer olarak tanımlanmıştır. Superior temporal gyrus'un medial yüzeyi, seslerin yorumlanmasında da işleyen ikincil işitsel korteks olduğu düşünülmektedir, ancak çoğunlukla gereksinim duyduğunda faaliyete geçmektedir[126]. Orta temporal gyrus anterior, orta, posterior ve sulkus temporal gyrus olmak üzere dört alt bölgeye sahiptir[111].

Anterior orta temporal gyrus'un iki ana işlevi bulunmaktadır. Bunların ilki anlamsal hafıza olan düşünceleri veya amaçları hatırlamada yer alan hafızanın depo merkezidir. Diğer bir işlevi ise anlamsal kontrol ağı olan kelimelere anlam vermek için hem depolanmış bilgi hem de anlamsal algı mekanizmalarını gerektiren sesler için orta da dahil olmak üzere beynin farklı alanları arasında bir bağlantı sistemi kurmaktır. Posterior medial temporal gyrus'un klasik duyusal dil alanının bir parçası olduğu düşünülmektedir. Sulcus medial temporal gyrus, bakış açılarının kodunu çözmede ve konuşmada rol alır. İnferior temporal gyrus, dış görüntünün içeriğini belirlemek için, bilgileri birincil görsel korteksten temporal lob'a taşıyan yol olan ventral görsel yolu, görsel algı ve yüz algısına dahil eder[112].

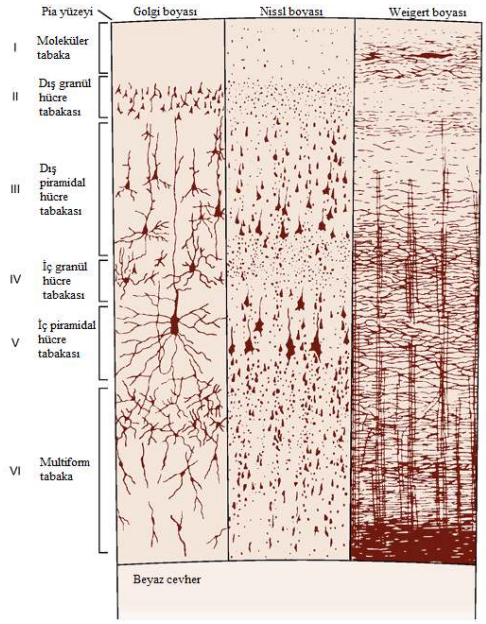
Temporal lobun (Mesial temporal lob) medial yüzeyi, anatomik olarak ilişkili ve bildirimsel hafıza için zorunlu olan önemli yapıları (Hipokampus, Entorinal, Peririnal, Parahippokampal korteks) içerir. Bildirim hafızası, yaşamınız boyunca meydana gelen veya öğrenilen olayları veya fikirleri ve olayları hatırlamayı içeren uzun süreli bir hafıza türüdür[113].

Oksipital lob beyin korteksindeki en küçük lobdur ve beynin en arka bölgesinde, parietal lobun ve temporal lobun arka tarafında bulunur. Bu lobun rolü görsel işleme ve yorumlamadır. Tipik olarak fonksiyon ve yapı temelinde, görsel korteks beş alana ayrılır. Birincil görsel korteks talamustan görsel bilgi alan ilk bölgedir ve kalkarin sulkusu etrafına yerleşmiştir. Görsel korteks görsel bilgiyi alır, işler, yorumlar, daha sonra bu işlemden geçirilen bilgiler daha fazla analiz edilmesi için beynin diğer bölgelerine gönderilir. Bu görsel bilgi nesneleri tespit etmemize, tanımamıza ve karşılaştırmamıza yardımcı olur[114]. Serebral korteks'de meydana gelebilecek lezyonlarda tablo 2.4'de meydana gelen durumlar görülebilir.

Tablo 2.4. Serebral korteksin loblarında meydana gelen lezyonlar sonucu oluşan bozukluklar

Lezyonun Lokalizasyonu	Gelişen Bozukluk
Frontal lob	Sarkık hemipleji, zayıflık, apraksi [115]
Parietal lob	Astereognosis, afazi, apraksi, his kaybı [108]
Tempopral lob	Sağırlık, görsel halüsinasyonlar [116]
Oksipital lob	Renk körlüğü gibi görsel alan eksiklikleri [114]

Serebral korteks toplam alanı 285.000 mm^2 ve hacmi 300 cm^3'dür. Tabakalarına göre arşikorteks, paleokorteks ve neokorteks olarak üç bölge içermektedir. Arşikorteks ve paleokorteks yapılarının ikisine allokorteks adı verilmektedir. Korteksin büyük kısmı sulkus, fissura ve giruslardan oluşmaktadır. Korteksin 1 mm'lik yüzeyinde ve 2.5 cm derinliği kadar alanda yaklaşık 60.000 adet nöronun bulunmaktadır[117]. Allokorteks piriform alan, rhinensefalon ve hipokampal formasyondan oluşur. Dıştan içe doğru moleküler tabaka, granüler tabaka ve piramidal tabaka olarak 3 katmandan oluşmaktadır. Korteksin bir diğer bölümü ise neokorteks' dir. Neokorteks nöronal bağlantılardan oluşan farklı hücre tiplerini barındıran 6 katmandan oluşmaktadır[118]. Bu alanda yaklaşık %80'e yakın eksitatör ve yaklaşık %20 inhibitör nöronlar içerir[119]. Neokorteks korteksin %90'ını oluştur ve bu 6 tabaka histolojik olarak şekil 2.3'de açıklanmıştır.



Şekil 2.3. Serebral korteksin yapısı[120]

Neokorteks 6 katmandan oluşan bir yapıdır. En yoğun bulunan hücre tipi kortikal yüzeyde yer alan dikey dendritik dallanmalara sahip piramidal nöronlardır. Bu

nöronların hücre gövdeleri tabaka I dışındaki tüm kortikal katmanlarda bulunur. Bu hücrelerin aksonları, dendrit dallarının yüzey bölümleri ile sinaps yapan ve geri dönen yan dalları verirler. Talamusun özgül çekirdeklerinden gelen afferentler temel olarak IV. kortikal tabakada sonlanırken özgül olmayan afferentler I-IV. tabakalara dağılırlar. Piramidal nöronlar kortekse yansıyan sonlanmalarından glutamat serbestleyen tek eksitatör nöronlardır. Diğer kortikal hücre tipleri ise şekillerine, projeksiyonlarına ve nörotransmitterlerine göre sınıflandırılan lokal devre nöronlarıdır. İnhibitör ara nöronlar nörotransmitter olarak GABA serbestler. Sepet hücreleri piramdal nöronların hücre gövdesini çevreleyen uzun aksonal sonlanmalara sahiptir. Bu sonlanmalar piramdal hücrenin soma ve dendiritlerindeki inhibitör sinapsların çoğunu oluşturur. İnhibitör ara nöronu olan avize hücreleri piramidal hücre aksonlarının başlangıç segmentine akson sonlanmaları yaptığından piramidal hücrelerdeki güçlü inhibisyon kaynağıdır. Terminal düğmeleri mum alevi gibi göründüğünden bu ismi almışlardır. Dikenli yıldız hücreler nörotransmitter olarak glutamat serbestleyen ara nöronlardır. Bu hücreler esas olarak IV. tabakada yer alırlar ve talamustan kaynaklanan duyusal bilginin temel alıcısıdırlar[120].

2.2.1. Serebral korteksde bulunan hücre tipleri

Serebral korteksde pramidyal hücreler, dikenli yıldız hücreleri, düz yıldız hücreleri olmak üzere 3 ana tip hücre bulunmaktadır. Moleküler tabakada apikal dendrit tipi piramöidal hücreler bulunmaktadır. Dış granüler tabaka, dış piramidal tabaka ve iç granüler tabakalarda yıldız ve piramidal hücre tipleri bulunmaktadır. İç piramidal tabaka ve fusiform tabakada ise büyük ve modifiye piramidal hücreler bulunmaktadır (Tablo 2.5).

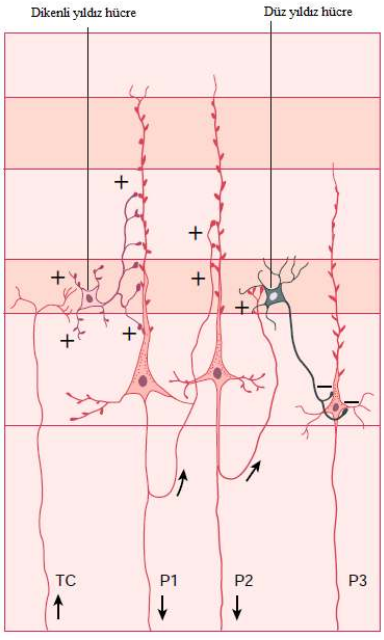
Tablo 2.5. Neokorteksin tabakalarında yer alan hücre tipleri

	Neokortreks Tabakaları	İçerdiği hücre tipi
1	Moleküler tabaka	Apikal dendrit tipi piramidal hücre
2	Dış granüler tabaka	Yıldız ve küçük piramidal
3	Dış piramidal tabaka	Orta büyüklükte yıldız ve Piramidal

4	İç granülar tabaka	Yıldız hücre
5	İç piramidal tabaka	Büyük piramidal hücre
6	Fusiform tabaka	Modifiye piramidal hücre

Piramidal hücrelerin boyu 20 ila 30 µm arasında değişen hücre gövdeleri vardır. Tüm pramidal hücreler eksitatördür ve nörotransmitter olarak glutamat veya aspartatı kullanır. Dikenli yıldız hücreleri, dikenli dendritlere sahiptir ve genel olarak eksisatördür. Afferent girdilerin çoğunu talamustan ve korteksin diğer bölgelerinden alırlar ve piramidal hücreler üzerinde glutamaterjik sinapslar oluştururlar. Piramidal hücrelerden tekrarlayan kollateral dalları alırlar ve diğer piramidal hücreler üzerinde GABAerjik sinapslar oluştururlar. İnhibitör GABA salgılayan nöronlar, beyin korteksindeki tüm nöronların yaklaşık % 25'ini oluşturur. Bazıları piramidal hücrelerin dendritik dikenleri bazında sinaps, bazıları somalarında sinap, bazıları ise ilk aksonal segmentlerinde sinaps yaparlar.

Dikenli yıldız hücreleri ve düz yıldız hücreleri girdi çıktı bağlantıları gerçekleştirmektedir.



Şekil 2.4. Girdi-Çıktı bağlantılarının gösterimi [121]

Şekilde okların işaret ettiği yönler sinyal yönünü temsil etmektedir. +/- Sembolü ise eksitasyon/İnhibisyon kavramlarını temsil etmektedir. Piramidal hücre P1 dikenli yıldız hücreleri tarafından uyarılır ve bu da aynı kolundaki P2'nin uyarımını sağlar. Komşu kolunda yer alan P3 ise düz yıldız hücreleri tarafından baskılanır (Clinical neuroanatomy and neuroscience'dan modifiye edilerek alınmıştır)[121].

Bipolar hücreler esas olarak dış laminalarda bulunur. Çoğu vazoaktif bağırsak polipeptidi, kolesistokinin veya somatostatin gibi bir veya daha fazla peptid içerir. Peptitler ayrıca birçok düz yıldız hücresinden GABA ile birlikte serbest bırakılır[121].

Yıldız hücreleri ise küçük bir gövdeye sahiptir. Kısa bir aksona ve her yönde seyreden çok sayıda dendritlere sahiptir. Akson korteks dışına çıkmadan piramidal hücreler çevresinde sonlanır.

2.2.2. Piramidal hücre ve iktogenezis

Çapları 10-100 μm arasında olan, küçük, orta, büyük ve dev piramidal hücreler (Betz hücreleri) olarak tanımlanmaktadır. Bütün piramidal hücrelerin dendritleri, dikensi çıkıntılarla kaplıdır. Piramidal hücreler epileptik nöbetler sırasında güçlü bir deşarj özelliği ortaya çıkarırlar. Nöbet sürecindeki rolü henüz tam anlamıyla çözümlenememiştir. Spontan interiktal deşarjlar, hipokampüsün bir alt alanı olan subikulum tarafından üretilir ve nöbetler subiküler piramidal hücrelerin % 20'sini depolarize eden ancak diğerlerini hiperpolarize eden internöronlar tarafından başlatılır. İktogenez spontan nöbet geliştirme eğilimi kavramını ifade etmektedir. Dolayısıyla epilepsi mekanizmasında birincil rol oynadığı düşünülen pramidal hücrelerdeki ani deşarjlar mekanizmanın anlaşılır olmasını zorlaştırmaktadır. Klor (Cl) iyon konsantrasyonu bozulmuş piramidal hücreler, interiktal olaylar sırasında deşarj olur ancak ilk ateşlemeyi başlatmazlar. İktal süreç, insan hipokampal katmanlarında hücresel uyarılabilirliği artırarak başlatılır. Birkaç dakikalık bir geçiş süresinden sonra ortaya çıkar[122]. Bu geçiş döneminde, belirli preiktal deşarjlar kademeli olarak ortaya çıkar. Olgun preiktal dönemde nöbetler tetiklenir. Glutamaterjik sinyaller piramidal hücre ateşlemesi ile üretilir ve çoğu subiküler piramidal hücre preiktal patlamalar sırasında ateşlenir. Dolayısıyla nöbet başlamadan önceki saniyeler içinde tekrarlayan preiktal olaylar, yoğun piramidal hücre ateşlemesini içerir[123].

2.3. Glutamerjik nörotransmisyon

Glutamaterjik sinyal, iktogenez için çok önemlidir, çünkü AMPA reseptörlerinin blokajı tipik olarak iktal olayları baskılar. NMDA reseptör antagonistleri, preiktal deşarjlarla nöbetin başlatılmasını baskılar, ancak preiktal deşarjlar bloke edilmez. Preiktal deşarjları baskılayan eşit miktarda AMPA reseptörü antagonistleri blok nöbet başlatılmasını engeller[122]. Bilateral serebral mikrodiyaliz, mesial temporal lob epilepsisi olan hastalarda iktojenik dönemde fokal glutamat salınımında spesifik bir artış göstermiştir[124].

2.4. GABAerjik nörotansmisyon

GABAA sinyalleşmesinin iktogenezdeki rolü paradoksal görünebilir. İn vivo olarak uygulanan antagonistler, epilepsiye sahip olmayan veya epileptik insan ve hayvanlarda genellikle nöbetleri tetikler. Aynı antagonistler tipik olarak uyarılmış nöbetleri bastırır. GABAA reseptörlerinin in vivo bloke edilmesi epileptojenik etki ortaya çıkarmıştır ve epileptik eşik kavramını sürdürmek için kullanılmıştır[125].

2.5. Elektroensefalogramın (EEG) çözümlenmesi

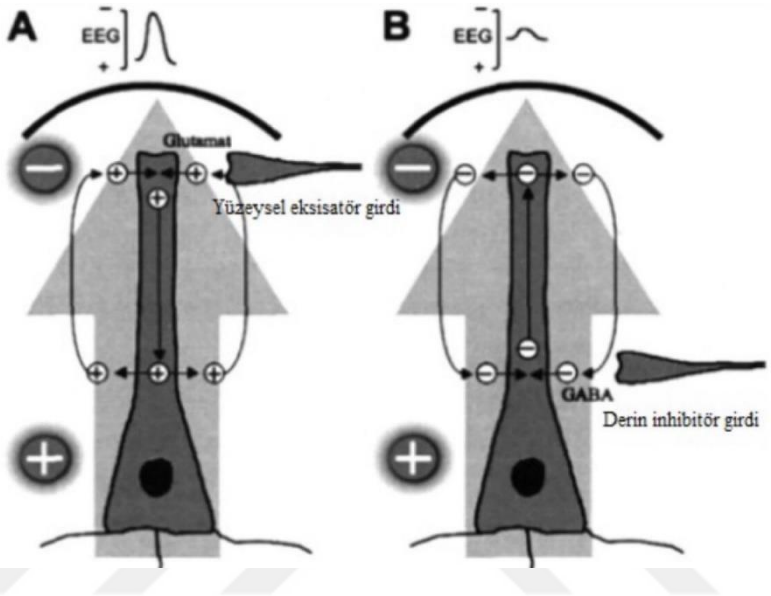
Elektroensefalografi (EEG) canlı insan beyninin normal ve anormal fonksiyonlarının araştırılmasında kullanılan bir yöntemdir.

Nöronlar arasında gerçekleşen iyon akımı nedeniyle oluşan voltaj fluktuasyonunu bu yöntem ile anlayabiliriz[143]. Hayvanlardan bilinen ilk nörofizyolojik kayıtlar, 1875 yılında Richard Caton tarafından alınmıştır. Bir Alman psikiyatr olan Hans Berger, 1924'te insanlarda EEG kaydı alınması için çalışmalar yapmıştır. İnsan beyninden kaynaklanan elektriksel aktivitenin kaydedilmesi için elektrofizyolojik bir teknik olan EEG gerçek zamanlı dinamik beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmıştır. EEG ayrıca diğer birkaç klinik endikasyon için de kabul edilmiştir. Örneğin, EEG cerrahi işlemler sırasında anestezinin derinliğini izlemek için kullanılabilir. Elektriksel voltajın yansımaları ilk ortaya çıktıklarında bile sinir fonksiyonlarında ani değişiklikler göstermedeki büyük duyarlılığı göz önüne alındığında, iskemi veya enfarktüs gibi potansiyel komplikasyonların izlenmesinde oldukça faydalı olduğu kanıtlanmıştır[144]. EEG beyin fonksiyonlarının invazif bir işlem olmaması ile ortaya çıkarılması ve hızlı yorumlanabilmesi ile önemli bir yöntemdir. Kafa derisinden kaydedilen EEG aktivitesi, piramidal hücreler tarafından üretilen elektrik alanının bir yansımasıdır. Bir pramidal hücrenin somasından apeksine kadar

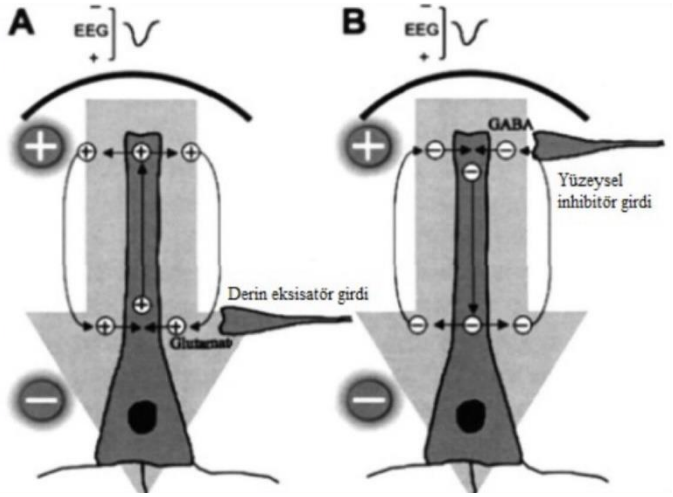
uzanan polarizasyon durumu gerçekleştirdiğinde biz bunu kafa derisinde elektriksel alan olarak okuyabiliriz. Bu kutuplaşma, tepe noktadaki dendritlerin çok yoğun bir şekilde dağılmasından kaynaklanmaktadır, bu nedenle büyük miktarda uyarıcı postsinaptik potansiyel (EPSP) üretmektedir. Piramidal hücrelerin paralel yerleşimi ve organizasyonu korteksin yüzeyine dik olan fonksiyonel sütunlar dipollerin kafa derisi yüzeyinden kayıtların alınması için yerleştirilerek yeterli bir elektrik alanın oluşturulmasına izin verir. Bu elektrik alanını osilasyon olarak görmekteyiz ki bu dalgaların mikrovolt düzeyinde komşu kortikal hücre kolonlarından eksisatör ve inhibitör etkileşim sonucu üretildiği düşünülmektedir[126].

Nöronal aktivite, presinaptik hücreden salınan bir nörotransmiter ve postsinaptik hücrede bulunan spesifik bir reseptör vasıtasıyla kimyasal olarak bir hücreden diğerine transfer edilir. Postsinaptik membranda, uyarıcı ve inhibe edici postsinaptik potansiyeller, dendritlerin hücre zarı boyunca elektriksel olarak somaya yayılma potansiyelleri üretilir. Bu entegrasyon birçok dendrit arasında gerçekleşir ve bir eşik değerin üzerinde depolarizasyon ile sonuçlanırsa sinaptik terminalden yayılan bir aksiyon potansiyeli ortaya çıkar. Presinaptik uyarım, bir aksiyon potansiyeli olarak ortaya çıkar (Na kanallarının açılması) ve presinaptik terminalde kanallarının açılmasına neden olur. Ca2 akımı, sinaptik yarık boyunca yayılan ve postsinaptik zardaki spesifik reseptörlere bağlanan presinaptik veziküllerden nörotransmiterin salınması için tetikleyici unsurdur. AMPA ve NMDA reseptörleri sırasıyla Na veya Na-Ca' iletkenliklerine sahip iyon kanallarını pozitif bir içe akımla sonuçlandırır. Bu glutamaterjik sinapsın tersine, inhibitör bir postsinaptik potansiyel (IPSP), GABAerjik sinapsta gözlenir. En önemli inhibitör nörotransmitter GABA, GABA-A ve GABA-B reseptörlerine bağlanır. İyonotropik GABA-A reseptörleri, klor (Cl-) kanallarını uyarır ve CI girişine aracılık ederler. Ancak metabotropik GABA-B reseptörleri K dış akımını indükler. Her iki iyonik akım da, daha güçlü bir negatif membran potansiyeli olan inhibitör postsinaptik potansiyel üretir. Yukarıda tarif edilen IPSP'ye benzer şekilde, hücre dışı olarak kaydedilen EPSP, pozitif yüklü iyonların artışı durumunda gerçekleşir. Kortikal piramidal nöronlar, kortikal yüzeydeki dik konumları ve anatomik yapıları nedeniyle kusursuz dipollerdir. Eksisatör sinapsın etrafı Na ve K kaynaklı katyonik içe akım nedeniyle negatif yük ile çevrilidir. EPSP geliştiğinde, dendritik hücre boyunca mebrana elektriksel yük yayılır ve apikal dendrit üzerinde eşdeğer bir kapasitif pozitif yük akışı gelişir[127]. Kafa derisinden alınan negatif defleksiyon piramidal hücrelerin

yüzeysel eksisatör girdileri (Şekil 2.5.A) veya derin inhibitör girdileri (Şekil 2.5.B) nedeniyle oluşmaktadır. Yüzeysel bir eksisatör girdi (Şekil 2.5.A), hücre dışı alanda negatif polariteye yol açan bir pozitif yük taşıyıcılarının (EPSP) akışına neden olur. Pozitif defleksiyonun oluşmasındaki neden ise piramidal nöronların derin uyarıcı girdilerinden (Şekil 2.6.A) veya yüzeysel inhibitör girişlerinden (Şekil 2.6.B) kaynaklanmaktadır.



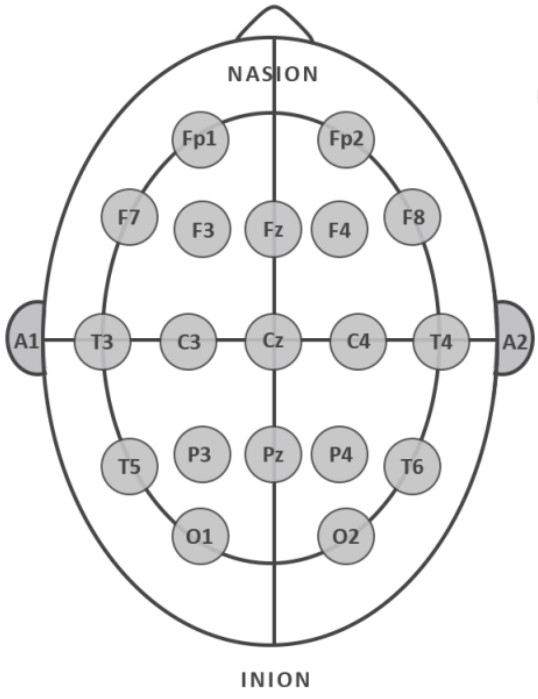
Şekil 2.5. Negativ defleksiyon (Clinical EEG and Neuroscience'dan modifiye edilerek alınmıştır) [127]



Şekil 2.6. Pozitif defleksiyon (Clinical EEG and Neuroscience'dan modifiye edilerek alınmıştır) [127]

2.6. Elektroensefalogram kaydı

Kafatası derisinden alınan elektrofizyolojik kayıtlar kaydedici elektrot ile temas halinde bulunan deri ile hücrelerin elektron akışı sayesinde sağlanmaktadır. Bu temas sırasında kaydedilmeye hazır voltajın toplam olarak bir yük ortaya koyduğunu söyleyebiliriz. Hücre dışında gerçekleşen iyon akışını voltaj olarak kayıt edebiliriz. EEG kaydı sırasında aktif ve indifferent elektrotlar kullanarak kayıt alınmaktadır. Aktif elektrot kayıt alınacak bölgeye yerleştirilir. İndifferent adı verilen ve potansiyeli sıfır (0) olarak kabul edilen elektrot ise aktif elektrottan uzak olarak kabul edilen kulak memesine yerleştirilir. Tüm kayıtlar aktif elektrotlar ile indifferent elektrot arasındaki potansiyel farkının ölçümü gerçekleştirilir. Çeşitli amaçlar için yeri belirlenen elektrotların yerleşimi bipolar ve referans (indifferent) elektrotlar ile gerçekleştirilir. Yaygın olarak kullanılan yerleşimlerden biri uzunlamasına iki kutuplu yerleşimdir. Beyin hemisferlerinin her biri üzerinde öne arkaya doğru uzanan iki adet muz gibi görünür. İki kutuplu bir montajda, komşu elektrotlar, önden arkaya (uzunlamasına bipolar) veya yan yana (enine bipolar) olarak birbirleriyle eşleştirilir (Şekil 2.7). Buna göre uluslararası standartlarda kabul edilen 10-20 sistemi ile yerleşimi gösterilmiştir.



Şekil 2.7. 10-20 Sistemi kullanılarak yüzey elektrotlarının kafa derisi üzerindeki yerleşimi; Temporal (T), Sentral (C), Frontal (F), oksipital (O), pre frontal (FP), referans (A).

2.7. EEG'da elde edilen dalgalar

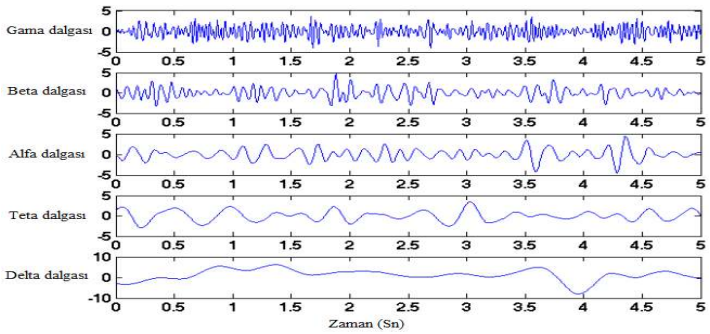
EEG dalgaları hem frekansa hem de genliğe sahiptir. Saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin frekansı genel olarak 1-30 Hz; yükseklikleri ise 20-100 mikrovolt kadardır. Normal beyin dalgaları 5 adet ana frekans çeşidini oluşturur. Delta, teta, alfa, beta ve gama adı verilen bu dalgaların frekans değerleri ve bu frekansların her birinin oluşumu sırasında orta çıkan mikrovolt (μV) değerleri tablo 2.6'da gösterilmiştir[128].

Tablo 2.6. Normal beyin dalgalarının frekans ve genlik değerleri[128]

Dalga adı	Frekans (Hz)	Genlik (μV)
Delta	0.5-4	2-10
Teta	4-8	5-100
Alfa	8-13	20-200
Beta	14-30	5-100
Gama	30-50	200-800

2.7.1. Alfa dalgaları

Saniyede 8-13 frekanslarındaki, 2-200 μV amplitüde sahip ritmik dalgaları temsil etmektedir (Şekil 2.8). Dinlenim durumundaki genç uyanık erişkinlerin birçoğunun EEG ritimlerinde yer almaktadır. Alfa dalgaları yalnızca çift elektrotla görülebilir ve en güçlü olarak oksipital bölgede ölçülmekle birlikte, parietal ve frontal bölgelerde de gözlenir. Amplitüdleri çoğunlukla 50 mikrovolt olan bu dalgalar derin uyku sırasında görülmezler. Üç boyutlu cisimlere karşı gelişen uyarılar alfa dalgalarını hemen durdurur ve bunların yerine düşük amplitüdlü asenkron beta dalgaları oluşur[129].



Şekil 2.8. Beyinden elde edilen 5 adet dalga tipinin amplitut ve frekansları[130]

2.7.2. Beta dalgaları

Beta dalgası 14-30 Hz frekansında, yaklasık 5-100 μV amplitüde sahip düzensiz bir dalgadır (Şekil 2.8.). Normal olarak frontal bölgede daha belirgindir. Uyaran artışında ve aşırı zihin aktivitesi sırasında daha yoğundur. Beta ritmi EEG'nin en küçük genliğine sahip ancak en yüksek frekanslı dalgalarıdır. Korteksden köken alan bu dalgalar, beynin hasara uğrayan bölgelerinde azalır veya tamamen kaybolur[131].

2.7.3. Teta dalgaları

Frekansı 4-8 Hz, yüksekliği 5-100 μV olan beyin ritminin nisbeten daha az ortak dalgasıdır ve yetişkinlerden ziyade, çocuklarda gözlenen dalgadır (Şekil 2.8.). Uyanıkken sağlıklı eriskinde görülmeyip, çocuklarda görülmesi normaldir. Subkortikal lezyonlardan sonra, metabolik ensefalopatide, orta düzlemin derin lezyonlarında ve hidrosefalide görülürler. Ayrıca, uyuklama, sevinç ve üzüntü gibi durumlarda genç eriskinlerde teta dalgaları EEG'de kayıt edilebilir. Teta dalgası ayrıca hippokampus aktivitesi ile yakından iliskilidir ve singulat korteks ve septum gibi diğer bazı beyin bölgelerinden de kaydedilmistir. Teta dalgalarının, yavaş (kolinerjik veya atropine duyarlı; 4-7 Hz) teta ve hızlı (atropine dirençli; 7-9 Hz) teta olmak üzere iki bileseni bulunduğu bildirilmistir. Bu farmakolojik farklılıklar, bu dalgaların olusumunda farklı nöronal yolakların etkili olduklarını göstermektedir. Hippokampus ve singulat kortekste daha fazla gözlenen yavas teta aktivitesinin medial septum ve Broka diagonal bandında bulunan kolinerjik liflerle yönetildiği düşünülmektedir[128].

2.7.4. Gama dalgaları

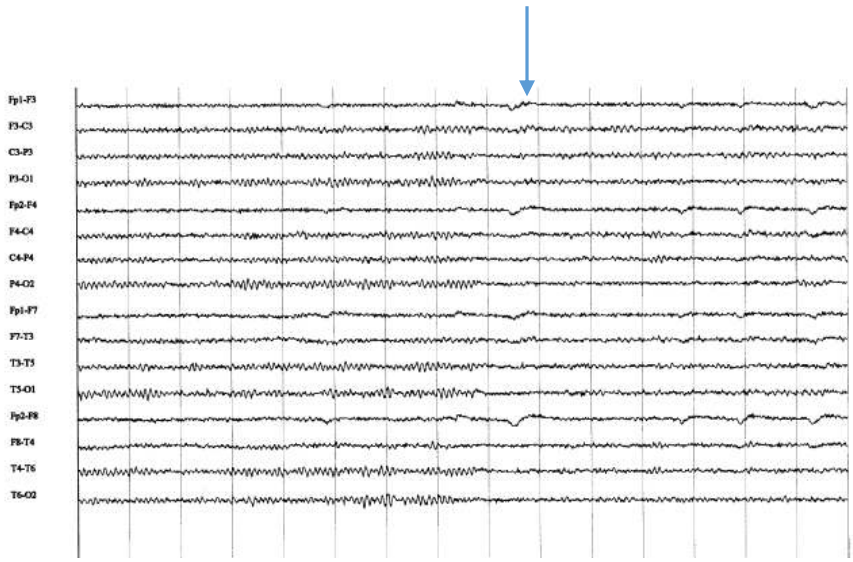
Gama dalgası duyusal uyarana karsı meydana gelen ritmik aktivitenin defleksiyon olarak kaydedilmesidir[132]. 30 Hz üzeri dalgalar gama aktivitesinde gözlenmektedir (Şekil 2.8.). İnsan beyninde yapılan incelemelerde 40 Hz'lik aktivitenin mental islevlerde ve duyusal bilginin işlenmesinde önemli olduğu rapor edilmiştir. Buna karşılık anestezi sırasında gama dalgalarının görülmediğini bildiren çalışmada mevcuttur[133]. Deney hayvanlarında bu dalgaların dikkate bağlı hareketsizlik, paradoksal uyku ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Gama ritminin bazal önbeyin kolinerjik yolakları ve beyin sapı talamokortikal kolinerjik yolakları ile düzenlendiği gözlenmiştir[128].

2.7.5. Delta dalgaları

Düşük frekanslı yüksek amplitüdlü dalgalardır. Delta dalgaları 0.5-4Hz ile en az frekanslı ve 20-200 μV aralığındaki en fazla yüksekliğe sahip dalgalardır (Şekil 2.8.). Normal insanda sadece derin uyku da gözlenir. Subkortikal lezyonların varlığında, yaygın lezyonlarda, metabolik ensefalitde ve hidrosefalide görülebilir. Eğer uyanık bir insanda meydana gelirse, tümör gibi beyin anormalliklerine isaret edebilir. Yeni doğan çocuklarda (bir yaşına kadar) ve uykunun 3. ve 4. safhalarında baskın ritimdir. Erişkinde frontal bölgede, çocuklarda ise oksipital bölgede daha belirgindir[134].

2.8. Uyanık durum normal EEG dalgaları

Bir EEG'nin patolojik veya normal olduğuna karar verebilmek için öncelikle ilk hedeflerden biri arka planın belirlenmesidir. EEG'nin arka planı hakkında tam bir fikir edinmek için, kişinin ana frekansları, genliği ve senkronizasyon derecesi hakkında farklı bakış açıları geliştirilmelidir. Uyanık EEG çekimi sırasında artifakt olarak adlandırılan ve EEG yorumlamasında patolojik bulgular ile karıştırılabilen yapay veya dış ortam kaynaklı geçici etkileyicilerdir. Uyanık durumda iken defleksiyonlar düzensiz yazdırılır ki buna desenkronizasyon adı verilir. Sağlıklı yetişkinler tipik olarak, senkronize olmayan olarak da adlandırılan nispeten düşük genlikli, karışık frekanslı arka plan ritimlerini gösterir. Hasta gözleri kapalıyken, EEG'de arka plan genellikle baskın ritim olarak da bilinen arka baskın alfa ritmi ile kendini gösterir[135].



Şekil 2.9. Sağlıklı bir insanın hemen göz açma öncesinde beyninde gelişen elektriksel dalgaların frontal elektrota yansıyan ve mavi ok ile gösterilen dalga görüntüsü[136]

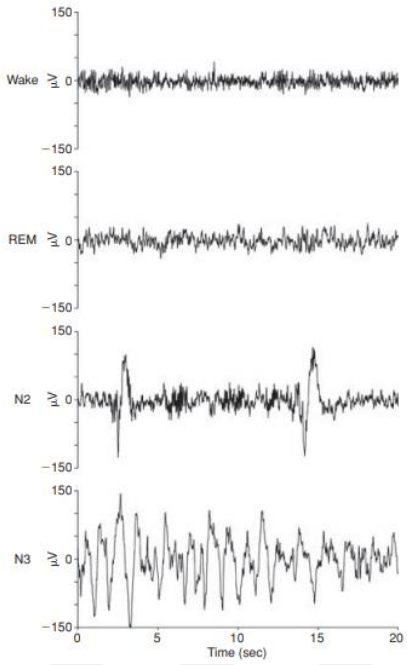
Bu kayıt, posterior kafa bölgesinde bulunan normal bir alfa ritmi varlığını göstermektedir. Ok ile gösterilen Alfa ritmine sahip frontal elektrotlardan kaynaklanan bu dalgalar kişinin spontan göz açıklığının hemen öncesinde alınmıştır (Şekil 2.9) [136].

Alfa dalgası genliği ve sıklığı zayıflar ve genellikle göz açıklığı ile tamamen ortadan kalkar. Alfa genliği genellikle yüksek derecede simetriktir, ancak sağda sol arka baş bölgelerine göre biraz daha yüksek genliğe sahip olabilir. Alfa frekansı normal olarak simetrik kalır, bu nedenle bir taraf diğerinden daha yavaş seyrediyorsa beyin fonksiyonlarında bir bozukluk olabileceği göz önüne alınabilir.

Alfa dalgalarının kaynağının oksipital loblar içinde yer aldığı düşünülmektedir. Bazı kişilerin iyi oluşturulmuş alfa aktivitesine sahip olmalarına rağmen, alfa sıklığı, simetrisi ve reaktivitesi EEG raporunda özel bir dikkat ve yorum gerektirmektedir. Normal uyanık EEG'sinin geri kalan dalgaları ise genellikle fronto temporalde düşük genlikteki beta frekanslarından oluşur. Beta frekansları genellikle 13 Hz'nin üzerinde ve düşük genliktedir[135].

2.9. Uyku sırasında elde edilen EEG dalgaları

Beyin dalgaları insanın uyku ve uyanık durumunda EEG'de farklı defleksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İnsanlarda gözler kapalı ve dinlenim durumunda alfa ritmi oksipital lobda belirgin hal almaktadır. Faz 1 aşamasında sürekli teta dalgaları hakimdir. "Faz 2" durumunda ise sinüzoidal dalga formları ve bazen K kompleksi ile kesintiye uğrayan teta dalgaları belirir (Şekil 2.10). "Faz 3" yavaş delta dalgalarının ortaya çıkmasına neden olur[137]. Yavaş dalga uykusunda kortikal aktivitenin azalıp artması talamusdan kaynaklanmaktadır. Talamustan uyku süresince relay nukleusundan kortekse ritmik deşarjlar geçer. Bu ritim ise birbiri ardına hiperpolarizasyon değişimleriyle birlikte ateşleme patlamaları oluşturan depolarize durum ile karakterizedir. Bu kuvvetli ateşleme geçici voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılması ile tetiklenir. Talamokortikal yansımalar talamik retiküler nukleus oluşumu içinden üst relay hücrelerine resiprokal bağlantılar ile inhibitör kabuğa geçer. Patlayıcı ateşleme ise retiküler nükleusu uyarır. Bu uyarım potasyum kanllarının açılmasına ve relay nükleusun polarizasyonuna neden olur[158].



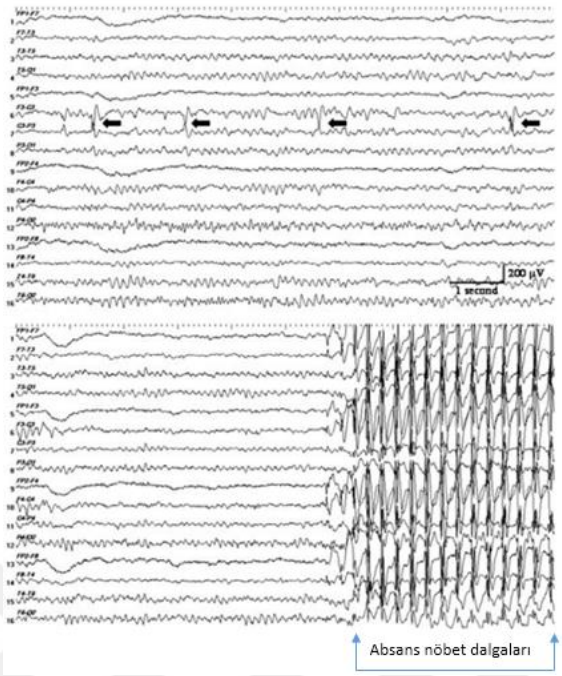
Şekil 2.10. 21 Yaşındaki bir kadının uyanık ve uyku sırasındaki beyin dalgaları[137]

2.9.1. Patolojik EEG dalgaları

Nöbetsiz fokal patolojiler ve nöbetsiz generalize patolojiler olarak 2 kısıma ayrılan bozukluklarda EEG dalgalarının defleksiyon karakteri değişebilmektedir. Nöbetsiz fokal patolojide fokal yavaşlama mevcuttur ve genel olarak çocuklarda beyinde yer alan bir kitle sonucu elde edilen dalga formlarını ifade eder. Bu dalgaların frontal alanda gözlenmesi nöbetle, oksipital alanda gözlenmesi ise görme kusurlarına yol açar.

Fokal dikenler veya sivri dalga deşarjları zaman zaman korteks yüzeyinde yoğunlaşabilir. Her ikiside kısa sürelerde gerçekleşir. Nöbetsiz generalize patolojiler ise hipoglisemi, hipoksi ve demasnda ortaya çıkabilir. Kortikal veya subkortikal yapılarda generalize fonksiyon bozukluklarına sebep olur ve bu bozukluklar EEG'de anormal defleksiyonlara neden olur. EEG dalgalarının anormal deşarjları ifade eden defleksiyonlarında serebral kortekste nöbet olarak adlandırdığımız durumunu belirleyebiliriz. Nöbetler generalize ve fokal olmak üzere temel olarak 2 büyük grupta daha öncede açıklandığı gibi incelenmiştir. Generalize nöbetler tüm korteks boyunca bilateral patlayıcı ateşlenmeler neticresinde EEG'de yüksek dalgalı ve frekanslı dikenlerin yazdırılmasına yol açar. Fokal nöbetlerde de benzer dalgaların elde edilmesi

mümkündür ancak yalnızca Şekil 2.11'de siyah oklar ile gösterildiği gibi korteksin belirli bir alanında lokalize olmuştur[138].



Şekil 2.11. 9 Yaşında bir kız çocuğuna ait tipik absans nöbetlerinin varlığını ortaya koyan ve mavi okların arasında kalan alanda gösterilen EEG bulguları

9 Yaşındaki bir kız çocuğuna ait olan Şekil 2.11'de görülen EEG kayıtlarında tipik absans nöbetlerin yaşandığı sırada elde edilmiştir[139]. Atipik generalize özelliklere sahip EEG'de keskin veya yavaş dalgalar, odaklar ve asimetriler (özellikle frekans ve genlik) görülmektedir. Ancak bazı durumlarda ise nöbet görülmeyen fokal anormallikler bazı çocuklarda beyin tümörleri geliştiğinde ortaya çıkabilir. Komşu iki elektrot aracılığıyla fokal diken veya sivri dalga deşarjları korteks yüzeyinde belirmektedir. Her iki dalga kısa süreler içerisinde görülmektedir. Her bir diken 80-100 msn sürer ve 100-200 msn arasında sivriliklere sahiptir. Nöbetsiz generalize anormallikler içerisinde tanımlanan ve bazı hastalıkların sonucunda gelişen nöbet tiplerinde ise temelde demasn, hipoglisemi, hipoksi yatmaktadır. Bu hastalıkların yaşandığı sırada kortikal alanlarda fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Beynin ak maddesinde gelişen bozukluklar genellikler polimorfik delta dalgalarının EEG çekiminde eldesine neden olmaktadır. Serebral korteksde nöronların aşırı deşarj olmasından dolayı meydana gelen geçici durum nöbet olarak tanımlanmaktadır. Generalize nöbetler tüm korteksin boylu boyunca anormal elektriksel uyarımlar ortaya çıkarması ile karakterizedir. Bu olayların yaşandığı sırada EEG çekimi yapılırsa eğer yüksek dalgalı ve frekanslı dikenleri görebiliriz. Fokal

nöbetlerde ise benzer dalgaların defleksiyonunu görebiliriz ancak korteksin yalnızca belirli bir bölgesindeki anormal deşarjlardan kaynaklanan kayıtlar alınmaktadır[140].

2.10. Deneysel epilepsi modelleri

Araştırıcılar deney hayvanlarında epilepsi modelleri oluşturarak hastalığa dair simülasyonlar gerçekleştirmekte ve tedavi seçenekleri aramaktadırlar. Yeni ilaçların ortaya çıkarılması maksadıyla etkinlik analizlerinin ortaya koyulması öncelikli hedeftir. Bu amaçla deneysel epilepsi modelleri oluşturularak hastalığın çeşitli şekilleri hakkında fikir sahibi olunmaktadır. Hayvanlarda ve insanlarda spontan olarak epileptik nöbetler görülebilmektedir. Hayvanlarda görülen nöbetler seyrektir ve deneysel çalışmalarda kullanılmaları için bazı koşullara haiz olması gerekmektedir. Bu nedenle deneysel çalışmalarda kullanılabilecek geçerli, araştırıcının bulgularını destekleyebilecek uygun hayvan modelleri geliştirilmiştir. Epilepsi çalışmalarında kullanılabilecek ideal bir hayvan modelinin özellikleri aşağıdaki gibi maddeler halinde sıralanabilir.

1. Spontan tekrarlayan nöbetleri olmalıdır.
2. Nöbetler insanlarda epilepsi sırasında görülene benzemelidir.
3. Modeldeki EEG bulgusu araştırılacak epilepsi çeşitindeki EEG bulgusuna benzemelidir.
4. Nöbetlerin frekansı, en az ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalıdır.
5. Antiepileptik ilaçların deney hayvanlarındaki farmakokinetigi insandakine benzer olmalıdır.
6. Antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin konsantrasyonları en az insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır.

Bu kriterlerin tümünü bir arada barındıran bir deney modeli henüz yoktur. Bunun sebebi modeli oluşturulacak klinik nöbetlerin çeşitliliği ve modellerin hiçbirisinin klinik epilepsiyle tamamen benzememesi olarak düşünülmektedir[141].

Epileptogenez yavaş bir süreçtir. Aniden, kendiliğinden tekrarlayan nöbetler ile ortaya çıkmaya başlayabilir[142]. Piyasada çok sayıda antiepileptik ilaç mevcut olmasına rağmen, hastaların neredeyse % 33'ü nöbet göstermeye devam etmektedir[143]. Hayvan modellerinin, özellikle de epilepsiyi daha gerçekçi bir şekilde modelleyebilecek yeni modellerin önemi artmaktadır. Bununla birlikte, konvansiyonel testlerin sadece mevcut

ilaçlarla benzer özelliklere sahip olan ilaçları tanımladığına ve bu yöntemlerin yeni mekanizmalarla hareket eden ajanları tanımlayamadığına dair artan bir endişe vardır[144]. Epilepsiyi daha iyi anlamak için, hayvan modellerini de daha iyi anlamamız gerekmektedir. Modeller ilaçlara dirençli epilepsi için bile tasarlanmıştır. Epilepsiyi daha iyi tedavi edebilen veya önleyebilen yeni ilaçlar ortaya çıkarmak için çok sayıda araştırma ortaya koymak gerekmektedir[145]. Her ne kadar epilepsi hastalık modelleri hakkında çok sayıda inceleme makalesi olsa da, az sayıda modelde azami inceleme bulunmaktadır ve konu kısmen ele alınmaktadır.

Tablo 2.7. Deneysel epilepsi çalışmaları için kullanılan hayvan modelleri

Epilepsi Modeli	**Etken veya epilepsi oluşturma yöntemi**
Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri	Penisilin[146], bikukulin[147], pikrotoksin[148], striknin[149], kolinerjik[150] ve antikolinerjik maddeler[151] Akut elektriksel uyarı[152] GABA kesilmesi[153] Neokorteks ve hipokampüs dilimleri[154]
Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri	Beyin kabuguna metal uygulanması; alüminyum, kobalt, nikel[155], krom, kalay, tungsten, bizmut, kadmiyum, titanyum, demir, civa, vanadyum, berilyum, kursun, çinko[156] Soğutma[157] Işın verme[158]
Kompleks parsiyel epilepsi modelleri	Kainik asit[159] Tetanoz toksini[160] Prepriform korteks[161] Kindling (tutuşma) modeli[162]
Petit mal epilepsi modelleri	Çift taraflı odak[163] Sistemik penisilin[164] Gama-Hidroksi Bütirat[165] Opioid peptid[166]

	Genetik[167]
Grand mal (jeneralize tonik klonik) epilepsi modelleri	Büyük nöbet[168] Fotosensitizasyon[169], odyojenik fare[149, 170] Maksimal elektroşok (MES)[171] Pentilentetrazol, penisilin[172] Etanol[173]
Status epileptikus modelleri	Lityum pilokarpin[174], Kobalt homosistin[175], Elektrik situmilasyonu[142]

Tablo 2.7 (Devamı)

2.10.1. Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri

Basit parsiyel epilepsinin akut modelleri penisilin, bikukulin, pikrotoksin, striknin, kolinerjik ve antikolinerjik maddeler, akut elektriksel uyarı, GABA kesilmesi, neokorteks ve hipokampüs dilimleri olarak aşağıda açıklanmıştır.

2.10.1.1. Penisilin modeli

Bu başlık altında yer alan modeller insanlarda travma sonucunda oluşan epileptiform aktivite ile benzer mekanizmaya sahip olmasını ifade etmektedir. Nöbet ve epilepsi için hayvan modelleri, iktogenez ve epileptogenezin altında yatan temel mekanizma anlayışı geliştirmede temel bir rol oynamış ve yeni antiepileptik ilaçların keşfedilerek preklinik gelişiminde etkili olmuştur. Penisilin emdirilmiş pamuğun rat korteksine topikal uygulanmasının ardından nöbetin tetiklendiği gözlenmiştir[146]. Penisilinin topikal uygulamasının ardından kortekse yerleştirilen elektrotlar sayesinde birkaç dakika içerisinde interiktal diken dalgalarını görmek mümkün olmuştur. Paroksismal depolarizasyonun kaynağı rat neokorteksine penisilinin etkisinden ileri gelmektedir.

Bu model aynı zamanda, nöbet aktivitesinin yayılmasının araştırılması için uygun olarak kabul edilmiştir[122].

Penisilinin kedilerde[164] ve ratlarda[176] parenteral uygulamasında generalize nöbetler gelişmiştir. Ratlarda parenteral penisilin ile indüklenen nöbetler az miktarda klinik absans nöbete benzerlik gösterir. Bununla birlikte, kedilerde parenteral penisilin G uygulaması (≥300.000 IU / kg) tonik klonik nöbetler ile sonuçlanmıştır. Epileptik

aktivite ilacın uygulanmasından 1 saat sonra başlamış ve 6-8 saat devam etmiştir. EEG'de ise klinik diken dalga aktivitesi ani olarak ortaya çıkmıştır[163].

Chen yaptığı çalışmalarda deneysel epilepsiyi en ideal penisilinin intravenöz (İV) ya da intraperitoneal (İP) verilmesi sonucu oluşturduğunu rapor etmiştir. Sıçanlarda 2,5 – 5 MU/kg penisilin enjeksiyonu, 45 dakika sonra ani diken dalga yükselmelerine ve yaklaşık 70 dakika sonra nöbetlere neden olur. Kedilerde 0,5 - 1 MU/kg intravenöz uygulamasından ortalama 10 dakika sonra diken dalgalarını tetikler ve 32 dakika sonra nöbet gelişir. Kedilerde 1 – 2 MU/kg IP penisilin uygulaması 24 dakika sonra diken dalgalarının, 72 dakika sonra ise nöbet gelişmesine neden olur[177]. Penisilinin konvulsiyon etki gösterme süresinin GABA reseptörleri ile yarışmacı bir şekilde bağlantıya geçmesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca GABAerjik inhibitör sistemi bloklayarak etki göstermesinin yanı sıra nöron kaybı oluşturur[178].

Penisilin neokorteks bölgesine doğrudan enjekte edildiğinde konvulsiyon ajanın enjekte edildiği alan nöbet kaynağını oluşturmaktadır. Penisilin modeli nöbet aktivitesinin yayılıma karakterinin ortaya çıkarılıp araştırılmasında önem arz etmektedir. Penisilin uygulamasının ardından EEG kayıtları yapılır ve lokal olarak başlayan nöbet şekli belirli bir süre sonra yayılarak generalize nöbet ile sonuçlanır[177].

2.10.1.2. Bikukulin modeli

Bikukulinin lokal ve sistemik uygulamasının sıçanlarda sensorimotor kortekste topikal uygulamadan sonra akut basit fokal epilepsiyi tetiklediği gözlenmiştir[179].

Bikukulin kullanılarak kronik basit parsiyel nöbetlerin tetiklendiği bir başka çalışma Remler ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Bu model, fokal ve generalize epilepsinin özelliklerini bir arada taşır ve sistemik fokal epileptogenez olarak adlandırılmıştır[180]. Bu modelde, sıçanların beyninin sınırlı bir hacimine (0.25 ml) radyasyon verilmiştir. 3-6 Ay sonra kan beyin bariyeri lokal olarak yıkımlanır ve bikukulin metiodid 2mg/kg dozunda sistemik dolaşıma verilmiştir. Tek doz ile haftalar süren bir epileptiform aktivite gelerek fokal nöbetler ortaya çıkmıştır. EEG'de diken dalgaları görülür ve bu durumu suprese edebilmek için fenitoin, fenobarbital, klordiazepoksit ve valproik asit preperatları uygulanmıştır. Bikucülinin, epileptojenik etkisini, GABAerjik nörotransmisyon bölgesini bloke ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir[181].

2.10.1.3. Pikrotoksin modeli

Pikrotoksin sistemik olarak memelilere uygulandığında minimal ve maksimal nöbetleri indüklemiştir. Sıçanlarda 8 mg / kg dozlarda uygulandıktan sonra hiperaktivite, vücut titremeleri ardından jeneralize tonik-klonik nöbetler şekilllenmiştir[182]. Pikrotoksin, GABAA reseptör kompleksindeki klorür iyonofor ile yakından ilişkili olan pikrotoksin bağlama bölgesine bağlanarak etkisini gösteren bir GABA antagonisti olduğu bilinmektedir[183]. Klasik antikonvülsanların koruyucu etkisi pikrotoksin kaynaklı nöbetlere karşı incelenmiştir[184].

2.10.1.4. Striknin modeli

Striknin intravenöz enjeksiyonu ile güçlü bir jeneralize nöbet modeli üretilebilir. Striknin GABA benzodiazepin reseptörleri ile etkileşime girererek etkisini gösterir. Striknin, glisine karşı antagonist etki gösterir ki glisin, beyin sapı ve omurilikte inhibitör nörotransmiterdir. Striknin, glisin reseptörünün rekabetçi olmayan bir inhibitörü olarak görev yapar[149].

2.10.1.5. GABA kesilmesi

Babunlara intrakortikal olarak kronik (7 gün) GABA infüzyonunun ardından etkileri araştırılmıştır. Fotosensitiv hayvanlara GABA uygulanması, aralıklı ışık uyarımı sağlandığı sırada paroksismal deşarjlar üretmiştir. Babunların kronik GABA alımının ani olarak kesilmesi neticesinde epileptojenik aktivite gelişmiştir[153].

2.10.2. Basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri

Beyin kabuguna alüminyum, kobalt, nikel, krom, kalay, tungsten, bizmut, kadmiyum, titanyum, demir, civa, vanadyum, berilyum, kursun ve çinko gibi metal uygulanması sonucu oluşturulan ya da soğuma veya ışın verme sonucu oluşturulan basit parsiyel epilepsinin kronik modelleri aşağıda açıklanmıştır.

2.10.2.1. Beyin kabuğuna metal uygulanması

Maymun korteksine alüminyum, kobalt, nikel, krom, kalay, tungsten, bizmut, kadmiyum, titanyum, demir, civa, vanadyum, berilyum, kursun ve çinko gibi metallerin

uygulanması basit parsiyal kronik epilepsi oluşturmuştur[155]. Çinko, bakır, demir ve manganez iyonların intraventriküler olarak uygulanması konvülsiyonlara neden oldukları ve bu iyonların membrandaki Na, K, ATPaz'ı duraklatarak etki ettikleri ileri sürülmüştür. Tavşanlarda hipokampusa çinko sülfat verilerek deneysel yeni bir kronik modeli oluşturuldu. Çinko modelinde epileptik nöbetler uzun süre devam etmekte ve klinik veya elektrofizyolojik açıdan basit parsiyel nöbetlerin yanında hem kompleks parsiyel nöbetlere hem de sekonder generalize nöbetlere benzerlik göstermektedir. Oluşan nöbetler sadece fenobarbital ile önlenmiştir. Çinko modeli epilepside hem hipokampus hemde serebellumda önemli ölçüde nöron kayıplarına neden olduğu tespit edilmiştir[156].

2.10.2.2. Soğutma modeli

Korteksin belirli bir bölümünün soğutulması sonucunda epileptiform aktivitenin ortaya çıkmaktadır[157]. Bu model korteksin bir kısmının ısı değişimine maruz bırakılması sonucu epileptiform aktivitenin oluşturulması esasına dayanmakyadır.

2.10.2.3. Işın verme modeli

Klinik ve elektrofizyolojik parametreler açısından sağlıklı ratlarda serebral hemisfere uygulanan 0,25cc radyasyon sonucunda 3-6 ay sonra kan beyin bariyeri bütünlüğü bozulmaktadır. Bu aşamada basit parsşiyel epilepsi ortaya çıkmaktadır[158].

2.10.3. Kompleks parsiyel epilepsi modelleri

Kainik asit, tetanoz toksini, prepriform korteks, kindling (tutuşma) modelleri kompleks parsiyel epilepsi modelleri olarak aşağıda anlatılmıştır.

2.10.3.1. Kainik asit modeli

Sistemik veya intrahipokampal kainik asit enjeksiyonu kompleks parsiyel nöbetlere yol açmaktadır[159]. Kainik asit uygulaması ile temporal lob epilepsi modeli oluşturulan çalışmalar epileptogenez ve iktogenezin altında yatan moleküler, hücresel ve farmakolojik mekanizmaların anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır. Temporal lob epilepsisi olan hastalarda görülen nöropatolojik özellikleri gösterir.

Kainik asit modeli, sistemik, intrahippokampal veya intra-amigdaloid uygulamalar kullanılarak çeşitli türlerde çoğaltılabilir[185]. Yapılan deneyler, sıçanlarda intraventriküler 0.5 nmol kainik asit enjeksiyonu hipokampusun rostral polipinde

CA3'te tedavi sonrası piramidal hücre dejenerasyonuna neden olduğunu, oysa daha yüksek dozlarda (0.8 μg) daha fazla kaudal bölgede nöronal kaybın indüklediğini göstermiştir. Hipokampus CA1 ve CA2'de 0,8 μg'dan fazla uygulanan dozlarda daha çok nörodejenerasyon meydana gelmiştir. CA1 ve CA2 bölgelerinin hasar almasının altında yatan temel sebep ise kainik asit reseptörlerinin bu alanlarda daha fazla bulunmasıdır[186].

2.10.3.2. Tetanoz toksini modeli

Tetanoz toksini gram pozitif, aneorob, sporlu bir bakteri olan Clostridium tetani'nin salgıladığı 151 kd ağırlığında polipeptid zincirli bir toksindir. Toksin ağızdan alındığında mide suyu ve proteolitik enzimlerle inaktive olur, ağız yoluyla infeksiyon yapmaz. Ancak sistemik olarak hücre membranlarını parçalar, membran lipidlerini hasara uğratır ve hemolizin karakterindedir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada kortekse enjekte edilen tetanoz toksini konvulziyonlara neden olmuştur. Bu çalışmada, kronik epileptojenik aktivite üretilmiştir. Mikroskobik incelemede gri maddede yapısal değişiklikler olmamasına rağmen küçük lezyonlar oluşmuş ve korteksin tetanoz toksini ile kronik epilepsiyi ortaya çıkardığı rapor edilmiştir. Tetanoz toksini kullanılarak korteksin farklı bölümlerinde epileptiform aktivite oluşturlulabileceği kanıtlanmıştır[160].

2.10.3.3. Prepriform korteks modeli

Bikukulin, karbakol veya kainik asidin pikomol seviyelerinde tek doz ve tek taraflı olarak, derin prepiriform korteks mikroenjeksiyonundan sonra ayrı bir bölgeden bilateral motor nöbetlerinin ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bikukulin, karbakol veya kainik asit derin prepriform kortekse mikro enjekte edildiğinde, NMDA tarafından aktive edilen reseptörlerin spesifik bir antagonisti olan 2-amino-7- fosfono heptanoik asitin, klonik nöbetlerin insidansını azalttığını göstermektedir. Bu veriler derin prepriform korteks kaynaklı nöbetleri uyarmak için amino asit reseptörlerinin uyarıcı aktivasyonun olduğunu göstermektedir[161].

2.10.3.4. Kindling (tutuşma) modeli

Kindling, beynin fokal elektriksel stimülasyonuyla üretilen bir epilepsi hayvan modelidir. Tutuşma modeli insan epileptogenezine nasıl katkıda bulunabileceğine dair bir hipotez ortaya koymuştur ve mevcut mekanizmaların altında yatan elektriksel situmilasyonu inceler. Temel olarak tutuşma beynin çeşitli bölümlerinde tekrarlayan aktivitenin elektriksel uyarıyı güçlendirmesi sonucu ortaya çıkar. Uzun süreli plastitisedeki değişimlerin modellenmesinde kullanılan bu yöntem aynı zamanda hafızadaki değişimleride incelemeye olanak tanır[128].

2.10.4. Petit mal epilepsi modelleri

Çift taraflı odak, Sistemik penisilin, Gama-Hidroksi Bütirat, opioid peptid ve genetik model epilepsiler küçük hastalık anlamına gelen petit mal epilepsi modelleri olarak aşağıda açıklanmıştır.

2.10.4.1. Çift taraflı odak modeli

Çift taraflı odak modeli; beyin korteksinin her iki tarafına kovulsiyon özelliğine sahip maddeler verilerek oluşturulan modele verilen isimdir. Neokorteks, medial ve lateral talamus, hipokampus ve beyin sapı retiküler oluşumundan kayıtlar yapıldı. Epileptiform aktivite önce kortekste ortaya çıktı ve daha sonra derin yapılarına yayılmıştır. Zaman zaman, subkortikal yapılarda fokal deşarjlar görülebilir, ancak bunlar genellikle kortekse yayılmamıştır[163].

2.10.4.2. Sistemik penisilin modeli

Basit parsiyal epilepsinin akut modelinde anlatıldığı gibi penisilin kortekse lokal uygulanması akut epilepsinin oluşmasına neden olmaktadır. Penisilin GABA reseptörlerine bağlanarak etkinliğini bloke etmektedir ve beyinde anormal elektriksel deşarjlar ortaya çıkarmaktadır. Kedilerde petit mal epilepsisi penisilin uygulanmasından hemen sonra, klinik ataklar olarak ortaya çıkan genelleşmiş ani ve dalga deşarjlarının deneysel bir modelini temsil eder. Bu model insanlarda ortaya çıkan petit mal epilepsi modeli ile benzer yapıdadır. Talamus ve korteksten kaydedilen diken dalgalarının artışı epileptik aktivitenin odağının buralarda oluşabileceğinin sinyalini vermektedir.

Anestezi altında bulunan kediler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda penisiln G 300.000 ünite/kg intramusküler ve i.p. uygulanarak epileptiform aktivite indüklenmiştir. Yaklaşık 1 saat sonra nöbet aktivitesi oluşmuştur ve korteks EEG'sinde bilateral,

generalize ve senkronize diken dalgaları oluşmuştur. Bu modelde petit mal epilepsisinde yeni ilaç gelişimlerine imkan tanımıştır[164].

2.10.4.3. Gama-Hidroksi Bütirat modeli

Gama-Hidroksi Bütirat (GHB) doğal olarak GABA metabolitleri içerir. Çeşitli hayvan türlerine uygulandığında, tahmin edilebilir bir EEG dizisi üretir ve davranışsal olaylar meydana gelir. Generalize absans nöbetleri elektroensefalografik, davranışsal, gelişimsel ve farmakolojik olarak benzersizdir. GHB uygulanan hayvanlarda myoklonik kasılmalar, pupiller dilatasyon gözlenmiştir. Bu davranış anormalliklerinin ardından EEG'de belirlenebilen nöbetler ortaya çıkmaktadır. Bu dalgalar petit mal epilepsi modelini temsil etmektedir[165].

2.10.4.4. Opioid peptid modeli

Lösin enkefalin, beyinde doğal olarak oluşan ve beyindeki opioid reseptörü için doğal ligandlardan biri olduğu kabul edilen bir pentapeptittir. Lösin enkefalin uygulamanın ilk 60 saniyesinde paroksismal elektriksel deşarj ortaya çıkmıştır. Ayrıca endojen opioid sisteminin temporal lob epilepsisinde, özellikle de hipokampustaki fonksiyonel rolüne odaklanılan çalışmalar literatürde yer almaktadır. Nöronal eksitabilitenin modülatörleri olarak dynorfinlerin ve kappa opioid reseptörlerinin rolü ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmalarda hem glutamat hem de postinaptik hiperpolarizasyonun azaltılmış salınımı glutamaterjik nöronlarda gösterilmiştir. Buna ek olarak, insanlarda ve farelerde düşük dynorphin seviyeleri, epilepsi gelişme riskini arttırır. Bir yandan, delta opioid reseptörlerinin bazı agonistleri, muhtemelen GABAerjik internöronların inhibisyonu yoluyla prokonvulziv özellikler sergiler[166,187].

2.10.4.5. Genetik model

Petit mal epilepsi insanlarda 2-15 yaş aralığında sıklıkla görülür ve 7 yaşlarında pik seviyelerde hastalık seyreder. Bu durum kız çocuklarında erkeklere oranla daha fazla görülür. WAG / Rij ırkı sıçanlarında yaş ve cinsiyetin kendiliğinden oluşan diken dalga kompleksleri üzerindeki etkileri iki çalışmada incelenmiştir. İlk çalışmada birbirinden bağımsız 3 bağımsız erkek sıçan grubu seçildi ve birinci grup 75 gün, ikinci grup 140 gün, üçüncü grup 245 gün test edildi.

İkinci çalışmada ise 75, 125 ve 175 günlük yaşta erkek ve dişilerde test edildi. Her iki deney de diken dalga komplekslerinde ve absans epilepsili sıçanlarda yaşla birlikte bir artış olduğunu göstermiştir. İkinci deneyde, hiçbir yaşta erkek ve dişiler arasında fark bulunamamıştır. İnsan absans epilepsisiyle benzerlikler ve farklılıklar ortaya koyulmuştur ve bir kez daha, bu özel yerleşik ırkın ilave bir absans epilepsisi modeli olarak yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmalara ek olarak genetik temeli olduğu düşünülen epilepsi için yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir[167].

2.10.5. Grand mal (jeneralize tonik-klonik) epilepsi modelleri

Büyük nöbet, fotosensitizasyon, odyojenik fare, MES, PTZ, penisilin epilepsi modelleri grand mal'da görülen epileptik aktivite modelini yansıtmaktadır ve aşağıda açıklanmıştır.

2.10.5.1. Büyük nöbet modeli

Genelleştirilmiş epilepsiler, her ikisi de klinik görünümleriyle ilgili olarak homojen bir grup oluşturmaz ve kanıtlanmış etiyolojik temeli henüz açıklanamamıştır. İlk olarak büyük ve küçük nöbetler arasında ayrım yapmak gerekmektedir. Büyük jeneralize nöbetlerin prototipi genelleşmiş tonik-klonik konvülsiyon, genel olarak büyük gerçek ataklardan oluşmaktadır. EEG'de, saniyede yaklaşık on adet eşzamanlı bilateral ritmik deşarjlar görülür, bazen de miyoklonik kasılmalarla ilişkili bilateral eşzamanlı çoklu deşarjlar görülür. Generalize epilepsiler altta yatan bazı yapısal veya biyokimyasal patolojilerin tespit edilip edilemeyeceğine bağlı olarak primer form ve sekonder form olmak üzere iki kısıma ayrılabilir. Primer jeneralize epilepsi tanısının dayandığı kriterler; EEG, nöroradyolojik veriler, beyin işlevini etkilediği bilinen biyokimyasal bozulma için kanıt bulunmaması ve normal nörolojik muayene'dir. Sekonder jeneralize epilepsili hastalar sıklıkla zihinsel gelişim bozukluğu, generalize beyin hasarına özgü nörolojik ve nöroradyolojik veya biyokimyasal belirtiler gösterebilir ki buna bağlı olarak EEG'de genellikle düzensiz, yavaş deşarj aktivitesi ortaya çıkar[168].

2.10.5.2. Fotosensitizasyon modeli

GABAerjik ajanlar ışığa duyarlı papio papio ırkı babunda akut antikonvülsan aktivitesi için değerlendirildi. Bu babun türü genetik olarak ışığa duyarlı epileptik aktivite

göstermektedir. Hayvanlar primatlara uygun olarak tasarlanmış sandalyeye oturtuldu. Stroboskopik stimülasyon ile tonik klonik nöbetleri kayıt edildi. Nöbet duyarlılık seviyelerine bağlı olarak generalize myoklonik tip paroksismal deşarjlar gösterdiler ve bu deşarjlar her iki hemisfere yayılır. GABAerjik aktivite antikonvulsan etki gösterir ancak GABAerjik sinaptik transmisyonu engelleyen tüm ilaçların fotosensitizasyonu kolaylaştırdığı rapor edilmiştir. Benzodiazepezin, barbitüratlar ve ve sodyum valporat bu model kullanılarak test edilmiştir[169].

2.10.5.3. Odyojenik fare modeli

Çalışmalarda en fazla tercih edilen odyojenik fare DBAI2J ve SJLIJ cinsi genetik sese duyarlı olan modellerdir. 100-130 dB aralığındaki seslere duyarlı olan fareler, bu ses frekansları ile epilepsi nöbetleri geçirmektedirler. Odyojenik fare modelinin klinik epilepside doğrudan karşılığı yoktur. Bununla birlikte, modelin gerçek faydası, nöbet benzeri olaylara yol açan genetik faktörlerin analizine izin verme kabiliyetine bağlıdır. Yakın zamanda, elde edilen bilgilerde bu fare türlerinin kalsiyum bağımlı ATPaz seviyelerinin eksik olduğu görülmüştür. Odyojenik fare modelleri ile epileptiform aktivitenin temellerinin ortaya koyulması ile ilgili çalışmalara ilave ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir[149, 170].

2.10.5.4. Maksimal elektroşok modeli

Maksimal elektroşok modeli grand mal nöbetlerin mekanizmasının anlaşılması kullanılan ve bu yönde ilaçların geliştirilmesi için kullanılmaktadır. MES bir maddenin nöron bağlantılar boyunca nöbet oluşumunu veya nöbeti engelleme potansiyelini ortaya çıkarabilir. Bu model farelerin arka bacaklarına elektrotlar bağlanarak yeteri kadar elektrik sinyalleri verilerek oluşturulurmuştur[171].

2.10.5.5. Pentilentetrazol modeli

Pentilentetrazol, parenteral yoldan verildiğinde farelerde, sıçanlarda, kedilerde ve primatlarda konvülsif etkilere sahip olan bir tetrazol türevidir[188]. PTZ uygulamadan hemen sonra devam eden ve generalize tonik-klonik nöbetlere yol açabilen miyoklonik kasılmaları oluşturur. EEG'de çoklu diken dalgası görülür[189]. İlk çalışmalar korteks

üzerinde etki gösterdiğini öne sürdü ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda mezensefalik nöronların, kortikal nöronlardan önce aktive edildiğini gösterdi.

PTZ ile oluşturalan nöbetler insanlarda absans epilepsi, miyoklonik, generalize ve tonik-klonik nöbetlere benzemektedir. PTZ'nin GABA aracılı inhibisyonu bloke ettiğini rapor edilmiştir[190].

Benzodiazepinlerin farmakolojik antagonistleri, PTZ ile indüklenmiş nöbetleri engelleyememektedir[191], bu nedenle PTZ'nin neden olduğu nöbetler için diğer mekanizmalar da önemlidir.

2.10.5.6. Bir tonik-klonik model olarak sistemik penisilin

Penisilin yukarıda korteks üzerine uygulandığında akut fokal nöbetler üretebilen bir ajan olarak aktarılmıştır[172]. İnsanlarda klinik olarak sistemik penisilinin yüksek dozlarda kullanımı miyoklonik jeneralize tonik-klonik nöbetler üretebilir ve ensefalopatiye yol açabilir[192]. Hastanede uzun süreli intravenöz penisilin tedavisi alan kişilerde böbrek yetmezliği ortaya çıkmaktadır ve ilaç eğer kan beyin bariyerine zarar verise ensefalopati gelişebilir[193].

2.10.5.7. Etanol modeli

Etanol (Etil alkol), merkezi sinir sistemini baskılyarak çeşitli davranışsal eylemlerin depresanıdır. Düşük kan konsantrasyonlarında davranışsal uyarımlar bozulur ve 0,08 g/ dl'den yüksek konsantrasyonlarda ise motor becerilerini önemli ölçüde sekteye uğrar. Kronik alkol tüketiminin aniden kesilmesi, telafi edici fizyolojik değişimin maskelemesini önler ve bir dizi nörolojik işaret ve semptom olarak bilinen alkol yoksunluk sendromu gelişir. İnsanlarda alkol yoksunluk sendromu, görmede bulanıklık, tremor, kas sertliği ve nöbetleri ortaya çıkarır[194]. Ratlara inhalasyon veya intragasrik yol ile kronik alkol uygulaması yapılan bir çalışmada aniden alkol uygulanması kesilmiş ve yoksunluk belirtileri görülmeye başlanmıştır. Uygulamanın kesilmesini 1 gün takiben tonik klonik nöbetler ortaya çıkmıştır[195].

2.10.6. Status epileptikus modelleri

Status epilepticus 30 dakikadan uzun süren tek nöbet veya bilincin açılmadığı, 30 dakikadan uzun süren tekrarlayan nöbetlerin ortaya çıkmasını sağlayan modellerdir. Bu modeler aşağıda açıklanmıştır.

2.10.6.1. Lityum pilokarpin modeli

Status epileptikus deneysel epilepsi modelinin tercih edilmesindeki temel amaç bazı tekrarlayan epileptik aktivitelerin simüle edilmesi ve tedaviye yönelik seçeneklerin araştırılmasıdır. Kainik asit, NMDA, flurotil, bikukulin ve pentlenetrazol gibi nöbetler üretebilen kimyasal konvülsiyonların birçoğu, kemirgenlere büyük dozlarda uygulandığında status epileptikus üretebilir. Son zamanlarda popüler olan bir status epileptikus modeli ise lityum pilokarpin modelidir[174]. Bu modelde sıçanlara öncelikle 3 mEq / kg'a lityum klorür i.p., ardından en az 20 saat sonra kolinerjik ajan olan pilokarpin 25-30 mg / kg. subkutan uygulanır. Generalize klonik veya tonik-klonik nöbet aktivitesi, pilokarpinin uygulanmasından yaklaşık 30 dakika sonra başlar ve birkaç saat devam eder. EEG paterni, insan status epileptikusta görülen evrelere çok benzer bir ilerleme gösterir. Lityum pilokarpin ile oluşturulan status epileptikus gelişimi atropin, diazepam, valproat, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve paraldehit ile inhibe edilebilir[196].

2.10.6.2. Kobalt homosistin modeli

Homosistein güçlü bir tonik klonik nöbet üretebilen ajan olarak tanımlanmıştır[175]. Walton yaptığı çalışmada sıçanların kafatasını delerek duraya 25 mg toz kobalt uygulaması yapmıştır. Hayvanların kafatasları yaklaşık 5 gün sonra iyileşir; bu sırada EEG diken dalgaları veya davranışsal motor nöbetleri belirgindir. Daha sonra homosistein tiolakton 5.5 mmol / kg i.p. enjeksiyon ile uygulamıştır. Bu uygulamanın ardından 24 saat içerisinde status epileptikus gelişir[197]. Homosistein enjeksiyonundan sonra oluşan nöbetler fenitoin, fenobarbital veya benzodiazepinler ile kesilebilir.

2.10.6.3. Elektrik situmilasyon modeli

Sıçanlarda status epileptikus modeli oluşturmak için bazı denemeler yapılmıştır[198]. Bu çalışmalarda limbik elektrik stimülasyonu 18 sıçanın 4'ünde miyoklonik kasılmaları

üretti. 3 Hayvanda ise tonik klonik hareketler olmadan status epileptikus şekillendi[199]. Vicedomini'nin yaptığı bir çalışmada ise 10 saniye boyunca 0.3ms monofazik akım verilen hayvanlarda 7 saat sonra status epileptikus gelişmiştir. Bu durum hipokampal odağın uyarılmasından da kaynaklanabilir[198]. Elektriksel situmilasyon oluşturulan epilepsi modelleri diğer kimyasal ajanlar kullanılan modellere göre daha fazla hazırlık gerektirmektedir.

2.11. Deneysel epilepsi uygulamalarına güncel yaklaşım

Epilepsi hastalığı ile mücadelede uygun yöntemlerin belirlenmesi adına birtakım hayvan modellerine ihtiyacımız olmaktadır. Nöbet mekanizmasının altında yatan moleküler olayları açıklayabilmek ve problemin kaynağına yönelik ilaç seçenekleri sunmak için modelleme yapılması aşikardır. Bu konuda yapılan tüm çalışmalarda daha az yan etkisi olan ve hastalığa direnç geliştirmeyen preparatların ortaya çıkarılması şarttır. Prensip olarak hangi model oluşturulduysa o epilepsi türünün mekanizmasını anlamaya yönelik girişimler bu modellerin ana deseninde yer almaktadır. Yani tüm epilepsi modellerinin bir arada bulunduğu deneysel çalışma imkanı yoktur. Bazı durumlarda, örneğin olası antikonvülsan ilaçların araştırılması, düşük maliyet ve kolaylık gerektirir. Bir maddenin veriliş yöntemi araştırma konusu olan ilgili modelin niteliğini değiştirebilir. Diğer bir deyişle kimyasal ajanlalar ile birden fazla epilepsi oluşturulabilir. Penisilini farklı uygulama yolları ile hayvanlara tatbik ettiğimizde basit parsiyel, generalize miyoklonik, generalize tonik klonik veya generalize absans epilepsi oluşabilir. Beyinde uzun sürede meydana gelebilecek kimyasal olayların temelinin araştırıldığı çalışmalarda ise tutuşma modelleri en uygun olanlardır. Sonuç olarak epilepsinin mekanizmasını araştırmak için birden fazla modelin uygun şartlarda, uygun hayvan modeline uyarlanarak hastalığın simüle edilmesi hedef amaç olmalıdır. Her yeni model araştırmasında mekanizmaların işlevini anlayabilmek için çok sayıda çalışma yapmak gerekmektedir. Moleküler mekanizmaların rolünü ortaya koyarak modellerin her birinden öğrenilen temel bulgular ile modelin güçlü ve zayıf yönleri ayrıntılı olarak ele alınmalıdır. Epilepsi modellerinin her birinden elde edilen bulguların yorumlanması zor olabilir. Çalışmaya konu olan modelde gerçekleşecek nöbet tipleri birebir olarak insanlardaki hastalık bulgularını yansıtıyor mu sorusu sorulmalıdır. Hayvan türleri arasındaki farklılığın önemi, EEG bulgularının örtüşmesi gibi temel noktalar ayrıntılı ele alınmalıdır.

Tüm bu verilerin ışığında elde edilen deneysel epilepsi modeli çalışmalarındaki kazanımlar hastalığa yönelik yeni ve kolay ulaşılabilir ajanların ortaya çıkarılmasında rol almalıdır.

2.12. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Antioksidanların türleri ve oksidatif streste aldıkları görevleri aşağıda açıklanmıştır.

2.12.1. Antioksidanların tanım ve çeşitleri

Canlı vücudunda hücresel hasarlar oluşum mekanizmasını tetikleyen oksijen, çiftlenmiş elektronu olmayan iki ayrı atom olarak bölünmektedir. Serbest radikaller elektronlarını çiftleyebilecekleri atom bulmak canlı organizma içerisinde arayışa girerler. Bu da hücrelere, proteinlere ve DNA'ya zarar veren noktaya ulaştığında oksidatif stress kavramını ortaya çıkarmaktadır. Oksidatif stresin kaynağını oluşturan bu electron çiftlerinin etkisini azaltan ve hücre hasarının önüne geçen maddeler ise antioksidanlar olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir tanım ile antioksidanlar serbest radikal avcılarıdır. Serbest radikaller çiftlenmemiş electron barındıran reaktif ürünleri temsil eder ve serbest halde yayılım gösterirler. Hidrojen peroksik (H2O2), süperoksit (O2), tekli oksijen (1/2 O2), hidroksil (OH) serbest radikalleri temsil etmektedirler. Genel olarak endojen ve ekzojen antioksidanlar olmak üzere 2 büyük grupta incelenmektedir[198].

Oksidatif stres durumunda redoks tepkimesinde tepkimeye giren ürünler son ürün dengesini bozmaktadır. Serbest radikaller, hücresel sonulum, fagosit aktivasyonunu içeren enfeksiyon sürecine maruz kalma, aşırı fiziksel güç harcama, sigara ve alkol kullanımı, hava kirliliği gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Aerobik süreçlere sahip olan bu mekanizmada kimyasal enerji ile ısı üretmek için karbon ve hidrojen içeren biyomoleküller ile okside olur. Moleküler oksijen, hidroperoksit radikali, süperoksit radikal anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil anyonu gibi ürünler indirgenme tepikimesine girmektedir.

2.12.2. Oksidatif stres ve nöron hasarı

Canlılarda devamlı olarak kontrollü serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar meydana gelir. Hücre fonksiyonunu normal düzeylerde tutabilmesi için fazla üretilen radikaller, endojen glutatyon, glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon reduktaz (GR), glutatyon transferaz, süperoksid dismutaz, katalaz ve diğer antioksidanlar tarafından nötralize edilirler. Antioksidanlar, oksidanları süpürmek için yetersiz kalırsa denge oksidanların lehine döner. Oksidan ve antioksidan denge antioksidanların üstünlüğüyle sonuçlanır.

Bu dengenin oksidanların lehine bozulması oksidatif stres olarak ifade edilen hücre hasarına yol açmaktadır[200]. Merkezi sinir sisteminde görevli olan en önemli eksitatör madde glutamattır. Glutamat nöronal eksitasyonu için çalışmaktadır. Nöronal plastisite gibi sinirssel işlevlerde rol alır. Glutamat sinaptik aralık içine presinaptik akson terminallerinden geçerek salınır. Sinyal iletiminin ardından çevredeki glial hücreler tarafından absorbe edilir. Absorbsiyonun ardından glutamat taşıyıcı ya da eksitatör aminoasit taşıyıcı proteini olarak bilinen özelleşmiş taşıyıcı proteinler ile taşınır. Glutamat taşıyıcıları motor nöron hastalarında motor korteks ve ön boynuz hücrelerinde çok azdır. Glutamat transportunda bozulma sonucu sinaptik yarıktan glutamatın geri emilimi azalır ve buna bağlı olarak ortamda aşırı miktarda kalan serbest eksitatör nörotransmitterlerin glutamat reseptörünü sürekli uyarması neticesinde nöron içine sürekli kalsiyum iyonları girer. Hücre içine giren aşırı kalsiyum iyonları parvalbumin ya da kalbindin gibi kalsiyum tamponlayıcı proteinlerin yanı sıra mitokondriler tarafından tamponlanır[201].

2.12.3. Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Endojen antioksidanlar serbest radikaller tarafından oluşturulan hasara karşı hücreleri korur ve serbest radikalleri bertaraf etmek için savaşırlar[201].

2.12.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

Katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) enzimatik savunma mekanizmasını biçimlendiren enzim yapılı antioksidanlardır[202].

2.12.3.1.a. Katalaz

Katalaz, H2O2 ve reaktif azot türlerinin metabolizmasında kilit bir enzimdir. Tümör hücrelerine ekspresyon ve lokalizasyon gerçekleştirerel belirgin şekilde değişmişimine neden olmaktadır. Bilinen en eski ve ilk keşfedilen antioksidan enzimi olan CAT, ekspresyonunu düzenleyen moleküler mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Aktivitesinde veya üretiminde bir değişiklik olursa, Zellweger sendromu, akatalazemi veya WAGR sendromu gibi patolojik süreçlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır[203].

Kimyasal bileşiği gösterilen antioksidanlardan CAT sistemi etkinliğini kaybederse mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, redoks aktif metaller, araşidonik asit yolu aktivasyonu ve yaşlanma, epileptogenez için kritik olguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır[204].

$$2H_2O_2 \xrightarrow{CAT} H_2O + O_2$$

2.12.3.1.b. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz reaktif oksijen türlerine karşı savunma yapmaktadırlar. SOD süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene katalizleyen enzimatik yapılı bir antioksidandır. Hidrojen peroksit daha sonra, CAT ya da GPx ile uzaklaştırılmak üzere reaksiyona girer. İnsanlarda SOD'un üç tipi vardır. Bunlardan çinko ve bakır içeren süperoksit dismutaz sitozolde, manganez içeren süperoksit dismutaz mitokondride ve ekstrasellüler süperoksit dismutaz ekstrasellüler sıvılarda yer alır[205].

Süperoksit dismutaz aktivitesi nöbetlerin başlangıcı sırasında değişmektedir. Ayrıca pilokarpinin neden olduğu nöbetlerin başlatılması ve yayılmasında rol oynayan mekanizmalarda rol almaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar pilokarpin tedavisinden 24 saat sonra sabit SOD aktivitesini göstermiş ve SOD aktivitesinin sadece nöbetlerin başlatılması sırasında değiştiği rapor etmişlerdir[206].

Ekstrasellüler süperoksit dismutaz, her bir alt biriminde bir Cu ve bir Zn atomu içermektedir. Bakır ve çinko enzimatik olaylar için en önemli moleküllerdir. Ekstrasellüler matriks ve hücre duvarları ekstrasellüler SOD'un hedef yerleridir. Bu

bölgelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hücre dışı SOD, fibroblast hücreleri, glia hücreleri ve endotel hücreleri tarafından sentezlenmektedir[207].

$$2O_2^- + 2H^+ \xrightarrow{SOD} H_2O_2 + O_2$$

Serbest radikaller ile enzimler epileptik olaylarda ve reaktif oksijen türleri, nöbet kaynaklı nörodejenerasyona neden olmaktadır. Sıçanlarda pilokarpinin (PILO) sistemik uygulaması ile elde edilen epilepsi modelini kullanarak, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) etkinliği araştırılmıştır.

Çalışmada sıçanların hipokampusundaki hidrojen peroksit konsantrasyonunun yanı sıra aktiviteleri araştırılmıştır. Bu sonuçlar, PILO epilepsi modelinin oluşturulması sırasında, sıçan hipokampüsündeki nöronal hasardan sorumlu olabilecek nöbet aktivitesi sırasında doğrudan lipit peroksidasyon kanıtı olduğunu göstermektedir. Nöbet gösteren hayvanlarda yüksek HPx konsantrasyonuyla ilişkili SOD'un azalmış etkinliği, bu enzimin, PILO epilepsi modeline gönderilen sıçanların hipokampüsünde önemli bir temizleyici rolü oynadığını göstermektedir[208].

2.12.3.1.c. Glutatyon peroksidaz

Glutatyon peroksidaz, hücrelerin sitoplazmasında yer alarak H_2O_2'nin oluşturduğu oksidatif hasara karşı hücreleri korumaktadır. Böylece H_2O_2'den OH'nin meydana gelmesini engellemektedir. GPx dört adet protein alt ünitesinden meydana gelmektedir. Her bir alt ünite bir adet selenyum atomu içermektedir[209]. GPx, elektron kaynağı olarak glutatyonu kullanan ve H2O2'yi ve organik hidroperoksitleri metabolize eden bir enzimdir. GPx enziminin iki şekli bulunmaktadır. İlk şekli aktif bölgesinde selenyum taşıyan selenyuma bağımlı glutatyon peroksidazdır. Se-GPx, H2O2 ve organik hiperoksitlere karşı etkilidir. Aşağıda kimyasal formülü gösterilen ve selenyuma bağımlı olmayan GPx ise organik hidroperoksitlerin metabolize edilmesinde görevlidir[235]. Bu metbolik faaliyetler sırasında GSH, hidrojen verici olarak hareket ettiğinden dolayı H2O2 ve hidroperoksitler indirgenirken GSH okside olur. Okside glutatyon, glutatyon disülfit'e dönüşür. Glutatyon redüktaz (GR) enzimi varlığında okside glutatyon redükte glutatyon haline geri indirgenir. Bu indirgenme reaksiyonu esnasında GR elektron vericisi olarak NADPH'yi kullanır[210].

$$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GPx} GSSG + 2H_2O$$

2.12.3.1.d. Glutatyon redüktaz

Glutatyon redüktaz, flavin adenin dinükleotid içeren flavoprotein yapısında bir enzimdir. Glutatyon redüktaz, NADPH'nin bir elektronunu okside glutatyonun disülfid bağlarına aktararak yeniden aşağıda kimyasal gösterimi yapılan GSH'ye dönüştürülür. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarının önüne geçmek çin gereklidir ve en önemli kaynağı heksoz monofosfat (pentoz fosfat) yoludur.

$$GSSG + NADPH + H^+ \xrightarrow{GR} 2GSH + NADP^+$$

2.12.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

Enzimsel olmayan antioksidanlar; glutatyon, melatonin, ürik asit, bilurubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, alfa lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin'dir[211].

2.12.3.2.a. Glutatyon

Glutatyon (GSH) hücrelerin oksidatif hasardan ve ksenobiyotik elektrofiliklerin toksisitesinden korunmasında ve redoks homeostazının korunmasında kritik rol oynar. GSH bir antioksidan olarak bitki, hayvan , mantar ve bazı bakteriler ve arkebakteriler tarafından sentezlenebilir . GSH, serbest radikaller , peroksitler , lipit peroksitleri ve ağır metaller gibi reaktif oksijen türlerinin neden olduğu önemli hücresel bileşenlere zarar gelmesini önleyebilir[212].

Glutatyonun sentezlenmesi iki kademede gerçekleşir. Bunlardan ilki glutamin sistein ligaz, glutamin ve sisteini bağlayarak gama glutamilsisteini oluşturması ile gerçekleşir. Diğeri ise glutatyon sentetaz, gama glutamilsisteine glisini bağlayarak GSH molekülünü meydana getirerek ortaya çıkar. Glutamin-sistein ligaz, katalitik ve düzenleyici alt ünitelerden oluşmaktadır. Glutamin-sistein ligazın katalitik alt birimi, katalitik aktivite için sistein ve glutaminin bağlanmasından sorumludur. Glutamin-sistein ligazın düzen-leyici alt ünitesi ise katalitik özelliğini artırır[213].

2.12.3.2.b. Melatonin

Melatonin pineal bezden endojen olarak salgılanır ve dolaşıma katılır. Karanlık ortamdaki canlı vücudunda triptofandan sentezlenir[214]. Melatonin, serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını düşürür. Bütün hücre içi kısımlarda büyük molekülleri oksidatif hasardan koruyabilir. Melatonin DNA çekirdeğini ve mitokondriyel DNA'yı korur. Melatonin serbest radikal azaltıcı ve dolaylı bir antioksidan olarak her yerde faaliyet göstermesi sayesinde çok geniş çaplı bir koruma sağlamaktadır. Böylece melatonin hidroksil radikali, hidrojen peroksit, singlet oksijen, nitrik oksit, peroksinitrit anyonu ve peroksinitrik asit içeren reaktif türleri ve serbest radikal formlarını temizler. Bunlara ek olarak, SOD, CAT, GPx ve GR içeren antioksidan enzimlerin bazılarını uyarır. Ayrıca melatonin elektron taşıma sisteminin etkinliğini hızlandırarak serbest radikal oluşmasının önüne geçemektedir[215].

2.12.3.2.c. Ürik asit

Ürik asit, yüksek yoğunlukta kristalize olduğu için, böbrek taşlarının oluşmasına yol açabilir. Ayrıca kanın tüm antioksidan kapasitesinin yarısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Lipit peroksidasyonun önüne geçerek koruyucu rol oynar ve güçlü bir serbest radikal süpürücüsüdür [216].

Ürik asitin düşük seviyelerde yer alması hücre içinde antioksidan kapasiteyi azalttığı için son yıllarda yapılan çalışmalarda nörodejeneratif bozukluklara yol açtığı rapor edildi. Buna karşın yüksek konsantrasyonlarda bulunması ise gut gibi sonuçlara veya nöroproteksiyona neden olan inflamatuar bir cevaba yol açmaktadır[217].

2.12.3.2.d. Bilirubin

Bilirubin, görevi biten kırmızı kan hücrelerinin parçalanmasıyla içerisinde bulunan hem proteinlerinin yıkımı sonucunda meydana gelmektedir. Kan sirkülasyonu sırasında karaciğer tarafından emilerek metabolite edilir. Bilirubin oldukça etkili bir antioksidandır ve peroksilleri bağlayarak antioksidan etki gösterir[218].

2.12.3.2.e. Albumin

Albumin birçok fizyolojik ve farmakolojik fonksiyonun yerine getirilmesinde görevlidir. Vücut içerisindeki çeşitli kompartımanlarda sıvının dağılımında ve ozmotik basıncın düzenlenmesinde görevli bir proteindir[219].

2.12.3.2.f. Koenzim Q10

Koenzim Q10 hücre içi enerji oluşumu esnasında önemli enzimatik reaksiyonlarda koenzim görevi gören, yağda çözünebilen vitamin benzeri yapıda bir bileşiktir. Koenzim Q10 biyolojik dokularda biyokimyasal olarak hem indirgenmiş olarak hem de okside formda bulunan bir maddedir. İnsanlarda ve bazı memelilerde, yan zincir 10 izopren biriminden meydana gelir ki bu nedenle bu yapıya koenzim Q10 ismi verilmiştir[220].

Koenzim Q10 bir antioksidan olarak, serbest radikalleri temizler, lipit ve protein per-oksidasyonunu azaltır. İndirgenmiş formu bir lipofilik antioksidan olarak görev yapar ve elektron taşıma sisteminde elektron ve proton taşır. Ayrıca oksidanları nötralize etmek için electron harcar ve çok yüksek bir antioksidan aktivitesi oluşturur. Koenzim Q10, alfa tokoferol ile sinerjik etki gösterir ve aktif formlarını oluşturarak vitamin C ile benzer olarak etkisini oluşturur[221].

2.12.3.2.g. Selenyum

Selenyum, serbest radikal temizleyici ve bağışıklık sisteminde güçlendirici rol alan bir elementtir. Selenyum protein sentezinde aminoasitlerin oluşmasında görev yapar. Bir diğer tanımı ise selenosisteindir ve insan vücudunda fonksiyonu için çok kritik yere sahiptir. İnsanlarda 25 farklı selenoprotein aminoaistleri bulunur ve bunlar antioksidan enzimler, antioksidan proteinler ve diğer metabolik enzimlerin işlevlerine göre sınıflan-dırılır. Selenyum, GPx aktivitesini yükselterek reaktif oksijen tiplerinin meydana gelmesini azaltır[222].

2.12.3.2.h. Seruloplazmin ve Transferrin

Seruloplazmin ve transferrin birlikte hücre içinde bulunur ve başta beyin olmak üzere birçok dokuda üretilen güçlü bir antioksidandır. Seruloplazmin kandaki bakırın hemen hemen tamamını taşıyan serum glikoproteinidir. Seruloplazmin, bakıra geri dönüşümlü olarak bağlanarak metabolizmasında görev yapar. Ayrıca SOD davranır ve kırmızı kan

hücrelerinin zarlarında bulunan doymamış yağ asitlerinin aktif oksijen türleri ile zararlı etkilerini uzaklaştırır.

Transferin, temel olarak serumda bulunmasına rağmen, diğer vücut sıvılarında da daha düşük yoğunlukta yer alabilir. Ferröz iyon, fenton reaksiyonu tarafından H_2O_2'nin çok fazla derecede toksik olan OH'ye dönüşümünü katalizleyerek oksidatif strese yol açar. Transferrin, serbest ferröz iyon konsantrasyonu düşürerek bir antioksidan rolü üstlenir[223].

2.12.4. Eksojen Antioksidanlar

Eksojen antioksidanları, vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırabiliriz.

2.12.4.1. Vitamin Eksojen Antioksidanlar

Alfa tokoferol (Vitamin E), beta karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C) ve folik asit (Vitamin B9) vitamin eksojen antioksidanlardır[224].

2.12.4.1.a. Vitamin E

Vitamin E, güçlü antioksidan özelliği ile yağda çözünebilen bir vitamindir. İnsanlarda en biyoyaralanımı yüksek formu alfa tokoferol olarak adlandırılır. Alfa tokoferol, serbest radikallerin yıkıcı etkilerinden hücre zarlarını korur. Alfa tokoferolün antioksidan olarak esas fonksiyonu lipit peroksidasyonunun önüne geçmesidir. Vitamin E; birçok kanser türünden dolaşım hastalıklarına kadar hücreleri koruma fonksiyonuna sahiptir[225].

Vitamin E GPx gibi rol alır ve hücre zarında antioksidan etki oluşturur. Glutatyon peroksidaz ve alfa tokoferol sinerjik bir antioksidan etki oluştururlar[226].

2.12.4.1.b. Vitamin C

Vitamin C'nin bir diğer adı askorbik asittir ve suda çözünebilir. Kollajen liflerinin yenilenmesinde ve bazı nörotransmitterlerin üretilmesinde görev alırlar. Vitamin C süperoksit, hidroperoksil, ozon, nitrojen dioksit gibi reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türlerini ortadan kaldırırlar ve oksidatif hasarın oluşmasının önüne geçerler.

Ayrıca yağda çözünen radikallerin yok edilmesi yoluyla üretilen alfa tokoferoksil radikallerinden alfa tokoferolü tekrar meydana getirerek bir koantioksidan gibi görev yapar. Bu antioksidan görevlerinin yanı sıra, Fe+3'ü yağ peroksidasyonunu artıran Fe+2'ye indirgeyerek, oksidan bir davranış da şekillendirebilir[227].

2.12.4.1.c. Beta karoten

Beta karoten, karotenoidlerin lipitde çözünen bir formudur. Aktif A vitaminine çevrilirler ve provitamin benzeri görev alırlar. Beta karoten göz hücrelerinde ve retinada retinol maddesine dönüşür ve az ışıklı ortamda görmemizi sağlar. Beta karoten, güçlü bir antioksidan özelliğine sahip serbest radikal süpürücüsüdür[225].

2.12.4.1.d. Folik Asit

Folik asit B vitamin ailesinde yer alır ve suda eriyebililir. Folik asit protein sentezi ve eritrositlerin oluşması için gereklidir. İnsanlarda üreme özelliklerinin sağlığı açısından önemlidir. Ayrıca, gebelik ve çocukluk dönemlerinde hücre bölünmesi sırasında görev yapar. Folik asit erkeklerde spermatogenezisin oluşmasında rol alır. Folik asit serbest radikalleri temizleyen güçlü bir antioksidandır. Ayrıca diğer B vitaminleri ile birlikte plazma homosistein seviyesini azaltabilir. Buna ilave olarak, vitamin C ve E gibi antioksidan vitaminler homosistein aracılı oksidatif dolaşım hasarını engellemede önemli rol alabilir[228].

2.13. Çalışmada kullanılan kimyasallar

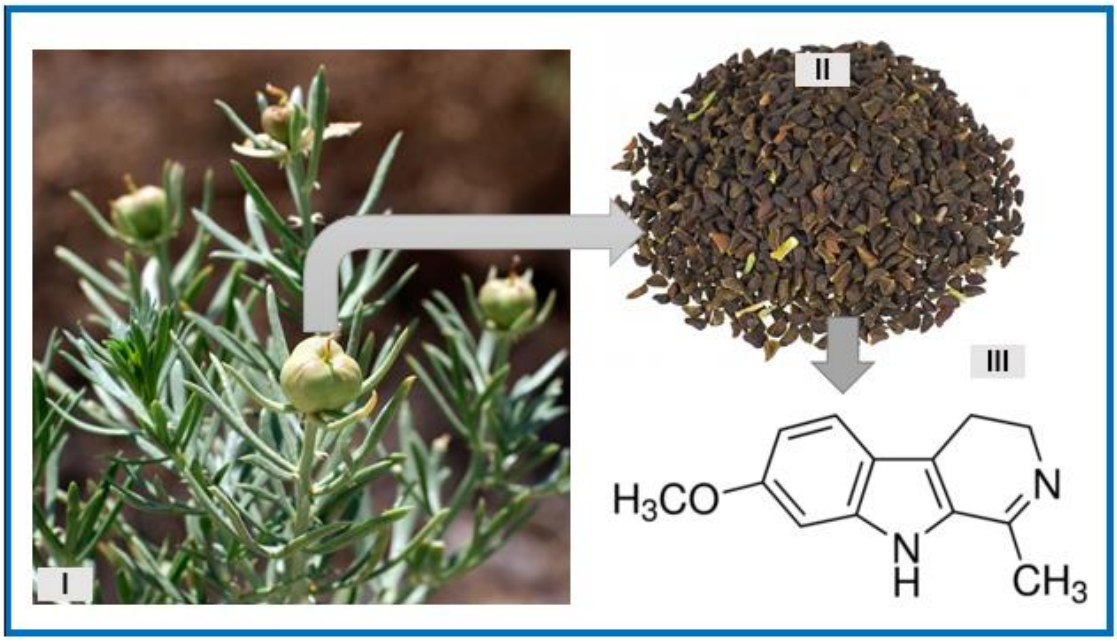
2.13.1. Harmalin

Beta karbolinler, peganum harmala bitkisinde doğal olarak bulunan alkaloidlerdir ve monoaminoksidaz (MAO) inhibisyonunun yanı sıra benzodiazepin, imidazolin, serotonin ve opiat reseptörlerine bağlanmalarından dolayı çok çeşitli psikofarmakolojik etkileri vardır[229]. Doğada, beta karbolin alkaloidleri, bu bileşiklerin aracılık ettiği veya tetiklediği psikoaktif etkiler sergileyen Banisteriopsis caapi ve Peganum harmala dahil olmak üzere birçok bitkide bulunduğu bildirilmektedir[230].

Şekil 2.12. Peganum harmala tohumlarından elde edilen harmalinin yapısal gösterimi; I: Peganum harmala bitkisi; II: Peganum harmala tohumları; III: Tohumlardan elde edilen harmalinin yapısal gösterimi

Peganum harmala tohumlarının hipotermik ve halüsinojenik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir ki abortif, narkotik, afrodizyak, uyarıcı, yatıştırıcı gibi tıbbı bir ilaç olarak kullanılır. Ayrıca Peganum harmala ekstresi antifungal, antibakteriyel ve antitümör etkiside gözlenmiştir[231]. Doz aşımında karşılaşılan sonuçlar arasında zehirlenme vakaları bildirilmiştir. Bunun gibi durumlarda felç, kasılma, halüsinasyon görmek, sindirim problemleri (bulantı, kusma), hipotermi ve bradikardi oluşturduğu gözlenmiştir[232].

P. harmala'nın tohumları ve kökleri doğal olarak oluşan biyoaktif beta karbolinlerin iyi bir kaynağıdır. Bu bileşiklerin, insan vücudu ve beyindeki benzodiazepin, serotonin, opioid ve imidazolin gibi birkaç reseptöre bağlandıkları ve ayrıca sitokrom P450 ve monoaminoksidaz (MAO) gibi enzimlerle etkileşime girdikleri bilinmektedir[231].



Peganum harmala bitkisinden elde edilen tohumların bir takım kimyasal işlemler sonrasında işlenmesi sonucu harmalininde içinde bulunduğu beta karbolin grubu alkaloidler oluşmaktadır. Beta karbolinlerin, MAOA'nın inhibisyonu ve potansiyel antidepresan eylemleri de dahil olmak üzere, farmakolojik ve toksikolojik etkilerinden bazılarının sorumlu olduğunu teyit etmektedir. Bu sonuçlar, peganum harmala ekstraktlarının, antidepresan olarak potansiyel uygulama ile seçici ve geri dönüşümlü MAO-A inhibisyonu üreten farmakolojik veya bitkisel ajanlar olarak faydalı olacağını göstermektedir.

Peganum harmala bitkisinin oksidatif stresin neden olduğu nörodejenerasyon sonucu gelişen kompleks nöronal hasarların önüne geçtiğini gösteren çalışmalar mevcuttur[233]. Oksitleyici ve antioksidan sistem arasındaki dengesizlik serbest radikallerin tahrip edici etkilerine neden olabilir. Harmalin gibi flavanoidlerin ise epilepsi hastalığı dahil olmak üzere birçok nöron dejenerasyonuna bağlı hastalıklarda serbets radikallerin potansiyel zararlı etkilerini önlediği gösterilmiştir[234]. Deneysel kanıtlar, flavonoidlerin, yapısal olarak benzodiazepinler ile benzer oldukları için GABAA-Cl-kanal kompleksini modüle ederek antiepileptik aktivite sergilediklerini açıkça göstermiştir[234]. Bu yüzden flavonoidler, merkezi sinir sistemindeki hücresel oksidatif süreçleri bozabileceklerinden, fenolik yapıları nedeniyle nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde modüle edici bir role sahip olabilir[235]. Oksidatif stres, hidroksil radikali (HO), süperoksit anyon radikali (O2), hidrojen peroksit (H20), peroksil radikalleri (HOO) ve yüksek miktarlarda nitrik oksit gibi reaktif oksijen türlerinin aşırı üretiminden kaynaklanır. Beyindeki oksijen ihtiyacı, yüksek miktarda mitokondri faaliyeti nedeniyle hasara meyillidir.

Ayrıca nöbetler, biyomoleküllerin oksidatif hasarına neden olan reaktif oksijen moleküllerinin üretimini artırmaktadır[236].

Harmalin ($C_{13}H_{14}N_2O$), 214.26 g/mol moleküler ağırlığa sahip, 229-231°C erime noktasına sahip olan bir fizyoaktik moleküldür. Bu molekülün son yıllarda yapılan çalışmalar ile antioksidan, anksiyolitik, antikonvulsan, antikanser, antienflamatuvar, analjezik ve antidepresan etkileri ortaya çıkarılmıştır.

2.14. Harmalin etkileri

2.14.1. Harmalinin anksiyolitik etkisi

Farelerde yapılan bir araştırmada, harmalinin yükseltilmiş artı labirent testi kullanılarak durumluk kaygı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Düşük harmalin dozları (5-10 mg / kg) ankisiteyi arttırırken, yüksek dozlarda (20 mg/kg) anksiyolitik etkiler ortaya çıkarmıştır[237]. Farelerde yapılan bir başka çalışma, obsesif-kompulsif bozukluğun bir hayvan modeli olan mermer gömme testi kullanılarak harmalinin anksiyolitik aktivitesi araştırılmıştır ve 5-7.5 mg / kg harmalin ile tedavi edilen hayvanların, çok daha fazla sayıda mermer gömdüğü bildirilmiştir. Bu davranış harmalinin anksiyolitik bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır[238,239]. Harmalinin farelerde durum kaygısı üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada labirent testi uygulanmıştır. Bu çalışma daha düşük dozlarda (20 mg/kg) anksiyolitik benzeri özelliklere sahip olduğundan düşük harmalin dozlarının (5-10 mg/kg) anksiyojenik olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak davranışsal hareketler harmalinin, farelerde duygusal bir reaktivite üzerinde de etkili olduğuna ve karar verme yeteneklerini etkileyerek etki gösterdiğine dair kanıtlar sunmaktadır[237].

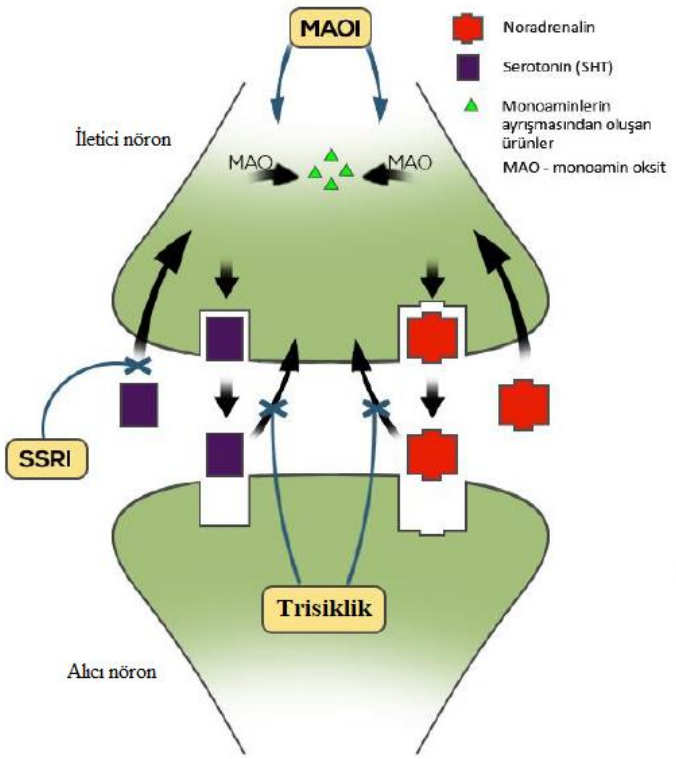
2.14.2. Harmalinin antidepresan etkisi

Antidepresan etki noradrenalin veya seratoninin geri alımını engelleyerek ortaya çıkmaktadır. Monoamin oksidaz (MAO), aminlerin ve nörotransmiterlerin oksidatif deaminasyonunu katalize eder ve duygudurum bozuklukları, depresyon, oksidatif stres ve advers farmakolojik reaksiyonlarda rol oynar. Herraiz ve ark. yaptığı bir çalışmada Hypericum perforatum, Peganum harmala ve Lepidium meyenii insan MAO-A ile etkileşime girerek ruh halini ve zihinsel koşulları iyileştirdiğini ortaya koymuştur[240].

Udenfriend ve ark. bağırsak ve beyin dahil, insan vücudunun çeşitli yerlerinde doğal olarak bulunan harmalinin monoamin oksidaz inhibitörü olduğunu bildirdi[241].

İnsanlarda MAO-A ve MAO-B olmak üzere 2 tür MAO vardır ve her ikisi de dopamin ve norepinefrin gibi bazı biyojenik amin nörotransmiterlerinin deaminasyonunda katalizörüdür. Bununla birlikte MAO-A, serotonin [5-hidroksitriptamin] ve DMT [dimethytryptamine] gibi triptamin moleküllerinin metabolize edilmesinde yer alan tiptir[241].

Farmakoloji kullanım sahası geniş olan, merkezi sinir sistemini situmule ederek MAO-A inhibitörünü olan üzerlik otunun tohumlarında β-karbolin alkoloidlerinden harmin, harmal, harmalin ve harmalol bulunmaktadır. Harmaline ve tetrahidroharmin içeren bu tohumların antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilir[242].



Şekil 2. 13. İletici ve alıcı nöronlar arası trisiklik ve SSRI aracılığı ile monoamin oksidaz inhibisyonun gerçekleşmesi

Monoamin oksidaz alıcı ve iletici nöronlar arasında etkileşerek nörolojik durumun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Trisiklik antidepresanlar (opipramol, klomipramin, imipramin, amitriptilin, maprotilin), serotonin ve noradrenalin gerialım pompalarını, çok az olarak da dopamin gerialım pompalarını inhibe ederek etki gösterir. Seçici serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) ise sertralin, fluoksetin, paroksetin ve sitalopram'dır. Huzursuzluk, motor hareketlerde değişim, cinsel fonksiyon bozuklukları, diyare gibi yan etkileri olabilir. Özellikle ek medikal hastalıkları olanlarda ve yaşlılarda çoklu ilaç kullanımında sorun oluşturabilecek sitokrom enzim düzeyindeki etkileşmelere yol açabilir. SSRI etkisi ile iletici nörondan serotonin aktarımı engellenir ve trisiklik etkisi ile iletici nörona noradrenalin aktarımı kesilir. Bu mekanizma ile MAOI gerçekleşir (Şekil 2.13). Harmalin ve benzeri antidepresan etkili maddelerin kullanımı ise benzer etkilerde bulunabilir.

2.14.3. Harmalinin antioksidan ve antienflamatuar etkisi

Peganum harmala yapraklarının antioksidan kapasitesi, lipid peroksidasyon inhibisyonu üzerindeki etkisinin amonyum tiyosiyanat metodu ile belirlenmesiyle değerlendirilen çalışmalar mevcuttur. Linoleik asidin oksidasyonu, beş gün boyunca P. harmala yapraklarının metanol özütü (75.9 ±% 0.3) ile etkili bir şekilde inhibe inkübasyondan sonra inhibe edilmiştir. Metanol ekstresi, pozitif kontrol tokoferol (80.12 ±% 0.4) ile karşılaştırıldığında yüksek bir antioksidan etkinlik göstermiştir. Bu güçlü antioksidan aktivite, fenolik bileşiklerin mevcudiyeti ile ilgili olabilir[243]. Ayrıca P. harmala ekstresinin, önemli bir reaktif oksijen türü (ROS) temizleyicisi olarak antioksidan aktivitesi, 17β-estradiol seviyesi üzerindeki artan ilişkisi nedeniyle olabilir[244]. Harmalin ve harmin E vitamininin kalıcılığını artırmaktadır ve özellikle serbest radikal süpürme kapasitesi sergilemektedir. Bununla birlikte, harmalinin serbest radikallere karşı hem temizleyici hem de önleyici kapasitede ve LDL proteininin agregasyonunu engellemede harminden önemli ölçüde daha yüksek bir antioksidan kapasitesi vardır[245].

P. harmala tohumlarından elde edilen ekstraktın anti-enflamatuar mekanizması, insan THP-1'den türetilmiş makrofajlarda hem anti-enflamatuar (IL-10) hem de pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonu ve salımı ölçülerek değerlendirildi.

Ekstrakt, IL-10 salımını ve mRNA ekspresyonunu 64 ug / mL konsantrasyonunda belirgin şekilde arttırdı ve IL-1, IL-6 ve TNF-a'nın ekspresyonunu ve salımını doza bağlı bir şekilde baskılamıştır. Ekstrakle muameleden sonra IL-2'nin ekspresyon seviyeleri üzerinde önemli bir etki gözlenmedi. Ekstrenin, insan monositik hücre hattında THP-1'de IL-10 mRNA'nın salınımını ve ekspresyonunu arttırmanın yanı sıra IL-1, IL-6 ve TNF-a mRNA ekspresyonunu baskılaması muhtemelen anti-enflamatuar özelliğinden kaynaklanmaktadır[246]. Harminin antienflamatuar aktivitesi, tümör nekroz faktörü TNF'nin baskılanması ile sağlanmıştır.

Peganum harmala alkaloidlerinin antienflamatuar aktivitesi prostaglandin E2, TNF-a ve TNF-Kappa B gibi proenflamatuar mediatörleri baskılayarak kanıtlanmıştır[247].

2.14.4. Harmalinin DNA topoizomeraz inhibitör aktivite ve antitümör etkisi

Geçtiğimiz yıllarda, birkaç çalışma Peganum cinsinden izole edilen ekstraktların ve bileşiklerin, çeşitli kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini göstermiştir. İlk olarak Pan ve ark. Peganum cinsinin antitümör aktivitelerini bildirdiler ve harmin alkaloidi 180 farede sarkomu önemli derecede geriletti[248].

Son zamanlarda, bazı araştırmacılar ayrıca, esas olarak DNA'ya girmeyi ve sentezine müdahale etmeyi, topoizomeraz I ve II'yi inhibe etmeyi, sikline bağımlı kinazları (CDK'leri) inhibe etmeyi ve apoptoz mekanizmasını indüklemeyi içeren özütlerin ve bileşiklerin sitotoksisite ve antitümör etkilerinin altında yatan mekanizmaları da incelediler[15]. İn vitro bulgular P. harmala tohumu ekstraktının insan DNA topoizomeraz I'yi inhibe ettiğini ve HPTLC analizinin sonuçlarına dayanarak ekstrenin biyolojik aktivitesinin β-karbolin içeriği ile açıklanabileceğini ortaya koydu. Bir çalışma, DNA topoizomeraz II'nin aktivitesi üzerindeki inhibitör etkinin, tümör ve sitotoksik etkiye karşı harmalinin mekanizmalarından biri olduğunu göstermiştir[249].

Bununla birlikte başka bir çalışma, harmin ve türevlerinin dikkate değer bir DNA interkalasyon kapasitesi ve önemli topoizomeraz I inhibisyon aktivitesi sergilediklerini, ancak topoizomeraz II üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu veriler sitotoksisite ve topoizomeraz I inhibisyonu veya DNA bağlama kapasitesi arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Korelasyon topoizomeraz I aracılığı ile gerçekleşmiştir ve DNA bölünmesi veya bağlanması, antitümör aktiviteleri için üstün analogların tasarlanması ve geliştirilmesi için bir rehber olarak kullanılabilir[250].

Sonuçlar, harmalinin, SGC-7901 kanser hücrelerinde apoptotik hücre ölümündeki bir artışla birlikte tümör hücresi proliferasyonunu inhibe edebileceğini ve G2/M hücre döngüsü durmasını indükleyebileceğini kuvvetle göstermiştir. Harmalin, p-Cdc2, p21, p-p53, siklin B'nin hücre döngüsü ile ilgili proteinlerinin ekspresyonlarını yukarı doğru düzenleyebilir. Buna ek olarak, harmalin Fas / FasL, aktif kaspaz-8 ve kaspaz-3 sinyallerini yukarı doğru düzenleyebilir. Ayrıca, Fas / FasL sinyalinin bloke edilmesi, harmalinin neden olduğu apoptozu belirgin şekilde engelleyebilir. Fas / FasL aracılı yolakların, harmaline bağlı apoptozda rol oynadığını öne sürmektedir. Harmalin ayrıca in vivo olarak 15 mg/kg'lık bir doz ile antitümör aktivitesine de yol açabilir.

Harmalinin hücre döngüsü durdurması ve apoptozu indükleyerek potansiyel antitümör aktivitesine sahip olması ile daha fazla araştırılması gerekmektedir[251].

2.14.5. Harmalinin Katekol-O-metiltransferaz emzim inhibitor özelliği

Katekol-O-metiltransferaz (KOMT) katekolaminlerin metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. Katekolaminlere dopamin, adrenalin, noradrenalin örnek olarak gösterilebilir. KOMT katekolamin nörotransmitterlerinin etkisinin durdurulmasında görev alır. KOMT enzimi postsinaptik nöron biriminde bulunan hücre içi bir enzim olma özelliği

göstermektedir. İnsanda gen üretim yerine sahip olan KOMT, fonksiyonel polimorfizm aktivitesinin yer değiştirmesine yol açar. KOMT geni hasarında şizofreni ve bipolar bozukluğun yanında migren gibi hastalıkların patogenezinde etkili olduğu bilinmektedir[252].

Yalçın ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada üzerlik tohumu alkaloitleri KOMT ile katalizlenen metil oluşturma reaksiyonunu önleyebilme gücü araştırılmıştır. Ekstraksiyon işlemleri ile elde edilen maddeler ile çalışılmış ve polifenollerinin KOMT enzim durdurucu yetenekleri, bu bileşiklerin standartları ve bilinen en iyi KOMT inhibitörü olan 3,5-dinitrokateşol ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre harmalin umut vaat eden doğal KOMT inhibitörleri gibi oldukları saptanmıştır ve inhibisyon özelliği ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca, bu alkaloit ve polifenolik bazlı doğal bileşiklerin bilinen antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin de olması nedeniyle çok fonksiyonlu bileşikler olarak bildirilmiştir[253].

2.15. Harmalinin metabolizması

Geçtiğimiz birkaç on yıl boyunca, harmalinin in vitro metabolizması sıçan, fare ve insan gibi türlerde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır[254]. Subkutan enjeksiyondan 30 dakika sonra ince bağırsakta, karaciğerde, böbreklerde ve akciğerlerde yüksek radyoaktivite tespit edildi. Harmalinin yaklaşık% 40'ı insan serumuna veya sıçan serum proteinlerine in vitro bağlandı. Beyindeki en yüksek konsantrasyon enjeksiyondan 1 saat sonra gerçekleşmiştir. Harmalinin beyin dokuda eşit konsantrasyonlarda dağılım göstermektedir. Harmalin ve metabolitleri için ana atılım yolu ise böbreklerdir. Enjekte edilen dozun toplam % 62'si idrarla, % 11.5'i dışkı ile aynı süre zarfında 96 saat boyunca atıldı. İlk 8 saat boyunca, idrardaki harmalinin yaklaşık % 25'i değişmemiş, ancak 8-24 saatlik bir süre boyunca bu oran % 7'ye düşmüştür[255].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneyde kullanılan hayvanlar

Çalışmada kullanılan hayvanlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilmiştir. Laboratuvarda 23 ºC oda ısısında, 60± 5% nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulan, besin ve su

alımları serbest olan, 2-3 aylık ve 270±30 gr ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçanlar (n=84) kullanıldı.

Çalışma için Düzce Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 2018/1/1 Numaralı kod ile etik onay alınmıştır.

3.2. Deney grupları, maddeler ve dozları

Çalışmada yer alan sıçanlar deney başlamadan önce kronik (n=42) ve akut (n=42) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Daha sonra ana grupların her biri 6 alt gruba ayrıldı (Tablo 3.1 ve Tablo 3.2).

Kronik harmalin gruplarına 21 gün boyunca 08.00-12.00 saatleri arasında Tablo 3.2'de belirtilen maddeler uygulandı. Buna göre harmalin 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Kronik uygulamadan sonraki günde (22.gün) ECog kaydı alındı.

Akut grupda bulunan hayvanlara Tablo 3.1'de belirtilen maddeler uygulandı. Gruplar arasında gerek mevsimsel gerekse de zamansal farkın minimalize edilmesi için akut harmalin grubundaki hayvanların ECoG kayıtları, kronik grupdaki hayvanlar ile aynı periyotta yapıldı.

Çalışmada, harmalin (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Missouri, USA) salin'de çözdürüldü. Çalışmada, harmalin 10, 50 ve 100 mg/kg dozlarda i.p. olarak uygulandı.

Anestezik olarak 1.25 gr/kg i.p. dozda üretan (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Missouri, USA) kullanıldı.

Epilepsi oluşturmak için kullanılan penisilin G potasyum tuzu (İ.E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş., İstanbul, Türkiye) 2 µl hacim içinde 500 IU intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı ve tüm ilaçlar günlük olarak hazırlandı.

Tablo 3.1. Akut harmalin uygulanan gruplar

Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Yolu	Hayvan Sayısı
Sham	-	-	-	7
Sadece Harmalin	Harmalin	100 mg/kg	i.p.	7
Kontrol (penisilin)	Salin	1 ml/kg	i.p.	7

10 mg/kg Harmalin	Harmalin	10 mg/kg	i.p.	7
50 mg/kg Harmalin	Harmalin	50 mg/kg	i.p.	7
100 mg/kg Harmalin	Harmalin	100 mg/kg	i.p.	7

Tablo 3.2. Kronik harmalin uygulanan gruplar

Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Yolu	Hayvan Sayısı
Sham	-	-	-	7
Sadece Harmalin	Harmalin	100 mg/kg/gün	i.p.	7
Kontrol (penisilin)	Salin	1 ml/kg/gün	i.p.	7
10 mg/kg Harmalin	Harmalin	10 mg/kg/gün	i.p.	7
50 mg/kg Harmalin	Harmalin	50 mg/kg/gün	i.p.	7
100 mg/kg Harmalin	Harmalin	100 mg/kg/gün	i.p.	7

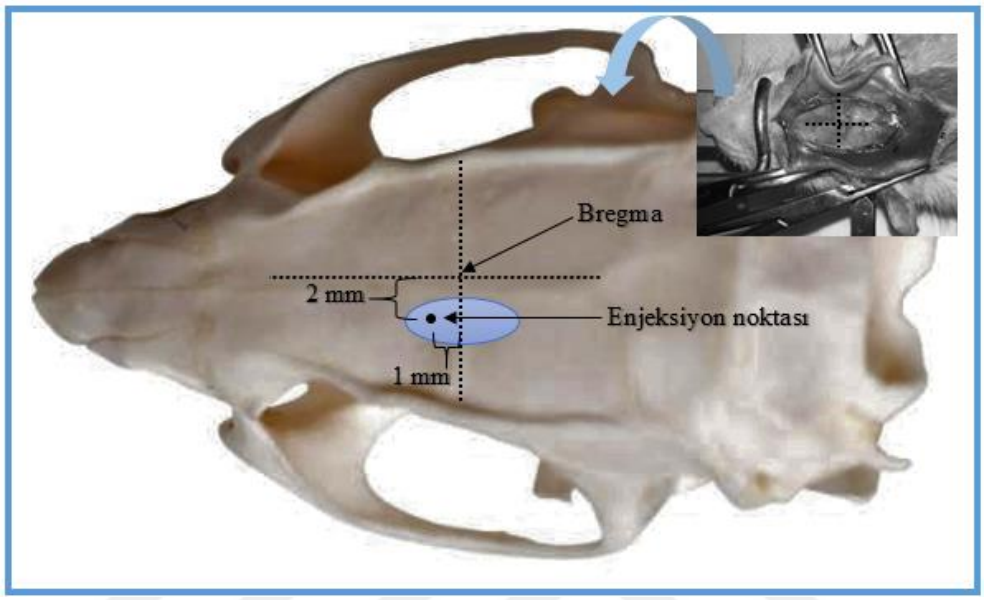
3.3. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü

3.3.1. Cerrahi Prosedür

Tüm gruplarda, her bir hayvan 1.25 gr/kg üretan ile anesteziye alınarak yüzüstü yatırıldıktan sonra stereotaksik çerçeveye tespit edildi (Harvard Instruments, South Natick, MA, ABD). Baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru bistüri ile ensize edildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla (FST Rechargeable Microdrill, KF Technology, Roma, İtalya) inceltilerek dikkatlice kaldırıldı.

3.3.2. Epileptiform aktivitenin oluşturulması

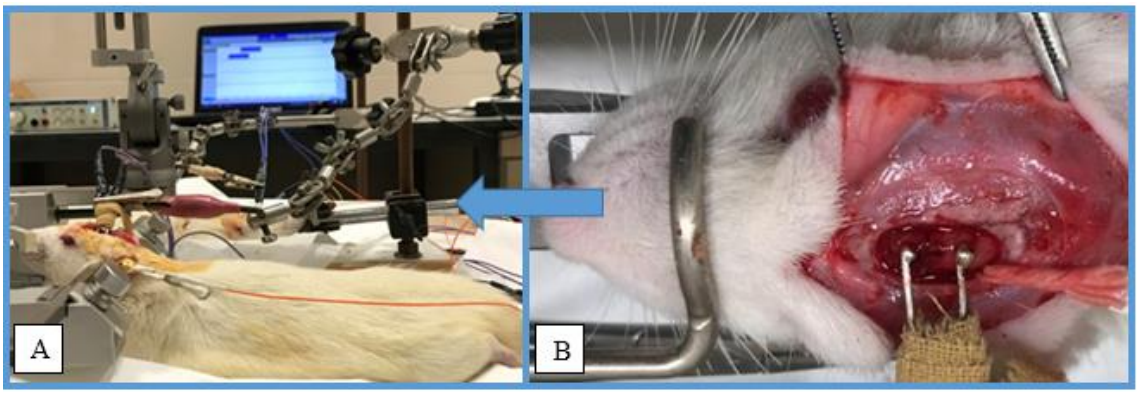
Epileptiform aktivite, bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1.2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/ 2 µl penisilinin i.c. olarak verilmesiyle oluşturuldu. Ratlarlar uygun şekilde anestezi altına alınıp kafatası bölgesi (mavi alan) kaldırıltan sonra Şekil 3.1'de bregmanın 2 mm lateraline ve 1 mm önünde yer alan siyah nokta ile gösterilen kısıma enjeksiyon gerçekleştirildi.



Şekil 3.1. Rat kafatasının aksiyal görüntüsünde epileptiform aftivite oluşturmak amacıyla yapılan enjeksiyonun konumu

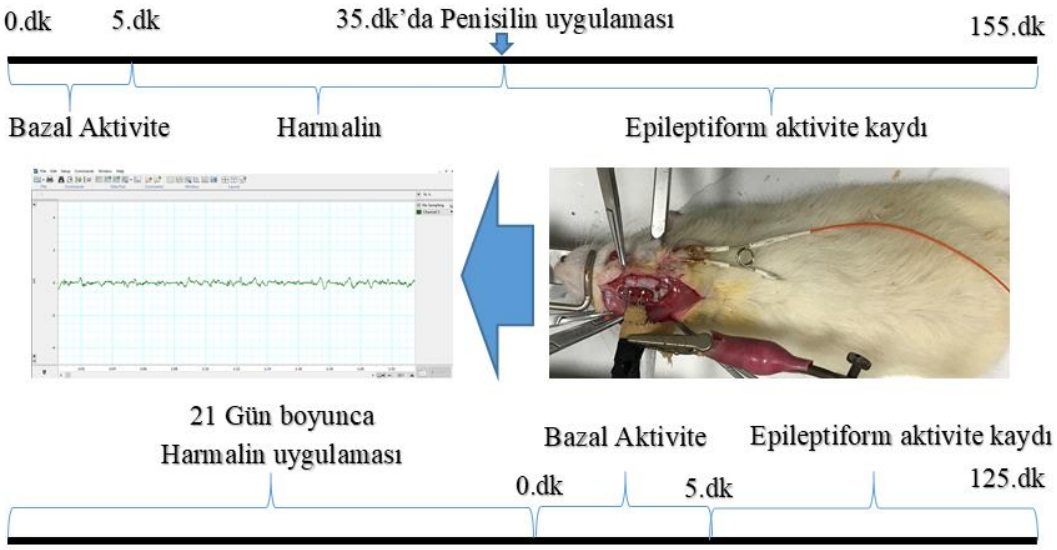
3.3.3. Elektrofizyolojik Kayıtlar

Sol hemisfer üzerinde bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi (Resim 3.1.B). Referans elektrot ise sıçanların sağ kulağına sabitlendi.



Resim 3.1. A; Stereotaksik sistem ile sabitlenen rat'ın kulağına takılan referasn elektrot, B; Korteks yüzeyine yerleştirilen Ag-AgCl top elektrotlar

Kayıt alınacak elektrot kordinatının ilki bragma hattının 1mm önüne ve sagital sütürün 2mm lateraline, ikincisi ise bragma hattının 5mm posteriyoruna ve sagital sütürün 2mm lateraline yerleştirildi. (Resim 3.1.A) Elektrotlar yerleştirildikten sonra PowerLab/8SP veri toplama kayıt sistemi ile ECoG kayıtları alındı (PowerLab/8SP, ADInstruments Pty Ltd. Castle Hill, NSW, Avustralya).



Şekil 3.2. Akut ve kronik harmalin gruplarında maddelerin veriliş süreleri

Akut harmalin gruplarına maddeler enjekte edilmeden önce beş dakikalık bazal aktivite kaydı alındı. Bazal aktivite kaydından sonra (0. dk) harmalin gruplarına harmalin ve kontrol (penisilin) grubuna salin i.p verilerek 30 dakika daha ECoG kaydı alındı (Şekil 3.2). Otuz dakikalık ECoG kaydından sonra intrakortikal penisilin enjekte edildi. dakika daha kayıt alındı. Sadece harmalin grubuna ise beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra 100 mg/kg harmalin enjekte edildi. Böylece her bir hayvanda toplam 155 dakikalık ECoG kaydı alınmış oldu (Şekil 3.2.).

Kronik harmalin uygulanan gruplara 21 gün boyunca 08.00-12.00 saatleri arasında maddeler uygulandı. Kronik uygulamanın 22. gününde ise ECoG kaygı alındı. Bu kayıtlar cerrahi prosedür kısmında anlatıldığı gibi sol somatomotor alan üzerindeki kafatası kemiği kaldırıldıktan sonra somatomotor alana iki adet kayıt elektrotu yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra beş dakikalık bazal aktivite kaydı alındı. Bazal aktivite kaydından sonra intrkortikal penisilin enjekte edildi ve 120 dakika daha kayıt alındı. Böylece her bir hayvandan toplam 125 dakikalık ECoG kaydı alınmış oldu (Şekil 3.2.).

Elektrotlardan alınan sinyaller 0,1-50 Hz band-pass ile filtrelenerek bir yükseltici aracılığıyla kayıt edildi (BioAmp, AD Instruments, Avustralya). Bunlar 1024 Hz örnekleme hızında sayısallaştırıldı. Epileptiform aktivite ilk başlama zamanı, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve genliği değerlendirildi. Alınan kayıtların analizleri PowerLab Chart v.8 yazılım programı yardımıyla yapıldı. Bipolar diken ve diken-dalga kompleksleri şeklinde gerçekleşen epileptiform aktivite incelendi ve her bir hayvan için ECoG kaydının 5'er dakikalık zaman dilimlerindeki diken dalga sayısı ve genlik ortalamaları ölçülerek veri olarak kullanıldı.

3.4. Antioksidan aktivitenin belirlenmesi

Serumda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GSR) seviyelerini belirlemek için ECoG işleminden sonra sıçanlardan alınan kanlar sarı kapaklı tüplere aktarılarak 4.000 rpm'de 15 dakika santrifüj (Heraeus labofuge 400, Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) edildi. Santrifüj işleminden sonra elde edilen serumlar ependorf tüplerine alınarak test gününe kadar -20 °C'de saklandı.

3.4.1. Antikora bağlanmış enzimin aktivitesini araştırma (ELISA) prosedürü

Çalışmamızda ELISA kitleri SOD, CAT, GPx ve GSR (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, Çin) kullanılmıştır.

Tablo 3.3. Kitlerin içeriklerinde bulunan malzemeler ve miktarları

Kit Materyalleri	Miktarları
Standart (320ng/ml)	0.5ml
Standart diluent	3ml
Mikroelisa strippleyt	96 kuyu
Konjugat reaktifi	6ml
Yıkama solüsyonu (30X)	20ml
Biyotin CAT Ab	1ml
Kromojen solüsyon A	6ml
Kromojen solüsyon B	6ml
Stop solüsyonu	6ml

ELISA test prosedürü aşağıda gösterildiği gibi özetlenmiştir.

1- Kitler ve serumlar çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına alındı. Oda sıcaklığına gelen serumlar vorkeksde homojenize edildi.

2- Homojenize olan serumlar kit kullanım prosedüründe önerilen şekilde dilüe edildi.

3- Standart kuyulara 50u1 standart, 50u1 streptavidin-HRP ilave edildi.

4- Test kuyularına 40u1örnek, ardından 10u1 aranacak enzim antikoru ve 50u1 streptavidin-HRP ilave edilerek 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.

5- Elde edilen karışımlar distile sui le yıkama solüsyonu (30x) kullanılarak yıkandı.

6- Her kuyuya 50u1 kromojen A ve hemen ardından 50u1 kromojen B solüsyonları ilave edilerek nazikçe karıştırıldıktan sonra 37 ° C'de 10 dakika kranlık bir ortamda inkübe edildi.

7- Her bir kuyuya reaksiyonu sonlandırmak için 50u1 stop solüsyonu eklendi ve bu sırada mavi renkli kuyuların aniden sarı renge dönüştüğü görüldü.

8- Pleyt okuması gerçekleştirmek amacıyla 450nm ışık dalga boyunda spektrofotometre (Bio-Rad model 680 microplate reader, Bio-Rad Labrotories, Inc, ABD) kullanıldı ve optic yoğunluklar kaydedildi.

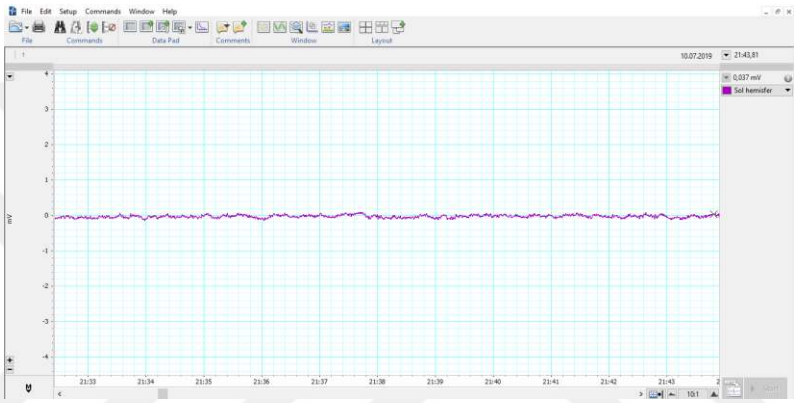
3.5. İstatiksel analiz

Her hayvan için elde edilen kayıtlardan ilk epileptiform aktivite başlama zamanı, epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği bilgisayar yazılımı (Lab Chart 8, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. Epileptiform aktivite kayıtları beşer dakikalık periyotlarla ayrıldıktan sonra analiz edildi. İlk epileptiform aktivite başlama zamanı ve her bir periyottaki diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği ölçümleri bakımından gruplar arası farklılıklar one way Anova testi ile incelendi ve farklı grupların belirlenmesinde homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. SOD, CAT, GR ve GPx değerleri bakımından grupların karşılaştırılmasında Anova testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Analizlerde IBM SPSS programı kullanıldı. Antioksidan aktivitenin değerlendirmelerinde istatistiksel analiz olarak tek yönlü ANOVA, gruplar içindeki farklılıkları periyodik değişimler açısından karşılaştırmak için kullanılmıştır. P değeri 0,05'in altında olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Penisilin ile uyarılmayan ratlarda harmalin uygulamasının etkisi

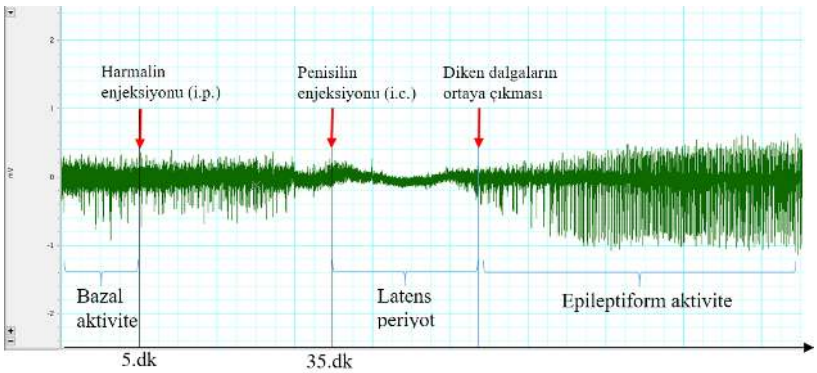
Çalışmada kullanılan harmalin maddesi en az 9 hayvanda denenerek ratların beyin bazal aktiviteleri üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığı araştırıldı. Buna göre deney sürecinde harmalinin bazal aktiviteye herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edildi. Bu bulguya ek olarak deney sırasında Sham gruplarında da epileptik aktivite tespit edilmedi (Resim 4.1).



Resim 4.1. Rat sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı ve kayıtların alınmasında kullanılan yazılımın (LabChart v.8 Pro, AD Instruments) görüntüsü.

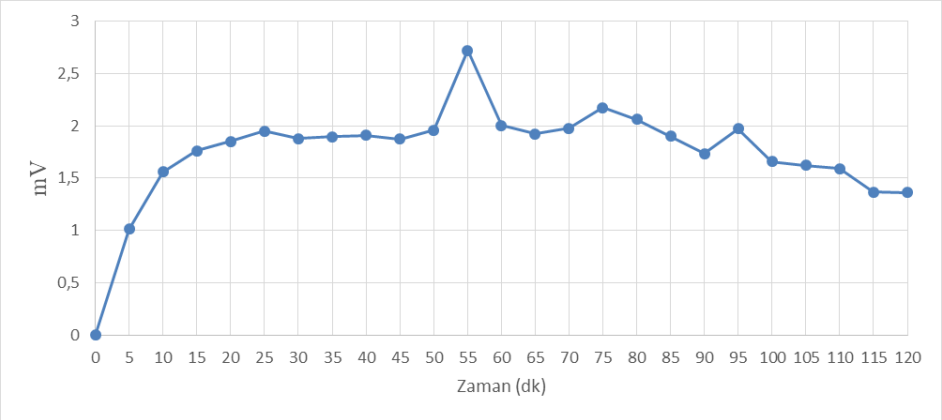
4.2. Penisilin ile uyarılan ratlarda epileptiform aktivite kaydının eldesi

Korteks'in 1.2 mm derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/ 2 µl penisilinin i.c. olarak verilmesiyle epileptiform aktivite oluşturuldu. Epileptik deşarjlar penisilin enjeksiyonunu takiben 3-8 dakika sonra diken dalga oluşumları ile ortaya çıktı (Resim 4.2).



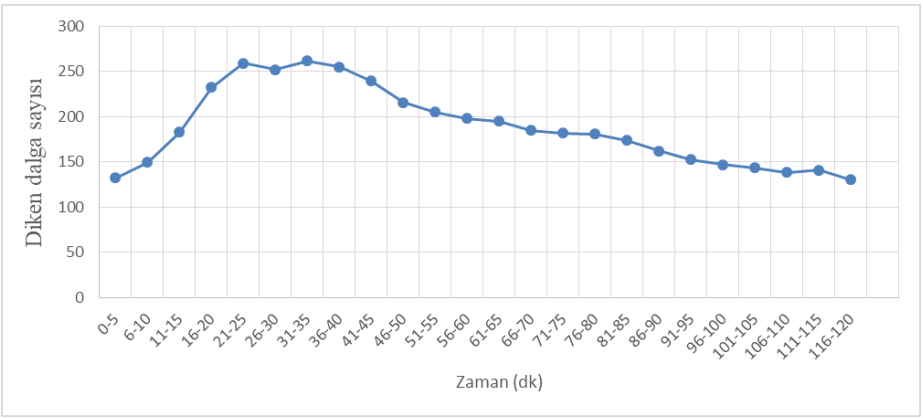
Resim 4.2. İntrakortikal penisilin enjeksiyonu ile elde edilen epileptiform aktivite kaydı

Kontrol gruplarına penisilin enjeksiyonundan sonraki ilk beş dakikada alınan ECoG kayıtlarına göre 1.01mV'luk genlik ortalaması ortya çıktı. Genlik değeri 30. dakikaya kadar yaklaşık 2mV değerinde dalgalar oluşturdu. 50. Dakikada ise artışa geçti. Maksimum genlik değeri ise 50-55.dk arasında alındıktan kayıt devam ettiği sürede azalma eğilimi gösterdi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1.İntrakortikal penisilin enjeksiyonu ile ECoG kaydında elde edilen genlik (mV) değerleri

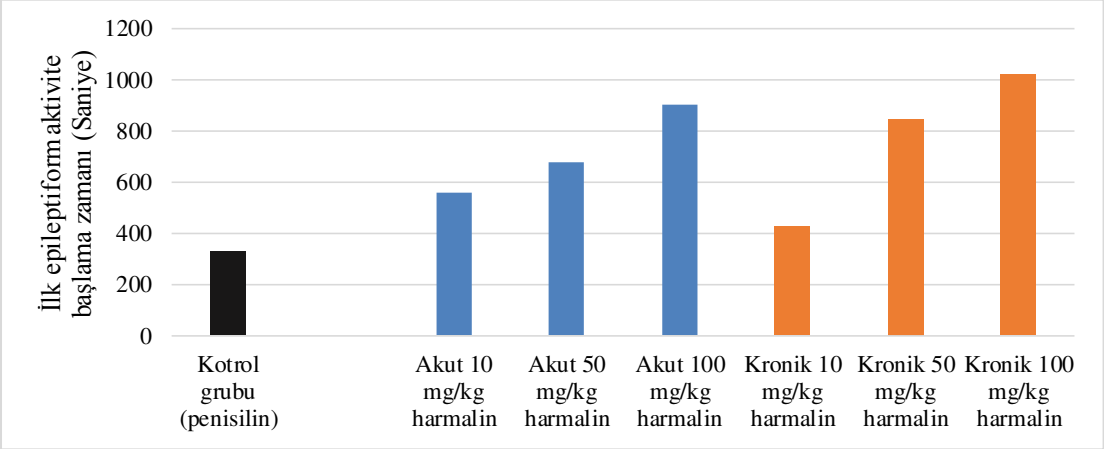
Kontrol gruplarına penisilin enjeksiyonundan sonraki ilk beş dakikada alınan ECoG kayıtlarına göre 132 adet diken dalgası şekillendi. Diken dalgalarının maksimum sayıda olduğu dakika aralıkları 258 adet diken dalgası ile 21-25. dakikalar arasında gerçekleşti. Takip eden dakikalarda değerler birbirlerine yakın seyretti ancak 50. dakikadan sonra diken dalga sayısı azaldı. 120.dakikaya kadar 130 diken dalgaya kadar geriledi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. İntrakortikal penisilin enjeksiyonu ile ECoG kaydında elde edilen diken dalga sıklığı (sayı/dk.)

4.3. Harmalinin ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi üzerine etkisi

Aşağıdaki tabloda harmalinin penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite başlama süresi üzerine etkisi kontrol grubuna göre karşılaştırılmıştır. Akut ve kronik harmalin grupları kontrol grubu (penisilin) ile karşılaştırıldığında akut grupta doza bağlı olarak nöbete başlama zamanını arttırmıştır ($p<0.05$). Kronik gruptada akut gruplardakine benzer olarak doza bağlı olarak harmalin nöbete başlama zamanını artırmıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Akut ve kronik harmalin gruplarının kontrol grubuna göre epileptiform aktivite başlama zamanı üzerine etkisi yönünden istatistiksel anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir.

4.3.1. Harmalinin epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı üzerine etkisi

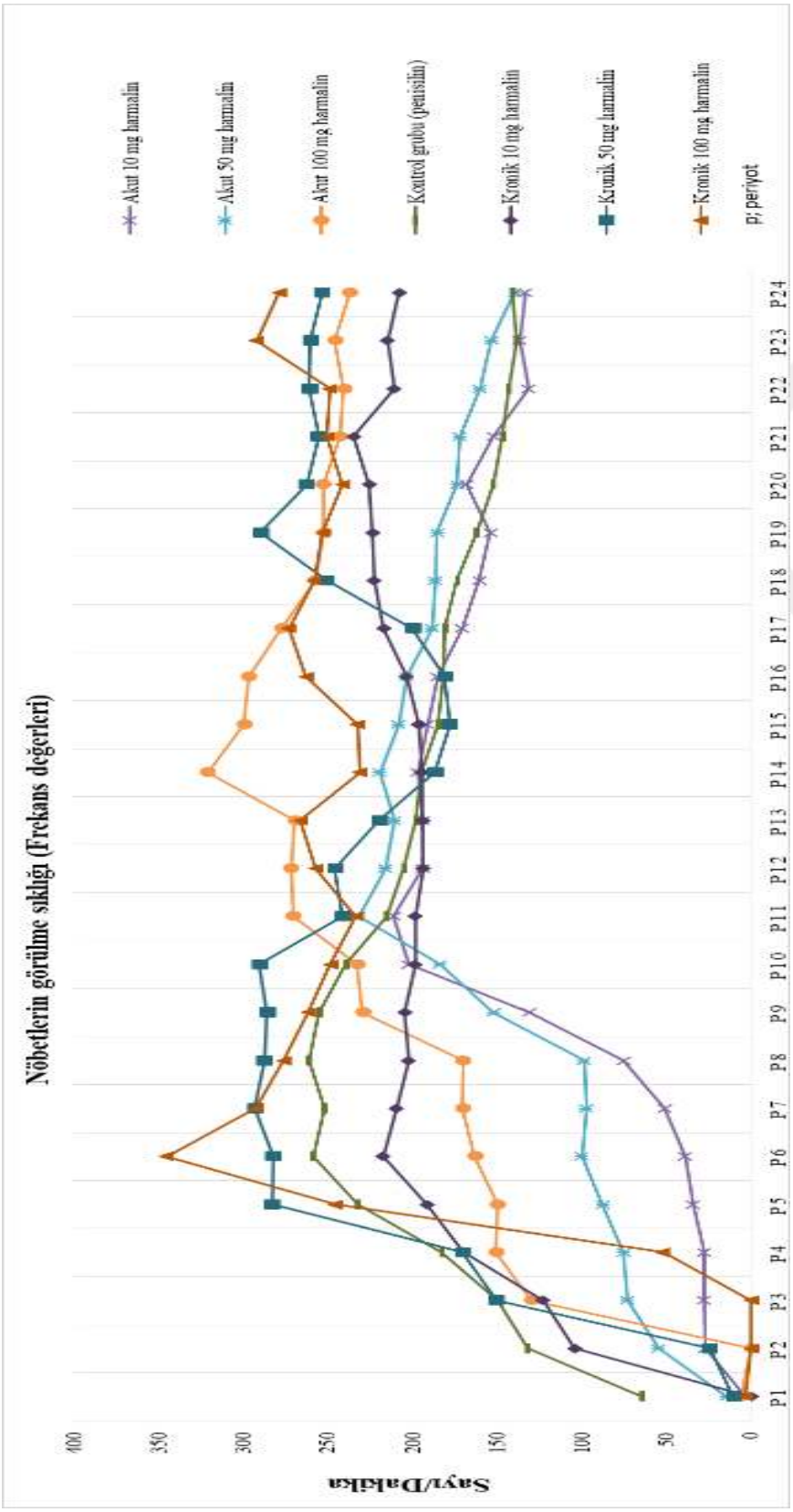
Harmalinin akut 10 mg/kg'lık dozu uygulanan grupta epileptiform aktivite diken dalga sayısı 40. dakikaya kadar, akut 50 mg/kg'lık dozunda 45. dakikaya kadar ve akut 100 mg/kg'lık dozunda 35. dakikaya (11-15. dakikalar hariç) kadar kontrol grubuna göre anlamlı fark oluşturmuştur ($p<0.05$). Akut 10 mg/kg'lık harmalin dozu uygulanan grupta 40. dakikadan sonra ise 120. dakikaya kadar (61-65, 66-70, 71-75, 91-95 ve 96-100. dakikalar arası hariç) kontrol grubuna göre diken dalga sayısı az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Harmalinin akut 50 mg/kg'lık dozu uygulanan grupta epileptiform aktivite diken dalga sayısı 45. dakikaya kadar kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalma göstermiştir. 46. dakikadan 120. dakikaya kadar (111-115 ve 116-120. dakikalar arası kontrol grubuna göre diken dalga sayısını artırmamıştır) kontrol grubu ile anlamlı fark oluşturmamıştır. Harmalinin akut 100 mg/kg'lık dozu

uygulanan grupta epileptiform aktivite diken dalga sayısı 36-40 ve 41-45. dakikalar arasında kontrol grubuna göre diken dalga sayısı düşük ancak istatistiksel olarak fark oluşturmamıştır. 46. dakikadan sonra ise 120. dakikaya kadar (86-90. dakika arası hariç) kontrol grubuna göre diken dalga sayısı yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kronik 10 mg/kg dozunda uygulanan harmalin grubunda 30. dakikaya kadar kontrol grubuna göre diken dalga sayısı azdır ancak istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Aynı doz grubunun devam eden 31-35, 36-40 ve 41-45. dakikaları arasında kontrol grubuna göre diken dalga sayısı istatistiksel olarak düşük ve anlamlıdır. 46-65. dakikalar arasındaki her 5'er dakikalık periyotları incelendiğinde kontrol grubuna göre diken dalga sayısı az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. 66-95. dakikalar arasında kontrol grubuna göre diken dalga sayısı yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. 96-120 dakikalar arasındaki her 5'er dakikalık periyotda ise kontrol grubuna göre diken dalga sayısı anlamlı olarak daha yüksektir.

Kronik 50 mg/kg dozunda uygulanan harmalin grubunda 0-5. dakikalar arasında kontrol grubuna göre diken dalga sayısı azalmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 6-10. dakikalar arasında kontrol grubuna göre diken dalga sayısı fazla ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 11-15. dakikalar arasında kontrol grubuna göre diken dalga sayısı az ancak istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Devam eden dakikalarda 60. dakikaya kadar kontrol grubuna göre diken dalga sayısı fazladır ve istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. 11-15. Dakika arasında ve 61-80. dakikalar arasındaki her 5'er dakikalık periyotta kontrol grubuna göre diken dalga sayısı az olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. 80-120 dakika arasındaki her 5'er dakikalık periyotlarda diken dalga sayısı kontrol grubuna göre fazladır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kronik 100 mg/kg dozunda uygulanan harmalin grubunda 15. dakikaya kadar geçen hsürede kontrol ve diğer gruplara göre diken dalga sayısı az ve istatistiksel olarak anlamlıdır. 16-20. dakika arasında kontrol grubuna göre diken dalga sayısı fazla ve istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. 21-30. dakikalar arasındaki her 5'er dakikalık periyotlarda kontrol grubuna göre diken dalga sayısı fazla ancak istatistiksel olarak anlamlıdır. 31-55. dakikalar arasındaki her 5'er dakikalık periyotta ve 61-65, 71-75, 86-90. dakikalar arasında diken dalga sayıları kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. 56-60, 66-70, 76-80, 81-85 ve 96-120 dakikalar arasındaki

her 5'er dakikadaki diken dalga sayısı kontrol grubuna göre fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 4.4).



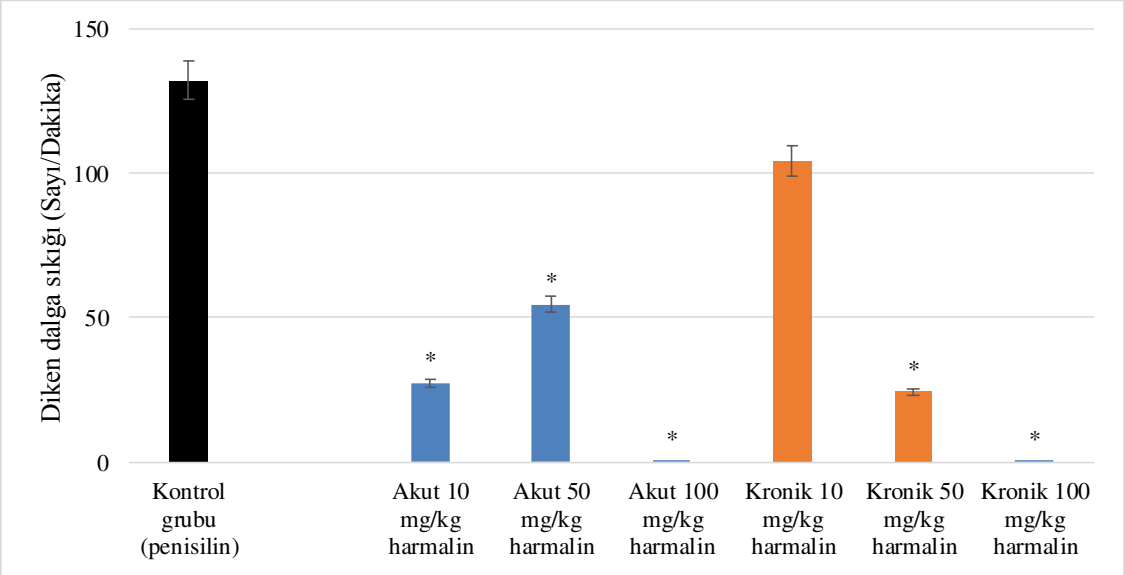
Şekil 4.4. Harmalinin akut ve kronik uygulandığı gruplarda epileptiform aktivite diken dalga frekanslarının ortalama değerleri

4.3.2. Harmalinin 0-5. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Harmalinin 0-5.dakikalar arasında Akut 10 , 50 ve 100 mg/kg gruplarında epileptiform aktivite diken dalga sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,05$). Kronik 50 ve 100 mg/kg harmalin grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,05$), (Tablo 4.1, Şekil 4.5).

Tablo 4.1. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 0-5. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	132±16,53
Akut 10 mg/kg harmalin	27,14 ±8,69*
Akut 50 mg/kg harmalin	54,57±21,79*
Akut 100 mg/kg harmalin	0±0*
Kronik 10 mg/kg harmalin	104,28±12,90
Kronik 50 mg/kg harmalin	24,28±24,28*
Kronik 100 mg/kg harmalin	0±0*



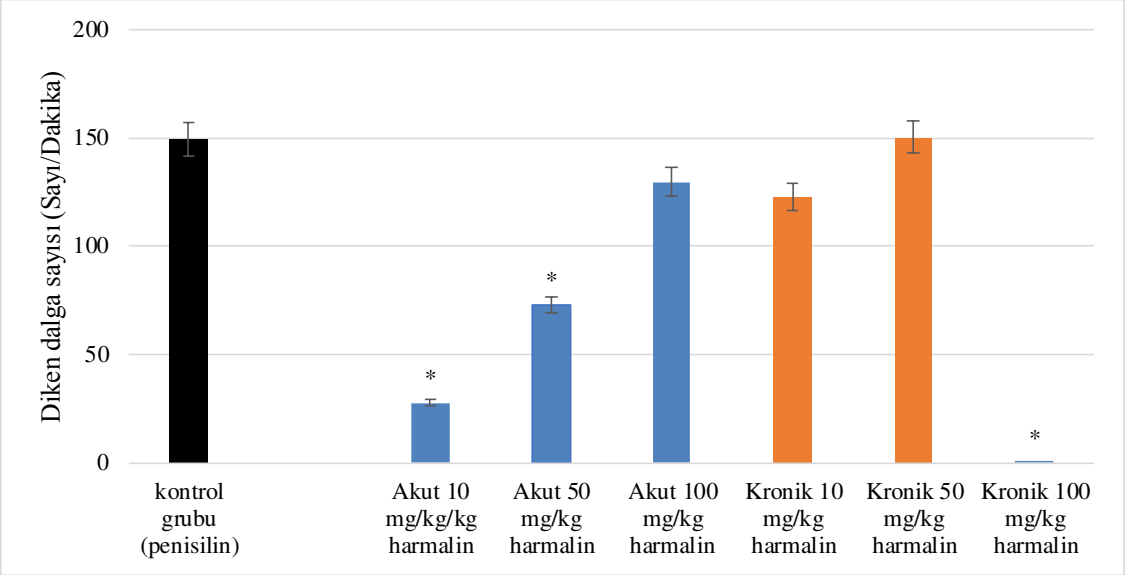
Şekil 4.5. Akut ve kronik harmalin gruplarının 0-5. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.3.3. Harmalinin 6-10. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Harmalinin 6-10. dakikalar arasında akut 10 mg/kg ve 50 mg/kg gruplarında diken dalga sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha azdır ($p < 0.05$). Kronik 100 mg/kg dozda diken dalga frekansı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktür ($p < 0.05$), (Tablo 4.2, Şekil 4.6).

Tablo 4.2. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	149,28±18,98
Akut 10 mg/kg harmalin	27,71±5,75*
Akut 50 mg/kg harmalin	72,85±17,38*
Akut 100 mg/kg harmalin	129,71±24,64
Kronik 10 mg/kg harmalin	122,71±23,10
Kronik 50 mg/kg harmalin	150,28±55,43
Kronik 100 mg/kg harmalin	0±0*



Şekil 4.6. Akut ve kronik harmalin gruplarının 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını ($P<0.05$) ifade etmektedir.

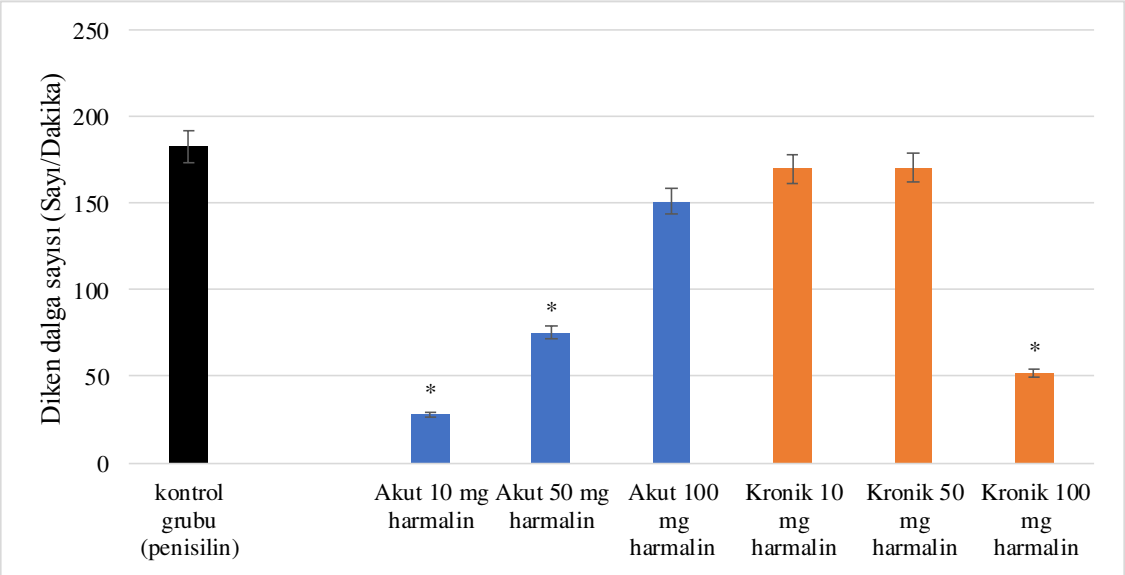
4.3.4. Harmalinin 11-15. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Harmalinin 11-15. dakikalar arasında Akut 10 mg/kg ve 50 mg/kg gruplarında diken dalga sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0,05$).

Kronik 100 mg/kg doz verilen harmalin grubunun epileptiform aktivite diken dalga sıklığı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 4.3, Şekil 4.7).

Tablo 4.3. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	182,71±25,17
Akut 10 mg/kg harmalin	27,85±6,58*
Akut 50 mg/kg harmalin	75,14±16,42*
Akut 100 mg/kg harmalin	150,85±20,26
Kronik 10 mg/kg harmalin	169,57±12,54
Kronik 50 mg/kg harmalin	170,28±61,05
Kronik 100 mg/kg harmalin	52±5,2*



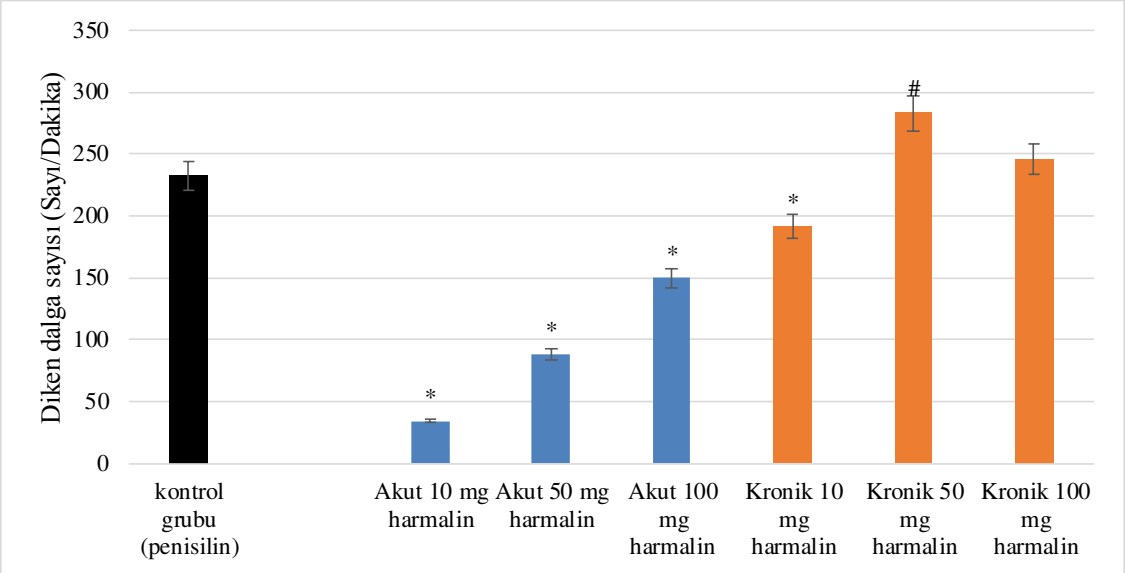
Şekil 4.7. Akut ve kronik harmalin gruplarının 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir.

4.3.5. Harmalinin 16-20. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

16-20. dakikalar arasında harmalinin Akut 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg gruplarında diken dalga sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür (p <0,05), (Tablo 4.4, Şekil 4.8).

Tablo 4.4. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	232,42±31,66
Akut 10 mg/kg harmalin	34,28±7,64*
Akut 50 mg/kg harmalin	87,71±16,56*
Akut 100 mg/kg harmalin	149,57±19,53*
Kronik 10 mg/kg harmalin	191,28±9,45
Kronik 50 mg/kg harmalin	283±25,30#
Kronik 100 mg/kg harmalin	245,57±62,81



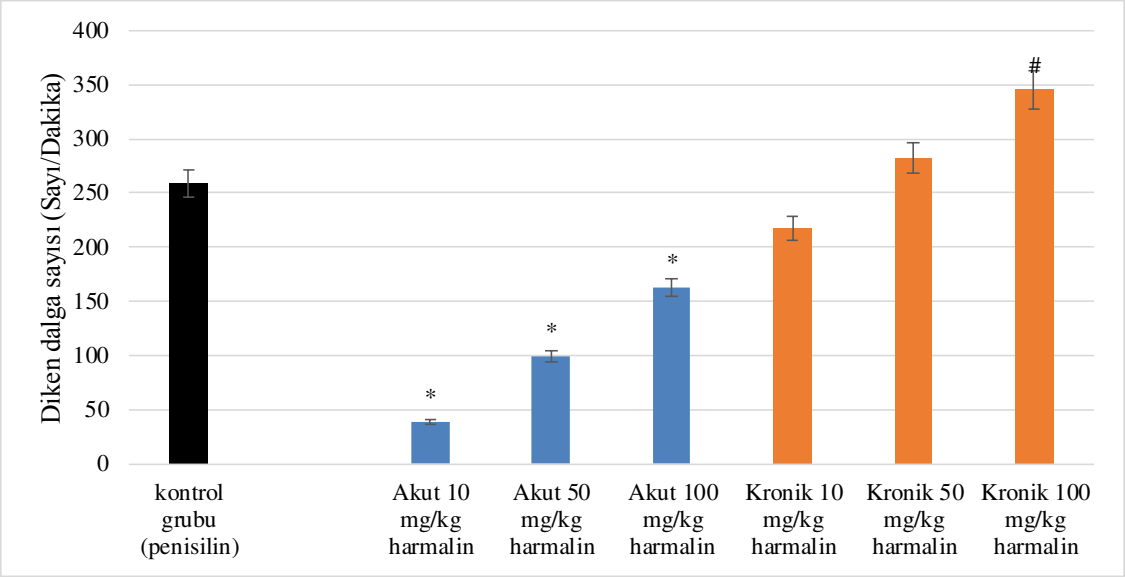
Şekil 4.8. Akut ve kronik harmalin gruplarının 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlı olarak düşüklüğünü, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.3.6. Harmalinin 21-25. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

21-25. dakikaları arasında harmalinin akut 10 mg/kg,50 mg/kg ve 100 mg/kg gruplarında diken dalga sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha azdır (p <0,05). Kronik 100 mg/kg harmalin grubunda diken dalga sayısı kontrol ve diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p<0,05), (Tablo 4.5, Şekil 4.9).

Tablo 4.5. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	258,71±37,27
Akut 10 mg/kg harmalin	39±11,57*
Akut 50 mg/kg harmalin	99,71±20,40*
Akut 100 mg/kg harmalin	163,28±17,07*
Kronik 10 mg/kg harmalin	217,42±14,71
Kronik 50 mg/kg harmalin	282,15±22,22
Kronik 100 mg/kg harmalin	345,14±42,19#



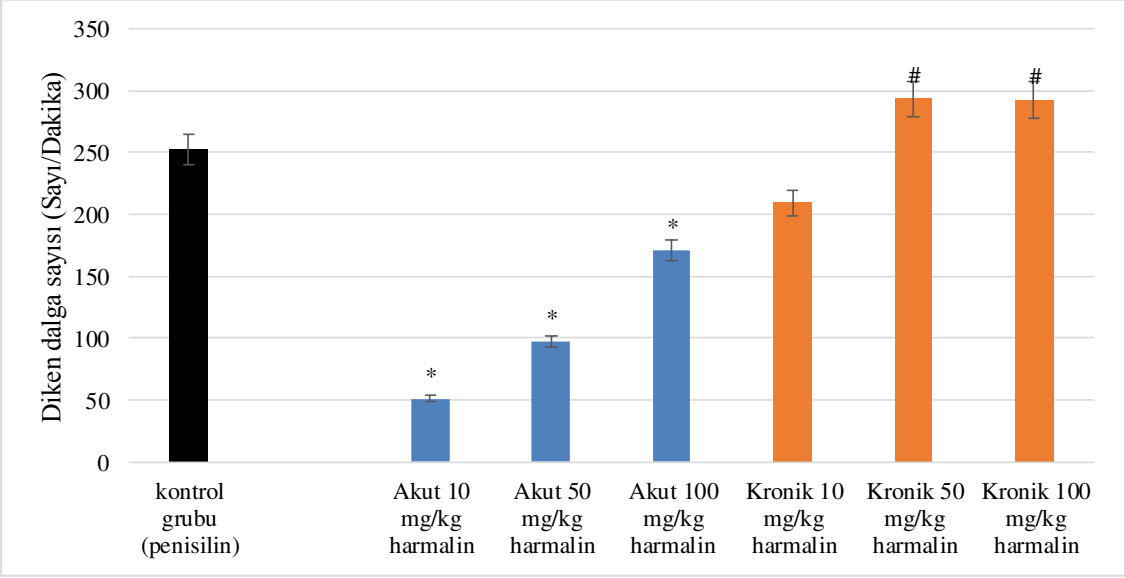
Şekil 4.9. Akut ve kronik harmalin gruplarının 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.3.7. Harmalinin 26-30. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

26-30. dakikaları arasında akut 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg harmalin gruplarında diken dalga sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür (p <0,05). Kronik 100mg ve 50 mg harmalin grubunda diken dalga sayısı kontrol ve diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p<0,05), (Tablo 4.6, Şekil 4.10).

Tablo 4.6. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	252±37,75
Akut 10 mg/kg harmalin	50,85±15,96*
Akut 50 mg/kg harmalin	97,14±17,63*
Akut 100 mg/kg harmalin	27,28*
Kronik 10 mg/kg harmalin	209,28±17,78
Kronik 50 mg/kg harmalin	293±32,01#
Kronik 100 mg/kg harmalin	292,28±25,06#



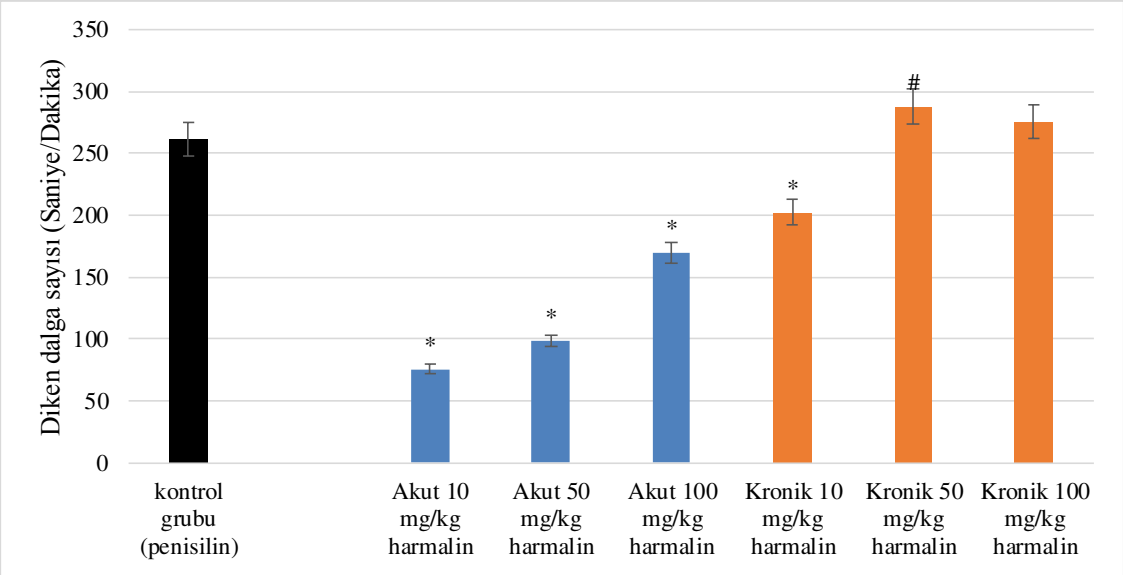
Şekil 4.10. Akut ve kronik harmalin gruplarının 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.3.8. Harmalinin 31-35. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

31-35. dakikaları arasında 10 mg ,50 mg ve 100 mg harmalin gruplarında diken dalga sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha azdır (p <0,05). Kronik 10mg harmalin grubunda diken dalga sayısı kontrol ve diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür (p<0,05), (Tablo 4.7, Şekil 4.11).

Tablo 4.7. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	261,28±39,01
Akut 10 mg/kg harmalin	75,42±27,54*
Akut 50 mg/kg harmalin	98,57±26,25*
Akut 100 mg/kg harmalin	170±27,59*
Kronik 10 mg/kg harmalin	202,28±21,98*
Kronik 50 mg/kg harmalin	287,57±48,09#
Kronik 100 mg/kg harmalin	275,85±20,21



Şekil 4.11. Akut ve kronik harmalin gruplarının 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

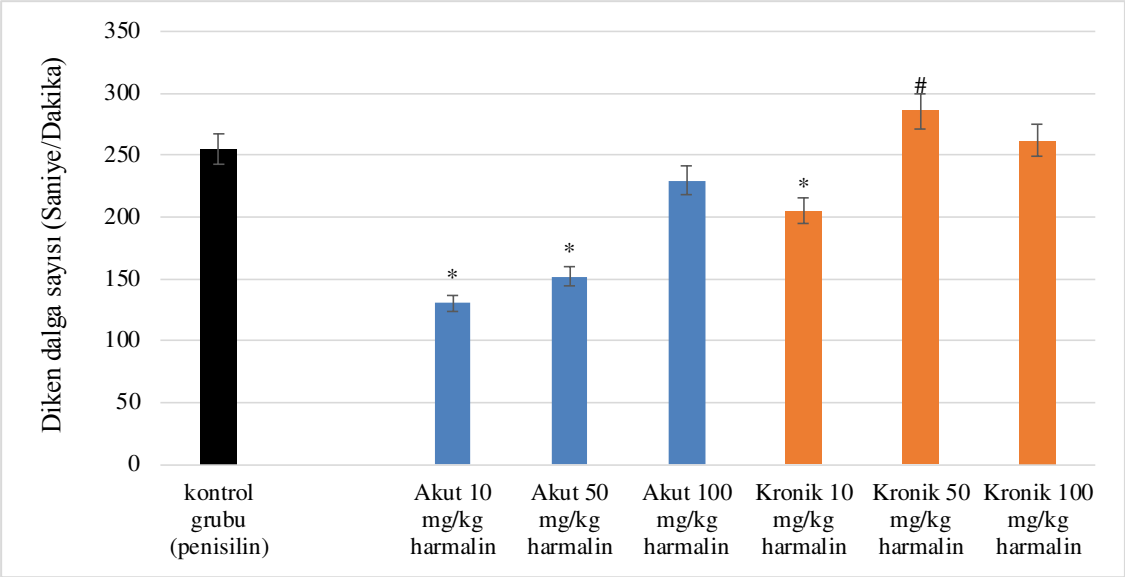
4.3.9. Harmalinin 36-40. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

36-40. dakikaları arasında harmalinin akut 10 mg/kg ve 50 mg/kg gruplarında diken dalga sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha azdır (p <0,05). Kronik 10 mg/kg harmalin grubunda diken dalga sayısı kontrol ve diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür (p<0,05), (Tablo 4.8, Şekil 4.12).

Tablo 4.8. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	254,85±39,62
Akut 10 mg/kg harmalin	130,57±23,54*
Akut 50 mg/kg harmalin	152±42,22*
Akut 100 mg/kg harmalin	229,57±52,41
Kronik 10 mg/kg harmalin	204,57±15,06*

Kronik 50 mg/kg harmalin	285,71±59,87#
Kronik 100 mg/kg harmalin	261,57±19,69



Şekil 4.12. Akut ve kronik harmalin gruplarının 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

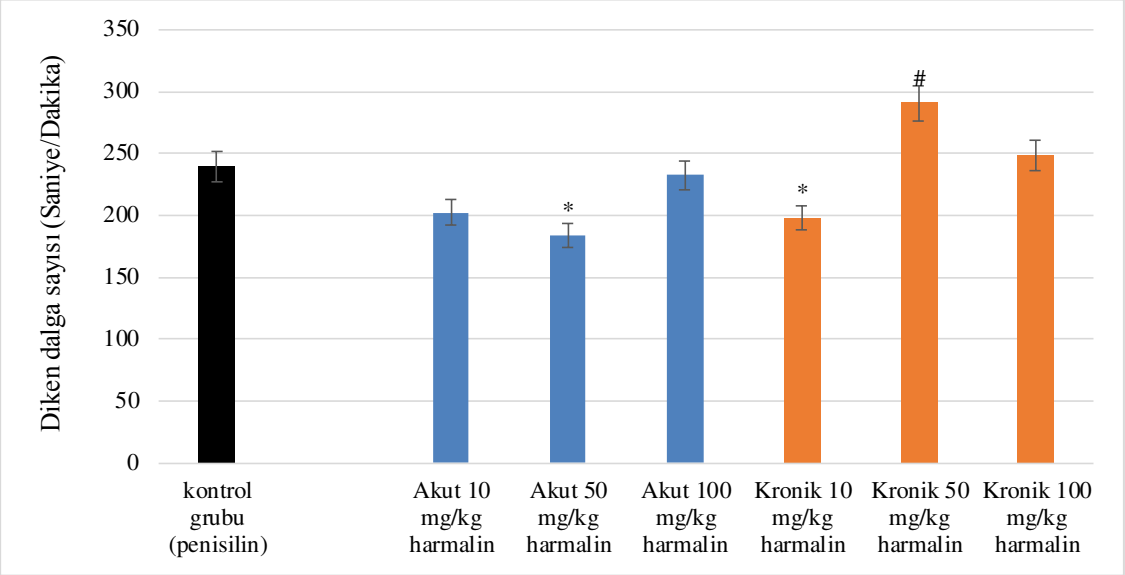
4.3.10. Harmalinin 41-45. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

41-45. dakikaları arasında harmalinin akut 50 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür (p <0,05). Kronik 10 mg/kg harmalin grubunda diken dalga sayısı kontrol ve diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür (p<0,05), (Tablo 4.9, Şekil 4.13).

Tablo 4.9. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	239,28±21,66
Akut 10 mg/kg harmalin	202,14±38,45*
Akut 50 mg/kg harmalin	183,71±34,90*
Akut 100 mg/kg harmalin	232,71±63,55
Kronik 10 mg/kg harmalin	198,14±11,11*

Kronik 50 mg/kg harmalin	290,42±78,08#
Kronik 100 mg/kg harmalin	248,28±23,27



Şekil 4.13. Akut ve kronik harmalin gruplarının 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

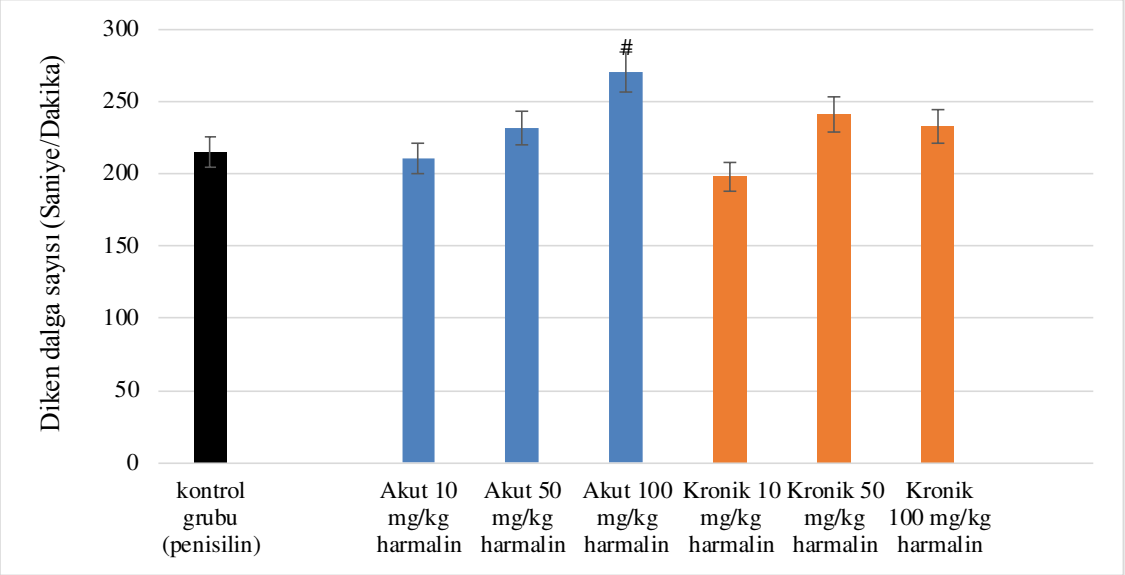
4.3.11. Harmalinin 46-50. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

46-50. dakikaları arasında harmalinin akut ve kronik gruplarında diken dalga sayısı kontrol grubuna göre anlamlı bir farkı bulunmamaktadır (p>0,05), (Tablo 4.10, Şekil 4.14).

Tablo 4.10. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 46-50. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkilerine ilişkin istatistiksel değerler.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	215,28±14,72
Akut 10 mg/kg harmalin	211±32,01
Akut 50 mg/kg harmalin	231,57±29,82
Akut 100 mg/kg harmalin	270,42±55,23#
Kronik 10 mg/kg harmalin	198,28±9,89
Kronik 50 mg/kg harmalin	241,14±46,24

Kronik 100 mg/kg harmalin	233,28±26,57



Şekil 4.14. Akut ve kronik harmalin gruplarının 46-50. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

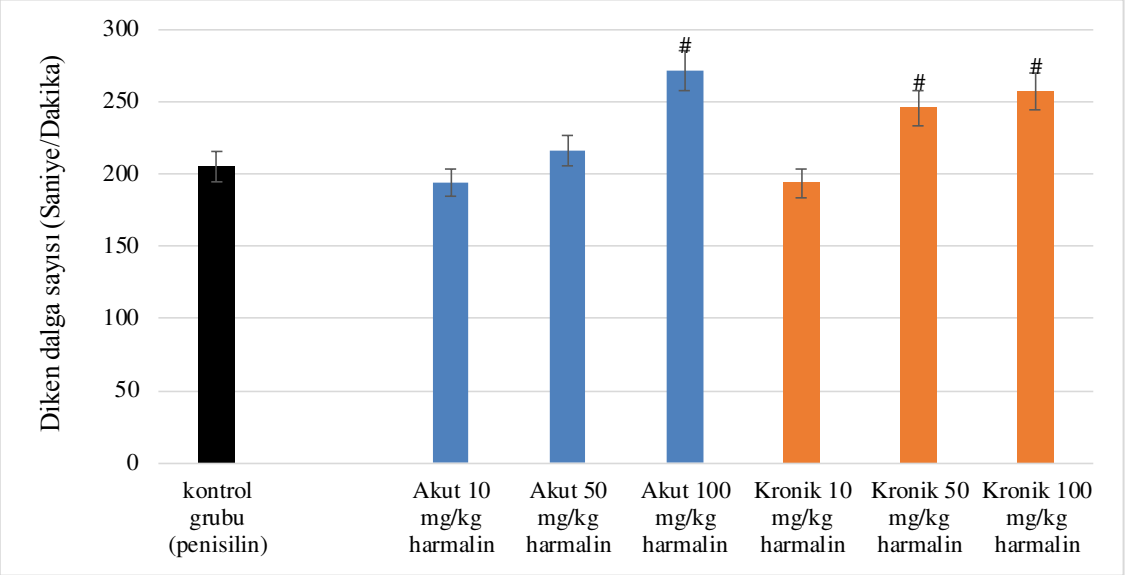
4.3.12. Harmalinin 51-55. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

51-55. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p <0,05), (Tablo 4.11, Şekil 4.15).

Tablo 4.11. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	205±13,08
Akut 10 mg/kg harmalin	194,14±37,51
Akut 50 mg/kg harmalin	216±26,64
Akut 100 mg/kg harmalin	271,57±48,30#
Kronik 10 mg/kg harmalin	193,71±7,96
Kronik 50 mg/kg harmalin	245,85±65,57#

Kronik 100 mg/kg harmalin	256,85±38,80#



Şekil 4.15. Akut ve kronik harmalin gruplarının 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

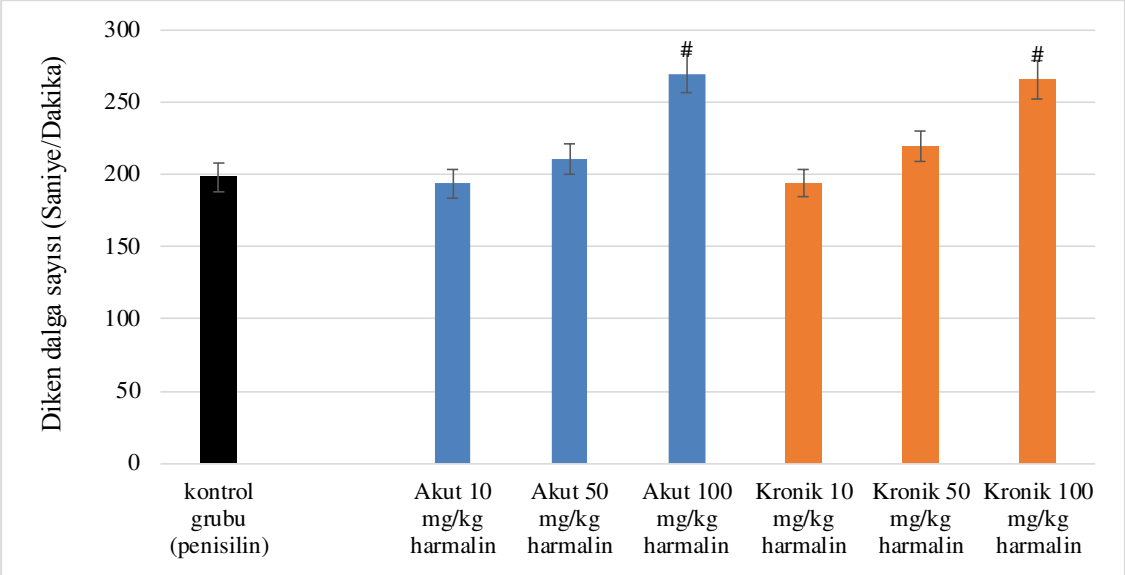
4.3.13. Harmalinin 56-60. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

56-60. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg ve kronik 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05), (Tablo 4.12, Şekil 4.16).

Tablo 4.12. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 56-60. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	198±15
Akut 10 mg/kg harmalin	193,71±31,26
Akut 50 mg/kg harmalin	210,71±24,27
Akut 100 mg/kg harmalin	269,57±45,63#
Kronik 10 mg/kg harmalin	193,85±6,66
Kronik 50 mg/kg harmalin	219,57±60,25

Kronik 100 mg/kg harmalin	266±49,43#



Şekil 4.16. Akut ve kronik harmalin gruplarının 56-60. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

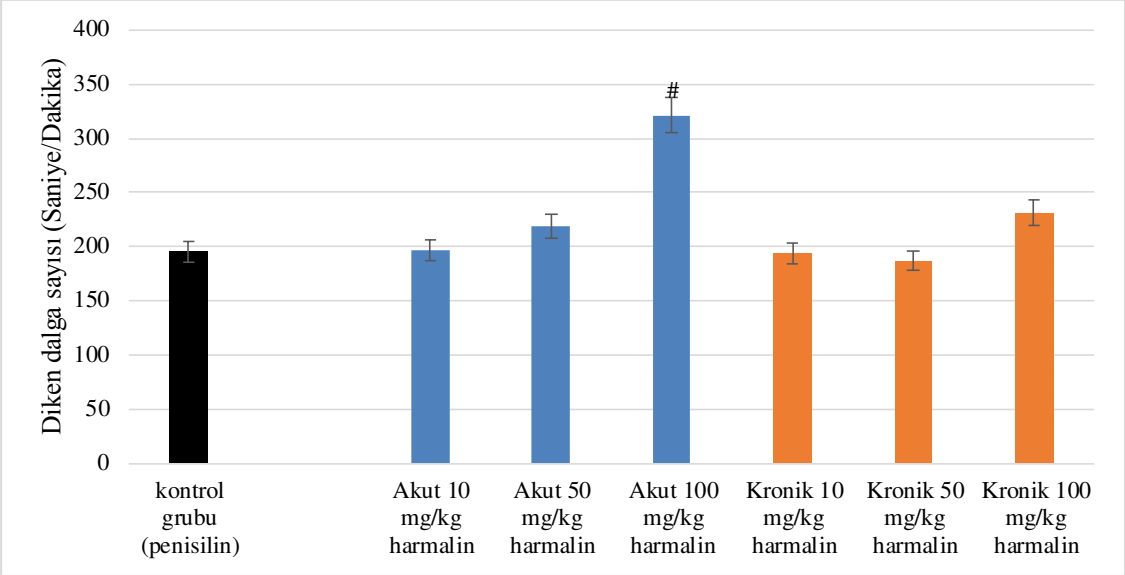
4.3.14. Harmalinin 61-65. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

61-65. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p <0,05), (Tablo 4.13, Şekil 4.17).

Tablo 4.13. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	195±13,38
Akut 10 mg/kg harmalin	196,85±29,13
Akut 50 mg/kg harmalin	219,14±23,73
Akut 100 mg/kg harmalin	321±44,06#
Kronik 10 mg/kg harmalin	194,28±7,04

Kronik 50 mg/kg harmalin	186,85±27,40
Kronik 100 mg/kg harmalin	231,14±36,74



Şekil 4.17. Akut ve kronik harmalin gruplarının 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

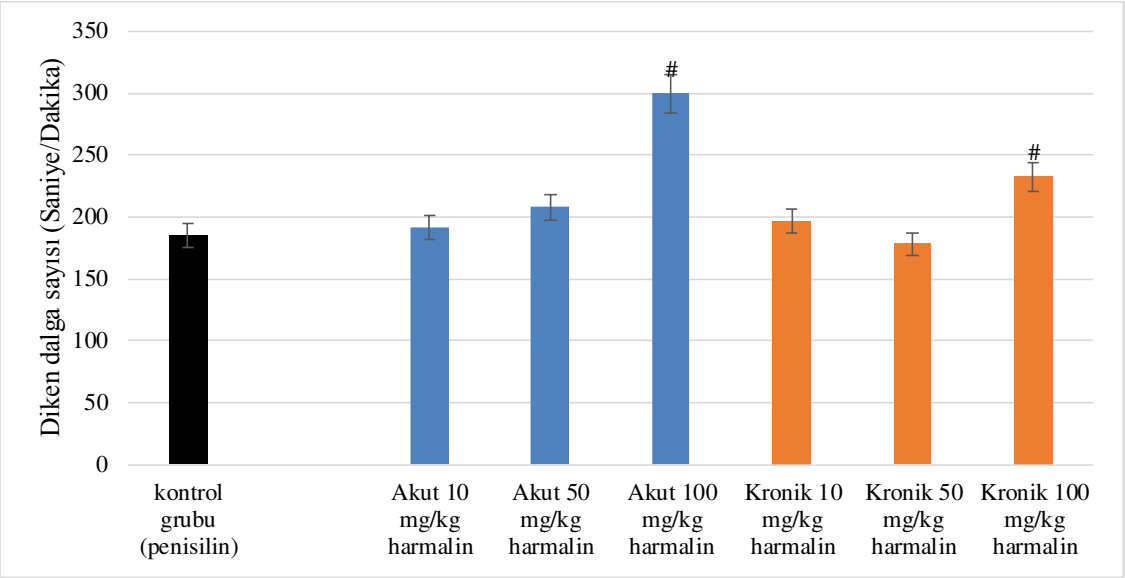
4.3.15. Harmalinin 66-70. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

66-70. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg ve kronik 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p <0,05), (Tablo 4.14, Şekil 4.18).

Tablo 4.14. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	184,85±12,39
Akut 10 mg/kg harmalin	191±38,17
Akut 50 mg/kg harmalin	208±18,12
Akut 100 mg/kg harmalin	299,42±41,66#

Kronik 10 mg/kg harmalin	196,14±7,99
Kronik 50 mg/kg harmalin	178± 30,50
Kronik 100 mg/kg harmalin	232,42±34,37#



Şekil 4.18. Akut ve kronik harmalin gruplarının 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

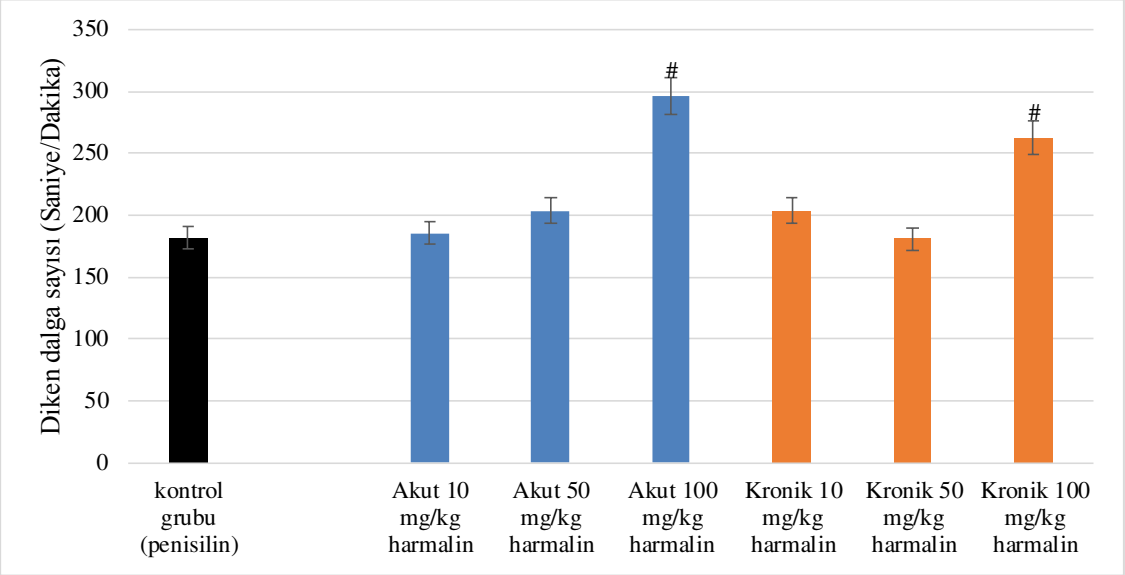
4.3.16. Harmalinin 71-75. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

71-75. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p <0,05), (Tablo 4.15, Şekil 4.19).

Tablo 4.15. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	181,57±17,36
Akut 10 mg/kg harmalin	185,28±41,37
Akut 50 mg/kg harmalin	203,42±14,92
Akut 100 mg/kg harmalin	296,71±41,70#

Kronik 10 mg/kg harmalin	203,42±23,12
Kronik 50 mg/kg harmalin	180,71±34,18
Kronik 100 mg/kg harmalin	262,71±40,02#



Şekil 4.19. Akut ve kronik harmalin gruplarının 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

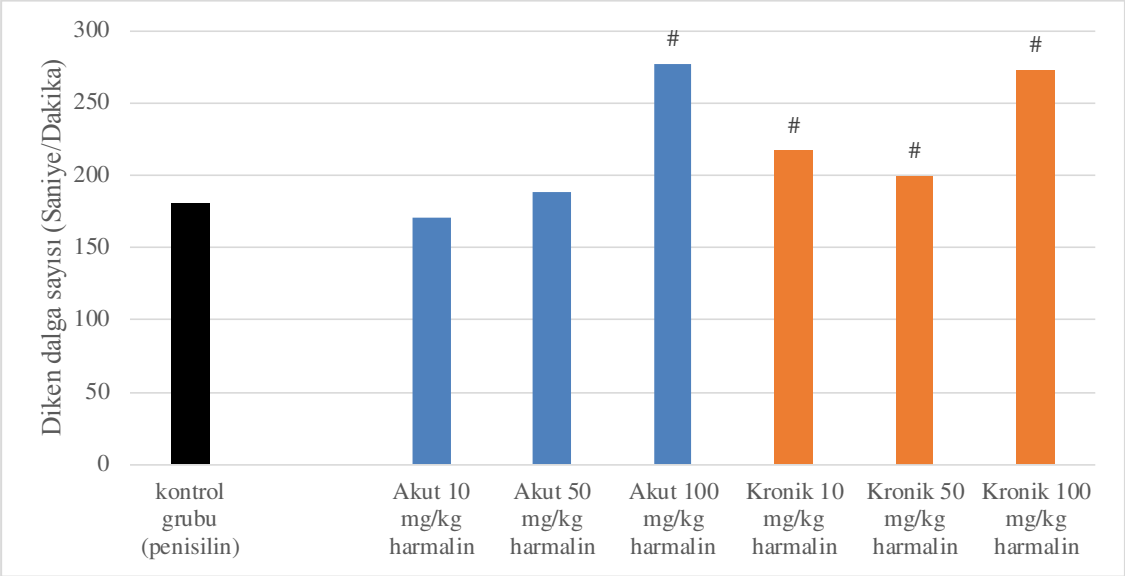
4.3.17. Harmalinin 76-80. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

76-80. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg ve kronik 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05), (Tablo 4.16, Şekil 4.20).

Tablo 4.16. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir (P<0.05).

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	180,85±16,51
Akut 10 mg/kg harmalin	170,85±37,06
Akut 50 mg/kg harmalin	188,28±12,61

Akut 100 mg/kg harmalin	277,14±43,01#
Kronik 10 mg/kg harmalin	217±35,91#
Kronik 50 mg/kg harmalin	199,85±49,12#
Kronik 100 mg/kg harmalin	273,14±38,30#



Şekil 4.20. Akut ve kronik harmalin gruplarının 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

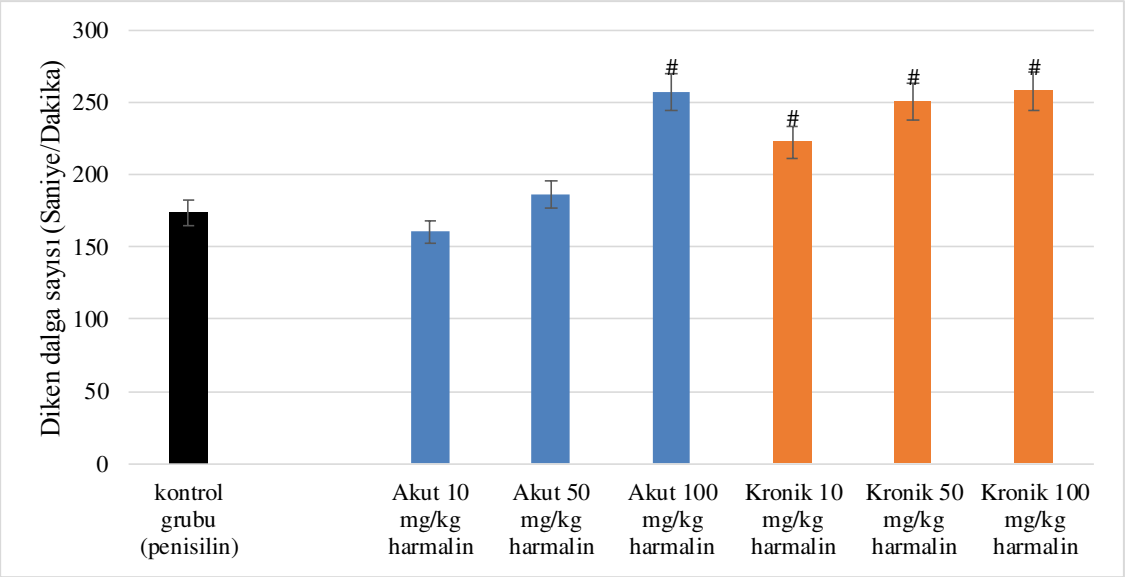
4.3.18. Harmalinin 81-85. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

81-85. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg, kronik 50 mg/kg ve 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p <0,05), (Tablo 4.17, Şekil 4.21).

Tablo 4.17. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 81-85. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir (P<0.05).

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	173,57±13,04

Akut 10 mg/kg harmalin	160,42±36,12
Akut 50 mg/kg harmalin	186,28±11,75
Akut 100 mg/kg harmalin	257,42±39,10#
Kronik 10 mg/kg harmalin	222,42±47,45#
Kronik 50 mg/kg harmalin	250,71±81,95#
Kronik 100 mg/kg harmalin	257,85±37,37#



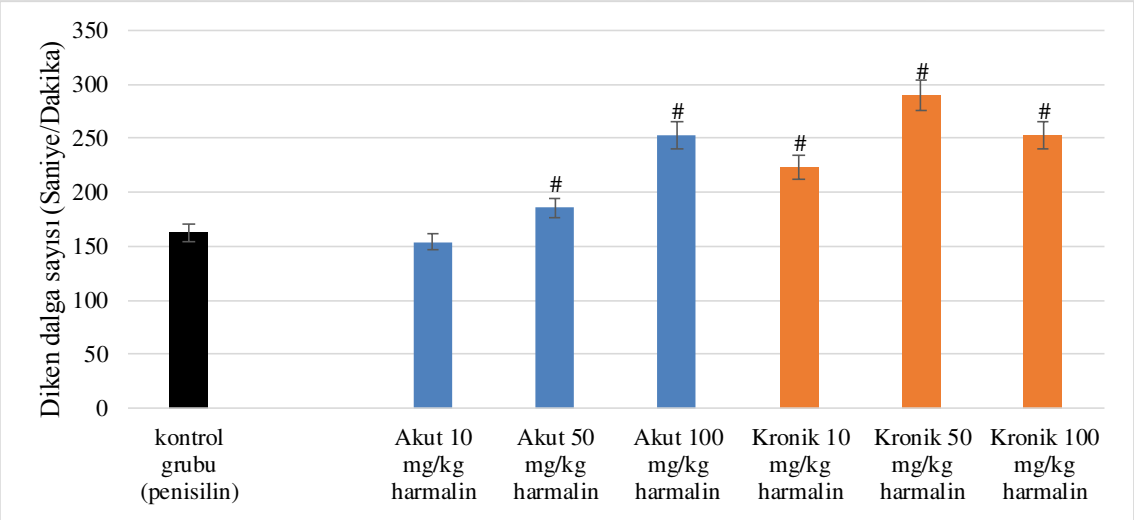
Şekil 4.21. Akut ve kronik harmalin gruplarının 81-85. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.3.19. Harmalinin 86-90. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

86-90. dakikaları arasında harmalinin kronik 50 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p <0,05), (Tablo 4.18, Şekil 4.22).

Tablo 4.18. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	162,14±12,62
Akut 10 mg/kg harmalin	154±35,57
Akut 50 mg/kg harmalin	185,57±14,38#
Akut 100 mg/kg harmalin	252,28±34,89#
Kronik 10 mg/kg harmalin	223,57±46,67#
Kronik 50 mg/kg harmalin	289,71±107,92#
Kronik 100 mg/kg harmalin	253±37,31#



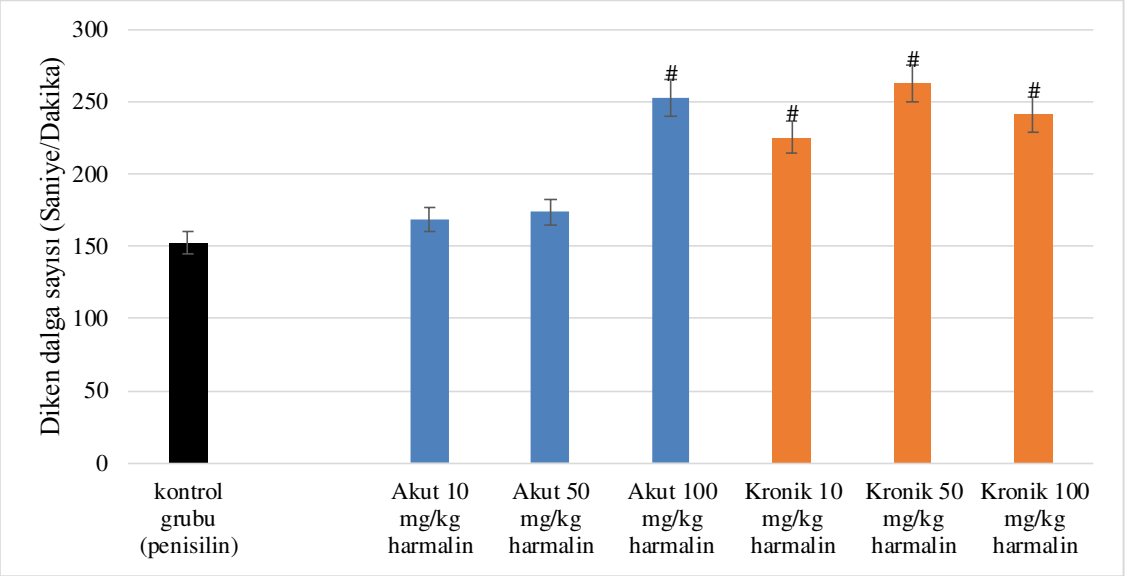
Şekil 4.22. Akut ve kronik harmalin gruplarının 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.3.20. Harmalinin 91-95. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

91-95. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg ve kronik 50 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p <0,05), (Tablo 4.19, Şekil 4.23).

Tablo 4.19. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	152,28±10,99
Akut 10 mg/kg harmalin	168,14±31,85
Akut 50 mg/kg harmalin	173,57±19,17
Akut 100 mg/kg harmalin	252,71±35,62#
Kronik 10 mg/kg harmalin	225,57±46,09#
Kronik 50 mg/kg harmalin	262,57±88,68#
Kronik 100 mg/kg harmalin	241,14±43,82#



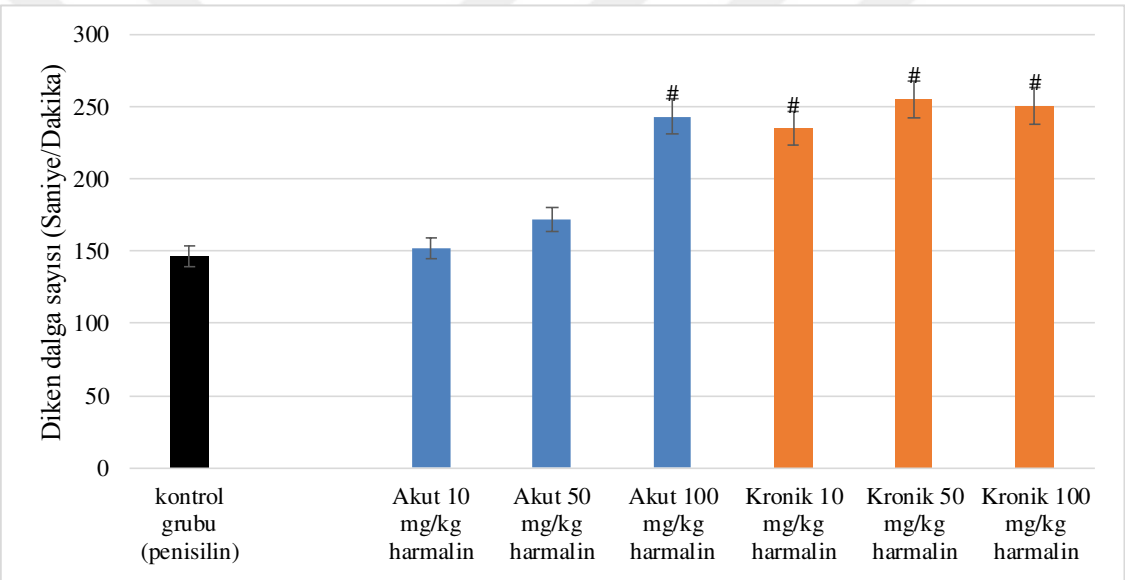
Şekil 4.23. Akut ve kronik harmalin gruplarının 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.3.21. Harmalinin 96-100. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

96-100. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg, kronik 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p <0,05$), (Tablo 4.20, Şekil 4.24).

Tablo 4.20. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir (P<0.05).

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	146,71±13,64
Akut 10 mg/kg harmalin	152±34,64
Akut 50 mg/kg harmalin	171,85±21,04
Akut 100 mg/kg harmalin	242,85±40,31#
Kronik 10 mg/kg harmalin	234,71±57,92#
Kronik 50 mg/kg harmalin	255,28±92,37#
Kronik 100 mg/kg harmalin	250,28±41,33#



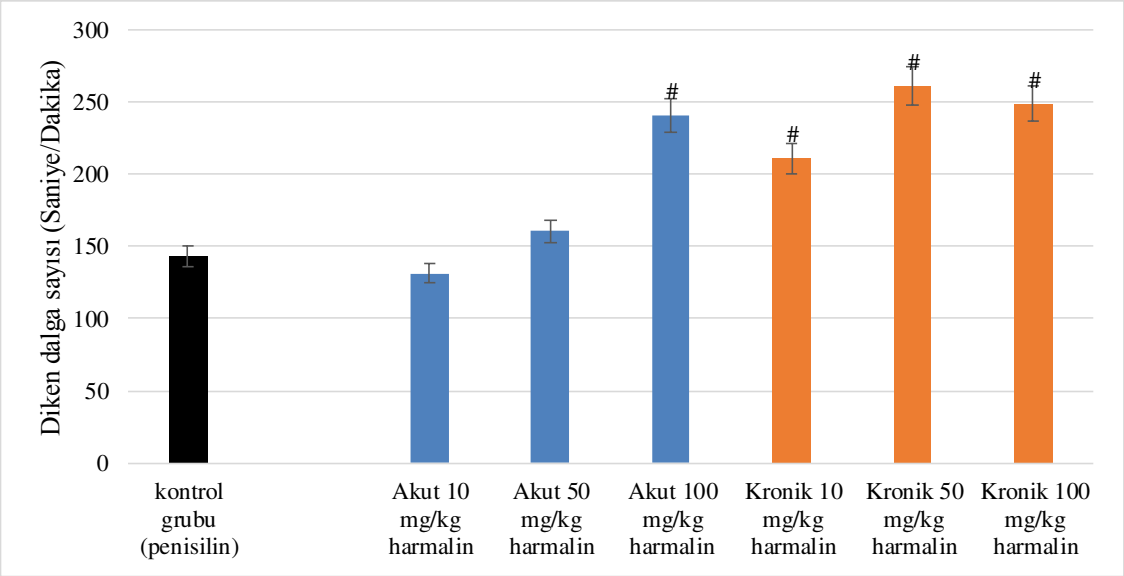
Şekil 4.24. Akut ve kronik harmalin gruplarının 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.3.22. Harmalinin 101-105. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

101-105. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg, kronik 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$), (Tablo 4.21, Şekil 4.25).

Tablo 4.21. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir (P<0.05).

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	143,28±17,32
Akut 10 mg/kg harmalin	131,28±37,70
Akut 50 mg/kg harmalin	160,28±22,80
Akut 100 mg/kg harmalin	240,57±37,69#
Kronik 10 mg/kg harmalin	210,85±38,52#
Kronik 50 mg/kg harmalin	260,85±91,86#
Kronik 100 mg/kg harmalin	248,71±30,74#



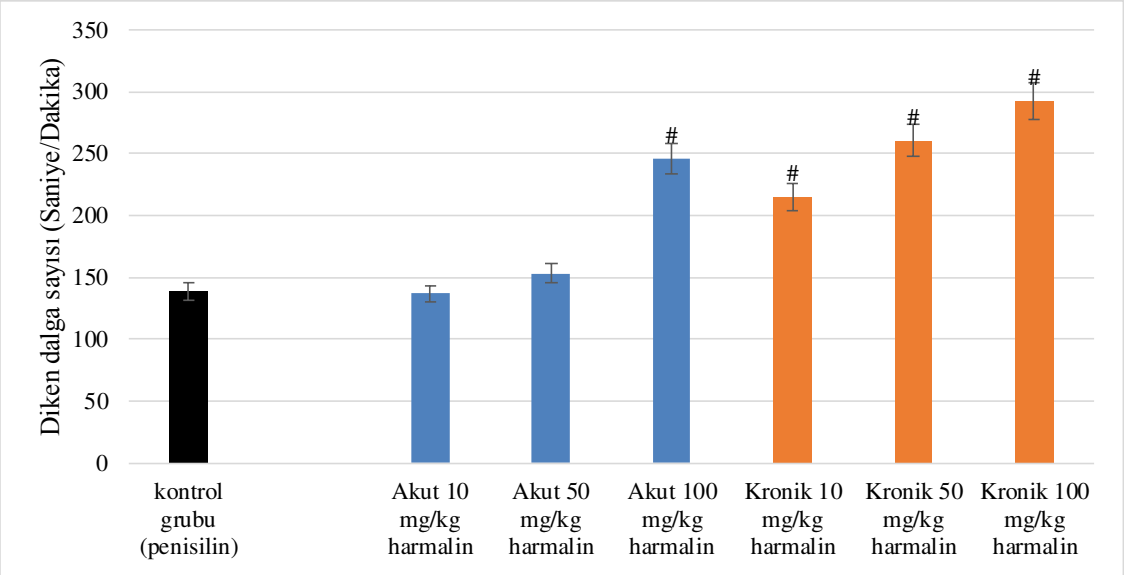
Şekil 4.25. Akut ve kronik harmalin gruplarının 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.3.23. Harmalinin 106-110. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

106-110. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg, kronik 10 mg/kg 50 mg/kg ve 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p <0,05), (Tablo 4.22, Şekil 4.26).

Tablo 4.22. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir (P<0.05).

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	138,42±16,02
Akut 10 mg/kg harmalin	136,57±37,13
Akut 50 mg/kg harmalin	153,28±19,38
Akut 100 mg/kg harmalin	245,71±32,02#
Kronik 10 mg/kg harmalin	214,71±44,04#
Kronik 50 mg/kg harmalin	260,14±100,13#
Kronik 100 mg/kg harmalin	292,14±57,13#



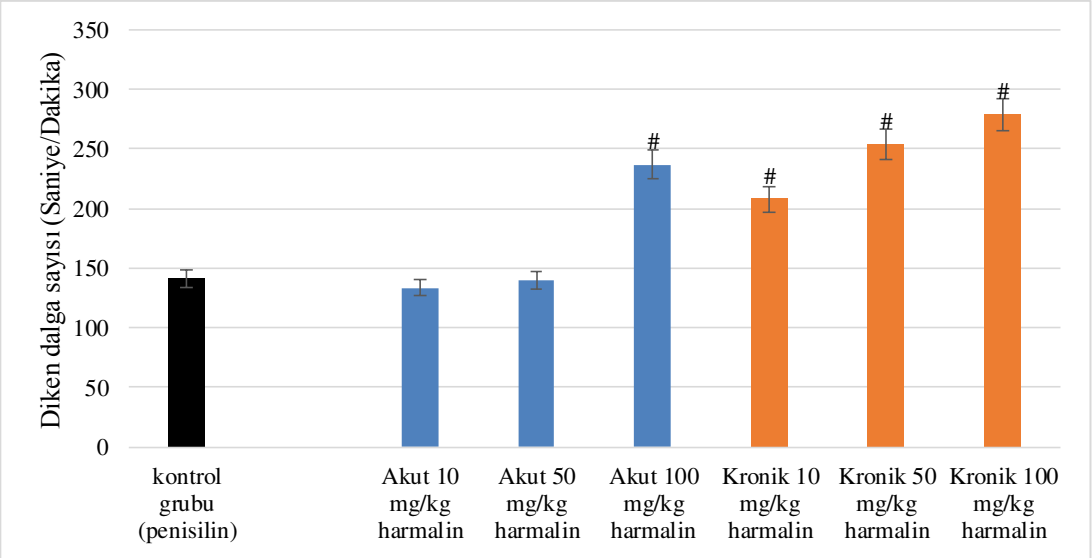
Şekil 4.26. Akut ve kronik harmalin gruplarının 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.3.24. Harmalinin 111-115. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

111-115. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg, kronik 10 mg/kg 50 mg/kg ve 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$), (Tablo 4.23, Şekil 4.27).

Tablo 4.23. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	141±14,96
Akut 10 mg/kg harmalin	133,28±32,47
Akut 50 mg/kg harmalin	139,71±18,38
Akut 100 mg/kg harmalin	236,85±29,25#
Kronik 10 mg/kg harmalin	207,71±46,79#
Kronik 50 mg/kg harmalin	253,28±92,82#
Kronik 100 mg/kg harmalin	278,71±54,19#



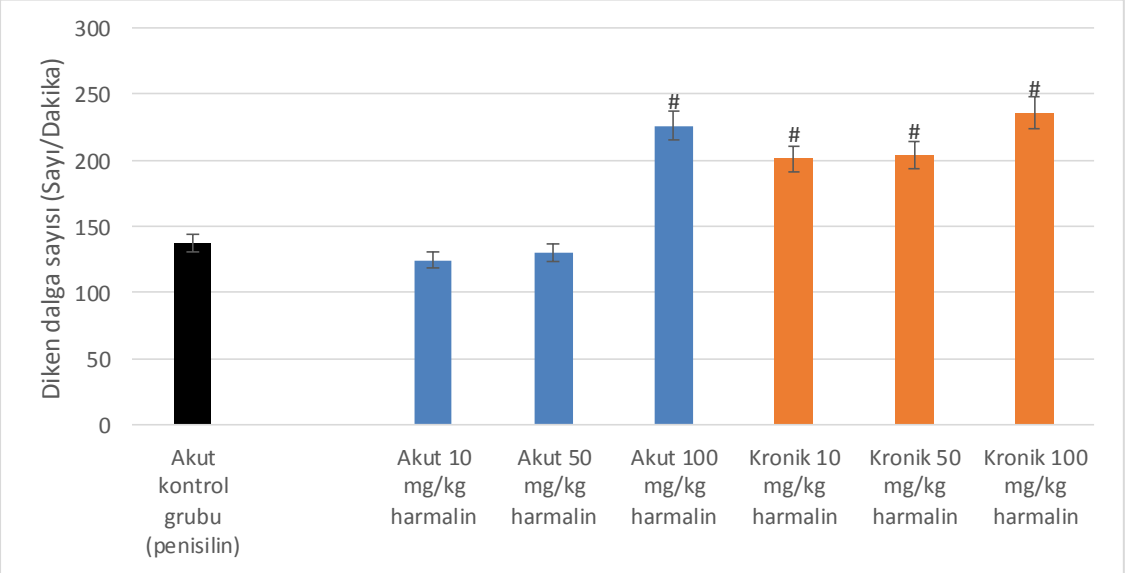
Şekil 4.27. Akut ve kronik harmalin gruplarının 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.3.25. Harmalinin 116-120. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkisi

116-120. dakikaları arasında harmalinin akut 100 mg/kg, kronik 10 mg/kg 50 mg/kg ve 100 mg/kg grubunda diken dalga sayısı kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$), (Tablo 4.24, Şekil 4.28).

Tablo 4.24. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığı üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	137±13,27
Akut 10 mg/kg harmalin	124,45±32,77
Akut 50 mg/kg harmalin	129,63±18,38
Akut 100 mg/kg harmalin	225,85±29,25#
Kronik 10 mg/kg harmalin	200,71±46,77#
Kronik 50 mg/kg harmalin	203,28±41,72#
Kronik 100 mg/kg harmalin	235,51±52,19#



Şekil 4.28. Akut ve kronik harmalin gruplarının 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.4. Harmalin uygulamasının epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

Çalışmamızda akut 10 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg ve kronik 10 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg harmalin uygulanan gruplardaki ratlarda epileptiform aktivite genlikleri hesaplanmıştır. Akut 10 mg/kg harmalin uygulanan gruptaki hayvanlarda 40. dakikaya kadar geçen her 5'er dakikalık periyotlarda diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur. 41-65. (51-55. dakika arası hariç ve kontrol grubuna göre anlamlıdır) dakikalar arası her 5'er dakikalık periyotlarda diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark bulunmamıştır. Devam eden sürede 66. dakikadan 110. dakikaya kaadar (76-80 ve 86-90 dakikaları arası hariç ve kontrol grubuna göre yüksek ve anlamlı fark bulunmamıştır) geçen her 5'er dakikalık periyot kontrol grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur. 111-120. dakikalar arası 5'er dakikalık periyotların kontrol grubuna göre düşük diken dalga genliği sergilemesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Akut 50 mg/kg harmalin uygulanan gruptaki hayvanlarda 40. dakikaya kadar geçen her 5'er dakikalık periyotlarda diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur. 41-50. dakikalar arasındaki epileptiform genlik değerleri kontrol grubuna göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 51-70. dakikalar arasındaki her 5'er dakikalık periyotda diken dalga değerleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Devam eden 71-120 dakikalar arasındaki her 5'er dakikalık periyotlarda diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur.

Akut 100 mg/kg harmalin uygulanan gruptaki hayvanlarda 30. dakikaya kadar (0-5. dakika hariç) geçen her 5'er dakikalık periyotlarda diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur. 31-35 ve 36-40 dakikaları arasında genlik değerleri kontrol grubuna göre az olmasına ragmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. 41-60 dakikalar arasındaki her 5'er dakikalık periyotlarda diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 61-120. dakikalar arasındaki (71-75 ve 76-80 hariç) her 5'er dakikalık periyotlarda diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kronik 10 mg/kg dozunda uygulanan harmalin grubunda 10. dakikaya kadar kontrol grubuna göre diken dalga genliği azdır ancak istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. 11-20. dakikalar arasındaki periyotlarda diken dalga genlik değerleri kontrol grubuna göre

yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 21-25, 36-40, 41-45, 81-85, 86-90 ve. 51-55, 56-60, 66-70, 71-75, 76-80. dakikalar araında ise kontrol grubuna göre diken dalga genliği düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. 91-120. dakikalar arasında (111-115. dakikalar arasında epileptiform diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır) her 5'er dakikalık periyotlarda diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kronik 50 mg/kg dozunda uygulanan harmalin grubunda 10. dakikaya kadar kontrol grubuna göre diken dalga genliği düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. 11-30. dakikalar arasında epileptiform genlikleri kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır. 31-50. dakikaya kadar alınan her 5 dakikalık kayıtlardaki diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. 51-120. dakikalar arasında (61-65 dakika arası hariç) epileptiform genlikleri kontrol grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Kronik 100 mg/kg dozunda uygulanan harmalin grubunda 25. dakikaya kadar kontrol grubuna göre diken dalga genliği yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. 26-45. dakikalar arasındaki her 5'er dakikalık periyotlarda epileptiform diken dalga genlikleri kontrol grubuna göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 46-55 ve 61-65, 81-120 dakikalar arasında ise genlik değerleri kontrol grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

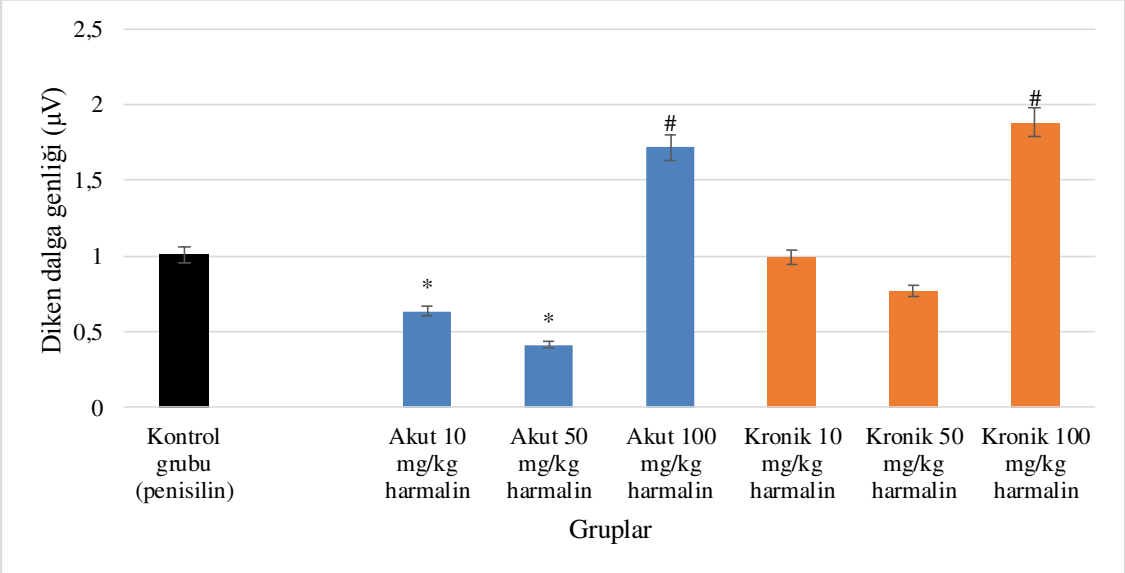
4.4.1. Harmalinin 0-5. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

0-5. dakikaları arasında harmalinin akut 10 mg/kg, 50 mg/kg gruplarında diken dalga genliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha azdır ($p < 0,05$). Kronik 50 mg/kg

harmalin grubunda diken dalga genliği kontrol ve diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür (p <0,05), (Tablo 4.25, Şekil 4.29).

Tablo 4.25. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 0-5. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,01±0,14
Akut 10 mg/kg harmalin	0,63±0,14*
Akut 50 mg/kg harmalin	0,41±0,17*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,71±0,45#
Kronik 10 mg/kg harmalin	0,99±0,25
Kronik 50 mg/kg harmalin	0,77±0,15
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,88±0,31#



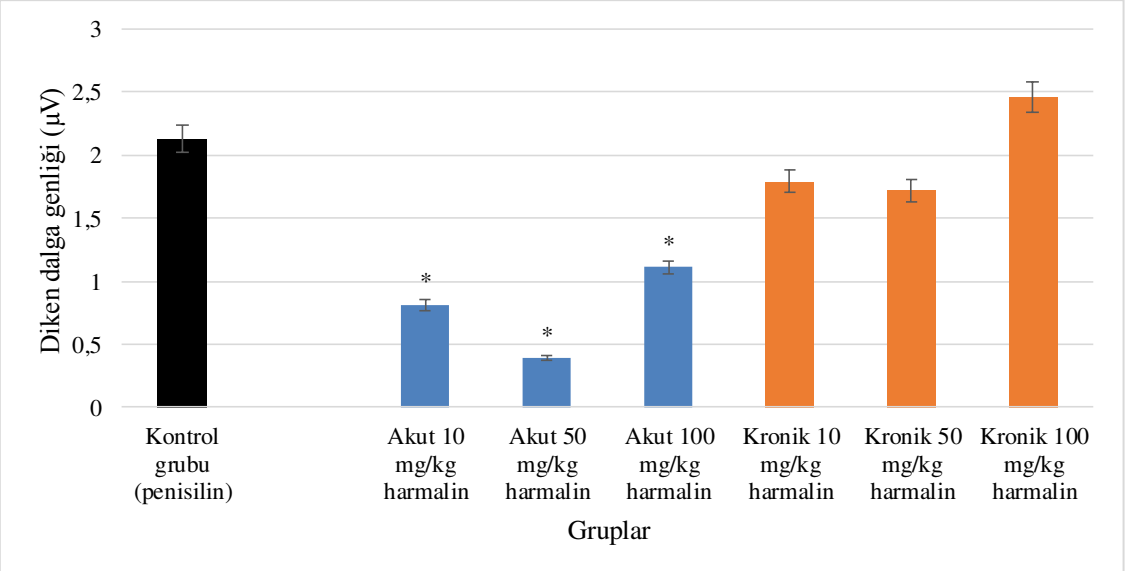
Şekil 4.29. Akut ve kronik harmalin gruplarının 0-5. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.2. Harmalinin 6-10. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

6-10. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p <0,05), (Tablo 4.26, Şekil 4.30).

Tablo 4.26. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	2,12±0,44
Akut 10 mg/kg harmalin	0,81±0,11*
Akut 50 mg/kg harmalin	0,38±0,14*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,10±0,19*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,78±0,40
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,72±0,40
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,45±0,52



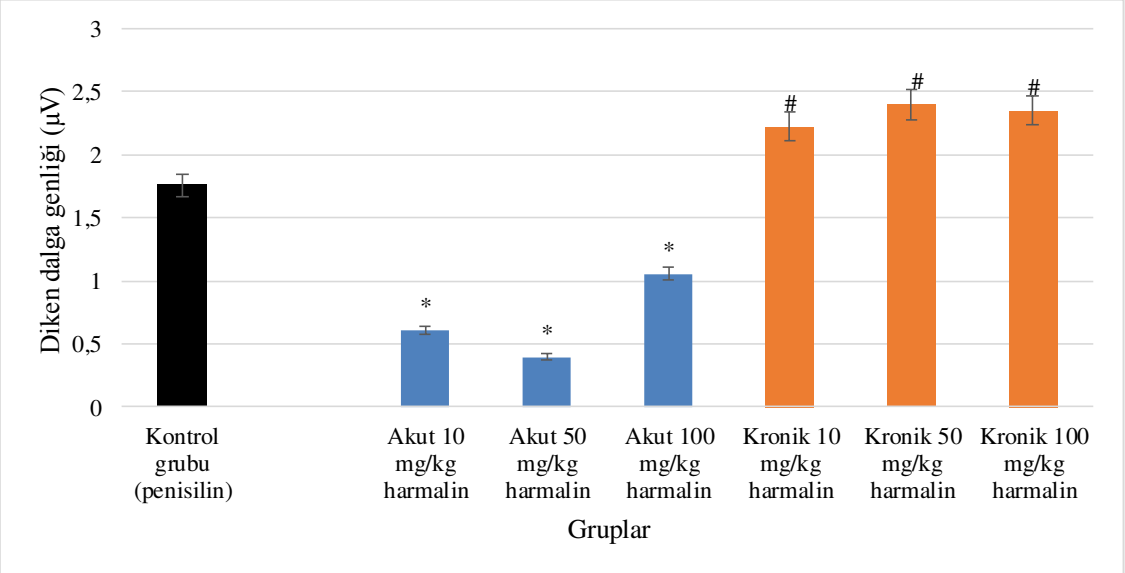
Şekil 4.30. Akut ve kronik harmalin gruplarının 6-10. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.3. Harmalinin 11-15. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

11-15. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p <0,05), (Tablo 4.27, Şekil 4.31).

Tablo 4.27. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,76±0,30
Akut 10 mg/kg harmalin	0,61±0,13*
Akut 50 mg/kg harmalin	0,39±0,14*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,05±0,20*
Kronik 10 mg/kg harmalin	2,22±0,33#
Kronik 50 mg/kg harmalin	2,39±0,30#
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,34±0,31#



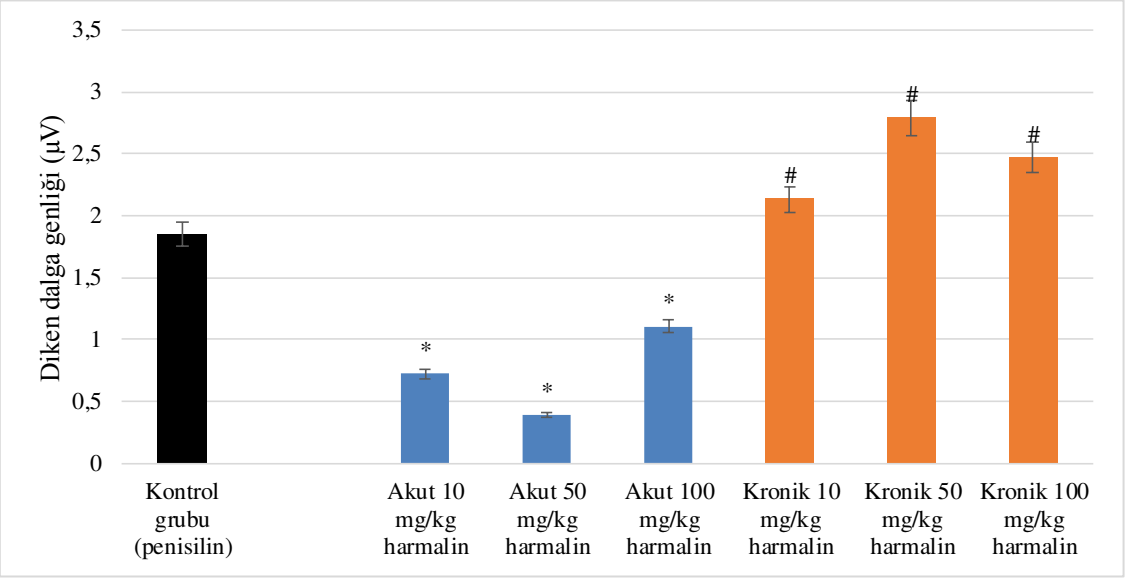
Şekil 4.31. Akut ve kronik harmalin gruplarının 11-15. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.4. Harmalinin 16-20. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

16-20. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p <0,05), (Tablo 4.28, Şekil 4.32).

Tablo 4.28. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,85±0,29
Akut 10 mg/kg harmalin	0,72±0,11*
Akut 50 mg/kg harmalin	0,38±0,13*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,10±0,190*
Kronik 10 mg/kg harmalin	2,12±0,36#
Kronik 50 mg/kg harmalin	2,78±0,27#
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,46±0,38#



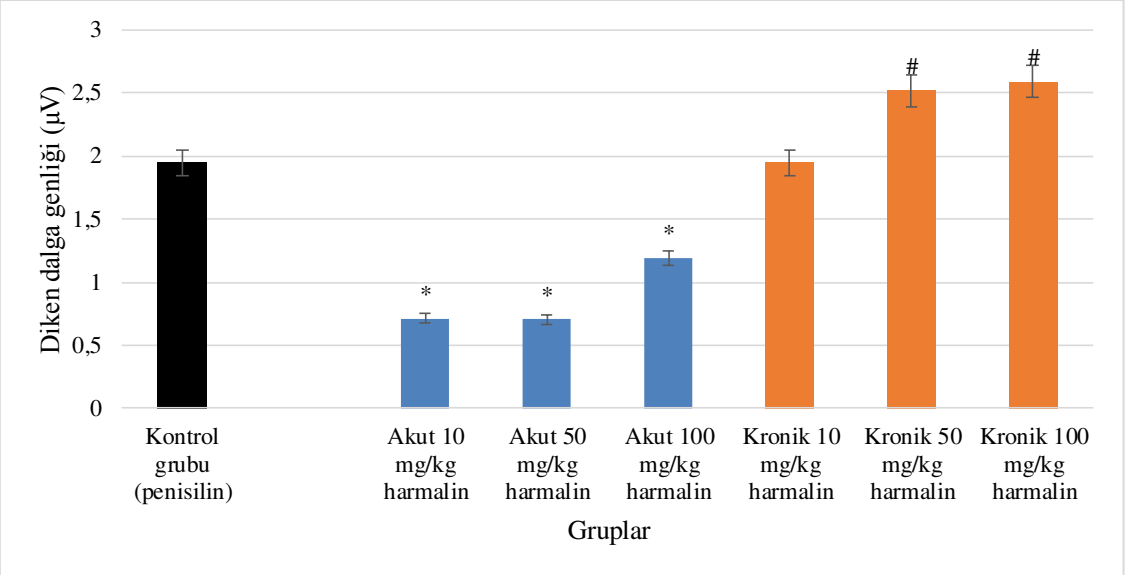
Şekil 4.32. Akut ve kronik harmalin gruplarının 16-20. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.5. Harmalinin 21-25. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

21-25. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p <0,05), (Tablo 4.29, Şekil 4.33).

Tablo 4.29. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,94±0,31
Akut 10 mg/kg harmalin	0,71±0,09*
Akut 50 mg/kg harmalin	0,70±0,14*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,19±0,16*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,94±0,35
Kronik 50 mg/kg harmalin	2,51±0,30#
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,59±0,29#



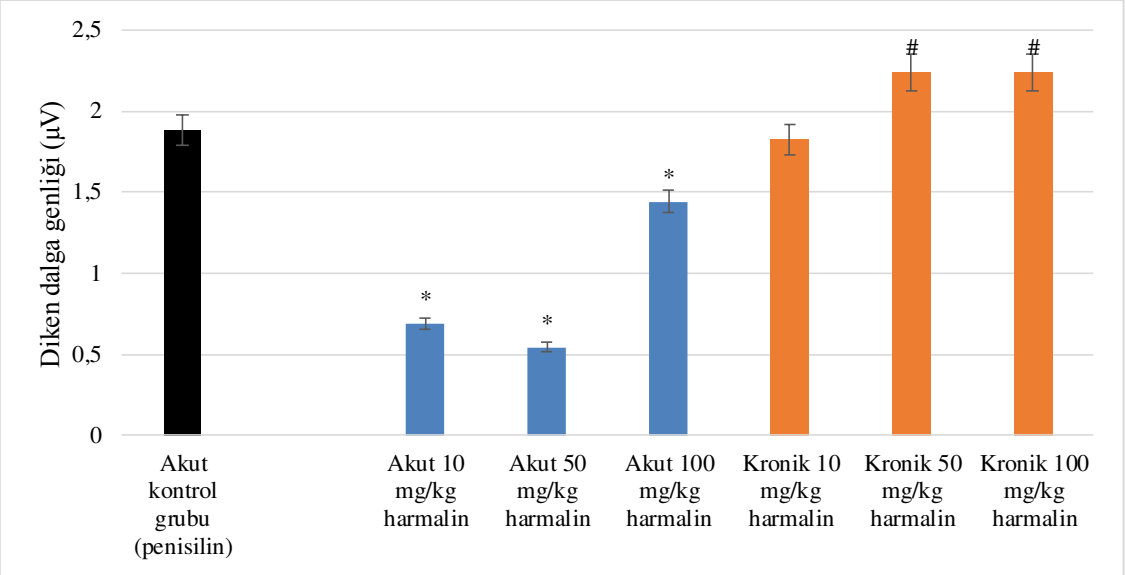
Şekil 4.33. Akut ve kronik harmalin gruplarının 21-25. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.6. Harmalinin 26-30. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

26-30. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p <0,05), (Tablo 4.30, Şekil 4.34).

Tablo 4.30. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,87±0,30
Akut 10 mg/kg harmalin	0,69±0,11*
Akut 50 mg/kg harmalin	0,54±0,11*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,44±0,37*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,82±0,38
Kronik 50 mg/kg harmalin	2,23±0,33#
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,23±0,36#



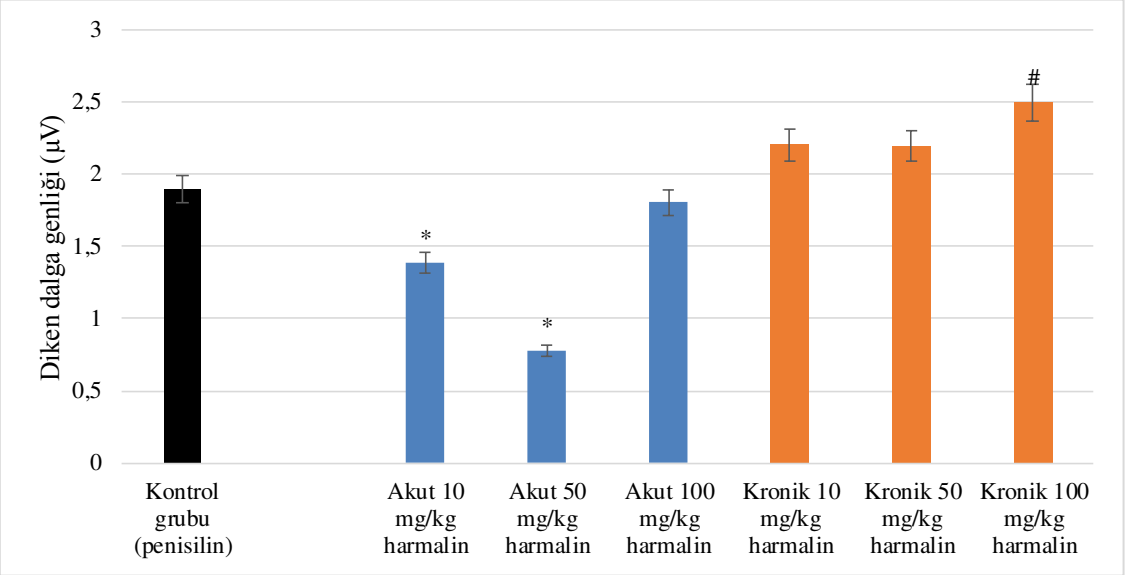
Şekil 4.34. Akut ve kronik harmalin gruplarının 26-30. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.7. Harmalinin 31-35. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

31-35. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$), (Tablo 4.31, Şekil 4.35).

Tablo 4.31. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı ($P<0.05$) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,89±0,33
Akut 10 mg/kg harmalin	1,38±0,20*
Akut 50 mg/kg harmalin	0,77±0,18*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,80±0,54
Kronik 10 mg/kg harmalin	2,20±0,41
Kronik 50 mg/kg harmalin	2,19±0,40
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,49±0,30#



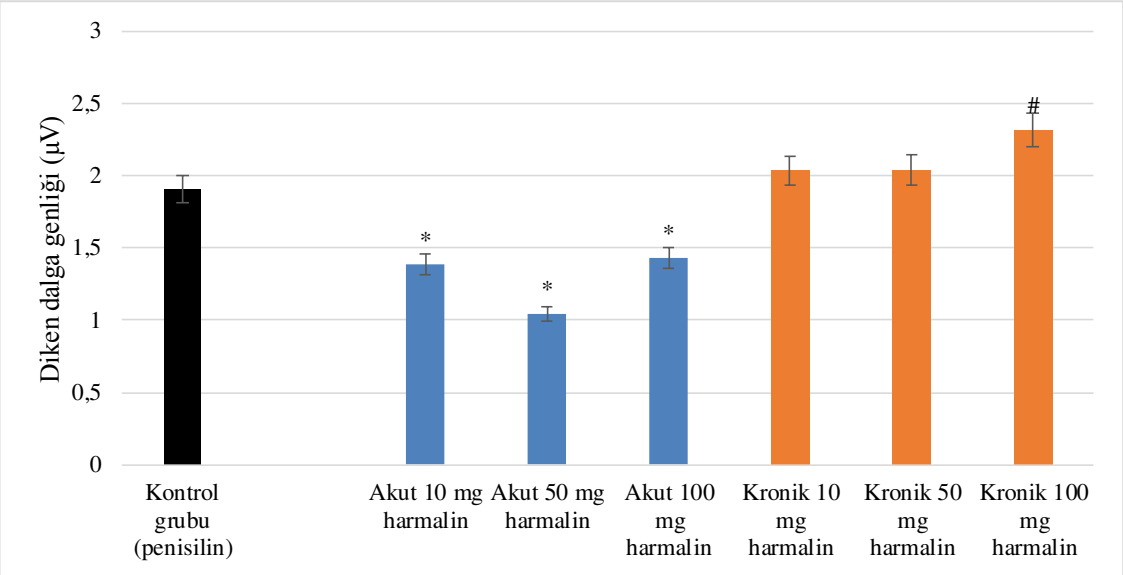
Şekil 4.35. Akut ve kronik harmalin gruplarının 31-35. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.4.8. Harmalinin 36-40. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

36-40. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.32, Şekil 4.36).

Tablo 4.32. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,90±0,34
Akut 10 mg/kg harmalin	1,38±0,14*
Akut 50 mg/kg harmalin	1,04±0,12*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,42±0,21*
Kronik 10 mg/kg harmalin	2,037±0,36
Kronik 50 mg/kg harmalin	2,04±0,34
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,31±0,20#



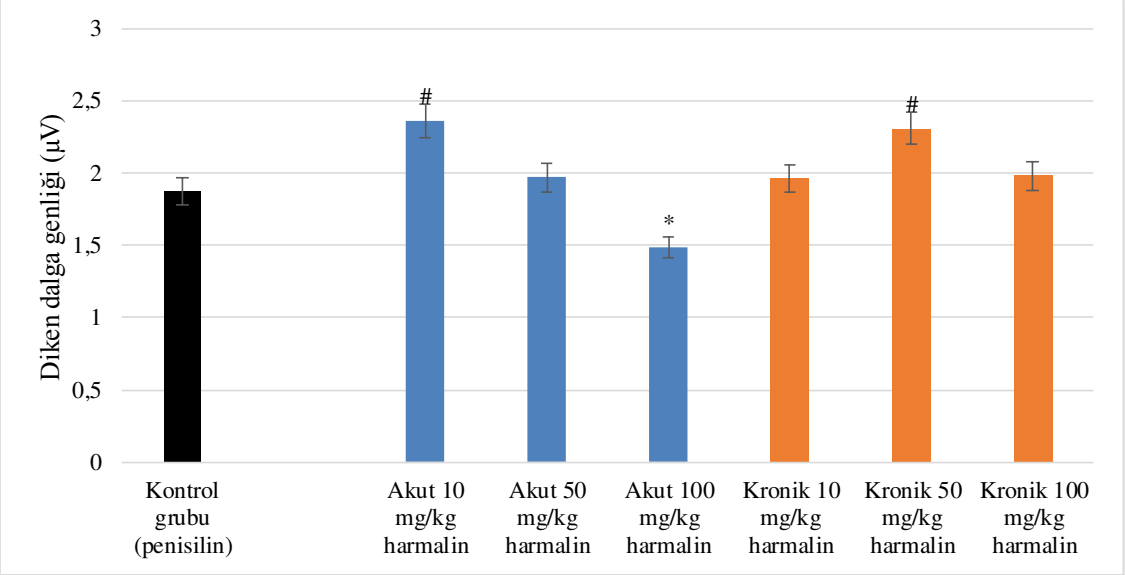
Şekil 4.36. Akut ve kronik harmalin gruplarının 36-40. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.9. Harmalinin 41-45. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

41-45. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.33, Şekil 4.37).

Tablo 4.33. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,87±0,38
Akut 10 mg/kg harmalin	2,36±0,32#
Akut 50 mg/kg harmalin	1,96±0,40
Akut 100 mg/kg harmalin	1,48±0,26*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,96±0,30
Kronik 50 mg/kg harmalin	2,31±0,38#
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,98±0,19



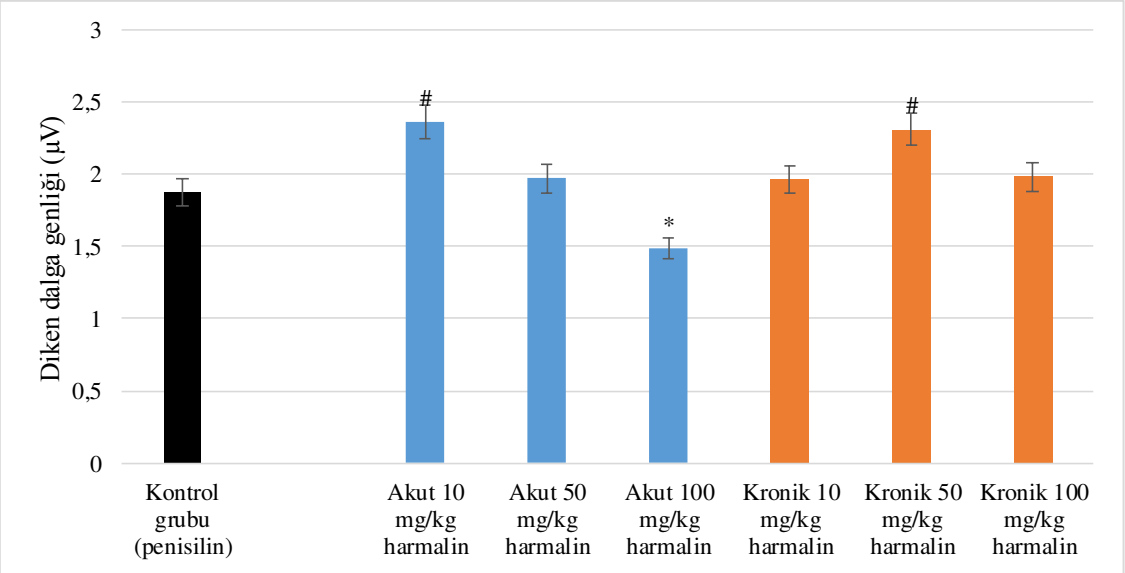
Şekil 4.37. Akut ve kronik harmalin gruplarının 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.10. Harmalinin 46-50. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

46-50. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.34, Şekil 4.38).

Tablo 4.34. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 46-50. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,95±0,42
Akut 10 mg/kg harmalin	2,37±0,46#
Akut 50 mg/kg harmalin	2,12±0,43
Akut 100 mg/kg harmalin	1,70±0,34*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,88±0,26
Kronik 50 mg/kg harmalin	2,14±0,36#
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,66±0,33



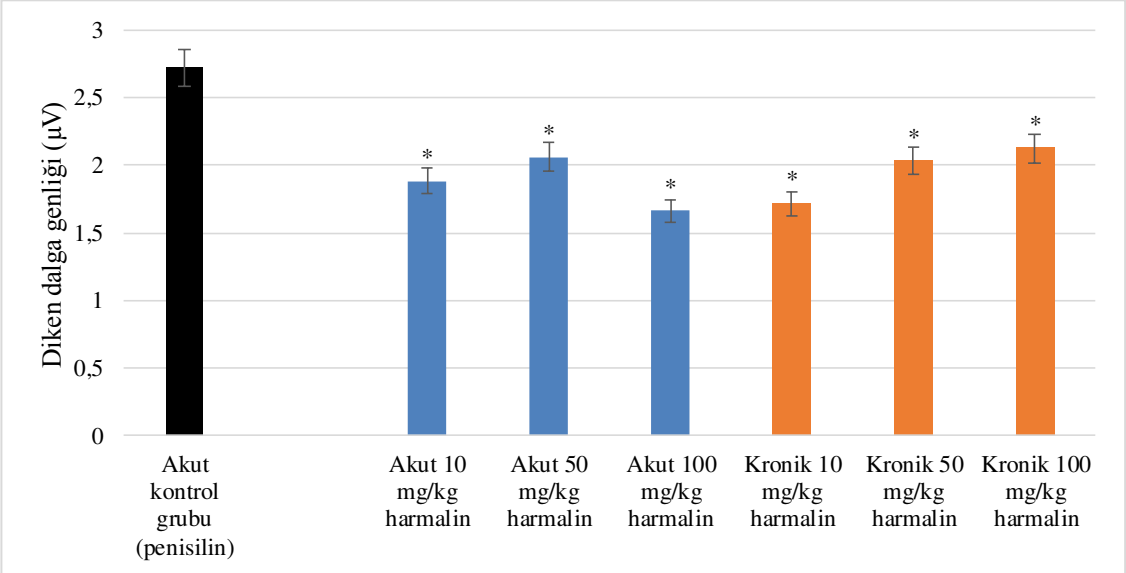
Şekil 4.38. Akut ve kronik harmalin gruplarının 41-45. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.11. Harmalinin 51-55. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

51-55. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.35, Şekil 4.39).

Tablo 4.35. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	2,71±0,53
Akut 10 mg/kg harmalin	1,88±0,26*
Akut 50 mg/kg harmalin	2,06±0,36*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,66±0,37*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,71±0,24*
Kronik 50 mg/kg harmalin	2,02±0,39*
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,12±0,34*



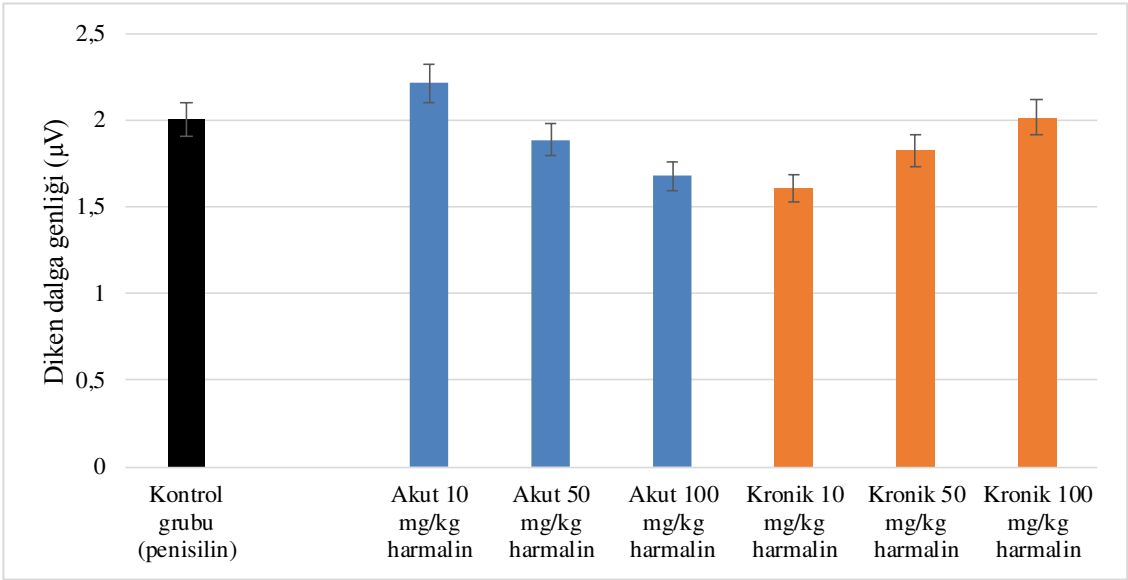
Şekil 4.39. Akut ve kronik harmalin gruplarının 51-55. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.12. Harmalinin 56-60. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

56-60. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.36, Şekil 4.40).

Tablo 4.36. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 56-60. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	2±0,45
Akut 10 mg/kg harmalin	2,21±0,50
Akut 50 mg/kg harmalin	1,88±0,29
Akut 100 mg/kg harmalin	1,67±0,38
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,60±0,23
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,82±0,44
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,01±0,23



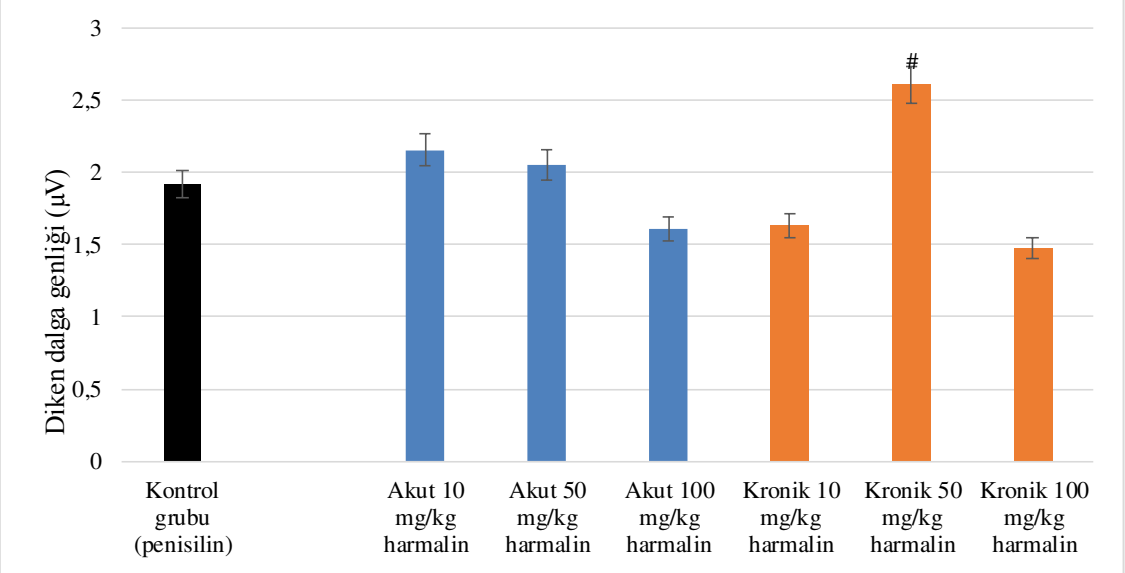
Şekil 4.40. Akut ve kronik harmalin gruplarının 55-60. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerinin istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.13. Harmalinin 61-65. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

61-65. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.37, Şekil 4.41).

Tablo 4.37. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,91±0,44
Akut 10 mg/kg harmalin	2,15±0,46
Akut 50 mg/kg harmalin	2,05±0,55
Akut 100 mg/kg harmalin	1,60±0,31
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,63±0,20
Kronik 50 mg/kg harmalin	2,60±0,60#
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,47±0,20



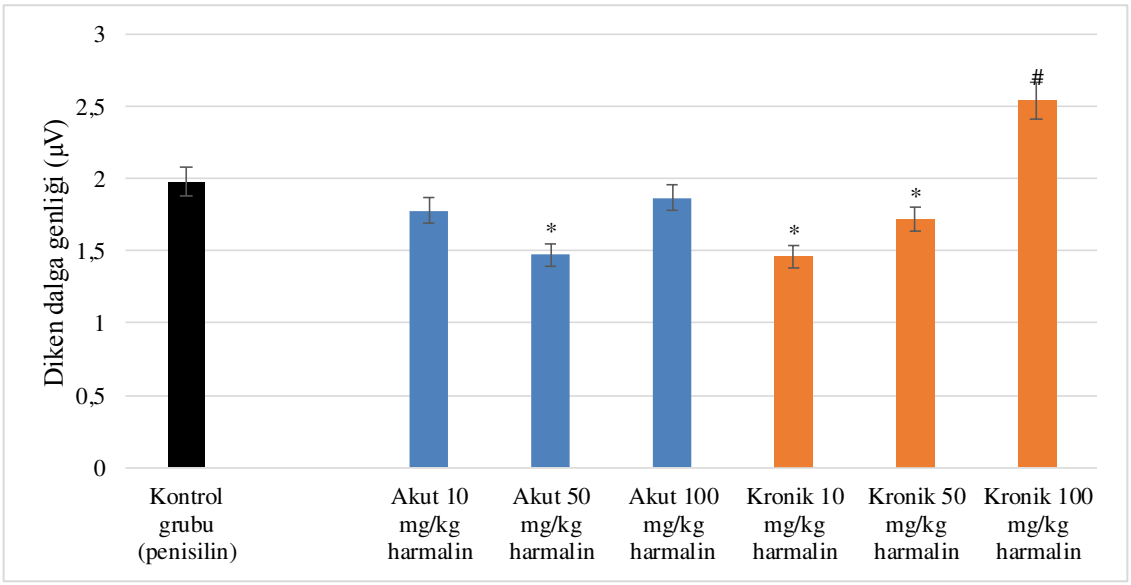
Şekil 4.41. Akut ve kronik harmalin gruplarının 61-65. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve # işareti ise grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.14. Harmalinin 66-70. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

66-70. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.38, Şekil 4.42).

Tablo 4.38. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,97±0,46
Akut 10 mg/kg harmalin	1,77±0,31
Akut 50 mg/kg harmalin	1,47±0,23*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,86±0,37
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,45±0,26*
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,71±0,47*
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,53±0,56#



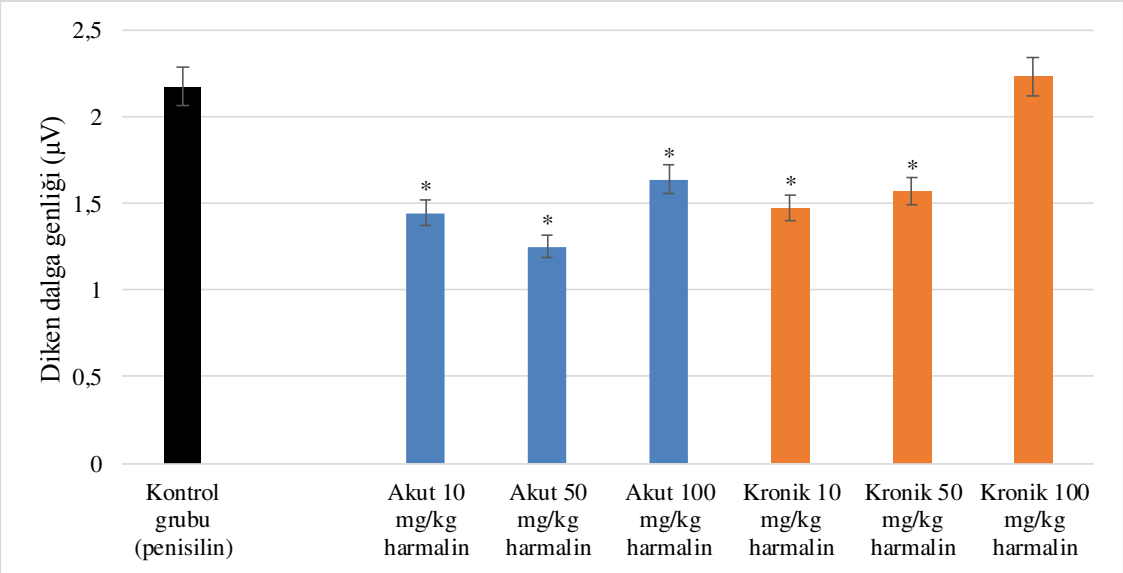
Şekil 4.42. Akut ve kronik harmalin gruplarının 66-70. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.15. Harmalinin 71-75. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

71-75. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.39, Şekil 4.43).

Tablo 4.39. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	2,17±0,52
Akut 10 mg/kg harmalin	1,44±0,18*
Akut 50 mg/kg harmalin	1,25±0,17*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,63±0,40*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,47±0,27*
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,56±0,51*
Kronik 100 mg/kg harmalin	2,23±0,34



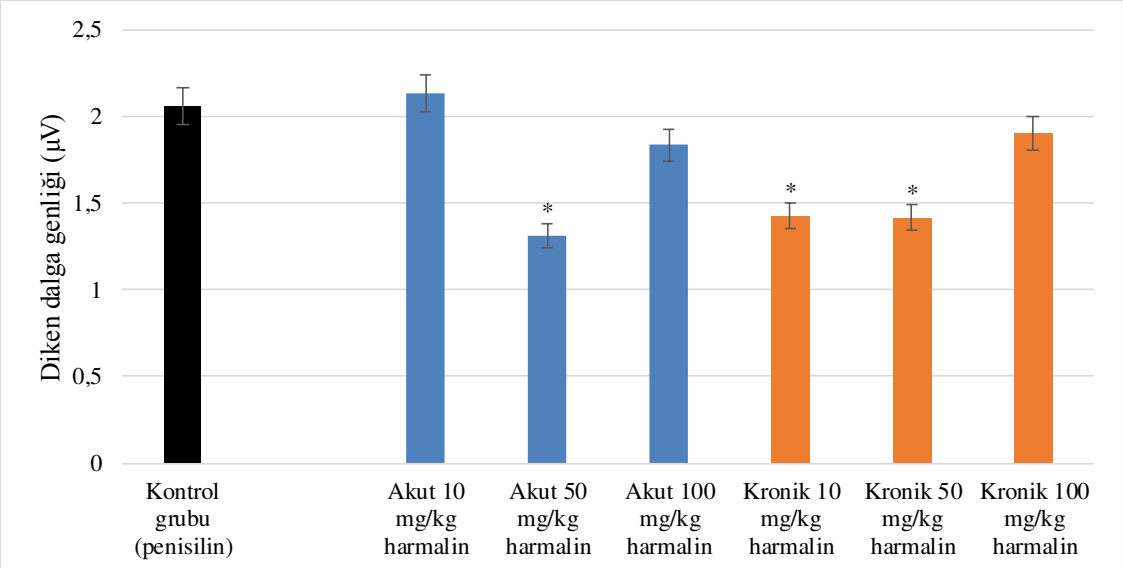
Şekil 4.43. Akut ve kronik harmalin gruplarının 71-75. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.16. Harmalinin 76-80. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

76-80. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.40, Şekil 4.44).

Tablo 4.40. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	2,06±0,48
Akut 10 mg/kg harmalin	2,13±0,47*
Akut 50 mg/kg harmalin	1,31±0,21*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,83±0,36
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,42±0,27*
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,41±0,49*
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,90±0,32



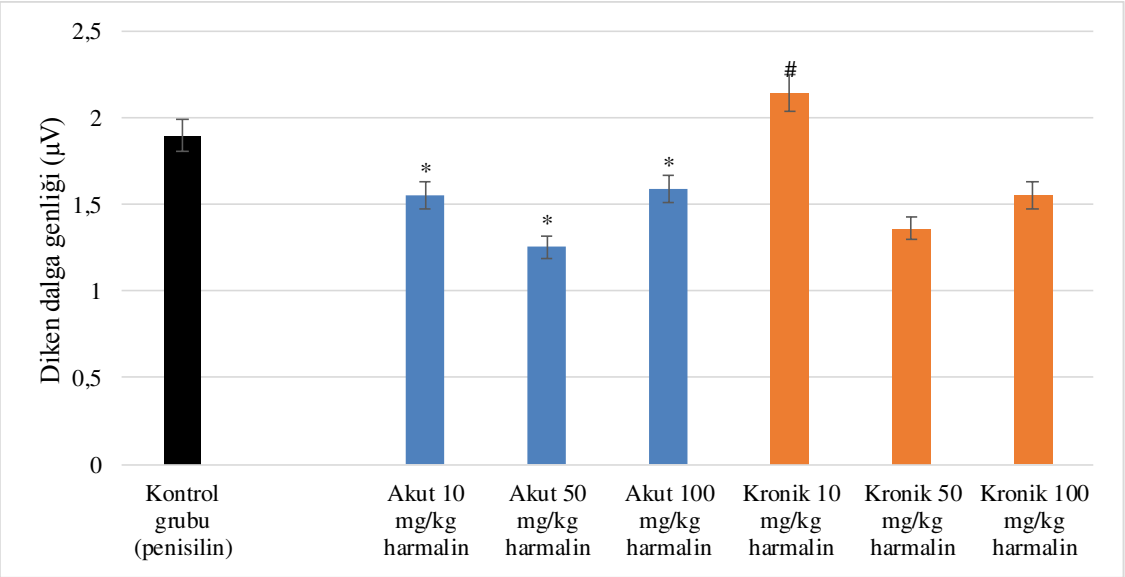
Şekil 4.44. Akut ve kronik harmalin gruplarının 76-80. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.17. Harmalinin 81-85. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

81-85. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.41, Şekil 4.45).

Tablo 4.41. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 81-85. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,89±0,43
Akut 10 mg/kg harmalin	1,55±0,19*
Akut 50 mg/kg harmalin	1,25±0,20*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,59±0,35*
Kronik 10 mg/kg harmalin	2,14±0,59#
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,36±0,51
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,55±0,21



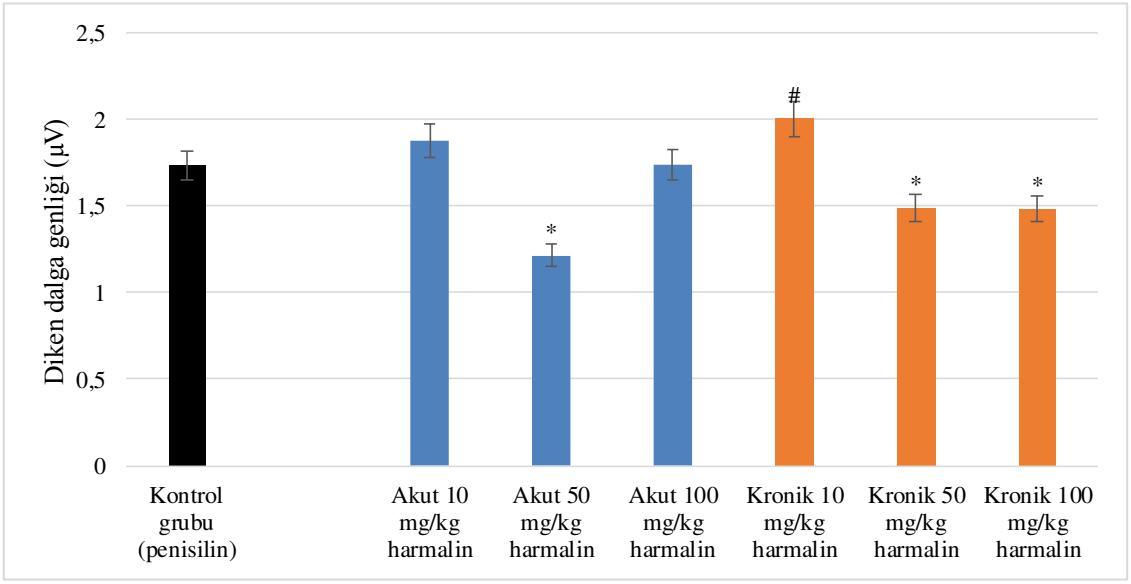
Şekil 4.45. Akut ve kronik harmalin gruplarının 81-85 dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.18. Harmalinin 86-90. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

86-90. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.42, Şekil 4.46).

Tablo 4.42. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,73±0,41
Akut 10 mg/kg harmalin	1,87±0,52#
Akut 50 mg/kg harmalin	1,21±0,19*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,73±0,31
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,48±0,51*
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,48±0,19*



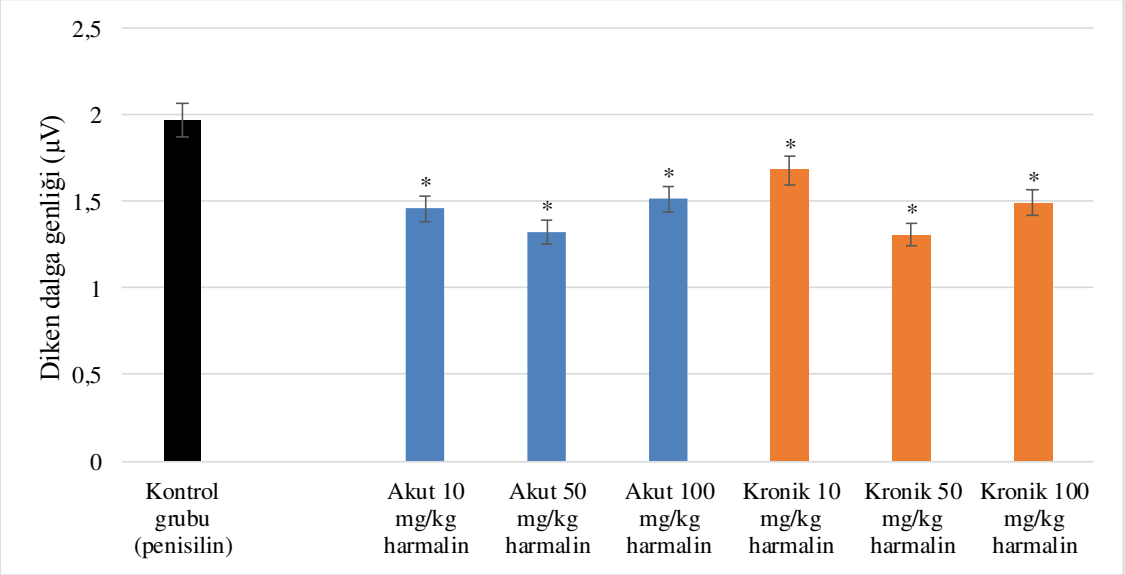
Şekil 4.46. Akut ve kronik harmalin gruplarının 86-90. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.19. Harmalinin 91-95. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

91-95. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.43, Şekil 4.47).

Tablo 4.43. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,97±0,40
Akut 10 mg/kg harmalin	1,45±0,13*
Akut 50 mg/kg harmalin	1,32±0,22*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,51±0,32*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,68±0,45*
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,30±0,48*
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,48±0,19*



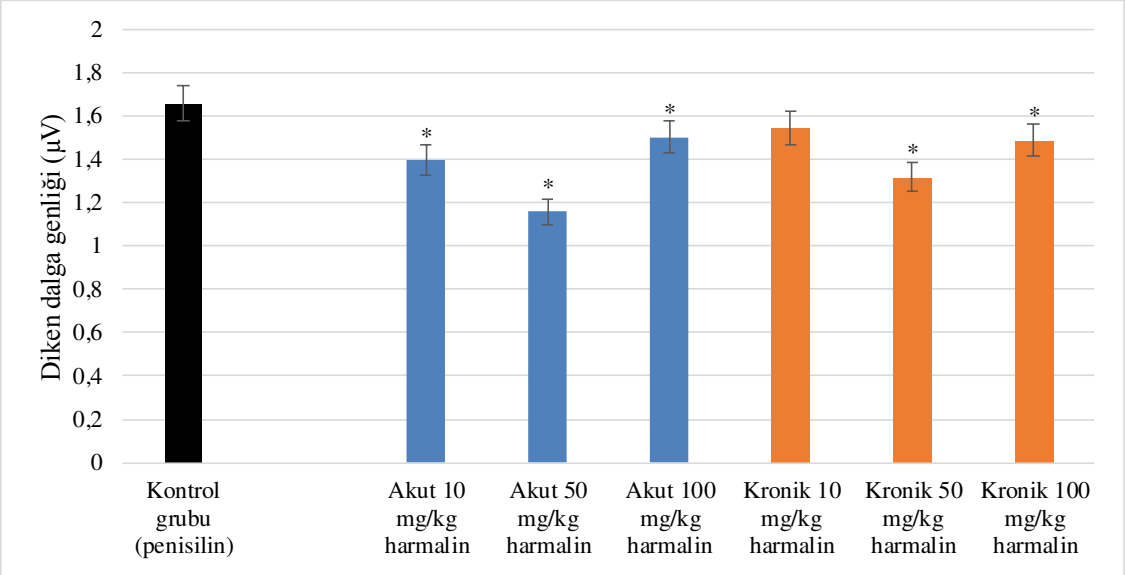
Şekil 4.47. Akut ve kronik harmalin gruplarının 91-95. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir.

4.4.20. Harmalinin 96-100. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

96-100. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.44, Şekil 4.48).

Tablo 4.44. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,65±0,40
Akut 10 mg/kg harmalin	1,39±0,15*
Akut 50 mg/kg harmalin	1,15±0,21*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,50±0,31*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,54±0,42
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,31±0,51*
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,48±0,24*



Şekil 4.48. Akut ve kronik harmalin gruplarının 96-100. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir.

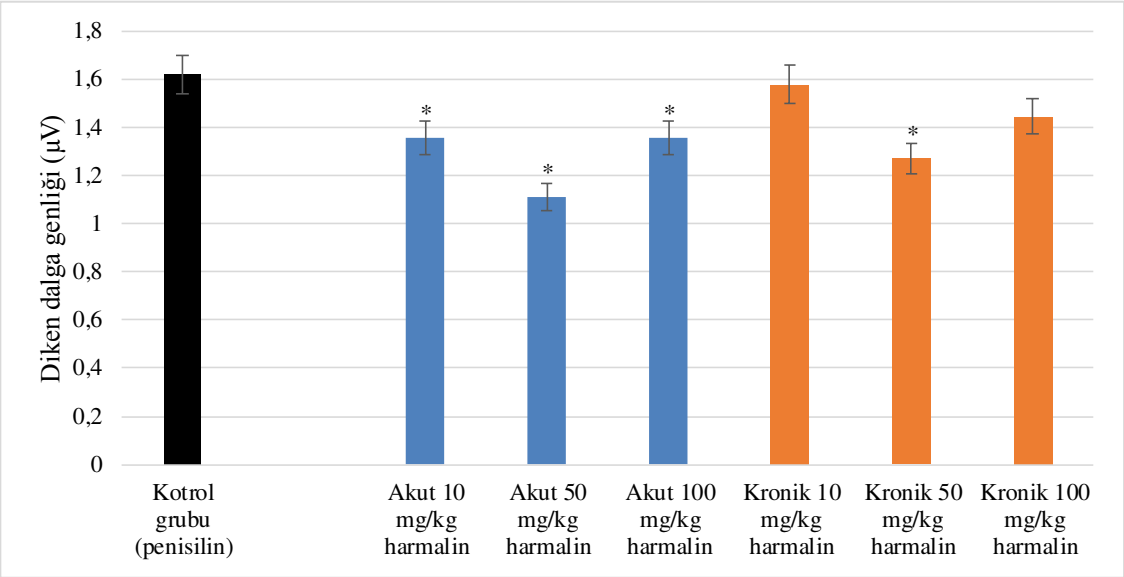
4.4.21. Harmalinin 101-105. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

101-105. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.45, Şekil 4.49).

Tablo 4.45. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,62±0,40
Akut 10 mg/kg harmalin	1,35±0,17*
Akut 50 mg/kg harmalin	1,11±0,22*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,35±0,29*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,57±0,51
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,26±0,47*

Kronik 100 mg/kg harmalin	1,44±0,22



Şekil 4.49. Akut ve kronik harmalin gruplarının 101-105. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir.

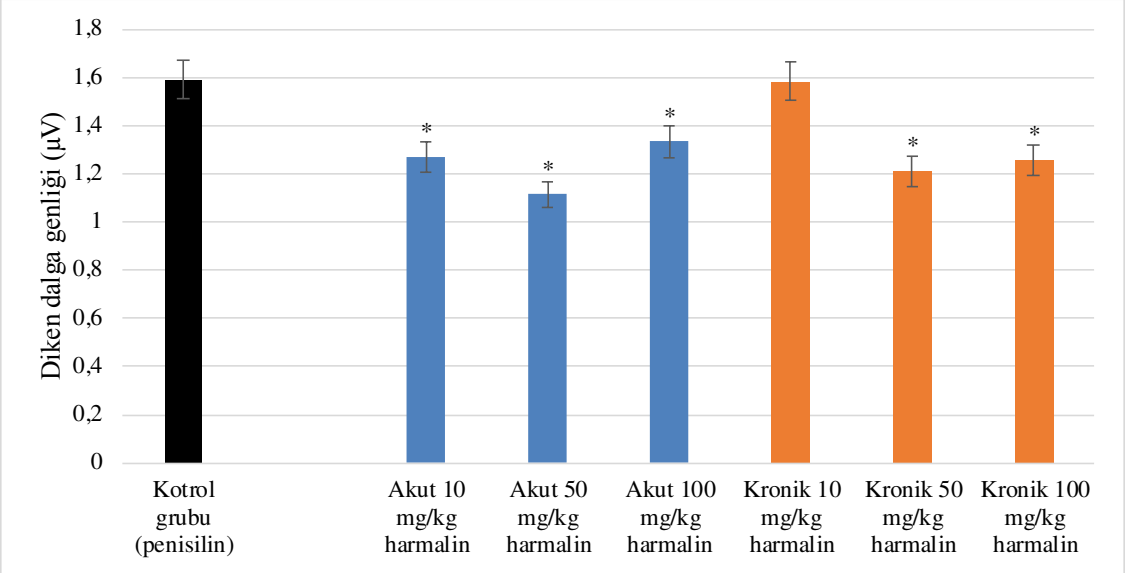
4.4.22. Harmalinin 106-110. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

106-110. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.46, Şekil 4.50).

Tablo 4.46. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,59±0,41
Akut 10 mg/kg harmalin	1,26±0,19*
Akut 50 mg/kg harmalin	1,11±0,24*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,33±0,27*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,58±0,47
Kronik 50 mg/kg harmalin	1,21±0,37*

Kronik 100 mg/kg harmalin	1,25±0,23*



Şekil 4.50. Akut ve kronik harmalin gruplarının 106-110. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını (P<0.05) ifade etmektedir.

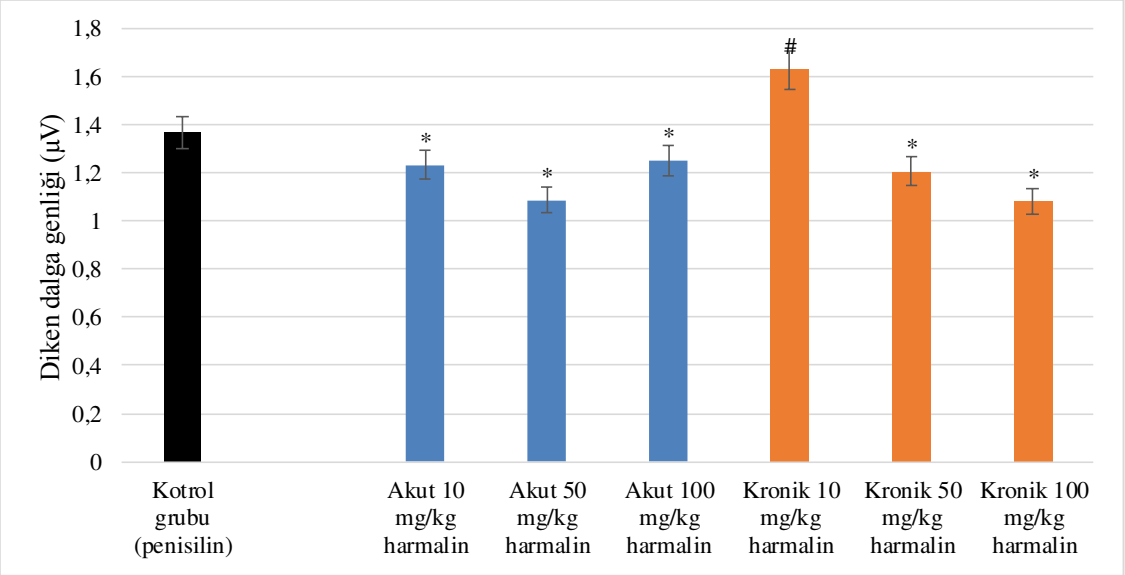
4.4.23. Harmalinin 111-115. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

111-115. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.47, Şekil 4.51).

Tablo 4.47. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,36±0,33
Akut 10 mg/kg harmalin	1,23±0,18*
Akut 50 mg/kg harmalin	1,08±0,25*
Akut 100 mg/kg harmalin	1,25±0,28*
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,62±0,55#

Kronik 50 mg/kg harmalin	1,20±0,43*
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,08±0,15*



Şekil 4.51. Akut ve kronik harmalin gruplarının 111-115. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliğine ait ortalama değerlerini ve * işaretli grupların istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını, # işareti ise yüksekliğini (P<0.05) ifade etmektedir.

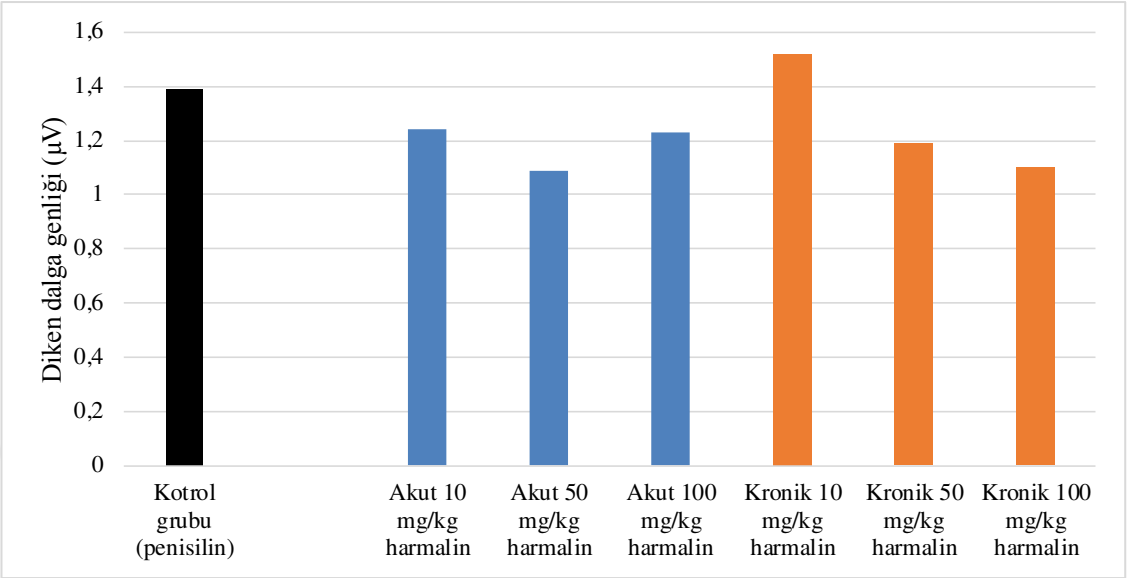
4.4.24. Harmalinin 116-120. dakikaları arasında epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkisi

115-120. dakikaları arasında akut ve kronik harmalin grupları ile kontrol grubu arasında diken dalga genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,05), (Tablo 4.48, Şekil 4.52).

Tablo 4.48. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliği üzerine etkileri ve * ile işaretli değerlerin istatistiksel olarak anlamlılığı (P<0.05) gösterilmiştir.

Gruplar	MEAN± SE
Akut kontrol grubu (penisilin)	1,39±0,34
Akut 10 mg/kg harmalin	1,24±0,17
Akut 50 mg/kg harmalin	1,09±0,25
Akut 100 mg/kg harmalin	1,23±0,24
Kronik 10 mg/kg harmalin	1,52±0,52

Kronik 50 mg/kg harmalin	1,19±0,41
Kronik 100 mg/kg harmalin	1,1±0,15



Şekil 4.52. Akut ve kronik harmalin gruplarının 116-120. dakikaları arası epileptiform aktivite diken dalga genliklerine ait ortalama değerlerin istatistiksel olarak kontrol penisilin grubu ile anlamlılığını ($P<0.05$) ifade etmektedir.

4.5. Harmalinin antioksidan aktivitesinin saptanması

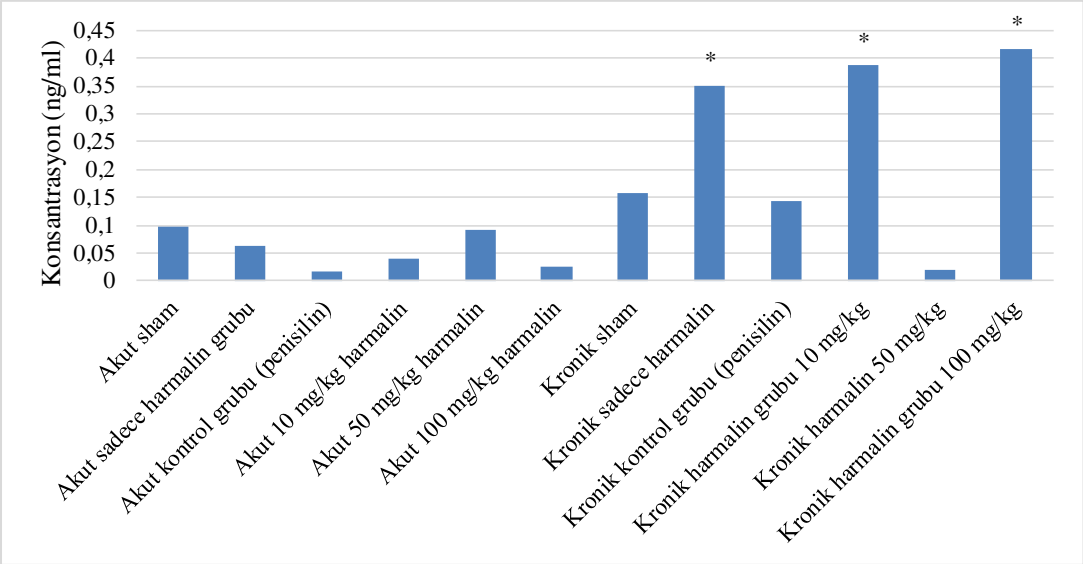
Tablo ve şekillerde standart değişkenlik ile tanımlayıcı özellikler verildi.

4.5.1. Harmalin uygulamasının Katalaz seviyesine etkisi

Gruplar arasında CAT seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0,05$). Kronik sadece harmalin grubu, 10 mg/kg harmalin ve 100 mg/kg harmalin grupları kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (Tablo 4.49, Şekil 4.53).

Tablo 4.49. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların katalaz seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmalarına dair anlamlılık değerleri gösterilmiştir (P<0.05).

CAT	N	Mean	Standart deviation	Std. Error	Minimum	Maximum	Between-Component Variance
Akut sham	7	,096	,039	,014	,047	0,168	
Akut sadece harmalin	7	,064	,070	,026	,012	0,215	
Akut kontrol (penisilin)	7	,018	,030	,011	,000	0,086	
Akut 10 mg/kg harmalin	7	,039	,038	,014	,0	0,094	
Akut 50 mg/kg harmalin	7	,091	,137	,052	,007	0,394	
Akut 100 mg/kg harmalin	6	,024	,020	,008	,002	0,063	0,136
Kronik sham	7	,156	,098	,037	,008	0,282	
Kronik sadece harmalin	7	,351	,491	,185	,001	1,216	
Kronik kontrol (penisilin)	7	,143	,223	,084	,001	0,560	
Kronik 10 mg/kg harmalin	7	,387	,455	,172	,001	1,378	
Kronik 50 mg/kg harmalin	7	,019	,033	,012	0	0,082	
Kronik 100 mg/kg harmalin	7	,417	,403	,152	0,00	0,971	



Şekil 4.53. Akut ve kronik harmalin gruplarında harmalin uygulaması ardında katalaz seviyelerinin kontrol grubu ile isttistiksel olarak karşılaştırmalarını (P<0.05) ifade etmektedir.

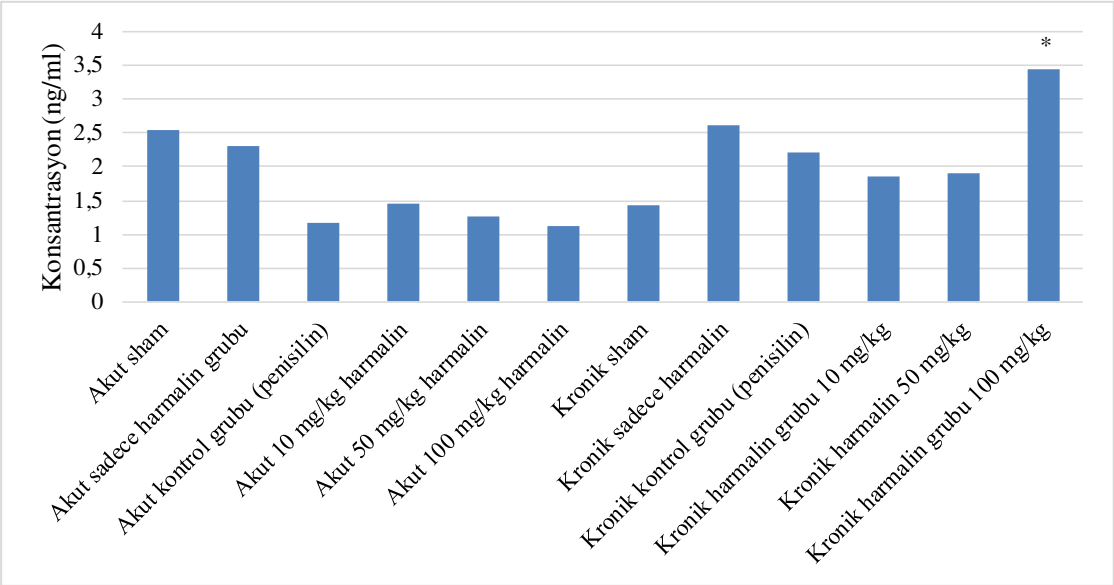
4.5.2. Harmalin uygulamasının süperoksit dismutaz seviyesine etkisi

Gruplar arasında SOD seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P<0,05). Kronik 100 mg/kg harmalin grubu kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (Tablo 4.50, Şekil 4.54).

Tablo 4.50. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların süperoksitdismutaz seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmalarına dair anlamlılık değerleri gösterilmiştir (P<0.05)

SOD	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum	Between-Component Variance

Akut sham	7	2,552	1,140	0,431	1,645	4,940	
Akut sadece harmalin	7	2,305	1,769	0,668	1,367	6,272	
Akut kontrol grubu (penisilin)	7	1,170	0,245	0,092	0,820	1,471	
Akut 10 mg/kg harmalin	7	1,461	0,961	0,363	0,412	3,449	
Akut 50 mg/kg harmalin	7	1,257	0,290	0,109	0,837	1,601	
Akut 100 mg/kg harmalin	6	1,126	0,140	0,057	0,942	1,346	
Kronik sham	7	1,439	0,462	0,174	0,997	2,357	0,143
Kronik sadece harmalin	7	2,605	2,101	0,794	0,837	6,217	
Kronik kontrol (penisilin)	7	2,207	2,243	0,848	0,863	7,059	
Kronik 10 mg/kg harmalin	7	1,861	1,247	0,471	0,487	3,913	
Kronik 50 mg/kg harmalin	7	1,902	2,200	0,831	0,393	6,547	
Kronik 100 mg/kg harmalin	7	3,430	2,639	0,997	0,522	7,407	



Şekil 4.54. Akut ve kronik harmalin gruplarında harmalin uygulaması ardında süperoksit dismutaz seviyelerinin kontrol grubu ile isttistiksel olarak karşılaştırmalarını (P<0.05) ifade etmektedir.

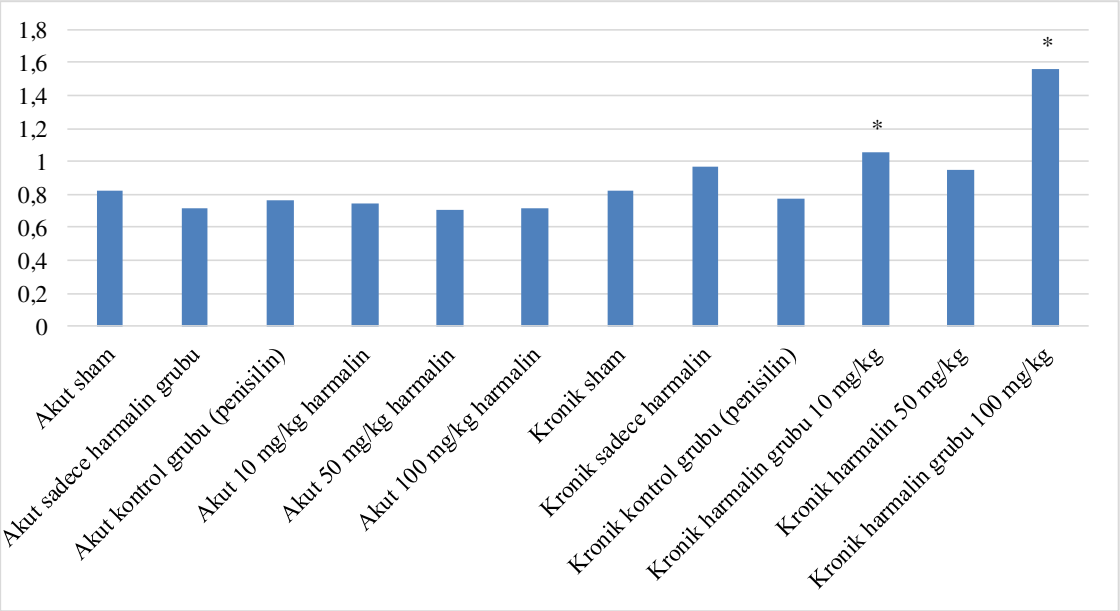
4.5.3. Harmalin uygulamasının glutatyon peroksidaz seviyesine etkisi

Gruplar arasında GPx seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P<0,05). Kronik 10mg/kg ve 100 mg/kg harmalin grubu kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (Tablo 4.51, Şekil 4.55).

Tablo 4.51. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların glutatyon peroksidaz seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmalarına dair anlamlılık değerleri gösterilmiştir (P<0.05)

GPx	N	Mean	Standart deviation	Std. Error	Minimum	Maximum	Between-Component

							Variance
Akut sham	7	0,822	0,133	0,050	0,601	1,019	
Akut sadece harmalin	7	0,718	0,190	0,071	0,451	0,991	
Akut kontrol (penisilin)	7	0,767	0,228	0,086	0,342	1,000	
Akut 10 mg/kg harmalin	7	0,741	0,185	0,070	0,528	1,028	
Akut 50 mg/kg harmalin	7	0,709	0,102	0,038	0,579	0,850	
Akut 100 mg/kg harmalin	6	0,712	0,128	0,052	0,601	0,920	
Kronik sham	7	0,825	0,140	0,053	0,624	1,056	
Kronik sadece harmalin	7	0,965	0,348	0,131	0,479	1,524	0,050
Kronik kontrol (penisilin)	7	0,777	0,149	0,056	0,521	1,000	
Kronik 10 mg/kg harmalin	7	1,059	0,292	0,110	0,742	1,482	
Kronik 50 mg/kg harmalin	7	0,948	0,454	0,171	0,472	1,720	
Kronik 100 mg/kg harmalin	7	1,561	0,144	0,054	1,347	1,709	



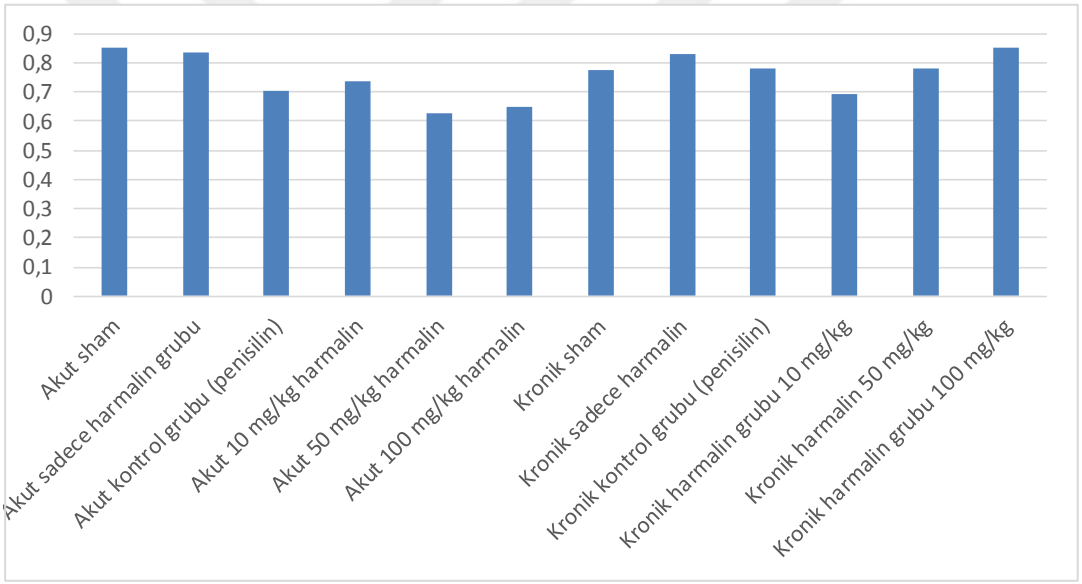
Şekil 4.55. Akut ve kronik harmalin gruplarında harmalin uygulaması ardında glutatyon peroksidaz seviyelerinin kontrol grubu ile isttistiksel olarak karşılaştırmalarını (P<0.05) ifade etmektedir.

4.5.4. Harmalin uygulamasının glutatyon redüktaz seviyesine etkisi

Gruplar arasında GR seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (P>0,05) bulunamamıştır (Tablo 4.52, Şekil 4.56).

Tablo 4.52. Akut ve kronik harmalin uygulanan grupların glutatyon redüktaz seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmalarına dair anlamlılık değerleri gösterilmiştir (P>0.05)

GR	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Min.	Max.	Between-Component Variance
Akut sham	7	0,850	0,099	0,037	0,741	0,984	
Akut sadece harmalin	7	0,838	0,247	0,093	0,601	1,343	
Akut kontrol (penisilin)	7	0,702	0,326	0,123	0,387	1,253	
Akut 10 mg/kg harmalin	7	0,736	0,156	0,059	0,409	0,914	
Akut 50 mg/kg harmalin	7	0,628	0,135	0,051	0,489	0,838	
Akut 100 mg/kg harmalin	6	0,648	0,148	0,060	0,507	0,929	
Kronik sham	7	0,773	0,161	0,060	0,513	0,984	
Kronik sadece harmalin	7	0,833	0,228	0,086	0,569	1,253	
Kronik kontrol (penisilin)	7	0,781	0,265	0,100	0,393	1,218	-0,002
Kronik 10 mg/kg harmalin	7	0,693	0,224	0,085	0,460	1,049	
Kronik 50 mg/kg harmalin	7	0,781	0,281	0,106	0,501	1,262	
Kronik 100 mg/kg harmalin	7	0,850	0,383	0,145	0,569	1,687	



Şekil 4.56. Akut ve kronik harmalin gruplarında harmalin uygulaması ardında glutatyon redüktaz seviyelerinin kontrol grubu ile isttistiksel olarak karşılaştırmalarını (P>0.05) ifade etmektedir.

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Doğada bulunan beta karbolin alkaloidleri Banisteriopsis caapi ve Peganum harmala dahil olmak üzere birçok bitkide bulunduğu bildirilmiştir[230]. Bu bileşiklerin, insan vücudu ve beyindeki benzodiazepin, serotonin, opioid ve imidazolin reseptörlerine bağlandıkları ve ayrıca sitokrom P450 ve monoaminoksidaz (MAO) gibi enzimlerle etkileşime girdikleri bilinmektedir[231]. Bu özelliklerinden dolayı çok çeşitli psikofarmakolojik etkilerede sahiptir[229]. Peganum harmala tohumlarının ekstraksiyonu ile elde edilen maddenin farelerde MES ile oluşturulan epilepsi modelinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Fakat aynı çalışmada 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlardaki harmaline 3 mg/kg diazepam ilave edildiğinde her iki gruptada antiepileptik etki elde edilmiştir[256]. Sunulan çalışmada, wistar cinsi erkek ratlarda harmalinin 21 gün boyunca 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg kronik dozlarda, 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg akut dozlarda i.p. olarak verilerek penisilin G ile oluşturulan epileptiform aktivitenin nöbet başlama süresi, frekans ve genliğine etkisi araştırıldı. Aynı zamanda antioksidan özelliğinden yola çıkılarak harmalinin epilepsinin biyokimyasal mekanizmasına olan koruyucu etkisi de incelenmiştir. Çalışmada elde edilen bulgulara göre sham ve sadece harmalin uygulaması yapılan gruplarda bazal aktivitede değişikliğe rastlanmamıştır. Harmalinin akut ve kronik olarak uygulandığı 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg gruplarında ise epileptiform aktivitenin başlama süresini kontrol grubuna göre geciktirdiği gösterilmiştir. Bu gecikme doz oranları ile doğru orantılı gerçekleşmiştir. Çalışma diken dalga sayısı ve genliği açısından değerlendirildiğinde ise kontrol grubuna göre akut harmalin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak azaltmıştır. Kronik gruplarda ise epileptiform aktivite diken dalga sayısı ve genliğinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda harmala alkaloitlerinin nöroprotektif etkili olduğunu gösterilmiştir. Beta karbolinler Ca kanallarını module ederek etki etmektedir[257]. Harmalin voltaj kapılı Ca kanallarını bloklayarak hücre içine kalsiyum girişini azaltmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre kronik gruplarda harmalinin nöroprotektif etkisi daha belirgin olarak gözlemlenmiştir. Sıçanlarda dorsal kök gangliyonlarında yapılan diğer bir çalışmada harmalinin voltaj kapılı kalsiyum, sodyum ve potasyum kanallarını doza bağımlı olarak inhibe ettiğini gösterilmiştir.

Harmalinin daha çok L ve N tipi Ca kanalları üzerinden etki ettiği gözlenmiştir[257]. Ayrıca peganum harmalanın içerdiği harman alkaloidi imidazolin ile etkileşime girdiğinde antiepileptik etkili olduğu gösterilmiştir.

Monoamin oksidaz (MAO), aminlerin ve nörotransmiterlerin oksidatif deaminasyonunu katalize eder ve duygudurum bozuklukları, depresyon, oksidatif stres ve advers farmakolojik reaksiyonlarda rol oynar. Herraiz ve ark. Hypericum perforatum, Peganum harmala ve Lepidium meyenii üzerinde yaptığı çalışmalarda bu bitkilerin MAO enzimini baskılayarak duygudurum ve zihinsel algıları düzelttiğini göstermişlerdir. Peganum harmala'nın beta karbolin alkaloidleri içeren çekirdek özleri H. perforatum özütlerinden çok daha güçlü bir MAO enzim inhibitörüdür[240]. Epilepsinin klinik ve preklinik çalışmalarında NMDA reseptör kompleksini hedef alan tedavi seçeneklerinin daha etkili olduğu göstermiştir. Çalışmamızda kullandığımız harmalin glutamat reseptörü olan NMDA'yı glisin bölgesine bağlanarak blokladığı düşünülmektedir. Dolayısıyla hücre içi kalsiyum girişini azaltarak antiepileptik etki gösteriyor olabilir. Glisin antagonisti gibi davranan kimyasalların NMDA'yı bloklayarak antiepileptik etki gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir[258].

Epilepsi tedavi mekanizmaları düşünülecek olursa yeni genetik modellerle birlikte, insan genetik biyobelirteçlerini kullanarak monoaminerjik nörotransmisyonun farklı yönleri hakkında daha fazla bilgi edinilebilir ve epilepsinin patofizyolojisinde monoaminlerin karmaşık rolleri aydınlatabilir[259].

Harmalinin adrenerjik nöronları aktive edici yapısının epileptiform aktivite gelişimini azaltabileceği düşünülmektedir[260]. Bir monoamine oksidaz inhibitörü özelliğinde olan harmalinin beyindeki monoamintransmisyon üzerindeki etkileri araştılımıştır. Monoaminlerin epilepsinin mekanizmasındaki etkilerinin ilk olarak kanıtlandığı çalışma adrejenik nöron blokörü olan rezerpin kullanımı ile ortaya çıkarılmıştır. Rezerpin uygulaması sonrasında konvulsiyon başlama zamanının uzadığı tespit edilmiştir[240]. Monoaminoksidazdan yoksun farelerde yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla nöbet gelişiminin daha yavaş olduğu gözlenmiştir. MAO yoksun farelerde epileptiform aktivitenin daha yavaş olmasının sebebini ise serotonin ve norepinefrin nörotransmitterlerindeki yüksek seviyelerden kaynaklandığıdır[261].

Sunulan çalışmada harmalinin antiepileptik etkilerinin yanında serbest radikal temizleyicisi olan CAT, SOD, GPx ve GR enzimlerinin epilepsiye etkisine bakıldı. Akut gruplarda uygulanan harmalinin serbest radikal temizleyici enzimler üzerine etkisi

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak kronik harmalin uygulaması yapılan gruplarda serbest radikal temizleyici enzim miktarları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Uzun süreli harmalin kullanımı serbest radikallerin düzeyini düşürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda epilepsinin patofizyolojisinin bir kısmından serbest radikallerin artışı sorumlu tutulmuştur. Beyin, oksidatif strese karşı özellikle hassastır, çünkü diğer vücut organlarına kıyasla en yüksek miktarda oksijen tüketimi olan doku beyin dokusudur. Oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, hücrede fonksiyonel bozulma ve hücresel hasarla sonuçlanır. Oksidatif stress, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve epilepsi dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol almaktadır[262].

Sunulan çalışmada harmalin deneysel epilepsi modeli oluşturarak uygulandığı ratlarda antioksidan etkili bulunmuştur. Dolayısıyla antiepileptik olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ilave çalışmalarla harmalinden geliştirilecek ilaçlar monoamin transmisyonu ve glutamat blokajıyla epilepsinin tedavisinde önemli bir rol oynayabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Mcdaniel SS, Wong M. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: from tuberous sclerosis to common acquired epilepsies. Neuroscience Letters. 2012;497(3):231–239. doi:10.1016/j.neulet.2011.02.037.
2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011;52(SUPPL. 7):2–26. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
3. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Neurology. 2011;77(10):1005–1012. doi:10.1212/WNL.0b013e31822cfc90.
4. Li S, Cheng X, Wang CA. review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of the genus Peganum. J Ethnopharmacol. 2017;203:127–162. doi:10.1016/j.jep.2017.03.049.
5. Ma X, Liu D, Tang H. Purification and characterization of a novel antifungal protein with antiproliferation and anti-HIV-1 reverse transcriptase activities from Peganum harmala seeds. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2013;45(2):87–94. doi:10.1093/abbs/gms094
6. Sourkes T. Rational hope in the early treatment of Parkinson's disease. Can J Physiol Pharmacol. 1999;77:375–382.
7. Handforth A. Harmaline tremor: underlying mechanisms in a potential animal model of essential tremor. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2012;2. doi:10.7916/D8TD9W2P
8. Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, Benharref A, Chait A. Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of Peganum harmala L.: Possible mechanisms involved. J Ethnopharmacol. 2007;115(3):449–454. doi:10.1016/j.jep.2007.10.014
9. Lamchouri F, Toufik H, Elmalki Z. Quantitative structure-activity relationship of antitumor and neurotoxic β-carbolines alkaloids: Nine harmine derivatives. Res Chem Intermed. 2013;39(5):2219–2236. doi:10.1007/s11164-012-0752-1
10. Im JH, Jin YR, Lee JJ. Antiplatelet activity of β-carboline alkaloids from

Perganum harmala: A possible mechanism through inhibiting PLCγ2 phosphorylation. Vascul Pharmacol. 2009;50(5–6):147–152. doi:10.1016/j.vph.2008.11.008

11. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H. β-Carboline alkaloids in Peganum harmala and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). Food Chem Toxicol. 2010;48(3):839–845. doi:10.1016/j.fct.2009.12.019
12. Ferretti V, Gilli P, Borea PA. Structural features controlling the binding of β-carbolines to the benzodiazepine receptor. Acta Crystallogr Sect B Struct Sci. 2004;60(4):481–489. doi:10.1107/S0108768104013564
13. Glennon RA, Dukat M, Grella B. Binding of β-carbolines and related agents at serotonin (5-HT2 and 5- HT(1A)), dopamine (D2) and benzodiazepine receptors. Drug Alcohol Depend. 2000;60(2):121–132. doi:10.1016/S0376-8716(99)00148-9
14. Hans Rommelspacher, Christel Nanz, Harald O, Borbe , Klaus J. Fehske , Walter E. MOiler UW. 1-Methyl-β-carboline (Harmane), a potent endogenous inhibitor of benzodiazepine receptor binding. 'Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1980;314:97–100.
15. Nafisi S, Bonsaii M, Maali P, Khalilzadeh MA, Manouchehri F. β-Carboline alkaloids bind DNA. J Photochem Photobiol B Biol. 2010;100(2):84–91. doi:10.1016/j.jphotobiol.2010.05.005
16. Vaezi GH, Torabi M SA. Determination of seizure threshold due to intraperitoneal injection of harmaline in NMRI Mice. J Anim Biol. 2010;2(3):43–50.
17. Aricioglu F, Yillar O, Korcegez E, Berkman K. Effect of harmane on the convulsive threshold in epilepsy models in mice. Ann N Y Acad Sci. 2003;1009:190–195. doi:10.1196/annals.1304.023
18. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. Epilepsy Behav. 2010;17(1):103–108. doi:10.1016/j.yebeh.2009.10.023
19. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A. ILAE official report A practical clinical definition of epilepsy. 2014:475–482. doi:10.1111/epi.12550
20. Jette N, Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies.

Neurology. 2017;89(6):641–642. doi:10.1212/WNL.0000000000004206

21. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. Epilepsy Res. 2009;85(1):31–45. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003
22. Barragán Pérez E. Epilepsy and related psychiatric conditions.; 2012. http://iacapap.org/wp-content/uploads/I.2-EPILEPSY-072012.pdf.
23. Josephson CB, Jetté N, Jett N. International review of psychiatry psychiatric comorbidities in epilepsy psychiatric comorbidities in epilepsy. Int Rev Psychiatry. 2017;29(5):409–424. doi:10.1080/09540261.2017.1302412
24. Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures. Pharm Ther. 2010;35(7):392–415.
25. Bou Assi E, Gagliano L, Rihana S, Nguyen DK, Sawan M. Bispectrum features and multilayer perceptron classifier to enhance seizure prediction. Sci Rep. 2018;8(1):1–8. doi:10.1038/s41598-018-33969-9
26. Manchishi SM. Recent Advances in Antiepileptic herbal medicine. Curr Neuropharmacol. 2017;16(1):79–83. doi:10.2174/1570159x15666170518151809
27. Kahya E, Şar S, Ataç A, Mazıcıoğlu M. Türk tıp tarihi kongresi. Nobel Tıp Kitapevi, 2006, 285-290.
28. Eadie MJ, Bladin PF. A disease once sacred: a history of the medical understanding of epilepsy; USA: John Libbey Eurotext, 2001,120-125.
29. Van Middendorp JJ, Sanchez GM, Burridge AL. The Edwin Smith papyrus: A clinical reappraisal of the oldest known document on spinal injuries. Eur Spine J. 2010;19(11):1815–1823. doi:10.1007/s00586-010-1523-6
30. Pirkner E. Epilepsy in the light of history. Ann Med Hist. 1929;1:453–480.
31. Summers M. The malleus maleficarum by kramer and sprenger: English translation. 1928, 55-60.
32. Jowett BA. The dialogues of platobook. New York: Charles Scribner and Company; 1871, 90-97.
33. Kuhn G. Galen. Definitiones medicae. Cnobloch, Leipzig: Opera omnia; 1821, 80-90.
34. Baillere JB. Hippocrate. De la maladie sacree, livre 6. Paris; 1849, 110-117.
35. Maisonneuve JGF. Recherches et observations sur l'épilepsie. Paris, France: presentées a L'École de médecine de Paris; 1803.

36. Hitzig GF and E. Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns," Archiv fur Anatomie, Physiologie und Wis. senschaftliche Med. 37:300–332.
37. K. Sidiropoulou, A. Diamantis EM. Hallmarks in 18th- and 19th-century epilepsy research. Epilepsy Behav. 18(3):151–161.
38. Gowers WR. The Borderland Of Epilepsy: Faints, Vagal Attacks, Vertigo, Migraine, Sleep Symptoms, and Their Treatment. Philadelphia, Pa, USA: , P. Blakiston's Son & Co; 1903.
39. Lennox W CS. Epilepsy from the Standpoint of Physiology and Treatment. Baltimore, Maryland, USA; 1928.
40. Kluver H. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1997;9(4):606–620.
41. Ottoson D. The electric currents of the brain. Br Med J. 1875;2:278.
42. Kaufman P. Electric phenomena in cerebral cortex. Obz Psichiatr Nev Eksp Psikhol. 1912;7–9:403.
43. Cereghino JJ. The major advances in epilepsy in the 20th century and what we can expect (hope for) in the future. Epilepsia. 2009;50(3):351–357.
44. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. Neuroepidemiology. 2018:216–223. doi:10.1159/000493484.
45. Arnaiz GR, Ordieres MGL. Brain Na+, K+-ATPase activity in aging and disease. Int J Biomed Sci. 2014;10(2):85–102.
46. Costello DJ, Delanty N. Oxidative injury in epilepsy: Potential for antioxidant therapy. Expert Rev Neurother. 2004;4(3):541–553. doi:10.1586/14737175.4.3.541.
47. Yang JL, Sykora P, Wilson DM, Mattson MP, Bohr VA. The excitatory neurotransmitter glutamate stimulates DNA repair to increase neuronal resiliency. Mech Ageing Dev. 2011;132(8–9):405–411. doi:10.1016/j.mad.2011.06.005.
48. Mattson MP. Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: Abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. NeuroMolecular Med. 2003;3(2):65–94. doi:10.1385/NMM:3:2:65.
49. Waldbaum S, Patel M. Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 2010;88(1):23–45. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.09.020.
50. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity - The worldwide

prevalence of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(7):958–962. doi:10.1111/epi.12605.

51. Epilepsy care in the world. World Health organisation; 2005.
52. MURRAY CL. The global burden of disease. Boston, USA: World Health Organization; 1997.
53. Refik S, Merkez H, İbaş K. Ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik projesi: hastalık yükü final raporu. https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/ulusal_hastalik_yuku_hastalikyukuTR.pdf .2004:1–477.
54. Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, Laxminarayan R. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. Epilepsia. 2016;57(3):464–474. doi:10.1111/epi.13294
55. WHO. Atlas - Country resources for neurological disorders. 30; 2017. doi:10.5860/CHOICE.42Sup-0341.
56. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51(4):676–685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
57. Yeni N, Gürses C. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015. 2015:9–26.
58. Whelan CD, Altmann A, Botía JA, vd. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. Brain. 2018;141(2):391–408. doi:10.1093/brain/awx341.
59. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10(1):47–62.
60. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: Update 2012. Brain. 2012;135(5):1348–1369. doi:10.1093/brain/aws019.
61. NUR B, MIHÇI E. Cortical Dysplasias and Genetic. Turkiye Klin J Pediatr Sci. 2013;9(4):8–32.
62. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. Epilepsia.

2015;56(7):1071–1080. doi:10.1111/epi.13020.

63. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology. 2016;86(19):1834–1842. doi:10.1212/WNL.0000000000002666.

64. Kuzniecky RI. Magnetic Resonance Imaging in Developmental Disorders of the Cerebral Cortex. Epilepsia. 1994;35:S44–S56. doi:10.1111/j.1528-1157.1994.tb05988.x.

65. Abad RSC, Vilaplana S, Serratosa JM. Genetic causes of epilepsy. Neurologist. 2007;13(6 SUPPL. 1):47–51. doi:10.1097/NRL.0b013e31815bb07d.

66. Steinlein OK. Genetics and epilepsy. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10(1):29–38.

67. Annegers JF, Rocca WA. Causes of epilepsy: Contributions of the rochester epidemiology project. Mayo Clin Proc. 1996;71(6):570–575. doi:10.4065/71.6.570.

68. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. Epilepsia. 2010;51(5):883–890. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.

69. Vezzani A, Fujinami RS, White HS. Infections, inflammation and epilepsy. Acta Neuropathol. 2016;131(2):211–234. doi:10.1007/s00401-015-1481-5.

70. Marchi N, Granata T, Janigro D. Inflammatory pathways of seizure disorders. Trends Neurosci. 2014;37(2):55–65. doi:10.1016/j.tins.2013.11.002.

71. Knobler SL, Connor SO, Stanley M. The infectiuous etology of chronic diseases. Defining the relationship and mitigating the effects.; 2004.

72. Campistol J. Epilepsy in Inborn Errors of Metabolism With Therapeutic Options. Semin Pediatr Neurol. 2016;23(4):321–331. doi:10.1016/j.spen.2016.11.006.

73. Wolf NI, Garcia CA, Hoffmann GF. Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. J Inherit Metab Dis. 2009;32(5):609–617. doi:10.1007/s10545-009-1171-3.

74. Pascual JM, Campistol J, Gil NA. Epilepsy in inherited metabolic disorders. Neurologist. 2008;14(6 SUPPL. 1):2–14. doi:10.1097/01.nrl.0000340787.30542.41.

75. Papetti L, Parisi P, Leuzzi V. Metabolic epilepsy: An update. Brain Dev. 2013;35(9):827–841. doi:10.1016/j.braindev.2012.11.010.

76. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. Nat Rev Neurol. 2012;8(7):380–390. doi:10.1038/nrneurol.2012.99.
77. Beattie TF. Minor head injury Minor head injury. Arch Dis Child. 1997;5 2006:59–62.
78. Iudice A, Murri L. Pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy. Drugs. 2000;59(5):1091–1099. doi:10.2165/00003495-200059050-00005.
79. Moghadam NS, Khadijeh MM. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Sadock 10th edition by B. J., ed.; 1997.
80. Temkin NR. Risk Factors for Posttraumatic Seizures in Adults. Epilepsia. 2003;44(SUPPL. 10):18–20.
81. Beghi E. Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. Epilepsia. 2003;44(SUPPL. 10):21–26. doi:10.1046/j.1528-1157.44.s10.1.x.
82. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: an overview. Clin Neurol Neurosurg. 2006;108(5):433–439. doi:10.1016/j.clineuro.2005.09.001.
83. Chang EF, Christie C, Sullivan JE. Seizure control outcomes after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 50 patients: Clinical article. J Neurosurg Pediatr. 2010;5(1):123–130. doi:10.3171/2009.8.PEDS09368.
84. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: Long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. Epilepsia. 2003;44(6):822–830. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.56102.x.
85. Contribution O. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. Arch Neurol. 2012;67(3):336–342.
86. Sanson M, Marie Y, Paris S. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. J Clin Oncol. 2009;27(25):4150–4154. doi:10.1200/JCO.2009.21.9832.
87. Stockhammer F, Misch M, Helms HJ. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. Seizure. 2012;21(3):194–197. doi:10.1016/j.seizure.2011.12.007.
88. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. C 134. 1. baskı. Elsevier B.V.; 2016. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5.
89. Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of

seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? Epileptic Disord. 2018;20(2):77–87. doi:10.1684/epd.2018.0957.

90. Scheffer E, Berkovic S, Capovilla G. Classificazione delle epilessie della International League Against Epilepsy : position paper della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia. 2017;58(4):512–521. doi:10.1111/epi.13709.
91. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475–482. doi:10.1111/epi.12550.
92. Fisher RS, Helen Cross J, French JA. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento-Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. Epilepsia. 2017;58(4):522–530. doi:10.1111/epi.13670.
93. Ritzén A, Mathiesen JM, Thomsen C. Molecular pharmacology and therapeutic prospects of metabotropic glutamate receptor allosteric modulators. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005;97(4):202–213. doi:10.1111/j.1742-7843.2005.pto_156.x.
94. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Epilepsinin oluşum mekanizmaları. Konuralp Tıp Derg. 2011;3(3):42–45.
95. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. Epilepsy Res. 2006;71(1):1–22. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.05.012.
96. Vielhaber S, Von Oertzen JH, Kudin AF. Correlation of hippocampal glucose oxidation capacity and interictal FDG-PET in temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2003;44(2):193–199. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.38102.x.
97. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix LR, Sankar R. Pathophysiological Mechanisms of Brain Damage from Status Epilepticus. Epilepsia. 1993;34:S37–S53. doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb05905.x.
98. Chugani H. Basic mechanisms of childhood epilepsies: studies with positron emission tomography. Adv Neurol. 1999;79:883–891.
99. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Ketogenic diet, brain glutamate metabolism and seizure control. Prostaglandins Leukot Essent Fat

Acids. 2004;70(3):277–285. doi:10.1016/j.plefa.2003.07.005.

100. Tan KN, McDonald TS, Borges K. Metabolic Dysfunctions in Epilepsy and Novel Metabolic Treatment Approaches. Elsevier Inc.; 2014. doi:10.1016/B978-0-12-411462-3.00048-5.
101. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. PLoS Comput Biol. 2005;1(4):0245–0251. doi:10.1371/journal.pcbi.0010042.
102. Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC. Organization, development and function of complex brain networks. Trends Cogn Sci. 2004;8(9):418–425. doi:10.1016/j.tics.2004.07.008.
103. Flinker A, Korzeniewska A, Shestyuk AY. Redefining the role of broca's area in speech. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(9):2871–2875. doi:10.1073/pnas.1414491112.
104. Neulinger K, Oram J, Tinson H, O'Gorman J, Shum DHK. Prospective memory and frontal lobe function. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2016;23(2):171–183. doi:10.1080/13825585.2015.1069252.
105. Hartman P. Normal weight of the brain in adults in relation to age, sex, body height and weight. Pathologe. 1994;15(3):165–170.
106. Barrash J, Stuss DT, Aksan N. Frontal lobe syndrome; subtypes of acquired personality disturbances in patients with focal brain damage. Cortex. 2018;106:65–80. doi:10.1016/j.cortex.2018.05.007.
107. Klingner CM, Witte OW. Somatosensory deficits. Handb Clin Neurol. 2018. 51:185-206. doi:10.1016/B978-0-444-63622-5.00009-7.
108. Nourski KV. Auditory processing in the human cortex: An intracranial electrophysiology perspective. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2017;2(4):147–156. doi:10.1002/lio2.73.
109. Binder JR. Current Controversies on Wernicke's Area and its Role in Language. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17(8). doi:10.1007/s11910-017-0764-8.
110. Xu J, Wang J, Fan L. Tractography-based Parcellation of the Human Middle Temporal Gyrus. Sci Rep. 2015;5(July):1–13. doi:10.1038/srep18883.
111. Kiernan JA. Anatomy of the Temporal Lobe. Epilepsy Res Treat. 2012;2012:1–12. doi:10.1155/2012/176157.
112. Conway BR. 4:19.1-19.22 Review in Advance first posted on. Annu Rev Vis Sci.

2018;4(1):annurev-vision-091517-034055. doi:10.1146/annurev-vision-091517
113. Huff T. Neuroanatomy, Visual Cortex.; 2019.
114. Malloy PF, Richardson ED. Assessment of frontal lobe functions. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1994;6(4):399–410. doi:10.1176/jnp.6.4.399.
115. Chouinard PA, Paus T. The Primary Motor and Premotor Areas of the Human Cerebral Cortex. Neurosci. 2006;12(2):143–152. doi:10.1177/1073858405284255
116. Helmstaedter C, Elger CE, Vogt VL. Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: Remarkable functional recovery when seizures are controlled. Seizure. 2018;62:116–123. doi:10.1016/j.seizure.2018.09.023.
117. Gray's H. Anatomy of the human body. 13. baskı. Philadelphia, USA: Lea and Febiger; 1984.
118. R K. How to Create a Mind: The Secret of Human Thought Revealed. New York: Viking Penguin; 2012.
119. Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ R DA. The Human Nervous System: Structure and Function. 6. baskı. Totowa, NJ: Humana Press; 2005.
120. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 24. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri; 2015.
121. Gerald MJT, Gruener G, Mtui E. Clinical Neuroanatomy and Neuroscience. 6, ed. USA; 2012.
122. Huberfeld G, Menendez De La Prida L, Pallud J. Glutamatergic pre-ictal discharges emerge at the transition to seizure in human epilepsy. Nat Neurosci. 2011;14(5):627–635. doi:10.1038/nn.2790.
123. Dzhala VI, Kuchibhotla KV, Glykys JC. Progressive NKCC1-dependent neuronal chloride accumulation during neonatal seizures. J Neurosci. 2010;30(35):11745–11761. doi:10.1523/JNEUROSCI.1769-10.2010.
124. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. Lancet. 1993;341(8861):1607–1610. doi:10.1016/0140-6736(93)90754-5.
125. Miles R, Wong RKS. Single neurones can initiate synchronized population discharge in the hippocampus. Nature. 1983;306(5941):371–373. doi:10.1038/306371a0.
126. Gloor P. Neuronal generators and the problem of localization in

electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography. J Clin Neurophysiol. 1985;2(4):327–354.

127. Aso K. What is the Source of Art? J Educ. 1984;166(2):188–195. doi:10.1177/002205748416600209.
128. Timofeeva OA, Gordon CJ. Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to the acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. Brain Res. 2001;893(1–2):165–177. doi:10.1016/S0006-8993(00)03309-6.
129. Fox S. A Laboratory Guide to Human Physiology, Concepts and Clinical Applications. 1. baskı. Ohio: McGraw-Hill Science; 2008.
130. Abo-Zahhad M, Ahmed SM, Abbas SN. A New EEG Acquisition Protocol for Biometric Identification Using Eye Blinking Signals. Int J Intell Syst Appl. 2015;7(6):48–54. doi:10.5815/ijisa.2015.06.05.
131. Schmidt RF. Integrative functions of the central nervous system. In: Human physiology. 2. baskı. Springer-Verlag, Berlin; 1989.
132. Andreassi JL. Psychophysiology Human Behavior and Physiological Response. 4. baskı. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 2009.
133. Nayak A, Roy RJ, Sharma A. Time-frequency spectral representation of the EEG as an Aid in the detection of depth of anesthesia. Ann Biomed Eng. 1994;22(5):501–513. doi:10.1007/BF02367086.
134. Guyton A. Hall J e. Tıbbi Fizyoloji. 11. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri; 2007.
135. Frey LC, Louis EK St. Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants. (Louis EK St., ed.). Chicago; 2016.
136. Schomer DL. The Normal EEG in an Adult. (Rutkove ASB and SB, ed.). Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2007.
137. Campbell IG. EEG recording and analysis for sleep research. Curr Protoc Neurosci. 2009;(SUPPL.49):1–19. doi:10.1002/0471142301.ns1002s49.
138. Siegel JM. The neurobiology of sleep. Semin Neurol. 2009;29(4):277–296. doi:10.1055/s-0029-1237118.
139. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I. EEG features in idiopathic generalized epilepsy: Clues to diagnosis. Epilepsia. 2006;47(3):523–528. doi:10.1111/j.1528-

1167.2006.00462.x.

140. Staunton H. Mammalian sleep. Naturwissenschaften. 2005;92(5):203–220. doi:10.1007/s00114-005-0618-0.

141. Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri. Ondokuz Mayis Univ Tip Derg. 1997;14(3):147–186.

142. Reddy DS, Kuruba R. Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. Int J Mol Sci. 2013;14(9):18284–18318. doi:10.3390/ijms140918284.

143. Castel-Branco MM, Alves GL, Figueiredo IV, Falcao AC, Caramona MM. The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2009;31(2):101. doi:10.1358/mf.2009.31.2.1338414.

144. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Seizure. 2011;20(5):359–368. doi:10.1016/j.seizure.2011.01.003.

145. Wahab A, Albus K, Gabriel S, Heinemann U. In search of models of pharmacoresistant epilepsy. Epilepsia. 2010;51(SUPPL. 3):154–159. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02632.x.

146. Walker AJ. Convulsive factor in commercial penicillin. Arch Surg. 1945;50:69–73.

147. Tan U, Marangoz CSF. Electrocorticographic effects of topically applied ouabain, epinephrine and bicuculline. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1977;226(1):21–29.

148. Usunoff G, Atsev ETD. On the mechanisms of picrotoxin epileptic seizure (macro- and micro-electrode investigations). Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1969;27(4):444.

149. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. Brain Res Rev. 1989;14(3):245–278. doi:10.1016/0165-0173(89)90003-9.

150. Ferguson JH. Laminar DC studies of acetylcholine-activated epileptiform discharge in cerebral cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1971;30(5):377–390.

151. Daniels JC, Spehlmann R. The convulsant effect of topically applied atropine. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1973:83–87. doi.org/10.1016/0013-

4694(73)90155-7.

152. Kandratavicius L, Alves Balista P, Lopes-Aguiar C. Animal Models of Epilepsy: Utility and Limitations. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:1693–1705. doi:10.2147/NDT.S50371.
153. Brailowsky S, Menini C, Silva-barrat C. Epileptogenic gamma-aminobutyric acid-withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusion in baboons. Neurosci Lett. 1987;74:75–80.
154. McCormick DA, Connors BW, Lighthall JW, Prince DA. Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. J Neurophysiol. 1985;54(4):782–806. doi:10.1152/jn.1985.54.4.782.
155. Kopeloff LM. Experimental epilepsy in the mouse. Proc Soc Exp Biol Med. 1960;104:500–504.
156. Chusid JG, Kopeloff LM. Epileptogenic effects of pure metals implanted in motor cortex of monkeys. J Appl Physiol. 1962;17:697–700.
157. Hanna, GR, Stalmaster RM. Cortical epileptic lesions produced by freezing. Neurology. 1973;23:918–925.
158. Remler MP, Marcussen WH. Systemic Focal Epileptogenesis. Epilepsia. 1986;27(1):35–42. doi:10.1111/j.1528-1157.1986.tb03498.x.
159. Faingold CL, Browning RA. Mechanisms of anticonvulsant drug action - II. Drugs primarily used for absence epilepsy. Eur J Pediatr. 1987;146(1):8–14. doi:10.1007/BF00647274.
160. Carrea R, Lanari A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. Science (80-). 1962;137:342–344.
161. Piredda S, Gale K. Role of excitatory amino acid transmission in the genesis of seizures elicited from the deep prepiriform cortex. Brain Res. 1986;377(2):205–210. doi:10.1016/0006-8993(86)90859-0.
162. Joy RM. The effects of neurotoxicants on kindling and kindled seizures. Toxicol Sci. 1985;5(1):41–65. doi:10.1093/toxsci/5.1.41.
163. Fisher RS, Prince DA. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. I. Electroencephalographic features. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1977;42(5):608–624. doi:10.1016/0013-4694(77)90279-6.
164. Farrell DA, Prince D. Centrencephalic spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the cat. Neurology. 1969;19:309–311.

165. Snead OC. Gamma hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. Epilepsia. 1988;29(0013-9580 SB-M):361–368.
166. Snead O, Bearden L. Anticonvulsants specific for petit mal antagonize epileptogenic effect of leucine enkephalin. Science (80-). 2006;210(4473):1031–1033. doi:10.1126/science.6254150.
167. Coenen AML, Van Luijtelaar ELJM. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. Epilepsy Res. 1987;1(5):297–301. doi:10.1016/0920-1211(87)90005-2.
168. Gloor P, Fariello RG. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. Trends Neurosci. 1988;11(2):63–68. doi:10.1016/0166-2236(88)90166-X.
169. Buchhalter JR. Photosensitive Epilepsy. Neurology. 1997;48(3):795–795. doi:10.1212/WNL.48.3.795.
170. Seyfried TN, Glaser GH. A review of mouse mutants as genetic models of epilepsy. Epilepsia. 1958;26:143–151.
171. Luszczki JJ, Czuczwar M, Gawlik P, Pozniak GS, Czuczwar K, Czuczwar SJ. 7-Nitroindazole potentiates the anticonvulsant action of some second-generation antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. J Neural Transm. 2006;113(9):1157–1168. doi:10.1007/s00702-005-0417-y.
172. Bo GP, Fonzari M, Scotto PA, Benassi E. Parenteral penicillin epilepsy: Tolerance to subsequent treatments. Exp Neurol. 1984;85(1):229–232. doi:10.1016/0014-4886(84)90177-8.
173. Bağırıcı F, Bostancı A. Kalsiyum kanal blokerleri ve deneysel epilepsi. Ondokuz Mayis Univ Tip Derg. 2001;18(2):135–149.
174. Buterbaugh GG, Michelson HB, Keyser DO. Status epilepticus facilitated by pilocarpine in amygdala-kindled rats. Exp Neurol. 1986;94(1):91–102. doi:10.1016/0014-4886(86)90274-8.
175. Freed WJ. Selective inhibition of homocysteine induced seizures by glutamic acid diethyl ester and other glutamate esters. Epilepsia. 1985;26(1):30–36. doi:10.1111/j.1528-1157.1985.tb05185.x.
176. Fariello RG, Portera A, Scheffner D. Parenteral Penicillin in Rats: An Experimental Model of Multifocal Epilepsy. Epilepsia. 1976;17(2):217–222.

doi:10.1111/j.1528-1157.1976.tb03399.x.

177. Chen RC, Huang YH, How SW. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. Exp Neurol. 1986;92(3):533–540. doi:10.1016/0014-4886(86)90295-5
178. Macdonald RL, Barker J. Pentylenetetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurones. Nature. 1977;267:720–722.
179. Campbell AM, Holmes O. Bicuculline epileptogenesis in the rat. Brain Res. 1984;323(2):239–246. doi:10.1016/0006-8993(84)90294-4.
180. Remler MP, Sigvardt K, Marcussen WH. Pharmacological Response of Systemically Derived Focal Epileptic Lesions. Epilepsia. 1986;27(6):671–677. doi:10.1111/j.1528-1157.1986.tb03594.x.
181. Curtis D, Duggan AW, Johnston D. GABA, Bicuculline and Central Inhibition. Nature. 1970;226:1222–1224.
182. De Deyn PP, D'Hooge R, Marescau B, Pei YQ. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. Epilepsy Res. 1992;12(2):87–110. doi:10.1016/0920-1211(92)90030-W.
183. Olsen RW. Drug Interactions at the Gaba Receptor-Ionophore Complex. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1982;22(1):245–277. doi:10.1146/annurev.pa.22.040182.001333.
184. Porter RJ, Cereghino J, Gladding GD. Antiepileptic drug development program. Cleve Clin Q. 1984;51(2):293–305.
185. Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(10):2887–2899. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.10.011.
186. Ari BY, Lagowska Y, Le Gal La Salle G, Tremblay E, Ottersen OP, Naquet R. Diazepam pretreatment reduces distant hippocampal damage induced by intra-amygdaloid injections of kainic acid. Eur J Pharmacol. 1978;52(3–4):419–420. doi:10.1016/0014-2999(78)90302-3.
187. Burtscher J, Schwarzer C. The Opioid System in Temporal Lobe Epilepsy: Functional Role and Therapeutic Potential. Front Mol Neurosci. 2017;10:245.
188. Stone WE. Convulsant Actions of Tetrazole Derivatives. Pharmacology. 1970;3:367–370.
189. Hartl E, Knoche T, Choupina HMP. Quantitative and qualitative analysis of ictal

vocalization in focal epilepsy syndromes. Seizure. 2018;60(June):178–183. doi:10.1016/j.seizure.2018.07.008.

190. Küçük A, Gölgeli A. The Assesment of The Features of Seizures and EEG in Pentylenetetrazol-induced Kindling. Neurol Sci Neurophysiol 2006; 23: 84-92.
191. Chavoix C, Hantraye P, Brouillet E. Status epilepticus induced by pentylenetetrazole modulates in vivo [11 C]Ro 15-1788 binding to benzodiazepine receptors. Effects of ligands acting at the supramolecular receptor complex. Eur J Pharmacol. 1988;146(2–3):207–214. doi:10.1016/0014-2999(88)90294-4.
192. Fossieck B, Parker RH. Neurotoxicity During Intravenous Infusion of Penicillin. A Review. J Clin Pharmacol. 1974;14(10):504–512. doi:10.1002/j.1552-4604.1974.tb01364.x.
193. Bloomer HA, Barton LJ MRJ. Penicillin-induced encephalopathy in uremic patients. JAMA - J Am Med Assoc. 1967;10(2):121–123.
194. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in Alcohol-Dependent Patients: Epidemiology, Pathophysiology and Management. CNS Drugs. 2003;17(14):1013–1030. doi:10.2165/00023210-200317140-00002.
195. N'Gouemo R, Rogawski MA. Chapter 13 - Alcohol withdrawal seizures . Model Seizures Epilepsy. 2006:1–18. doi:10.1016/B978-012088554-1/50015-3.
196. Morrisett RA, Jope RS, Snead OC. Effects of drugs on the initiation and maintenance of status epilepticus induced by administration of pilocarpine to lithium-pretreated rats. Exp Neurol. 1987;97(1):193–200. doi:10.1016/0014-4886(87)90293-7.
197. Walton NY, Treiman DM. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by d,l-homocysteine thiolactone. Epilepsy Res. 1988;2(2):79–86. doi:10.1016/0920-1211(88)90023-X.
198. Vicedomini JP, Nadler JV. A model of status epilepticus based on electrical stimulation of hippocampal afferent pathways. Exp Neurol. 1987;96(3):681–691. doi:10.1016/0014-4886(87)90229-9.
199. Lothman EW, Bertram EH, Bekenstein JW, Perlin JB. Lothman EW (1989) Epilepsy research limbic status epilepticus.pdf. 1989;3:107–119.
200. Loh KP, Huang SH, Silva R De, Tan BKH, Zhu YZ. Oxidative Stress : Apoptosis in Neuronal Injury. Curr Alzheimer Res. 2006;3(4):327–337.

201. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, Martin LJ, Kuncl RW. Selective loss of glial glutamate transporter GLT- 1 in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 1995;38(1):73–84. doi:10.1002/ana.410380114.
202. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(1):44–84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001.
203. Glorieux C, Calderon PB. Catalase, a remarkable enzyme: Targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. Biol Chem. 2017;398(10):1095–1108. doi:10.1515/hsz-2017-0131.
204. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH. Role of oxidative stress in epileptic seizures. Neurochem Int. 2011;59(2):122–137. doi:10.1016/j.neuint.2011.03.025
205. Zampelas A, Micha R. Antioxidants in health and disease. Antioxidants Heal Dis. 2015:1–302. doi:10.1201/b18539.
206. Hussain S., Ali SF. Age-related changes in antioxidant enzymes, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione in different regions of mouse brain. Int J Devl Neurosci. 1995;13(8):811–817.
207. Gao F, Kinnula VL, Myllärniemi M, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis. Antioxidants Redox Signal. 2008;10(2):343–354. doi:10.1089/ars.2007.1908.
208. Bellissimo MI, Abdalla SP, Grac M. Cavalheiro E. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase activities and the hydroperoxide concentration are modified in the hippocampus of epileptic rats. Epilepsy Research. 2001; 46(2): 121-128. https://doi.org/10.1016/S0920-1211(01)00269-8.
209. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health The Role of Antioxidants in Human Health. 2011; 1: 1-37. doi:10.1021/bk-2011-1083.ch001.
210. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. J Pineal Res. 1995;18(1):1–11. doi:10.1111/j.1600-079X.1995.tb00133.x.
211. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev. 2002;82(1):47-95. DOI: 10.1152/physrev.00018.2001.
212. Allen J, Bradley RD. Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers. J Altern Complement Med. 2011;17(9):827–833. doi:10.1089/acm.2010.0716.

213. Pei S, Minhajuddin M, Callahan KP. Targeting aberrant glutathione metabolism to eradicate human acute myelogenous leukemia cells. J Biol Chem. 2013;288(47):33542–33558. doi:10.1074/jbc.M113.511170.
214. Athanassiou K. Therapeutic applications of melatonin. Ther Adv Endocrinol Metab. 2013;4(1):13–24. doi:10.1177/2042018813476084.
215. Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. Ann N Y Acad Sci. 2001;939:200–215. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11462772.
216. Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. Qjm. 2002;95(10):691–693. doi:10.1093/qjmed/95.10.691.
217. Jin Jun Luo XL. A Double-edged Sword: Uric Acid and Neurological Disorders. Brain Disord Ther. 2013;02(02):1–7. doi:10.4172/2168-975x.1000109.
218. Burtis C, Ashwood E. Klinik Kimyada Temel İlkeler. Vitaminler. Ankara: Palme yayınları; 2005.
219. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. FEBS Lett. 2008;582(13):1783–1787. doi:10.1016/j.febslet.2008.04.057.
220. Bhagavan HN, Chopra RK, Craft NE, Chitchumroonchokchai C, Failla ML. Assessment of coenzyme Q10 absorption using an in vitro digestion-Caco-2 cell model. Int J Pharm. 2007;333(1–2):112–117. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.10.007
221. Bozda O, Ankara N, Dal KA. Coenzyme q 10. Ankara Ecz. Fak. Derg. 2005;34(2):129–154.
222. Kim Y, Kim DC, Cho ES. Antioxidant and anti-inflammatory effects of selenium in oral buccal mucosa and small intestinal mucosa during intestinal ischemia-reperfusion injury. J Inflamm (United Kingdom). 2014;11(1):1–8. doi:10.1186/s12950-014-0036-1.
223. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - The antioxidant proteins. Life Sci. 2004;75(21):2539–2549. doi:10.1016/j.lfs.2004.04.038.
224. Ortadeveci A, Oz S. 2017, A review on renal ischemia and reperfusion injury, Osmangazi Journal of Medicine 2017,39(3)115-124 Doi: 10.20515/otd.

225. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. Int J Biomed Sci. 2008;4(2):89–96.
226. Aydın A, Sayal A IA. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. 20. baskı. Ankara: GATA Basımevi; 2001:47-63.
227. McDowell L, Wilkinson N, Madison R, Felix T. Vitamins and minerals functioning as antioxidants with supplementation considerations. Florida Rumin Nutr Symp. 2007;(352):1–17.
228. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Genest JJ, Nassar BA. Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2000;36(3):758–765. doi:10.1016/S0735-1097(00)00809-3.
229. Pimpinella G, Palmery M. Interaction of β-carbolines with central dopaminergic transmission in mice: structure-activity relationships. Neurosci Lett. 1995;189(2):121–124. doi:10.1016/0304-3940(95)11469-D.
230. Callaway JC. Various alkaloid profiles in decoctions of banisteriopsis caapi. J Psychoactive Drugs. 2005;37(2):151–155. doi:10.1080/02791072.2005.10399796
231. Song Y, Kesuma D, Wang J, vd. Specific inhibition of cyclin-dependent kinases and cell proliferation by harmine. Biochem Biophys Res Commun. 2004;317(1):128–132. doi:10.1016/j.bbrc.2004.03.019.
232. Frison G, Favretto D, Zancanaro F, Fazzin G, Ferrara SD. A case of β-carboline alkaloid intoxication following ingestion of Peganum harmala seed extract. Forensic Sci Int. 2008;179(2–3):37–43. doi:10.1016/j.forsciint.2008.05.003.
233. Rezaei M, Nasri S, Roughani M, Niknami Z, Ziai SA. Peganum harmala L. Extract reduces oxidative stress and improves symptoms in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease in rats. Iran J Pharm Res. 2016;15(1):275–281.
234. Diniz TC, Silva JC, Lima-Saraiva SRG De. The role of flavonoids on oxidative stress in epilepsy. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015. doi:10.1155/2015/171756.
235. Costa Marques TH, Santos De Melo CH, Fonseca De Carvalho RB. Phytochemical profile and qualification of biological activity of an isolated fraction of Bellis perennis. Biol Res. 2013;46(3):231–238. doi:10.4067/S0716-97602013000300002.
236. Grosso C, Valentao P, Ferreres F, Andrade P. The use of flavonoids in central

nervous system disorders. Curr Med Chem. 2013;20(37):4694–4719.

237. Hilber P, Chapillon P. Effects of harmaline on anxiety-related behavior in mice. Physiol Behav. 2005;86(1–2):164–167. doi:10.1016/j.physbeh.2005.07.006.

238. Wu C, Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Effects of CYP2D6 status on harmaline metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and a pharmacogenetics-based pharmacokinetic model. Biochem Pharmacol. 2009;78(6):617–624. doi:10.1016/j.bcp.2009.05.011.

239. dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Hallak JEC. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: A systematic literature review of animal and human studies. Rev Bras Psiquiatr. 2016;38(1):65–72. doi:10.1590/1516-4446-2015-1701.

240. Herraiz T, Guillén H. Monoamine Oxidase-A Inhibition and Associated Antioxidant Activity in Plant Extracts with Potential Antidepressant Actions. Biomed Res Int. 2018;2018. doi:10.1155/2018/4810394.

241. Callaway JC, Raymon LP, Hearn WL. Quantitation of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca. J Anal Toxicol. 1996;20(6):492–497. doi:10.1093/jat/20.6.492.

242. M BALTİ. Review / Derleme Altinterim B . Üzerlik tohumun [Peganum harmala]' daki harmalinin SSRIs [Selectif serotonin geri alım inhibitör] etkisi The SSRI [Selective serotonin reuptake inhibitor] effect of harmaline in Syrien Rue [Peganum harmala]. 2012;2(3):201–203.

243. Edziri H, Mastouri M, Matieu M, Zine M, Gutman L, Aouni M. Biological activities of Peganum harmala leaves. African J Biotechnol. 2010;9(48):8199–8205. doi:10.5897/ajb10.564.

244. Moloudizargari M, Mikaili P, Aghajanshakeri S, Asghari M, Shayegh J. Pharmacological and Therapeutic effects of Peganum harmala and its main alkaloids. Pharmacogn Rev. 2013;7(14):199–212. doi:10.4103/0973-7847.120524

245. Berrougui H, Isabelle M, Cloutier M, Hmamouchi M, Khalil A. Protective effects of Peganum harmala L. extract, harmine and harmaline against human low-density lipoprotein oxidation. J Pharm Pharmacol. 2006;58(7):967–974. doi:10.1211/jpp.58.7.0012.

246. Mahajna S, Azab M, Zaid H. In vitro Evaluations of Cytotoxicity and Anti-

inflammatory Effects of Peganum harmala Seed Extracts in THP-1-derived Macrophages. European J Med Plants. 2015;5(2):165–175. doi:10.9734/ejmp/2015/13267.

247. Niroumand MC, Farzaei MH, Amin G. Medicinal properties of Peganum harmala L. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy: A review. J Tradit Chinese Med. 2015;35(1):104–109.
248. Wang CH, Zeng H, Wang YH. Antitumor quinazoline alkaloids from the seeds of Peganum harmala. J Asian Nat Prod Res. 2015;17(5):595–600. doi:10.1080/10286020.2015.1042373.
249. Sobhani AM, Ebrahimi SA, Mahmoudian M. An in vitro evaluation of human DNA topoisomerase I inhibition by Peganum harmala L. seeds extract and its ??-carboline alkaloids. J Pharm Pharm Sci. 2002;5(1):19–23.
250. Cao R, Peng W, Chen H. DNA binding properties of 9-substituted harmine derivatives. Biochem Biophys Res Commun. 2005;338(3):1557–1563. doi:10.1016/j.bbrc.2005.10.121.
251. Wang Y, Wang C, Jiang C, Zeng H, He X. Novel mechanism of harmaline on inducing G2/M cell cycle arrest and apoptosis by up-regulating Fas/FasL in SGC-7901 cells. Sci Rep. 2015;5:1–10. doi:10.1038/srep18613.
252. Erdal N, Erdal ME, Çamdeviren H, Gökdoğan T, Herken H. Bir grup sağlikli gönüllüde katekol-o-metiltransferaz (COMT) gen polimorfizmi. Klin Psikofarmakol Bul. 2002;12(4):174–178.
253. Yalcin D, Bayraktar O. Inhibition of catechol-O-methyltransferase (COMT) by some plant-derived alkaloids and phenolics. J Mol Catal B Enzym. 2010;64(3–4):162–166. doi:10.1016/j.molcatb.2009.04.014.
254. Li S, Teng L, Liu W. Interspecies metabolic diversity of harmaline and harmine in in vitro 11 mammalian liver microsomes. Drug Test Anal. 2017;9(5):754–768. doi:10.1002/dta.2028.
255. Ho BT, Estevez V, Fritchie GE, Tansey LW, Idänpään-Heikkilä J, McIsaac WM. Metabolism of harmaline in rats. Biochem Pharmacol. 1971;20(6):1313–1319. doi:10.1016/0006-2952(71)90363-7.
256. Alshahrani M. I nternational J ournal of A llied M edical S ciences and C linical R esearch (IJAMSCR) maximal electroshock seizure model in albino mice. 2016;4(3).

257. Splettstoesser F, Bonnet U, Wiemann M, Bingmann D, Büsselberg D. Modulation of voltage-gated channel currents by harmaline and harmane. Br J Pharmacol. 2005;144(1):52–58. doi:10.1038/sj.bjp.0706024.
258. Ghasemi M, Schachter SC. The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: A review. Epilepsy Behav. 2011;22(4):617–640. doi:10.1016/j.yebeh.2011.07.024.
259. Kapur J. Role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of status epilepticus. Epilepsia Open. 2018;3:165–168. doi:10.1002/epi4.12270.
260. Trindade-Filho EM, de Castro-Neto EF, de A. Carvalho R, vd. Serotonin depletion effects on the pilocarpine model of epilepsy. Epilepsy Res. 2008;82(2–3):194–199. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.08.010.
261. Teskey GC, Radford KS, Seif I, Dyck RH. MAOA knockout mice are more susceptible to seizures but show reduced epileptogenesis. Epilepsy Res. 2004;59(1):25–34. doi:10.1016/j.eplepsyres.2004.03.001.
262. Ashrafi MR, Shams S, Nouri M. A probable causative factor for an old problem: Selenium and glutathione peroxidase appear to play important roles in epilepsy pathogenesis. Epilepsia. 2007;48(9):1750–1755. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01143.x.

ÖZGEÇMİŞ

2008 yılında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi bölümünden yüksek lisans derecesi ile mezun oldu. 2009 Yılında Polatlı, Ankara Topçu Ve Füze Okulu'nda askerlik görevini tamamladı. 2010-2016 Yılları arasında Mudurnu Piliç'de saha sorumlusu olarak görev yaptı. 2016 yılından beri Ceva Hayvan Sağlığı A.Ş.'de Veteriner Hekim olarak halen görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.