



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA EPİGALOKATEŞİN GALAT'IN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM
AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Recep ÖZCAN YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN Doç. Dr. Seyit ANKARALI

Düzce 2016



KABUL VE ONAY

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan “Sıçanlarda Epigalokatesin Galat’ın Penisilin ile Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi” adlı çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 07/03/2016

TEZ SINAV JÜRİSİ



Prof. Dr. Hüseyin YÜCE
Düzce Üniversitesi
Başkan



Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Düzce Üniversitesi
Üye



Doç. Dr. Seyit ANKARALI
Düzce Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 15 / 03 /2016 tarih ve 2016/55 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdür

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 olmadığı beyan ederim.

07.02.2016

Recep ÖZCAN

TEŞEKKÜR

İlk günden bu yana güler yüzü ve desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım değerli Hocam Doç. Dr. Seyit ANKARALI'ya, tez çalışmam sırasında istatistiksel analizlerimde bana yardımcı olan değerli Hocam Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya, tezimin düzenlenmesinde ve deneylerim süresince bana yardımcı olan Arş. Gör. Ersin BEYAZÇİÇEK'E, tez çalışmam sırasında bana bütün olanakları sağlamaya çalışan değerli Hocalarım Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ ve Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, maddi ve manevi olarak her zaman destekleyen yüksek lisans başarıları bir şekilde bitirmemi sağlayan aileme ve ders aldığım dönemde beni sabırla bekleyen, sınav dönemlerimde her zaman yanımda olan, tez yazım dönemimde bütün yoğun çalışmalarına rağmen benim tez çalışmamla ilgilenen, destek olan sevgili eşim Dr. Aslı YELGİN ÖZCAN' a teşekkür ederim.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DÜ BAYBP-2013.04.01.184. numaralı proje ile desteklenmiştir

Recep ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xv
KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ	xxi
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1.	G
İRİ Ş.....	5
2.	G

ENEL BİLGİLER	8
2.1.	
Epilepsi.....	8
2.1.1.	
Tarihçe	9
2.1.2.	
Epidemiyoloji	10
2.1.3.	
Etyoloji.....	10
2.1.4.	
Epilepsinin sınıflandırılması.....	12
2.1.5.	
Epilepsinin fizyopatolojisi.....	15
2.1.6.	
Epilepsi tanısı ve tedavisi.....	16
2.2.	
Sinir Sisteminin Yapısı.....	19
2.2.1.....	
Nöron.....	19
2.2.1.1	N
öron tipleri	20
2.2.1.2.	S
inaps	21
2.2.2.....	
Glia hücreleri	21
2.2.2.1.	

Mikroglialar	22
2.2.2.2.	
Makroglialar	22
2.2.3.....	
Korteksin yapısı	22
2.2.4.....	
Glutamat	22
2.2.5.....	
GABA	23
2.2.6.	
EEG	27
2.2.6.1.	
Beyin dalgalarının sınıflandırması.....	28
2.2.6.2.	
EEG uygulama şekli	29
2.3.....	
Deneyssel Epilepsi Modelleri	29
2.3.1.....	
Alüminyum hidroksit modeli	31
2.3.2.....	
Kobalt model	31
2.3.3.....	
Çinko Modeli.....	31
2.3.4.....	
Kainik asid modeli	31
2.3.5.....	

Kindling model.....	32
2.3.6.	
Elektroşok nöbet modeli	32
2.3.7.	
Pentilentetrazol (PTZ) modeli	33
2.3.8.....	P
enisilin model	33
2.3.9.	
Bikukullin modeli	34
2.3.10.	
GABA yoksunluğu modeli.....	34
2.3.11.	
Tetanus toksini modeli	35
2.3.12.	
Odyojenik nöbet modeli	35
2.3.13.	
Papio papio model	35
2.4.....	
Antioksidanlar	36
2.4.1.	
Antioksidan sınıflandırması	37
2.4.2.	
Oksidatif stres.....	39
2.4.3.	
Oksidatif stres ve epilepsi	41
2.4.4.	

Serbest radikaller	42
2.6.....	
Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri	44
2.6.1.	
Kateşin	44
2.6.2.	
EGCG.....	45
2.6.3.	
Penisilin.....	45
2.6.4.	
Üretan.....	46
3.	
MATERYAL METOD.....	47
3.1.....	
Hayvanlar	47
3.2.....	
Maddeler ve Dozları	47
3.3.....	
Cerrahi Prosedür.....	47
3.4.....	
Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları	47
3.5.....	
Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması	49
3.6.....	
Elektrofizyolojik Kayıtlardaki Veri Bilgisi.....	50
3.7.....	

İstatistik Analiz	50
4.	
BULGULAR.....	51
4.1.....	
Deneklerde EGCG Uygulamalarının Etkisi	51
4.2.....	
Penisilin Kaynaklı Epileptiform Aktivitenin İncelemesi	51
4.3.....	E
EGCG’ nin epileptiform aktiviteye etkisi	51
4.3.1.	P
penisilin öncesi verilen EGCG’ nin epileptiform aktivite frekansına etkisi	51
4.3.1.1.	Epileptiform
aktivitenin 0-10. dakikaları için dalga diken sıklığı	54
4.3.1.2.	Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için dalga diken sıklığı
55	
4.3.1.3.	Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için dalga diken sıklığı
56	
4.3.1.4.	Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için dalga diken sıklığı
57	
4.3.1.5.	Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları için dalga diken sıklığı
58	
4.3.1.6.	Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için dalga diken sıklığı
59	
4.3.1.7.	Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için dalga diken sıklığı
60	
4.3.1.8.	Epileptiform aktivitenin 71-80. dakikaları için dalga

diken sıklığı	61
4.3.1.9.	Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için dalga
diken sıklığı	62
4.3.1.10.	Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için dalga
diken sıklığı	63
4.3.1.11.	Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları
için dalga diken sıklığı	64
4.3.1.12.	Epileptiform
aktivitenin 111-120. dakikaları için dalga	diken sıklığı 65
4.3.1.13.	Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları
için dalga diken sıklığı	66
4.3.1.14.	Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları
için dalga diken sıklığı	67
4.3.1.15.	Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları
için dalga	diken sıklığı 68
4.3.1.16.	Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları
için dalga	diken sıklığı 69
4.3.1.17.	Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları
için dalga	diken sıklığı 70
4.3.1.18.	Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları
için dalga	diken sıklığı 71
4.3.2.	Nöbet sırasında verilen EGCG' nin epileptik frekans değişkenine ait etkisi 71
4.3.2.2.	Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için
	dalga diken sıklığı 73
4.3.2.3.	Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için
	dalga diken sıklığı 74

4.3.2.4.	Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları.....için	
	dalga diken sıklığı	75
4.3.2.5.	Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları.....için	
	dalga diken sıklığı	76
4.3.2.6.	Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları.....için	
	dalga diken sıklığı	77
4.3.2.7.	Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları.....için	
	dalga diken sıklığı	78
4.3.2.8.	Epileptiform aktivitenin 71-80. dakikaları.....için	
	dalga diken sıklığı	79
4.3.2.9.	Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları.....için	
	dalga diken sıklığı	80
4.3.2.10.	Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için dalga diken sıklığı	81
4.3.2.11.	Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları	
için dalga	diken sıklığı	82
4.3.2.12.	Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları	
için dalga	diken sıklığı	83
4.3.2.13.	Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları	
için dalga	diken sıklığı	84
4.3.2.14.	Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları	
için dalga	diken sıklığı	85
4.3.2.15.	Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları	
için dalga	diken sıklığı	86
4.3.2.16.	Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları	
için dalga	diken sıklığı	87
4.3.2.17.	Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları	

4.3.3.		P
4.3.3.1.		90
4.3.3.2.		92
4.3.3.3.		93
4.3.3.4.		94
4.3.3.5.		95
4.3.3.6.		96
4.3.3.7.		97
4.3.3.8.		98
4.3.3.9.		99
4.3.3.10.		100
4.3.3.11.		101
4.3.3.12.		102
4.3.3.13.		103
4.3.3.14.		104
4.3.3.15.		105

4.3.3.15.	Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları için genlik karşılaştırması....	106
4.3.3.16.	Epileptiform aktivitenin 151-160. dakikaları için genlik karşılaştırması....	107
4.3.3.17.	Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için genlik karşılaştırması....	108
4.3.3.18.	Epileptiform aktivitenin 171-180 Dakikaları için genlik karşılaştırması	109
4.3.4.	Nöbet sırasında verilen EGCG’ nin epileptik genlik değişkenine ait etkisi	110
4.3.4.1.	Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için genlik karşılaştırması	110
4.3.4.2.	Epileptiformaktivitenin 11-20. dakikaları için genlik karşılaştırması	111
4.3.4.3.	Epileptiformaktivitenin21-30 Dakikaları için genlik karşılaştırması	112
4.3.4.4.	Epileptiformaktivitenin 31-40. dakikaları için genlik karşılaştırması	113
4.3.4.5.	Epileptiformaktivitenin 41-50. dakikaları için genlik karşılaştırması	114
4.3.4.6.	Epileptiformaktivitenin 51-60. dakikaları için genlik karşılaştırması	115
4.3.4.7.	Epileptiformaktivitenin 61-70. dakikaları için genlik karşılaştırması	116
4.3.4.8.	Epileptiformaktivitenin71-80 Dakikaları için genlik karşılaştırması	117
4.3.4.9.	Epileptiformaktivitenin 81-90. dakikaları için genlik karşılaştırması	118
4.3.4.10.	Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için genlik karşılaştırması	119
4.3.4.11.	Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için genlik karşılaştırması....	120
4.3.4.12.	Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları için genlik karşılaştırması....	121
4.3.4.13.	Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için genlik karşılaştırması....	122

4.3.4.14.	Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları için genlik karşılaştırması....	123
4.3.4.15.	Epileptiform aktivitenin 141-150 Dakikaları için genlik karşılaştırması	124
4.3.4.16.	Epileptiform aktivitenin 151-160 Dakikaları için genlik karşılaştırması	125
4.3.4.17.	Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için genlik karşılaştırması....	126
4.3.4.18.	Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için genlik karşılaştırması....	127
4.3.5.	Penisilin öncesi verilen EGCG' nin latens üzerine etkisi.....	128
4.3.5.1.	Penisilin öncesi verilen EGCG' nin latens medyanlarının karşılaştırması	128
5.		
	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	129
6.		
	KAYNAKLAR	134
	ÖZGEÇMİŞ.....	153
	ŞEKİLLER LİSTESİ	
	Şekil 1. GABA _A ve GABA _B reseptörlerinin yapısı.....	24
	Şekil 2. GABA sentezi	26
	Şekil 3. Maddelerin gruplara verilmiş şeması.....	49
	Şekil 4. Penisilin öncesi EGCG' nin 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortanca	54
	Şekil 5. Penisilin öncesi EGCG' nin 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortanca	55
	Şekil 6. Penisilin öncesi EGCG' nin 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortanca	56
	Şekil 7. Penisilin öncesi EGCG' nin 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortanca	57
	Şekil 8. Penisilin öncesi EGCG' nin 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortanca	58
	Şekil 9. Penisilin öncesi EGCG' nin 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen	

diken-dalga sıklığına ait ortalama	59
Şekil 10. Penisilin öncesi EGCG’ nin 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen	
diken-dalga sıklığına ait ortalama	60
Şekil 11. Penisilin öncesi EGCG’ nin 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen	
diken-dalga sıklığına ait ortalama	61
Şekil 12. Penisilin öncesi EGCG’ nin 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen	
diken-dalga sıklığına ait ortalama	62
Şekil 13. Penisilin öncesi EGCG’ nin 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen	
diken-dalga sıklığına ait ortalama	63
Şekil 14. Penisilin öncesi EGCG’ nin 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen	
diken-dalga sıklığına ait ortalama	64
Şekil 15. Penisilin öncesi EGCG’ nin 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen	
diken-dalga sıklığına ait ortalama	65
Şekil 16. Penisilin öncesi EGCG’ nin 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen	
diken-dalga sıklığına ait ortalama	66
Şekil 17. Penisilin öncesi EGCG’ nin 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen	
diken-dalga sıklığına ait ortalama	67



Şekil 18. Penisilin öncesi EGCG’ nin 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.....	68
Şekil 19. Penisilin öncesi EGCG’ nin 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.....	69
Şekil 20. Penisilin öncesi EGCG’ nin 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.....	70
Şekil 21. Penisilin öncesi EGCG’ nin 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.....	71
Şekil 22. Nöbet sırasında EGCG’ nin 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.....	72
Şekil 23. Nöbet sırasında EGCG’ nin 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	73
Şekil 24. Nöbet sırasında EGCG’ nin 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	74
Şekil 25. Nöbet sırasında EGCG’ nin 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	75
Şekil 26. Nöbet sırasında EGCG’ nin 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	76
Şekil 27. Nöbet sırasında EGCG’ nin 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	77
Şekil 28. Nöbet sırasında EGCG’ nin 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	78
Şekil 29. Nöbet sırasında EGCG’ nin 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.....	
Şekil 30. Nöbet sırasında EGCG’ nin 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.....	80
Şekil 31. Nöbet sırasında EGCG’ nin 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.....	81
Şekil 32. Nöbet sırasında EGCG’ nin 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.....	82
Şekil 33. Nöbet sırasında EGCG’ nin 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	83



Şekil 34. Nöbet sırasında EGCG' nin 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	84
Şekil 35. Nöbet sırasında EGCG' nin 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	85
Şekil 36. Nöbet sırasında EGCG' nin 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.	86
Şekil 37. Nöbet sırasında EGCG' nin 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama.	87
Şekil 38. Nöbet sırasında EGCG' nin 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	88
Şekil 39. Nöbet sırasında EGCG' nin 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına ait ortalama	89
Şekil 40. Penisilin öncesi EGCG' nin 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	92
Şekil 41. Penisilin öncesi EGCG' nin 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama	93
Şekil 42. Penisilin öncesi EGCG' nin 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama	94
Şekil 43. Penisilin öncesi EGCG' nin 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama	95
Şekil 44. Penisilin öncesi EGCG' nin 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama	96
Şekil 45. Penisilin öncesi EGCG' nin 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama	97
Şekil 46. Penisilin öncesi EGCG' nin 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama	98
Şekil 47. Penisilin öncesi EGCG' nin 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	
Şekil 48. Penisilin öncesi EGCG' nin 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	100
Şekil 49. Penisilin öncesi EGCG' nin 91 -100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama	101



Şek 50.	Penisilin öncesi EGCG' nin	101-110.	dakikalar
gen	arasındaki	kayıtlardan elde edilen	
Şek k değişkenine ait ortanca			102
gen 51.	Penisilin öncesi EGCG' nin	111-120.	dakikalar
Şek	arasındaki	kayıtlardan elde edilen	
gen k değişkenine ait ortanca			103
Şek 52.	Penisilin öncesi EGCG' nin	121-130.	dakikalar
gen	arasındaki	kayıtlardan elde edilen	
Şek k değişkenine ait ortanca			104
gen 53.	Penisilin öncesi EGCG' nin	131-140.	dakikalar
Şek	arasındaki	kayıtlardan elde edilen	
gen k değişkenine ait ortanca			105
Şek 54.	Penisilin öncesi EGCG' nin	141-150.	dakikalar
gen	arasındaki	kayıtlardan elde edilen	
Şek k değişkenine ait ortanca			106
gen 55.	Penisilin öncesi EGCG' nin	151-160.	dakikalar
Şek	arasındaki	kayıtlardan elde edilen	
gen k değişkenine ait ortanca			107
Şek 56.	Penisilin öncesi EGCG' nin	161-170.	dakikalar
gen	arasındaki	kayıtlardan elde edilen	
Şek k değişkenine ait ortanca			108
gen 57.	Penisilin öncesi EGCG' nin	171-180.	dakikalar
Şek	arasındaki	kayıtlardan elde edilen	
gen k değişkenine ait ortanca			109
Şek 58.	Nöbet sırasında EGCG' nin 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen		
gen k değişkenine ait ortanca			110
Şek 59.			Nöbet
gen sırasında EGCG' nin 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen k değişkenine ait			
Şek ortanca			111
gen			
Şek 60.	Nöbet sırasında EGCG' nin 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen		
Şek k değişkenine ait ortanca.			112
gen			

61. Nöbet sırasında EGCG’ nin 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen k değişkenine ait ortanca.	113
62. Nöbet sırasında EGCG’ nin 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen k değişkenine ait ortanca.	114
63. Nöbet sırasında EGCG’ nin 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen k değişkenine ait ortanca.	115
64. Nöbet sırasında EGCG’ nin 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen k değişkenine ait ortanca	116
65. Nöbet sırasında EGCG’ nin 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen k değişkenine ait ortanca	117



Şekil 66. Nöbet sırasında EGCG' nin 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	118
Şekil 67. Nöbet sırasında EGCG' nin 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	119
Şekil 68. Nöbet sırasında EGCG' nin 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	120
Şekil 69. Nöbet sırasında EGCG' nin 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	121
Şekil 70. Nöbet sırasında EGCG' nin 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	122
Şekil 71. Nöbet sırasında EGCG' nin 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	123
Şekil 72. Nöbet sırasında EGCG' nin 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	124
Şekil 73. Nöbet sırasında EGCG' nin 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	125
Şekil 74. Nöbet sırasında EGCG' nin 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	126
Şekil 75. Nöbet sırasında EGCG' nin 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.....	127
Şekil 76. Penisilin öncesi EGCG' nin latens değişkenine ait ortalama	128

TABLolar LISTESİ

Tablo 1. Epilepsilerin etyolojisi	11
Tablo 2. Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması	13
Tablo 3. Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması	14
Tablo 4. Nöbet tipine göre ilaç seçimi	18
Tablo 6. EEG frekansları ve bağlantılı durumları	29
Tablo 7. Başlıca enzimatik endojen antioksidanlar	38
Tablo 8. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar	38
Tablo 9. Vitamin eksojen antioksidanlar	39
Tablo 10. İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar	39
Tablo 11. Penisilin öncesi verilen 50mg/kg-100mg/kg EGCG ve kontrol gruplarının	

frekans üzerine etki tablosu	53
Tablo 12. Nöbet sırasında verilen 50mg/kg-100mg/kg EGCG ve kontrol gruplarının frekans üzerine etki tablosu	53
Tablo 13. Penisilin öncesi EGCG' nin 0-10.dakikaları arasifrekans ve p değeri	
[p>0.05]	54
Tablo 14. Penisilin öncesi EGCG' nin 11-20.dakikaları arasifrekans ve p değeri	
[p>0.05]	55
Tablo 15. Penisilin öncesi EGCG' nin 21-30.dakikaları arasifrekans ve p değeri	
[p=0.05]	56
Tablo 16. Penisilin öncesi EGCG' nin 31-40.dakikaları arasifrekans ve p değeri	
[p>0.05]	57
Tablo 17. Penisilin öncesi EGCG' nin 41-50.dakikaları arasifrekans ve p değeri	
[p>0.05]	58
Tablo 18. Penisilin öncesi EGCG' nin 51-60.dakikaları arasifrekans ve p değeri	
[p>0.05]	59
Tablo 19. Penisilin öncesi EGCG' nin 61-70.dakikaları arasifrekans ve p değeri	
[p>0.05]	60
Tablo 20. Penisilin öncesi EGCG' nin 71-80. dakikaları arası frekans ve p değeri	
[p>0.05]	61
Tablo 21. Penisilin öncesi EGCG' nin 81-90.dakikaları arasifrekans ve p değeri	
[p>0.05]	62
Tablo 22. Penisilin öncesi EGCG' nin 91-100. dakikaları arası frekans ve p değeri	
[p>0.05]	63

Tablo 23. Penisilin öncesi EGCG' nin 101-110. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	64
Tablo 24. Penisilin öncesi EGCG' nin 111-120. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	65
Tablo 25. Penisilin öncesi EGCG' nin 121-130. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	66
Tablo 26. Penisilin öncesi EGCG' nin 131-140. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	6İ
Tablo 27. Penisilin öncesi EGCG' nin 141-150. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	6S
Tablo 28. Penisilin öncesi EGCG' nin 151-160. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	69
Tablo 29. Penisilin öncesi EGCG' nin 161-170. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	İ0
Tablo 30. Penisilin öncesi EGCG' nin 171-180. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	İİ
Tablo 31. Nöbet sırasında EGCG' nin 0-10. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	İİ
Tablo 32. Nöbet sırasında EGCG' nin 11-20. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	İ3
Tablo 33. Nöbet sırasında EGCG' nin 21-30. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	İd
Tablo 34. Nöbet sırasında EGCG' nin 31-40. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	İ5
Tablo 35. Nöbet sırasında EGCG' nin 41-50. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	İ6
Tablo 36. Nöbet sırasında EGCG' nin 51-60. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	İİ
Tablo 37. Nöbet sırasında EGCG' nin 61-70. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]	İS
Tablo 38. Nöbet sırasında EGCG' nin 71-80. dakikaları arası frekans ve p değeri	

[p>0.05]	79
Tablo 39. Nöbet sırasında EGCG' nin 81-90. dakikaları	arası frekans ve p değeri
[p>0.05]	80
Tablo 40. Nöbet sırasında EGCG' nin 91-100. dakikaları	arası frekans ve p değeri
[p>0.05]	81
Tablo 41. Nöbet sırasında EGCG' nin 101-110. dakikaları	arası frekans ve p değeri
[p>0.05]	82
Tablo 42. Nöbet sırasında EGCG' nin 111-120. dakikaları	arası frekans ve p değeri
[p>0.05]	83
Tablo 43. Nöbet sırasında EGCG' nin 121-130. dakikaları	arası frekans ve p değeri
[p>0.05]	84
Tablo 44. Nöbet sırasında EGCG' nin 131-140. dakikaları	arası frekans ve p değeri
[p>0.05]	85
Tablo 45. Nöbet sırasında EGCG' nin 141-150. dakikaları	arası frekans ve p değeri
[p>0.05]	86
Tablo 46. Nöbet sırasında EGCG' nin 151-160. dakikaları	arası frekans ve p değeri
[p>0.05]	87
Tablo 47. Nöbet sırasında EGCG' nin 161-170. dakikaları	arası frekans ve p değeri
[p>0.05]	88
Tablo 48. Nöbet sırasında EGCG' nin 171-180. dakikaları	arası frekans ve p değeri
[p>0.05]	89
Tablo 49. Penisilin öncesi verilen 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG ve kontrol grubunu	genlik
yönünden karşılaştıran tablo	91
Tablo 50. Nöbet sırasında verilen 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG ve kontrol grubunu	genlik
yönünden karşılaştıran tablo	91
Tablo 51. Penisilin öncesi EGCG' nin 0-10. dakikaları	arası genlik ve p değeri
[p>0.05]	92
Tablo 52. Penisilin öncesi EGCG' nin 11-20. dakikaları	arası genlik ve p değeri
[p<0.05]	93
Tablo 53. Penisilin öncesi EGCG' nin 21-30. dakikaları	arası genlik ve p değeri
[p<0.05]	94

Tablo 54.	Penisilin öncesiEGCG’	nin	31-40.dakikaları arasıgenlikve	p
değeri				
[p>0.05]				95
Tablo 55.	Penisilin öncesiEGCG’	nin	41-50.dakikaları arasıgenlikve	p
değeri				
[p>0.05]				96
Tablo 56.	Penisilin öncesiEGCG’	nin	51-60.dakikaları arasıgenlikve	p
değeri				
[p>0.05]				97
Tablo 57.	Penisilin öncesiEGCG’	nin	61-70.dakikaları arasıgenlikve	p
değeri				
[p>0.05]				9B
Tablo 58.	Penisilin öncesiEGCG’	nin	71-80.dakikaları arasıgenlikve	p
değeri				
[p>0.05]				99
Tablo 59.	Penisilin öncesiEGCG’	nin	81-90.dakikaları arasıgenlikve	p
değeri				
[p>0.05]				100
Tablo 60.	Penisilin öncesi	EGCG’	nin	91-100. dakikalarıarası genlik ve
p değeri				
[p>0.05]				101
Tablo 61.	Penisilin öncesi	EGCG’	nin	101-110.dakikalarıarası genlik ve
p değeri				
[p>0.05]				102
Tablo 62.	Penisilin öncesi	EGCG’	nin	111-120.dakikalarıarası genlik ve
p değeri				
[p>0.05]				103
Tablo 63.	Penisilin öncesi	EGCG’	nin	121-130.dakikalarıarası genlik ve
p değeri				
[p>0.05]				104
Tablo 64.	Penisilin öncesi	EGCG’	nin	131-140.dakikalarıarası genlik ve

	p değeri	
[p>0.05]		105
Tablo 65.	Penisilin öncesi EGCG' nin 141-150.dakikalarıarası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		106
Tablo 66.	Penisilin öncesi EGCG' nin 151-160.dakikalarıarası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		107
Tablo 67.	Penisilin öncesi EGCG' nin 161-170.dakikalarıarası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		108
Tablo 68.	Penisilin öncesi EGCG' nin 171-180.dakikalarıarası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		109
Tablo 69.	Nöbet sırasında EGCG' nin 0-10. dakikaları arası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		110
Tablo 70.	Nöbet sırasında EGCG' nin 11-20. dakikaları arası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		111
Tablo 71.	Nöbet sırasında EGCG' nin 21-30. dakikaları arası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		112
Tablo 72.	Nöbet sırasında EGCG' nin 31-40. dakikaları arası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		113
Tablo 73.	Nöbet sırasında EGCG' nin 41-50. dakikaları arası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		114
Tablo 74.	Nöbet sırasında EGCG' nin 51-60. dakikaları arası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		115
Tablo 75.	Nöbet sırasında EGCG' nin 61-70. dakikaları arası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		116
Tablo 76.	Nöbet sırasında EGCG' nin 71-80. dakikaları arası genlik ve p değeri	
[p>0.05]		117
Tablo 77.	Nöbet sırasında EGCG' nin 81-90. dakikaları arası genlik ve p değeri	

[p>0.05]	118
Tablo 78. Nöbet sırasındaEGCG’ nin 91 -100. dakikaları arası genlik ve p değeri	
[p>0.05]	119
Tablo 79. Nöbet sırasındaEGCG’ nin 101-110. dakikaları arası genlikve p değeri	
[p>0.05]	120
Tablo 80. Nöbet sırasındaEGCG’ nin 111-120. dakikaları arası genlikve p değeri	
[p>0.05]	121
Tablo 81. Nöbet sırasındaEGCG’ nin 121-130. dakikaları arası genlikve p değeri	
[p>0.05]	122
Tablo 82. Nöbet sırasındaEGCG’ nin 131-140. dakikaları arası genlikve p değeri	
[p>0.05]	123
Tablo 83. Nöbet sırasındaEGCG’ nin 141-150. dakikaları arası genlikve p değeri	
[p>0.05]	124
Tablo 84. Nöbet sırasındaEGCG’ nin 151-160. dakikaları arası genlikve p değeri	
[p>0.05]	125
Tablo 85. Nöbet sırasındaEGCG’ nin 161-170. dakikaları arası genlikve p değeri	
[p>0.05]	126
Tablo 86. Nöbet sırasında EGCG’ nin 171-180. dakikaları arası genlik ve p değeri	
[p>0.05]	127
Tablo 87. Penisilin öncesi EGCG’ nin Latens medyanlarının karşılaştırma sonucu ve p değeri	
[p>0.05]	128

KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

MV	Mikro volt
ml	Mikrolitre
AEİ	Antiepileptik ilaç
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
Ca++	Kalsiyum
CAT	Katalaz
CBZ	Karbamazepin
Cl ⁻	Klor
DNA	Deoksiribonükleik asit
EC	Epikateşin
ECG	Epikateşin galat
ECoG	Elektrokortigogram, electrocorticographic
EEG	Elektroensefalogram
EGC	Epigalokateşin
EGCG :	Epigalokateşin galat
ESPS	Eksitator postsinaptik potansiyel
g ^k g	Gram/kilogram
GABAA-R	Gama-Amino bütirik asit A tipi reseptör
GABAB-R	Gama-Amino bütirik asit B tipi reseptör
GABAC-R	Gama-Amino bütirik asit C tipi reseptör
GAD :	Glutamik asit dekarboksilaz
GLUT	Glutamat taşıyıcıları
GPx	Glutain peroksidaz
GRx	Glutasyon redüktazi
GSH	Glutasyon
GSH	Glutasyonu
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GST :	Glutasyon S-Transferaz
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
Hz	Hertz
ILAE	Uluslararası epilepsi ile savaş ligi
ISPS	İnhibitör postsinaptik potansiyel
IU	İnternasyonal ünite
i.c.	intrakortikal
i.p.	Periton içi, intraperitoneal, intraperitoneally
K ⁺	Potasyum
K ^A _{1,2}	Kainat Reseptörü alt birimleri

LTG	Lamotrijin
LV	Levetirasetam
mA	Miliamper
mg/kg	Miligram/kilogram
Mg ⁺⁺	Magnezyum
Mililitre/gram	ml/g
Milimetre/saniye	mm/s
mM	Milimetre
mm	Milimetre
MR	Manyetik rezonans
MSS	Merkezi sinir sistemi
MTLE	Mezial temporal lob epilepsisi
Na ⁺	Sodyum
NADPH	Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat Hidrojen
Nanometre	nM
NMDA-R	N-metil-D-aspartik asit reseptör
NO	Nitrit oksit
O ₂ ⁻	Süperoksit
OH ⁻	Hidroksil radikal
OXC	Okskarbazepin
PB	Fenobarbital
pg ^{/k} g	Petagram/kilogram
PHT	Fenitoin
PON-1	paraoxonase-1
PTZ	Pentilentetrazol
PTZ	Pentilentetrazol
RNS	Reaktif nitrojen türü
ROP	Reaktif oksijen partikül
ROS	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
SSS	Santral sinir sistemi
VGB	Vigabatrin
VPA	Valproik asit

ÖZET

SIÇANLARDA EPİGALOKATEŞİN GALAT'IN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Recep ÖZCAN Yüksek Lisans Tezi, Fiziyojji Anabilim Dalı Tez Danışmanı Doç. Dr. Seyit
ANKARALI MART 2016, 153 Sayfa

Epigalokateşin galat, flavanoid bakımından zengin bazı meyve-sebzeler ve çay içerisinde bulunan bir kateşin türüdür. İçinde bulundurduğu özellikler bakımından kateşinler içerisinde en fazla antioksidan özelliğe sahip bir bileşiktir. Yeşil çay içerisinde bolca bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki temel amaç, antikonvulsant, antikanser, antioksidant ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu iddia edilen Epigalokateşin galat' ın sıçanlarda penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada, 48 yetişkin Wistar rat kullanıldı ve bu ratlar; penisilin kontrol grubu, 100 mg/kg epigalokateşin galat kontrol grubu, penisilin öncesi verilen 50 ve 100 mg/kg epigalokateşin galat grubu, nöbet sırasında verilen 50 ve 100 mg/kg epigalokateşin galat grubu olmak üzere 6 gruba atandı.

Penisilin hariç diğer tüm maddeler intraperitoneal olarak uygulandı. Ratlar 1,25 g/kg' lık üretanın intraperitoneal olarak verilmesiyle anestezide alındı. Beyin sol korteks üzerindeki kemik kısımları açılarak, somatomotor alan yüzeyine elektrotlar yerleştirildi. Penisilin öncesi ve nöbet sırasında uygulanan Epigalokateşin galat ve kontrol gruplarında ilk epileptiform başlama latensi, frekans ortancaları ve genlik amplitüdündeki değişiklikler elektrokortikografi ile kayıt edilerek bilgisayar programında analiz edildi.

Yalnızca Epigalokateşin galat verilen kontrol grubunda herhangi bir epileptiform aktiviteye rastlanmadı. Yalnızca 21-30. dakikalar arasında ölçülen kontrol ve penisilin öncesi 50 ve 100 mg/kg grupları arasında frekans ortancaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlandı (P değeri = 0.050). Kontrol grubunun 21-30. dakikaları arasındaki ölçülen frekans ortancasının diğer iki gruptan (penisilin öncesi 50 ve 100 mg/kg) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Diğer karşılaştırmada kontrol, penisilin öncesi ve nöbet sırasında 50 ve 100 mg/kg gruplarındaki genlik ortancaları karşılaştırıldı, yalnızca 11-20. ve 21-30. dakikaları arasında ölçülen penisilin öncesi gruplarda genlik değişkeni bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlandı

sırasıyla ($P=0.049$, $P=0.046$).

Latens bakımından değerlendirmede hiç bir grupta anlamlı bir farklılığın olmadığı sonucu gözlemlendi.

Sonuç olarak, yapılan çalışmada epigalokateşin galat ratlarda penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli üzerine uygulanmasının antiepileptik etkiye neden olmadı ve epileptiform aktivite üzerindeki bazı noktalarda aktivitenin frekansı ve genlik değişkeninde zayıf bir etki gösterdi. Epigalokateşin galat ile yapılacak olan çalışmalara kaynaklık etmesi bakımından bu sonuçlar önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epigalokateşingalat, Epileptiform Aktivite, Yeşil Çay, Kateşin, Antioksidan

ABSTRACT

EFFECTS OF EPIGALLOCATECHIN GALLATE ON PENICILLIN-INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

Recep OZCAN Master of Science, Department of Physiology Advisor Assos. Prof. Dr. Seyit

ANKARALI MARCH 2016, 153 pages

Epigallocatechin gallate, is a type of catechin found in some fruits and vegetables rich in flavonoids and tea terms. most are in a compound with antioxidant properties that contain catechins in terms of features. There are plenty in green tea.

The main purpose of this study, anticonvulsant, anticancer, antioxidant and neuroprotective effects of epigallocatechin gallate has alleged that 's to investigate the effect on the experimental model created with penicillin epilepsy in rats.

In this study, 48 adult Wistar rats were used and the rats; penicillin control group, 100 mg/kg of epigallocatechin gallate controls, penicillin prior to the 50 and 100 mg/kg of epigallocatechin gallate group, 50 and 100 mg/kg administered during a seizure appointed epigallocatechin gallate group having 6 group.

All other ingredients except penicillin was administered intraperitoneally. Rats were 1.25 g/kg urethane anesthetized by intraperitoneally. Opening portions left on the bone cortex brain was placed on electrode surface area somatomotor. Penicillin and first pre-start latency of epileptiform applied epigallocatechin gallate and the control group during a seizure, the frequency and amplitude changes in the median amplitude are recorded with electrocorticography were analyzed

by the computer program.

There were no epileptiform activity in only a epigallocatechin gallate the control group. Measured only between 21 to 30 minutes before penicillin control between 50 and 100 mg/kg group, frequency have been found significant differences between the groups in terms of the median (P value = 0.050). 21-30 of the control group minutes of the median frequency measured between the other two groups (penicillin before 50 and 100 mg / kg) was found to be significantly higher.

Other comparisons in control, before and during seizures penicillin 50 and 100 mg/kg group compared to the amplitude of the median only 11-20. and 21-30. groups in terms of amplitude variable in the penicillin group of pre-measured statistically significant difference was found between the minutes between, respectively (P = 0.049, P = 0.046). in terms of latency assessment also it concluded that no significant difference was observed in a group.

As a result, the studies showed that epigallocatechin gallate rats did not cause antiepileptic effect of the implementation on an experimental epilepsy model was created with penicillin and epileptiform some point on activity in the activity frequency and amplitude variable terms to the source of the work will be done with epigallocatechin gallate showed a poor effect it is important that these results.

Keywords: Epigallocatechin gallate, epileptiform activity, green tea, catechin, antioxidant

1.GİRİŞ

Epilepsi kelimesinin Yunan dilindeki karşılığı “kavrama, yakalama ve ele geçirme” anlamını taşımakta olan “Epi” ve tutma, tutup sarsma anlamına gelen “lipis” kelimelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur¹. Epilepsi, insan yaşamını önemli ölçüde etkileyen kronik bir hastalık olup tedavisi için uzun dönemli tıbbi desteğe gerek duyulabilen, ciddi

nörolojik hastalıklar arasında bulunmaktadır^{2 3}. Dünya Sağlık Örgütü’nün açıklamasına göre epilepsi; “beyin nöronlarının aşırı boşalmasına bağlı ortaya çıkan, tekrarlayan nöbetlerle seyreden, farklı etyolojilere sahip olan kronik bir beyin hastalığı” olarak tanımlanmaktadır⁴.

Günümüzde epilepsi, 40 milyon kişiyi etkileyen önemli bir hastalık olup genel popülasyonun %0,5-1 ini etkilemektedir ve nörolojik hastaların büyük bir bölümünü kapsamaktadır^{4,5}. Her 21 erkekten biri ve her 28 kadından biri yaşamları boyunca en az 1 kez epilepsi nöbeti geçirmektedir ve bu oran gelişmiş ülkelerde epilepsi görülme sıklık oranları 100.000 kişide 40-70 iken,

gelişmekte olan ülkelerde ise oranların arttığı 100.000 kişide 100-190 olarak belirlenmiştir. Epilepsi nöbetlerinde en sık görülen ikincil nöbet tipi olan jeneralize nöbet tipidir ya da parsiyel nöbetlerdir⁶. Epilepsi hastalığı üzerine uzun yıllardır yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen epilepsi mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Epilepsi nöbetleri her yaşta ortaya çıkabilmektedir, fakat özellikle bebekler, çocuklar ve yaşlılar da daha fazla görülmekte ve onlar üzerinde daha fazla etkili olmaktadır⁷.

Epilepsi her zaman başlı başına bir hastalık olmayabilir. Bazen farklı beyin hastalıklarının bir belirtisi olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Bu sebepten dolayı, tetkik ve tedavisi her hastaya özel olup altta yatan diğer nedenlerin araştırılması gerekmektedir.

Birçok çalışmada epilepsinin oluşumu ve ilerleyişindeki altta yatan nedenlerin birden fazla nedene bağlı olarak geliştiğini ve nedenlerinin birbirleriyle bağlantılı biyolojik zincirler şeklinde olduğu iddia edilmektedir buna örnek olarak; jeneralize epilepsinin beyindeki reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini arttıran, tekrarlayan nöbetlerle karakterize, kronik bir hastalık olduğu bilimsel çalışmalar sonucu bulunmuştur .⁸

İnsan beyninde oksidasyon çok fazla oluşmakta ve bundan dolayıda çok fazla sayıda serbest radikal açığa çıkmaktadır, ayrıca beyin hücrelerinin birbirlerine hızlı sinyal akışını sağlayan myelin kılıflar büyük lipid içermektedir ve lipidler serbest radikallerden çok fazla

etkilenmekte ve hasarlanmaktadır, bu iki durum göz önünde alındığında bu durumun insan beyninin serbest radikallerin sebep olduğu hasara oldukça duyarlı olduğu anlaşılabilmektedir⁹.

Serbest radikaller, dış yörüngesinde eşlenmemiş serbest elektrona sahip kimyasal bileşiklerdir. Serbest radikal elektronları başka biyolojik moleküllere rahatlıkla geçerek oksidasyona sebep olabilir. Serbest radikaller olağan süreçte mitokondride meydana gelmektedir ve antioksidan sistemler ile zararlı etkileri önlenmektedir¹⁰.

Serbest radikallerin bulunduğu alanda normalden daha fazla artışı, antioksidan sistemlerin toleransını aşmakta ve hücre ölümlerine neden olmaktadır¹⁰. Bu durum bize epilepsi nöbetlerinin gelişiminde serbest radikallerin sorumlu olabileceğini göstermektedir.

Halliwell ve Gutteridge (1990) çalışmalarında, aşırı serbest radikal oluşumunun ve toksik maddelerin sağlık için zararlı olduğunu belirtmektedir. Bunun sebebinin, epilepsili hastalarının çoğunda aşırı serbest radikal bulunduğunu ve hastalığın ilerleyişinde bu durumun canlı organizmasındaki fizyolojik fonksiyonlarında bozukluklara neden olacağını ve organizmadaki serbest radikal düzeyinin azaltılarak, bu nöronal hastalıktan etkilenmiş bireylerin daha kaliteli hayata sahip olabileceğini savunmaktadırlar.

Kanda, doku sıvılarında ve hücrelerde bulunan antioksidanlar serbest radikal nedeniyle oluşan oksidatif hasarın nötralize edilmesinde büyük rol oynamaktadır. Yeşil çay kateşin yönünden zengin olup yaklaşık %26.7 bileşik kateşin bulundurur. Bunun %11 Epigalokateşin galat (EGCG), %10 Epigalokateşin (EGC), %2 Epikateşin galat (ECG), %2.5 Epikateşin (EC) ve %15 tanınmayan polifenollerdir. Bu bileşikler yeşil çayda miktarca EGCG (toplam kateşin miktarının %60'ı) > EGC > EC > ECG şeklinde sıralanmaktadır. Potansiyel kimoprotektif veya antioksidan kateşin fraksiyonu yeşil çayda fazlaca sağlanmaktadır¹¹.

Yapılan çalışmalar yeşil çayın antioksidan, antienflamatuar, antimutajenik, antikanserojenik, antianjiyogenik, apoptotik, obezliği önleyici, kolesterolü düşürücü, damar sertliğini önleyici, antidiabetik, antibakteriyel, antiviral ve yaşlanmayı geciktirici etkilere sahip olduğunu göstermektedir.¹²

Epilepsi tedavisi ile ilgili farklı hayvan modellerinde antikonvulsant etki gösteren bazı

13

bitkiler daha güvenli ilaç sağlama konusunda araç olabilmektedir. Bu çalışmada EGCG'nin penisilin ile oluşturulmuş epilepsi üzerine etkileri araştırılmaktadır.

Elektrofizyolojik çalışmalar epilepsi çalışmalarında önemli ve objektif bilgiler sunmaktadır

6

ve genelde bu çalışmalar sıçanlar üzerinde yapılmaktadır çünkü sıçanlar; filogenetik açıdan insana

yakın canlılardır ve model olarak uygundurlar. Çalışma kapsamında sıçanlarda penisilin epilepsisi modelinde EGCG etkisini elektrofizyolojik olarak gözlemlene imkânı olacaktır.

Sıçanlara önceden verilen intraperitoneal (i.p.) EGCG göreceli dozları olan 50 ve 100 mg/kg lık dozlarının penisilin oluşturduğu epileptiform aktivitenin başlaması ve ilerlemesine etkisi elektrokortikograf kayıtlarıyla incelenecektir. Elde edilen sonuçlara göre çalışmanın amacına uygun olarak EGCG uygulamasının epileptiform aktivitenin başlama latensi, diken-dalga deşarjlarının frekansı ve genliğine etkisi değerlendirilerek yorumlar yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

Epilepsi, devamlı nöbet meydana getirmeye yatkınlığı olan nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile karakterize olan bir beyin hastalığıdır¹⁴. Epilepsi; merkezi sinir sisteminde bulunan nöron gruplarının anlık, anormal, tekrarlayıcı ve hipersenkron boşalması olarak tanımlanırken; klinik olarak ise, bir anda başlayan, kendiliğinden sonlanan, tekrar etme eğilimi olan geçici olarak beyinde fonksiyon bozukluğuna neden olan bir hastalıktır. Dünyada yaklaşık %1 insanı etkileyen, nörolojik hastalıklardan biridir¹⁵. Hastalık; merkezi sinir sisteminde ani herhangi bir sebebi olmayan geçici ve sürekli nüks eden anormal, hipersenkron ve nöronal deşarjlar ile ataklar şeklinde ilerleyişini sürdürmektedir¹⁶. Epilepsi, çok yaygın bir nörolojik hastalık olmakla birlikte, hastanın hayatını negatif yönde etkilemesiyle de son derece önemlidir. Toplumda epilepsi hastalığı “sara” adıyla bilinmekte ve yanlış bilgi sonucunda olumsuz tutumlara neden olmaktadır. Hastalar bu tutumlar sonucunda sosyal ayrımcılıkla karşı karşıya kalmakta, bu

Dünya çapında sıklıkla karşılaşılan epilepsi hastalığının etiyolojisinin belirlenmesi bilimsel araştırmalara sık sık konu olmuş ve bilim insanlarının yaptığı çalışmalar etyolojik heterojenite problemi nedeniyle güçleşmiştir. Epilepsinin bazı çeşitlerinde patogenezinde öncelikle dirençli olanlarda immün mekanizmasıyla ilgili günümüzde de netleşmemiş

bilgiler bulunmaktadır . Etiyolojinin açıklanamadığı bu vakalar günümüzde idyopatik başlığı altında incelenmekte olup etyolojiyi gösterme konusunda yeterli bilgi verici öykü, ailesel bulgu, klinik ve laboratuvar bulgu mevcut değildir. Tüm epilepsi tiplerinin %40’ını oluşturan bu idyopatik epilepsilerde etyolojik olarak genetik faktörlerin rol oynadığı kabul edilmiştir¹⁹. Epilepsi insidansı tüm nüfusun %1 inden fazla olduğu ve dünya çapında bu

hastalığa sahip olan kişilerin yaklaşık %30 u konvansiyonel (klasik) ilaç tedavilerine yanıt vermemektedir . Epilepsi ve epileptik nöronal aktivitenin mekanizmasının sonuçları ele

alınırken epileptik nöbetler genel olarak fokal nöbet ve jeneralize nöbet olarak

²¹ ayrılmaktadır . Bu hastalık multi faktöriyel etyolojiye sahiptir ve bir nöron grubunun nöronal ağlarının dinamizminin bozulması ile oluşan anormal senkroniyal deşarj

²² sonucudur . Hastalığa maruz kalan kişilerin bilinçleri ve motor yetenekleri değişebilmektedir. Nöbet sıklığına bağlı olarak özellikle hipokampüste nöropatolojik

²³ değişikliklerde olabilmektedir .

Epilepsi hastalığının deneysel modelleri üzerindeki araştırmalar sonucunda, en yaygın fizyopatolojik yolların belirlenmesi, hastalığın merkezi sinir sistemindeki inhibitör GABA_Aerjik ve eksitator Glutaminerjik nörotransmisyon arasındaki dengesizliğinin bir sonucu olduğu düşüncesine yönlendirmektedir. Glutamat reseptörlerinin aktivasyonu özellikle N-metil-D-aspartik asit reseptörleri (NMDA-R), Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-

4- isoksazolpropionik asit reseptörleri (AMPA-R), Gama-Amino bütirik asit (GABA_A-R)

²⁴

ve (GABA_B-R) reseptörlerini de kapsamaktadır . Bazı çalışmalar özellikle kalsiyum (Ca⁺⁺), sodyum (Na⁺) ve potasyum (K⁺) iyon kanallarının da epilepsi mekanizması

²⁵

içerisinde rol aldığını göstermektedir . Deneysel epilepsi modelleri üzerinde çalışmalar yapılması fizyopatolojiye ve tedaviye sağlayacağı katkı açısından önem taşımaktadır.

İnsanlarda ve hayvanlarda epileptik nöbete neden olan bir çok madde vardır²⁶. Epileptik nöbete neden olan maddelerin bazıları topikal, bazıları ise sistemik olarak uygulanınca nöbetler oluşmaktadır.

Epilepsi nöbetine neden olan maddeler içerisinde penisilin de

²⁷ bulunmaktadır . Penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modeli insanda meydana gelen nöbet tipleriyle benzerlik göstermektedir. Penisilin dendritleri etkileyip GABA üzerinden

²⁸

epilepsi nöbetini tetiklediği düşünülmektedir .

2.1.1. Tarihçe

Güncel olarak kullandığımız epilepsi kelimesi eski Yunancada yakalamak, kavramak anlamlarına gelen „epilambanein’ kelimesinden türetilmiştir ve yalın anlamı yakalama, tutma demektir. Tarihsel bilgiler bir hastalık belirtisi olarak epileptik fenomenlerin ve

90

nöbetin oldukça eski dönemlerden beri, çeşitli toplumlarca fark edildiğini belirtmektedir .

Babil metinlerinde epilepsi varlığı ile ilgili en eski ve ayrıntılı açıklamalar bulunmuştur. Babiller beyin fonksiyonu ya da beyin patalojisi ile ilgili bilgileri olmamasına rağmen her nöbet tipinin vücudu istila eden bir şeytan sebebi ile olduğunu düşünmekteydiler. İlk kez Milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat „kutsal hastalık’ tanımını yapmış ve diğer birçok

³⁰

şiddetli hastalık gibi bunun beyin merkezli olduğunu ifade etmiştir .

Tarihçesinin çok eskilere dayanmasına rağmen epilepsi hastalığının günümüzdeki tanımı 19. yüzyılda J. Hughling Jackson'ın "sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjı" olarak tanımlamasıyla tıp literatüründe yer almıştır .

31



Ondokuzuncu yüzyılın sonlarına kadar hâkim olan doğaüstü görüş üzerine Hipokrat'ın tedavi edilebilir beyin hastalığı kavramının küçük bir etkisi olmuştur. Çağlar boyu süren yavaş ilerleme 20. yüzyılın son çeyreğinden itibaren ivme kazanmıştır²⁹.

2.1.2. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde epilepsi prevalansı genelde daha yüksektir . Gelişmiş ülkelerde epilepsi insidansı 100000/24-53 iken gelişmekte olan ülkelerde insidans daha yüksektir. Batı ülkelerinde 70 yaş üzeri epilepsi insidansı yaşamın ilk on yılına göre daha yüksektir ve epilepsi vakalarının yaklaşık sadece %50'si çocuk ve adolesanları kapsamaktadır .

Erken çocukluk döneminde cinsler arasında insidans farkı bulunmamaktadır. Bunun yanında tüm çocukluk dönemini kapsayan çalışmalarda insidansın erkeklerde kızlara oranla daha sık olduğunu, eşit olduğunu veya daha az olduğunu bildiren çalışmalar

bulunmaktadır . Farklı çalışmalarda farklı insidans ve prevalansa sahip olan epilepsi hastalığının bu sonuçları, farklı sınıflandırmaların kullanımı, vaka ve klinik analizlerin farklı yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Epilepsiye erkeklerde kadınlardan 1.0 ile 2.4 kez arasındaki rakamlarda daha sık rastlandığına dair çalışmalar bildirilmiştir. Ailesinde epileptik üyeler bulunan kişilerde epilepsi gelişme olasılığı daha yüksektir. Eğer bir ebeveynde idiyopatik epilepsi varsa çocuğun riski 1/25, semptomatik epilepsi varsa çocuktaki risk 1/67'dir. Her iki ebeveyn de

etkilenmişse bu risk 1/25'den yüksektir . Yaşamı boyunca bir kişinin nöbet geçirme olasılığı % 9, epilepsi tanısı alma olasılığı ise % 3 iken toplumdaki epilepsi prevalansı % 1 olarak bildirilmektedir. Serdaroğlu ve ark. (2004) yapmış oldukları çalışmada, Türkiye'de

0- 16 yaş çocukları içeren örnekleme grubunda epilepsi prevalansını % 0,8 olarak saptamıştır. Aynı çalışmada epilepsisi olan erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha

yüksek olduğu bildirilmiştir³⁵. Her yıl 150.000 çocuk ilk nöbet atağını geçirmekte ve bu çocukların 30.000 kadarına da epilepsi teşhisi konmaktadır. Dünya çapında on beş yaşın altında olan epilepsi hastaları tüm epileptik popülasyonun % 25'ini oluşturmaktadır³⁶.

2.1.3. Etiyoloji

Son yıllarda moleküler genetikle ilgili yapılan çalışmalarda, bazı epilepsilerin genetik temeline ilişkin önemli bilgiler elde edilmiş ve kalıtımın epilepsi etiyolojisindeki önemini

daha da artmıştır . Epilepsilerin önemli bir bölümünde etiyoloji kesin olarak saptanamıyor olsa da genel kanı, nedenin bir beyin hastalığı sonucunda oluştuğu yönündedir. Oluşan her hangi bir beyin

hastalığının epilepsiye neden olabileceği, aynı beyin hastalığına sahip tüm

10

hastalarda epilepsi ortaya çıkmamaktadır. Çocuklarda ve genç erişkinlerde gözlenen epilepsinin nedeni genel olarak bilinmemekte yada genetik orjini olduğu iddia edilmektedir. Bebeklikte geçirilen ateşli konvülsiyonların çocukluk ve gençlik döneminde epilepsiye yol açabildiği de bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü bu oranın % 3 olduğunu bildirmiştir. Epilepsinin oluşumu yaşlı hastalarda ise beyin tümörü, serebrovasküler hastalık ya da kafa travması sonucunda ortaya çıktığı saptanmaktadır. Epilepsilerin etiyolojisi (Shorvon ve ark. 2004)' a göre aşağıdaki (Tablo 1)' de verilmiştir.

Tablo 1. Epilepsilerin etiyolojisi

Hipokampal skleroz	• Tümör • Glioma • Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör • Ganglioglioma • Diğer
Kortikal gelişim malformasyonları	• Fokal kortikal gelişim malformasyonları • Hemimegalensefali • Epidermal nevüs sendromu • Heterotopik gri madde • Hipotalamik hamartom • Ito hepatomelanozisi • Diğer
Vasküler gelişim malformasyonları	• Kavernöz angioma • Arteriovenöz malformasyon • Sturge-Weber sendromu • Diğer
Santral sinir sistemi enfeksiyonları	• Menenjit • Ensefalit • Abse • Diğer
Santral sinir sisteminin immünolojik enflamasyonları	• Ramussen Ensefaliti • Vaskülit • Diğer
Hipoksik-iskemik beyin hasarı	• Fokal iskemik infarkt • Diffüz hipoksik-iskemik hasar • Periventriküler Lökomalazi • Hemorajik infarkt • Venöz sinüs trombozisi • Diğer
Kafa travması	• Intrakraniyal hemoraji ile giden kafa travması • Penetre kafa travması • Kapalı kafa travması
Kalıtsal patolojiler	• Tübero skleroz • Progressif myoklonik epilepsi • Metabolik sendrom • Kanalopati • Mitokondriyal bozukluklar • Kromozomal ayrılma • Genetik nedenler • Diğer
Nedeni bilinmeyen yapısal beyin anomalileri	-

10

Epileptik nöbetler temel bir genetik yatkınlığa bağlı, tetikleyici faktörler ve bazı durumlarda bunlara ek olarak nedensel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkarlar. Bu faktörlerin belirlenmesi tedavinin başarısını da doğru orantılı olarak arttıracaktır³⁸.

Epileptik nöbetlerinin sınıflandırılması, ilk olarak 1960 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epileptik nöbetlerin sınıflandırılması çalışmaları başlamıştır. Sınıflama komisyonu Uluslararası epilepsi ile savaş ligi (ILAE) tarafından kurulmuştur. Komisyonun uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda hazırlanan 1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması ve 1989 Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması, tüm dünyada konuyla ilgili bilimsel ortamda genel kabul görmüş ve nöbetlerin

ve epileptik sendromların tanımlanmasında ortak bir paydada buluşmayı sağlamıştır . Sınıflama sistemleri; belirti, bulgu ve hastalıkları anlayış durumumuzu yansıtmaktadır. Hastalıklar ve bu hastalıklara eşlik eden belirti ve bulguları daha iyi kavramamızı sağlayan yeni teknolojik gelişmelere göre de periyodik olarak güncelleştirilmektedirler.

Son yıllarda video-elektroensefalografi (EEG)' nin yaygın kullanımı, moleküler biyoloji ve genetik ve nörolojik görüntüleme alanındaki gelişmelere bağlı yeni bilgi birikimi sonucunda 1981 ve 1989'da önerilen sınıflamalar yetersiz kalmıştır. Bu nedenle ILAE'nin sınıflama komisyonları aracılığıyla 4-5 yılda bir en son bilgi birikimleri doğrultusunda güncellenmiş sınıflama önerileri yayınlamaya başlamıştır.

Nöbetler çeşitli şekilde sınıflandırılır. Olası etyolojilerine göre yani idyopatik (primer) veya semptomatik (sekonder); kaynaklandıkları yere göre; klinik şekillerine göre (jeneralize veya fokal); sıklıklarına göre (izole, siklik, tekrarlayıcı veya status epileptikustaki gibi yakın zaman ilişkisi içinde) veya elektrofizyolojik karşılıklarına göre

sınıflandırmak mümkündür . Korteksdeki sınırlı bir alandan kaynaklanmış nöbetler parsiyel olarak, başlangıcından itibaren simetrik ve senkron şeklinde yayılan tüm korteksi tutan nöbetler ise jeneralize nöbetler olarak isimlendirilir. Sınırlı bilgiler olması nedeniyle şimdiye kadar tanımlanmış olan sınıflandırmaya dahil edilemeyen nöbetlerin tümü sınıflandırılmayan epileptik nöbet grubundadır.

Nöbetlerin tekrarlama özelliklerine veya nöbeti ortaya çıkaran yada tetikleyen olaylara göre sınıflandırma (örneğin menstrüel siklus veya uyku- uyanıklık) ek sınıflandırma içerisinde yapılmaktadır. ILAE epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırmasını ilk kez 1981 yılında

2.1.4. Epilepsinin sınıflandırılması

yapmış, epilepsi ve epileptik sendromları ise 2001 yılında tekrar gözden geçirerek sınıflandırmıştır ILAE' ye göre epilepsi ve epilepsi sendrom sınıflandırması (Tablo 2., Tablo 3.) de gösterilmektedir.

Tablo 2. Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması

Parsiyel Konvulsiyonlar	
Basit Parsiyel (bilincin normal olması)	Motor Sensoral Otonomik Psişik
Kompleks Parsiyel (bilincin bozukluğu)	Basit parsiyel, bilinç bozukluğunun takip etmesi Bilinç bozukluğunun baştan beri olması
Parsiyel başlayıp sekonder jeneralizeye dönüşen konvulsiyonlar	Basit parsiyel başlayıp jeneralize olan Kompleks parsiyel başlayıp jeneralize olan Basit parsiyel başlayıp kompleks parsiyele dönüşen
Jeneralize konvulsiyonlara	
Jeneralize konvulsiyonlara	Absans nöbetler Tipik Atipik Myoklonik Klonik Tonik Tonik-klonik Atonik
Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler	

Tablo 3. Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması

1. Fokal (Lokal, parsiyel) Epilepsi ve Sendromlar	
İdiopatik	-Benign çocukluk çağı epilepsisi -Çocukluk çağı epilepsisi -Primer okuma epilepsisi
Semptomatik	-Kronik progresif epilepsia parsiyalis continua -Temporal lob epilepsisi -Frontal lob epilepsisi -Parietal lob epilepsisi -Oksipital lob epilepsisi
Kriptojenik	
2. Jeneralize Epilepsi ve Sendromlar	
İdiopatik	-Benign neonatal famiyal konvulsiyonlar -Benign neonatal konvulsiyonlar -Benign myoklonik epilepsi -Çocukluk çağı absans epilepsisi
Kriptojenik veya Semptomatik	-West sendromu -Lennox-Gastaut sendromu -Myoklonik astatik konvulsiyonla seyreden epilepsiler -Myoklonik absansla seyreden epilepsiler
Semptomatik	-Erken myoklonik ensefalopati -Erken infantil epileptik ensefalopati -Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler -Spesifik sendromlar -Hastalıklarla komplike olmuş epileptik konvulsiyonlar
3. Jeneralize ve fokal olarak tanımlanamayan epilepsi ve sendromlar	
Jeneralize ve fokal olarak tanımlanamayan epilepsi ve sendromlar	-Jeneralize ve fokal konvulsiyonla seyreden -Neonatal konvulsiyonlar -İnfant dönemin ciddi myoklonik konvulsiyonlar
4. Özel sendromlar	
Özel sendromlar	-Tek nöbetler veya tek status epileptikus -Metabolik veya toksik olaylarla görülen nöbetler

Önerilen sınıflamaların kullanımında ortaya çıkan sorunlar sınıflamaların farklı amaçlar için düzenlenmesi ve bu amaçların tümüne yönelik bir sınıflama sistemini geliştirmenin güçlüğünden kaynaklanmaktadır.

2.1.5. Epilepsinin fizyopatolojisi

Epilepsi hastalığı üzerine yapılan genetik çalışmalar, kimi zaman klinik kimi zaman laboratuvar bulgularının yetersizliği sonucunda hastalıkların kesin tanısı, prenatal tanı ve taşıyıcıların tanınması, sağlık ve hastalıkta genetik faktörlerin rolü, diğer faktörler ile etkileşimi, kalıtsal hastalıklara yatkınlıkların ortaya konulması, ilaçlara direnç ve cevapları, epilepsilerin sınıflandırılması, fizyopatolojisinin anlaşılması, farklı tanı yöntemleri ve yeni tedavi yöntemlerine ışık tutmaktadır.

Bu nörolojik hastalık süresince oluşan nöbetlerin artması ile birlikte nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve davranış problemleri oluşturabilir. Bu durum hayat kalitesini etkileyebilmektedir. Epileptik nöbetler, inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengesizlik nedeniyle nöronal ağ bağlantısında oluşan anormal hipersenkron elektriksel aktivitenin yansımasıdır. Epileptogenez terimi ise normal nöronal bağlantıların aşırı uyarılabilir hale gelerek tekrarlayan spontan nöbetler oluşturmalarını ifade etmektedir. Epilepsi fizyopatolojisinde yıllardır yapılan araştırmalara rağmen hala hastalığın birçok nedeni bilinmemektedir⁴⁰. Bununla birlikte epilepsinin sinaptik fizyopatolojisi ve epileptik bozuklukların birincil nedeni GABAerjik inhibisyonun azalması veya glutaminerjik eksitasyonun artmış olması olarak kabul edilmektedir.

Epilepsinin genetik olarak çok yoğun araştırılmasına rağmen fizyopatolojisi tam olarak ortaya çıkartılamamıştır. Bu konu ile ilgili ilk yapılan çalışmalarda 6. kromozomun kısa kolunda bir bağlantı bulunmuş, fakat başka lokuslar da eklenmiştir. Epilepsi hastalığı olan bir ailede GABRA1 gen mutasyonları haricinde 2004 yılında EFHC1 geni, takip eden yılda Ser1 reseptor geninde mutasyonlar saptanmıştır. Halen bu konu üzerine çalışmalar devam etmektedir ve sonuca ulaşılmamasının altında klinik ve genetik heterojenitenin yattığı ve oligogenik bir durum söz konusu olduğu düşünülmektedir⁴¹. Fizyopatolojiyi araştırmak için nöro-görüntüleme çeşitlerine ilişkin çok sayıda çalışmada MR-spektroskopi, vokal tabanlı morfometri gibi ileri yöntemler kullanılmış ve genel olarak frontal lob ağırlıklı çalışmalar yapılmıştır⁴². Epilepsinin elektrofizyolojik çalışmalarında EEG kullanılmaktadır. Nöronlar aktif olmaya başladıklarında elektriksel akım üretirler ve genel olarak serebral korteksde bulunan piramidal nöron dendritlerinin sinaptik eksitasyon süresindeki elektriksel akımı ölçülmektedir.

Nöron membranının istirahat potansiyeli -60 ile -70 milivolt arasında değişmektedir. İstirahat

membran potansiyelinin korunmasında enerji gerektiren sodyum-potasyum (Na^+ - K^+) ve klor (Cl^-) pompalarının önemi büyüktür. Sinaptik alana nörotransmitter salınımı ile lokal postsinaptik potansiyel oluşmaktadır. Eksitatör sinapsta (glutamaterjik) postsinaptik alanda Na^+ kanallarının açılması ile oluşan depolarizasyona eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) denir. İnhibitör sinapsta (GABA) postsinaptik alanda Cl^- kanallarının açılması ile oluşan hiperpolarizasyona ise inhibitör postsinaptik potansiyel (İPSP) denir. Ritmik olarak oluşan EPSP ve İPSP'lerin birleşmesi ve senkronizasyonu skalp EEG' den kaydedilen normal zemin ritminin temelini oluşturmaktadır⁴³. Bu EPSP ve İPSP'lerin ritmik olarak oluşturdıkları senkronizasyon bozuklukları incelenerek epileptogenezin oluşum ve ilerleyişindeki potansiyel fark görülebilmektedir.

2.1.6. Epilepsi tanısı ve tedavisi

Epilepsi nöbetleri farklı tiplerde olabilir. Parsiyel nöbetler, serebral hemisferin sınırlı bir bölgesindeki nöronların aktivasyonu sonucunda meydana gelmektedir. parsiyel nöbetlere yüz, kol veya bacakta kasılma ile birlikte bilinç kaybı da eklendiğinde kompleks parsiyel nöbetler olarak adlandırılır. Duyu ile ilgili nöbetler, korteksin adını taşıyan duyu ile ilgili bölgelerinden kaynaklanan nöbetlerdir. Kaynak bölgenin yerine göre, beden yarısında meydana gelen uyuşukluk, iğnelenme hissi, karıncalanma ya da işitsel, görsel ve tat duyusu ile ilgili halüsinasyonlar şeklinde hissedilebilir. Otonom nöbetler ise kusma, renk solması, kızarma, terleme, pupillalarda dilatasyon gibi otonomik belirtilerle karakterize olan nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler konvülsif ve non-konvülsif hemisferden aynı anda kaynaklanmaktadır. Nöbetler sırasında bilinç bozukluğu oluşabileceği gibi motor belirtilerde çift taraflı meydana gelir. Klinik tabloyu klonik ya da tonik tutulumlar belirlemektedir⁴⁴. Epilepsi tanısında en önemli kısım öyküdür. Nöbeti gören kişiden ve de ailesinden alınacak hastalık durumunun anlatımına öykü denilmektedir. Özellikle nöbet sırasında hastanın hissettikleri nöbet tipinin belirlemede oldukça önemlidir. Tekrarlatılan öykünün ayrıntılarına dikkat edilmeli ve birçok kere dinlenmelidir. Nöbeti tetikleyen etkenlerin varlığını tespit etmek için ayrıntılı not alınmalı ve videolardan faydalanılmalıdır^{45,46}.

Epilepsi tanısında ikinci adım ayrıntılı fiziksel ve nörolojik incelemedir. Öncelikle antropometrik ölçümler değerlendirilmeli, deride hipo-hiperpigmente lekeler, hemanjiomlar, aşırı kıllı bölgeler, göz bulguları kulak deformiteleri, organomegali, genital anomaliler, extremitte anomalileri not edilmelidir. Bilişsel ve sosyal gelişim, kaba ve ince motor kapasiteleri, refleksler, serebellar bulgular, yürüme ve konuşma anormallikleri incelenmelidir.

Tanıda üçüncü adım, EEG bulgularıdır. EEG epilepsi tanısını destekler, ancak patolojik EEG tek başına epilepsi tanısı koydurmamaktadır. Örneğin fokal bir delta yavaşlaması yapısal bir lezyona işaret edebilir. Standart EEG çekimleri çoğunlukla yeterlidir. Uyku ve aktivasyon yöntemleri tanı

olasılığında %30' luk bir artış sağlamaktadır. Hiperventilasyon ve fotik uyarılar genellikle jeneralize nöbetlerde uyarıcıdır. Ancak tüm bu tetkiklere karşın epilepsi hastalarının yaklaşık %10' unda EEG tanıda yetersiz kalabilir. Bu durumda uzun süreli video EEG çekimleri gerekebilir. Epileptik nöbetlerin tanısında diğer testlerin yardımı çok azdır. Serum prolaktin düzeyi jeneralize ve bazı parsiyel nöbetlerde nöbetin ilk saatinde yükselir. Yalancı nöbetlerde prolaktin normaldir. Ancak hipoksi durumlarında

da prolaktin yükseldiği için tanı değeri düşüktür .^{AH}

Nöbetlerin önlenmesinde yaşlılarda birden çok özel durum bulunmaktadır. Farmakokinetik farklılıklar genç yetişkinler ile yaşlılar karşılaştırıldığında, yaşlılarda plazma proteinlerine bağlanma oranının, ilaç metabolik yollarının etkisinin ve ilaçların renal klerensinin azaldığı; ilaçların eliminasyon süresinin uzadığı gösterilmektedir^{48,49}.

Yetişkinlerde anti epileptik ilaç tedavisinin tolere edilebilirliğinin azalması, farma kinetikteki yaşa bağlı değişiklikler ilaca erişimin kolay olmasıyla birlikte ilaçların birbirleriyle etkileşiminin olasılığının veya idiosenkrotik reaksiyonlar ve fiziksel ve psikiyatrik komordibitelerin artmasına bağlıdır^{50,51}. Epilepsi aynı zamanda psikososyal bir sorundur ve bunun tanısı sosyal yaşamın gerilemesi, yaşam kalitesinin azalması depresyon ve epilepsi öncesi psikiyatrik durumun daha da kötüleşmesiyle sonuçlanabilmektedir^{50,52}.

53

Epilepsili hastalarda daha yüksek intihar ve depresyon oranı bulunmaktadır . Bu kompleks duruma farmakogenomik faktörleri, metabolik taşıyıcıları ve reseptörler gibi tahmin edilemeyen varyanslarda eklenebilir⁴⁹. Farmakodinamik farklılıklar reseptör afinitesi ve reseptör sayısı ve bunun yanında vücudun ilaç serum düzeyini stabil tutması gibi yaşa bağlı değişiklikleri içermektedir^{50,51}.

Epilepsi tedavisinin en önemli bölümünü ilaç tedavisi oluşturur. Nöbetlerin %70-90' ı antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisiyle kontrol altına alınabilmektedir. AEİ tedavisine birinci nöbetten hemen sonra başlamanın çocukluk çağı epilepsilerinin uzun dönem prognozuna olumlu bir katkısı tespit edilmediğinden, ilaç başlanırken nöbet tekrarı için risk faktörlerinin doğru olarak belirlenmesi gerekir^{54,55}.

Status epileptikus ve bazı nöbet tiplerinin varlığında (absans, miyoklonik, atonik nöbetler, düşme atakları, infantil spazm) tedaviye başlama ön planda düşünülür. AEİ' ların epileptogenez üzerine etkileri olmadığı bilinmektedir. AEİ tedavisinde amaç, nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Bu arada beyin fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilenmeleri ve ilaç yan etkilerine dikkat edilmelidir. Tedaviye başlama kararı nöbet tekrarının yaratacağı risk ile AEİ' ın farmakolojik ve psikososyal yan etki olasılıklarının değerlendirilmesinden sonra hasta bazında verilir. Yeni tanı konulmuş epilepsi hastalarında AEİ tedavisinde esas ölçüt etkinlik, tolerabilite, toksisite ve güvenlik profili

olmalıdır⁵⁶. Başlanacak ilk ilaç nöbet ve epileptik sendrom tipine uygun ilaç olarak seçilir. Nöbet tipine göre seçilecek ilaçlar (Saltık, S. 2014.)' e göre (Tablo 4.)' de yer almaktadır. İlaçların hastaya iyi yönde etkileşimi olmasının yanı sıra bazı ilaçların farklı nöbet tiplerini kötüleştirebileceği bilinmektedir karbamazepin (CBZ), okskarbazepin (OXC) ve vigabatrin (VGB), absans ve miyoklonik nöbetleri; fenitoin ve yüksek doz fenobarbital (PB) absans nöbetlerini; yüksek dozda lamotrijin (LTG) miyoklonik nöbetleri; benzodiazepinler, Lennox- Gastaut sendromuna özgü tonik nöbetleri arttırabilir.

Tablo 4. Nöbet tipine göre ilaç seçimi

Nöbet tipi	Birinci tercih	ikinci tercih	Üçüncü tercih
Jenaralize Tonik- Klonik	Valproik asit	CBZ, OXC, Fenitoin, Topiramat, LTG	PB
Absans	Valproik asit, Etosüksimid	LTG, Levetirasetam, Topiramat	Klobazam
Miyoklonik	Valproik asit	Klonazepam, Levetirasetam, LTG	Klobazam
Atonik	Valproik asit	LTG, Topiramat	CBZ, klonazepam, PB
İnfanıl spazm	ACTH, VGB, B6	Valproik asit, Topiramat	Benzodiazepinler
Parsiyel nöbetler	CBZ, OXC	Valproik asit, LTG, Topiramat	Fenitoin, Klobazam

Amerika birleşik devletleri genelinde yapılan bir araştırmada 56 yaşlı huzur evi sakini PHT (Fenitoin) serum konsantrasyonlarının değişikliği konusunda bir gözlemsel çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmanın yapıldığı yaşlı bakım evinde PHT konsantrasyonları verilen dozda değişiklik olmamasına rağmen serum konsantrasyonlarındaki seviyelerde

hastadan hastaya neredeyse 3 kat değişiklik gösterdiği bildirilmiştir .

65 yaş üzeri 92 huzur evi sakini üzerinde yapılan bir başka çalışmada CBZ nin doz- konsantrasyonu ilişkisi değerlendirilmiştir. Değerlendirilen sonuçlar, CBZ klirensinin yaşa

bağlı olarak önemli bir değişme göstermediğini fakat ağırlığa göre azaldığını göstermiştir .

Avrupa'da yapılan CBZ ve LTG karşılaştırmalı bir başka çalışmaya göre yeni epilepsi nöbetleri başlamış yaşlı hastalarda CBZ nin tolere edilebilirliği LTG ye göre daha az olduğu açıklanmıştır⁵⁹.

Bir başka çalışmaya göre 60 yaş üstü ve nöbetleri yeni başlamış hastalarda yapılan bir çalışma CBZ, Gabapentin ve LTG ilaçlarının etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmanın primer sonucu, etkisi ve tolere edilebilirliği konusundaki etkinliğinin kombinasyonu, ilacın 1 yıl boyunca kullanılması ile birlikte kayıt edilmiştir. Bu çalışma açıkça gabapentinin ve LTG nin CBZ den daha iyi özelliğe

sahip olduğunu göstermektedir. ilk bir yıl içerisinde ilaçların tolere edilebilirliği konusunda açıklanabilecek özel bir farklılıkları bulunmamıştır fakat gabapentin diğer iki ilaca göre istatistiksel olarak atak sayısının artması ile ilgili konuda iki ilacın arasında yer almıştır. istatistiksel olarak gabapentin ve lamotrijin arasında fark bulunmamıştır fakat lamotrijin diğer iki ilaca göre daha az yan etkiye sahip olduğu belirlenmiştir⁶⁰.

2.2. Sinir Sisteminin Yapısı

Sinir sisteminde nöron ve nöroglia denilen 2 tip hücre yapısı bulunmaktadır.

2.2.1. Nöron

insan beyinde yaklaşık 100 milyar nöron vardır ve her biri sinapslar aracılığıyla bağlantı halindedir⁶¹. Duyuların algılanması motor ve emosyonel uyarılara cevap oluşturmanın yanında hafıza ve öğrenme gibi yetenekleri sağlayan uyarılabilme özelliği olan hücrelerdir. Tipik bir nöron; hücre gövdesi, akson,denritler ve sinaptik terminaller olmak üzere 4 temel kısım bulundurmaktadır. Nöron gövdesi nükleus ve stoplazmadan oluşmaktadır ve dendrit ve akson denilen iki tip uzantıya sahiptir, dendritler, dallanıp diğer nöronların uzantıları ile bağ kurarak bağlantı kurdukları nöronlardan gelen impulsları hücre gövdesine taşımaktadırlar, aksonlar ise daha uzak bağlantılar kurarak bağlı bulunduğu hücre gövdesinde gelen impulsları diğer nöronlara taşımaktadırlar ayrıca, aksonların bir kısmı santral sinir sistemi (SSS) dışına çıkarak periferik sinirleri oluşturmaktadırlar⁶². Sinir sisteminde aksonların bir kısmı myelinli ve bir kısmı ise myelinsiz olup myelin kılıflı olan aksonlar daha hızlı impuls iletimini sağlamaktadırlar. Aksonlar genelde uzunlukları boyunca bir çok kollateral dal vererek akson terminallerini ve bu dalların her birinin ucunda presinaptik terminal adı verilen yapıları oluştururlar presinaptik terminaller ise, başka nöronların dendrit yada gövde yapılarıyla bağlantı kurarak bu noktalarda sinaps oluşturmaktadır⁶².

2.2.1.1 Nöron tipleri

Nöronlar uzantı sayılarına göre unipolar bipolar ve multipolar olmak üzere sınıflandırılır

- Unipolar nöronlar

Tek uzantısı olan nöron tipine verilen isim olup bu uzantı dallarına bir çok dendrit ve bir akson vermektedir, bu tip nöronlarda hücre gövdesinden çıkan dendritleri bulunmamaktadır. Otonom sinir sistemine ait bazı gangliyonlarda bulunmaktadır.

- Bipolar nöronlar

İki uzantısı olan nörontipine verilen isim olup uzantılarından periferik olanı nöronun dendriti olup periferden nöronun gövdesine impulsları taşımaktadır ve diğer uzantısı nöronun aksonu olup gelen impulsları SSS' ne taşımaktadır. Bu tip hücrelerin çoğu duyu nöronlarıdır.

- Pseudo unipolar nöronlar

Bipolar nöronların özel bir alt tipidir hücrelerinin gövdesinden çıkan tek uzantı 2 ye ayrılır bu tipteki nöronlarda duyu nöronu olup duyu gangliyonlarında bulunmaktadır. Periferik uzantıları çeşitli reseptörlerden dokunma basınç ağrı ve ısı gibi duyuları hücre gövdesine taşımaktadır, santral uzantılar ise impulsları medulla spinalise iletir.

- Multipolar nöronlar

Tek aksonu bulunur ve hücrelerinin gövdesinden bir çok çok sayıda dendrit çıkar SSS' ndeki bir çok nöron bu tip olup dendritleri ve hücre gövdeleri aracılığı ile yaklaşık onbin nöron ile sinaps yapabilmektedir.

2.2.1.2. Sinaps

Herhangi bir nöronun uzantısının diğer bir nöron yada hücre gövdesi ile kurduğu bağlantıya sinaps denilir, bir nöronun aldığı sinir impulsunu aksonu aracılığı ile sinaps yaptığı nöronlara iletmektedir. Sinir impulsunu ileten nörona presinaptik nöron alana ise postsinaptik nöron denilmektedir. İki nöronun stoplazması arasında sinaps aralığı adı verilen boşluk bulunmaktadır⁶². Bir nöronun aksonu başka bir nöronun dendriti ile sinaps yaparsa buna aksodendrik sinaps hücre gövdesi ile sinaps yaparsa aksosomatik sinaps denir. SSS' nde nadiren de olsa iki nöronun akson terminalleri arasında sinaps görülür buna aksoaksonik sinaps denilir ayrıca bir nöronun gövdesi başka bir nöronun gövdesi veya dendriti ile bir nöronun dendriti bir başka nöronun dendriti ile sinaps yapabilmektedir. Sinapslardaki iletim sinir impulsunun taşındığı aksondan sinaps yaptığı dendrite, hücre gövdesine ya da aksone doğrudur.

Nöronlar arasında impulsun iletimi nörotransmitter denilen madde ile olmaktadır. Aksiyon potansiyeli sinaptik terminale ulaştığında burdaki sinaptik veziküllerde depolanmış olan nörotransmitter madde sinaps aralığına verilir, sinaps aralığına geçen nörotransmitter madde postsinaptik nöronun transmembran potansiyelinin değişmesine neden olarak nöronun uyarılmasına neden olur. Sinapslardaki iletim kimyasal olup fakat SSS de nadiren de olsa iletimin elektrikselsel olduğu sinapslarda bulunmaktadır⁶².

Presinaptik terminalden sinaptik aralığına verilen nörotransmitter madde postsinaptik nöron için uyarıcı (asetilkolin, dopamin) ya da inhibe edici (GABA, Glisin) özellikte olabilir. Nörotransmitter maddeler hücreler arası boşluktaki enzimler tarafından süratle parçalanır ya da presinaptik hücre uzantısı tarafından tekrar hücre içerine alınır, bu durum bize etkisinin milisaniyelerle ölçülebilecek kadar sürdüğünü göstermektedir fakat postsinaptik nöron üzerindeki etkisinin uzun sürdüğü ya da kalıcı olduğu durumlarda bulunmaktadır. Bu tipteki kalıcı değişiklikler SSS de bilgi depolama ve hafıza gibi fonksiyonların temelini oluşturmaktadır⁶².

2.2.2. Glia hücreleri

Bu hücreler nöronlardan farklı olarak sinir dokularına yapısal ve metaboliksel olarak destek sağlamaktadır, bu sebepten dolayı glial hücrelere özelleşmiş bağ dokusuna sahip olabilen hücreler denilebilir, Nöronlardan bir farkı da uyarılabilme özellikler bulunmamaktadır. Mikroglia ve makro glia olarak iki grupta incelenebilirler⁶².



2.2.2.1. Mikroglialar

Temelde makrofajlardan gelişmiş olup fonksiyonel olarak SSS' deki hasara uğramış bölgelerdeki hücreler artık ya da kalıntıları fagosite etmektedir.

2.2.2.2. Makroglialar

Bunlarda SSS' de astrosit nöronların beslenmesi ve kan beyin bariyerininin oluşmasını sağlayan önemli fonksiyonları üstlenmektedir ayrıca SSS' ni dıştan sararak glial membran denilen koruyucu tabakayı oluşturur.

Oligodendrosit, periferik SS' de schwann hücrelerin uzantılarını ve aksonları saran myelin kılıflarını yapmaktadır ve endim hücreleri, SSS' deki ventriküllerin ve canalis centralis duvarlarını döşeyen tabakayı oluşturur, periferik sinir sisteminde ise Schwann hücreleri ve satellit hücreler periferik sinir sisteminde de gangliyonlar içerisinde bulunan nöronlar için yapısal destek görevini üstlenmektedir ve bunların hepsi makroglial olarak sınıflandırılmaktadır⁶².

2.2.3. Korteksin yapısı

Serebral korteks, yüksek nöral fonksiyonların merkezi niteliğinde olup kompleks bir yapıya sahiptir. Yetişkin bir insanın korteksinde yaklaşık 14-16 milyar nöron bulunmakta ve bu nöronlar kendi aralarında ya da sinir sisteminin diğer bölümlerindeki nöronlarla çok yönlü olarak bağlantılı halde bulunmaktadır⁶³.

Serebral korteks, tabakalar şeklinde organize olmuş bir nöron kitlesidir. Bu nöronların kimyasal ve filogenetik kriter özelliklerine bağlı olarak bölümlere ayrılmıştır. Histolojik ve Filogenetik olarak üç tip korteks bulunmaktadır⁶².

Bunlar;

- Neokorteks (insan serebral korteksinin %90 ını oluşturur.)
- Paleokorteks
- Archiokorteks dir.

2.2.4. Glutamat

Glutamat merkezi sinir sisteminin (MSS) ana nörotransmitterlerindendir. Glutamat MSS'nin majör eksitator nörotransmitteridir. Glutamatın GABA'ya dönüştüğü reaksiyonu katalize eden glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi GABAerjik nöronal sitoplazmada ve salgı veziküllerinde bulunur. GAD enzimine karşı gelişen antikor, glutamattan inhibitör

22

etkili GABA oluşumunu engeller ve eksitator olan glutamat miktarının artmasına neden olur.

Glutamat, esansiyel olmayan bir aminoasittir. Kan beyin bariyerini geçemez, nöronların hücre

metabolizmasının bir parçası olarak glukozdan sentezlenir. Sinaptik aralığa salınan glutamatın büyük bölümü astrositlerdeki glutamat taşıyıcıları (GLUT) ile daha küçük bir bölümü sinaps sonrası ve öncesi nöronda yeralan GLUT taşıyıcı proteinlerinin alt birimleri tarafından, bir kısmı da difüzyonla sinaptik aralıkla temizlenir. Glutamin aktif bir taşıma süreciyle nöronlara aktarılır, glutaminaz enzimi tarafından tekrar glutama çevrilerek keseciklerde depolanır^{64,65}.

Glutamatın iyon kanalı içeren ve G proteinin bağlantılı olmak üzere iki reseptör ailesi vardır. İyon kanalı içeren reseptörleri seçici olarak bağladıkları agonistlere göre AMPA, kainat ve NMDA olarak adlandırılırlar. G proteinine bağlantılı reseptör ailesine metabotropik reseptör adı verilir. Glutamatın iyon kanalı içeren reseptörleri hızlı iletimden sorumludurlar. AMPA en yaygın bulunan türüdür. Sodyuma ve bazı alt tipleri kalsiyuma geçirgendir. NMDA reseptörleri sıklıkla AMPA reseptörleri ile bir arada bulunur. Kainat reseptörleri ise beyinde daha seyrek bulunan tiptir. AMPA reseptörleri GluR₁, GluR₂, GluR₃ ve GluR₄ olmak üzere dört protein alt birimin kombinasyonları ile ortaya çıkar. Kainat reseptörleri GluR₅-GluR₇ ve KA₁ ve KA₂ alt birim proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşur. NMDA reseptörleri NR₁ ve NR₂ alt birimlerinden oluşur^{64,65,66,67}.

Bilinçli insan beyninden alınan hipokampal kayıtlar atak öncesinde ve sırasında ekstrasellüler glutamat düzeyinde artışlar olduğunu göstermektedir. GABA düzeyi epileptojenik hipokampusta düşük kalır fakat atak sırasında çoğu epileptojenik olmayan hipokampus de GABA konsantrasyonu artar. Bu da epileptojenik alanda ekstrasellüler glutamatın inhibisyonunu azaltır ve toksisiteye neden olur⁶⁸.

2.2.5. GABA

Epileptik nöbetler, beyindeki anormal deşarjların başladığı alandaki inhibisyon azlığı veya eksitasyon artışı sonucu oluşan paroksimal, hipersenkronel geçici elektrik deşarjları olduğunu düşündürmektedir. Nöronların eksitasyon ve inhibisyonu GABA gibi birkaç farklı nörotransmitter aracılığı ile olabilir. GABA'nın serebral korteksdeki en bilinen başlıca nörotransmitterlerden biri olduğu kabul edilmektedir⁶⁹. GABA, beyindeki esas inhibitör nörotransmitterdir. Glutamattan, glutamik asit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla sentezlenir. Sinapstan salınan GABA, presinaptik nöron ve glia hücreleri tarafından geri alınır.

GABA reseptörleri, kısa aksonlu nöronlar arasında primer yerleşmiş olup hücre gövdesi ve proksimal aksonlar üzerinde bulunmaktadır. Nöronal eksitasyonun ayarlamasında görev yapmaktadır. Bu denge bozulduğunda nöbetler ortaya çıkabilmektedir. GABAerjik akson terminalleri olmaksızın a-ketoglutaratın glutamik aside transaminasyonu, sonrasında ise glutamik asidin dekarboksilasyonu GABA'yı oluşturmaktadır. Sinaps içine salınan GABA iki tip GABA_A ve GABA_B reseptörlerinden birine bağlanır. GABA_A reseptörleri hızlı inhibitör etkiye sahip, içerisine

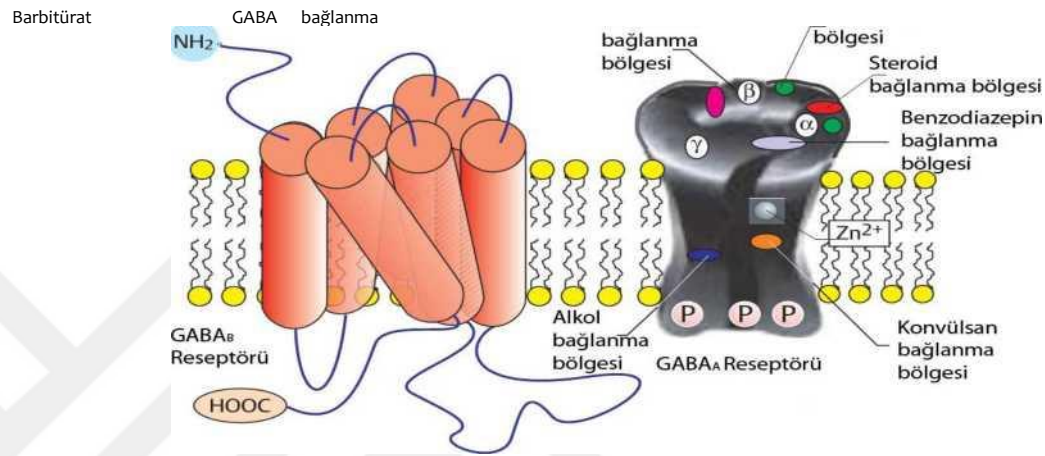
klorür alarak hiperpolarize olan, ligand kapılı iyon kanalıdır. GABA_A reseptörü GABA, barbitüratlar, benzodazepinler, pikrotoksin ve nörosteroid ler için bağlanma bölgeleri bulunduran pentamerik hetero oligomer reseptör kompleksidir. GABA_A kompleksinin altbirimlerinin bir dizisi, (α1-6, β1-4, γ1-3, δ ve ρ) ve çoklu GABA_A reseptör alt tiplerinin vivo ortamda varolduğu görülmektedir. Beyinde GABA_A reseptör alt tiplerinin son zamanlardaki araştırmaları McKernan ve Whiting

70

tarafından yapılmıştır . GABA_B reseptörleri G protein bağlantılı reseptörlerdir ve potasyumun artışı ile nöronu hiperpolarize etmektedirler. GABA_B reseptörleri kalsiyum girişini azaltır ve yavaş bir inhibitör etki yapmaktadır, eksitator ve inhibitör akson terminalinin üzerinde bulunmaktadır. GABA_B aktivasyonu nörotransmitter salınımının azalmasıyla bağlantılıdır, bu durum baklofen gibi GABA_B agonisti ilaçların bazı şartlar

n i

altında antiepileptik yapabilmektedir . GABA_C reseptörleri ve G proteini ile bağlantılı GABA_B reseptörü vardır bkz. (Şekil 1.) GABA_A reseptörleri nöronların hücre membranına gömülmüş büyük proteinlerdir. Her bir reseptör kompleksinin merkezinde bir kanal oluşturarak protein veya bir protein alt biriminden oluşmaktadır.



72

Şekil 1. GABA_A ve GABA_B reseptörlerinin yapısı

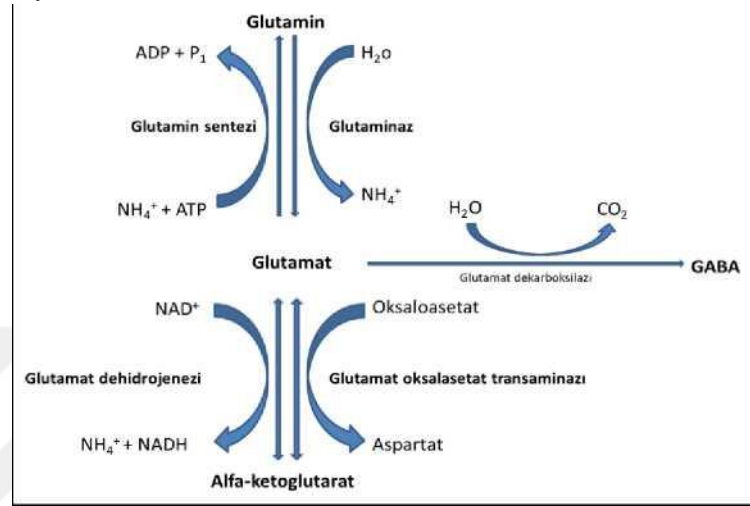
Presinaptik akson terminallerinden salınım sonrasında GABA hızlıca glia ve presinaptik sinir terminaline alınır ve sonra GABA transaminaz, süksiniksemialdehit'e katabolize olmaktadır. Süksinik semialdehit, süksinik semialdehit dehidrojenaz ile süksinik aside dönüşür ve sonrasında kreps siklusuna katılır. Olsen ve Avoli GABA_A ve GABA_B reseptörlerinin GABA aracılı inhibitör post sinaptik potansiyeller üzerindeki rolünü tanımlamıştır. Olsen ve Avolinin son zamanlardaki çalışmalarında ulaşılan verilerde GABA aracılı İPSP „nin oluşumunda GABA_A ve GABA_B reseptörlerinin büyük bir rolü

73 •

olduğunu ifade etmişlerdir . İnfantil spazm, tedavi edilmeyen jeneraliz tonik-klonik nöbetler ve ilaca

dirençli epilepsili hastadaki doku gibi farklı türdeki epilepsili hastalarda beyin-omurilik sıvısı (BOS) daki GABA düzeylerinin azalmış olması bu hastalarda inhibisyonun azaldığını göstermektedir.⁷⁴

Epilepsili köpekler de BOS'daki GABA düzeyi düşük bulunmuştur. Buna karşılık odyojenik nöbetlere genetik olarak yatkın farelerde nöbete yatkın olmayan hayvanlardan daha az GABA düzeyi olduğu gösterilmiştir. GABA reseptörlerine bağlanarak azalan GABA, insan beyin dokusunda azalmış glutamik asit dekarboksilaz düzeyinin bazı ratlarda ve insan epileptik dokusunda az bulunmasında GABAerjik inhibisyonun azalmış olduğunu göstermektedir⁴⁰. Nöronal zarda herhangi bir uyarının başlaması için özellikle GABAerjik inhibitör sonlanmalardaki aktivasyonun direk olarak baskılanması veya voltaj kapılı iyon kanallarının engellenmesi gerekir ve sonuçta nöronal uyarılma ile inhibisyon arasındaki denge uyarılma yönünde bozulabilir. Normal bir beyinde uyarıcı ve inhibe edici mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması en azından nöronal uyarılabilirlikte meydana gelen bir artış sonucu epileptogeneze yol açan mekanizmaların tetiklenmesine yol açabilir²⁹.



Şekil 2. GABA sentezi

2.2.5.I. Epilepside GABA'nın rolü

GABA'nın ilk keşfedildiği yıl olan 1950'den beri epilepsinin nöronlarla kontrol teorisi

üzerinde GABA'nın temel bir rolü bulunmaktadır. Bazı çalışmalar da bunu destekler niteliktedir çünkü GABA kortikal nöronların primer inhibitör nörotransmitteri gibi hareket etmektedir⁷⁶.

GABA metabolizmasındaki değişiklikler, nöbet aktivitesinin orjiniinde ve yayılmasında önemli rol oynar. Değişik epileptik sendromları olan hastalarda serebrospinal sıvıda GABA konsantrasyonunda belirgin azalma görülmüştür. Düşük GABA seviyesinin nöbetlerin bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu bilinmemektedir. İnsan beyinde

HH

GABA'erjik aktiviteyi artırmanın birkaç yolu vardır . GABA agonistleri örneğin progabide, diazepam, fenobarbital ve propofol direk olarak inhibitör Cl^- iletkenliğini ya da sinaptik olarak salınan GABA'nın $GABA_A$ reseptörlerindeki etkisini arttırmaktadır. GABA transporter blokerleri örneğin tiagabin, GABA'nın geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıktaki etkisini uzatırlar. GABA sentezi ve salınımının valproat veya gabapentin ile uyarılması nöronal aktivasyon sırasında sinaptik GABA'yı arttıracaktır ' ' .²³⁷⁵⁷⁶

Epilepsi tedavisi ve mekanizması içerisinde bulunan GABA kliniksel ve deneysel kanıtları dikkate alarak GABA'nın epilepsi üzerindeki rolü dikkatle incelenmesi gereklidir.

GABA'nın epilepsi üzerindeki etkisi Treiman tarafından şu şekilde özetlenmiştir .^{yo}

1. GABAerjik fonksiyonun anormallikleri epilepsinin genetik ve hayvan modellerinde gözlemlenmiştir.
2. $GABA_A$ ve benzodiazepin bölümlerine bağlanan glutamat dekarboksilaz aktivitesinin azalması, beyin dokusu ve BOS taki GABA düzeyinin düşüklüğü ve mikrodializ çalışmaları sırasında tespit edilen epileptik beyin dokusundaki GABA aracılı inhibisyonun azalması GABA'nın epilepsi üzerinde etkin olduğunu göstermektedir.
3. GABA agonistleri nöbetleri baskılar ve GABA antagonistleri nöbet üretir.
4. GABA sentezini inhibe eden ilaçlar nöbetlere neden olmaktadır.
5. Etkili antikonvülsanlar (Benzodiazepin ve Barbitüratlar) GABA aracılı inhibisyonu artırarak görevlerini yaparlar.
6. GABA katabolizmasını inhibe ederek VGB ya da geri alımını azaltarak Tiagabine etkili antikonvülsanlar sinaptik GABA'yı arttırarak bu görevi yerine getirirler.

2.2.6. EEG

Beyin elektririk akımlarını ilk olarak İngiliz bilim adamı Richard Caton 1875 yılında keşfetmiştir. Caton, maymun ve tavşanlardan ilk EEG kayıtlarını almış kişidir. 1924 de Hans Berger isimli bir alman nörologist kendi radyo ekipmanlarını kullanarak ilk kez insan üzerinde beyin elektriksel aktivitesini ölçmüş ve beyinde üretilen zayıf elektrik akımlarının kafatası açılmadan bir şerit kâğıt üzerine grafiksel olarak çizilebileceğini bildirmiştir. Berger, EEG'nin mevcut uygulamalarının çoğu için o günden temelleri atmıştır. İlk olarak elektroensafalogram kelimesini kullanmıştır. Daha sonra Andrian ve Matthews, düzenli

osilasyonları 10-12 Hertz (hz) arası alfa ritmi olarak tanımlamıştır .⁷⁹

EEG beynin bölümlerinde oluşan elektriksel aktivitenin kafa derisi üzerinden iletken elektrotlar yardımıyla kaydını yapan ve inceleyebilmesini sağlayan bir tıbbi

elektrofizyolojik tekniktir .

EEG direk olarak kortikal yüzeyden elektrogram denilen derin probalar kullanılarak alındığında buna elektrokortikogram (ECoG) denilmektedir.

Nöronların aktive olduğu beyin bölümlerinde elektriksel akım üretilmektedir ve EEG genelde serebral korteksdeki piramidal nöronların dendritlerinin sinaptik eksitasyon sürecindeki elektriksel akımı ölçmektedir. Piramidal hücrelerin soma ve apikal denritleri arasında oluşan elektriksel dipollerin postsinaptik aşamaları farklı elektrik potansiyellerine neden olmaktadır. Beyin elektriksel akımları çoğunlukla Na^+ , K^+ , Ca^{++} ve Cl^- iyonlarının nöron membranlarındaki kanallar içerisine nöronal hücrelerin membran potansiyeli

sayesinde yönlendirilmektedir . İnsan beyin elektriksel aktivitesi prenatal dönemin 17-23

haftaları arasında başlamaktadır, buda bize nöronal hücrelerin bu dönemde kısmen

gelişmiş olduğunu göstermektedir . R.Bickford' a göre bazı durumlarda EEG, insanlar ve

hayvanlar üzerinde yapılan kliniksel araştırma alanlarında kullanılmaktadır .

Bunlar;

- 1- Koma ve beyin ölümünü izlenmesi.
- 2- Kafa travması, inme ve tümör sonrası hasarları alanların bulunması.
- 3- Uyarılmış potansiyeller aracılığı ile aferent yolların test edilebilinmesi.
- 4- Bilişsel alfa ritmlerinin monitörize edilmesi.
- 5- Biofeedback durumlarını ve alfa ritminin oluşumunun sağlanması.
- 6- Anestezi derinliğinin kontrol edilmesi.
- 7- Epilepsi araştırmaları ve nöbet kaynağının belirlenmesi.
- 8- Epilepsi ilaç etkilerinin testi.
- 9- Deneysel epileptik odağın kortikal eksizyonuna yardımcı bir araç olabilmesi.
- 10- İnsan ve hayvan beyinin gelişiminin monitorize edilmesi.
- 11- Epileptik konvulsiyon için kullanılabilecek ilaçların test edilebilinmesi.
- 12- Uyku bozukluğu ve uyku fizyolojisi incelenmesi.

2.2.6.I. Beyin dalgalarının sınıflandırması

Beyindeki dalga formları sinüs dalga şeklindedir, bunların ölçülmesi genelde peak yaptıkları

27

83

noktadan noktaya olmaktadır ve normal EKG sinyallerinden yaklaşık 100 kat daha düşük 0,5 - 100 mikrovolt (pV) amplitud arasındadır. Beyin dalgaları 4 temel grupta kategorize edilmektedir ve fiziksel anlamda tam periyodik değil fakat ritmik dalgalardır. Beyin, saniyedeki titreşim sayısına (frekans) göre değişen, alfa, delta, gama, teta ve beta denilen (Tablo 6.)’ da ayrıntılı belirtilen farklı dalgalar yayar. Fiziksel ve zihinsel rahatlama durumunda yayılan alfa dalgaların frekansı saniyede 8-12 Hz olarak kaydedilir. Beta dalgaları ise 13-30 Hz frekansa sahiptir ve kişinin kendisini gergin hissettiğinde, stresli olduğunda veya korktuğunda, yani alarm durumlarında yayılır. Teta dalgaları 4-7 Hz ritme sahiptir ve bilincin zayıfladığı durumlarda, uykuya geçerken veya uykunun ilk evrelerinde oluşur. Uykunun derin evresinde ortaya çıkan dalga ise deltadır. Delta 0.1-3 Hz

ritm yapar bu dalgalar çok yavaş iletilir ve bilinç tam olarak kaybolduğunda oluşur. Gama dalgaları 30-100 Hz frekansındadır. Bu dalganın, algılama, bilinç ve düşünce sırasında ortaya çıktığı düşünülmektedir⁸⁴.

Tablo 5. EEG frekansları ve bağlantılı durumları

Beyin Dalga Tipi	Frekans	Mental durum ve şartlar
Delta	0.1 - 3 Hz	Derin rüyasız uyku non-REM
Teta	4 - 7 Hz	Yaratıcı, Rüya, Hayal, Sezgisel
Alfa	8 - 12 Hz	Bilinçli Rahat uykuda olmayan
Low beta	12 - 15 Hz	Odaklanmış ve rahat
Midrange Beta	16 - 20 Hz	Kendisi ve çevresinin farkında
High beta	21 - 30 Hz	Uyanık ve ajite olmuş
Gama	30 - 100 Hz	Motor fonksiyonlar yüksek mental aktivite

2.2.6.2. EEG uygulama şekli

EEG kayıtlarında, kağıt ilerleme hız standardı 30 milimetre/saniye (mm/s) dir. Birçok EEG araçlarında, gereğinde kullanılmak üzere, 60 mm/s ve 15 mm/s hız seçenekleri de bulunmaktadır. EEG araçları, beynin farklı bölgelerinin aktivitelerini aynı anda kaydedebilmek için, genellikle 8 veya 16 kanallı olarak yapılmaktadır. Kafatası üzerindeki saçlı deriden elektrotlar yardımıyla kayıt alınır.

Elektrotlar ünipolar ve bipolar olmak üzere iki farklı şekilde bağlanabilmektedir. Unipolar bağlantıda seçilen bir elektrot bölgesinin, MSS’ den bağlı olarak uzak bir referans noktasına göre, potansiyel değişimleri kaydedilir. Bipolar bağlantıda yakın iki bölge arasındaki potansiyel farkı gözlenmektedir.

2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri

Epilepsinin elektrofizyolojik temelleri ve diğer özellikleri hakkında akla gelen sorulara cevap aramak ve daha etkili antiepileptik ilaçlar geliştirmek için deneysel modeller üzerinde çalışılır.

Çünkü intakt insan beyinde hücre içi kayıtlar, mikrokimyasal analizler ve anatomik iz sürme işlemlerini yapmak, en azından tıbbi ve etik açıdan mümkün değildir. Epilepsiyle ilgili çalışmalarda seçilmesi gereken modelin çeşidini, araştırmanın amacı belirler. Bu tip çalışmaların üç önemli amacı olabilir bunlar; ilaç geliştirme epilepsi mekanizmasını aydınlatma ve temel olaylar arasındaki ilişkileri ve olayların gelişimini belirlemedir. Eğer ana amaç antiepileptik ilaç geliştirme ise; model klinik etkinliği tahminde işe yarayacak bir ilaç cevap profili vermeli, ayrıca uygulanması kolay ve maliyeti ucuz olmalıdır. Eğer amaç uzun süre ilaç uygulanmasının yan etkilerini



araştırmak ise, o zaman modelin klinik sendroma son derece benzer olması sağlanmalıdır⁸⁵.

Epilepsi hastalığının deneysel modeller üzerindeki araştırmaları en yaygın fizyopatolojik yolların keşfine neden olmuş ve bize MSS'deki inhibitör GABAerjik ve eksitatör Glutaminerjik nörotransmisyon arasındaki uyumsuzluğun hastalık ile ilişkili olduğuna ikna olmamızı sağlamıştır.

Epilepsi çalışmalarında çok sayıda deneysel model kullanılmaktadır. Bunun sebepleri; modeli oluşturacak klinik nöbetlerin çeşitliliği, modellerin klinik epilepsiyle tamamen aynı olmaması, çeşitli modellerden elde edilen sonuçların karşılaştırılarak test edilmesi ve geliştirilen yeni metodlara ve yeni şartlara daha uygun yeni modeller oluşturulması gerekliliğidir⁸⁶. Bu kriterlerin hepsini karşılayan tek bir model şimdilik bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, deneysel modelleri insandaki nöbetlere göre değil de modelin

oluşturulmasına göre sınıflandırır⁸⁷.

Epilepsinin fizyolojik temellerini aydınlatmak ve daha etkili tedavi yolları keşfetmek için hayvanlar üzerinde oluşturulan deneysel modeller kullanılmıştır. Deneysel bir epilepsi modelinde aranması gereken özellikler şunlardır⁸⁶.

- 1- Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalıdır.
- 2- Nöbetler insan epilepsisindekine benzemelidir.
- 3- Modeldeki EEG' nin biçimi ilgili epilepsi çeşidindekine benzemelidir.
- 4- Nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test etmeye yetecek ölçüde olmalıdır.
- 5- Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalıdır.
- 6- Antiepileptiklerin etkili oldukları plazma ve beyin dokusundaki seviyeleri, insanda ilgili nöbeti önleyen seviye kadar olmalıdır.

Deneysel epilepside akut ve kronik modeller olmak üzere 2 model tanımlanmıştır. Lokalize akut epileptik nöbetler fokal elektriksel stimülasyonlar veya striknin, bikukulin ve penisilin gibi konvulsanların uygulanmasıyla oluşturulur. Bu teknikler normal beyinlerde akut epileptik aktiviteleri provoke ederek epileptik aktivitenin ve bu aktivitenin sonlanmasının önemli nöronal temellerini araştırmamıza izin verir. Bu çalışmalar nöbet aktivitesinin hücresel temelleriyle ilgili, inhibisyon kaybı veya eksitatör sinaptik aktivitedeki artış ve ekstraselüler çevredeki değişiklikler gibi nöronların esas özelliklerindeki değişiklikleri

30

içeren pek çok hipotezin gelişmesine olanak sağlamıştır. Nörobilimciler, nöbetler ve nöbetler arası süreçte meydana gelen epileptojenik anormallikleri incelemek için de kronik epilepsi modellerini

kullanmışlardır. Kronik hayvan modelleri araştırma alanını genişletecek potansiyel önemi olan, eksitotoksisite ve yeni sinaptik oluşum, değişen voltaj kapılı kanal fonksiyonları, yeni reseptör ve reseptör bileşikleri ile astrosit aktivasyonunu içeren mekanizmaların ortaya çıkmasında kullanılmıştır. Birçok kronik epilepsi modeli insanlarda oldukça sık görülen mezial temporal lob epilepsisini (MTLE) araştırmak için kullanılmıştır⁸⁸.

2.3.1. Alüminyum hidroksit modeli

Alüminyum ve Epileptik nöbetler üzerine ilk yayın 1942 yılında Kopeloff ve birlikte çalıştığı arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Deney hayvanının serebral korteksine

OQ

uygulanan alimina krem sayesinde nöbetlerin geliştiği sonucuna varmışlardır—. Daha sonra Kopeloff ve onun grubu alüminyum hidroksit kullanılarak oluşturulan epilepsi modelini açıklamış ve oluşturulan fokal tip nöbetlerin basit parsiyel nöbetler içerisinde yer olduğunu bildirmiştir⁹⁰.

2.3.2. Kobalt model

Bu model Bonvallet tarafından geliştirilmiştir. Bu parsiyel nöbet modeli ratların ve kedilerin talamus ve motor korteks üzerine kobalt teli ya da kobalt tozu uygulaması ile oluşturulmaktadır^{91,92}.

Toz kobaltın yüksek dozlarda uygulanması Kronik status epileptikusunu oluşturan nöbet modelidir^{91,93}.

2.3.3. Çinko Modeli

Yüksek konsantrasyonlu çinko (>100mM) nöbet süresince nöronal hücre ölümünü arttırmaktadır, nöbetlerin üretiminde çinko sülfatın intraserebral enjeksiyon yoluyla kronik epilepsinin deneysel modeline uygun olduğunu kanıtlamaktadır. Deney hayvanlarına intraserebral enjeksiyon yoluyla verilen 600 petagram/kilogram (pg/kg) çinko sülfat tipik klonik nöbetler ortaya çıkardığı gözlemlenmiştir⁹⁴.

2.3.4. Kainik asid modeli

Kainik asit rat kortikal nöronları üzerine potansiyel eksitator etkisi bulunmaktadır bu sebepten potansiyel olarak glutamata benzemektedir^{95,96}.

Kainik asit direk olarak beyin farklı bölümlerini içine alan (Amigdala, Hipokampus, Striatum ve Substantiya Nigra) ya da intraventrikuler olarak enjekte edilerek uygulanmaktadır^{97,98}.

Bütün durumlarda epileptik nöbetleri tetiklemekte ve insan temporal lob epilepsisine benzeyen limbik nöbetlerin gelişimini başlatmaktadır^{99,100}.

Kainik asit uygulamalarında geniş çapta beyin hasarı oluşur. Bu model 4mg/kg - 15mg/kg arasında enjekte edilerek kronik veya akut epilepsiyi başlatma amacıyla kullanılmaktadır.

2.3.5. Kindling model

1961 de Delgado ve Seviliano kedinin hipokampüsüne uyguladıkları tekrarlı elektrik stimülasyonu sayesinde nöbet aktivitesinin başladığı sonucunu gözlemlemişlerdir¹⁰¹.

Goddard'ın çalışmalarında rat beyninin subkortikal alanlarına uyguladığı düşük intensiteli elektrik stimülasyonunun epileptik nöbetleri indüklediğini göstermektedir. Bu stimülasyondan türetilen progresif değişiklikler Kindling (çıra) etkisi olarak tanımlanmaktadır¹⁰². Bu çalışmalar elektrik stimülasyonun hergün artan kompleks şekilde verilmesiyle bazı subkortikal alanların jeneralize nöbetlere daha duyarlı olduğunu kanıtlamaktadır. Bu teknik köpek, tavşan, kedi ve maymun gibi çok çeşitli türler üzerinde uygulanabilmektedir^{102,103,104}.

2.3.6. Elektroşok nöbet modeli

Kornea veya kulaklara elektrotlar yerleştirilerek beyinin elektiriksel akım ile uyarılarak stimülasyonun yoğunluğuna bağlı motor nöbetleri başlatmak için kullanılmaktadır. Tonik klonik nöbetler 2 ms de (25 miliamper (mA) - 150 mA arasında) ve 50 Hz yüksek elektroşok akımlarla oluşturulmaktadır^{105,106}.

Hayvanlar üzerinde kullanılan yoğunluk değişebilmektedir, örnek olarak; farede korneal elektrod ile 0,2 saniye süreyle 45mA akımla konvülsiyon üretmektedir¹⁰⁷. Elektroşok ile İnsanlarda PTZ ile oluşturulan epilepsinin primer tonik-klonik jeneralize nöbet ile benzer olduğu kabul edilmektedir¹. %85 çözülmüş PTZ 0.01 mililitre/gram (ml/g) vücut ağırlığı intraserebral enjeksiyon yoluyla yada 20mg/kg dan 300 mg/kg kadar olan dozlarda i.p. olarak enjekte edilerek uygulanır¹¹².

Minimal düzeyde klonik nöbet varlığı ya da yokluğu konusundaki araştırma için uygulama sonrası farenin ön ayakları ya da burun kılları gözlenmektedir¹¹³. Her hayvanda ataklar 3-5 saniyeden daha azda sürebilmektedir. PTZ ile oluşturulmuş epilepsinin hipokampüs de yayılarak oluştuğunu bazı çalışmalarda görebilmekteyiz¹¹⁴.

2.3.8 Penisilin modeli

Bu modeli ilk Walker tanımlamıştır¹¹⁵. Kimyasal ajanlarla oluşturulmuş parsiyel epilepsi modelleri arasında miyoklonik nöbetleri oluşturabilen ve en yaygın kullanılan modeldir^{116,117}.

Temelde hastalardaki parsiyel nöbetlere benzer gibi görülebilen bir parsiyel epilepsi modeli olduğunu düşündürmesine rağmen¹¹⁸.

Serebral kortekse 1.7 den 3.4 nanometre (nM) ye kadar ilk uygulandığında tekrarlı dikensi epileptiform aktivitesi olarak

indüklediğini ve kanıtlarda hipokampüsteki granül hücreleri başta olmak üzere neokorteks

tanımlanmaktadır^{119,120}. Ayrıca, kedi jeneralize epilepsi olarak da bilinmektedir¹²¹. Ratlara

122

ise penisilin enjeksiyonu fokal epilepsinin kendine özgü bir modelini başlatmaktadır . 300.000 den 500.000 üniteye kadar büyük dozlarda enjekte edilen penisilin 30 - 60 dakika sonrası senkronik, bilateral deşarjlar oluşturduğunu gösteren Prince ve Farrel; bir

epileptik duruma ulaşabilmek için gerekli penisilin miktarının farelerde kedilerden daha yüksek bir düzeyde olması gerektiğini çalışmalarının sonuçları arasında göstermektedir .

121

Penisilin ile oluşturulan epilepsi modelindeki bir avantaj ise, penisilin i.p, intramuscular intravenöz ya da i.c. den isteğe bağlı olarak birkaç farklı yoldan uygulanıyor olabilmesidir. İ.c. uygulama modeli baskın olarak bilinmekte iken, i.p. uygulamalı modelinde literatürde multifokal model (sentensefalik, serebral korteks, hipokampus ve amigdala) olarak

122

bilinmektedir . Serebral korteks üzerine direk olarak uygulanan penisilin GABAerjik inhibitör sistemi bloklayarak bu nöronların ciddi bir şekilde kaybına neden

olmaktadır^{123 124} . Ayrıca penisilin kullanım dozu ve hipokampus nöronlarının kaybı Nöbet oluşturma modeli olarak kullanılan penisilin, nöbetlerin sistemik yayılımını

19R

inceleme konusundaki çalışmalarda kullanılabilmesi için iyi bir seçenek olabilmektedir¹²⁸. Ayrıca bu model serebellumu da dahil eden epileptik fenomenlerdeki mekanizmaları

129

aydınlatmak amacıyla da kullanılmaktadır .

130

Edmondsa göre penisilin modelinin avantajları şunlardır .

- 1- Birçok omurgalıda bu yöntem fokal nöbetler için uygulanabilmektedir.
- 2- Penisilin uygulamasından 15 dakika sonra ataklar hızlı ve kolayca başlayabilmekte ve sonrasındaki bir kaç saat devam edebilmektedir.
- 3- Uygulama sonrasında patomorfolojik değişikliklere nadiren rastlanabilmektedir.
- 4- Nöbetin yayılma hızı verilen penisilin dozuna doğrudan bağlıdır.
- 5- Penisilin ile oluşturulan nöbetler antiepileptiklere dirençli değildir.
- 6- 24 saat içerisinde oluşturulan ataklar etkisini tamamen kaybetmektedir.

2.3.9. Bikukullin modeli

Bu modeli ilk Curtis tarif etmiştirⁿⁱ . Bikukulin GABA'nın bir putatif blokeri ve etki mekanizmasının antagonistidir .

132

Bikukullin sıçanların serebral korteksine topikal ya da sistemik olarak uygulandığında akut epileptik konvulsiyonlar üretmektedir. Subkutan enjeksiyon olarak 2.70 mg/kg uygulama sonrasında 15-30 dakika içerisinde klonik etkileri vardır^{133 134}.

0. 4-0.8 mg/kg i.v. uygulama sonrası 1 dakikadan daha az sürede frontal ve oksipital kortekside kapsayan bazı beyin bölümlerinde postiktal depresyonla birlikte bir tipik tonik-¹³⁵

klonik jeneralize nöbet üretmektedir.

2.3.10. GABA yoksunluğu modeli

Bu model başlangıçta Snead tarafından tarif edilmiştir¹³⁶. Gaba Yoksunluğu, motor kortekse GABA enjekte edilerek oluşturulan bir fokal epilepsi modelidir.¹³⁷

Bu amino asit ile kronik tedavi alan hayvanlardan daha sonra amino asit verilmemiş ve elektorkortikografide epilepsi paterni gözlemlendiği bilinmektedir.¹³⁸ Tetanus toksini ilk 1962 de kronik epileptiform oluşturmak amacıyla köpeklerde serebral¹³⁹

kortekse uygulanmıştır. Bir yüzyılı aşkın süredir tetanus toksininin epilepsiye neden olduğu bilinmektedir¹⁴⁰.

Tetanus toksini klostridyum tetani basilinden sentezlenir ve gangliozidler içerisindeki nöronlarla bulunmaktadır.¹³⁷

2.3.12. Odyojenik nöbet modeli

Odyojenik nöbet modeline farelerin duyarlı olduğu oldukça uzun bir zamandır bilinmektedir ve ilk Smith tarafından tanımlanmıştır¹⁴¹.

Bu tip nöbetler yüksek şiddetli ses uyarımı sonucu olarak tonik ekstansiyonun kaybı ve

¹⁴² karakteristik tonik fleksiyona sahiptir. Nöbetler $102 \pm$ 131 dB aralığında başlamaktadır¹⁴³. Temporal lobu kapsayan parsiyel epilepsiler bu model için ikinci kategoridedir¹⁴⁴.

2.3.13. Papio papio model

Senegalli Papio Papio Baboon, stroboskopik stimülasyona cevap olarak oluşan tonik klonik nöbetlerin, foto sensitif epileptik nöbetlere genetik yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir¹⁴⁵. 25 Hz ve 20-30 tekrarlı yanıtlar ile uyarıldığında jeneraliz nöbetlerin bir modeli olduğu kabul edilmektedir¹⁴⁶.

2.3.11. Tetanus toksini modeli

Papio Papio da nöbet sensitivitesinin düzeyine bağlı olarak her iki hemisferin oksipital ve fronto-sentral bölümlerine uzanan jeneraliz miyoklonik tipin paroksimal deşarjlarını ¹⁴⁷ görüntüleyebilmektedir .

2.3.14. Pilokarpin modeli

Pilokarpin hidroklorid, hipokampüsteki muskarinik asetil kolin reseptörlerinin bir agonisti olduğu ifade edilmiş ve bu reseptörlerin aktivasyonunun artışı ile nöbetleri oluşturduğu bilinmektedir ¹⁴⁸.

320-380 mg/kg dozlarında fizyolojik salin solüsyonunda çözölmüş pilokarbin i.p. olarak 30 dakikada verilmiş daha sonra limbik sistemde hasar oluşmaya başlamıştır ¹⁴⁶. Yüksek dozda pilokarpin (380 mg/kg üstü) sistemik olarak uygulandığında Status Epileptikusa neden

35

olmaktadır ¹⁴⁹. Pilokarpin uygulamasıda inhibisyon ve eksitasyon transmisyonunda bir dengesizlik oluşmaktadır ¹⁵⁰.

320- 380 mg/kg dozajda verilen pilokarpin hayvanlarda sabit bakış, baş salınımı, anormal ağız hareketleri ve tükrük salgısı gibi davranış değişikliklerine neden olmuştur. Bir kez uygulandığında ataklar 45 dakikaya kadar uzayabilmektedir. İzole motor nöbetler davranışsal değişiklikler sonrası her 5-15 dakika da oluşur ve enjeksiyon sonrası 1-2 saat içerisinde Status Epileptikus gelişmektedir ¹⁵¹. Elektrografik aktivite değişiklikleri ilk Hipokampüste ikinci amigdala üçüncü olarak serebral korteksde gözlemlenmiştir ¹⁵¹.

Bu deneysel epilepsi modelleriyle yapılan çalışmalar sonucunda birbiriyle çelişen sonuçlar ^{oc}

gözlenebilir. Bu çelişkili sonuçların muhtemel sebeplerini şöyle sıralayabiliriz ⁸⁵,

1. Epilepsi modelinin farklı olması.
2. Çalışılan beyin bölgesinin farklı olması.
3. İlgili maddelerin veriliş yollarının farklı olması.
4. Uygulanan dozların farklı olması.
5. Mikro çevreye bağlı olan farklı redoks durumu.
6. Deney metodundaki diğer farklılıklar.

2.4. Antioksidanlar

İnsan vücudu oksidatif strese birkaç mekanizma ile karşı koymaktadır bunlar doğal olarak vücut içerisinde üretilen endojen antioksidan ya da dış destekli yiyecek le alınabilen eksojen antioksidanlardır. Antioksidanlar hastalığın ilerleyişini durdurmak ve hücre içindeki toksik etkilere karşı hücreyi korumak amacıyla serbest radikal fazlalığını nötralize etmektedirler.

Serbest radikaller, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküller olarak adlandırılmaktadır. Bu

radikaller kararsız bir yapıya sahip oldukları için organizmadaki diğer kararlı moleküllerin yapılarını bozar ve bu moleküllerin kararsız hale geçmesine¹⁵² neden olurlar .

Serbest radikaller bir çift eşlenmemiş elektron bularak elektron çifti durumuna geçerler, bağ kuran olan diğer elektron ise serbest radikale dönüşür. Serbest radikeller, oksidatif reaksiyonlar sonucunda vücuda zarar verir ve birçok soruna yol açar. Antioksidanlar ise serbest radikallere elektron bağlanmasını sağlayarak uygun ortamı hazırlar ve serbest radikallerin kararlı yapıya ulaşmasını sağlar. Hücrelerin ve dokuların sağlıklı bir durumda olmasında oksidan ve antioksidan denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir^{152,153}.

Antioksidanların etki mekanizmaları toparlayıcı, bastırıcı, zincir kırıcı, onarıcı, hücresel kayıpları önleme ve enzimatik reaksiyonlarda görev alma olarak sıralanabilmektedir^{150,149};

1. Toplayıcı etki; Antioksidan enzimlerin serbest oksijen radikallerini tutarak veya daha zayıf moleküllere dönüştürerek gösterdiği etkidir.
2. Bastırıcı etki; Vitaminlerin ve flavanoidlerin, serbest oksijen radikallerine bir hidrojen ekleyerek aktivitelerini azaltarak veya inaktif hale dönüştüğü etkidir.
3. Zincir kırıcı etki; Hemoglobin, seruloplazmin ve minerallerin serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kıldığı etkidir.
4. Onarıcı etki; Antioksidanların serbest radikallerin oluşturduğu zararı onardığı etkidir.
5. Hücresel kinaz kayıplarını önleme; Antioksidanların oksidasyon reaksiyonlarını durduğu etkidir.
6. Enzimatik etki; Süperoksit Dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini artırarak gösterdiği etkidir.

2.4.1. Antioksidan sınıflandırması

Antioksidanlar, kaynağına göre sınıflandırıldığında endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen bileşikler hücre içerisinde (Akkuş İ. (1995))' e göre enzimatik olan (Tablo 7.) ve enzimatik olmayan (Tablo 8.) olarak sınıflandırılmaktadır.

Major Antioksidan enzimleri doğrudan ROS ve reaktif nitrojen türü (RNS)' nin nötralizasyonuna katılan SOD, katalaz (CAT), Glutain peroksidaz (GPx) ve Glutasyon redüktazi (GRx) kapsamaktadır^{154,155}.

Tablo 6. Başlıca enzimatik endojen antioksidanlar

Antioksidan	Reaksiyonu
SOD	Süperoksit serbest radikalının (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) radikallerin moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. ($2O_2 + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$)
Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Özellikle eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimidir. $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$
GRx	GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan Okside Glutasyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş Glutatyona (GSH) dönüşümünü kataliz eder.
Glutasyon S-Transferaz (GST)	Lipit peroksitlere karşı GSH-Px akitivitesini göstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.
CAT	Hidrojen peroksidi (H_2O_2) ve hidroksil (OH) radikallerinin oluşumunu önlemek için bunları suya ve oksijene parçalar.
Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz	Solunumun zincirinin son enzimi olup, (O_2^-) detoksifiye eder.

Tablo 7. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar

Antioksidan	Reaksiyonu
Melatonin	Lipofilik özellik göstermesinden dolayı hücrenin hemen hemen bütün organellerine hatta hücrelerine kadar ulaşarak geniş dağılım bir gösteren melatonin, hidroksil ve süperoksit radikallerini tutarak antioksidan etki gösterir.
Seruloplazmin	Ferro demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu önler.
Laktoferrin	Düşük pH'lı ortamlardaki demir iyonlarını bağlar.
GSH	Karaciğerde sentezlenen bir tripeptittir. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrositleri, lökositleri, göz lensini oksidatif hasara karşı korur.
Sistein	Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.
Ürik Asit	Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken değişik radikalleri de toplar.
Glikoz	Hidroksil radikali gidericisidir.
Albümin	$HOCl$ radikali toplar. Proteini ve metal iyonlarını bağlar.
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır.

Eksojen kaynaklı antioksidanlar Aslan R., Dündar Y. (1999)' a göre vitaminler (Tablo 9.) ve Akkuş İ. (1995)' e göre de ilaç antioksidanları (Tablo 10.) olarak 2 sınıfta incelenmektedir.

Tablo S. Vitamin eksojen antioksidanlar

Antioksidan	Reaksiyonu
Vitamin E (a-tokoferol)	Süperoksit, hidroksil radikallerini indirger. Membran lipitlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.
B-karoten	Serbest radikal türlerini toplar.
Vitamin C (askorbikasit)	Hidroksil radikal gidericidir ve tokoferolü indirger. Kollagen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir.
Koenzim Q (ubikinon)	Mitokondriyal enerji metabolizmasında görev alan ve bütün canlılarda çeşitli oranlarda bulunan vitamin benzeri bir antioksidandır. B3 vitamini ile Deoksiribonükleik asit (DNA) onanmında rol almaktadır. Vücut tarafından sentezlendiği gibi dışardan da besinlerle de alınabilir.

Tablo 9. İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar

Antioksidan	Reaksiyonu
Allopurinol, oksipurinol, pretin aldehit, tongsten	Ksantin oksidaj reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder.
Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri nonsteroid antiinflamatuvarlar	(NADPH) oksidaz inhibitörüdürler.
Trolox-C	Vitamin E analogu olarak görev yapar.
Ebselen, asetilsistein	GSH-Px arttırır.
Mannitol	Hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterirler.
Desferroksamin	Serbest ferri demiri (Fe ³⁺) bağlar.
Demir salatörleri	Hücre içine girerek serbest demiri bağlayarak, fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.

SOD serbest radikallere karşı savunmadaki ilk sıradır. Redüksiyon sırasında süperoksit anyon radikalini hidrojen peroksit kataliz etmektedir kataliz sonucu oluşan oksidan H₂O₂, CAT ve GPx ile su ve oksijene dönüştürülür.

Selenoprotein GPx enzimini GSH' ye okside edip glutatyon GSSG' ye indirgeme reaksiyonuyla H₂O₂' yi parçalar. GRx enzimi GSSG' yi tekrardan iki molekül GSH' ye indirmek için NADPH' yi kofaktör olarak kullanır. Hidrojen peroksidin yanında GSH okside edilirken GPx' de lipid olan ve lipid olmayan hidroperoksitleri azaltır^{156,157,158}.

2.4.2. Oksidatif stres

Hücre ölümü ve hücre yaralanması gibi hücreye zarar veren olaylar çok kompleks olmakla birlikte fiziksel, kimyasal, enfeksiyöz, immünolojik ve nutrisyonel nedenlerle oluşabilmektedir. Hücre ölümüne neden olan faktörlerin başında oksidan maddeler gelmektedir.

Serbest radikaller ve hastalıklarla arasındaki ilişkiyi Sies tarafından oksidatif stres kavramıyla

açıklanmıştır¹⁵⁹. Oksidan maddeler hücrede lipidler proteinler ve DNA üzerinde toksik etki yaratarak hücre hasarına ve hücre ölümüne neden olmaktadır^{160,161}.

Serbest radikallerin oluşumundaki artma ya da ortadan kaldırılma hızındaki düşme savunma mekanizmasındaki dengenin bozulmasına neden olur, bu durum serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliği artırır ve serbest radikal oluşumundaki artan bu dengesizlik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilecek doku hasarını oluşturmaktadır¹⁶². Radikaller olarak değerlendirilen ve genel anlamıyla biyolojik sistemlerde oksidatif strese aracı olan türler, reaktif türlerdir. Bunlar, eşleşmemiş elektron olarak bir veya birden fazla sayıda elektron bulundurlar¹⁶³.

Çok sayıda hücreSEL enzimin katalitik etkisine, tek elektron transferi sonucu oluşan elektron transportu eklenildiğinde, serbest radikal ara ürünleri açığa çıkmaktadır. Aerobik organizmalar için moleküler oksijen bir tür gerekliliktir. Oksijen merkezli serbest radikaller, elektron almadaki yetenekleri sayesinde, serbest radikallerin reaksiyon mediatörleri rolündedirler¹⁶⁴.

Oksidatif stres, prooksidan ve antioksidan dengedeki bozulma olarak tanımlanabilir. Oksidatif stres durumunda, reaktif oksijen türevleri, proteinler, karbonhidratlar, lipitler ve DNA gibi biyolojik yapılarda hasar oluşturmaktadır. Bu hasar, süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türevlerinin üretiminin artmasına ya da bu türevlere karşı gelişen savunmada azalma olması durumunda ortaya çıkmaktadır¹⁶⁵.

Reaktif oksijen partikülleri (ROP) nin üretimi dejeneratif olayların ortaya çıkması ve artmasında önemli bir rol oynamaktadır. Reaktif oksijen partikülleri öncelikle oksijen ünivalan redüksiyonu ile O_2^- i hızla H_2O_2 e dönüştürür. Fakat H_2O_2 çok fazla ise O_2^- ile reaksiyona girerek daha aktif olan hidroksil radikalleri OH^- ni oluşturabilir. ROP nin zararlı etkilerine karşı korunmak amacıyla vücutta çeşitli enzim sistemleri ve bazı su ve yağda çözünen küçük molekül ağırlıklı maddeler bulunmaktadır. Eritrositlerde ve diğer hücrelerde H_2O_2 nin uzaklaştırılması için başlıca koruyucu antioksidan yolak glutatyon ve peroksidaz yolağıdır. Plazmada Vitamin C çok etkili bir antioksidandır. Ayrıca a-tokoferol, bilirubin, ürat ve plazma protein tiollerinin de ROP ile reaksiyona girerek antioksidan etki göstermektedirler¹⁶⁶.

Epilepsi farklı nörotransmitterleri kapsayan birkaç beyin bölgesindeki nöronların artan ekstabilitelerinden kaynaklanan kompleks nöro-davranışsal bir hastalıktır^{167,168}.

Antioksidanların kararlı durum dengesinin prooksidan yönüne kaymasıyla oluşan potansiyel bir organik hasar oluşma durumuna oksidatif stres denilmektedir. Ayrıca, oksidatif stres reaktif oksijen türlerinin ve reaktif nitrojen türlerinin oluşumu ve eliminasyonu arasındaki dengesizlik olarak da tanımlanmıştır.

Kolinerjik sistem EEG aktivitesinin oluşumunda hem de uyku durumlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Muskarinik kolinerjik agonistler hızlı göz hareketleri ve yavaş uyku dalgası üzerine etkilidir REM indikasyonunda önemli rol oynar¹⁶⁸. Prooksidanlar serbest radikaller, atomlar ya da tek eşlenmemiş elektronu bulunan atom kümeleri olarak tanımlanmaktadır¹⁶⁹.

Bu reaktif oksijen türleri hücrelere zararlı olarak bilinmekteydi fakat son zamanlarda Mitojen-aktif protein kinaz kaskadının aktivasyonu, iyon transportu, kalsiyum mobilizasyonu ve apoptozun aktivasyonu gibi kritik hücre fonksiyonlarının (özellikle astrosit ve mikroglialarda) düzenlenmesi amacıyla ROS içeren redoks reaksiyonlarının¹⁷⁰ gerekli olduğu düşünülmektedir .

Oksidatif stresin ROS, RNS ve Nitrit oksit (NO) sinyal yolağındaki değişikliklere bağlı¹⁷¹ olduğu bazı çalışmalarda gösterilmektedir .

Oksidatif ve nitrosatif stres yolakları, influmatur yanıtla uyarılmaktadır ve sonraki mitokondriyal metabolik süreçlerde de son derece reaktif serbest radikal moleküllerini üretmektedir, aslında ROS ve RNS radikalleri diğer substratlarında reaksiyona girebilen aktif parçalardan oluşmaktadır. Süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri ve peroksinitrit, ROS ve RNS'lere örnektir. Fizyolojik koşullar altındaki savunma yolakları ROS ve RNS'nin üretiminin dengesini ayarlamaktadır, bu durum bize reaktif türlerin sinyal yolaklarını içeren fizyolojik role sahip olduğunu göstermektedir. Aşırı serbest radikal üretimi olduğunda ya da vücut savunmasının tehlikeye girdiği, zayıfladığı durumlarda ROS ve RNS; yağ asitleri, proteinler, ve DNA'nın substratlarına zarar vermesi nedeniyle¹⁷² reaksiyona girebilmektedir .

Alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı, ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar protein agregasyonu ile bağlantılı ve spesifik nöral hücre popülasyonunun kaybı ile progresif olduğu tanımlanmaktadır. Bu hastalıkların ortak özelliği hastalığın patojenezine katkıda bulunan nöral hücrelerin ölümü ya da disfonksiyonundan sorumlu¹⁷²

olan nitrozatif stres ya da oksidasyon olduğu kabul edilmektedir . Bu nörodejeneratif hastalıklar çocuk, genç, yetişkin ve yaşlı gibi farklı popülasyon gruplarını etkilemektedir. Hastalık prevanlansındaki büyük bir bölüm yaşlılık, çevresel faktörler ve daha az genetik¹⁷³

faktörlerden etkilenmektedir . Yaşlılık, nörodejeneratif hastalıklar ve epilepsi arasında bağımsız bir risk faktörüdür ' ^{174 175} .

İnme, travma yada tümör ile epilepsinin başlangıcı aniden ortaya çıkabilmektedir, ancak gizli nörodejenerasyon net bir belirti vermediğinden epilepsi ile bağlantısı da daha az belirgin olabilmektedir. Bu durumda epilepsi ve nörodejeneratif hastalıklar için yaşın önemli bir risk unsuru olduğunu, nörodejeneratif hastalıkların epilepsi için bir risk faktörü olduğunu ve nitrosatif stres ve oksidasyonun epilepsi ve nörodejeneratif hastalıkların patolojik durumlarıyla ilişkili olduğu görülmektedir.

2.4.4. Serbest radikaller

Oksijen yaşam için vazgeçilmez bir unsurdur. Hücreler oksijen kullanarak enerji üretmek istediğinde serbest radikaller mitokondrinin oluşturduğu ATP sentezinin sonucu olarak oluşturulmaktadır.

Hücrel redoks işlemleri sonucunda RNS ve sürekli üretilen ROS bulunmaktadır. Bunlar çift yönde çalışan yararlı ve toksik etkili bileşiklerdir. Bu iki antagonistik etki arasındaki hassas denge açıkça canlı yaşamın önemli bir yerinde bulunmaktadır. Düşük ya da orta düzeyde oluşturulan ROS ve RNS'ye karşı oluşan hücrel yanıtlar bağışıklık fonksiyonu üzerine yararlı etkiler oluşturmaktadır. Bu serbest radikallerin yüksek konsantrasyonlardaki üretimi tüm hücre yüzeyine zarar verebilen ve sağlığa zararlı bir

gelişim sergileyebilen oksidatif stresi oluşturmaktadırlar ' ^{158 175} .

Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlü bileşiklerdir. Bu yüzden doğrudan ölçümleri zordur ve genellikle lipitler, proteinler ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli son ürünlerin ölçümü gibi dolaylı metotlar kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılan, lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden malondialdehitin ölçümüdür. Protein hasarı, DNA hasarı ve antioksidan seviyelerinin tayini (örn. glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz düzeylerinin ölçülmesi) de en çok kullanılan yöntemlerdendir ^{176,177} .

Son yirmi yıldır hastalıkların gelişimindeki serbest radikallerin öneminin ve antioksidanların sağlığı koruyan etkilerinin keşfedilişi önem kazanmaktadır. Serbest radikaller hücrelerde bulunan DNA, protein, lipid yapılarına kalıcı hasarlar vermeleri sebebiyle oldukça zararlıdır.

Radikallerin vücuttaki endojen kaynakları mitokondriyal elektron taşıma sistemi, araşidonik asit metabolizması, fagositoz, enzim reaksiyonlarıdır. Eksojen kaynaklar arasında radyasyon, ozon,

sigara, UV ışınlar, kimyasal maddeler, ilaçlar, metaller yer alır. Gerek endojen gerekse eksojen kaynaklar sonucu oluşan radikaller ve onların metabolizma ürünleri, vücudun kendi savunma mekanizmalarından biri olan antioksidan savunma ile zararsız hale getirilirler. Fakat bazen bu denge bozulur, dokularda hasar oluşur ve oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stres nedeniyle vücutta kanser, ateroskleroz, hipertansiyon, astım, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, Alzheimer, Parkinson, romatizma, karaciğer hastalıkları ve daha pek çok hastalık meydana gelebilir. Vücutta doğal olarak bulunan antioksidanlar ve dışarıdan alınan antioksidanlarla bu hastalıkların önlenmesi ve tedavilerinin yapılmasına dair birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar eksojen antioksidanlardan olan E, C ve A vitaminleri, flavonlar, likopen, eser elementler ve tiol bileşiklerinin giderek önemi arttırmaktadır .¹⁷⁸

Oksijen-Serbest Radikal teorisi yaklaşık 50 yıl öncesinden bilinmektedir oksidatif stres; kanser, artrit, yaşlanma, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik ve dejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. İnsan vücudu birkaç mekanizma ile oksidatif stresle baş etmektedir. Dışardan antioksidan takviye gıda yolu ile ya da antioksidan takviye ilaç alımı ya da vücutta doğal olarak kendisi¹⁷⁷ üretilmektedir .

Eksojen ve endojen antioksidanlar serbest radikal temizleyici olarak bilinmektedir ROS ve RNS kaynaklı hücre hasarını tamir etmekte ve önlemektedir dolayısıyla da immün savunmayı arttırarak kanser ve nörodejeneratif hastalık riskini düşürmektedirler .^{179 180}

2. 6. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Özellikleri

2.6.1. Kateşin

Kateşinler, serbest radikalleri uzaklaştırarak antioksidan işlevi görürler. Bunun yanı sıra kateşinlerin antimikrobiyal, antifungal, antitümör, antioksidatif ve antialerjik görevi

- İRİ

gördüğü de bilinmektedir . Kateşinlerin, hücre üzerinde antioksidan özelliklerinin bir sonucu olarak koruyucu etkisi bulunmaktadır. Ayrıca zarar verici etkisi bulunan serbest radikallerden, antioksidan işlevi sayesinde DNA ve biyomolekülleri korumaktadır .^{182 183}

Kateşinlerin insan vücudunda sağladığı yararları şu şekilde sıralayabiliriz¹⁸⁴;

- Hücreleri DNA da meydana gelecek hasara karşı korurlar ve tümör oluşumunu engellerler.
- Hipertansiyonda tansiyonun düşürülmesini sağlarlar

- Oluşan hasarları düzeltme etkisine sahiptir
- Bazı tip kanserlerde önleyici etkisi bulunmaktadır
- Yüksek tansiyonu düşürme ve glukozu dengeleme etkisi bulunmaktadır
- Total kolesterol ve trigliserit miktarını azaltır
- Karaciğerde meydana gelen yağ birikimini önler

Oksidasyonun doğal ilerleyişinde insan vücudu serbest radikalleri üretir, bu moleküller proteinlerin lipitlerin ve DNA'nın hasarına neden olabilir fakat bunlar hücrelere zarar vermeden önce genel olarak antioksidan enzimleri ve antioksidan denilen maddelerle temizlenir. İnsanlardaki bazı kanser, kalp hastalığı diyabet ve alzheimer gibi hastalıklarda dokulardaki oksidatif hasarlanma ile güçlü bağlantısı olduğu bazı çalışmalarda açıkça

gösterilmektedir. Organik polifenollerin bulunduğu bitkilerin antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Bu sebepten bitki metaryellerinde zengin beslenme çoğu memelinin sağlığı için gereklidir. Bir antioksidan olarak yeşil çay üzerine yapılan 1000 den fazla araştırma makaleleri bulunmaktadır. Gerçekte EGCG'nin antiproliferatif etkileri onun antioksidan özelliğiyle bağlantılıdır¹⁸⁶.

Kateşinler özellikle yeşil çay, siyah çay, kivi, portakal ve kakao ürünleri ve birçok bitkide bol miktarda bulunur. Baba ve ark. özellikle çayda bulunan kateşinlerin ateroskleroz

gelişimini azalttığını belirtmişlerdir.

Yeşil çay polifenolü olan EGCG, en güçlü besinsel antioksidanlardan biridir ve en çok

yeşil çay içerisinde bulunan bir kateşin çeşididir. Çay içerisinde bulunan kateşinler, H atomu vererek serbest radikalleri indirger, zincir oksidasyon reaksiyonlarını engeller ve metallere şelatlayarak antioksidan özelliğinde görev yapmaktadır. Kateşinlerin antioksidan aktivitesinin özellikleri, hidroksil gruplarının sayısı ve bulundukları yer ile bağlantılı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Nanjo et al. (1996)'nın kateşinlerle ilgili çalışmasında galloillenmiş kateşinler (ECG, CG, EGCG ve GCG) galloillenmemiş kateşinlere (C, EC, EGC ve GC) göre daha fazla antioksidan aktivite gösterdiğini ispatlamıştır.

Kateşinlerin etkinliğinin antioksidan seviyelerindeki çalışmadan çalışmaya görülen farklılık kullanılan yöntem farklılığı olduğunu düşündürmektedir. Bu yöntemler prensipte, radikal tutma yeteneğini ve hızlandırılmış şartlarda lipit oksidasyonunu engelleme özelliklerini ölçebilmek amacıyla iki grupta yapılmaktadır ve bu tip metotlar çeşitli fiziksel ve kimyasal prensiplere dayalı

olarak antioksidan aktivitesi, kullanılan yönteme bağlı şekilde değişebilmektedir. Birinci grupta incelenen antioksidanlar hidrojen vericisi olarak serbest radikallere bağlamaktadır, ikinci grupta ise antioksidanlar alıcı yada akseptör

olarak oksijeni bağlayabilme, metallerle kompleks yapabilme yada UV radyasyon ışınlarını absorbe edebilme gibi mekanizmalarla lipidleri oksidasyona karşı korumaktadır .

188

189

EGCG' nin karaciğer ve diğer organlar üzerine sitoprotektif etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bu koruyucu özelliği olmasının direk olarak sebebi güçlü bir antioksidan olması ve Nrf2 bağımlı gen ekspresyonunu üzerine etkisi olmasından kaynaklanmaktadır^{190,191,192}.

Son zamanlarda EGCG nin serbest radikal aracılı hücrel hasarlanmaya karşı önleyici protektif etkileri yaygın olarak bilinmektedir. Oksidatif strese karşı önleyici aktivitesi onu farklı şekillerde popüler bir gıda takviyesi yapmaktadır.

2.6.3. Penisilin

Sıçanlara yüksek dozda penisilin verildiğinde insanlarda meydana gelen epileptik nöbetlere benzer epileptiform aktivite oluşmaktadır. Penisilin bu özelliğinden yola çıkılarak oluşturulan “penisilin ile oluşturulmuş epilepsi modeli” epilepsi çalışmalarında en çok kullanılan hayvan deney modellerden birisidir.

Sıçanlara intrakortikal olarak verilen yüksek doz penisilin 500 (İnternasyonal Ünite) IU/kg, 2,5 mikrolitre (pl) 5-10 dakika generalize, bilateral, senkronize diken-dalga modelinin belirmesine yol açar ve bu epileptiform aktivite 3-5 saat devam eder. Bu model hem anestezili sıçanlarda akut olarak hem de elektrot yerleştirilmiş uyanık sıçanlarda kronik olarak meydana getirilebilir.

Penisilin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, penisilin, GABA'nın etkisini bloklayarak epileptiform aktiviteye sebep olduğu ileri sürülmektedir. İn vitro çalışmalarında penisilin hipokampus dilimlerinde inhibitör postsinaptik potansiyelleri önlediği ve asetilkolin'in uyarıcı etkisini ve presinaptik uçlardan asetilkolin salgısını artırdığı belirtilmiştir. Aynı zamanda penisilin'in korteks dilimlerinden glutamat salgısını artırdığı da bildirilmiştir. Ayrıca, penisilin parasinaptik yollardan ve kalsiyum üzerinden de etki ederek böst aktivitesine yol açabileceği tespit edilmiştir.

2.6.4. Üretan

Üretan (etilkarbamat) molekül ağırlığı 89,1 olan ve suda çözülebilen bir bileşiktir. Hayvan deneylerinde genel olarak anestezi olarak kullanılmaktadır. Karsinojen olması nedeniyle insanlarda anestezi olarak kullanılmamaktadır. Her yıl üretan anestezisi kullanılarak yapılan yüzden fazla çalışma yayınlanmaktadır. Hayvan anestezisinde üretan kullanımının avantajına bakıldığında; çeşitli parenteral yolla verilen üretan, uzun süreli sabit seviyede cerrahi anestezisi oluşturmaktadır.

3. MATERYAL METOD

3.1. Hayvanlar

Çalışmada kullanılan hayvanlar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Laboratuvarında 23 °C oda ısısında, 60± 5% nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulan, besin ve su alımları serbest olan, 230±30 gr ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçanlar (n=48) kullanıldı.

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 2013/08 numaralı kod ile etik onay alınmıştır.

3.2. Maddeler ve Dozları

Çalışmada, kimyasal olarak satın alınan EGCG (Sigma, A.B.D) 50 mg/kg, 100 mg/kg, dozlarda i.p. olarak uygulandı. Anestezi olarak 1,25 gr/kg i.p. dozda üretan (Sigma, A.B.D) ve çözücü olarak % 0,9 luk serum fizyolojik kullanıldı.

Epilepsi oluşturmak için kullanılan penisilin G potasyum tuzu (İ.E. Ulagay, Türkiye) 2 pl hacim içinde 500 IU i.c. olarak uygulandı. Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlandı.

3.3. Cerrahi Prosedür

Tüm gruplarda, her bir hayvan 1.25 gr/kg üretan ile anestezide alınıp yüzüstü yatırılarak stereotaksik çerçeveye tespit edildi (Harvard Instruments, South Natick, MA, ABD). Baş bölgesi traş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru bistüri ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla (Proxxon Minimoto 40/E) inceltirilerek dikkatlice kaldırıldı.

3.4. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları

Sıçanlar rasgele bir şekilde, sadece 500 I.U. penisilin-G uygulandığı kontrol grubu (n=8) ve sadece 100 mg/kg EGCG nin uygulandığı kontrol grubu (n=8) olmak üzere 2 kontrol gruba ayrıldı.

Kontrol grubu olmayan diğer gruplar, penisilin-G + nöbet öncesi 50 mg/kg EGCG grubu (n=8),

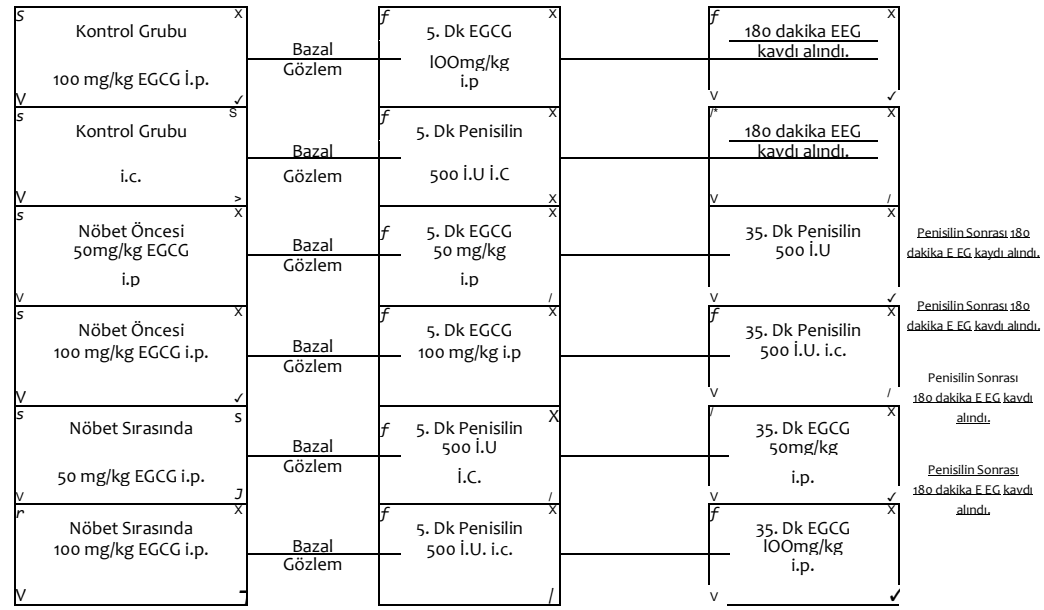
penisilin-G + nöbet öncesi 100 mg/kg EGCG grubu (n=8), penisilin-G + nöbet sırasında 50 mg/kg EGCG grubu (n=8) ve penisilin-G + nöbet sırasında 100 mg/kg EGCG grubu (n=8) olmak üzere kontrol grupları ile birlikte toplam 6 gruba atandı.

Nöbet öncesi gruplarda penisilin uygulaması yapılmadan 30 dakika önce maddeler i.p. olarak uygulandı. Nöbet sırasındaki gruplarda ise maddeler, penisilin uygulamasını takiben EEG' de diken dalgalar birbirine benzer ve belirgin hale geldikten sonra i.p. olarak uygulandı.

Cerrahi operasyon öncesi, tüm sıçanlar tartıldıktan sonra, 1.25 gr/kg üretan i.p yoldan verilerek anesteziye alındı. Anestezi derinliği pençe refleksleri kontrol edildikten sonra, sıçanlar operasyon masasına sabitlenmiştir. Sıçanın başının üst kısmındaki tüyler tıraş edildikten sonra hayvanın kafa derisi bistüri yardımıyla rostro-kaudal doğrultuda, ortalama 2-4 cm uzunluğundaki bir kesi ile açılıp, kafatası kemikleri, lambda ve bregma noktaları ortaya çıkarıldıktan sonra bregma hattının solunda kalan kısım bir tur motoruyla inceltiilerek, bu bölgedeki kafatası kemiği dikkatlice kaldırılmıştır. Ardından iki adet Ag/AgCl top elektrot ve topraklama amacıyla bir adet Ag/AgCl klemp elektrot kullanılarak ECoG kaydı alındı. Bu elektrofizyolojik kayıt işleminde, top elektrotlardan pozitif olanı bregmanın önüne, negatif olanı ise bregmanın birkaç mm arkasına, toprak elektrot ise kayıt jeli sürülerek sağ kulağa yerleştirildi.

Elektrotlar ile alınan aktivite BioAmp (ADInstruments, Australia) ara biriminde yükseltilerek PowerLab 8/SP (ADInstruments, Australia) veri kayıt sistemine aktarılıp, PowerLab beyin aktivitesi PowerLab Chart v.6.1.3 software (ADInstruments, Australia) yazılımı ile görüntülenerek, deney sonrası analiz için bilgisayarda saklandı.

İlk beş dakikalık bazal aktivitenin gözlenmesinden sonra, sadece 500 I.U. penisilin-G uygulandığı kontrol grubu (n=8) için sol kortekse Bregma noktasından 3 mm lateral, 2 mm posterior ve 2 mm ventral bir Hamilton mikroenjektörü aracılığıyla epileptiform aktivite oluşturmak üzere 500 I.U. doz ve 2,5 µl hacimde i.c. yoldan penisilin-G uygulanarak epileptiform aktivite oluşması sağlandı.



Şekil 3. Maddelerin gruplara verilış şeması

Sadece 100 mg/kg EGCG nin uygulandığı kontrol grubu (n=8)' na ait deneklerde ise üzerinde çalışılan EGCG maddesinin i.p. enjeksiyonundan sonra ortalama 180 dakika süreyle ECoG aktivite kaydı alınmıştır.

Penisilin-G + nöbet öncesinde uygulanan 50 mg/kg EGCG grubu (n=8) (Penisilin öncesi grup), penisilin-G + nöbet öncesinde uygulanan 100 mg/kg EGCG grup (n=8) (penisilin öncesi grup)' larında 500 I.U. dozunda ve 2,5 pl i.c penisilin-G enjeksiyonundan sonra epileptik diken dalga ve genliklerinin (yaklaşık 30 dakika sonra) kararlı seviyeye ulaşmasının ardından EGCG maddesinin 50 ve 100 mg/kg dozları i.p. verilmiş ve yaklaşık 150 dakika daha ECoG kaydı alınmıştır.

Penisilin-G + nöbet sırasında uygulanan 50 mg/kg EGCG grubu (n=8) ve penisilin-G + nöbet sırasında uygulanan 100 mg/kg EGCG grubu (n=8)' de ise, önce on dakikalık bazal aktivite kaydı sonrasında 50 ve 100 mg/kg dozlarında EGCG maddesi i.p. olarak verilmiş ve 30 dakikalık ECoG kaydından sonra 500 I.U doz ve 2,5 pl i.c. penisilin-G i.c. olarak verilip yaklaşık 180 dakika daha ECoG kaydı alınmıştır. (Resim 3.) Tüm Penisilin uygulamaları sonrası 180 dk. ECoG kaydı alınmıştır.

3.5. Epileptiform Aktivitenin Oluşturulması

Epileptiform aktivite intrakortikal penisilin (500 IU/ 2 pl) uygulanmasıyla oluşturuldu. Epileptik aktivite, bregma hattının 2 mm latereline, 1 mm önüne ve 1.2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü (701N, Hamilton Co. , Reno, NV, USA) ile 500 IU/ 2 pl penisilinin i.c. olarak verilmesiyle uyarıldı

3.6. Elektrofizyolojik Kayıtlardaki Veri Bilgisi

Alınan kayıtların penisilinin oluşturmalarını beklediğimiz bipolar diken ve diken-dalga kompleksleri şeklinde gerçekleşen epileptiform aktivite incelenerek ve her bir hayvan için ECoG kaydının literatürlerde belirtilen zaman dilimlerindeki genlik ortalamaları ve diken sıklığı ölçülerek veri olarak kullanılmıştır. Penisilin G verildikten sonra epileptiform aktivitenin ilk başladığı dakika latens verisi olarak kullanılmıştır.

3.7. İstatistik Analiz

Latens, frekans ve genlik ölçümlerine ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma ve ortanca değer (medyan) olarak tablolar halinde verilmiştir. Bu değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş ve ilgili değişkenlerin normal dağılmadığı sonucuna varılmıştır ve yapılan ölçümler bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi ve farklı olan grupların belirlenmesinde ise Bonferroni düzeltmeli p değerleri kullanılmıştır. İstatistik değerlendirmelerde $p < 0.05$ ise sonuç istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Hesaplamalarda PASW (ver. 18) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Deneklerde EGCG Uygulamalarının Etkisi

Çalışmada kullanılan EGCG maddesi, sekiz hayvanda denenerek, sürmekte olan bazal aktiviteye bir etkisi olup olmadığı araştırıldı. Buna göre, çalışmada kullanılan EGCG' nin 100 mg/kg dozunun, bazal aktivite üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı ve herhangi bir epileptik deşarj gözlenmediği tespit edildi.

4.2. Penisilin Kaynaklı Epileptiform Aktivitenin İncelenmesi

Penisilin, kortekste epileptik boşalmalara neden olmaktadır ve bu durum elektrokortikogram (ECoG) kayıtlarında belirgin bir şekilde kayıt edilebilmektedir.

Penisilinin korteks yüzeyinden 1,2 mm aşağısına enjekte edilmesinden 3-8 dakika sonra ECoG kayıtlarında diken ve diken-dalga motiflerinin ortaya çıkması ile kendini göstermektedir. Penisilin verilmesinden yaklaşık 3-10 dakika sonra başlayan bu epileptik boşalmalar, verilen doza bağlı olarak belli bir süre devam etmekte ve sonra yavaşça azalmaktadır. Penisilin verilmesinden 30 dakika sonra diken sayısı 36 ± 5 /dk ve diken genliği $2,95 \pm 0,5$ mV düzeyine; 75 dakika sonra ise bu değerler 45 ± 6 /dk ve $2,54 \pm 0,54$ mV olarak en yüksek değerine ulaştı.

Penisilin enjeksiyondan hemen sonra başlayan ve bazal aktiviteye göre daha düşük genlikte dalgalarla kendisini gösteren latent dönem, ortalama 3-10 dakika sürdü. Bu dönemin sonunda ise

genellikle belirgin bir geçiş dönemi olmadan ani, düzensiz diken başlangıçları gözlenmekte ve epileptik süreç başlamaktaydı.

4.3. EGCG' nin epileptiform aktiviteye etkisi

4.3.1. Penisilin öncesi verilen EGCG' nin epileptiform aktivite frekansına etkisi

Aşağıda penisilin öncesinde verilen EGCG ve nöbet sırasında verilen EGCG' nin epileptiform aktivite frekansına etkisini gösteren tablolar gösterilmektedir.

(Tablo 11.) de farklı zamanlarda ölçülen penisilin kontrol grubunun ve nöbet öncesi verilen 50 ve 100 mg/kg EGCG gruplarının, nöbet öncesi verilen EGCG' nin frekans ortancalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve P değeri yer almaktadır.

(Tablo 12.) de ise farklı zamanlarda ölçülen penisilin kontrol grubunun ve nöbet sırasında verilen 50 ve 100 mg/kg EGCG gruplarının frekans ortancalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır.

Tablolar detaylı olarak incelendiğinde, sadece 21-30. dakikalar arasında ölçülen kontrol, nöbet öncesi 50 ve 100 mg/kg EGCG grupları frekans ortancaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanmıştır ($p=0,05$). Bu sonuç detaylı incelendiğinde, penisilin kontrol grubunun 21-30. dakikaları arasında ölçülen frekans ortancasının diğer iki gruptan (penisilin öncesi 50 ve 100 mg/kg EGCG) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla p değerleri 0.017; 0.021). Bu periyotta diğer farklar anlamlı çıkmamıştır ayrıca, diğer periyotlarda da POF ölçümleri bakımından grupların ortanca değerlerinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır (her biri için $p>0.05$).

Penisilin kontrol grubu ve nöbet sırasında verilen 50 ve 100 mg/kg EGCG grupları arasında tüm zaman aralıklarında frekans ortancası (değişkeni) bakımından anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 10. Penisilin öncesi verilen 50mg/kg-100mg/kg EGCG ve kontrol gruplarının frekans üzerine etki tablosu.

Zaman Periyotları (Dakika)	Frekans değerleri (sayı/dk)									p
	Kontrol grubu			EGCG 50 mg/kg grubu			EGCG 100 mg/kg grubu			
	Ortalama	SD	Medyan	Ortalama	SD	Medyan	Ortalama	SD	Medyan	
0-10	14,88	35,70	,00	78,37	150,14	9,50	11,63	17,33	,50	0,446
11-20	118,50	63,37	142,00	124,00	112,15	122,50	118,13	125,38	76,00	0,939
21-30	274,88	68,35	262,00	181,50	67,34	177,50	253,75	96,68	288,00	0,050
31-40	283,75	160,79	337,00	225,50	100,22	229,00	322,13	138,34	318,00	0,317
41-50	288,88	195,23	382,00	224,13	88,70	247,50	318,75	210,95	282,00	0,578
51-60	307,50	148,35	352,50	212,00	79,51	217,50	296,38	210,60	300,50	0,172
61-70	323,38	139,97	366,00	223,63	90,12	228,50	352,63	220,90	367,00	0,100
71-80	274,75	131,40	330,00	226,87	97,94	227,00	299,00	180,76	349,00	0,449
81-90	253,13	136,00	280,00	219,63	120,07	186,50	279,63	146,03	321,00	0,717
91-100	247,75	156,23	252,50	217,38	129,41	185,50	294,38	122,94	340,00	0,477
101-110	227,88	163,66	243,50	228,25	140,18	190,50	297,50	95,82	318,50	0,512
111-120	230,75	156,40	271,00	197,25	131,93	175,00	314,13	135,01	321,50	0,188
121-130	237,25	154,75	279,00	162,75	86,00	173,00	275,38	144,36	285,50	0,179
131-140	242,87	178,17	287,00	147,00	82,82	158,00	257,38	146,55	297,00	0,283
141-150	269,75	178,75	284,00	141,13	98,77	135,50	228,75	140,60	221,50	0,242
151-160	265,38	180,13	279,00	115,25	71,61	125,00	226,88	136,04	208,00	0,107
161-170	274,88	212,87	258,50	144,25	99,85	130,00	247,38	136,10	237,00	0,230
171-180	263,50	192,41	251,50	147,88	116,84	116,50	263,38	170,47	300,50	0,336

Tablo 11. Nöbet sırasında verilen 50mg/kg-100mg/kg EGCG ve kontrol gruplarının frekans üzerine etki tablosu.

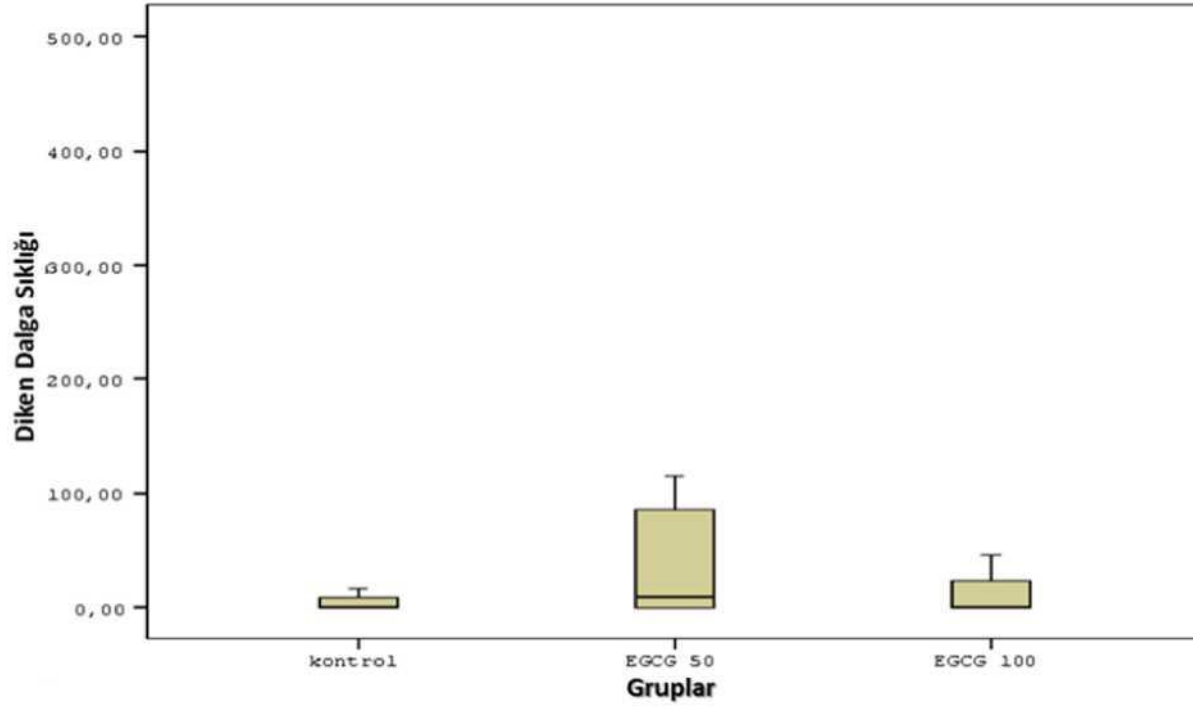
Zaman Periyotları (Dakika)	Frekans değerleri (sayı/dk)									P
	Kontrol grubu			EGCG 50 mg/kg grubu			EGCG 100 mg/kg grubu			
	Ortala	SD	Medy	Ortala	SD	Medy	Ortala	SD	Medy	
0-10	210,13	96,26	249,5	257,5	134,37	229,0	340,5	156,82	310,0	0,346
11-20	255,38	151,60	337,0	227,7	120,09	200,00	328,7	142,09	374,5	0,357
21-30	300,38	169,27	382,0	249,1	130,48	230,0	305,0	129,19	333,5	0,617
31-40	342,50	158,41	382,5	291,4	143,27	369,0	342,8	122,14	390,5	0,611
41-50	301,88	148,96	334,5	285,2	142,26	352,0	350,0	126,23	397,5	0,586
51-60	290,63	146,70	354,5	284,7	140,78	371,0	321,2	132,07	371,0	0,738
61-70	268,88	135,27	331,5	296,7	179,64	315,0	318,1	105,80	351,5	0,660
71-80	246,63	157,27	257,0	276,2	161,40	289,0	312,8	104,11	333,5	0,676
81-90	243,38	148,56	247,0	256,8	148,74	318,0	307,7	106,19	344,0	0,560
91-100	232,00	156,88	271,0	258,0	156,52	347,0	300,7	105,86	343,5	0,481
101-110	247,75	156,47	283,0	245,0	151,04	283,0	293,6	119,34	317,0	0,641
111-120	259,75	179,14	300,0	239,4	147,65	304,0	277,6	122,34	286,0	0,991
121-130	266,00	180,68	284,0	249,2	167,04	280,0	265,5	123,20	256,0	0,982
131-140	266,50	177,76	279,0	202,5	147,03	219,0	267,3	131,55	265,5	0,681
141-150	279,50	206,71	258,5	176,8	141,77	233,0	244,1	103,13	262,5	0,484
151-160	262,13	193,40	251,5	170,0	143,67	189,0	214,3	109,05	243,5	0,383
161-170	239,13	185,26	253,0	144,2	156,06	131,0	204,1	107,95	243,5	0,283
171-180	215,75	175,03	223,0	116,0	126,67	127,0	170,3	98,46	179,0	0,296

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 0-10. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı (P=0.446) (Tablo 13, Şekil 4.).

Tablo 12. Penisilin öncesi EGCG’ nin 0-10. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

4.3.1.2. Eniletiiform aktivitenin 11-20. dakikaları için dalga diken sıklığı

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	14,88	35,70	,00	0.446
50mg/kg EGCG	78.37	150,14	9,50	
100mg/kg EGCG	11,63	17,33	,50	



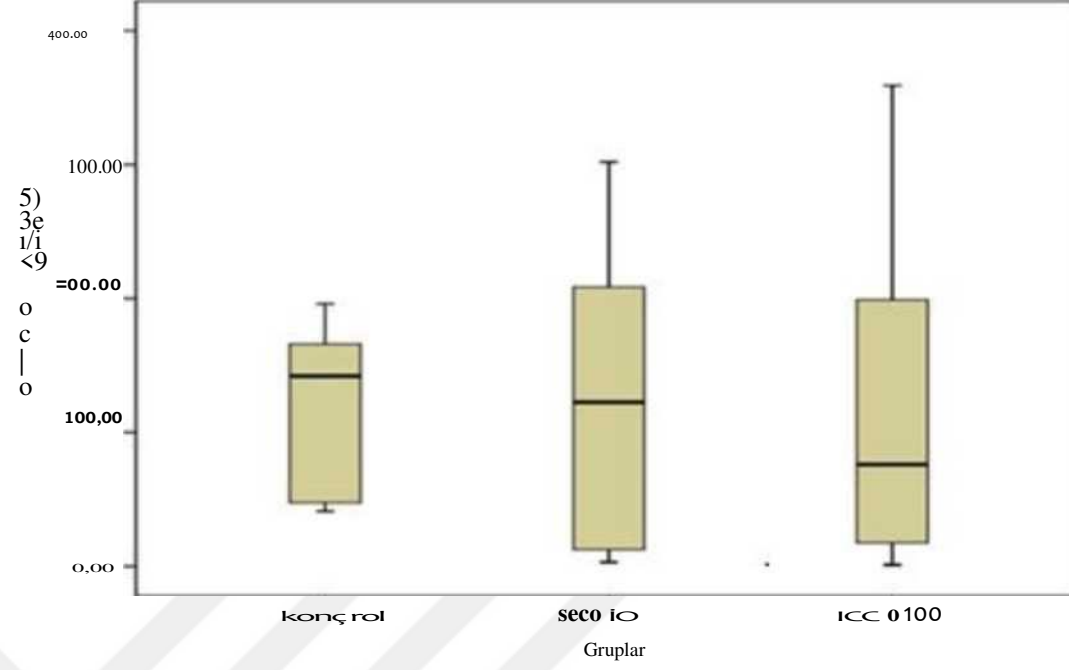
Şekil 5. Penisilin öncesi EGCG' nin 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama.

4.3.1.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için dalga diken sıklığı

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 11-20. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.939) (Tablo 14. Şekil 5.)

Tablo 13. Penisilin öncesi EGCG' nin 11-20. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	118,50	63,37	142,00	0.939
50mg/kg	124,00	112,15	122,50	
100mg/kg	118,13	125,38	76,00	

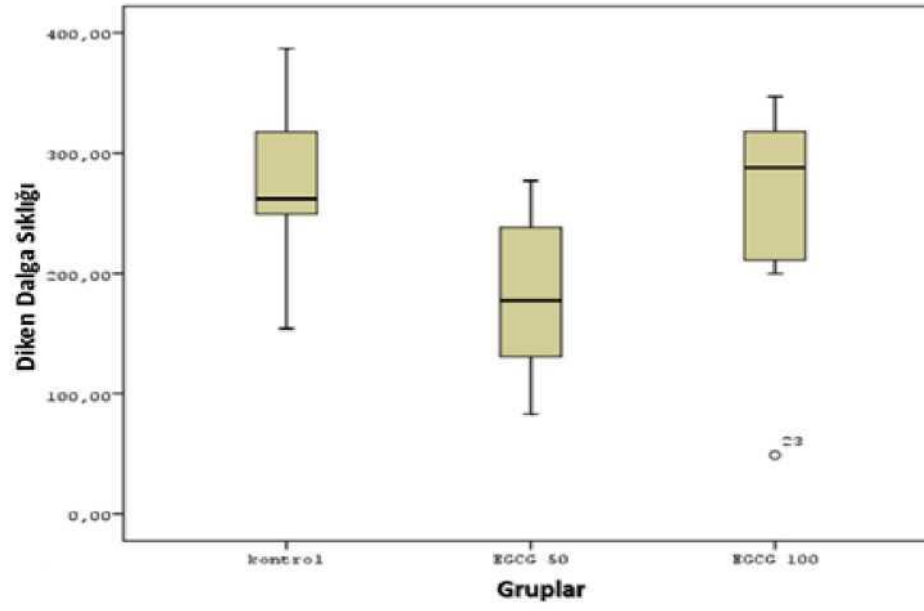


Şekil 5. Penisilin öncesi EGCG' nin 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 21-30. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından fark anlamlıydı. (P değeri=0.050). (Tablo 15, Şekil 6.)

Tablo 14. Penisilin öncesi EGCG' nin 21-30. dakikaları arası frekans ve p değeri [p=0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	274,88	68,35	262,00	0.050
50mg/kg	181,50	67,34	177,50	
100mg/kg	253,75	96,68	288,00	



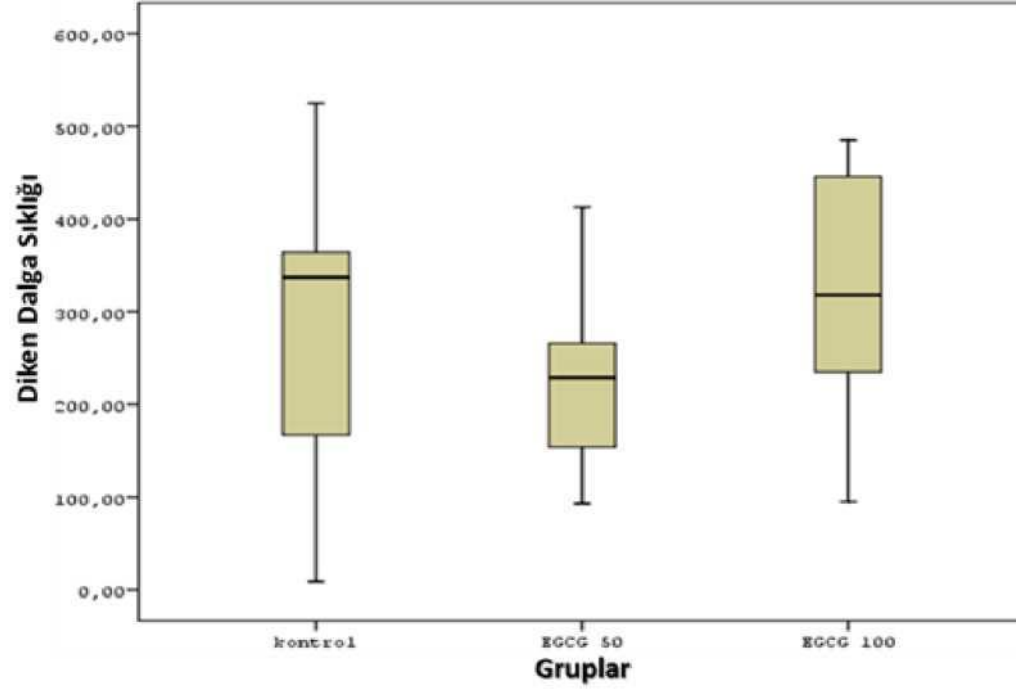
Şekil 6. Penisilin öncesi EGCG' nin 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p=0.05]).

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 31-40. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.317). (Tablo 16, Şekil 7.)

Tablo 15. Penisilin öncesi EGCG' nin 31-40. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	283,75	160,79	337,00	0.317
50mg/kg	225,50	100,22	229,00	
100mg/kg	322,13	138,34	318,00	

4.3.1.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için dalga diken sıklığı



Şekil 7. Penisilin öncesi EGCG' nin 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 41-50. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.578). (Tablo 17, Şekil 8.)

Tablo 16. Penisilin öncesi EGCG’ nin 41-50. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	288,88	195,23	382,00	0.578
50mg/kg	224,13	88,70	247,50	
100mg/kg	318,75	210,95	282,00	

£□0,00

100,00'

27 400,00

<75

«S

^ 300,00

a

c

2

Q î00.00

T

100,00

0.00

Kontrol

İki; 14

ICIO 140

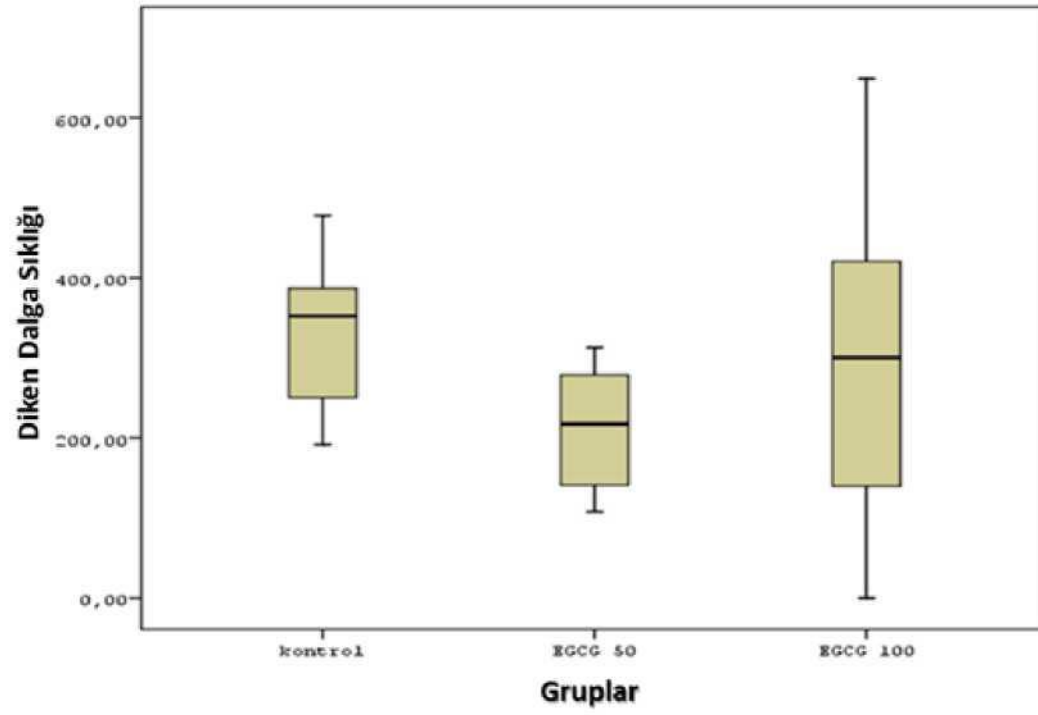
Gruplar

Şekil 8. Penisilin öncesi EGCG’ nin 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 51-60. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.172). (Tablo 18, Şekil 9.)

Tablo 17. Penisilin öncesi EGCG' nin 51-60. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

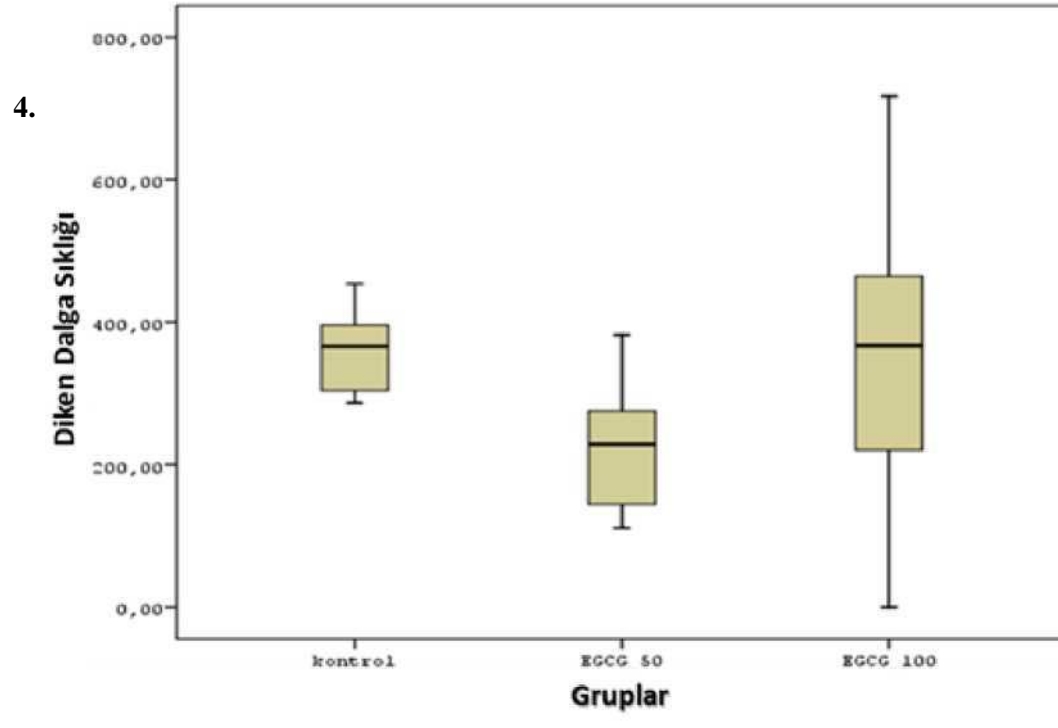
Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	307,50	148,35	352,50	0.172
50mg/kg	212,00	79,51	217,50	
100mg/kg	296,38	210,60	300,50	



Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 61-70. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.100) (Tablo 19, Şekil 10.)

Tablo 18. Penisilin öncesi EGCG' nin 51-60. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]
Şekil 9. Penisilin öncesi EGCG' nin 51-60. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	323,38	139,97	366,00	0.100
50mg/kg	223,63	90,12	228,50	
100mg/kg	352,63	220,90	367,00	

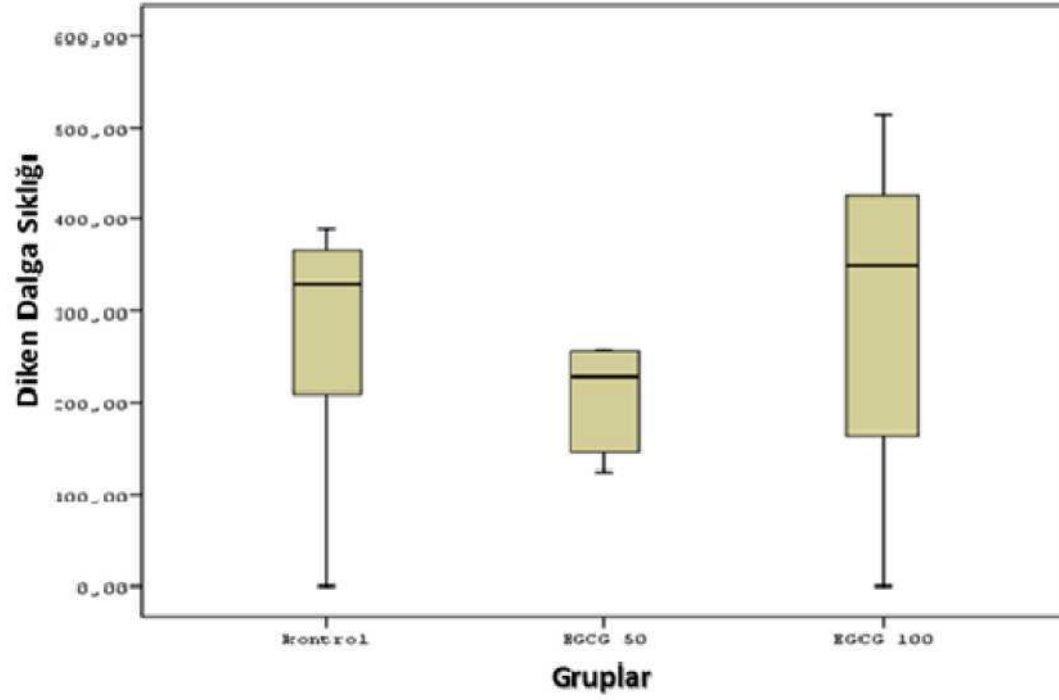


Şekil 10. Penisilin öncesi EGCG' nin 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 71-80. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.449) (Tablo 20, Şekil 11.)

Tablo 19. Penisilin öncesi EGCG' nin 71-80. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

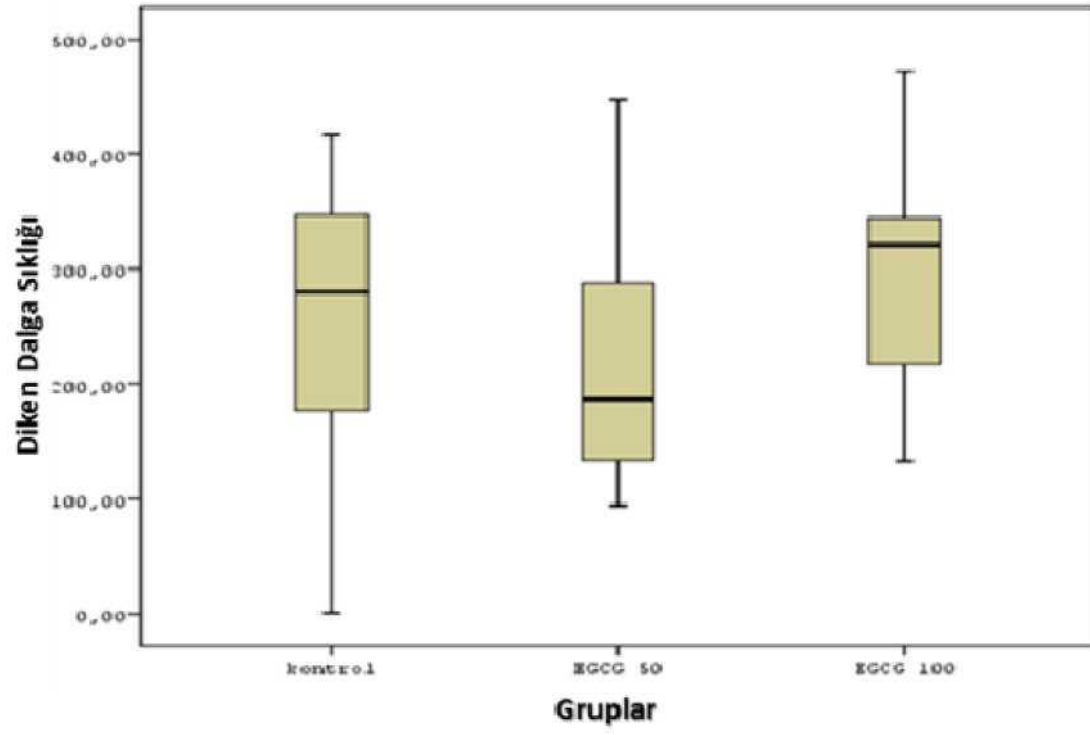
Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	274,75	131,40	330,00	0.449
50mg/kg	97,94	227,00	299,00	
100mg/kg	299,00	180,76	349,00	



Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 81-90. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.717) (Tablo 21, Şekil 12.)

Tablo 20. Penisilin öncesi EGCG' nin 81-90. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	253,13	136,00	280,00	0.717
50mg/kg	219,63	120,07	186,50	
100mg/kg	279,63	146,03	321,00	

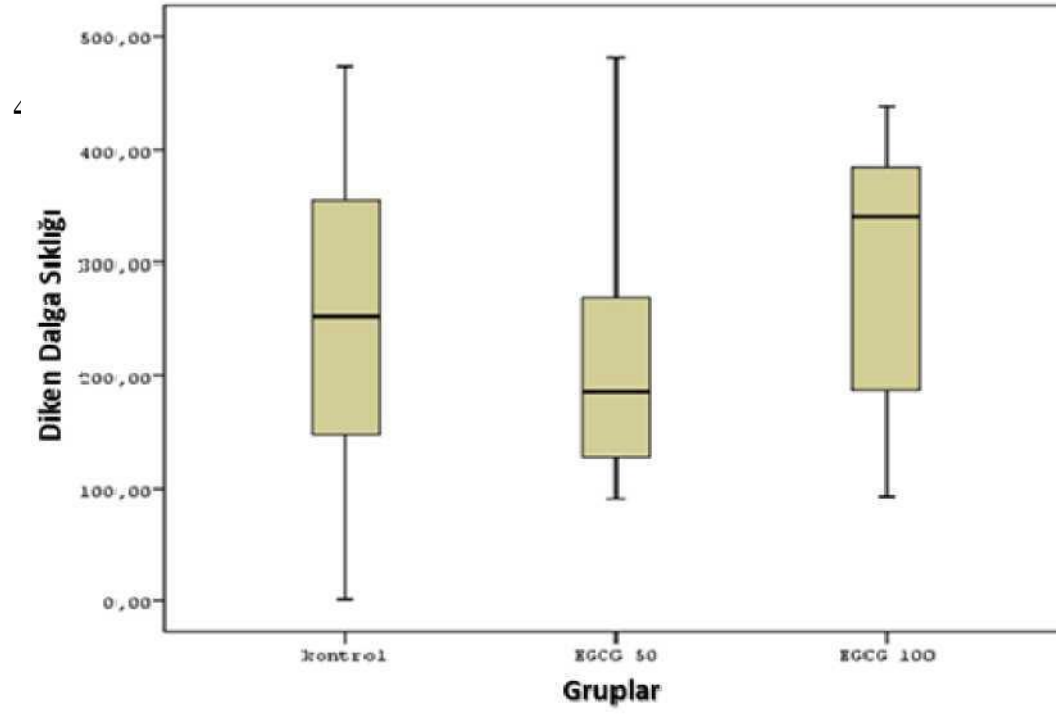


Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 91-100. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.477) (Tablo 22, Şekil 13)

Tablo 21. Penisilin öncesi EGCG' nin 91-100. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	247,75	156,23	252,50	0.477
50mg/kg	217,38	129,41	185,50	
100mg/kg	294,38	122,94	340,00	

Şekil 12. Penisilin öncesi EGCG' nin 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama.



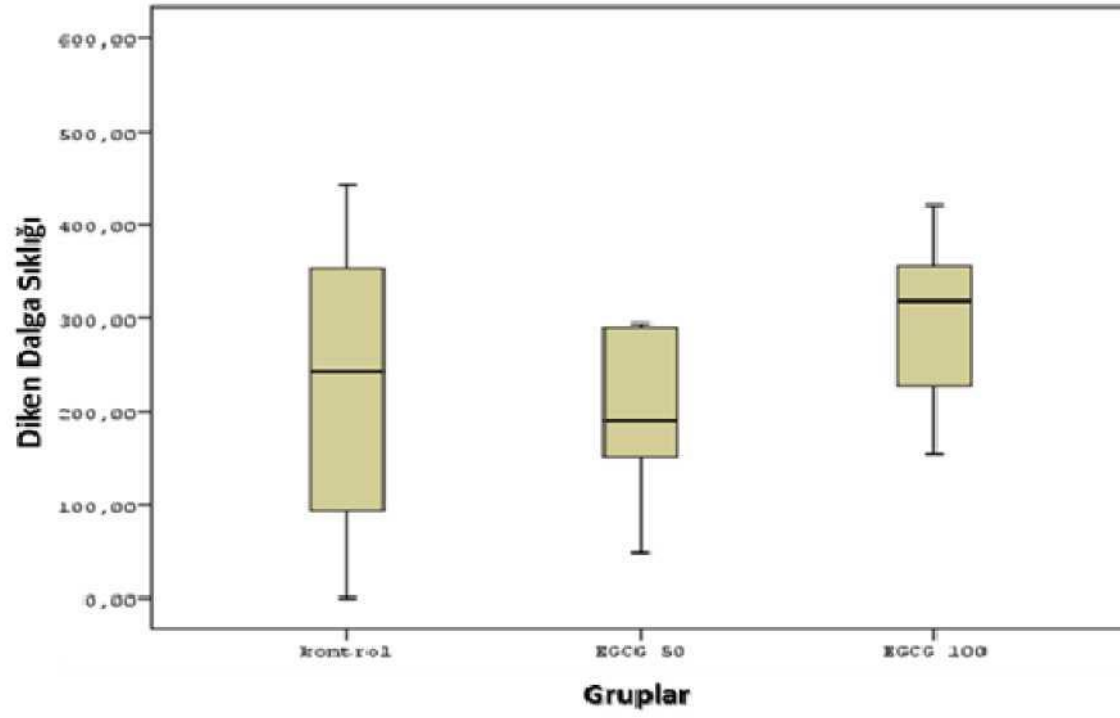
Şekil 13. Penisilin öncesi EGCG' nin 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 101-110. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.512). (Tablo 23, Şekil 13.)

4.3.1.11. Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için dalga diken sıklığı

Tablo 22. Penisilin öncesi EGCG' nin 101-110. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	227,88	163,66	243,50	0.512
50mg/kg	228,25	140,18	190,50	
100mg/kg	297,50	95,82	318,50	

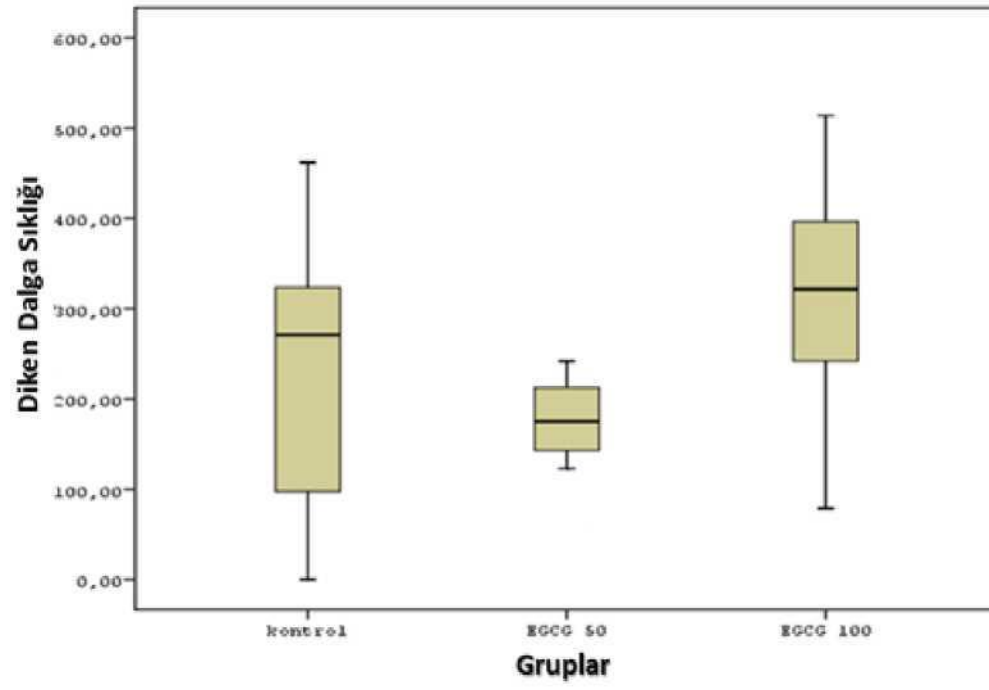


Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 111-120. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.188). (Tablo 24, Şekil 15.)

Tablo 23. Penisilin öncesi EGCG' nin 111-120. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	230,75	156,40	271,00	0.188
50mg/kg	197,25	131,93	175,00	
100mg/kg	314,13	135,01	321,50	

4.3.1.12. Epileptiform aktivitenin 111-120. dakikaları için dalga diken sıklığı



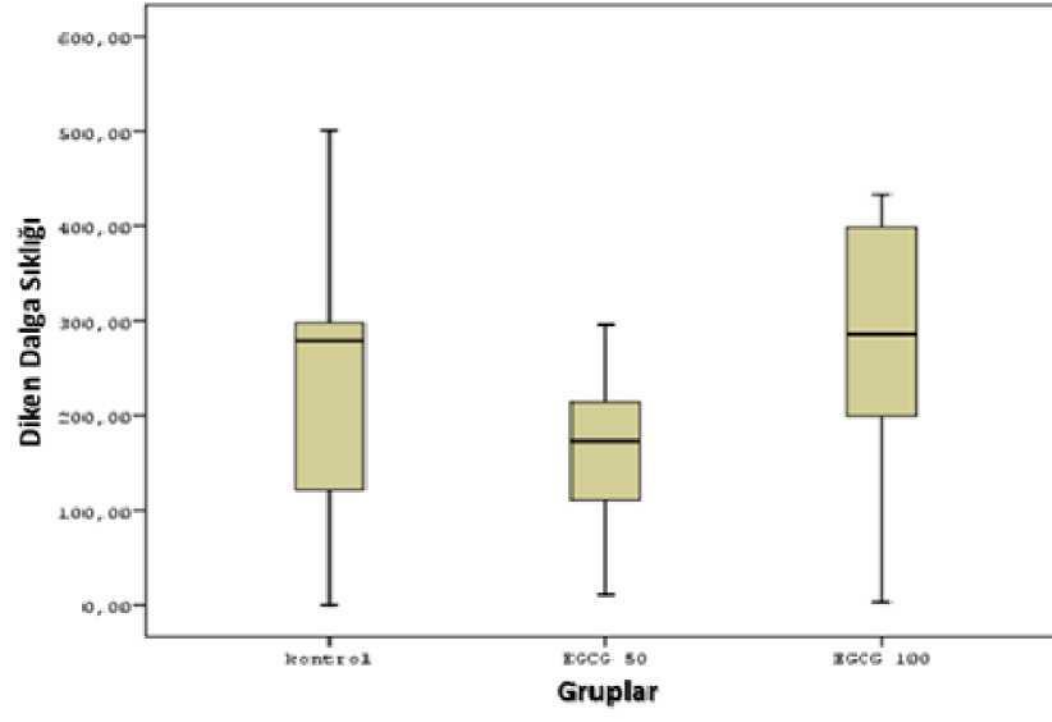
Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 121-130. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.179). (Tablo 25, Şekil 16.)

Tablo 24. Penisilin öncesi EGCG' nin 121-130. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	237,25	154,75	279,00	0.179
50mg/kg	162,75	86,00	173,00	
100mg/kg	275,38	144,36	285,50	

Şekil 15. Penisilin öncesi EGCG' nin 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

4.3

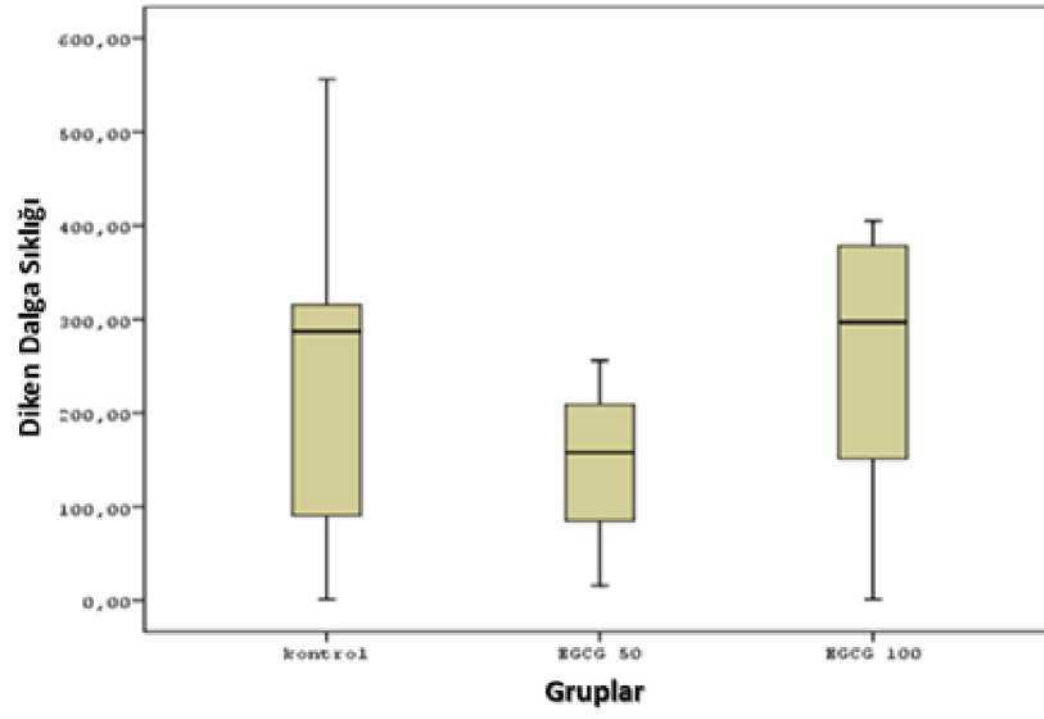


Şekil 16. Penisilin öncesi EGCG' nin 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 131-140. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.283) (Tablo 26, Şekil 17.)

4.3.1.14. Epileptiform aktivitenin 131-140. dakikaları için dalga diken sıklığı
Tablo 25. Penisilin öncesi EGCG' nin 131-140. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

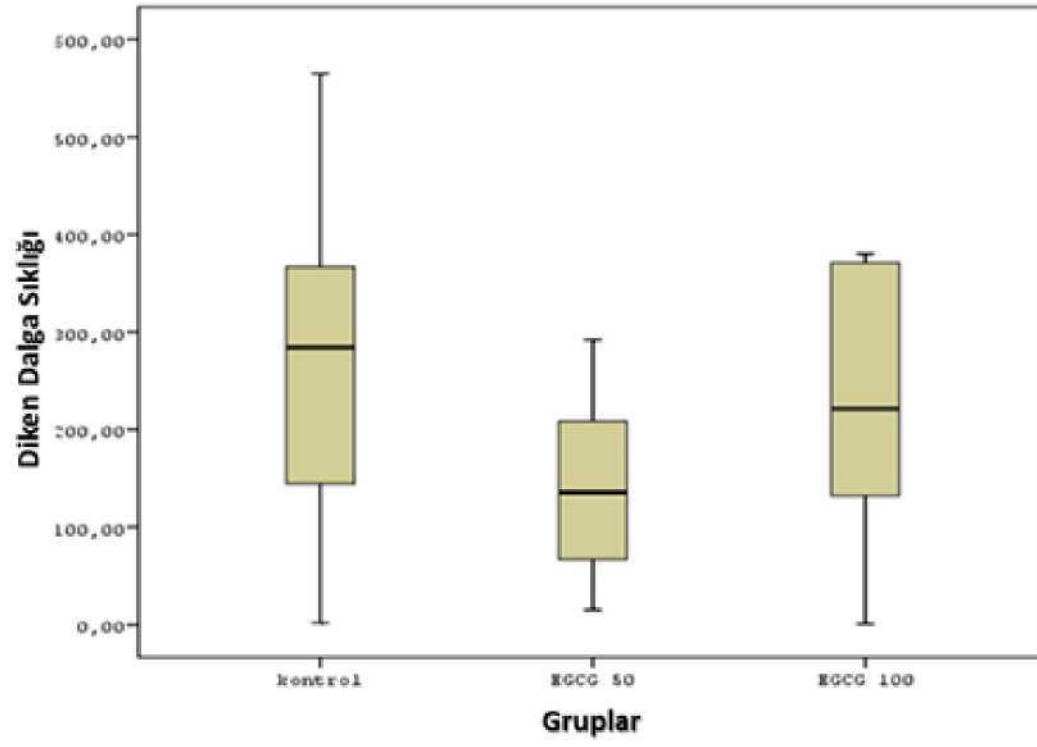
Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	242,87	178,17	287,00	0.283
50mg/kg	147,00	82,82	158,00	
100mg/kg	257,38	146,55	297,00	



Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 141-150. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.242) (Tablo 27, Şekil 18.)

Tablo 26. Penisilin öncesi EGCG' nin 141-150. dakikaları arası frekans ve p değeri
[p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	269,75	178,75	284,00	0.242
50mg/kg	141,13	98,77	135,50	
100mg/kg	228,75	140,60	221,50	

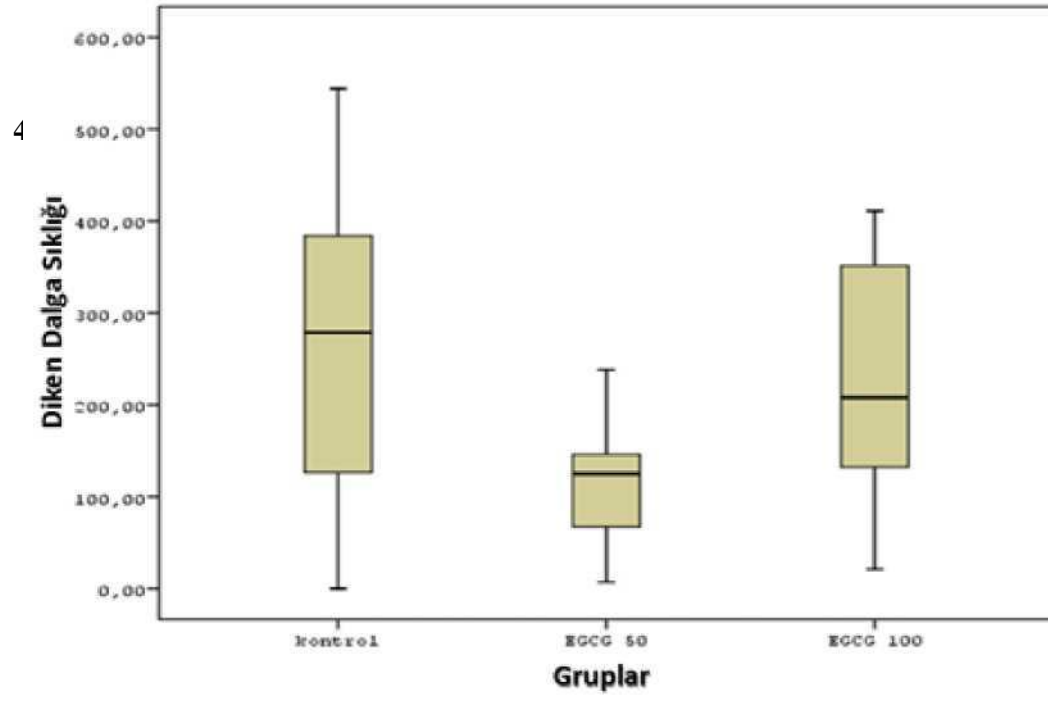


Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 151-160. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.107) (Tablo 28, Şekil 19)

Tablo 27. Penisilin öncesi EGCG' nin 151-160. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	265,38	180,13	279,00	0.107
50mg/kg	115,25	71,61	125,00	
100mg/kg	226,88	136,04	208,00	

Şekil 18. Penisilin öncesi EGCG' nin 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalama.



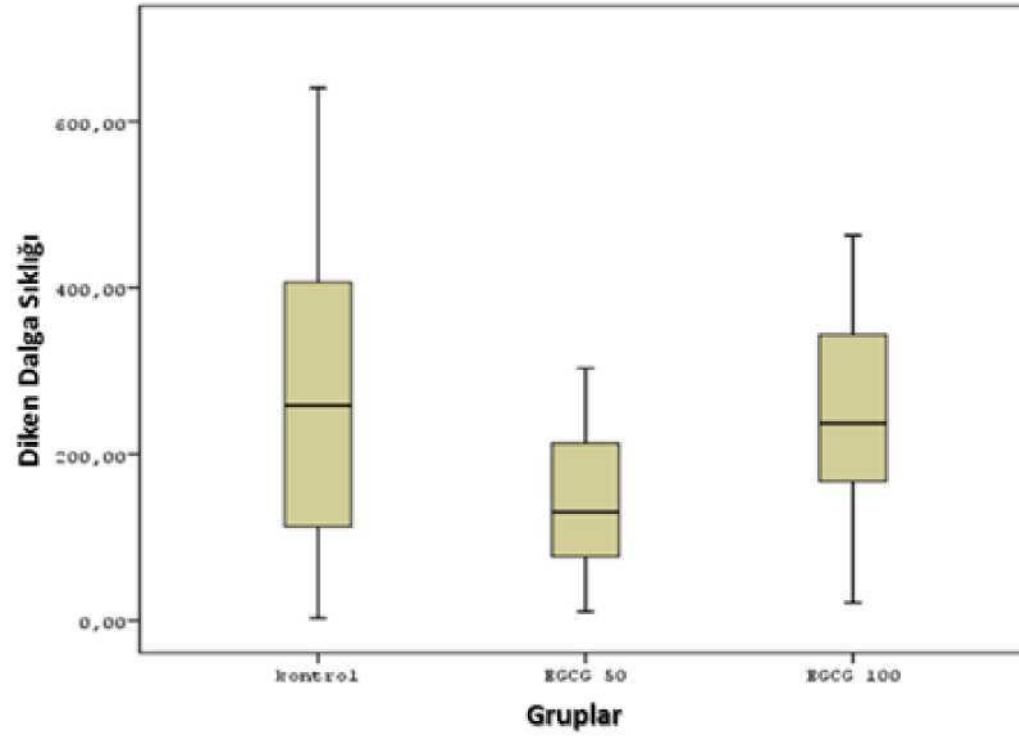
Şekil 19. Penisilin öncesi EGCG' nin 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 161-170. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.230) (Tablo 29, Şekil 20.)

4.3.1.17. Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için dalga diken sıklığı

Tablo 28. Penisilin öncesi EGCG' nin 161-170. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

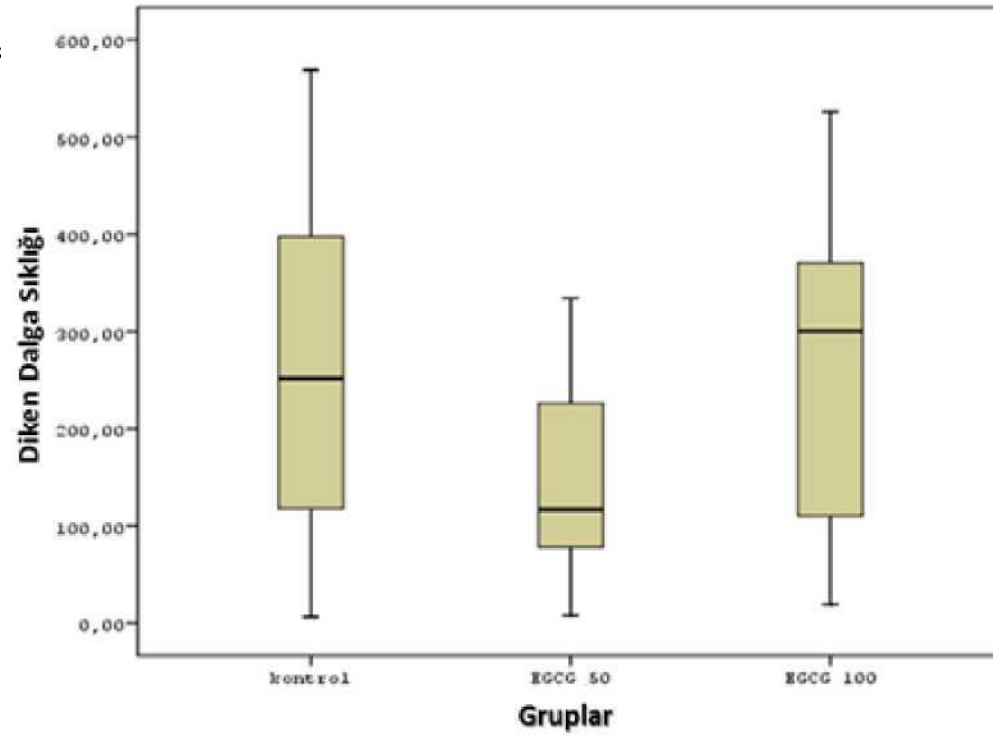
Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	274,88	212,87	258,50	0.230
50mg/kg	144,25	99,85	130,00	
100mg/kg	247,38	136,10	237,00	



Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 171-180. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.336) (Tablo 30, Şekil 21)

Tablo 29. Penisilin öncesi EGCG' nin 171-180. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P Değeri
Kontrol	263,50	192,41	251,50	0.336
50mg/kg	147,88	116,84	116,50	
100mg/kg	263,38	170,47	300,50	



Şekil 21. Penisilin öncesi EGCG’ nin 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

4.3.2. Nöbet sırasında verilen EGCG’ nin epileptik frekans değişkenine ait etkisi

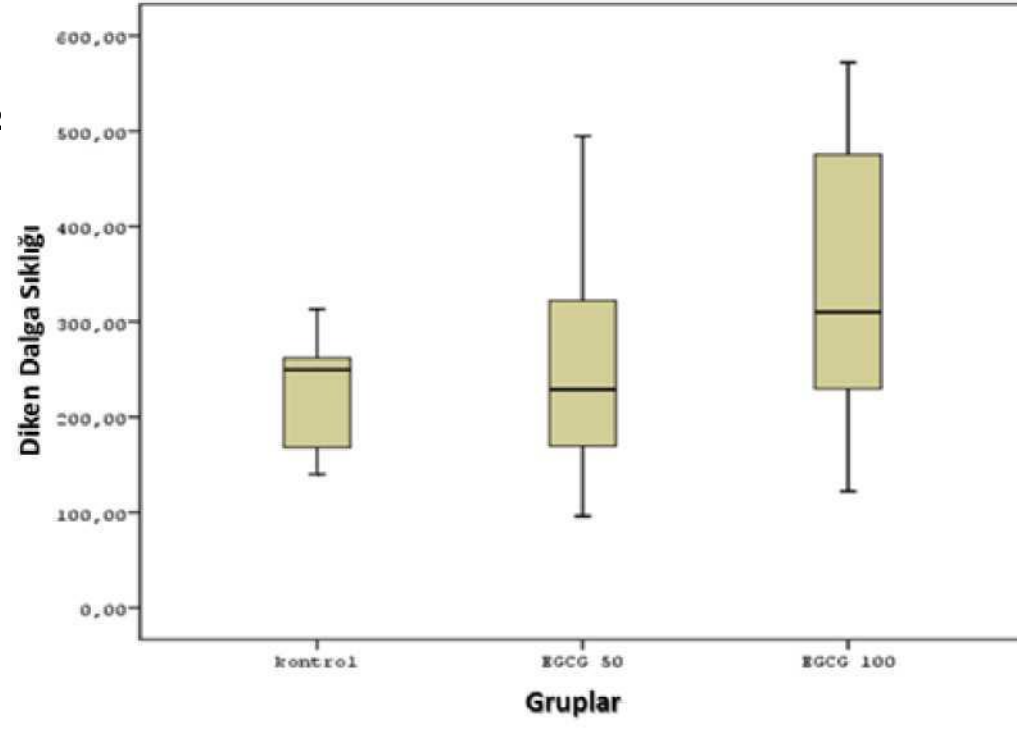
Bu bölümde tüm sonuçlar $p > 0.05$ çıktığından dolayı anlamlı bir farklılığa rastlanamamıştır.

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 0-10. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.346) (Tablo 31, Şekil 22.)

Tablo 30. Nöbet sırasında EGCG’ nin 0-10. dakikaları arası frekans ve p değeri [$p > 0.05$]

EGCG i.p	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	210,13	96,26	249,50	0.346
50mg/kg	257,57	134,37	229,00	
100mg/kg	340,50	156,82	310,00	

4.3.2

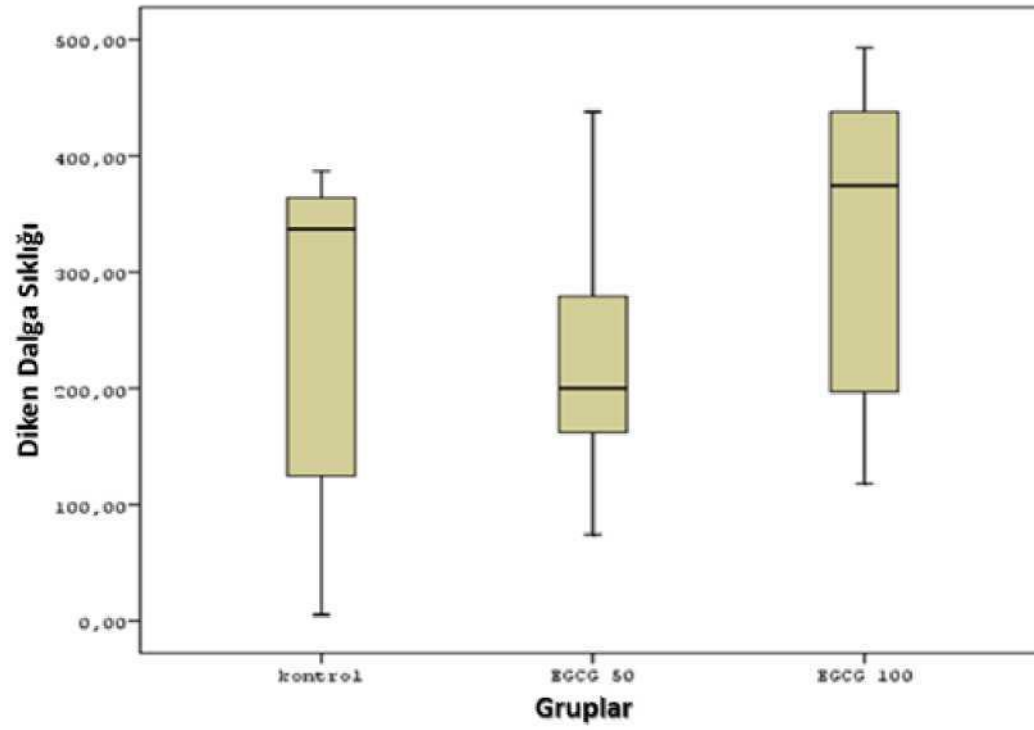


Şekil 22. Nöbet sırasında EGCG' nin 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 11-20. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.357) (Tablo 32, Şekil 23.)

4.3.2.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için dalga diken sıklığı
Tablo 31. Nöbet sırasında EGCG' nin 11-20. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

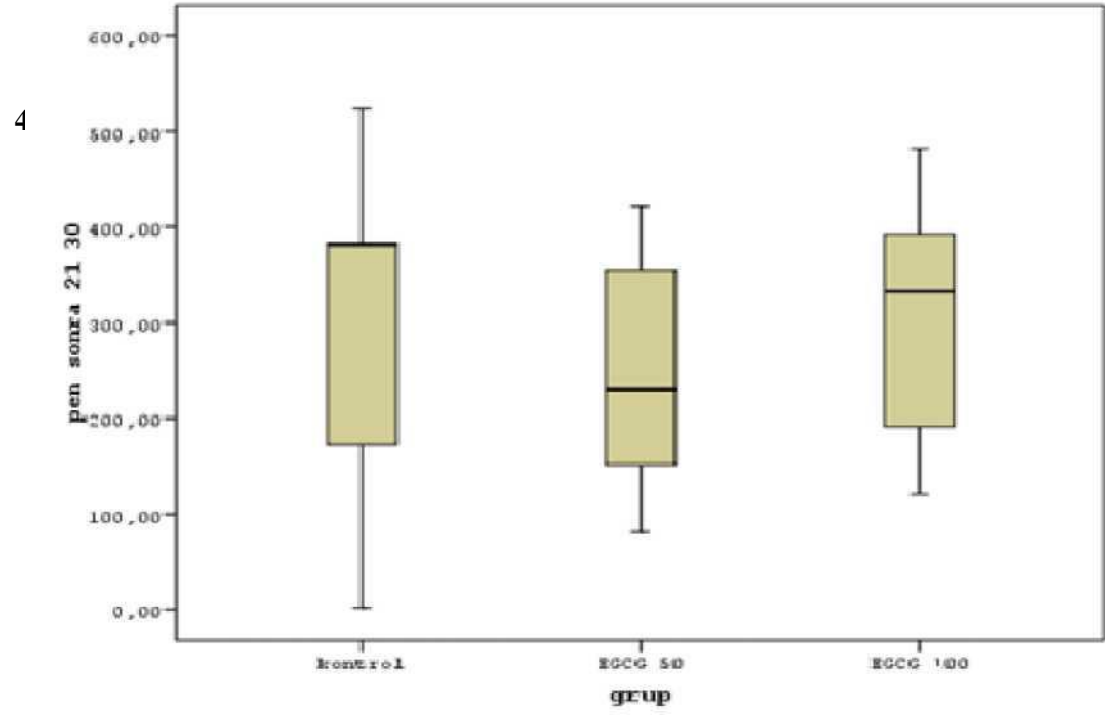
Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	255,38	151,60	337,00	0.357
50mg/kg	227,71	120,09	200,00	
100mg/kg	328,75	142,09	374,50	



Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 21-30. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.617). (Tablo 33, Şekil 24.)

Tablo 32. Nöbet sırasında EGCG' nin 21-30. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

EGCG i.p	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	300,38	169,27	382,00	0.617
50mg/kg	249,14	130,48	230,00	
100mg/kg	305,00	129,19	333,50	



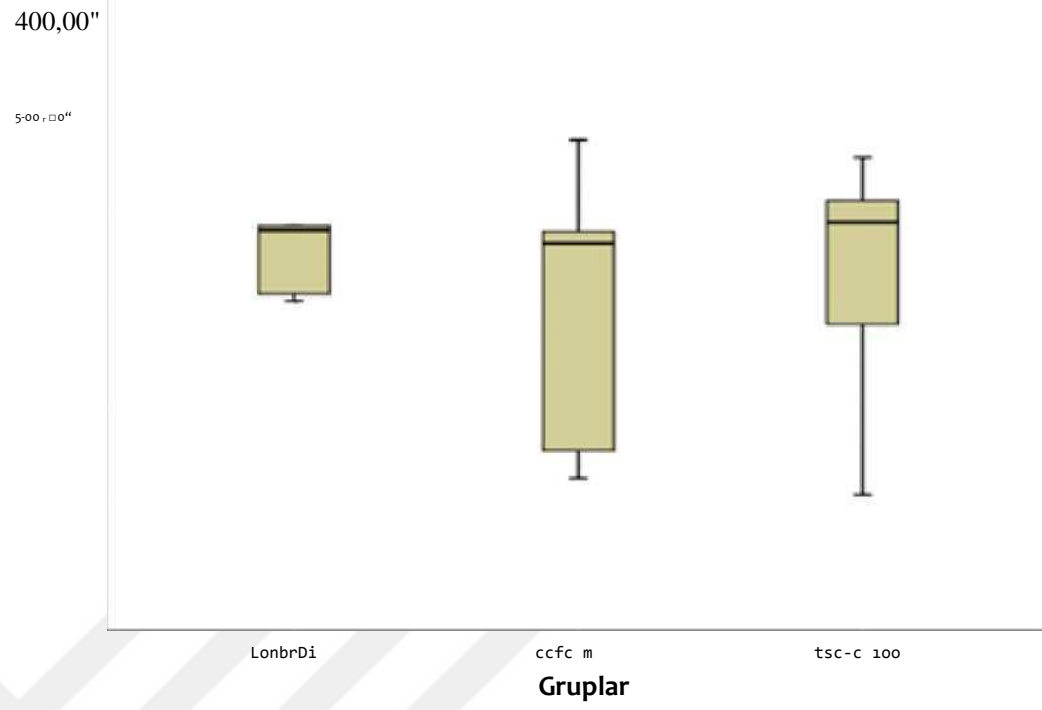
Şekil 24. Nöbet sırasında ECGG' nin 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

4.3.2.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için dalga diken sıklığı

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 31-40. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.611). (Tablo 34, Şekil 25.)

Tablo 33. Nöbet sırasında EGCG' nin 31-40. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	342,50	158,41	382,50	0.611
50mg/kg	291,43	143,27	369,00	
100mg/kg	342,88	122,14	390,50	



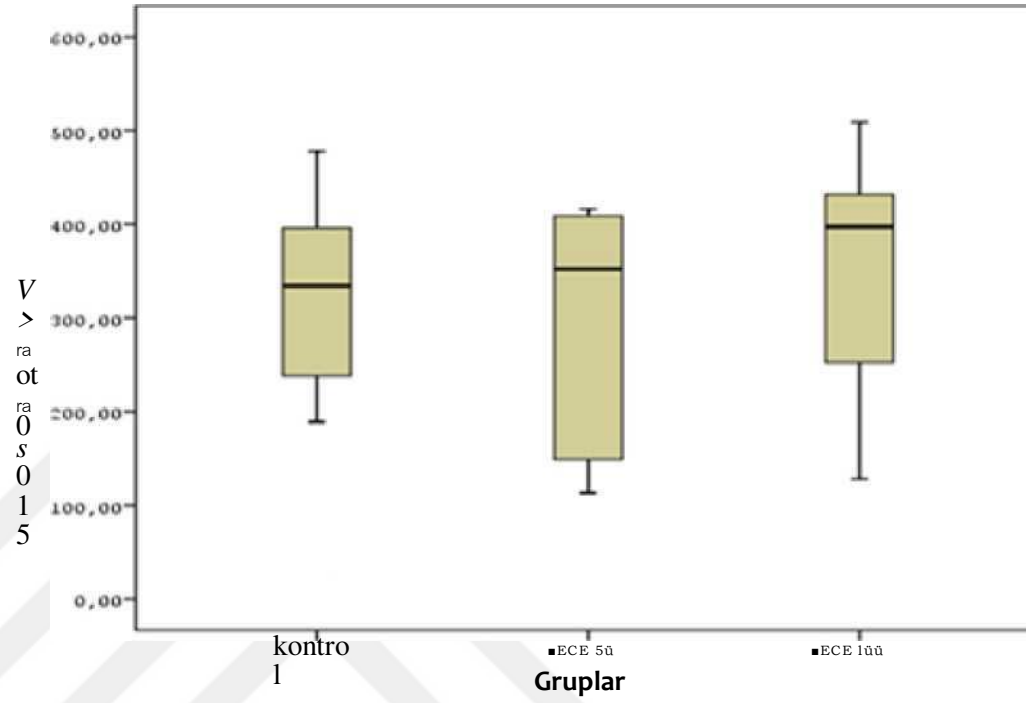
Şekil 25. Nöbet sırasında EGCG' nin 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

4.3.2.5. Epileptiform aktivitenin 41-50. dakikaları için dalga diken sıklığı

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 41-50. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.586). (Tablo 3, Şekil 26.)

Tablo 34. Nöbet sırasında EGCG' nin 41-50. dakikaları arası frekans ve p değeri
[p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	301,88	148,96	334,50	0.586
50mg/kg	285,29	142,26	352,00	
100mg/kg	350,00	126,23	397,50	



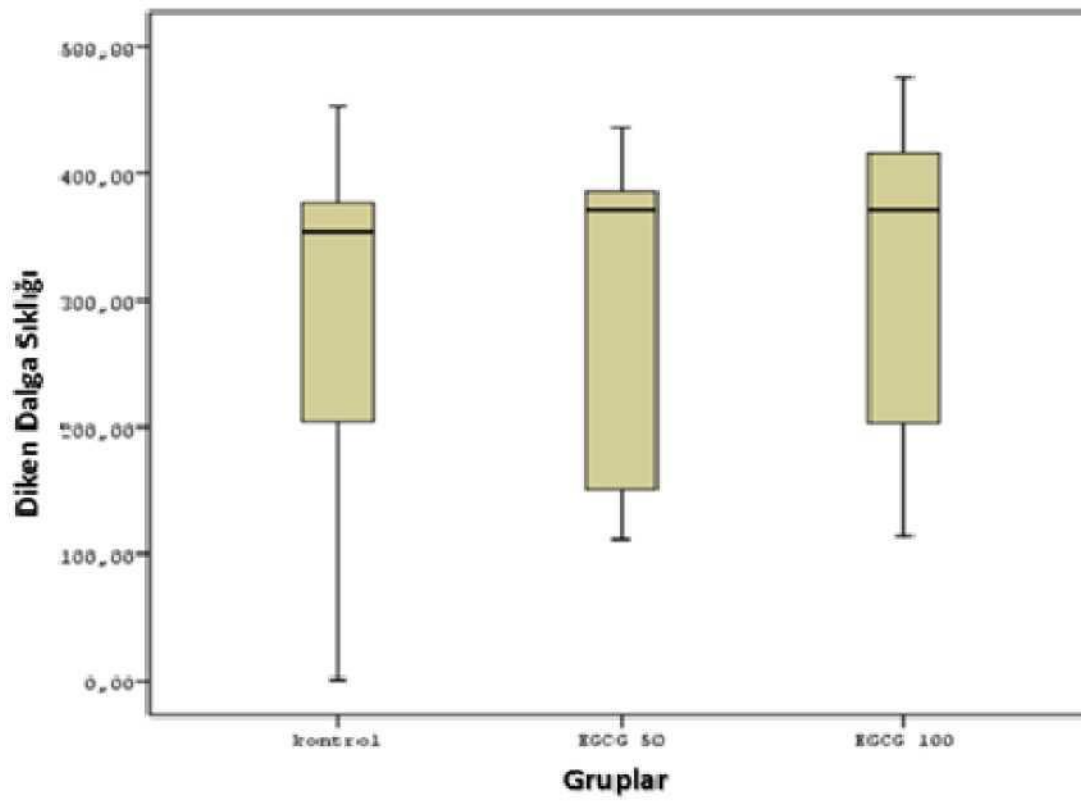
Şekil 26. Nöbet sırasında EGCG' nin 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 51-60. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.738) (Tablo 36, Şekil 27)

4.2.7. Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için dalga diken sıklığı

Tablo 35. Nöbet sırasında EGCG’ nin 51-60. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	290,63	146,70	354,50	0.738
50mg/kg	284,71	140,78	371,00	
100mg/kg	321,25	132,07	371,00	



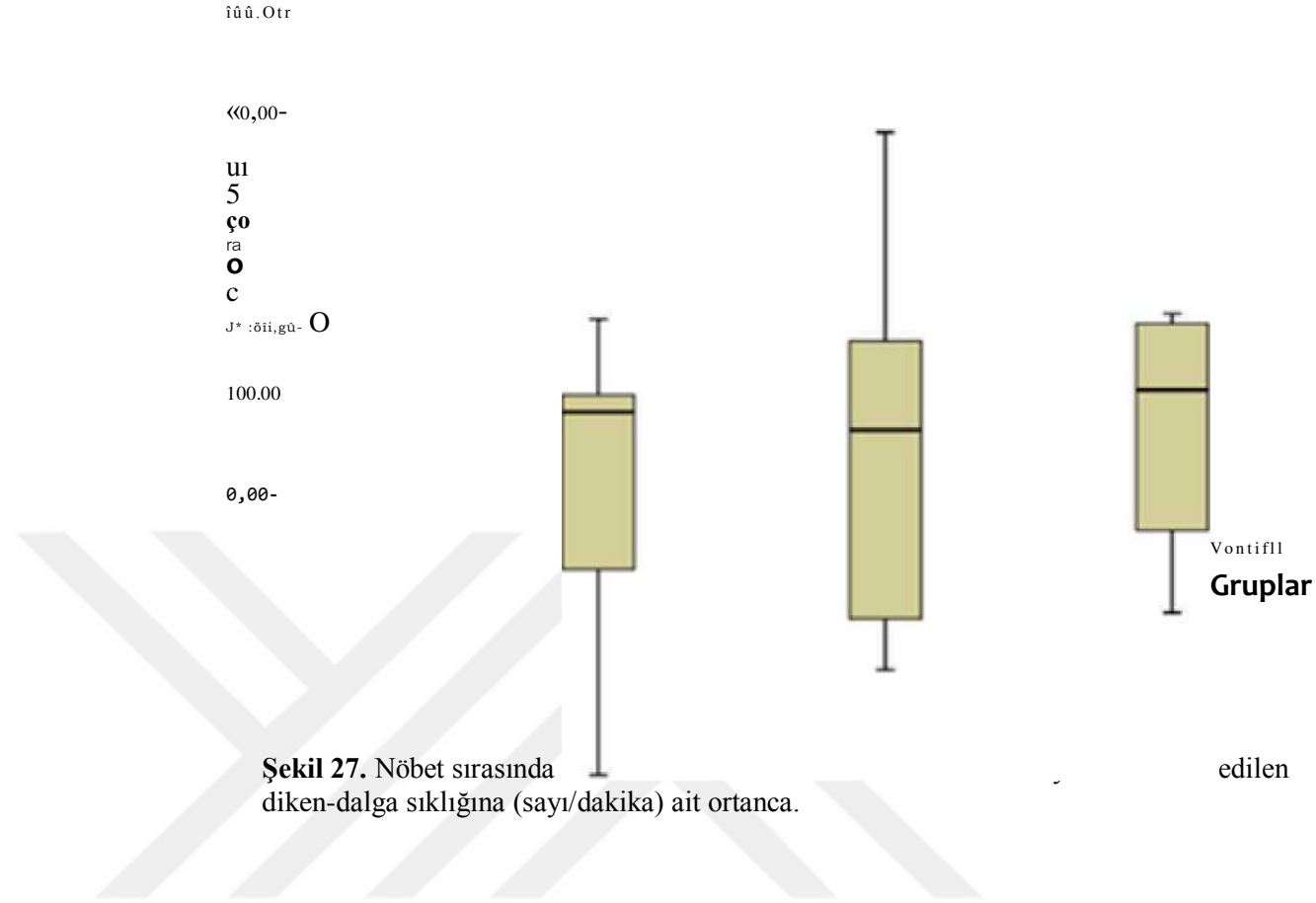
Şekil 28. Nöbet sırasında EGCG’ nin 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

4.3.2.6. Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için dalga diken sıklığı

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 61-70. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.660) (Tablo 37, Şekil 28.)

Tablo 36. Nöbet sırasında EGCG' nin 61-70. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

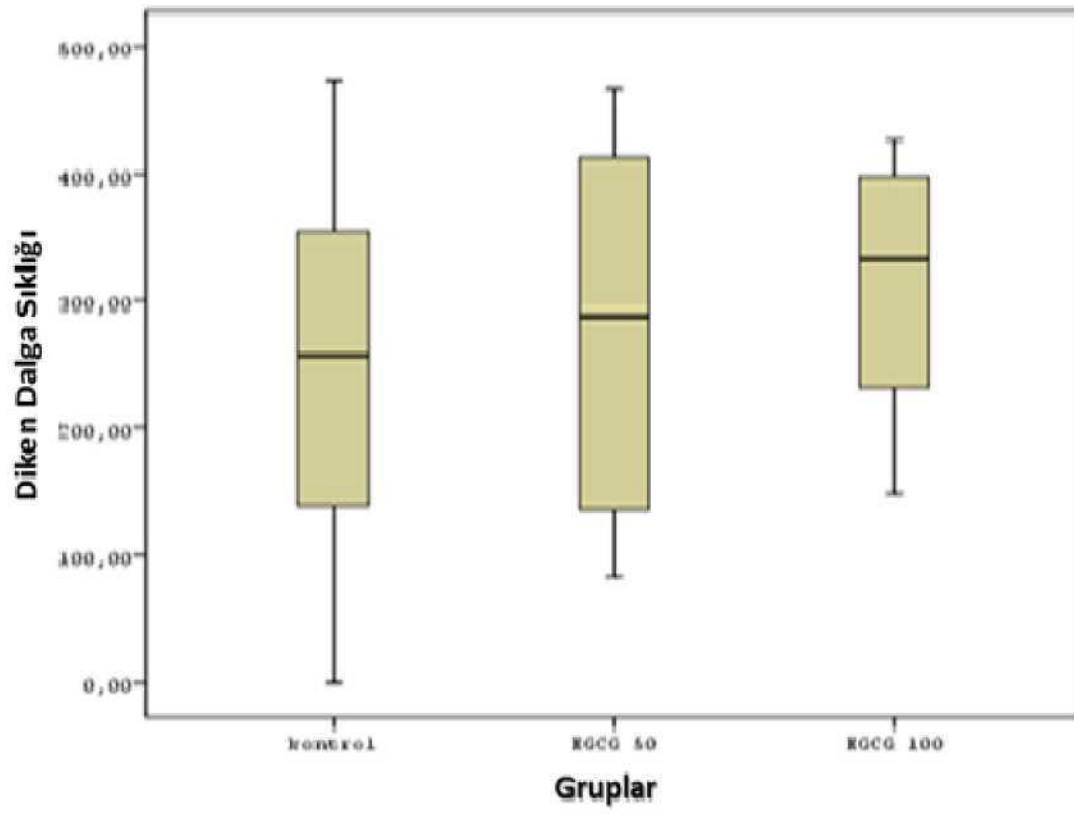
Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	268,88	135,27	331,50	0.660
50mg/kg	296,71	179,64	315,00	
100mg/kg	318,13	105,80	351,50	



Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 71-80. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.676) (Tablo 38, Şekil 29)

Tablo 37. Nöbet sırasında EGCG’ nin 71-80. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	246,63	157,27	257,00	0.676
50mg/kg	276,29	161,40	289,00	
100mg/kg	312,88	104,11	333,50	

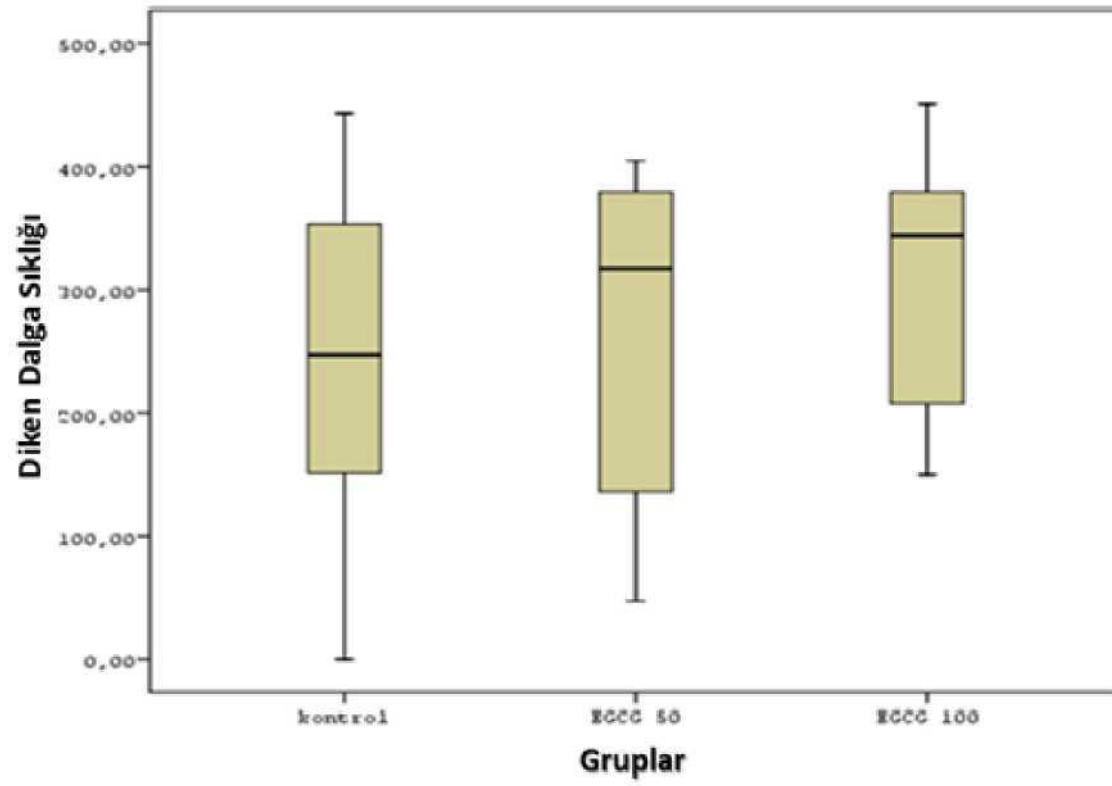


Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 81-90. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.560) (Tablo 39, Şekil 30.)

Tablo 38. Nöbet sırasında EGCG’ nin 81-90. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Şekil 29. Nöbet sırasında EGCG’ nin 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	243,38	148,56	247,00	0.560
50mg/kg	256,86	148,74	318,00	
100mg/kg	307,75	106,19	344,00	



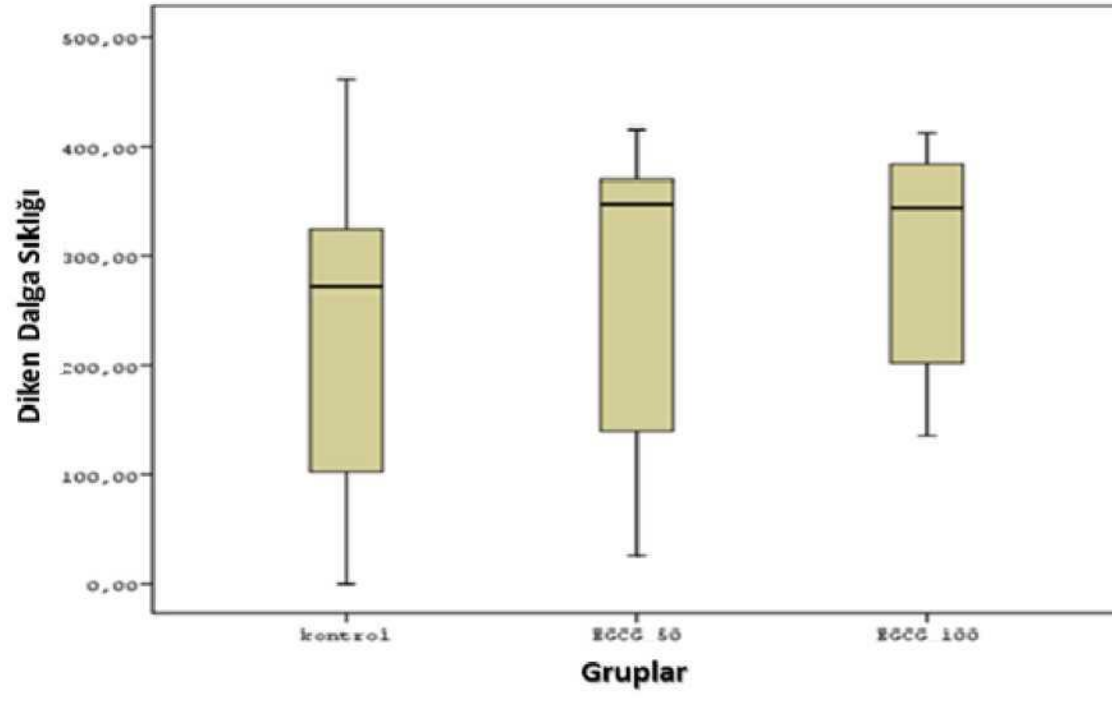
Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 91-100. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.481). (Tablo 40, Şekil 31.)

Tablo 39. Nöbet sırasında EGCG' nin 91-100. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	232,00	156,88	271,00	0.481
50mg/kg	258,00	156,52	347,00	
100mg/kg	300,75	105,86	343,50	

Şekil 31. Nöbet sırasında EGCG' nin 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

4.3



Şekil 30. Nöbet sırasında EGCG' nin 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

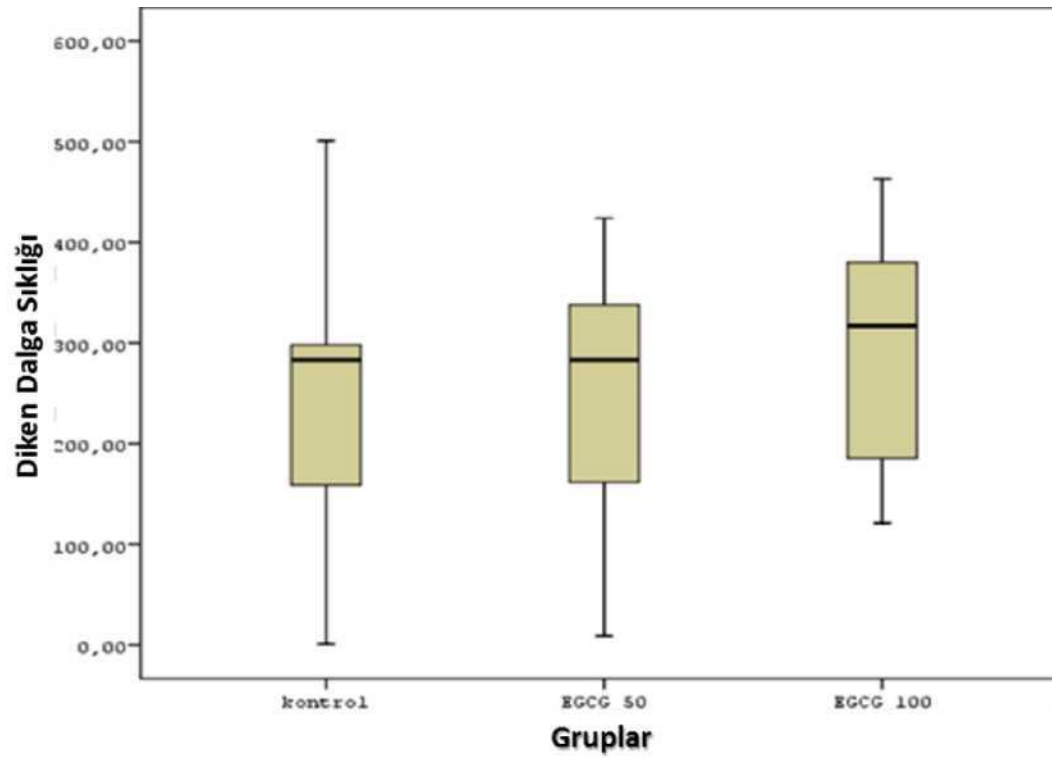
Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra

101-110. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı, (P değeri=0.641) (Tablo

4.3.2.11. Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için dalga diken sıklığı
41, Şekil 32.)

Tablo 40. Nöbet sırasında EGCG’ nin 101-110. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	247,75	156,47	283,00	0.641
50mg/kg	245,00	151,04	283,00	
100mg/kg	293,63	119,34	317,00	



Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra

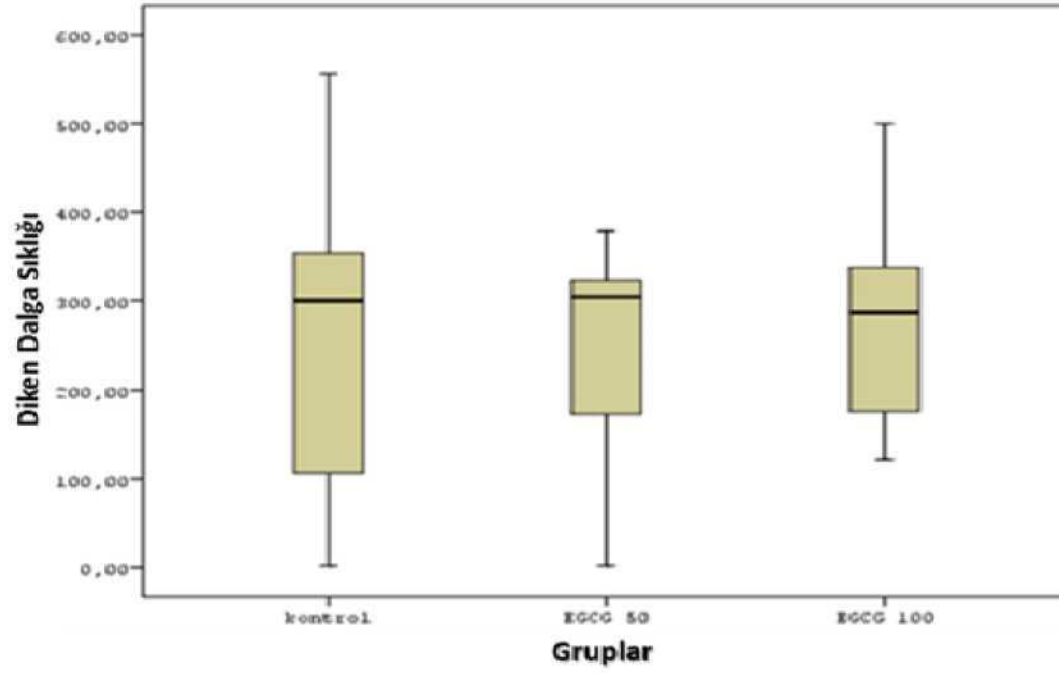
111-120. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.991) (Tablo

42, Şekil 33)

Tablo 41. Nöbet sırasında EGCG’ nin 111-120. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	259,75	179,14	300,00	0.991
50mg/kg	239,43	147,65	304,00	
100mg/kg	277,63	122,34	286,00	

4.3.2.13. Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için dalga diken sıklığı

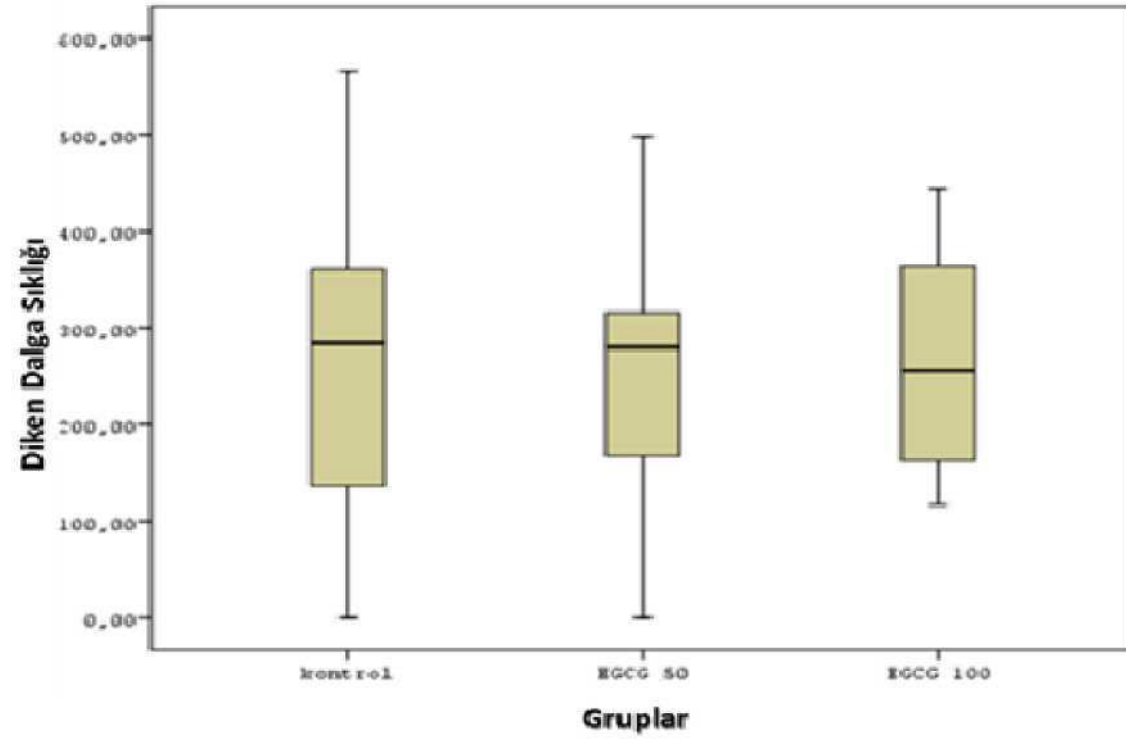


Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 121-130. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.982) (Tablo 43, Şekil 34.)

Tablo 42. Nöbet sırasında EGCG' nin 121-130. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	266,00	180,68	284,00	
50mg/kg	249,29	167,04	280,00	0.982
100mg/kg	265,50	123,20	256,00	

Şekil 34. Nöbet sırasında EGCG' nin 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortalanca.



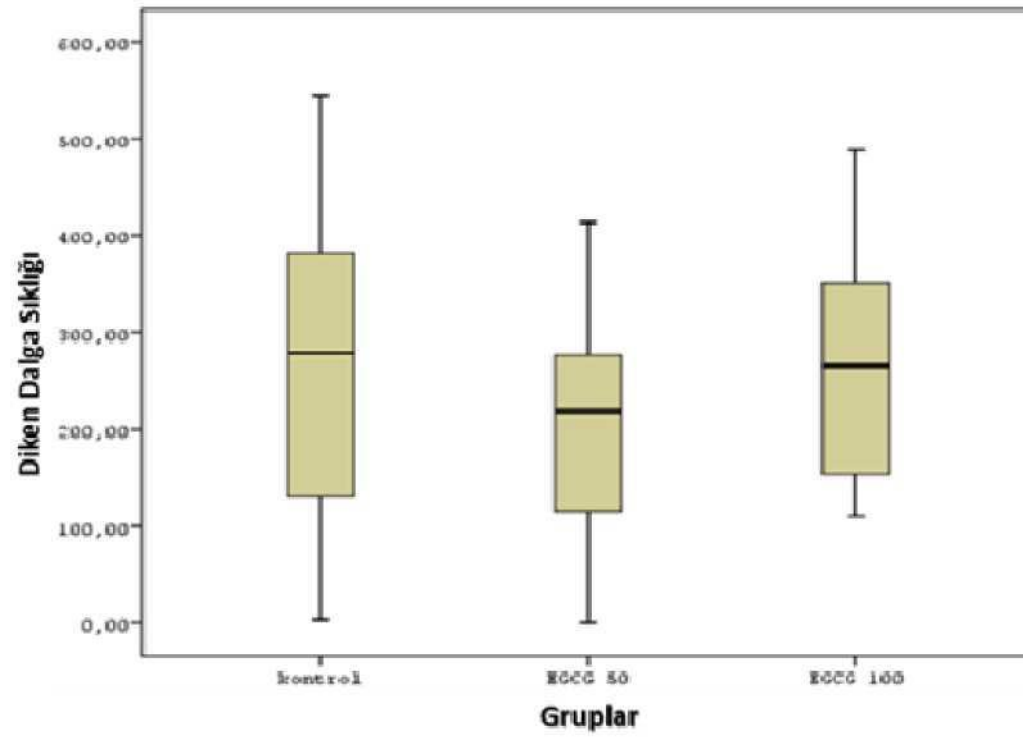
Şekil 33. Nöbet sırasında EGCG' nin 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden

sonra 131-140. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.681). (Tablo 44, Şekil 35.)

Tablo 43. Nöbet sırasında EGCG' nin 131-140. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	266,50	177,76	279,00	0.681
50mg/kg	202,57	147,03	219,00	
100mg/kg	267,38	131,55	265,50	



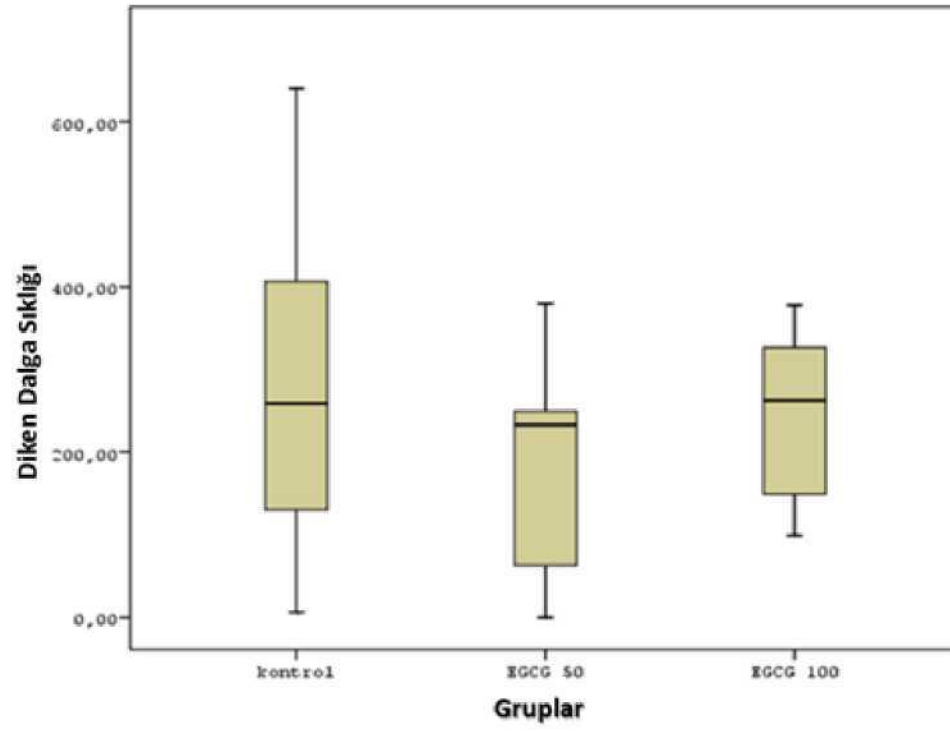
Şekil 35. Nöbet sırasında EGCG' nin 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 141-150. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.484) (Tablo 45, Şekil 36.)

Tablo 44. Nöbet sırasında EGCG' nin 141-150. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

4.3.2.16. Enilentiform aktivitenin 151-160. dakikaları için dalgı dıken sıklıkı

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	279,50	206,71	258,50	0.484
50mg/kg	176,86	141,77	233,00	
100mg/kg	244,13	103,13	262,50	



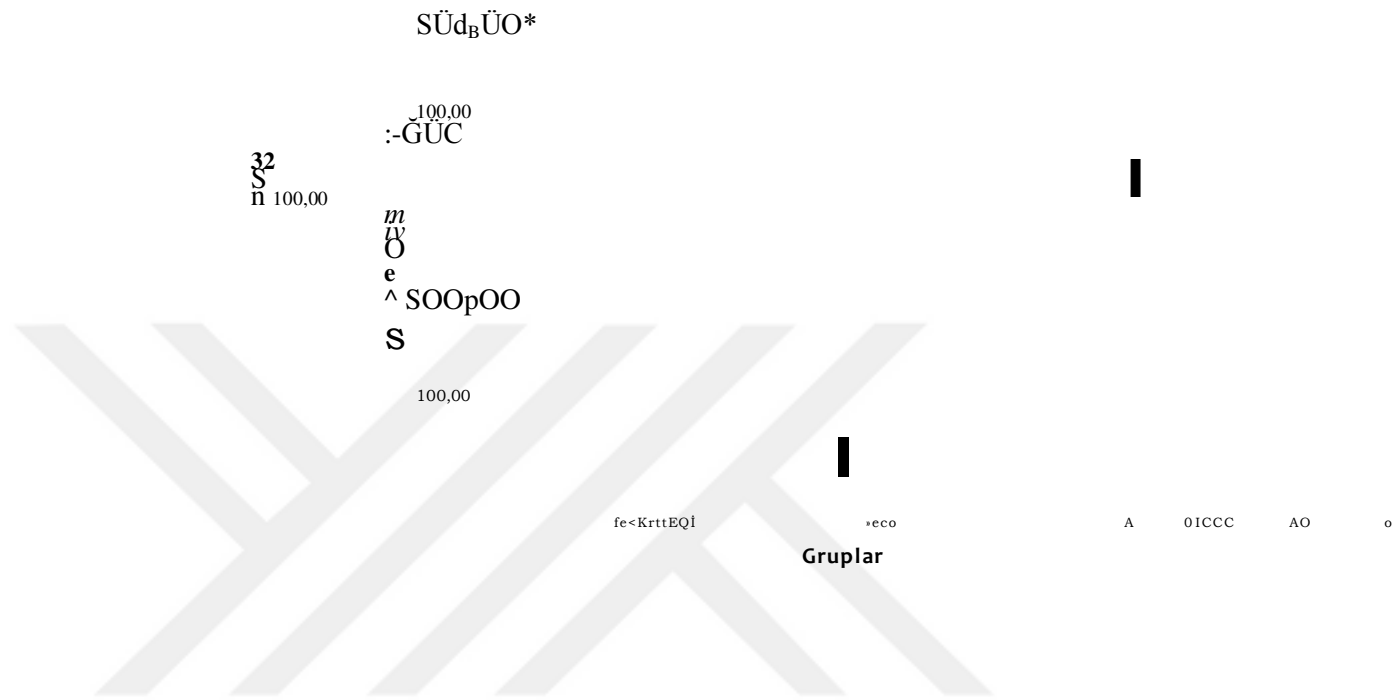
Şekil 37. Nöbet sırasında EGCG' nin 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen dıken-dalga sıklıkına (sayı/dakika) ait ortanca.

4.3.2.15. Epileptiform aktivitenin 141-150. dakikaları için dalga diken sıklığı

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 151-160. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.383). (Tablo 46, Şekil 37.)

Tablo 45. Nöbet sırasında EGCG’ nin 151-160. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	262,13	193,40	251,50	0.383
50mg/kg	170,00	143,67	189,00	
100mg/kg	214,38	109,05	243,50	



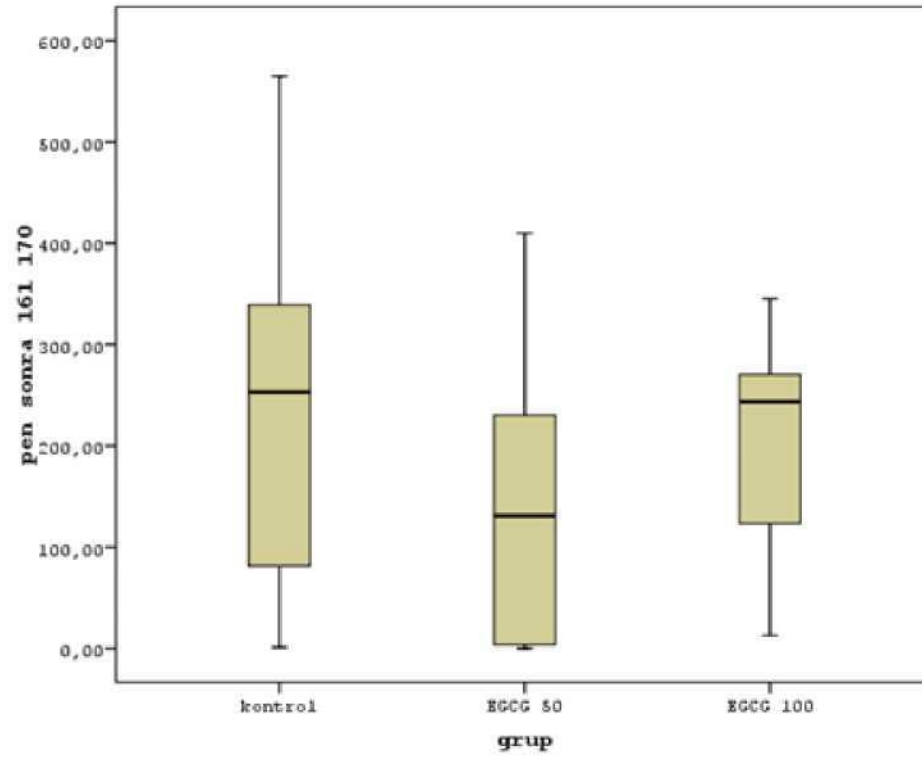
Şekil 36. Nöbet sırasında EGCG’ nin 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

4.3.2.17. Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için dalga diken sıklığı

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 161-170. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P değeri=0.283) (Tablo 47, Şekil 38)

Tablo 46.Nöbet sırasında EGCG' nin 161-170. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	239,13	185,26	253,00	0,283
50mg/kg	144,29	156,06	131,00	
100mg/kg	204,13	107,95	243,50	



Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 171-180. dakikaları arasında diken dalga sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (P

Şekil 38. Nöbet sırasında EGCG' nin 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

değeri=0.296) (Tablo 48, Şekil 39.)

Tablo 47. Nöbet sırasında EGCG' nin 171-180. dakikaları arası frekans ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama Sayı/dk	SD Sayı/dk	Medyan Sayı/dk	P değeri
Kontrol	215,75	175,03	223,00	0.296
50mg/kg	116,00	126,67	127,00	
100mg/kg	170,38	98,46	179,00	

tSC_rM-

lao.ao-

S

TM ioo,üö*

SP

ev

D

c

^ roo,ou"

5

!ç*itt.fc4l

IMG' io

IMG' İÜ0

Gruplar

4.3.3. Penisilin öncesi verilen EGCG' nin genlik değişkenine ait etkisi

Aşağıdaki tablolarda farklı zamanlarda ölçülen genlik değişkeni bakımından kontrol, EGCG 50 ve EGCG 100 mg/kg gruplarına ait tanımlayıcı değerler ortalama sayı/dk, standart sapma ve medyan olarak verilmiştir.

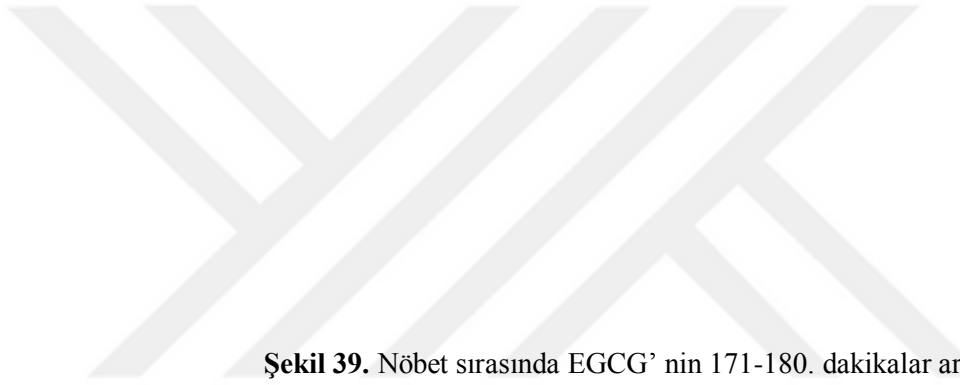
4.3.2.18. Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için dalga diken sıklığı

Grupların kontrol penisilin, penisilin öncesi 50 ve 100 mg/kg EGCG genlik ortancalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değerleri yer almaktadır. (Tablo 49.)

Kontrol penisilin, nöbet sırasında 50 ve 100 mg/kg EGCG gruplarının genlik ortancalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değerleri ise (Tablo 50.) yer almaktadır.

Tablolar incelendiğinde, 11-20 ve 21-30 dakikaları arasında ölçülen penisilin öncesi genlik değişkeni bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır (sırasıyla $p=0,049$; $p=0,046$). Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde kontrol grubunun 11-20. ve 21-30. dakikaları arasında ölçülen penisilin öncesi genlik ortancasının EGCG 50 ve 100 mg/kg grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p değerleri 0,007; 0,008).

Ancak gruplar arasında diğer dakikalarda ölçülen POG ortancaları bakımından anlamlı farklılıklara rastlanmamıştır (her biri için $p>0.05$). Nöbet sırasında farklı dakikalarda ölçülen genlik değişkeni bakımından ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (her biri için $p>0.05$).



Şekil 39. Nöbet sırasında EGCG' nin 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait ortanca.

Tablo 48. Penisilin öncesi verilen 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG ve kontrol grubunu genlik yönünden karşılaştıran tablo

Genlik Zaman Periyotları Dakika	Kontrol			EGCG_50			EGCG_100			P
	Ortalama	SD	Medyan	Ortalama	SD	Medyan	Ortalama	SD	Medyan	
0-10	0,8011	0,6871	0,5267	1,1413	0,9033	0,8309	0,6712	0,3468	0,5424	0,728
11-20	2,0658	1,0064	2,2096	1,6367	0,6197	1,7175	1,0971	0,6240	0,8256	0,049
21-30	3,055	1,364	3,269	2,271	0,807	2,199	1,584	0,774	1,580	0,046
31-40	2,920	1,680	2,659	2,393	0,925	2,277	1,730	0,915	1,727	0,186
41-50	2,995	1,690	2,977	2,526	1,139	2,306	2,000	0,990	1,968	0,329
51-60	2,6858	1,4208	2,8399	2,3393	1,0544	2,0850	2,0701	1,2398	1,7721	0,441
61-70	2,8849	1,7269	2,9184	2,4695	1,5000	2,2102	2,0810	1,2709	1,8400	0,523
71-80	3,1507	2,1229	2,9612	2,4632	1,7097	2,0075	1,9225	,9435	1,9440	0,454
81-90	3,040	1,992	2,895	2,342	1,487	2,144	1,844	,869	1,916	0,258
91-100	2,7571	1,8796	2,3903	2,2375	1,4980	2,1119	1,9709	,6947	1,8461	0,733
101-110	2,8513	2,0047	2,4780	2,1216	1,3740	1,9103	1,9914	1,0859	1,8180	0,685
111-120	3,2118	2,3710	2,8807	2,0272	1,3434	1,9050	1,8932	,9070	1,9982	0,539
121-130	3,2221	2,2842	2,8676	1,9852	1,3656	1,8650	1,8591	,9124	2,0558	0,210
131-140	3,0612	1,9857	2,8873	2,0116	1,4393	1,7807	1,8778	,9334	2,0484	0,402
141-150	2,9965	1,8730	3,0659	2,0472	1,4927	1,8927	1,8203	,8944	2,0060	0,225
151-160	2,6233	1,5157	2,7598	2,0833	1,4561	1,9790	1,8505	,9730	2,0870	0,418
161-170	2,34	1,21	2,54	2,11	1,50	1,95	1,97	,99	2,60	0,907
171-180	2,9953	2,1388	2,5917	2,0859	1,6565	1,6453	1,9390	,7545	2,3226	0,472

Tablo 49. Nöbet sırasında verilen 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG ve kontrol grubunu genlik yönünden karşılaştıran tablo.

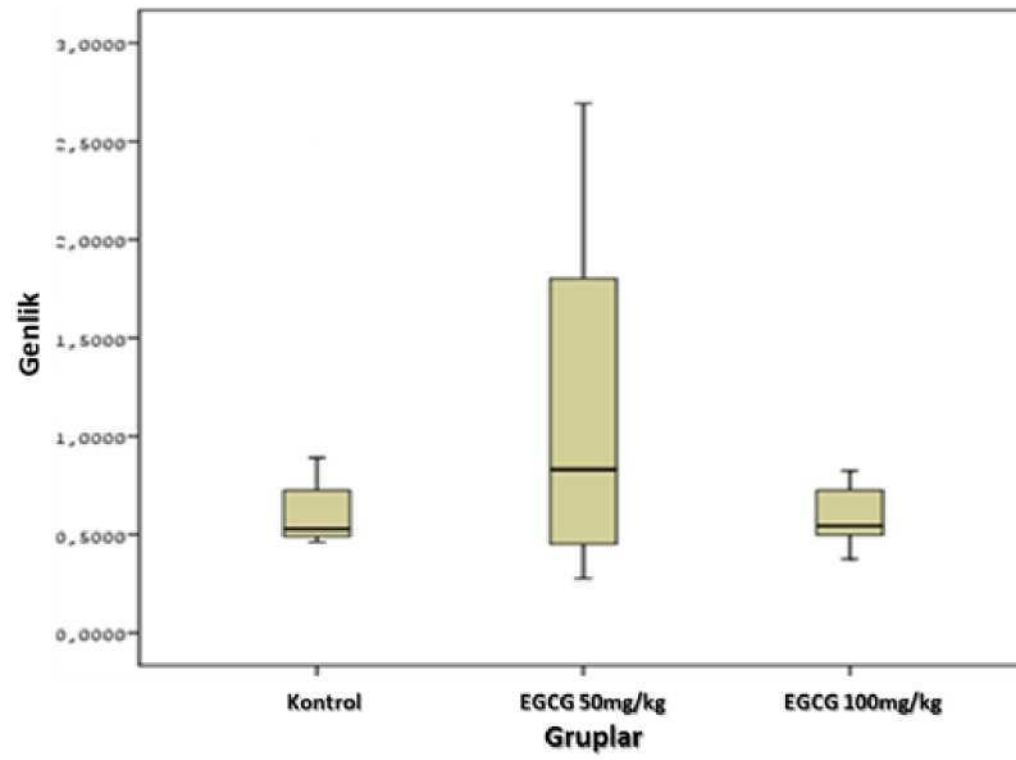
Genlik Zaman Periyotları Dakika	Kontrol			EGCG_50			EGCG_100			P
	Ortalama	SD	Medyan	Ortalama	SD	Medyan	Ortalama	SD	Medyan	
0-10	3,021	1,440	3,269	2,262	,593	2,136	2,570	,831	2,515	0,492
11-20	2,882	1,665	2,659	2,505	,664	2,261	2,621	,946	2,528	0,826
21-30	2,986	1,7064	2,976	2,4443	,610	2,2701	2,6270	1,0888	2,654	0,700
31-40	2,680	1,4185	2,839	2,3324	,655	2,0895	2,6020	1,2635	2,529	0,657
41-50	2,866	1,7106	2,918	2,1221	,809	1,8421	2,5553	1,3073	2,360	0,512
51-60	3,123	2,104	2,900	2,181	,837	1,713	2,538	1,312	2,085	0,585
61-70	3,013	2,0097	2,894	1,9984	,692	1,6599	2,5868	1,1037	2,285	0,483
71-80	2,759	1,8986	2,390	2,0048	,803	1,5645	2,5274	1,0098	2,481	0,446
81-90	2,861	2,0060	2,478	1,8232	,705	1,5747	2,5795	,9245	2,491	0,246
91-100	3,231	2,3733	2,880	1,8687	,842	1,5081	2,3795	1,0054	2,502	0,398
101-110	3,240	2,2668	2,867	1,6359	,722	1,3768	2,1895	,8439	2,450	0,214
111-120	3,006	1,9928	2,887	1,6976	,789	1,3523	2,0936	,9568	2,436	0,292
121-130	2,973	1,8688	3,065	1,4521	,685	1,2824	2,1773	1,1356	2,429	0,263
131-140	2,647	1,4836	2,759	1,5008	,679	1,4957	2,0330	,9851	2,163	0,214
141-150	2,337	1,1830	2,539	1,3380	,874	1,4237	2,2123	,9614	2,191	0,162
151-160	2,973	2,1523	2,591	1,3273	,919	1,3463	1,9974	,9323	1,925	0,210
161-170	3,060	2,0602	2,748	1,2806	,904	1,2997	1,9072	,9447	1,811	0,139
171-180	2,934	1,9976	2,685	,9785	,830	1,2896	1,8458	,9524	1,617	0,061

4.3.3.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için genlik karşılaştırması

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 0-10. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.728) (Tablo 51, Şekil 40.)

Tablo 50. Penisilin öncesi EGCG' nin 0-10. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	0,8011	0,6871	0,5267	0.728
50mg/kg	1,1413	0,9033	0,8309	
100mg/kg	0,6712	0,3468	0,5424	



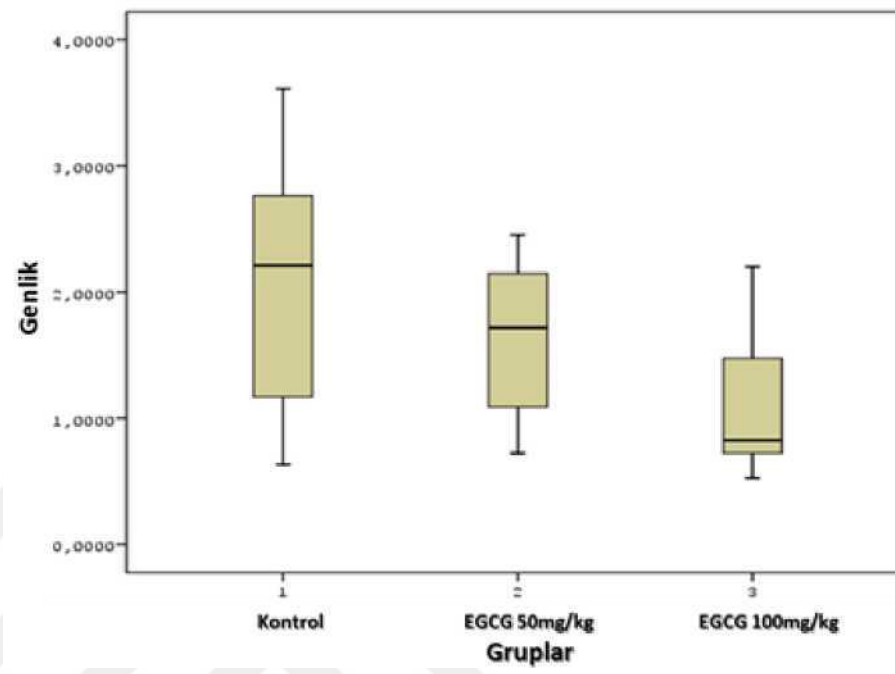
Şekil 40. Penisilin öncesi EGCG' nin 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.3.1. Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için genlik karşılaştırması

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 11-20. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında fark anlamlı bulunmuştur (P değeri=0.049). (Tablo 52, Şekil 41.)

Tablo 51. Penisilin öncesi EGCG' nin 11-20. dakikaları arası genlik ve p değeri [p<0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,0658	1,0064	2,2096	0,049
50mg/kg	1,6367	0,6197	1,7175	
100mg/kg	1,0971	0,6240	0,8256	



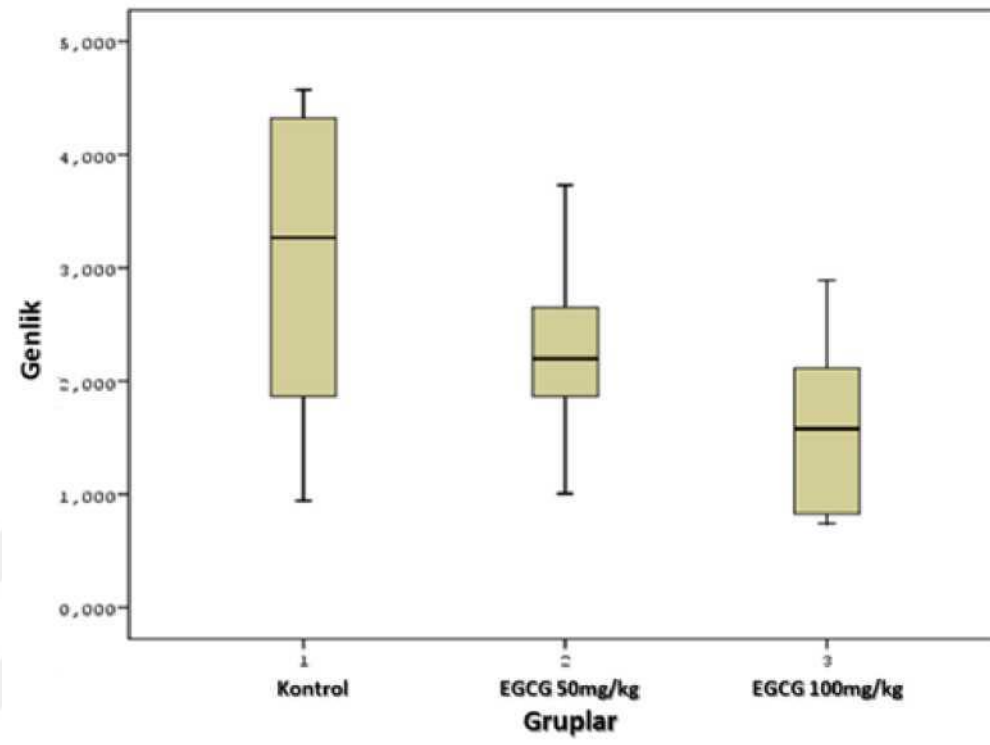
Şekil 41. Penisilin öncesi EGCG' nin 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0.05]).

4.3.3.3. Epileptiform aktivitenin 21-30. dakikaları için genlik karşılaştırması

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 21-30. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında fark anlamlı bulunmuştur (P değeri=0.046). (Tablo 53, Şekil 42.)

Tablo 52. Penisilin öncesi EGCG' nin 21-30. dakikaları arası genlik ve p değeri [p<0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,055	1,364	3,269	0,046
50mg/kg	2,271	,807	2,199	
100mg/kg	1,584	,774	1,580	



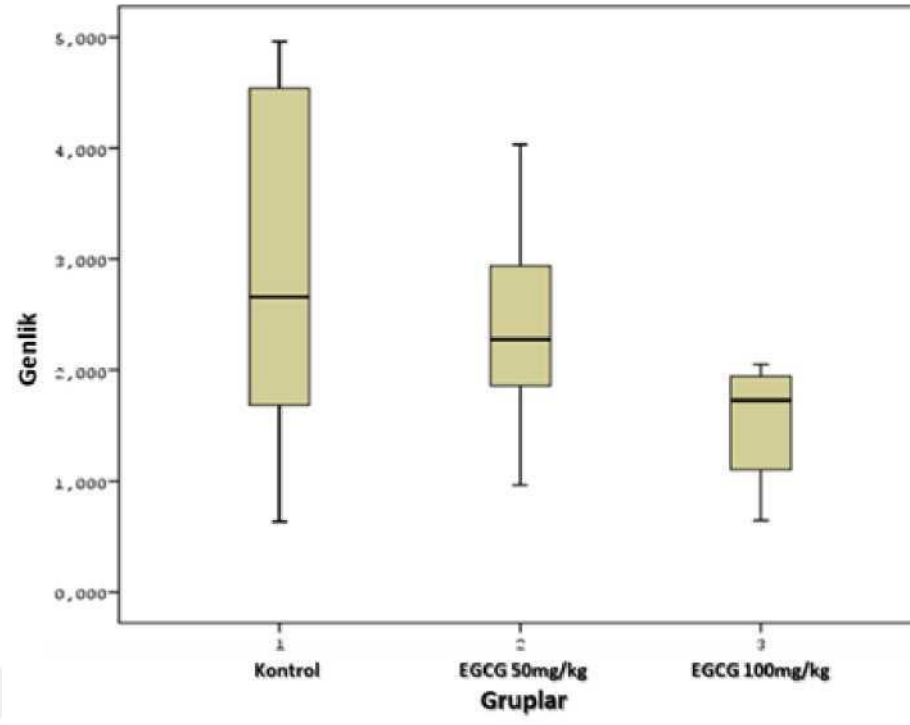
Şekil 42. Penisilin öncesi EGCG' nin 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca. (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [p<0.05]).

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 31-40. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0,186) (Tablo 54, Şekil 43.)

4.3.3.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için genlik karşılaştırması

Tablo 53. Penisilin öncesi EGCG' nin 31-40. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,920	1,680	2,659	0,186
50mg/kg	2,393	,925	2,277	
100mg/kg	1,730	,915	1,727	

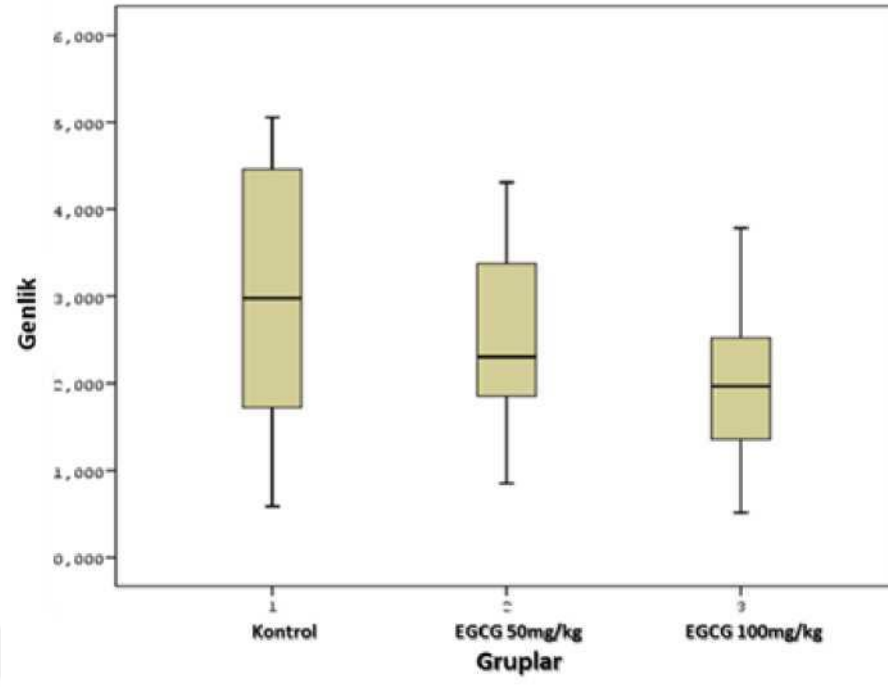


Şekil 43. Penisilin öncesi EGCG' nin 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 41-50. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0,329) (Tablo 54, Şekil 44.)

Tablo 54. Penisilin öncesi EGCG’ nin 41-50. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,995	1,690	2,977	0,329
50mg/kg	2,526	1,139	2,306	
100mg/kg	2,000	0,990	1,968	



Şekil 44. Penisilin öncesi EGCG’ nin 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.3.7. Epileptiform aktivitenin 61-70. dakikaları için genlik karşılaştırması



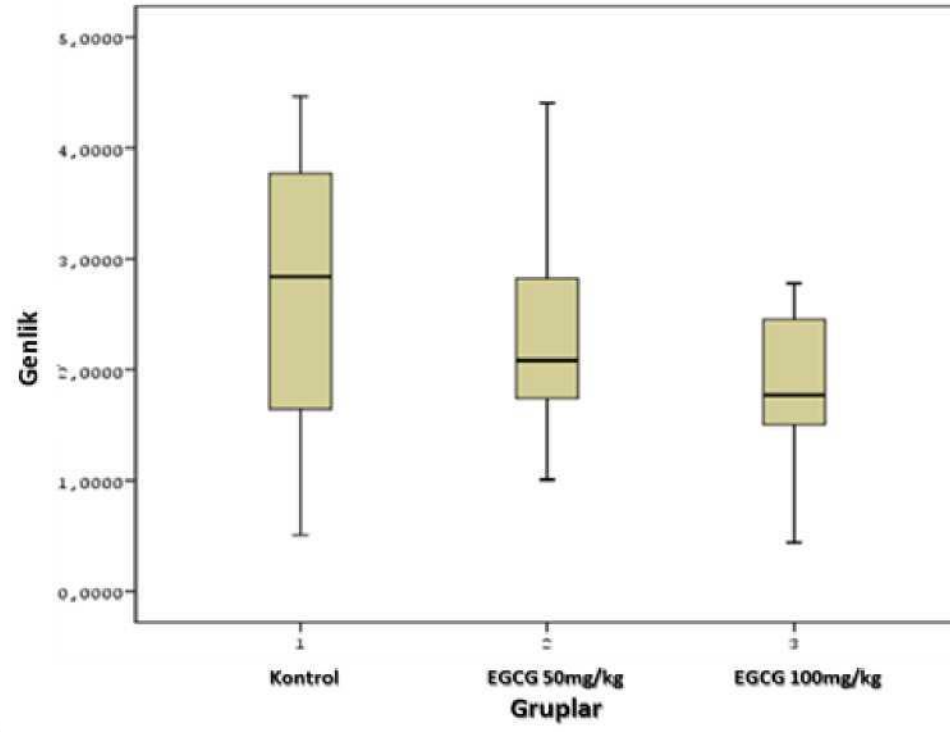
Şekil 46. Penisilin öncesi EGCG' nin 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 51-60. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.441) (Tablo 55, Şekil 45.)

4.3.6. Epileptiform aktivitenin 51-60. dakikaları için genlik karşılaştırması

Tablo 55. Penisilin öncesi EGCG' nin 51-60. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,6858	1,4208	2,8399	0,441
50mg/kg	2,3393	1,0544	2,0850	
100mg/kg	2,0701	1,2398	1,7721	

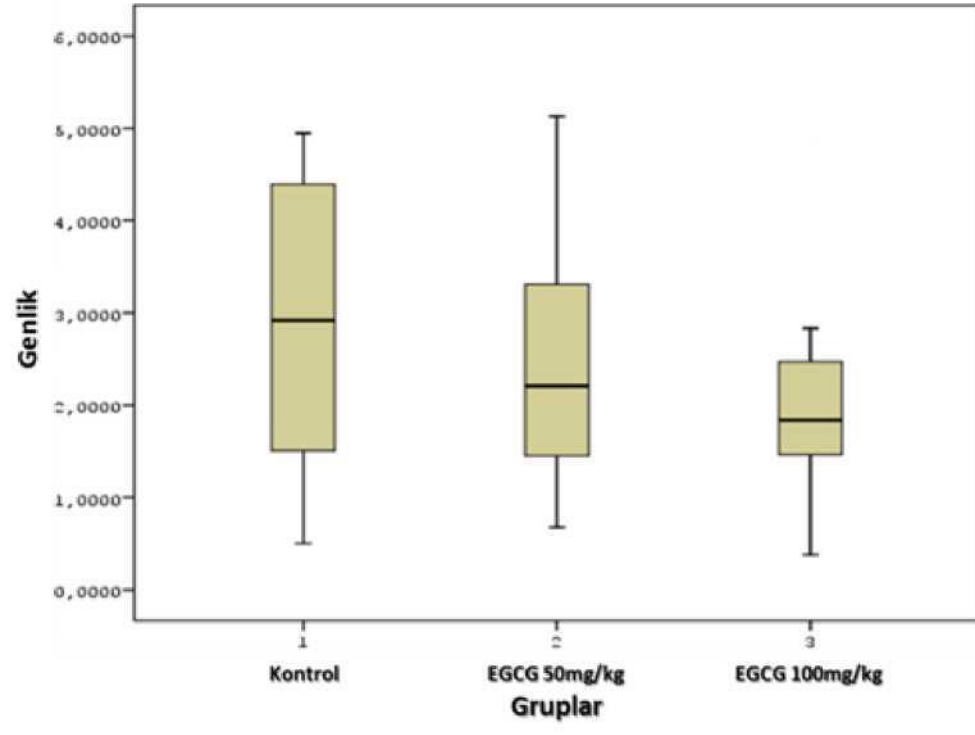


Şekil 45. Penisilin öncesi EGCG' nin 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 61-70. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.523) (Tablo 57, Şekil 46.)

Tablo 56. Penisilin öncesi EGCG' nin 61-70. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]
genlik değişkenine ait ortalama.

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,8849	1,7269	2,9184	0,523
50mg/kg	2,4695	1,5000	2,2102	
100mg/kg	2,0810	1,2709	1,8400	

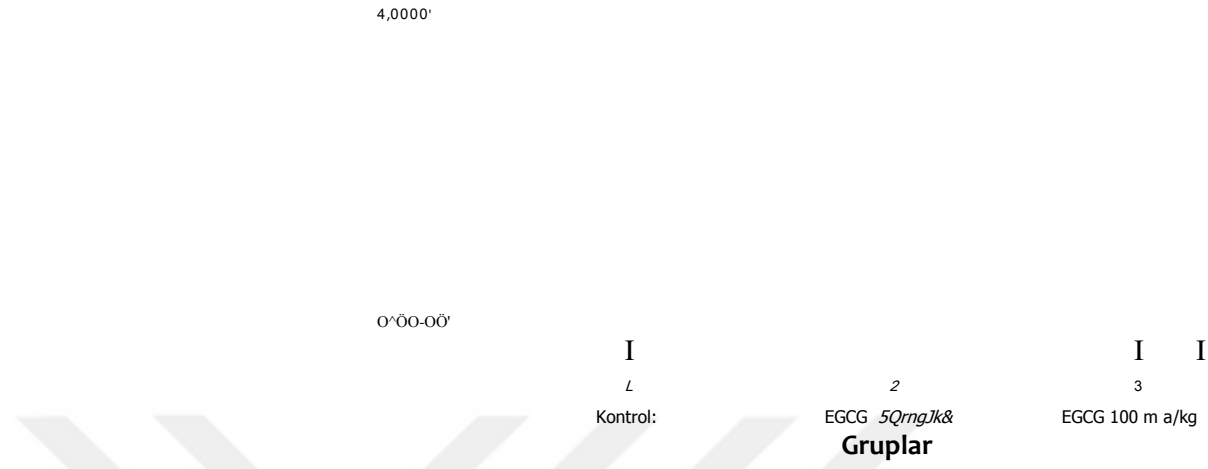


Şekil 46. Penisilin öncesi EGCG’ nin 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortalama.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 71-80. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.454) (Tablo 58, Şekil 47)

Tablo 57. Penisilin öncesi EGCG’ nin 71-80. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,1507	2,1229	2,9612	0.454
50mg/kg	2,4632	1,7097	2,0075	
100mg/kg	1,9225	0,9435	1,9440	

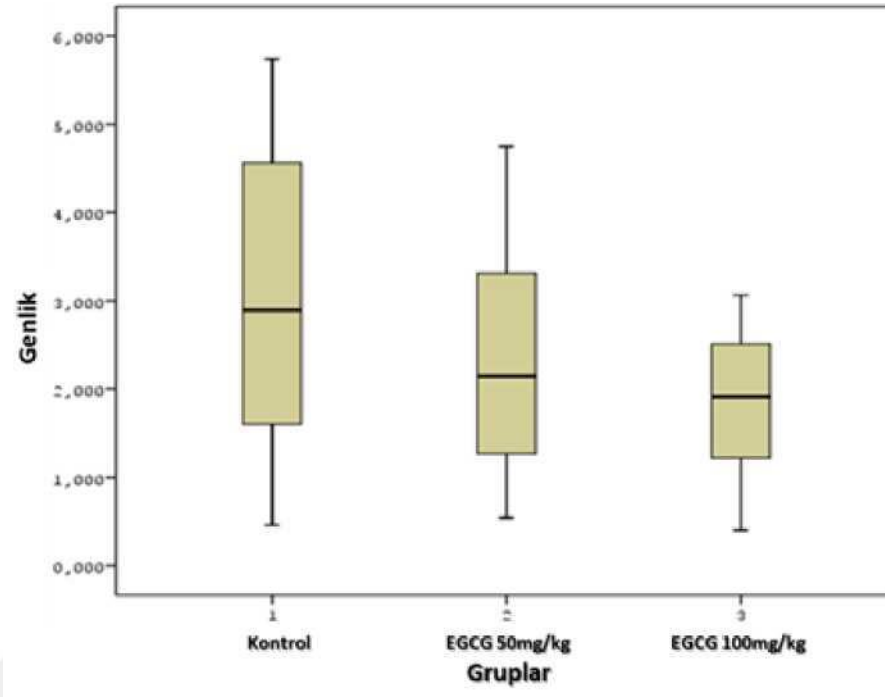


Şekil 47. Penisilin öncesi EGCG’ nin 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değışkenine ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 81-90. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri 0,258) (Tablo 58, Şekil 48.)

Tablo 58. Penisilin öncesi EGCG’ nin 81-90. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,040	1,992	2,895	0,258
50mg/kg	2,342	1,487	2,144	
100mg/kg	1,844	0,869	1,916	



Şekil 48. Penisilin öncesi EGCG’ nin 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.3.10. Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için genlik karşılaştırması



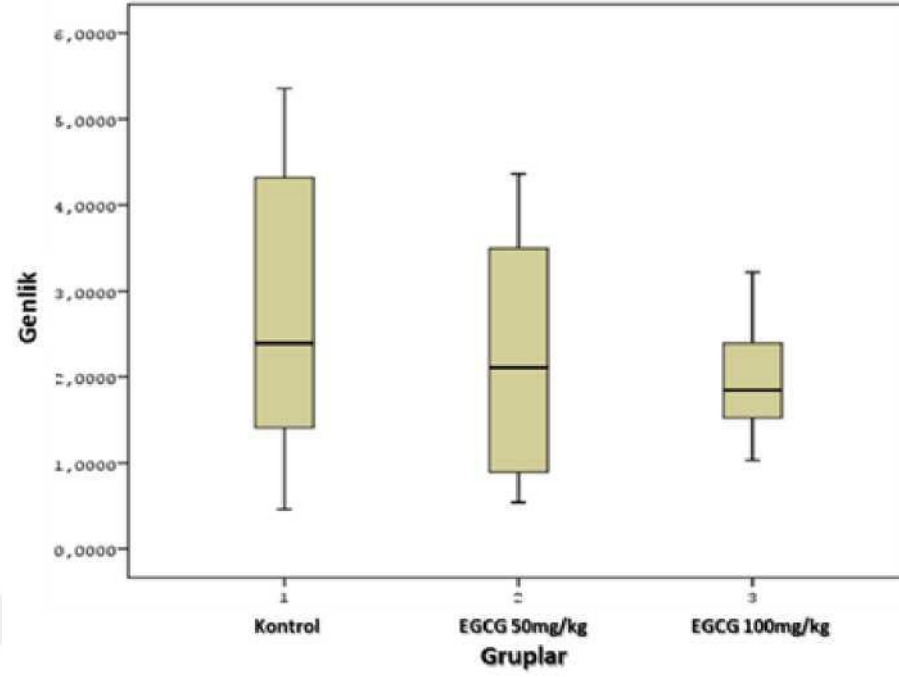
Şekil 49. Penisilin öncesi EGCG' nin 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 91-100. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0,733) (Table 60, Şekil 48)

Şekil 48. Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için genlik karşılaştırması

Tablo 59. Penisilin öncesi EGCG’ nin 91-100. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,7571	1,8796	2,3903	0,733
50mg/kg	2,2375	1,4980	2,1119	
100mg/kg	1,9709	0,6947	1,8461	



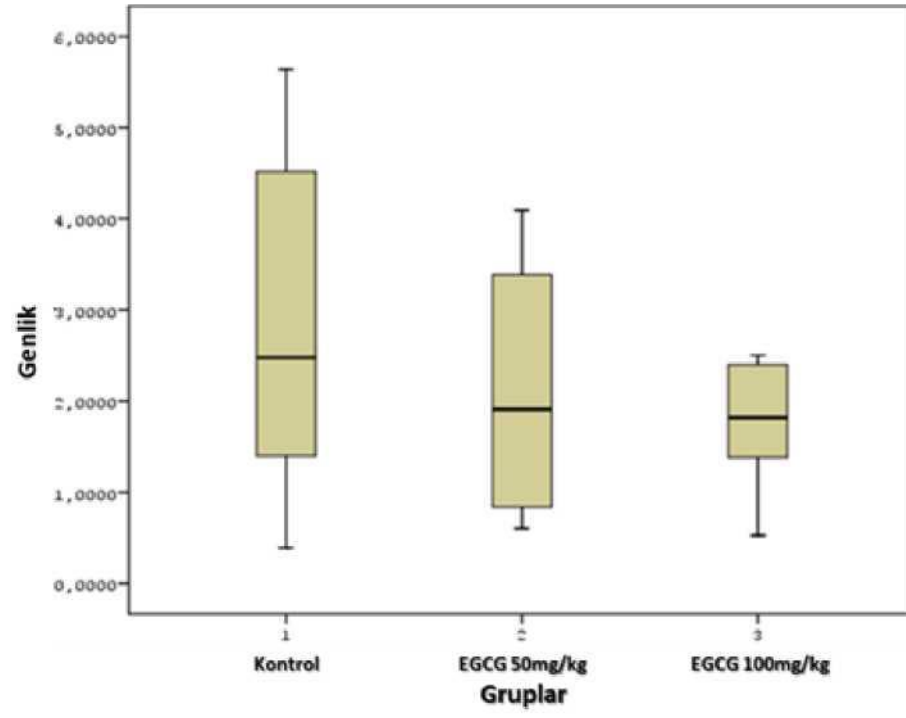
genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 101-110. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0,685) (Tablo 60, Şekil 50).

4.3.11 Epileptiform aktivitenin 101-110. dakikaları için genlik karşılaştırması

Tablo 60. Penisilin öncesi EGCG' nin 101-110. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,8513	2,0047	2,4780	0,685
50mg/kg	2,1216	1,3740	1,9103	
100mg/kg	1,9914	1,0859	1,8180	



Şekil 50. Penisilin öncesi EGCG' nin 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.3.13. Epileptiform aktivitenin 121-130. dakikaları için genlik karşılaştırması

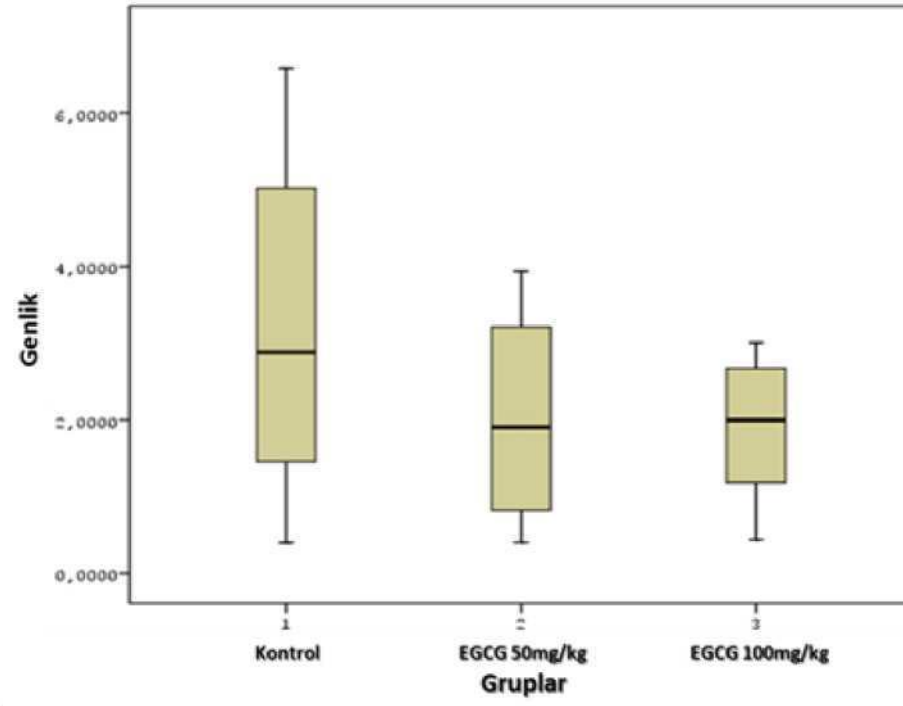


Şekil 52. Penisilin öncesi EGCG' nin 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 111-120. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0,539) (Tablo 61, Şekil 51.)

Tablo 61. Penisilin öncesi EGCG’ nin 111-120. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,2118	2,3710	2,8807	0,539
50mg/kg	2,0272	1,3434	1,9050	
100mg/kg	1,8932	,9070	1,9982	



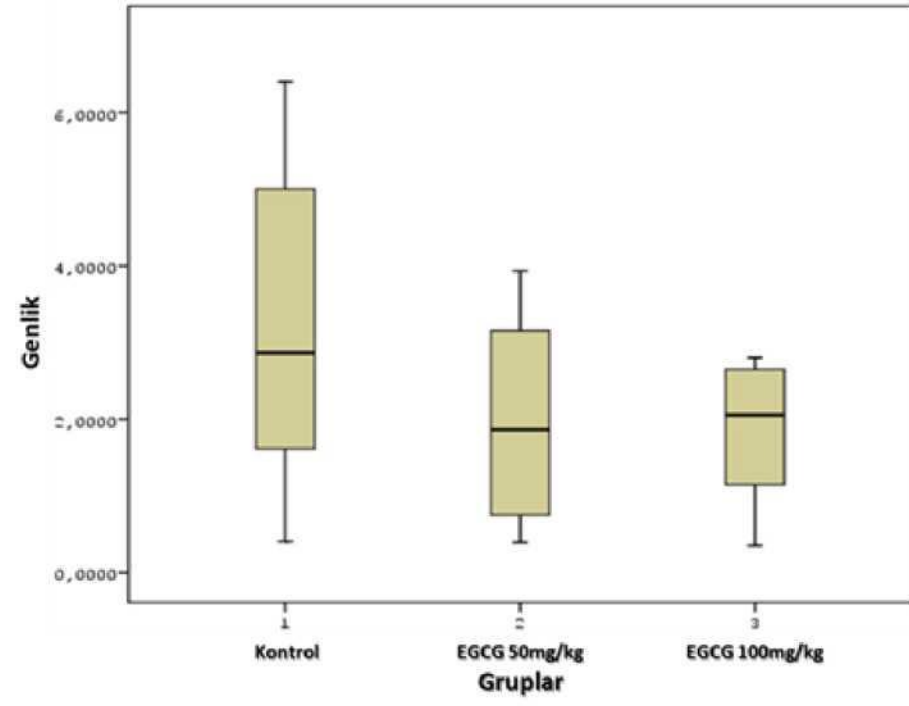
Şekil 51. Penisilin öncesi EGCG’ nin 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 121-130. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.210) (Tablo 63, Şekil 52.)

Tablo 62. Penisilin öncesi EGCG’ nin 121-130. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

genlik değişkenine ait ortanca.

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,2221	2,2842	2,8676	0,210
50mg/kg	1,9852	1,3656	1,8650	
100mg/kg	1,8591	,9124	2,0558	



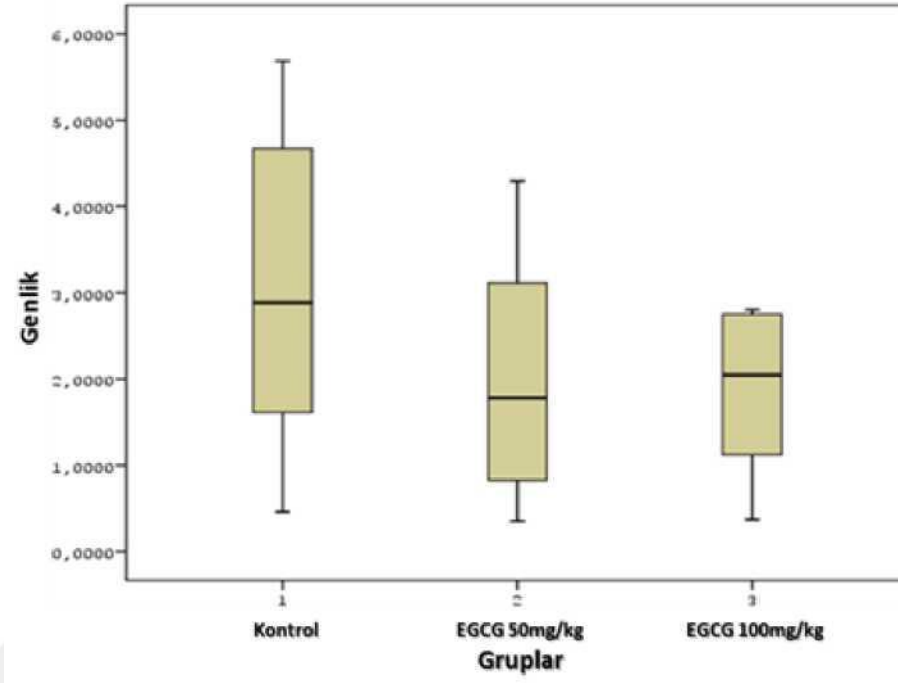
Şekil 52. Penisilin öncesi EGCG' nin 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 131-140. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0,402) (Tablo 63, Şekil 53.)

Tablo 63. Penisilin öncesi EGCG' nin 131-140. dakikaları için genlik karşılaştırması

Tablo 63. Penisilin öncesi EGCG' nin 131-140. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,0612	1,9857	2,8873	0,402
50mg/kg	2,0116	1,4393	1,7807	
100mg/kg	1,8778	,9334	2,0484	

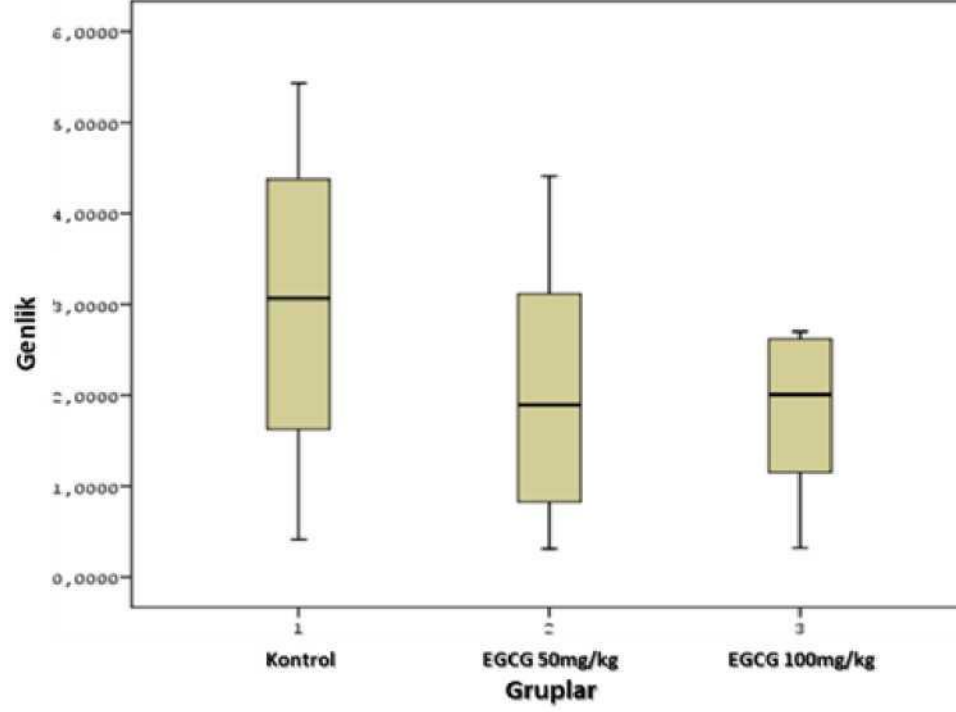


Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 0-10. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.225) (Tablo 65, Şekil 54.)

Tablo 64. Penisilin öncesi EGCG' nin 141-150. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,9965	1,8730	3,0659	0,225
50mg/kg	2,0472	1,4927	1,8927	
100mg/kg	1,8203	,8944	2,0060	

4.3.3 15. Tablo 65. Penisilin öncesi EGCG' nin 141-150. dakikaları arası genlik ve p değeri



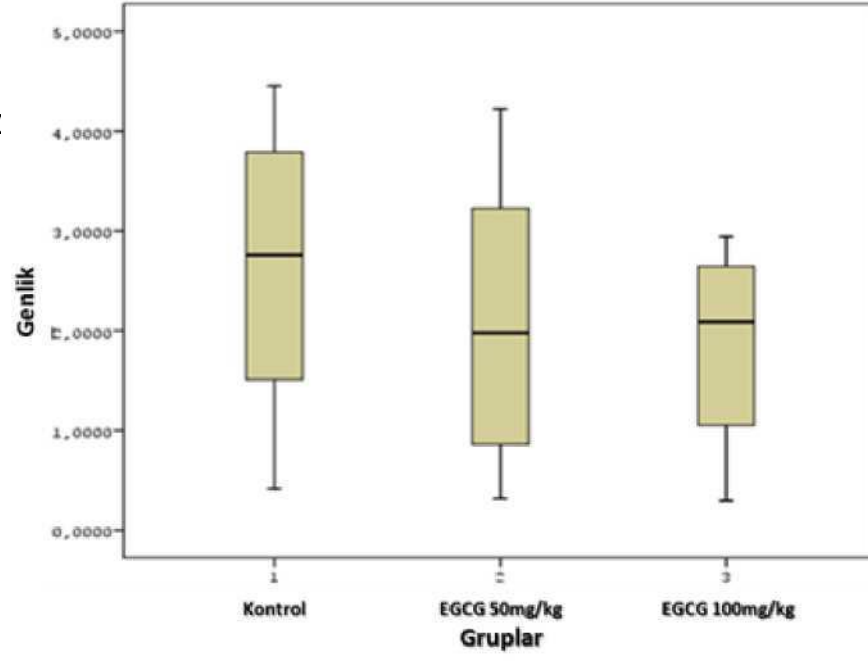
Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 151-160. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.418) (Tablo 66, Şekil 55.)

Tablo 65. Penisilin öncesi EGCG' nin 151-160. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,6233	1,5157	2,7598	0,418
50mg/kg	2,0833	1,4561	1,9790	
100mg/kg	1,8505	,9730	2,0870	

Şekil 54. Penisilin öncesi EGCG' nin 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.3.16. E



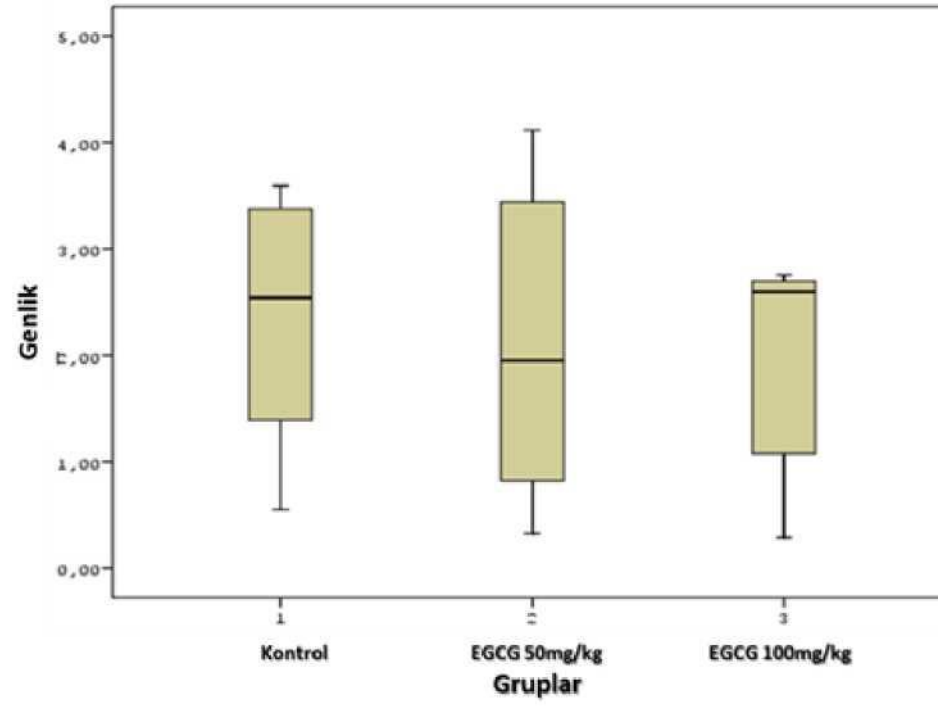
Şekil 55. Penisilin öncesi EGCG' nin 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 161-170. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0,907) (Tablo 66, Şekil 56)

4.3.3.17 Epileptiform aktivitenin 161-170. dakikaları için genlik karşılaştırması

Tablo 66. Penisilin öncesi EGCG' nin 161-170. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,34	1,21	2,54	0,907
50mg/kg	2,11	1,50	1,95	
100mg/kg	1,97	0,99	2,60	



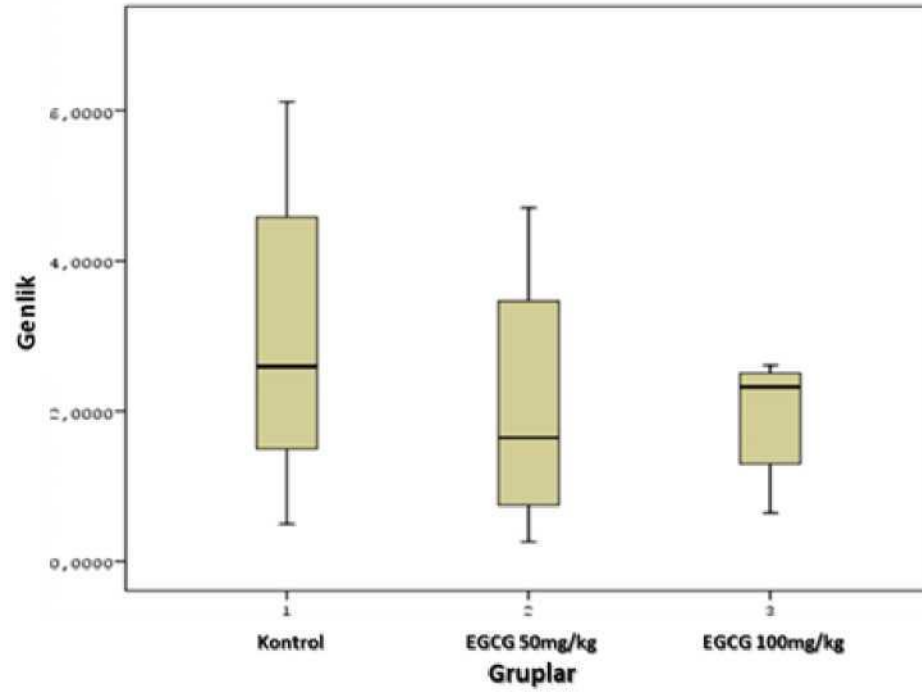
4.3.3.18. Epileptiform aktivitenin 171-180 Dakikaları için genlik karşılaştırması

Kontrol ve penisilin öncesi 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 171-180. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.472). (Tablo 68, Şekil 57)

Tablo 67. Penisilin öncesi EGCG' nin 171-180. dakikaları arası genlik ve p değeri

Şekil 56. Penisilin öncesi EGCG' nin 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,9953	2,1388	2,5917	0,472
50mg/kg	2,0859	1,6565	1,6453	
100mg/kg	1,9390	,7545	2,3226	



Şekil 57. Penisilin öncesi EGCG’ nin 171-180. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

4.3.4. Nöbet sırasında verilen EGCG’ nin epileptik genlik değişkenine ait etkisi

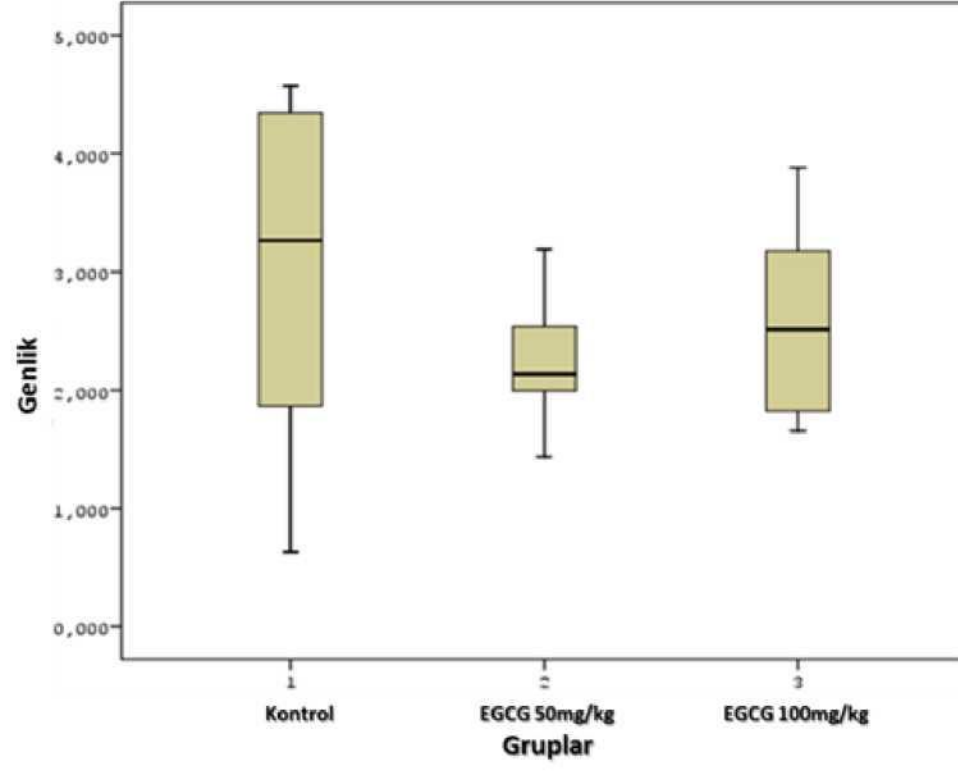
Nöbet sırasında verilen EGCG genlik incelenen hiçbir grupta anlamlı farklılık oluşturmamıştır. $P>0.05$

4.3.4.I. Epileptiform aktivitenin 0-10. dakikaları için genlik karşılaştırması

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 0-10. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.492) (Tablo 69, Şekil 58.)

Tablo 68. Nöbet sırasında EGCG’ nin 0-10. dakikaları arası genlik ve p değeri [$p>0.05$]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,021	1,440	3,269	0,492
50mg/kg	2,262	0,593	2,136	
100mg/kg	2,570	0,831	2,515	



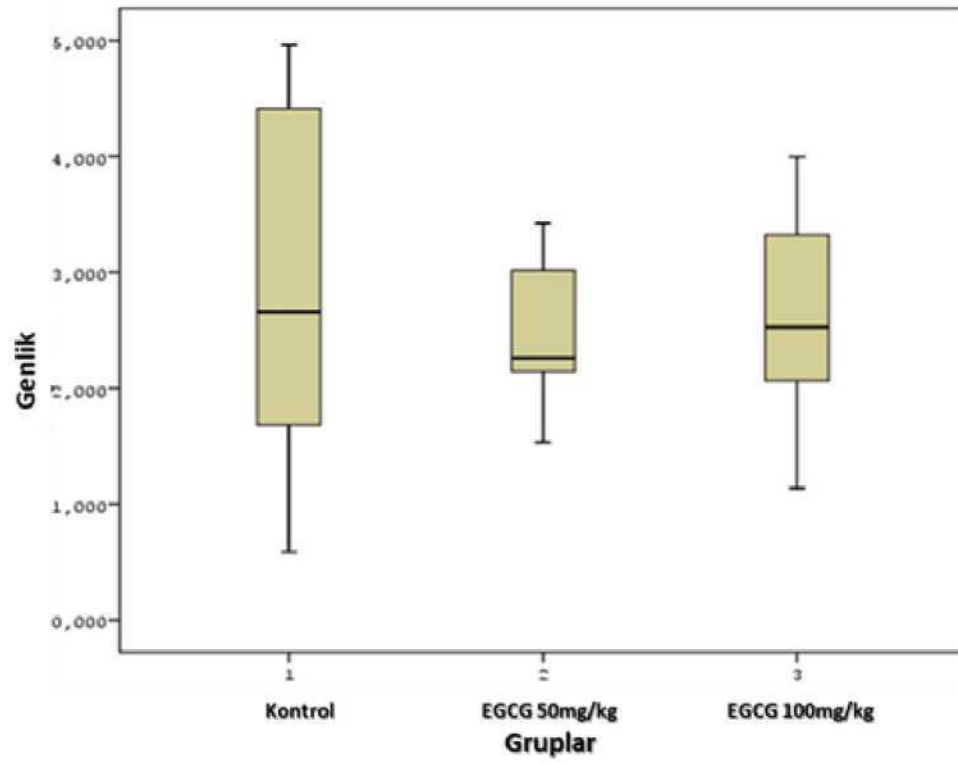
Şekil 58. Nöbet sırasında EGCG' nin 0-10. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.4.2. Epileptiform aktivitenin 11-20. dakikaları için genlik karşılaştırması

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 11-20. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.826) (Tablo 70, Şekil 59.)

Tablo 69. Nöbet sırasında EGCG' nin 11-20. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,882	1,665	2,659	0,826
50mg/kg	2,505	0,664	2,261	
100mg/kg	2,621	0,946	2,528	



Şekil 59. Nöbet sırasında EGCG' nin 11-20. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.4.3. Epileptiform aktivitenin 21-30 Dakikaları için genlik karşılaştırması

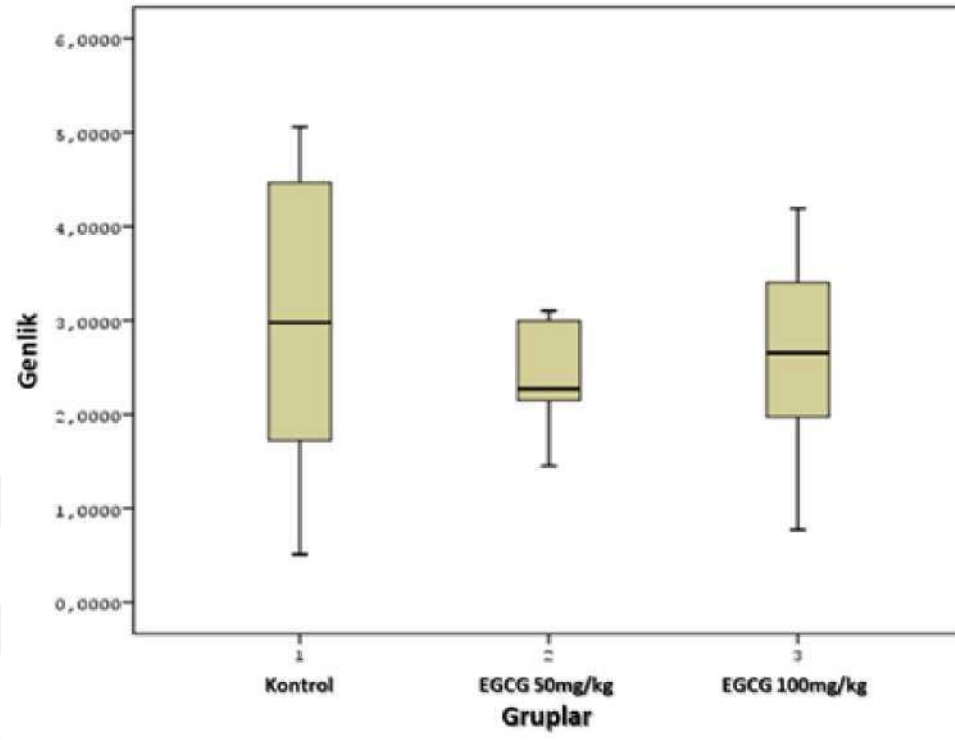


Şekil 60. Nöbet sırasında ECGG' nin 21-30. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 21-30. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.700). (Tablo 71, Şekil 60.)

Tablo 70. Nöbet sırasında EGCG' nin 21-30. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,9869	1,7064	2,9768	0,700
50mg/kg	2,4443	0,6100	2,2701	
100mg/kg	2,6270	1,0888	2,6549	



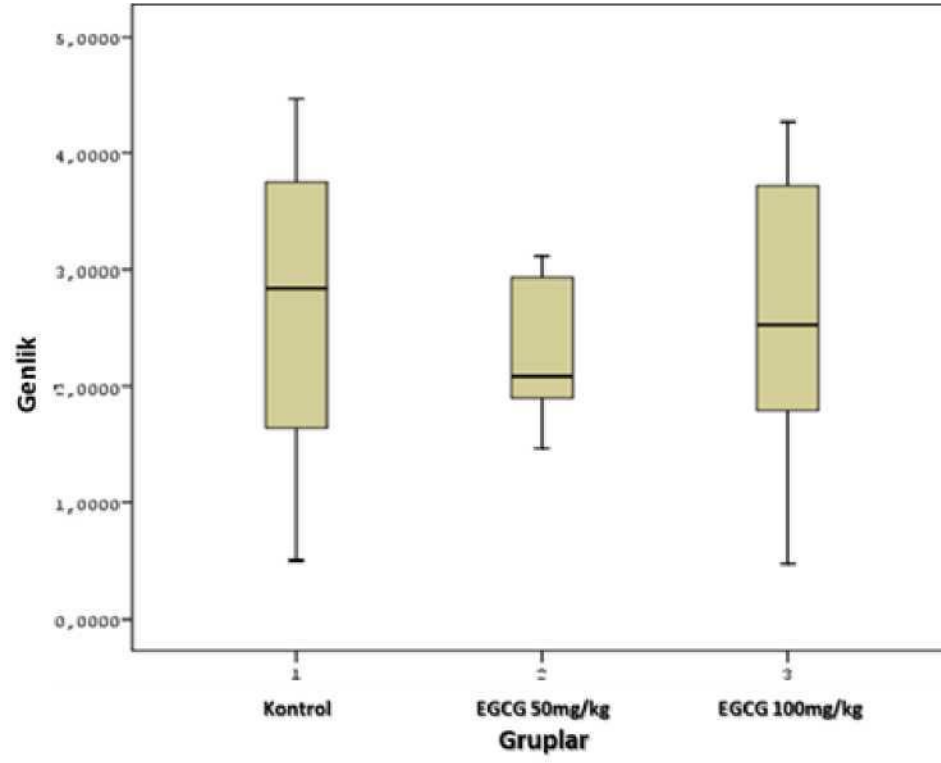
4.3.4.4. Epileptiform aktivitenin 31-40. dakikaları için genlik karşılaştırması

4.3.4.3. Epileptiform aktivitenin 21-30 Dakikaları için genlik karşılaştırması

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 31-40. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.657) (Tablo 70, Şekil 60.)

Tablo 71. Nöbet sırasında EGCG' nin 31-40. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,6804	1,4185	2,8399	0,657
50mg/kg	2,3324	0,6554	2,0895	
100mg/kg	2,6020	1,2635	2,5294	



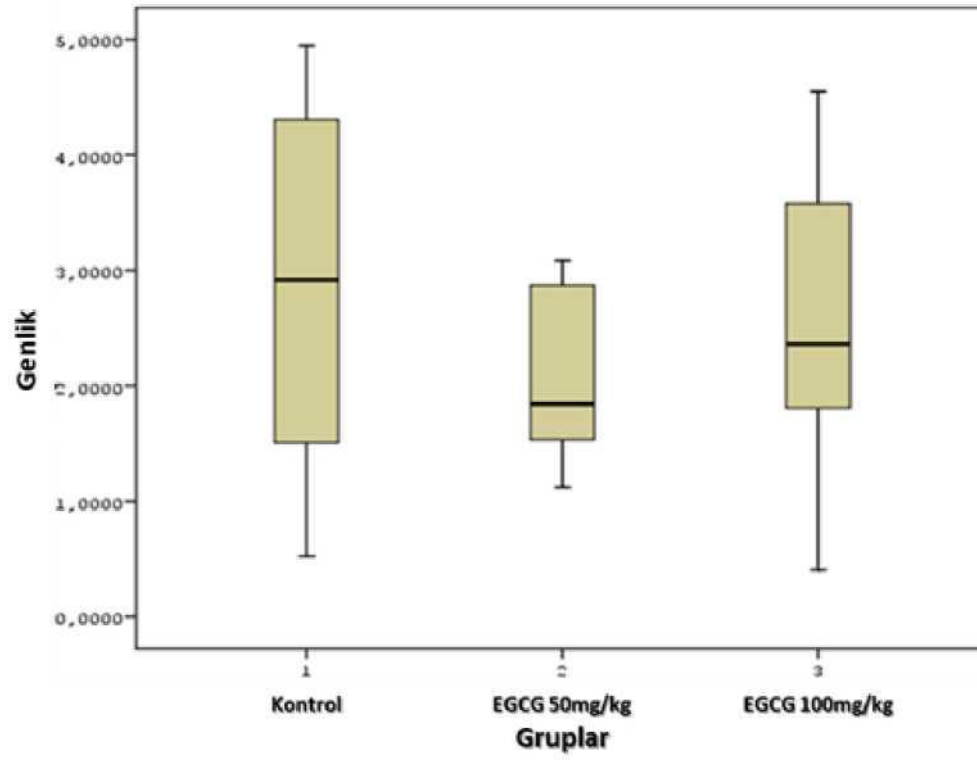
Şekil 61. Nöbet sırasında EGCG' nin 31-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Şekil 60. Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG arasında kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

sonra 41-50. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.512) (Tablo 73, Şekil 62.)

Tablo 72. Nöbet sırasında EGCG' nin 41-50. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,8661	1,7106	2,9184	0.512
50mg/kg	2,1221	0,8099	1,8421	
100mg/kg	2,5553	1,3073	2,3607	

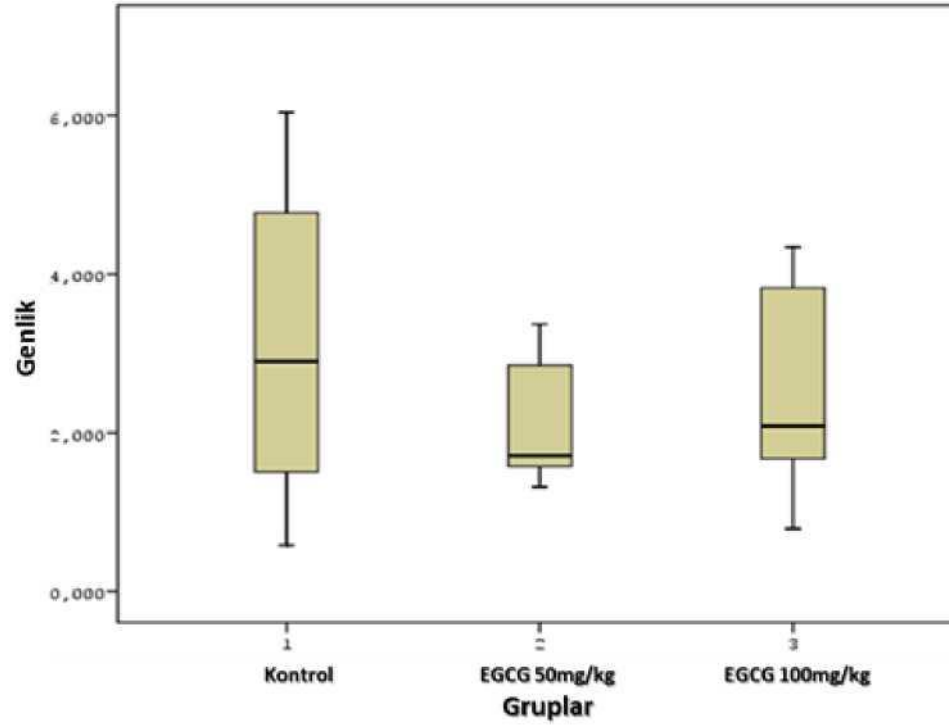


Şekil 62. Nöbet sırasında EGCG' nin 41-50. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 51-60. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.585). (Tablo 74, Şekil 63.)

Tablo 73. Nöbet sırasında EGCG' nin 51-60. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

genlik değişkenine ait ortanca.

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,123	2,104	2,900	0.585
50mg/kg	2,181	0,837	1,713	
100mg/kg	2,538	1,312	2,085	

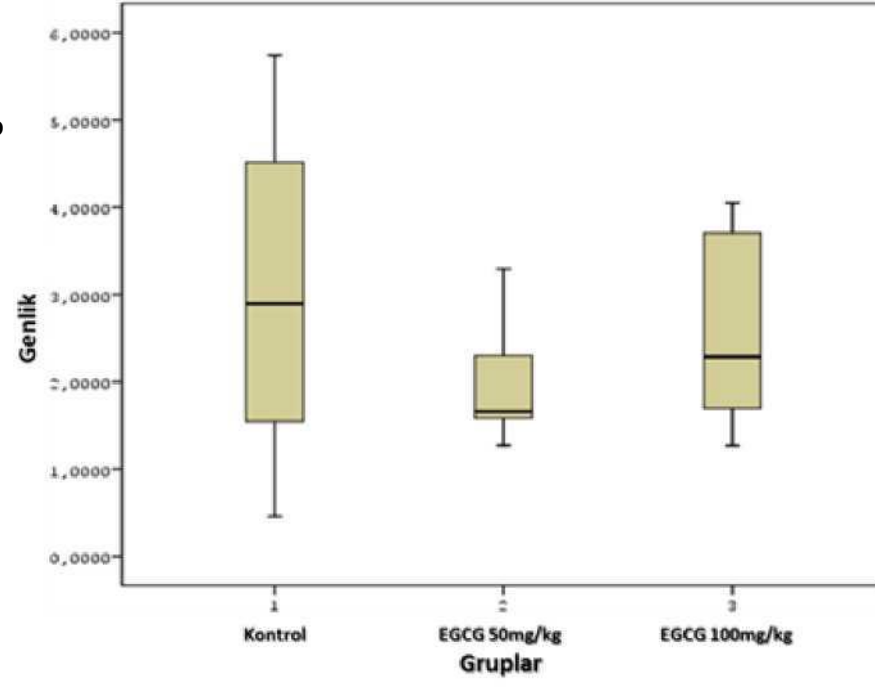


Şekil 63. Nöbet sırasında EGCG’ nin 51-60. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 61-70. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.483). (Tablo 75, Şekil 64.)

Tablo 74. Nöbet sırasında EGCG’ nin 61-70. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,0138	2,0097	2,8947	0,483
50mg/kg	1,9984	0,6928	1,6599	
100mg/kg	2,5868	1,1037	2,2851	

4.3.4.6. Ep



Şekil 64. Nöbet sırasında EGCG’ nin 61-70. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

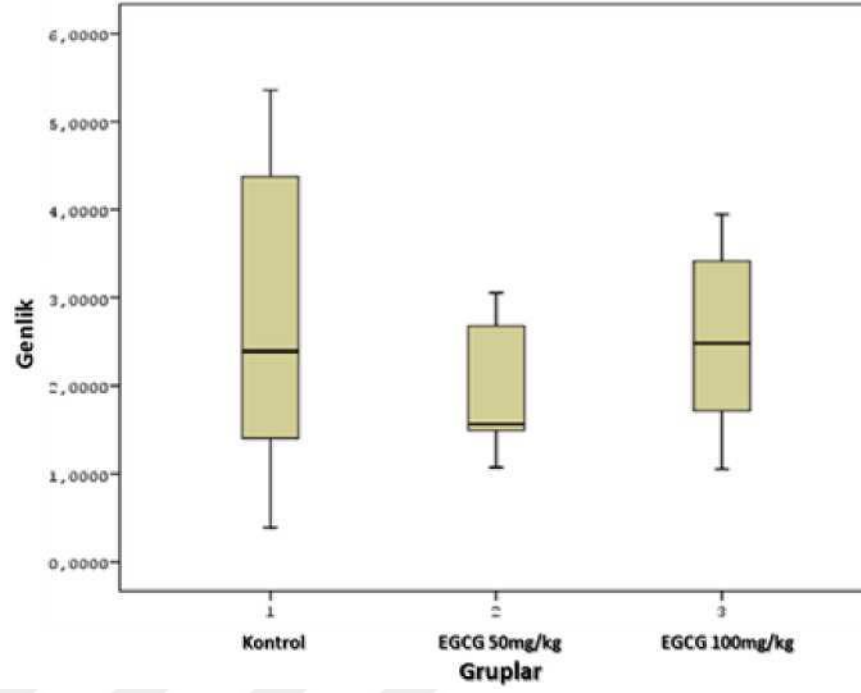


genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 71-80. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.446). (Tablo 75, Şekil 65)

Tablo 75. Nöbet sırasında EGCG' nin 71-80. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,7596	1,8986	2,3903	0,446
50mg/kg	2,0048	0,8035	1,5645	
100mg/kg	2,5274	1,0098	2,4810	



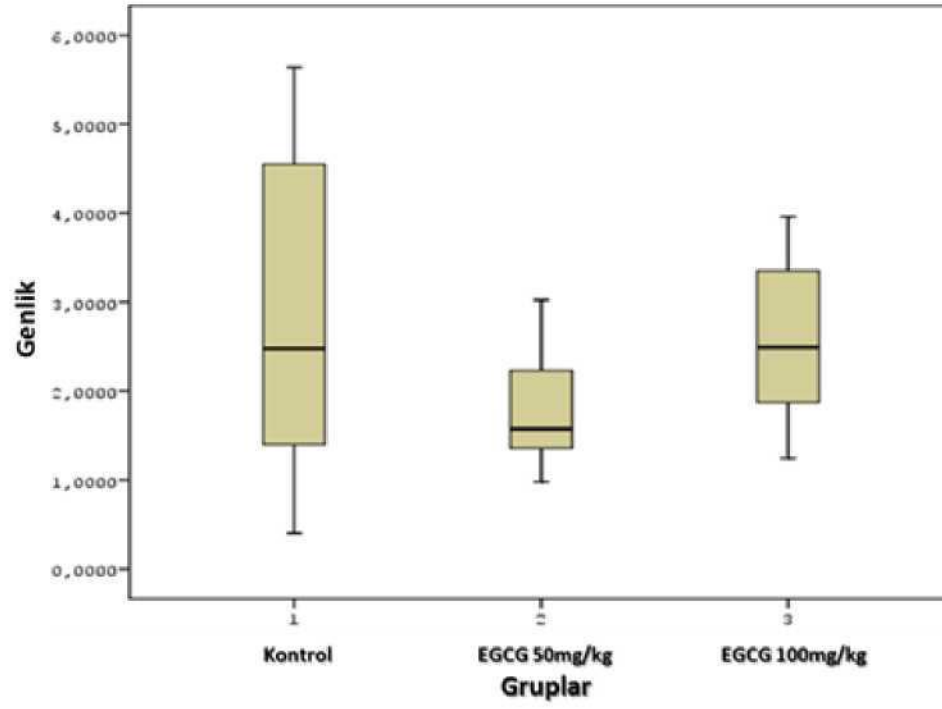
Şekil 65. Nöbet sırasında EGCG' nin 71-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.4.9. Epileptiform aktivitenin 81-90. dakikaları için genlik karşılaştırması

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 81-90. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.246). (Tablo 76, Şekil 66.)

Tablo 76. Nöbet sırasında EGCG' nin 81-90. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,8617	2,0060	2,4780	0,246
50mg/kg	1,8232	0,7050	1,5747	
100mg/kg	2,5795	0,9245	2,4917	



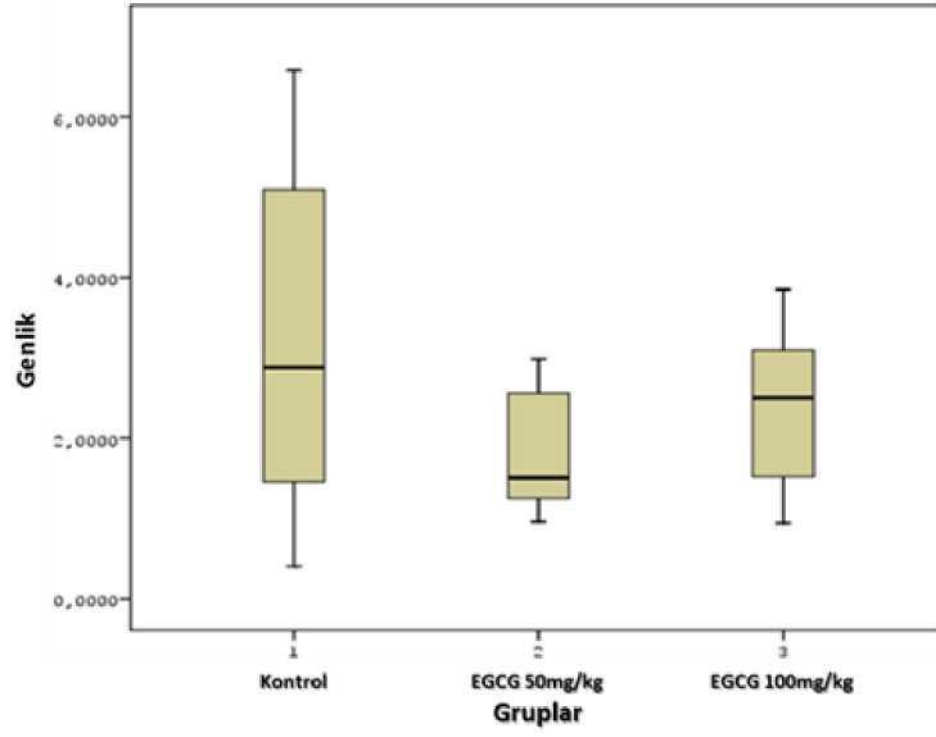
Şekil 66. Nöbet sırasında EGCG' nin 81-90. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

4.3.4.10. Epileptiform aktivitenin 91-100. dakikaları için genlik karşılaştırması

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 91-100. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.398) (Tablo 78, Şekil 67.)

Tablo 77. Nöbet sırasında EGCG' nin 91-100. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,2310	2,3733	2,8807	0,398
50mg/kg	1,8687	0,8422	1,5081	
100mg/kg	2,3795	1,0054	2,5020	



Şekil 67. Nöbet sırasında EGCG' nin 91-100. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

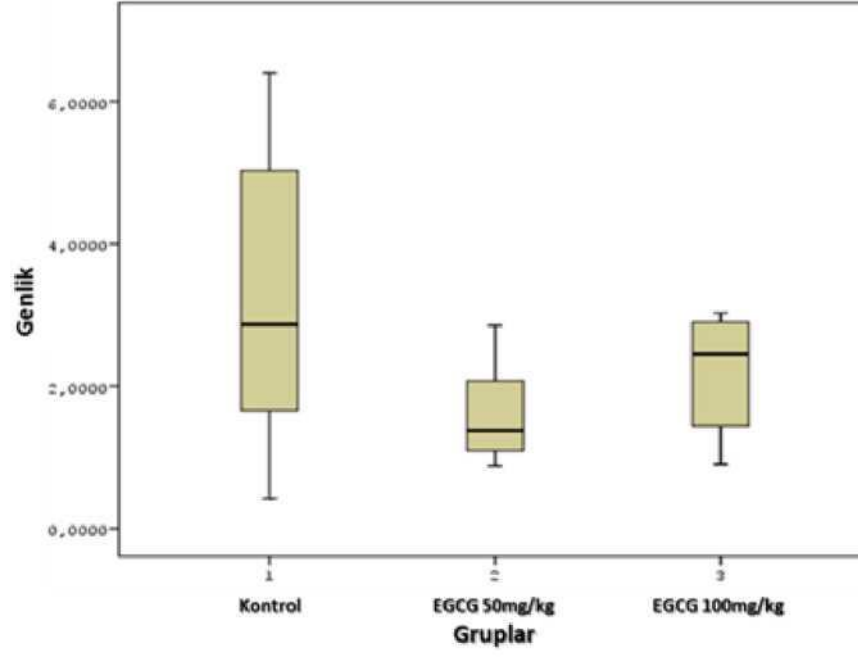
Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 101-110. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.214) (Tablo 79, Şekil 68.)

Tablo 78. Nöbet sırasında EGCG' nin 101-110. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,2408	2,2668	2,8676	0,214
50mg/kg	1,6359	0,7220	1,3768	
100mg/kg	2,1895	0,8439	2,4506	

genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.4.12. E_f



Şekil 68. Nöbet sırasında EGCG' nin 101-110. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

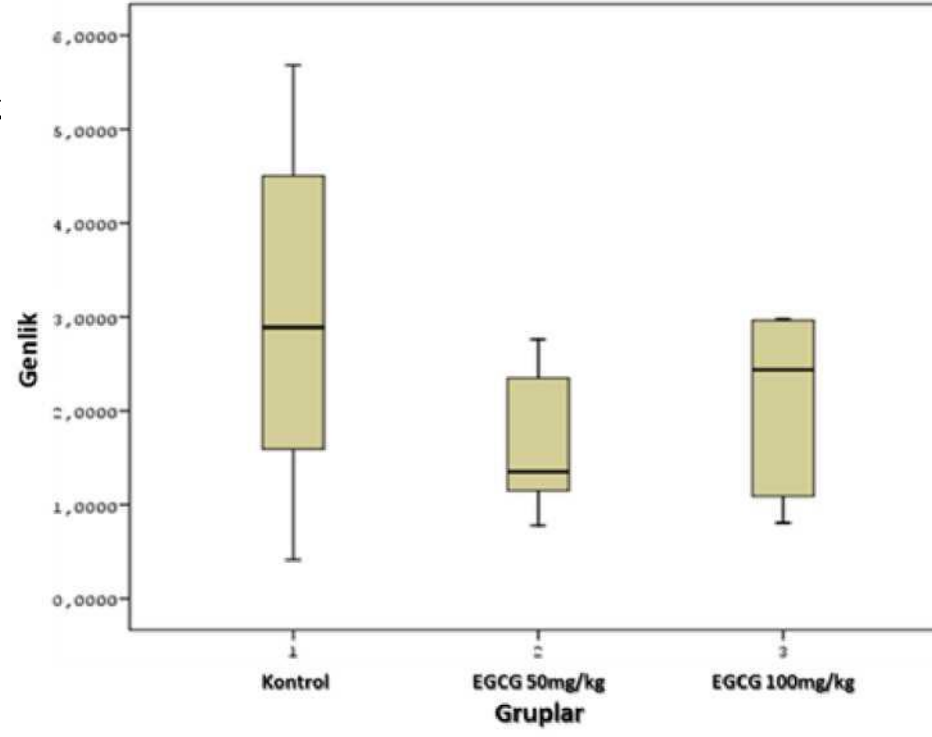
Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 111-120. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.292). (Tablo 80, Şekil 69.)

Tablo 79. Nöbet sırasında EGCG' nin 111-120. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,0066	1,9928	2,8873	0,292
50mg/kg	1,6976	0,7898	1,3523	
100mg/kg	2,0936	0,9568	2,4361	

Şekil 69. Nöbet sırasında EGCG' nin 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.4.1.

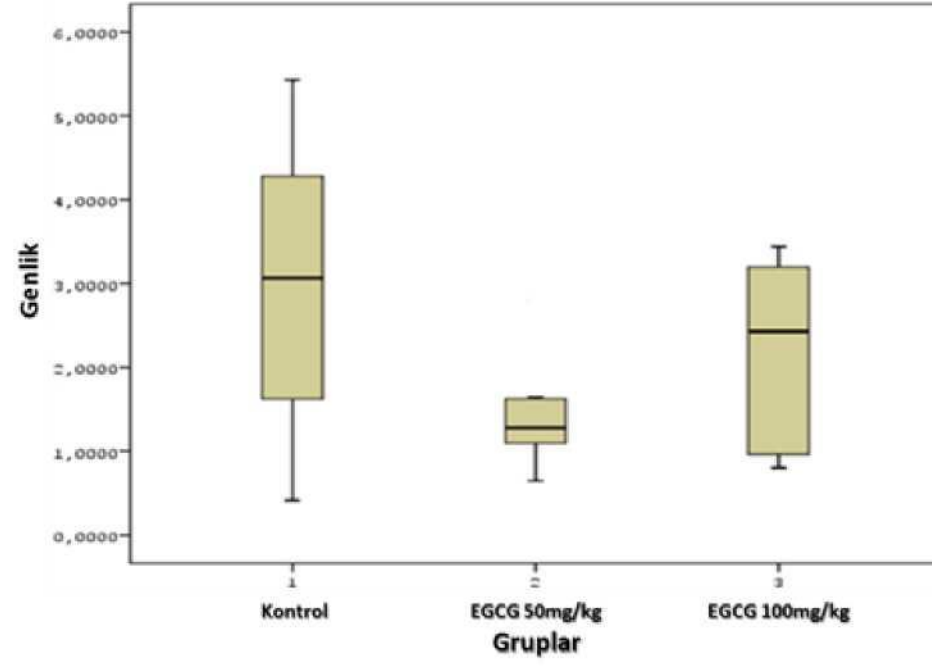


Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 121-130. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.263) (Tablo 81, Şekil 70.)

Tablo 80. Nöbet sırasında EGCG' nin 121-130. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,9730	1,8688	3,0659	0,263
50mg/kg	1,4521	0,6855	1,2824	
100mg/kg	2,1773	1,1356	2,4295	

4.3.4.12.



Şekil 70. Nöbet sırasında EGCG’ nin 121-130. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

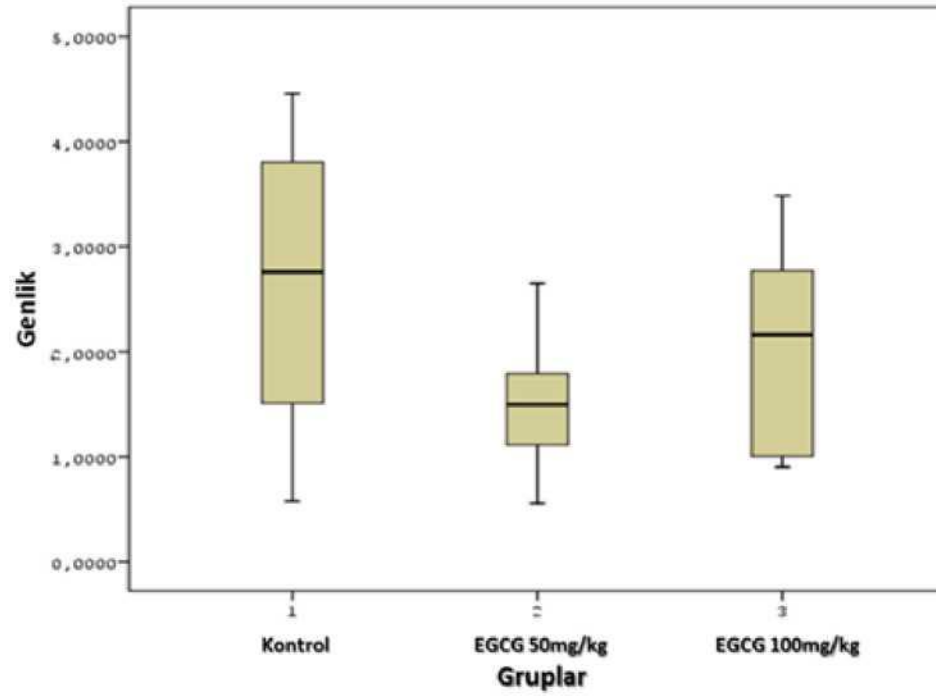


Şekil 69. Nöbet sırasında EGCG’ nin 111-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 131-140. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.214) (Tablo 81, Şekil 71)

Tablo 81. Nöbet sırasında EGCG' nin 131-140. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,6474	1,4836	2,7598	0,214
50mg/kg	1,5008	0,6795	1,4957	
100mg/kg	2,0330	0,9851	2,1632	



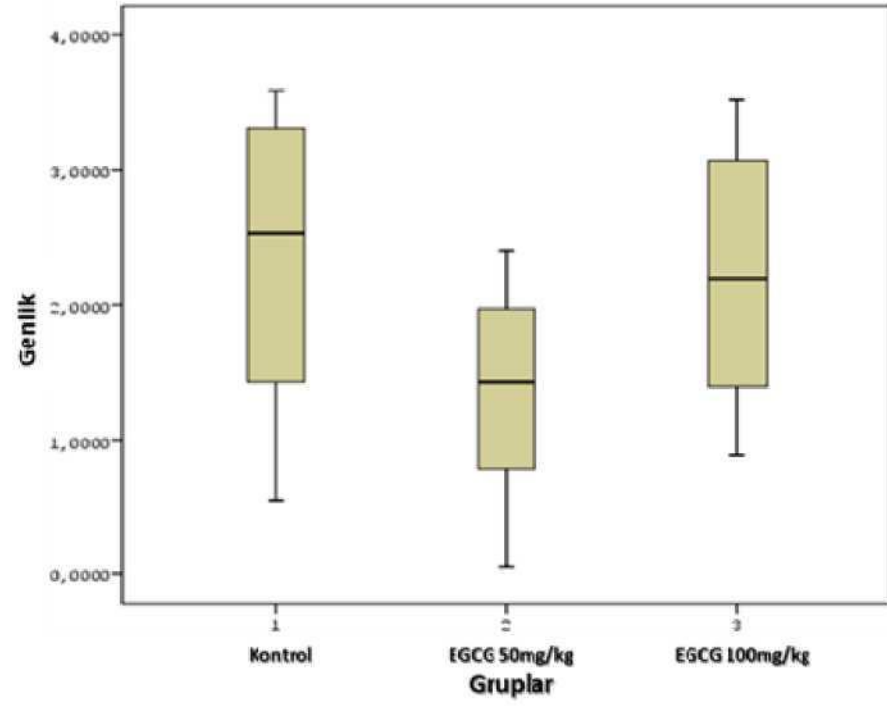
Şekil 71. Nöbet sırasında EGCG' nin 131-140. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 141-150. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.162) (Tablo 83, Şekil 72)

Tablo 82. Nöbet sırasında EGCG' nin 141-150. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

genlik değişkenine ait ortanca.

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,3376	1,1830	2,5399	0,162
50mg/kg	1,3380	0,8747	1,4237	
100mg/kg	2,2123	0,9614	2,1911	



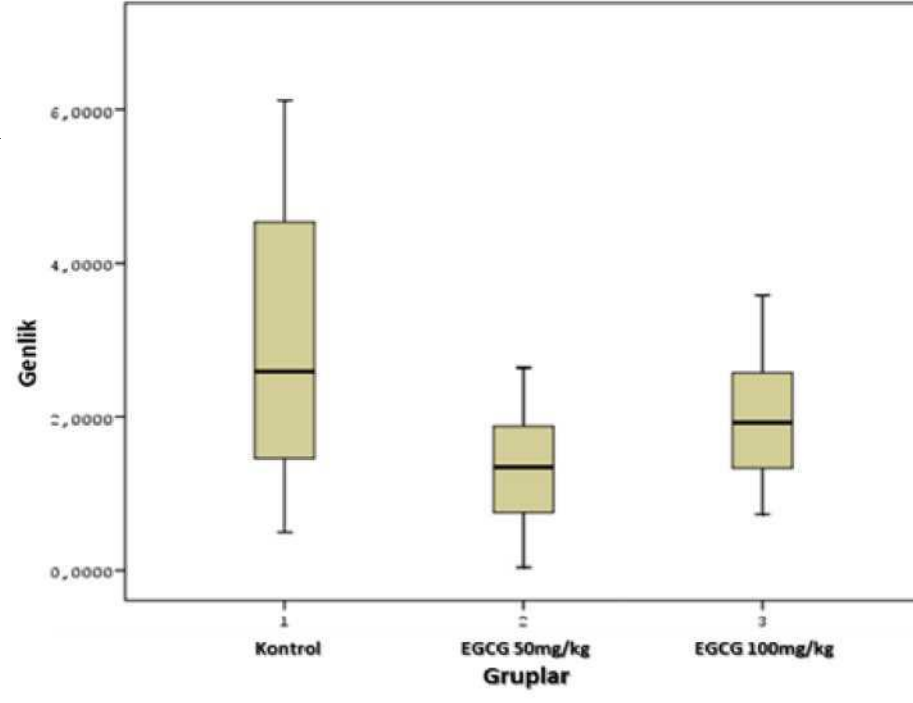
Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 151-160. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.210) (Tablo 84, Şekil 73)

Tablo 83. Nöbet sırasında EGCG' nin 151-160. dakikaları arası genlik ve p değeri
[p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,9737	2,1523	2,5917	0,210
50mg/kg	1,3273	0,9198	1,3463	
100mg/kg	1,9974	0,9323	1,9254	

genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.4.1



Şekil 73. Nöbet sırasında EGCG’ nin 151-160. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

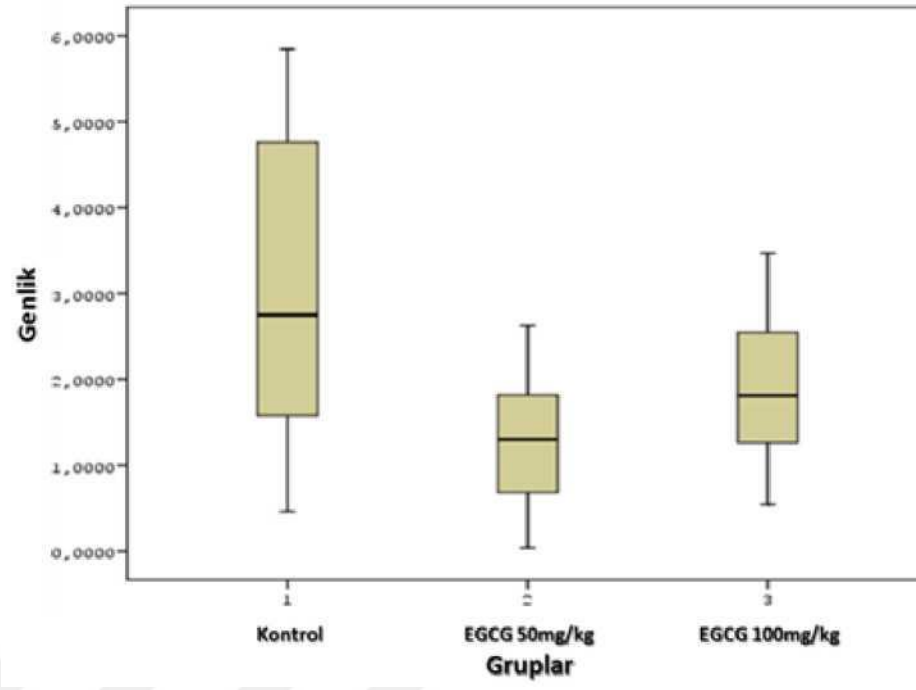


Şekil 72. Nöbet sırasında EGCG’ nin 141-150. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen genlik değişkenine ait ortanca.

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 161-170. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0,139) (Tablo 85, Şekil 74)

Tablo 84. Nöbet sırasında EGCG’ nin 161-170. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	3,0601	2,0602	2,7487	0,139
50mg/kg	1,2806	0,9048	1,2997	
100mg/kg	1,9072	0,9447	1,8119	



Şekil 74. Nöbet sırasında EGCG’ nin 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

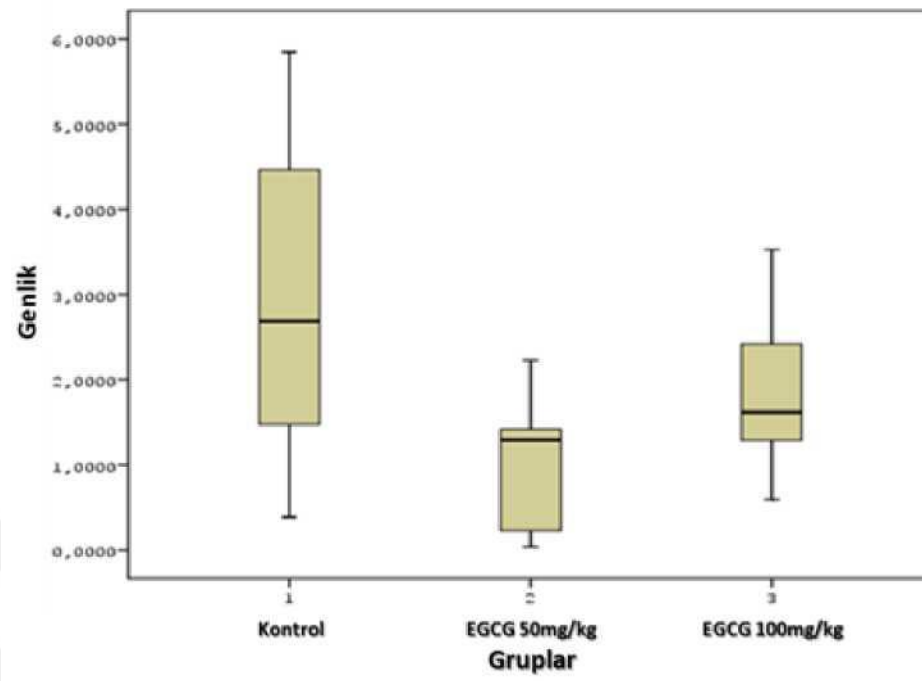
genlik değişkenine ait ortanca.

4.3.4.18. Epileptiform aktivitenin 171-180. dakikaları için genlik karşılaştırması

Kontrol ve Nöbet sırasında 50mg/kg ve 100mg/kg EGCG verilen gruplarda penisilin verilmesinden sonra 171-180. dakikaları arasında genlik karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunamadı. (P değeri=0.061) (Tablo 86, Şekil 75.)

Tablo 85. Nöbet sırasında EGCG' nin 171-180. dakikaları arası genlik ve p değeri [p>0.05]

Grup	Ortalama (mV)	SD (mV)	Medyan (mV)	P değeri
Kontrol	2,9341	1,9976	2,6853	0,061
50mg/kg	0,9785	0,8301	1,2896	
100mg/kg	1,8458	0,9524	1,6170	



Şekil 75. Nöbet sırasında EGCG' nin 161-170. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen

genlik değişkenine ait ortanca.

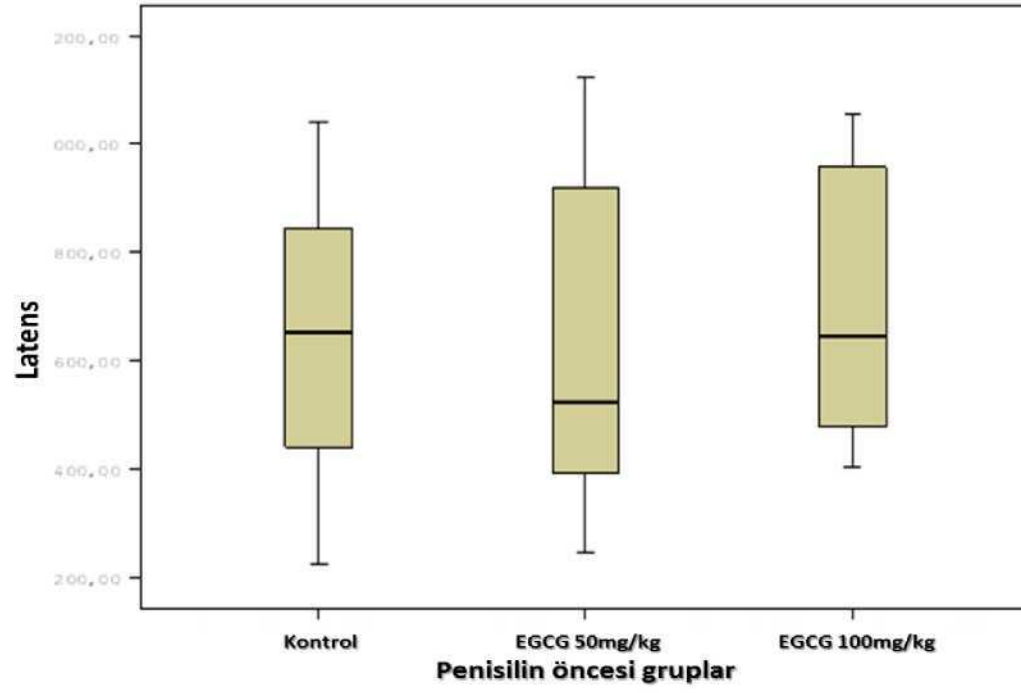
4.3.5. Penisilin öncesi verilen EGCG' nin latens üzerine etkisi

Aşağıdaki tabloda latens bakımından penisilin kontrol, penisilin öncesi 50 mg/kg ve penisilin öncesi 100 mg/kg verilen EGCG gruplarına ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma ve medyan olarak gösterilmiş ve grupların latens ortancalarının (medyan) karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değeri yer almaktadır. Şekil incelendiğinde gruplar arasında latens ortancası bakımından anlamlı bir farklılığın olmadığı sonucuna varıldı (p>0.05). (Tablo 87, Şekil 76.)

4.3.5.1. Penisilin öncesi verilen EGCG'nin latens medyanlarının karşılaştırması

Tablo 86. Penisilin öncesi EGCG'nin Latens medyanlarının karşılaştırma sonucu ve p değeri
[p>0.05]

Grup	Ortalama	SD	Medyan	P değeri
Kontrol	643,25	282,43	653,00	0,758
50mg/kg	631,38	317,67	525,50	
100mg/kg	703,00	260,43	644,50	



Şekil 76. Penisilin öncesi EGCG'nin latens değişkenine ait ortanca.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sunulan çalışmada sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine i.p. olarak uygulanan EGCG'nin nöbetten koruma etkisini test etmek için nöbet öncesi ve süregiden nöbete etkisini test etmek için nöbet sırasında verilen 50 ve 100 mg/kg dozlarının frekans, genlik ve latens değerlerine etkilerini araştırdık.

Elde edilen sonuçlara göre, i.p. olarak uygulanan 50 ve 100 mg/kg EGCG, nöbet öncesi ve sırasında uygulanmasının epileptiform aktivite frekansına anlamlı etkisi yoktur.

Epileptiform aktivitenin genliğinde ise sadece 11 ile 30. dakikalar arasında uygulanan 50 ve 100 mg/kg

EGCG' nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşmesine neden oldu. Bulgular her ne kadar böyle olsa da genlikteki düşmeye ait P değerleri anlamlılık sınırına yakın seviyelerde (0.049 ve 0.046) olduğu için sonuçları genellemek çok doğru olmayabilir.

Anestezi altındaki sıçanlara intrakortikal olarak verilen 500 IU penisilin G maddesi ortalama 5-8 dakika içerisinde korteks yüzeyinden alınan ECoG kayıtlarında dalga-diken şeklinde epileptiform aktivite alınmasına sebep oldu. Bu aktivitelerin ortalama 30 dk. içerisinde kararlı seviyede sıklığa ve genliğe ulaştığı gözlemlendi. Bu yönüyle çalışmamız daha önceki yapılmış literatürdeki çalışmalarla uyumlu idi ve penisilin ile uyarılma, epileptiform aktivitenin elektrofizyolojik kanıt sağlayan bir model olarak kullanılabileceğine dair literatüre katkılar sağlamaktadır. Genellikle ilk 10 dakikadaki aktivitenin hem frekansı hem genliği değişken olup standart sapma değerleri oldukça yüksek görülmektedir ve bizim de hesaplamalarda tercih ettiğimiz medyan değerlerini kullanmak bu yüzden daha güvenilir sonuçlar verebilir.

Diğer yandan i.p. olarak verilen sadece 100 mg/kg EGCG maddesi hiç bir denek üzerinde epileptiform aktiviteye neden olmamıştır. Bu durum bize EGCG' nin 100 mg/kg dozunda sıçanlara verilmesinde epileptik bir etki göstermediğini kanıtlamaktadır.

Epileptiform aktivitenin başlama latensi bakımından karşılaştırmada ise penisilin öncesi EGCG verilen hiç bir grupta latens ortancası bakımından anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmüştür. Yani kullanılan dozlarda EGCG' nin epileptiform aktiviteyi geciktirme ya da tamamen baskılama etkisi gözlenmedi.

Çalışma için ayrılan bütçe yeterli olmadığından

EGCG nin kan beyin bariyerini ne kadar zamanda geçtiğini ve seviyesini ölçme imkanımız yoktu.

Ancak daha önceki çalışmalarda EGCG nin kan beyin bariyerini hızla geçtiği

193

bildirilmiştir . Bundan dolayı çalışmamızda belirgin etki etki gözlenmemesinin EGCG' nin kan-beyin bariyerini geçmemesi ya da geç geçmesi olduğunu düşünmüyoruz. Yinede gelecekteki çalışmalarda beyin EGCG seviyesini ölçmek faydalı olabilir.

Penisilin ile oluşturulmuş deneysel epilepsi modeli insanlarda oluşan epilepsiye benzeyen

130

özellikler içermektedir . Edmons ve arkadaşlarına göre penisilinin deneysel epilepsi modeli bazı avantajlar içermektedir. Bunlar;

- Tüm omurgalı canlılarda fokal nöbetlere neden olması
- Nöbetlerin en az 15 dk. içinde başlayarak 1 saat yada daha uzun değişmeden devam etmesi
- Çok hızlı bir şekilde oluşup kolay kayıt edilebiliyor olması

- Lokal uygulama sonrasında patomorfolojik değişimlerin nadiren olması
- Antikonvülsanlara dirençli olmaması ve 24 saat sonra tamamen normale dönmesi olarak

bildirilmiştir.

Penisilin intrakortikal enjeksiyonunun kortikal GABA sistemini baskı altına alarak, eksitasyon-inhibisyon dengesini eksitasyon yönüne kaydırıp epileptiform aktivite oluşturduğu ileri sürülmüştür. İnsanlarda da konvülsan aktivitelerin en temelindeki nedenlerden biri olarak GABAA reseptörleri üzerinde etki göstermekte olan beyindeki duraklatan (baskılayan) yollar olduğu düşünülmekte ve bu aktivitenin zayıflaması ya da ortadan kalkmasıyla konvülsan aktivitenin başladığı düşünülmektedir¹⁹⁴.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi kortekse direkt olarak uygulanan penisilin, bikukuline benzer etki yaparak GABA reseptörlerinde inhibisyona neden olmakta ve GABA aktivitesi baskılanmaya başlamaktadır, baskılanmakta olan GABA aktivitesi beyin inhibitör sistemini etkileyerek lokal epileptiform aktiviteyi tetiklemektedir¹⁹⁵.

Gelişen ilaç endüstrisi ve tıbbi tekniklerle yeni keşfedilen antikonvülsan ilaç adayları artmaktadır. İlerleyen teknoloji ile birlikte yeni keşfedilen antiepileptik maddelerin etkileşim mekanizmaları araştırıldıkça kullanımı artmakta ya da sınırlandırılmaktadır. Keşfedilen antiepileptik ilaçlar, epilepsi sonrasında oluşan kognitif bozukluklar gibi hasta yaşam kalitesini etkileyecek yan etkiler oluşturabilmektedir. Bu yüzden doğal yollarla elde edilen, üretimi kolay ve ucuz, daha az yan etki oluşturabilecek ilaçların araştırılmasını gerektirmektedir.

Son yıllarda hastalıkların tedavisinde şifalı olarak tabir edilen bitkiler daha sık kullanılmaya başlamıştır. Bu alanda her ne kadar bilimsel yaklaşımlarla yapılan çalışmalar mevcut olsa da birçok derde deva olarak sunulan bitkilerin, tedavi için önerilen hastalığa gerçek etkisi bilinmemektedir. Örneğin Centella asiatica (Gotu Kola bitkisi)¹⁹⁶, Curcumin

¹⁹⁷

¹⁹⁸

(Zerdeçal içinde bulunan pigment) ve Emblica Officinalis (Bektaş üzümü) gibi bitkilerin oksidatif stresi azalttığı ve bu yolla epileptik konvülsiyonu azalttığı ve/veya baskıladığı bildirilmiştir. Epilepsi hastalığının ilerleyişinde ve gelişimindeki aşamalar tam olarak bilinmemesine rağmen yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve ROS' un oluşumunun epilepsi patofizyolojisinde önemli rolü olduğunu göstermektedir^{199,200}.

Bu yüzden araştırmalar oksidatif stresin azaltılmasına yönelik maddeler üzerine yoğunlaşmaktadır.

Yeşil çay da içerdiği zengin kateşin miktarına bağlı olarak güçlü antioksidan özelliğe sahiptir bu özellik epileptik konvülsiyonları baskılayabileceğini düşündürmektedir. Yeşil çayın antioksidan ve

antikarsinojenik özelliklerinde, bileşiminin % 20'sini oluşturan kateşinlerin payının oldukça fazla olduğu düşünülmektedir. Yeşil çay içerisinde en büyük orana sahip kateşin olan EGCG ise toplam kateşin miktarının %60'ını oluşturur. Diğer kateşinler EGC > EC > ECG şeklinde sıralanmaktadır. EGCG, yeşil çay polifenolik fraksiyonunun ana bileşiğidir ve literatürde genel olarak kateşin grupları içerisinde değerlendirilmiş olup geniş bir yelpazede birçok hastalığın oluşmasını önlediği deneysel ve

201

klirik araştırmalarla gösterilmiştir . EGCG'nin kateşin grubu içerisinde en fazla antioksidan özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada antioksidan potansiyelinin

%68 inin içeriğindeki kateşin miktarından, % 30 unun ise yalnızca sahip olduğu EGCG' den kaynaklandığı bildirilmiştir .

188

C vitamininden 3 kat daha fazla antioksidan etkisi olan EGCG gibi diğer polifenol türevleri de oksidatif hasarı çeşitli birçok çeşit mekanizmalar aracılığıyla engellemektedir. EGCG üzerinde yapılan bir çalışmada EGCG'nin peroksidaz aktivitelerinin başlattığı

oksidatif hasara neden olabilecek olan lipoksigenaz, siklooksigenaz ve ksantin oksidaz enzimlerini inhibe edip oksidatif hasarı engelleyebileceği iddia edilmiştir .

202

Ancak kateşinlerin terapötik potansiyelleri konusunda yapılan bir biri ile uyumsuz ve zıt

201

olan birçok çalışma da bulunmaktadır . Örneğin Swiss-Webster farelerine günlük 50 mg/kg i.p olarak verilen EGCG şiddetli hepatik nekroza neden olmuş ve deney sonunda

203

%67 oranında mortalite bildirilmiştir . Diğer bir araştırmada ise aksine, yeşil çay ekstratlarının iskemik reperfüzyon hasarına karşı hepatoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir^{204,205} .

Çalışmalardaki bu farklılık ya da uyumsuzluklarda deneysel modellerin ve kullanılan maddelerin doz farklılığının olduğu düşünülmektedir.

Literatürde EGCG nin epilepsi üzerine etkisiyle ilgili bir çalışmada 25 ve 50 mg/kg EGCG' ın PTZ ile oluşturulan epilepsi ve epilepsinin oluşturduğu oksidatif stres düzeyi ve kognitif bozukluklara etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda EGCG nin antikonvülsan madde olduğu, oksidatif stresi azalttığı ve kognitif bozuklukları engellediği bildirilmiştir²⁰⁶ .

Yine kokainin oluşturduğu epilepsi üzerine EGCG nin koruyucu olduğu yönünde bir

207

çalışma mevcuttur . Şimdiye kadar penisilin epilepsisine i.p. EGCG' nin etkisi üzerine çalışma yapılmamıştır ve bu çalışmada elde edilen bulgular PTZ ile yapılan çalışmayı yeterince desteklememektedir. Bu farklılık veriliş yollarından, deneysel modellerden ya da kullanım zamanlarından kaynaklanıyor olabilir.

Epilepsi mekanizmasının tam olarak günümüzde hala aydınlatılamamış olması araştırmacılar tarafından çeşitli varsayım ya da iddialar üzerinde çalışılmasına neden olmaktadır. Genel olarak antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları inhibitör GABAerjik transmisyonu arttırmak, glutamaterjik nörotransmisyonun azaltmak ve voltaj bağımlı

kalsiyum ve sodyum kanallarını bloke ederek hücre içine akım sağlayan sinyal yollarını etkileme şeklinde sınıflandırılmaktadır²⁰⁸.

Nöronal ekstabilitate yapan en büyük etmen GABA reseptörlerinin post sinaptik alandaki blokajıdır. Epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar GABA üzerine etkili benzodiazepin türevidir. Campbell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EGCG' nin benzodiazepin ve GABA bölgeleriyle etkileşebileceği iddia edilmiştir. Aynı çalışmada epikateşin ve kateşinin GABA reseptörlerine etkisi olmadığı fakat EGCG' nin GABA reseptörlerinin cevabını azalttığı bildirilmiştir. Yani; net etki açısından EGCG inhibitör GABA sisteminin baskılanmasına neden olmaktadır ve bu sonuç EGCG nin PTZ ile yapılan çalışmanın aksine antikonvulsan değil prokonvulsan olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda tek başına EGCG verilmesi bir epileptik etki oluşturmadığı gibi penisilin epilepsisi öncesi ve sonrası uygulama da epileptiform aktiviteyi anlamlı derecede azaltmamıştır. Cıvcivlerde yapılan bir çalışmada da Adachi ve ark. EGCG' nin GABA_A reseptörleri aracılığıyla hipnotik etkili olduğunu ve yeşil çay tüketiminin uykuyu indüklediğini ve bu etkinin içindeki kafeinden kaynaklanıyor olabileceğini bildirmişlerdir²⁰⁹. Bu sebeplerden dolayı EGCG' nin bolca bulunduğu yeşil çay ve benzeri bitkilerin terapötik olarak kullanımında dikkatli olunmalı, henüz net sonuçlar olmadığından en azından epilepsili hastalarda bilinçsizce ve aşırı miktarlarda kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda kullanılan 50 ve 100 mg/kg dozlarda intraperitoneal uygulanan EGCG nin önceki çalışmaların aksine antiepileptik potansiyelinin zayıf olduğu, penisilinle oluşturulan epileptiform aktivitenin latensi ve diken dalga frekansına etkisinin olmadığı ve genliğe sadece kısa süreli bir azaltıcı etkisinin olduğu gösterildi. Çalışmanın biyokimyasal ve moleküler bileşenlerinin yapılmamış olması en önemli kısıtlılığdır. Gelecekte EGCG' nin epilepsi üzerine etkisiyle ilgili çalışmalarda farklı dozlarda akut ve kronik olarak i.p. verilen EGCG nin beyinde dağılımı, benzodiazepinler ve diğer antikonvulsanlar ile verilen EGCG' nin etkilerinin araştırılması, dokulardaki antioksidan düzeyine etkisinin araştırılması EGCG kullanımı sonrasında karaciğer enzimlerine etkilerinin araştırılması, önerilmektedir. Bu nedenle çalışmaların daha uzun süreli ve multidisipliner olması bu konunun aydınlatılmasını sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Özkara Ç, Ataklı D. Epilepsi. İstanbul: 5Us Yayın, 2002; 63-107
2. Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia*. 1992; 33(3):450-8.
3. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J. Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 1996; 61:433-443.
4. Murray, C.J.L.,and Lopez, A.D. (Eds.) *Global ComparativeAssessment in the Health Sector; Disease Burden, Expenditures, andInterventionPackages*. Geneva: World Health Organization 1994.
5. Yegin, A., Akbas, S.H., Ozben, T., Korgun, D.K., (207y502): Secretoryphospholipase A2 andphospholipids in neuralmembranes in an experimentalepilepsy model. *Acta NeurolScand*, 106(5):258-262.
6. Hesdorffer D.C., Benn E.K., Bagiella E. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann. Neurol*. 2011; 70, 93-100.
7. Hauser, W.A, Annegers, J.F.,Rocca, W.A. Descriptiveepidemiology of epilepsy. *Mayo Clin. Proc*, 1996; 71: 578-86.
8. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidativestressandantioxidants in epilepsy. *ClinChimActa*. 2001; 303:19-24.
9. Choi, A. Saravana Kumar; R. GandhimathiDepartment of Pharmacology and Toxicology; 1 Department of Pharmaceutical Chemistry, Sree Vidyanikethan College of Pharmacy, Sri Sainathnagar, Chandragiri (M), Tirupati, AndhraPradesh, 1993; India- 517102.
10. Barut Ş, Canbolat A, Bilge T, Aydın Y, Çokneşeli B, Kaya U: Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: time-level relationship. *Neurosurgery Rev*. 1993; 16:53 59.
11. Rice-Evans C., Miller N.J., Paganga G. Structure-antioxidantactivityrelationship of şavonoidsandphenolicacids. *FreeRadicalBio. Med*. 1996; 20: 933-95612.
12. Şahin H., Özdemir F., Yeşil Çayın Sağlık Üzerine Etkisi, Türkiye 9. Gıda Kongresi; Bolu. 24-26 Mayıs 2006.

13. Wahab A., R. Ul- Haq A. Ahmed, R.A. Khanand M. Raza. Anticonvulsantactivities of nutmgoil of *Myristicafragrans*. *Phytother. Res.*, 2009; 23: 153-158.
14. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epilepticseizuresandepilepsy: definitionsproposedbythe International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureaufor Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-72.
15. Adams R.D, Victor M. Ropper AH. Epilepsyanddisorder of consciousness: In: Principles of Neurology.7.edition, NewYork, international Edition, 2001; 329-404.
16. McNamara JO, Bonhaus DW, Shin CY. Thekindling model of epilepsy. In: *Epilepsy: Models, MechanismsandConcepts*, Schwartzkroin,. Cambridge, UK,,: Cambridge Univ. Press. PA (ed), 1993; pp 27- 47
17. Jacoby A. Stigma, epilepsy and quality of life. *Epilepsy Behav.* 2002; 3:10-20
18. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch. Neurology* 2000; 57: 1689-1692.
19. Hatice SEĞMEN, İdyopatik Jeneralize Epilepsilerde Genetiğin Yeri ve Scnla Geninde D188V Mutasyonu, Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Uzmanlık Tezi, 2005; 56 sayfa İstanbul.(Prof. Dr. Osman TANIK)
20. Kwan, P.;Brodie, M.J. Refractoriepilepsy, mechanismandsolutions. *Expert. Rev. Neurother*, 2006; 6, 397-406.
21. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE). Proposalforrevisedclinicalandelectroencephalographicclassifications of epilepticseizures. *Epilepsia*, 1981; 22, 489-450.
22. Brailowsky, S.;Silva-Barret, C.;Naquet, R. Elementosfisiopatologicos de laspilepsias, aportesrecientes de la investigacionexperimental. *SaludMental*, 1989; 12, 53-62.
23. Meldrum, B.S.;Corsellis, J.A.N. *Greenfield's Neuropathology*, New York: John Wiley. 1984; 921-950
24. McNamara, J.O. Cellular andmolecularbasis of epilepsy. *J. Neurosci.*, 1994; 14, 3413-3425.
25. Borbely, S.;Dobo, E.; Czege, D.; Molnâr, E.; Bakos, M.; Szucs, B. Vincze, A.; Világi, I. Mihály, A. Modification of ionotropicglutamaterceptor-mediatedprocesses in

therathippocampusfollowingrepeated, briefseizures. Neuroscience, 2009; 159, 358-368.

26. Long VG. Electroencephalographic atlas forpharmacologicalresearch. Rabbit Brain Research. Volume II. Newyork, Elsevier 1962; 1-13.
27. Curtis DR, Game CJA, Mc Culloch MR, Maclachalan RM. Convulsiveaction of penicillin. Brain Research 1972; 43:242-5.
28. Harris GL, Harris AB, Wick C. Penicillineffects on cortexsynapticvesicleuptake of horseradishperoxidase. Brain Res 1979; 161:361-6.
29. Eşkazan E, Tarihte epilepsi ve Epileptolojinin kısa tarihçesi, Epilepsi, ed. Yeni, S.N., Bora, İ., Gürses, C., Nobel Tıp kitapevleri, 2008.
30. Reynolds, E.H., Milestones in epilepsy. Epilepsia, 2009; 50(3):338-42.
31. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden. Neurology in clinical practice. The Epilepsies. 2000; 71: 1745.
32. Preux PM, Druet-Cabanac M: Epidemiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. Lancet Neurol 2005;4: 21-31.
33. Trescher, William H, Ronald P Lescher. The Epilepsies. In: Neurology in clinical practice. Ed. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden. Butterworth-Heinemann, Boston, 2000; 1745-1780.
34. Mumenthaler M, Mattle H, Taub E. Epilepsy. In: Other Episodic Disorders of Neurologic Function and Sleep Disorders. 4th edition, Editor: Mark Mumenthaler, Thieme Medical Publisher, Germany, 2004; p:495.
35. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16years. J Child Neurol 2004; 19(4):271-4.
36. Blumstein MD, Friedman MJ. Childhood seizures. Emerg Med Clin North Am 2007; 25(4):1061-86.
37. Başoğlu M. Epilepsiler. Akal Ofset, İzmir. 2001; 182-188.
38. Epilepsi sınıflamasında semiyolojik yaklaşım canan aykut bingöl, epilepsi 2012; 18(2).
39. Ropper, A.H., Brown, R.H., Adams and Victor's. Principles of Neurology. McGraw- Hill

Medical Publishing Division. 8 th Ed. 2005; 270-83.

40. Engelborghs S, D’Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg* 2000; 100:201-13.

41. B. Baykan, N. bebek, C. Gürses, A Gökyiğit. www.itfnoroloji.org/epilepsi/epilepsi.htm (Epilepsi) son güncelleştirme: 03.03.2010

42. Betül Baykan, Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (Epilepsi) 2012; 18(2)23-24

43. Badawy, R.A., A.S. Harvey, and R.A. Macdonell, Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *J Clin Neurosci*, 2009; 16(3):355-65

44. Gale K. Progression and generalization of seizure discharge: anatomical and neurochemical substrates. *Epilepsia* 29 (Suppl. 2),1988; S15— S34.

45. Chesney R.W., Shore R.M. The noninvasive determination of bone mineral content by photon absorptiometry. *Am J. Dis. Child.* 1982; 136: 578-580.

46. Arizmanoğlu A, General aspect in Aikardi’s epilepsy in children 3th ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 312-396.

47. Serdaroğlu A. Çocukluk çağı epilepsilerinde tanı. *Çocuk Nörolojisi.* (2006) 317-320.

48. Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, Eadie MJ Anticonvulsant therapy in aged patients: clinical pharmacokinetic considerations. *Drugs Aging*, 1997; 10: 278-89.

49. Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, Cloyd JC, GarrardJ, Hanlon JT, Levy RH, Pugh MJ Pharmacological and clinical aspects of antiepilepticdrug use in the elderly. *Epilepsy Research*, 2006; 68 (Suppl 1):S49-S63

50. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet*, 2000; 355: 1441-46.

51. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*, 2004; 56: 163-184.

52. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Brooks J, Potts P,Chadwick DW The quality of life of older people with epilepsy: findings from a UK community study. *Seizure*, 2001; 10: 92-9.

53. Rudzinski LA, Meador KJ Epilepsy: five new things. *Neurology*, 76(Suppl 2): 2011; S20-

5.

54. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9476): 2007-13.

55. Leone MA, Solari A, Beghi E; FIRST Group. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. *Neurology* 2006; 67(12):2227-9.

56. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60(2):166-75.

57. Birnbaum A, Hardie NA, Leppik IE, Conway JM, Bowers SE, Lackner T, Graves NM. Variability of total phenytoin serum concentrations within elderly nursing home residents. *Neurology*, 2003; 60: 555-9.

58. Birnbaum AK, Conway JM, Hardie NA, Lackner TE, Bowers SE, Leppik IE. Carbamazepine dose-concentration relationship in elderly nursing home residents. *Epilepsy Res*, 2007; 77: 31-5.

59. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicenter, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*, 1999; 37: 81-7.

60. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, Spitz M, Frederick T, Towne A, Carter GS, Marks W, Felicetta J, Tomyanovich ML; VACOoperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*, 2005; 64: 1868-73.

61. D'Arcangelo, M.. How does the brain develop? A conversation with Steven Petersen. *Educational Leadership*, 2000; 58(3), 68.

62. Prof.Dr. Doğan Tamer Fonksiyonel nöroanatomi 10. Baskı Ekim 2011; ISBN 975- 7064-05-3. syf.1-7

63. Prof. Dr. Mehmet Yıldırım Resimli sistematik anatomi 1. Baskı 2014; ISBN:978-975-420-949-5 syf.652-653

64. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. (Suppl 1):8-1. *Exp Neurol* 2004; 190
65. Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. *Physiol Rev* 1990; 70, 513-565
- 66- Liao D, Hessler NA, Malinow R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature* 1995; 375: 400-404.
67. Nguyen L, Rigo JM, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, Rogister B, Rocher V, Moonen G, Rigo JM. Neurotransmitters as early signals for central nervous system development. *Cell Tissue Res* 2001; 305:187-202.
68. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet* 1993; 341:1607-10.
69. Schwartz RD. The GABAA receptor-gated ion channel: biochemical and pharmacological studies of structure and function. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 3369-75
70. McKernan RM, Whiting PJ. Which GABAA-receptor subtypes really occur in the brain? *Trends Neurosci* 1996; 19:139-43.
71. Swartzwelder HS, Bragdon AC, Sutch CP, et al. Baclofen suppresses hippocampal epileptiform activity at low concentrations without suppressing synaptic transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237:881-7.
72. Tuncer Nacar, Ondokuz mayıs ünv. Sağlık bilimleri enstitüsü fizyoloji anabilim dalı, penisilin modeli deneysel epilepside farklı antikonvulsan ajanların etkileri: elektrofizyolojik bir çalışma, doktora tezi, samsun; 2008,
73. Olsen RW, Avoli M. GABA and epileptogenesis. *Epilepsia* 1997; 38:399-407
74. Loscher W, Siemes H. Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid levels in children with different types of epilepsy: effect of anticonvulsant treatment. *Epilepsia* 1985; 26:314
- 9.
75. Roberts, E., Failure of GABAergic inhibition: a key to local and global seizures. *Adv. Neurol.* 1986; 44, 319-41.
76. DeFelipe, J., Neocortical neuronal diversity: chemical heterogeneity revealed by

colocalization studies of classical neurotransmitters, neuropeptides, calcium-binding proteins, and cell surface molecules. *Cereb Cortex*. 1993; 3, 273-89.

77. Kocsis JD, Mattson RH. GABA levels in the brain: a target for new antiepileptic drugs. *Neuroscientist* 1996; 6:326-34.

78. David M. Treiman Blackwell Science, Inc. © International League Against Epilepsy GABAergic Mechanisms in Epilepsy *Epilepsia*, 2001; 42 (Suppl. 3):8-12

79. J. D. Bronzino. Principles of Electroencephalography. CRC Press, Florida In: J.D. Bronzino ed. *The Biomedical Engineering Handbook*, 1995; pp. 201-212.

80. E. Niedermeyer, F. H. Lopes da Silva. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*, 3rd edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 1993 Philadelphia

81. H.L. Atwood, W. A. MacKay. *Essentials of neurophysiology*, B.C. Decker, Hamilton, . 1989 Canada.

82. P. L. Nunez. *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*, Oxford University Press, 1995 New York.

83. R.D. Bickford. *Electroencephalography*. In: Adelman G. ed. *Encyclopedia of Neuroscience*, Birkhauser, Cambridge (USA), 1987; 371-373

84. Doç. Dr. Ferda Şenel *Bilim ve Teknik dergisi*, 2010 Temmuz sayısı,

85. Marangoz, C. Deneysel Epilepsi Modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 1997; 14(3): 147-186.

86. Löscher ve Schmidt, Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res*. 1994; 17: 95 134.

87. Biziere, K., and Chambon, J.P. Animal models of epilepsy and experimental seizures. *Rev.Neural*. 1987; 143, 329-340.

88. Engel, J.R. and Schwartzkroin, P.A. What Should Be Modeled? *Models of Seizures and Epilepsy*, 2006; 1; 1-14.

89. Kopeloff, L.M.; Barrera, S.E.; Kopeloff, N. Recurrent convulsive seizures in animal produced by immunological chemical means. *Am. J. Psychiatry*, 1942, 98, 881-889.

90. Ward, R. *Topical convulsivant metals. Experimental Model of Epilepsy*, Raven Press:

New York, 1972, pp. 13-35

91. Bonvallet, M.; Dell, P.; Hugelin, A.J. Projections olfactives, gustatives, viscérales, vagales, visuelles et auditives au niveau des formations grises du cerveau antérieur du chat. *J. Physiol.*, 1952; 44, 222-224.
92. Kopeloffs, L.M. Experimental epilepsy in mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1960, 104, 500-504. Craig, C.R.; Colasanti B.R. Reduction of frequency of seizures by carbamazepine during cobalt experimental epilepsy in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1992; 41, 813-816.
93. Treiman, D.M.; Walton, N.Y.; Kendrick, C.A.; A progressive sequence of electrographic changes during the generalized convulsive status epilepticus, *Epilepsy Res.*, 1990; 5, 49-63.
95. Shinozaki, H.; Konishi, S. Actions of several anthelmintics and insecticides on rat cortical neurons. *Brain Res.*, 1970; 24, 368-371.
96. Ben-Ari, Y. Limbic seizure and brain damage produced by Kainic acid, mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 1985; 14, 375-403.
97. Pisa, M.; Sanberg, P.R.; Corcoran, M.E. Spontaneously recurrent seizures after intracerebral injections of kainic acid in rat: a possible model of human temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 1980; 200, 482-487.
98. Schwarcz, R.; Coyle, J.T. Neurochemical sequelae of kainate injections in corpus striatum and substantia nigra of the rat. *Life Sci.*, 1977; 20, 431-436.
99. Lothman, E.W.; Collins, R.C.; Ferrendelli, J.A. Kainic Acid induced limbic seizures, electroencephalographic study. *Neurology*, 1981; 31, 806-812.
100. Ben-Ari, Y.; Cossart, R. Kainate, a double agent that generates seizures, two decades of progress. *Trends Neurosci.*, 2000; 23, 580-587
101. Delgado, J.M.R.; Sevillano, M: Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1961; 13, 722-733.
102. Goddard, G.V.; McIntyre, D.C.; Leech, C.K. Permanent changes in the brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.*, 1969; 25, 295-330
103. Wauquier, A.; Melis, W.; Desmedt, L.K.C.; Sadowski, B. Self Stimulation in Dogs: Behavioral Effects of Anterior Basal Forebrain, Amygdala and Lateral Hypothalamus

Implanations. In Brain Stimulation Record. Wauquier, A, Rolls, ET.; Eds. Amsterdam, North-Holland, 1976; pp. 427-430.

104. Wada, J.A.; Osawa, T.; Mizoguchi, T. Recurrent Spontaneous Seizure State Induced by Prefrontal Kindling in Sengalese Baboons, *papio papio*. In Kindling Wada, J.A. Ed.; New York, Raven Press, 1976; pp. 173-202

105. Adrian, E.D. The spread of activity in the cerebral cortex. *J.Physiol.*, 1936;88, 127-161.

106. Spleigle, E.A. Quantitative determination of the convulsive reactivity by electrical stimulation of the brain with skull intact. *J. Lab.Clin. Med.*, 1937;22, 1274-1276.

107. Manocha, A.; Mediratta, P.K.; Sharma, K.K. Studies on the anticonvulsant effect of U50488H on maximal electroshock seizure in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2003; 76, 111-117

108. Ditcher, M.A.; Ayala, G.F. Cellular mechanisms of epilepsy, a status report. *Science*, 1989; 237, 151-158.

109. Cole, A.J.; Abu-Shakra, S.; Saffen, D.W.; Baraban, J.M., Worley P.F. Rapid rise in transcription factor mRNAs in rat brain after electroshock-induced seizures. *J. Neurochem.*, 1990; 55, 1920-1927.

110. Hidaka, N.; Katsuya, S.; Bingjin L.; Hiroaki A. Effects of repeated electroconvulsive seizures on spontaneous alternation behavior and locomotor activity in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 2008;31, 1928-1932.

111. Bradford, H.F. Glutamate GABA and epilepsy. *Progress Neurobiol.*, 1995, 47, 477-511

112. Everette, G.M.; Richards, R.K. Comparative anticonvulsive action of 3, 5, 5-trimethyloxazolidine-2, 4 dione (Tridone), dilantin and phenobarbital, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1944;81, 402-412

113. Loscher, W.; Honac, D.; Fassbender, C.P.; Nolting, B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evolution of anticonvulsant drugs Pentylentetrazole seizures model. *Epilepsy Res.*, 1991;8, 171-182

114. Blair, R.E.; Churn, S.B.; Sombati, S.; Jeffrey, K.; DeLorenzo, R. J. Long-lasting decrease in neuronal Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II activity in a hippocampal neuronal culture model of spontaneous recurrent seizures. *Brain Res.*, 1999;851, 54-65.
115. Walter, A.E.; Johnson, H.C. Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch. Surg.*, 1945;50, 69-73.
116. Bloomer, H.A.; Barton, L.J.; Maddock, R.J. Jr. Penicillin induces electroencephalographic changes in uremic patients. *JAMA*, 1967;200, 121-123.
117. Fossieck, B. Jr.; Parker, R.H. Neurotoxicity during intravenous infusion of penicillin: a review. *J. Clin. Pharmacol.*, 1974;14, 504-512.
118. Ruggero, G.F. Parenteral Penicillin in rats. an experimental model of multifocal epilepsy. *Epilepsia*, 1976; 17, 217-222.
119. Matsumoto, H.; Ajmone-Marsan, C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations, *Exp. Neurol.*, 1964;9, 286-304.
120. Gloor, P. Generalized corticoreticular epilepsy. *Epilepsia*, 1968;9, 249-263.
121. Prince, D.L.; Farrell, D. Centrencephalic spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the cat. *Neurology*, 1969; 19, 309-310.
122. Ribak, C.E.; Bradburne, M.; Harris B. A preferential loss of GABAergic, symmetric synapses in epileptic foci: a quantitative ultrastructural analysis of monkey neocortex. *J. Neurosci.*, 1982; 2, 1725-1735.
123. Avoli, M. Feline generalized penicillin epilepsy. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 1995;16, 79-82.
124. Dingledine, R.; Gjerstad, L. Reduce inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slices. *J. Physiol.*, 1980;305, 297-313.
125. Ligas, A.; Esat, A.; Ismail, Y.; Ozdemir, B.; Sahiner, M.; Tufan, C. Penicillin-induced epilepsy model in rats, Dose-dependent effects on hippocampal volume and neuron number, *Brain Res. Bull.*, 2008;77, 172-177.
126. Esat, A.; Ligas, A.; Edner, D.; Tufan, C. Effects of penicillin-induced epilepsy seizure on granular cell layer of dentate gyrus in rat, a stereological study. *Neurosci. Res. Commun.*, 2002; 31, 101-109.

127. Ni, H.; Jiang, Y.W.; Tao, L.Y.; Cen, J.; Wu, X.R. Effects of penicillin-induced developmental epilepticus on hippocampal regenerative sprouting, related gene expression and cognitive deficits in rats. *Toxicol. Lett.*, 2009;188, 161-166.
128. Chen, R.; Huang, Y.; Shu-Wen. How? Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp. Neurol.*, 1986; 92, 533-540.
129. Hutton, T.H.; Frost, J.; Foster, J. The influence of the cerebellum in cat penicillin epilepsy. *Epilepsia*, 1972;13, 401-408.
130. Edmonds HL, Stark GJ, Hollinger AM. The effects of diphenylhydantoin. *Experiment Neurol* 1974; 45:377-86.
131. Curtis, D.R.; Duggan, A.W.; Felix D.; Johnson G.A.R. GABA Bicuculline and the central inhibition. *Nature*, 1970;226, 1222-1224.
132. McDonald, R.L.; Olsen R.W. GABA receptors channel. *Ann. Rev. Neurosci.*, 1994;17, 569-602.
133. Pong, S.F.; Graam, T. N-methyl bicuculline actions on Mouse spinal cord and cortical neurons in cell culture. *Brain Res.*, 1982;244, 151-164.
134. Kendall, D.A.; Fox D.A.; Enna, S.J. Effects of gamma vinyl GABA on bicuculline induced seizures. *Neuropharmacology*, 1981;20,351-355.
135. Ben Ari, Y.; Trebray, R.D.; Ghilini, G.; Naquet, R. Electrographic, clinical and pathological alteration following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentaol, metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience*, 1981;6, 1361-1391.
136. Snead, O.C. III. Gamma-hydroxybutyrate in the monkey I: electroencephalographic, behavioral and pharmacokinetic studies. *Neurology*, 1978;28, 636-642.
137. Brailowsky, S.; Kunitomo, M.; Silva-Barrat, C.; Menini, CH.; Naquet R. Electroencephalographic study of the GABA-withdrawal syndrome in rats. *Epilepsia*, 1990;31, 369-377
138. Brailowsky, S.; Menini, CH.; Silva-Barrat C.; Naquet, R. Epileptogenic gamma-aminobutyric acid-withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusion in baboons. *Neurosci. Lett.*, 1987; 74,75-80.

139. Carrea, R.; Lanari, A. Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog. *Science*, 1962;137, 342-343
140. Roux, E.; Borrel, A. Tetanos cerebral et immunité contre le tetanos. *Annal de l'Institut Pasteur*, 1898; 4, 126-138.
141. Smith, K.U.J. Quantitative analysis of the pattern of activity in audio-epileptic seizures in rats. *Comp. Physiol.*, 1941; 32, 311-345
142. Collin, R.L. Audigenic seizures. Purpura, D.P.; Penry, J.K.; Woodbury, D.M.; Tower, D.B.; Walker, R.D. Eds. *Experimental Model of Epilepsy A Manual for the Laboratory Worker*. Raven Press, New York, 1972; pp. 347-372
143. Chen, C.S.; Gates, G.R.; Bock, G.R. Effect of priming and tympanic membrane destruction on development of audiogenic seizure susceptibility in BALB/c mice. *Exp. Neurol.*, 1973;39, 277-84.
144. Fisher, R.S. Animal models of the epilepsies. *Brain Res. Rev.*, 1989;14, 245-278.
145. Naquet, R.; Meldrum, B.S. Photogenic Seizures in Baboon, *Experimental Models of Epilepsy- A Manual for the Laboratory Worker*. Raven Press, New York, 1972; pp. 373-406.
146. Killam, K.F.; Killam, E.K.; Naquet, R.; Bert, J. Paroximal responses to intermittent light in a population of baboons. *Epilepsy*, 1966;7, 215-219.
147. Wada, J.A.; Terao, A.; Brooker, H.E. Longitudinal correlative analysis of epileptic Baboon *papio papio*. *Neurology*, 1982;22, 1272-1285
148. Kuhar, M. J.; Yamamura, H. I. Localization of cholinergic muscarinic receptors in rat brain by light microscopic radioautography. *Brain Res.*, 1976; 110, 229-243.
149. Cavalheiro, E.A.; Leite J.P.; Bortolotto Z.A.; Turski, W.A. Long- Term effects of pilocarpine in rats, structural damage or the brain triggers kindling and spontaneous recurrently seizures. *Epilepsia*, 1991; 32, 778-782
150. Cavalheiro E.A.; Fernandes, M.J.S.; Turski, L.; Naffah- Mazzacoratti M.G. Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acids and monoamines determination in the hippocampus. *Epilepsia*, 1994;35, 1-11.
151. Turski, W.A.; Cavalheiro, E.A.; Schwarts, M. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats, Behavioral electroencephalographic neuropathological study. *Behav. Brain Res.*, 1983;9, 315-

152. Buket AYDEMİR, Ebru KARADAĞ SARI. Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi, Kocatepe Vet J 2009; 2 (2): 56-60
153. Halliwell B, Gutteridge JM Oxygen Free Radicals and Iron in Relatio to Biology and Medicine. Some Problems and Concepts. Arch Biochem Biophy, 1986; 246: 501-514.
154. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. Review. Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. 2004; 44: 275-295.
155. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr. Med. Chem. 2005; 12: 1161-1208.
156. Bahorun T, Soobrattee MA, Luximon-Ramma V, Aruoma OI. Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. Internet J. Med. Update. 2006; 1: 1-17.
157. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Review. Physiol. Rev. 2002; 82: 47-95.
158. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. J. Clin. Pathol. 2001; 54: 176-186.
159. Sies H, Biochemistry of Oxidative Stress. Angew Chem Internat Ed Eng 1986;25,1058-71.
160. Cochrone G G. Celluler injury by oxidants. The American J of Med. 1991; 91 (suppl. 3C): 23-30
161. Fuji S, Dale G L, Beutler E. Glutathione-dependent protection again oxidative damage of human red cell membrane. blood.1984; 63(5) May :1096-1101.
162. Serafini M, Del Rio D Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. Redox Report 2004; 9(3), 145-152.
163. McCord J.M., The evolution of free Radicals and oxidative streess. Am J. Med. 2000; 108: 652-659.
164. Freeman B.A., Crapo J.D., Free radicals and tissue injury. Lab Invest 1982; 47 (5). 412-426.

165. Albertini R., Abuja P.M., Methods of monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. Clin Chim Acta 2001; 306: 1-17.
166. Yerer, M.D., Aydoğan, S., Erciyes üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2000; 9(1) 4953,.
167. Rauca, C., Wiswedel, I., Zerbe, R., Keilhoff, G., Krug, M. The role of superoxide dismutase and alpha-tocopherol in the development of seizures and kindling induced by pentylentetrazol influence of the radical scavenger alpha-phenyl-N-tert-butyl nitrone. Brain Res. 2004; 1009, 203-212
168. Perlis, M.L., Smith, M.T., Orff, H.J., Andrews, P.J., Gillin, J.C. & Giles, D.E. The effects of an orally administered cholinergic agonist on REM sleep in major depression, Biological Psychiatry ;200251: 457-462.
169. J. S. Stamler, D. J. Simon, O. Jaraki et al., "S-nitrosylation of tissue-type plasminogen activator confers vasodilatory and antiplatelet properties on the enzyme," Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 89, no. 17, 1992; pp. 8087-8091.
170. J. Emerit, M. Edeas, and F. Bricaire, "Neurodegenerative diseases and oxidative stress," Biomedicine and Pharmacotherapy, vol. 58, no. 1, pp. 39-46, 2004.
171. D. M. Tabima, S. Frizzell, and M. T. Gladwin, "Reactive oxygen and nitrogen species in pulmonary hypertension," Free Radical Biology and Medicine, vol. 52, no. 9, pp. 1970-1986; 2012.
172. M. Maes, P. Galecki, Y. S. Chang, and M. Berk, "A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness," Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, vol. 35, no. 3, 2011; pp. 676-692.
173. L. Vercueil, "Epilepsy and neurodegenerative diseases in adults: a clinical review," Epileptic Disorders, vol. 8, supplement 1, 2006; pp. S44-S54.
174. C. D. McCullagh, D. Craig, S. P. McIlroy, and A. P. Passmore, "Risk factors for dementia," Advances in Psychiatric Treatment, vol. 7, no. 1, 2001; pp. 24-31,.
175. A. J. Rowan, "Epilepsy and the elderly," Epilepsy and Behavior, vol. 1, supplement 1, 2000; pp. S12-S14,
176. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 4th ed. Oxford, UK:

2007; Clarendon Press..

177. Valko M, Leibfritz D, Moncol J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
178. G. S. KASAPÖPÜR ÖZEL REVIEW , Y. O. BİRDANE. Antioksidanlar. *Kocatepe Veteriner Dergisi* 2014; 7(2): 41-52
179. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Mini-review. *Chem. Biol. Interact.* 2006; 160: 1-40.
180. Chatterjee M, Saluja R, Kanneganti S, et al. Biochemical and molecular evaluation of neutrophil NOS in spontaneously hypertensive rats. *Cell Mol. Biol.* 2007; 53: 84-93.
181. Veluri, R., Weir, T.L., Bais, H.P., Stermitz, F.R., Vivanco, J.M., “Phytotoxic and Antimicrobial Activities Of Catechin Derivatives”, *Journal Of Agricultural and Food Chemistry*, 2004; 52, 1077-1082.
182. Chu, K.A., Wang, C.C., Chu, C.Y., Rogers, M.S., Choy, K.W., Pang, C.P., “Determination Of Catechins and Catechin Gallates in Tissues By Liquid Chromatography With Coulometric Array Detection and Selective Solid Phase Extraction”, *Journal Of Chromatography* 2004; B, 810, 187-195.
183. Chengelis, C.P., Kirkpatrick, J.B., Regan, K.S., Radovsky, A.E., Beck, M.J., Morita, O., Tamaki, Y., Suzuki, H., “28-Day Oral (Gavage) Toxicity Studies Of Green Tea Catechins Prepared For Beverages in Rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 2008; 46, 978-989.
184. Baba S., Asakabe N., Natsume M., Muto Y., Tazizawa T., Terao J. In Vivo Comparison Of The Bioavailability Of (+)-Catechin, (-)-Epicatechin and Their Mixture In Orally Administered Rats. *J. Nutr.* 2001; 131, 2885-2891.
185. Cutler, David M. and Edward Glaeser, “What Explains Differences in Smoking, Drinking, and Other Health Related Behaviors?”, *May* 2005; 95(2).
186. Mukhtar H. and Ahmad N. Mechanism of cancer chemopreventive activity of green tea. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 220:234-238.
187. H.-S. Kim, M. J. Quon, and J.-A. Kim, “New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin gallate against D-galactosamine-induced injury in primary culture of rat hepatocytes,” *Acta Medica*, vol. 57, no. 1. 2014; pp. 3-8,.
188. Türkmen N. Farklı S ınıf Çaylarda Kıvrırma Proseslerinin ve Değişik Hasat Dönemlerinin

Çayın Fenolik Madde ve Alkaloid Bileşimine Etkisi. 2007; S. 3-17.

189. N. Kuzu, I. H. Bahcecioglu, A. F. Dagli, I. H. Ozercan, B. Ustündag, and K. Sahin, "Epigallocatechin gallate attenuates experimental non-alcoholic steatohepatitis induced by high fat diet," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 23, no. 8, part 2, pp. e465-e470, 2008.
- llocatechin 3-gallate," *Redox Biology*, vol. 2, no. 1, 2014; pp. 187
- 195.
190. K. Sahin, M. Tuzcu, H. Gencoglu et al., "Epigallocatechin-3-gallate activates Nrf2/HO-1 signaling pathway in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats," *Life Sciences*, vol. 87, no. 7-8, 2010; pp. 240-245.
191. Y.-J. Surh, J. K. Kundu, and H.-K. Na, "Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals," *Planta Medica*, vol. 74, no. 13, 2008; pp. 1526-1539,
192. S. G. Han, S.-S. Han, M. Toborek, and B. Hennig, "EGCG protects endothelial cells against PCB 126-induced inflammation through inhibition of AhR and induction of Nrf2- regulated genes," *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 261, no. 2, 2012; pp. 181188,
193. SuganumaM, OkabeS, OniyamaM, TadaY, ItoH, FujikiH. Widedistribution of [3H] () epigallocatechingallate, a cancer preventivete a polyphenol, inmousetissue. *Carcinogenesis* 1998; 19:1771-6.
194. Raza M, Alghasham AA, Alorainy M S, and El-Hadiyah TM. Potentiation of Valproate-induced Anticonvulsant response by *Nigella sativa* seed constituents: The Role of GABA Receptors. *International Journal of Health Sciences(Qassim)*. 2008 January; 2(1): 15-25.
195. Marangoz C, Ayyildiz M, Ağar E. Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuroreport*. 1994; 5: 2454-2456
196. Y.K. Gupta, M.H. Veerendra Kumar, A.K. Srivastava, Effect of *Centella asiatica* on pentylenetetrazole-induced kindling, cognition and oxidative stress in rats, *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 74 2003; 579-585.
197. J. Mehla, K.H. Reeta, P. Gupta, Y.K. Gupta, Protective effect of curcumin against seizures and cognitive impairment in a pentylenetetrazole-kindled epileptic rat model, *Life Sciences* 87 2010; 596-603.
198. M. Golechha, J. Bhatia, D. Singh Arya, Hydroalcoholic extract of *Emblica officinalis* Gaertn. Affords protection against PTZ-induced seizures, oxidative stress and cognitive impairment in rats, *Indian Journal of Experimental Biology* 48 2010; 474-478.

199. Devi PU, Manocha A, Vohora D. Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative stress: an insight for researchers. *Exp Opin pharmacother* 2008; 9(18):3169-77.
200. Freitas RM. Investigation of oxidative stress involvement in hippocampus in epilepsy model induced by pilocarpine. *Neuroscience Lett* 2009; 462(3):225-9.
201. Brad A. Sutherland, Rosanna M.A. Rahman, Ian Appleton. Mechanisms of action of green tea catechins, with a focus On ischemia-induced neurodegeneration 4. *Journal of Nutritional Biochemistry* 17 2006; 291-306.
202. Koçtürk S., Altun Z. HCT-116 Kolon Kanser Hücre Hattında Yeşil Çay Etken Maddesi Olan Epigallocatekin-3 Gallat'ın Apoptoz Etki Mekanizmasının İncelenmesi Proje No: 108S088 İzmir Mayıs 2010; Syf. 1-89.
203. Goodin MG, Rosengren RJ. Epigallocatechin gallate modulates CYP450 isoforms in the female Swiss-Webster mouse. *Toxicol Science* 2003; 76:262- 70.
204. Fiorini RN, Donovan JL, Rodwell D, Evans Z, Cheng G, May HD, et al. Short-term administration of (–)-epigallocatechin gallate reduces hepatic steatosis and protects against warm hepatic ischemia/reperfusion injury in steatotic mice. *Liver Transpl* 2005; 11:298308.
205. Zhong Z, Froh M, Connor HD, Li X, Conzelmann LO, Mason RP, et al. Prevention of hepatic ischemia-reperfusion injury by green tea extract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G957-64.
206. Tao Xie, Wei-ping Wang*, Zhuo-feng Mao, Zhen-zhen Qu, Shao-qun Luan, Li-jing Jia, Min-chen Kan. Effects of epigallocatechin-3-gallate on pentylentetrazole-induced kindling, cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Neuroscience Letters* 516 2012; 237- 241.
207. K.K. Park, J.S. Reuben, K.F.A. Soliman, The role of inducible-nitric oxide in cocaine induced kindling, *Experimental Biology and Medicine* 226 2001; 185-190.
208. Johannessen LC. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22:2747.
209. N. Adachi et al. / *European Journal of Pharmacology* 531 2006; pp.171-175.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Düzce' de doğdum ilk, orta ve lise öğrenimimi Düzce' de tamamladım 2004-2009 yılları arasında Tiflis Devlet Tıp Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon fakültesinde okudum ve Fizyoterapist olarak mezun oldum şu anda Fizyoterapist olarak çalışmaktayım, 2011 yılında Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri enstitüsünde Fizyoloji Yüksek Lisansına başladım „sıçanlarda

epigalokateşin galat'ın penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine etkisi' üzerine yaptığım tez çalışmamı tamamlamış bulunmaktayım.

stimüle edilmiş beynin büyük bir bölümü jeneraliz nöral deşerjlara neden olmaktadır .

108

Günlük tekrarlı verilen düşük akımlı elektroşok stimölasyonu, limbik ateşlenmeyi ve priform korteksde de ateşlenmeyi sağladığını göstermektedir¹⁰⁹. Ayrıca elektroşok indüklenmiş davranış değışiklikleri 28 gün sürmektedir¹¹⁰.

125

arasında bağlantı olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir . Dentat girusun granül hücre tabakasındaki nöronlar da intrakortikal (i.c.) penisilin enjeksiyonunun etkisinin azalmasına¹²⁶ ve yosunsu liflerin artışına neden olmaktadır¹²⁷.

