



**SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE
RESVERATROLÜN MUHTEMEL
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Zeynep ACUNGİL

Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Tuncer NACAR

Doktora Tezi – 2017

**T. C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE RESVERATROLÜN
MUHTEMEL ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Zeynep ACUNGİL

Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Tuncer NACAR

ERZURUM
2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL
EPİLEPSİ MODELİNDE RESVERATROLÜN MUHTEMEL
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Zeynep ACUNGİL

Tez Savunma Tarihi : 24.11.2017

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Tuncer NACAR (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa GÜL (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ebru BEYTUT (Erzincan Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Cebail GÜRSUL (Erzincan Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Mehtap TAN
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Epilepsi, Epilepsi Nöbeti	4
2.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi.....	4
2.3. Epileptik Nöbetler.....	5
2.4. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması.....	5
2.5. Epilepsinin Fizyopatolojisi	12
2.6. Beyin Dalgaları ve Elektroensefalografi (EEG)	14
2.7. Elektrokortigogram (ECoG)	16
2.8. Deneysel Epilepsi Modelleri.....	16
2.9. Epilepsinin Farmakolojik Tedavisi.....	19
2.9.1. Valproik asit (Na valproat)	20
2.10. Antioksidanlar.....	22
2.11. Resveratrol	24
2.11.1. Tanımı ve Tarihçesi	24
2.11.2. Etkileri	25
3. MATERYAL VE METOT.....	31
3.1. Deney Hayvanları	31
3.2. Kullanılan Malzemeler	31
3.3. Kimyasal Maddeler ve Uygulama Şekilleri.....	34
3.4. Deney Grupları	35
3.5. Anestezi ve Cerrahi İşlem.....	35
3.6. Elektrofizyolojik Kayıtlar	36
3.7. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi	40
3.8. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43

4.1. Spike	43
4.2. Spike Yüzde Değişim	47
4.3. Amplitüd	49
4.4. Amplitüd Yüzde Değişim	51
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
KAYNAKLAR	65
EKLER	74
EK 1. ÖZGEÇMİŞ.....	74
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU	75



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, birikim ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Sayın Tuncer NACAR'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca tecrübesi, bilimsel bakış açısı ve katkıları için Fiziyojji Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Sayın Mustafa GÜL'e saygı ve şükranlarımı sunarım. Hem öğrenim hem akademik hayatım boyunca verdikleri destek ve güvenle her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime; her şartta ve koşulda yanımda olan sevgili eşim Dr. Yavuz ACUNGİL'e, hayatımıza girdiği günden beri her şeyi daha anlamlı ve güzel kılan biricik oğlum Asım Selim ACUNGİL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Zeynep ACUNGİL

ÖZET

Sıçanlarda Penisilin ile Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Resveratrolün Muhtemel Etkilerinin İncelenmesi

Amaç: Resveratrolün farklı yöntemlerle oluşturulan deneysel epilepsi modellerinde epileptiform aktiviteyi azalttığı ve nöroprotektif etkinliğe sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde resveratrolün epileptiform aktiviteye etkisinin elektrofizyolojik olarak incelenmesidir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 40 adet Wistar-albino cinsi sıçan her grupta 8 adet olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda; sadece 2.5 µL i.c. olarak serum fizyolojik uygulandı. Penisilin grubunda; 500 IU i.c. penisilin uygulandı ek bir işlem uygulanmadı. Resveratol grubunda; Penisilin 500 IU i.c. olarak verildikten 20 dk sonra resveratrol 40 mg/kg i.p. olarak uygulandı. Sodyum valproat grubunda; Penisilin 500 IU i.c. olarak verildikten 20 dk sonra sodyum Valproat 300 mg/kg, i.p olarak uygulandı. Etkileşim grubunda; Penisilin 500 IU i.c. olarak verildikten 20 dk sonra Resveratrol 40 mg/kg, i.p sağ taraftan, sodyum valproat 300 mg/kg, i.p olarak sol taraftan uygulandı. Sıçanlar cerrahi işlem sonrası sterotaksik cihaza yerleştirilerek 180 dk boyunca ECoG kaydı alındı.

Bulgular: Değerlendirme spike frekans, amplitüd, spike yüzde değişim ve amplitüd yüzde değişim olarak yapıldı. Sodyum valproat ve etkileşim grubunda spike frekansın ve spike yüzde değişim değerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark oluştu. Resveratol grubunda spike frekansın ve spike yüzde değişim değerinde istatistiksel açıdan fark anlamlı değildi. Sodyum valproat ve etkileşim grubunda amplitüd ve amplitüd yüzde değişim değerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark oluştu. Resveratol grubunda amplitüd ve amplitüd yüzde değişim değerinde istatistiksel açıdan fark anlamlı değildi.

Sonuç: Pensilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde resveratrolün tek başına verilmesi epileptiform aktivite üzerinde değerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmamıştır. Resveratrolün sodyum valproatla birlikte verilmesi epileptiform aktiviteyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaltmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, epilepsi, penisilin, resveratrol

ABSTRACT

Investigation of Possible Effects of Resveratrol in Pencillin-Induced Experimental Epilepsy Model in Rats

Aim: Resveratrol has been shown in many studies to reduce epileptiform activity and to have neuroprotective activity in experimental epilepsy models induced with different methods. The aim of this study was to investigate electrophysiologically effect of resveratrol on epileptiform activity in penicillin-induced experimental epilepsy model.

Materials and Method: In this study, 40 Wistar-albino rats were divided into 5 groups, 8 in each group. In the control group; only 2.5 μ L, i.c. saline was administered. In the penicillin group; 500 IU i.c. penicillin and no additional procedure was performed. In the resveratrol group; 500 IU penicillin i.c. was applied and 20 minutes later 40 mg/kg. resveratrol i.p was administered. In the sodium valproate group; 500 IU penicillin i.c. was applied and 20 minutes later 300 mg/kg sodium valproate i.p was administered. In the interaction group; 500 IU penicillin i.c. was applied and 20 minutes later 40 mg/kg. resveratrol i.p on the right side, 300 mg/kg. sodium valproate i.p on the left side was administered. Rats were placed in the stereotaxic device after the surgical procedure and ECoG recording was taken for 180 minutes.

Results: Measurement was performed as spike frequency, amplitude, spike percentage change, and amplitude percentage change. There was statistically significant difference in spike frequency and spike percentage change value in sodium valproate and interaction group. In the resveratrol group, the difference between the spike frequency and the spike percentage change value was not statistically significant. There was a statistically significant difference in amplitude and amplitude percent change value in sodium valproate and interaction group. In the resveratrol group, the difference in amplitude and amplitude percentage values were not statistically significant.

Conclusion: In penicillin-induced experimental epilepsy model, giving resveratrol alone did not make a statistically significant difference on epileptiform activity. Giving resveratrol with sodium valproate significantly reduced epileptiform activity statistically.

Key Words: Antioxidant, epilepsy, penicillin, resveratrol

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

μL	: Mikrolitre
μV	: Mikrovolt
5-HETE	: 5-hydroxy-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AEİ	: Antiepileptik ilaçlar
CAT	: Katalaz
dk	: Dakika
ECoG	: Elektrokortigogram
EEG	: Elektroensefalografi
eNOS	: Endoteal nitrik oksit sentaz
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Uygulama Komitesi
FK	: Ferrik klorid
G6PD	: Glukoz 6- fosfat dehidrojenaz
GABA	: Gama aminobütirik asit
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GST	: S-transferaz
HTT	: 12-hydroxy-5,8,10-heptadecatrienoic acid
Hz	: Hertz
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
i.c.	: İntrakortikal
i.p.	: İntraperitoneal
KA	: Kainik asit
kg	: Kilogram
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDA	: Malondialdehit
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
MOA	: Malondialdehit
NMDA	: n-methyl-D-aspartatE
PE	: Penisilin ile oluşturulan epilepsi modeli
PTZ	: Pentilentetrazol
SEM	: Standart hata
SF	: Serum fizyolojik
SOD	: Süperoksit dismutaz
TCA	: Trikarboksilik asit
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
VA	: Valproik asit
VPA	: Valproat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa No
Şekil 2.1.	Normal EEG’de alfa, beta, delta ve teta.....	16
Şekil 2.2.	Na valproatın moleküler yapısı.....	22
Şekil 2.3.	Resveratrolün kimyasal formülü.....	25
Şekil 3.1.	Stereotaksi cihazı.....	32
Şekil 3.2.	Mikrotur cihazı.....	32
Şekil 3.3.	Elektrokortikografi cihazı.....	33
Şekil 3.4.	Mikroenjektör.....	33
Şekil 3.5.	Cerrahi işlemlerde kullanılan aletler.....	33
Şekil 3.6.	Sıçanın başının üst kısmındaki tüylerin temizlenmesi.....	36
Şekil 3.7.	Sıçanın kafa derisinde kesinin açılması.....	37
Şekil 3.8.	Somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırılması.....	37
Şekil 3.9.	Kafatası kemiğinin kaldırılması.....	38
Şekil 3.10.	Sterotaksik cihaza sabitlenmiş, somatomotor korteksi açılmış ve korteks yüzeyine kayıt elektrotları yerleştirilmiş sıçanın kayıt anından görüntü.....	39
Şekil 3.11.	Elektrofizyolojik kayıt sistemi.....	39
Şekil 3.12.	Epileptik aktivite kaydında kullanılan paket program ve kayıt anından bir görüntü.....	40
Şekil 3.13.	Kontrol gruplarının ECoG kayıtları.....	41
Şekil 4.1.A.	Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait spike frekans değişimlerinin çubuk grafikte gösterimi.....	45
Şekil 4.1.B.	Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait spike frekans değişimlerinin çizgi grafikte gösterimi.....	45
Şekil 4.2.	A. Kontrol, B. Sodyum Valproat, C. Resveratrol, D. Etkileşim gruplarında, penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteden elde edilen 60. ve 70. dk’lar arası ECoG kayıtlarından örnekler.....	47
Şekil 4.3.A.	Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait spike yüzde değişimlerinin çubuk grafikte gösterimi.....	48
Şekil 4.3.B.	Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait spike yüzde değişimlerinin çizgi grafikte gösterimi.....	49
Şekil 4.4.A.	Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait amplitüd değerlerinin çubuk grafikte gösterimi.....	50
Şekil 4.4.B.	Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait amplitüd değerlerinin çizgi grafikte gösterimi.....	51

Şekil 4.5.A.	Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait amplitüd yüzde değişiminin çubuk grafikte gösterimi.....	52
Şekil 4.5.B.	Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait amplitüd yüzde değişiminin çizgi grafikte gösterimi.....	53



TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1.	Epileptik nöbetlerin klinik ve ensefalografik sınıflandırılması	6
Tablo 2.2.	Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflandırılması.....	9
Tablo 2.3.	Deneyssel epilepsi modelleri.....	17
Tablo 2.4.	Kimyasal olarak indüklenen bazı epilepsi modelleri.....	18
Tablo 2.5.	Klasik-yeni AEİ ve kullanılmaya başlanma tarihleri.....	20
Tablo 2.6.	Resveratrolün etkileri.....	27
Tablo 2.7.	Resveratrolün biyolojik etkileri.....	29
Tablo 4.1.	Penisilin, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim gruplarında epileptiform aktiviteye ait spike frekanslarının (spike/dk)1., 30., 60., 90., 120 ve 150. dk'lardaki ortalama değerler ile karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.2.	Penisilin, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim gruplarında epileptiform aktiviteye ait spike yüzde değişim değerlerinin 1., 30., 60., 90., 120 ve 150. dk'lardaki ortalama değerler ile karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.3.	Penisilin, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim gruplarında epileptiform aktiviteye ait amplitüdlerin (μ v) 1., 30., 60., 90., 120 ve 150. dk'lardaki ortalama değerler ile karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.4.	Penisilin, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim gruplarında epileptiform aktiviteye ait amplitüd yüzde değişimlerinin (μ v) 1., 30., 60., 90., 120 ve 150. dk'lardaki ortalama değerler ile karşılaştırılması.....	51

1. GİRİŞ

Epilepsi, dünya çapında yaklaşık 65 milyon insanı etkileyen spontan tekrarlayan nöbetlerle karakterize, kronik nörolojik bir hastalıktır.¹ Nöbet, aşırı nöronal ateşleme veya depolarizasyon nedeniyle hastanın klinik durumunda geçici bir değişiklik olarak tanımlanır. Bir nöbet motor, duyuşal, psişik veya otonomik bulgulara ya da bunların hepsine sahip olabilir.² Epilepsi en yaygın görülen nörolojik hastalıklardan biridir: Batı ülkelerinde yetişkinlerde insidansı yılda 50/100.000, prevelansı 5/1000 ile 10/1000 arasındadır.³

Deneyisel epilepsi modelleri ve epileptik nöbetler, hem epilepsinin temel mekanizmalarını ve sonuçlarını anlamak için hem de normal beyin fonksiyonlarının nöronal mekanizmalarını aydınlatmak için kullanılmaktadır.⁴ Penisilin, deneyisel epileptik nöbetleri uyardığı bilinen bir kimyasal konvulsif ajandır, topikal olarak kullanıldığında parsiyel nöbetleri uyardığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.⁵ Deneyisel epilepsi çalışmaları alanında penisilin ile oluşturulan epilepsi modeli (PE), sıkça kullanılan akut modellerden birisidir. Bu model, epileptojenik nöbet aktivitesinin senkronizasyonunun ve yayılımının analizinde de önemlidir.⁶

Onbeşin üzerinde üçüncü nesil anti-epileptik ilaç kullanıma girmesine rağmen, mevcut ilaçlar hastaların %20-30'unda nöbetleri kontrol altına alamamaktadır.⁷ Bununla birlikte antiepileptik ilaçların (AEİ) altta yatan patofizyolojik mekanizmaları düzenlediğini gösteren yeterli veri yoktur ve nöbeti durduraktan başka ilaçların yan etkileri de vardır.⁸ Mevcut pek çok AEİ rağmen, bulunacak yeni ilaçların epilepsi tedavisindeki boşluğu doldurmadaki gerekliliği ve önemi kaçınılmazdır.

Resveratrol ilk olarak 1940 yılında *Veratrum grandiflorum*'un köklerinden izole edilen bir fitokimyasaldır. Resveratrol; kırmızı üzüm kabuğu, ahududu, karadut, erik ve

fıstık gibi birçok besin maddesinde bulunan, bitkilerde bakteriyel ve fungal enfeksiyon, ultraviyole radyasyon, sıcaklık dalgalanmaları, yaralanma ve ozon gibi çevresel strese maruz kaldığı durumlarda fitoaleksinin (bitki antibiyotiği) olarak sentezlenmektedir.^{9,10} Resveratrol; antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antiproliferatif, nöroprotektif, antikarsinojenik etkili, endotel koruyucu fonksiyonu olan, dislipidemi ve obeziteyi azaltan, hiperglisemi ve hiperinsülinemiyi düşüren ve potansiyel klinik kullanımı olan, farklı biyolojik özelliklere sahip bir maddedir.^{11,12}

Resveratrolün epilepsi üzerindeki etkinliğini, farklı deneysel epilepsi modelleri kullanarak inceleyen birçok çalışma vardır. Resveratrolün, pentilentetrazol (PTZ), ferrik klorid (FK) ve kainik asit (KA) ile oluşturulan deneysel epilepsi modellerinde antikonvülzan etkisi gösterilmiştir. PTZ modelinde, resveratrol hem tek başına hem de sodyum valproat ve diazepam ile birlikte denenmiş, tek başına kullanıldığında doza bağımlı olarak koruma sağladığı, sodyum valproat ve diazepamla beraber kullanıldığında da bu ilaçların etkisini arttırdığı gözlemlenmiştir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen anti-eksitotoksik etkiyle nöbeti önlemede rol aldığı tahmin edilmektedir.¹³ FK ile oluşturulan epilepsi modeli, post travma sonrası serbest radikallerin neden olduğu nöronal hasarla birlikte oluşan nöbeti simüle etmektedir. Bu modelde resveratrolün epileptik elektroensefalografik (EEG) değişimlerin başlangıcını geciktirdiği ve oksidatif stres parametresi olan malondialdehit (MDA) seviyesini anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur.¹⁴ KA ise glutamat reseptörlerini stimüle ederek şiddetli nöbetlere sebep olmaktadır. Deneysel KA modelinde resveratrolün multipl dozunun koruma sağladığı ve metilendioksiamfetamin seviyesini azalttığı gösterilmiştir.¹⁵ Bir başka çalışmada KA modelinde resveratrolün yetişkin ratlarda epileptik aktiviteyi ve nörodejenerasyonu engellediği gösterilmiştir.¹⁶ Yine KA ile oluşturulan temporal lob epilepsi modelinde resveratrolün KA ile oluşan nöronal

hücre ölümüne karşı koruyucu olduğu ve güçlü bir antiepileptik ajan olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Karbamezapin, fenitoin ya da valproat gibi klasik AEİ'nin temel mekanizması voltaj kapılı sodyum kanallarını inaktive etmektir, resveratrolün dorsal kök ganliyon nöronlarında bu mekanizmayla etki ettiği gösterilmiştir.¹⁸

Çalışmamızda penisilin ile oluşturduğumuz deneysel epilepsi modelinde resveratrolün epileptik aktivite üzerine etkisi araştırılacaktır. Literatürde deneysel epilepsi modellerinin birçoğunda resveratrolün etkinliğine bakılmıştır fakat penisilin epilepsi modelinde resveratrolün tek başına ve sodyum valproatla olan etkileşimine bakılan bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle; kullanılan epilepsi modeli ve resveratrolün hem tek başına hem de etkileşim grubunda ortaya koyacağı veriler literatür için yeni ve faydalı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi, Epilepsi Nöbeti

Epilepsi sözcüğü kelime olarak eski Yunancada “yakalamak”, “kavramak” anlamına gelen “epilambanein” eyleminden türetilmiştir. Günlük dilimizde epilepsi için kullanılan “sara” sözcüğü Arapçadan köken alır ve “yere serme” anlamındadır.¹⁹

Epileptik nöbet; bir grup nöronun beyinde aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesi sebebiyle bazı belirti ve bulguların olması şeklinde tanımlanmıştır.

Epilepsi ise; tekrarlayıcı epileptik nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bir bozukluk olarak tanımlanmıştır.²⁰ Tek bir epileptik nöbet epilepsi oluşturmaz. Yirmi dört saatlik bir sürede geçirilen birden çok epileptik nöbet veya bir status epileptikus da epilepsi olarak değerlendirilir. Bununla birlikte sadece bilinen bir sebebin uyardığı epileptik nöbetlerde akut semptomatik nöbet veya durumla ilişkili nöbet olarak adlandırılır, tekrarlasalar bile nöbet olarak sayılmaz.²¹

Epilepsi; vücudun bir kısmını (parsiyel) ya da tamamını (jeneralize) etkileyen kısa, tekrarlayıcı nöbetlerle karakterizedir ve buna bazen bilinç kaybı, bağırsak ve mesanede fonksiyon kaybı eşlik eder.²²

2.2. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsinin insidansı endüstrileşmiş ülkelerde 20-70/100.000 arasında değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ü çalışmalarında, ortalama epilepsi prevalansını gelişmiş ülkeler için 6/1000 oranında ve gelişmekte olan ülkelere bakıldığında ise oranın ortalama 18.5/1000 olduğunu bildirilmektedir.²³ Epilepsi dünyada 50 milyondan fazla kişiyi etkileyen en sık görülen kronik nörolojik bir hastalıktır. Avrupa’da tek başına 6 milyon epilepsi hasta vardır.²⁴ Epilepsi insidansı erken çocukluk döneminde yüksek (200/100.000/yıl), 20-50 yaş arasında düşük (25-40/100.000/yıl) ve 50 yaştan sonra yine yüksektir. ²⁵

Genel popölasyonda belirli bir zamanda aktif epilepsi (devam eden nöbetler veya tedavi ihtiyacı olan) oranı 4-10/1000 olarak tahmin edilmektedir. Ancak düşük ve orta gelirli ölkelerdeki bazı çalışmaları oranı 7-14/1000 olarak çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 2.4 milyon kişiye epilepsi tanısı konmaktadır. Yüksek gelirli ölkelerde genel popölasyonda yıllık yeni vaka sayısı 30-50/100 000 kişidir. Düşük ve orta gelirli ölkelerde, bu rakam en fazla iki kat daha yüksek olabilir.²⁶

Düşük sosyo-ekonomik düzey, sağlık bakımına sınırlı erişim ve nörosistiserkoz gibi çevresel faktörlere bağılı olarak epilepsinin insidansı ve prevalansında artış olabilir.²⁷

2.3. Epileptik Nöbetler

Epilepsi beyindeki sinir hücrelerinin oldukça fazla uyarılabilirliğinin sebep olduğu klinik bir durumdur. Epileptik nöbet; gri maddede artan, hem hızlı hem de yerel elektriksel deşarjlardan köken almaktadır ayrıca klinikte belli bir süre kısıtlı şekilde, ani başlayan, kısa süreli ve geçici tipte; bilinç, davranış, duygu, hareket ve algılama fonksiyonlarında stereotipik olarak farklılık oluştuğı gözlenir. Epilepsi bu durumdan farklı olarak kronik şekilde tekrarlı, tetiklenmemiş nöbetlerle oluşan durumu tanımlamaktadır, bu yüzden bir kez non-provoke nöbet epilepsiyi tanımlamaz.²⁸

Nöbet bir semptomdur. Tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan durum epilepsinin belirtisidir, bu nedenle epilepsi ve nöbet kavramlarının ayrımını yapmak önemlidir. ²⁹

2.4. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Uluslararası alanda epilepsi uzmanlarının toplanması ile ilk kez 1964 yılında epileptik nöbetlerin sınıflama çalışmaları başlamıştır.¹⁹ ILAE'nin (International League Against Epilepsy - Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğı) uzun yıllar boyunca çalışmaları ile 1989 yılında hem epilepsi hem de epileptik sendromlar; nöbeti tetikleyen

faktörler, nöbetin tipi, etiyolojisi, tedavi yöntemi, başlangıç yaşı gibi faktörleri de ele alacak biçimde yeniden bir sınıflama yapılmıştır (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2).³⁰

Tablo 2.1. Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Ensefalografik Sınıflandırılması (ILAE, 1981),³¹

I: Parsiyel (fokal, lokal) Nöbetlerin Sınıflaması		
Klinik Nöbet Tipi	İktal EEG Bulguları	İnteriktal EEG Bulguları
<i>A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yok)</i> <i>1. Minör belirtilerle giden</i> <i>a. İlerleme olmayan motor nöbetler</i> <i>b. İlerleyen motor nöbetler (Jacksonien)</i> <i>c. Versif</i> <i>d. Postüral</i> <i>e. Fonatuvar (vokalizasyon ya da konuşmanın durması)</i> <i>2. Somatosensoryel ya da özel duysal belirtilerle giden (basit halüsinasyonlar; iğneleme, ışık çakmaları, vızıltı vb.)</i> <i>a. Somatosensoryel</i> <i>b. Görsel</i> <i>c. İşitsel</i> <i>d. Koku</i> <i>e. Tat</i> <i>f. Vertijinöz</i> <i>3. Otonomik belirti ve bulgularla giden (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)</i> <i>4. Psikişik belirtilerle giden (yüksek serebral fonksiyonların bozulması); bu belirtiler bilinç bozulmaksızın nadiren görülürler ve çok daha sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak deneyimlenirler.</i> <i>a. Disfazik</i> <i>b. Dismnezik (dèjà vu, jamais vu)</i> <i>c. Bilişsel (zaman duygusunun bozulması, rüya durumu)</i>	<i>İlgili kortikal temsil alanının üzerinden başlayan kontralateral fokal deşarj</i>	<i>Fokal kontralateral deşarj</i>

d. Affektif (korku, kızgınlık vb.) e. İllüzyonlar (markopsi vb.) f. Yapılanmış halüsinasyonlar (müzik, görüntü vb.) B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç kaybı ile birlikte; bazen basit parsiyel bulgularla başlayabilir) 1. Basit parsiyel başlangıç sonrasında bilincin kaybolması a. Basit parsiyel özellikleri (A.1-4.) takiben bilinç kaybı b. Otomatizmalarla birlikte 2. Başlangıçta bilinç kaybının olması a. Sadece bilinç kaybının varlığı b. Otomatizmalarla birlikte C. Sekonder jeneralize nöbetlere (jeneralize tonik klonik, tonik ya da klonik) dönüşen parsiyel nöbetler 1. Basit parsiyel nöbetlerin (A) jeneralize nöbetlere dönüşmesi 2. Kompleks parsiyel nöbetlerin (B) jeneralize nöbetlere dönüşmesi 3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi	Unilateral ya da sıklıkla bilateral deşarjlar temporal ya da frontotemporal bölgelerde fokal ya da diffüz Yukarıdaki deşarjların hızla sekonder bilateral jeneralize olması	Unilateral ya da bilateral genellikle asenkron fokus; genellikle temporal ya da frontal bölgelerde
II: Jeneralize Nöbetlerin Sınıflaması (Konvulzif veya nonkonvulzif)		
Klinik Nöbet Tipi	İktal EEG Bulguları	İnteriktal EEG Bulguları
A. 1. Absans nöbetleri a. Sadece bilinç kaybı ile b. Hafif klonik bileşenle birlikte c. Atonik bileşenle birlikte d. Tonik bileşenle birlikte e. Otomatizmalarla birlikte f. Otonomik bileşenle birlikte 2. Atipik Absans Aşağıdaki gibi tipleri olabilir	Genellikle regüler ve simetrik, 3 Hz frekansında ancak 2-4 Hz de olabilen diken-yavaş dalga kompleksleri ve bazen de çoklu diken yavaş dalga kompleksleri; tüm bu anormallikler bilateraldir. EEG daha	Zemin aktivitesi genellikle normaldir, ancak diken ve diken-yavaş dalga deşarjları gibi paroksizmal anormallikler görülebilir; bu aktivite genellikle düzenli ve simetriktir. Zemin aktivitesi

a. Tonus değişiklikleri A.I'den daha belirgindir. b. Başlangıcı ve bitişi ani değildir.	heterojendir: irregüler diken ve yavaş dalga kompleksleri, hızlı aktivite ya da diğer paroksizmal aktiviteler görülebilir, anormallikler bilateraldir ancak sıklıkla düzensiz ve asimimetrik.	genellikle anormaldir, diken ve diken-yavaş dalga kompleksleri gibi paroksizmal aktiviteler sıklıkla düzensiz ve asimimetrik.
B. Miyoklonik Nöbetler Miyoklonik atımlar (tekli ya da çoklu)		İktal EEG'dekine benzer
C. Klonik Nöbetler	Çoklu diken dalga ya da bazen diken dalga veya keskin-yavaş dalgalar	Diken dalga ya da çoklu diken dalga deşarjları
D. Tonik Nöbetler	Hızlı aktivite (sn'de 10 Hz veya üzeri) ve yavaş dalgalar; nadiren diken dalga deşarjları	Bazen asimetri gösteren, az ya da çok ritmik keskin- yavaş dalga deşarjları; zemin aktivitesi genellikle yaşa göre anormal
E. Tonik Klonik Nöbetler	Düşük voltajlı, hızlı aktivite ya da frekansın azalıp amplitüdün arttığı 9-10 Hz'in Üzerinde hızlı bir ritm.	Çoklu diken dalga, diken dalga ya da bazen keskin-yavaş dalga deşarjları
F. Atonik (astatik) Nöbetler Yukarıdaki nöbet tipleri ile birlikte de görülebilir (örn; B ve F ya da B ve D)	Tonik faz sırasında azalan frekans ve artan amplitütteki 10 Hz ve üzerindeki ritm klonik faz sırasında yavaş dalgalarca kesintiye uğratılır. Çoklu diken dalga, düşük ya da çok düşük amplitütlü hızlı aktivite.	Çoklu diken-yavaş dalga

Tablo 2.2. Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflandırılması (ILAE, 1989)³²

III: Sınıflanamayan Nöbetler
I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar <i>1.1. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç)</i> • <i>Sanctrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi</i> • <i>Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi</i> • <i>Primer okuma epilepsisi</i> <i>1.2. Semptomatik</i> • <i>Temporal lob epilepsisi</i> • <i>Frontal lob epilepsisi</i> • <i>Parietal lob epilepsisi</i> • <i>Oksipital lob epilepsisi</i> • <i>Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası</i> • <i>Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar</i> <i>1.3. Kriptojenik</i>
II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar <i>2.1. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)</i> • <i>Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları</i> • <i>Selim yenidoğan konvülsiyonları</i> • <i>Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi</i> • <i>Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolesi)</i> • <i>Jüvenil absans epilepsisi</i> • <i>Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)</i> • <i>Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi</i> • <i>Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler</i> • <i>Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler</i> <i>2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)</i> • <i>West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)</i> • <i>Lennox-Gastaut sendromu</i> • <i>Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi</i> • <i>Miyoklonik absanslı epilepsi</i> <i>2.3. Semptomatik</i> <i>2.3.1. Spesifik olmayan etyolojili</i> • <i>Erken miyoklonik ensefalopati</i> • <i>Suppression-burst'lu erken infantil epileptik ensefalopati</i> • <i>Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler</i> <i>2.3.2. Spesifik sendromlar</i>

III. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler <i>3.1. Jeneralize ve fokal nöbetli epilepsiler</i> • <i>Yenidoğan konvülsiyonları</i> • <i>Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi</i> • <i>Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgali epilepsi</i> • <i>Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)</i> • <i>Diğer belirlenemeyen epilepsiler</i> <i>3.2. Jeneralize veya fokal özelliği ayırtedilemeyenler (uykuda gelen grand mal nöbet olguları gibi)</i>
IV. Özel (özgün) sendromlar <i>4.1. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)</i> • <i>Febril konvülsiyonlar</i> • <i>İzole nöbet veya izole status epileptikus</i> • <i>Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler</i>

Bu sınıflamada (Tablo 2.1) videoya kayıtlanmış nöbetin fenomenolojisi ve nöbete eşlik eden iktal ve interiktal EEG verileri temel alınmış, fakat bunun aksine anatomik dayanak ve patofizyolojik mekanizmalar göz ardı edilmiştir. Epileptik nöbetler hem klinik hem de EEG özelliklerine göre parsiyel (fokal) nöbetler ve jeneralize nöbetler olmak üzere ikiye ayrılır. Beyinde korteksin sınırlı bir bölgesinden köken alan nöbetler parsiyel, buna karşılık nöbetin başladığı andan sonra aynı süreçte, simetrik şekilde tüm korteksi tutan nöbetler ise jeneralize nöbetler olarak adlandırılır.

Basit parsiyel nöbetler, bilinç bozulmasının eşlik etmediği basit parsiyel nöbetler ve bilinç bozulmasının eşlik ettiği kompleks parsiyel nöbetler şeklinde bölünmüştür. Burada bilinç bireyin dışarıdan gelen uyaranların farkında olması ve onlara yanıt vermesi olarak tanımlanır. Basit parsiyel nöbetler; tipik olarak otonomik ve/veya psişik semptomlar, koku ve işitsel duyu fenomenleri ile karakterizedir. Kompleks parsiyel nöbetler nöbetin başlangıcında ya da daha sonrasında bilincin bozulması ve bununla birlikte az ya da çok belirgin postiktal amneziyle nitelenir. Parsiyel bir nöbetin

oluşturduğu epileptik aktivite yayılarak korteksin tümünü tutmasıyla sekonder jeneralize nöbet ortaya çıkar.

Jeneralize nöbetler 6 sınıf olarak incelenmiştir.^{21,32}

1) *Absans nöbetleri*; ani başlangıçlı, devam etmekte olan faaliyetin kesilmesi, boş bakışlar ve gözlerde yukarı kayma ile karakterizedir. Eğer hasta konuşuyor ise konuşma yavaşlar veya kesilir; yürüyorsa, oturur ya da durur. Hasta ile konuşulduğunda genellikle tepkisiz kalır. Nöbet birkaç saniyeden birkaç dk'ya kadar sürer ve başladığı gibi ani biter.

2) *Myoklonik nöbetler*; ani ve kısa süreli, şok benzeri bir ya da birden fazla ekstremitede görülen kasılmalarıdır. Nöbetler çoğunlukla uykuya dalma veya uykudan uyanma zamanında olur.

3) *Tonik nöbetler*; ekstremitelerde hareket kısıtlılığına yol açan sert, şiddetli kas kasılmalarıdır. Solunum hareketleri durur, yüz solgunlaşır, gözler açık veya kapalı olabilir, siyanoz devam ettikçe pupil dilate olur.

4) *Klonik nöbetler*; jeneralize konvulsif nöbetler genellikle tekrarlayan klonik sarsıntılarla karakterizedir. Postiktal evre genellikle kısadır. Çoğu jeneralize konvulsif nöbet klonik fazı takip eden tonik faz ile başlar, “klonik-tonik-klonik” nöbete yol açar.

5) *Tonik-klonik nöbetler*; Kaslarda ani tonik kasılma, solunum kaslarını içerdiğinde stridor olur hasta tonik halde yere düşer, bazen düşerken kendini yaralar. Tonik daralma solunumu engeller ve siyanoz oluşabilir. Tonik evre klonik konvulsif hareketlere yol açar, bu aşamada hasta genellikle siyanotik kalır ve ağızda sekresyon birikebilir. Bu evrenin sonunda derin solunum oluşur ve tüm kaslar rahatlar; ardından hasta bir süre

daha bilinçsiz olarak kalır. Daha sonra sıklıkla derin bir uykuya girer ve uyandığında ağrı ve baş ağrısı hisseder.

6) *Atonik nöbetler*; kas tonüsünde ani bir azalma olur, kısa süreli bilinç kaybı olabilir. Başta ani tonüs kaybı yaralanmalara sebep olabilir.

Sınıflanamayan nöbetler; yetersiz veya eksik veri nedeniyle sınıflandırılmayan, hakkında yeterince bilgi olmayan tüm nöbetleri içerir.³³

2.5.Epilepsinin Fiziopatolojisi

Voltaaj bağımlı iyon kanalları, presinaptik ve postsinaptik reseptörler ve diğer düzenleyici mekanizmalar, intrakortikal bağlantıları ve nöronal ağın uyarılabilirliğini düzenlemek için diğer yapısal değişkenler ile ilişki kurarak, nöronal aktivasyonu ve inhibisyonu kontrol altında tutmaya çalışırlar. Ancak, aşırı nöronal uyarılmanın ortaya çıktığı epileptiform aktivite durumunda bu kontrol kaybolur. Epileptogenez nöronal aktivitenin kontrol dışına çıkması ile ortaya çıkan bir bozukluktur.¹⁹

Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar epilepsi patogenezi aydınlatmada önemli rol oynamıştır. Nöbetler beyinde inhibitör sürece oranla eksitatör süreçte artma sırasında meydana gelirler. Ancak absans nöbetler aşırı ve düzensiz inhibisyonundan kaynaklanmaktadır.³⁴

Elektrofizyolojik uyarılabilirliği ve nöronlar arası iletişimi sağlayan iki temel mekanizma vardır; aksiyon potansiyelleri aracılığı ile aksonal iletim ve sinaptik iletim ile hücreden hücreye sinyal iletimidir. İyon kanalları bu süreçlerin temellerini oluşturduğundan bu kanallardaki herhangi bir mutasyon doğrudan beyindeki uyarılabilirliği değiştirebilir ve epileptik nöbetleri indükleyebilir.³⁵

Epilepsi oluşum mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Nöronlar arasındaki anormal sinaptik bağlantı epilepsinin anatomik temelini oluşturur. Hücre iskeletini oluşturan proteinleri regüle eden moleküller epileptogenez sırasında bu dinamik değişikliklerde önemli rol oynar.³⁶

Epileptogenez, ilk spontan nöbet meydana gelmeden önce nöronal uyarılabilirliği artıran, nöbete sebep olacak bağlantılara ve karmaşık yapısal değişikliklere sebep olan dinamik bir süreçtir. Bu değişiklikler; nörodejenerasyon, nörojenez, gliosis, aksonal hasar ya da filizlenme, denritik plastisite, kan-beyin bariyeri hasarı, inflamatuvar hücrelerin beyin dokusuna girmesi, ekstraselüler sıvının yeniden düzenlenmesi ve nöronal hücrelerin moleküler yapısındaki reorganizasyonu içerir.³⁷

Epilepsiyi meydana getiren gliosisli hücrelerin, ekstraselüler alana K^+ iyonlarını tamponlama fonksiyonu bozulduğundan, ekstraselüler K^+ iyon artışına sebep olarak nöronların uyarılabilirlik eşiğinin düşmesine ve böylece epileptik nöbetin oluşmasına yol açar. Bununla birlikte epileptojenik alanlarda $Na^+K^+/ATPaz$ düşmesi sebebiyle ekstraselüler K^+ iyon konsantrasyonu artar. Böylece nöronlar uyarılarak, deşarjların meydana gelmesi ve yayılması kolaylaşmaktadır.³⁸

Merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan nörotransmitter maddeler glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA)'dır. Ayrıca astrositler en fazla bulunan glial hücrelerdir ve nörogenesis ve sinaptogenezisi içeren birçok fonksiyona sahiptir. Glutamaterjik ve GABA'erjik nöronların aralarındaki denge, nöronların senkronizasyonunu üzerinde kontrol edici etki gösterir.³⁹

Kısaca şekilde özetlenmesi gerekirse fizyopatolojide üç mekanizma önemlidir.

- A. Gliaların (astrositlerin) fonksiyonunda bozulmanın olması,
- B. Glutamat gibi uyarıcı aminoasitlerde artışın olması,

C. Başlangıçta GABA olmak üzere inhibe edici aminoasitlerde azalmanın olmasıdır. İnhibe edici bir nörotransmitter madde olan GABA'nın seviyesindeki azalmada, epileptik nöronlar üzerinde etkili sinaptik inhibisyonun kalkmasına ve böylece daha kolay stimüle olmalarına yol açmaktadır.³⁸

2.6. Beyin Dalgaları ve Elektroensefalografi (EEG)

EEG sayesinde birden fazla nöron grubunun spontane olarak elektriksel aktivitesindeki değişiklikler yüzeyden kaydedilmektedir. Bu yöntemle birlikte beyin yapısal özelliklerinden çok o andaki fonksiyonel durumunu yansıtılmış olur. Bu yüzden yapısal olarak görüntüleme için kullanılan metodlarda (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi) gelişmelere rağmen halen önemini korumaktadır. EEG, epilepsiyi tanılamada ve epileptik hastaların takibi için klinik bulgulardan sonra en önemli inceleme yöntemidir. Bununla birlikte hem ensefalopati hem de ensefalitler gibi birçok beyin kaynaklı hastalıkların tanınması için oldukça önemli bir ek araştırma yöntemi özelliğini taşımaktadır.⁴⁰

Kayıt yapan elektrotlar birden fazla sayıda nörondan kaynaklanan sinyallerin ortalamasını yansıtmaktadır. Bu yüzden birçok hücrenin eşzamanlı olarak ortaya çıkardığı nöronal senkronizasyon sıklıkla uykuya dalma, uyku ve serebral fonksiyonların bozulduğu patolojik durumlarda görülür. Bunun zıttı olarak, dikkatin bir olay üzerine yoğunlaşması, nöronların senkronizasyonunu bozar ve EEG'de amplitüdlerin düşmesinde neden olur.⁴¹

EEG tamamıyla hem ağrısız hem de zararı olmayan bir inceleme yöntemidir. Saçlı deriden kaydı alınan elektriksel potansiyellerin birçoğu piramidal hücrelerdeki toplam eksite edici ve inhibe edici sinaptik potansiyellerin hücre dışı iyon akımlarıyla olan ilişkisinin sonucudur. Normal durumda oldukça zayıf bu elektriksel potansiyeller saçlı deri üzerine yerleştirilmiş olan elektrotlar tarafından kayıt edilir ve

yükselticilerle güçlendirilir. Elektrodların yerleştirilmesi gereken alanlar uluslararası 10–20 sistemine göre belirlenmektedir. Bu alanların hepsinden alınan kayıtlar montaj olarak isimlendirilen bağlantılarla değerlendirilir.⁴⁰

İnsan EEG'si hem istirahat hem de uyku durumunda, ritmik bir aktivite gösterir. Normal kişilerde EEG dalgalarının çoğu alfa, beta, teta ve delta dalgaları olarak sınıflandırılabilir (Şekil 2.1).

Alfa aktivitesi; alfa dalgasının ritmi 8-13 hertz (Hz) aralığında bir frekansa sahiptir. Uyanıkken genel olarak tipik şekilde başın arka kısımlarında (pariyetal ve oksipital) bulunur, fakat santral veya temporal bölgelerde de bulunabilir. Gözler kapalıyken ve istirahat halinde en belirgin olarak görülür. Gözün kapanmasının hemen sonrasında sıklığı geçici şekilde artar. Derin uykuda iken alfa dalgaları kalkar. Normal kişilerde alfa aktivitesi iyi oluşur ve baskındır.

Beta aktivitesi; beta dalgasının aktivitesi 13 Hz'den daha fazla frekansa sahip olan ritmik aktivitedir. Çoğunlukla beynin pariyetal ve frontal bölgelerinde bu bölgelerin özgül aktivasyonu esnasında kaydedilir. Özellikle uyku sırasında yaygın yerleşim gösterir ve sıklıkla 30 mikrovolt'dan (μV) daha düşük bir amplitüde sahiptir.

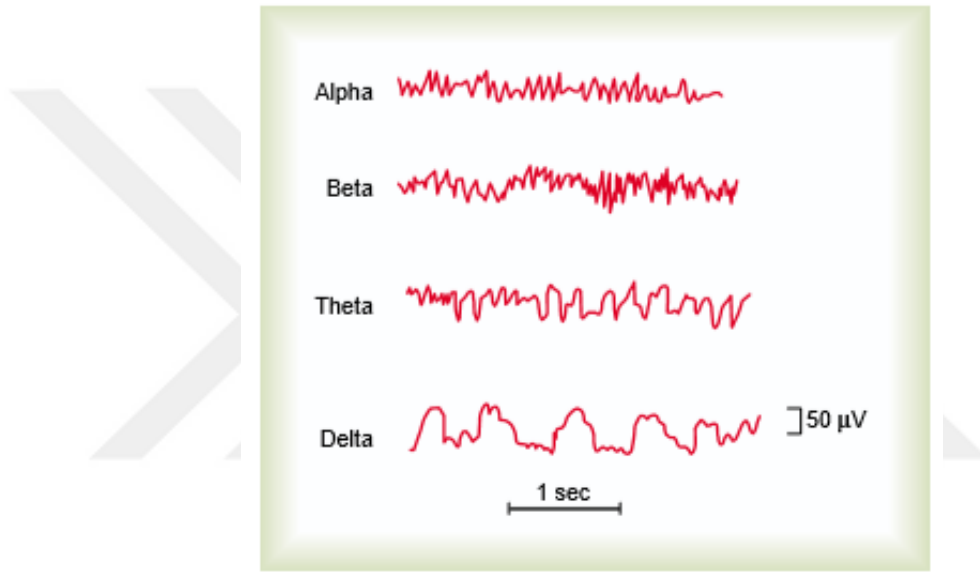
Teta aktivitesi; dalga frekansı ortalama 4-7 Hz'dir, yavaş dalga aktivitesi sıklıkla çocuklarda belirgindir, büyümeyle birlikte serebral olgunluğa bağlı olarak trasedeki dağılım oranı azalır. Genellikle dejeneratif beyin durumları gibi birçok beyin hastalıklarında ortaya çıkar.

Delta Aktivitesi; dalga frekansı 4 Hz'den daha yavaş olan ritimlere denir. Voltajları genellikle diğer beyin dalgalarının çoğuna göre iki ila dört kez daha yüksektir. Çok derin uykuda, süt çocuklarında ve ciddi organik beyin hasarında ortaya çıkar.

Mü Ritmi; genellikle alfa ritmine yakın bir frekansa sahiptir ve tek yada iki hemisferin santral kısımlarında görülür. Gözün açılmasından etkilenmez, hareketin

yapılması yada hareketin düşünülmesiyle birlikte unilateral veya bilateral olarak bloke olur. Birçok durumda bu ritim tanısai bir öneme sahip değildir.

Lambda dalgaları; belirlenmiş bir bölgedeki nesnelere bilhassa dikkat ve ilgileri artmışken bakan normal kişilerde oksipital bölgede oluşabilen elektropozitif dalgalarıdır. Bu potansiyellerin doğası belirgin değildir ve şu an için kesin olarak bilinen herhangi bir tanısai önemleri yoktur.^{19,42}



Şekil 2.1. Normal EEG’de alfa, beta, delta ve teta⁴²

2.7. Elektrokortigogram (ECoG)

Epilepsiyle ilgili çalışmalarda EEG ve ECoG en çok kullanılan metottur. Kafatası üzerinden kaydedilen beyin dalgalarına EEG, korteks üzerinden kaydedilenlere de ECoG denir.⁴³

2.8.Deneysel Epilepsi Modelleri

Hastalıkların fizyopatolojisinin aydınlatılmasında ve yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesinde, insanlarda etik nedenlerle her araştırmayı gerçekleştirmek mümkün olmadığından, günümüzde deneysel modeller önemli bir rol oynamaktadır. Deneysel

modeller olarak, bilgisayar modellemelerinin ya da yapay modellerin henüz yeterli düzeyde güvenilir bilgi sağlamaması nedeni ile genellikle deney hayvanlarından yararlanılmaktadır. Filogenetik bakımdan insan ile diğer memeliler arasında kaçınılmaz yapısal ve işlevsel farklılıkların olmasına rağmen ortak temel mekanizmaların varlığı bu modellerden yararlanmamızın nedenidir.⁴⁴

Elliden daha fazla sayıda nöbet modeli bulunurken, sıklıkla kullanılan nöbet modelleri; basit parsiyel, kompleks parsiyel, jeneralize tonik klonik, jeneralize absans nöbetler ve status epileptikus modelleri olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2.3). Kimyasal maddelerle uyarılan nöbet modelleri gruplandırıldığında (Tablo 2.4), kimyasallar lokal uygulandığında; basit parsiyel akut nöbetleri veya basit parsiyel kronik nöbetleri oluşturduğu, sistemik olarak uygulandığında ise kompleks parsiyel veya jeneralize tonik klonik nöbetlere neden olduğu söylenebilir.⁴⁵

Tablo 2.3. Deneysel Epilepsi Modelleri⁴⁶

Basit Parsiyel, Akut

* *Topikal konvülsanlar*

- Penisilin, bikukullin, pikrotoksin, striknin, kolinerjikler, antikolinerjikler, diğerleri.

* *Akut elektriksel uyarı*

* *GABA-yoksunluğu*

* *Neokorteks kesitleri*

Basit Parsiyel, Kronik

* Kortikal metal implantasyonu

- Alüminyum hidroksit, kobalt, tungsten, çinko, demir

* Kriyojenik hasar

* Gangliosit antikor enjeksiyonu

* Sistemik fokal epileptogeneziz

Kompleks Parsiyel

* Kainik asit, tetanus toksini, area tempesta enjeksiyonu, kindling, beyin kesitleri (rodent hipokampal kesit, izole hücre preparatları)

Jeneralize Absans

* Talamusun uyarılması

* Bilateral kortikal odak

* Sistemik penisilin

* γ -hidroksi-bütirat

* İntraventriküler opiatlar

* Genel sıçan modelleri

Jeneralize Tonik-Klonik

* Genetik

- Işığa duyarlı babunlar
- Farede sesle oluşan nöbetler
- Totterer ve E1 fareleri
- Genetik eğilimli sıçanlar
- Mongolyan gerbil
- Drosophila

* Maksimal elektrik şoku

* Kimyasal konvülzanlar

- Pentilentetrazol, bemegride, pikrotoksin, bikukulin, metiyonin sülfoksit, penisilin, diğerleri.

* Metabolik düzensizlik

- Hipoksi, hiperglisemi, hiperbarik oksijen, hiperkarbi, yüksek temperatur.

Status Epileptikus

*Lityum-pilokarpin

* Kobalt-hemosistein

* Rekküren uyarılma

Tablo 2.4. Kimyasal Olarak İndüklenen Bazı Epilepsi Modelleri⁴⁵

Lokal Konvülsanlar		Sistemik Konvülsanlar	
Kimyasallar	Nöbet modeli	Kimyasallar	Nöbet modeli
Penisilin	Basit parsiyel akut	Kainik Asit	Kompleks parsiyel
Tetanus	Kompleks parsiyel kronik	Bikukullin	Jeneralize Klonik/tonik
			toksini
Striknin	Basit parsiyel akut	Bemegrid	Jeneralize Klonik/tonik
Alümin	Basit parsiyel kronik	Isoniazid	Jeneralize Klonik/tonik
Kobalt	Basit parsiyel kronik	Methionine Sülfoksimin	Jeneralize Klonik/tonik
Tungstik asit	Basit parsiyel kronik	Pentilenetetrazol (PTZ)	Jeneralize Klonik/tonik
Demir	Basit parsiyel kronik	Pikrotoksin	Jeneralize Klonik/tonik
		Flurotil	Jeneralize Klonik/tonik

2.9.Epilepsinin Farmakolojik Tedavisi

Epilepsi nöbetlerini engellemek amacıyla kimyasal bir madde olarak 1857’de potasyum bromür kullanılmaya başlanmıştır. Buna karşın günümüzde bilinen ve kabul gören manada epilepsi tedavisi 1912 yılında fenobarbitalin keşfi ve 1937 yılında ise fenitoinin bulunması ve klinikte kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Günümüzde birçok farklı kimyasal özelliklere sahip olan bileşikler antikonvülzan madde olarak kullanılmaktadır.

Antiepileptik ilaçlar (AEİ), 1990’lı yıllardan daha önce bulunan 1. jenerasyon (klasik) ilaçlar, 1990’lı yıllardan daha sonra bulunan 2. jenerasyon (yeni) ilaçlar olarak tanımlanmaktadır. Üçüncüsü ise günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılmayan ankonvansiyonel ilaçlardır ve ciddi yan etkilere sahiptir. Böylece antiepileptik ilaçlar bu şekilde üç grup altında toplanarak bir sınıflandırma yapılmıştır (Tablo 2.5). Günümüzde, antiepileptik ilaç gruplarından ikinci jenerasyon ilaçlar Amerikan Gıda ve İlaç Uygulama komitesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından önerilmektedir.⁴⁷

1990 yılına kadar yalnızca 6 adet klasik ilaç (karbamazepin, etosüksimid, fenobarbital, valproik asit, fenitoin, primidon) epilepsiyi tedavide kullanılabilirken, 10 yeni ilacın (vigabatrin, felbamat, gabapentin, lamotrijin, topiramat, tiagabin, okskarbazepin, levetirasetam, zonisamid, pregabalin) faz III çalışmalarının tamamlanmasıyla tedavi seçenekleri artmıştır.⁴⁸

Mevcut veriler yeni tanı alan epilepsili hastalarda belli bir AEİ’nin tek bir ilacın en iyi seçenek olduğunu henüz ortaya koyamadığı için, böyle hastalarda hekim bazı faktörleri de göz önünde bulundurarak ilaç seçimi yapmak durumundadır. Bu faktörler: 1) Hastadaki nöbet tipi ve epileptik sendrom 2) Kullanılacak AEİ’nin muhtemel yan

etkileri 3) Hastada eğer varsa psikiyatrik bozukluk veya hastalık 4) Eğer varsa sistemik hastalık veya bozukluklar 5) Hastanın, eğer varsa başka hastalıklar nedeniyle kullanmakta olduğu diğer ilaçlar 6) Hastanın tedavi başladıktan sonraki dönemde gebe kalma ve çocuk sahibi olma arzusu 7) Hastanın yaşı 8) Cinsiyeti 9) Vücut ağırlığı 10) Kullanılacak AEİ'nin yan etkilerinden yararlanılması. Monoterapi olarak ilk ilaç seçilirken ilaç-ilac etkileşimleri daha az olan veya hiç olmayan yeni kuşak AEİ'leri seçme eğilimi giderek artmaktadır. ⁴⁹

Tablo 2.5. Klasik-yeni AEİ ve Kullanılmaya Başlanma Tarihleri (48)

Klasik Antiepileptikler	Yıl	Yeni Antiepileptikler	Yıl
Fenobarbital	1912	Okskarbazepin	1990
Fenitoin	1938	Vigabatrin	1990
Primidon	1952	Lamotrijin	1991
Etosüksimid	1958	Gabapentin	1992
Karbamazepin	1963	Felbamat	1993
Valproik asit	1967	Zonisamid	1995
		Topiramat	1996
		Tiagabin	1997
		Levetirasetam	2000
		Pregabalin	2003

Burada çalışmada kullanılması sebebiyle esas olarak klasik bir antiepileptik ilaç olan valproik asitten bahsedilecektir.

2.9.1. Valproik asit (Na valproat)

Valproat basit bir karboksilik asittir, kimyasal olarak diğer antikonvülzan ilaç gruplarıyla benzer değildir ve 1963 yılında farelerde antikonvülzan özelliği keşfedilmiştir.⁵⁰ Antikonvülzan etkili valproik asit türevinde 3 tip bileşik vardır, bunlar

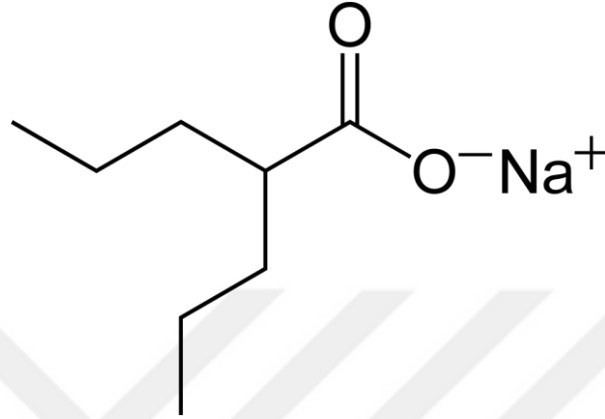
Valproik asit (2-Propilpentanoik asit), Valpromit (2-Propilpentanamit) ve Sodyum valproat (Sodyum 2-propilpentanoat)'dır.⁵¹

Valproik asit (VA) anormal elektriksel uyarıların beyinde yayılmasını önler. İnhibitör sinaplarda GABA'nın etkisini artırdığı düşünülmektedir. Myoklonik nöbetlerin tedavisinde kullanılan en etkili ilaçtır. VA aynı zamanda tonik-klonik nöbetlerin sıklığını ve şiddetini de azaltır.⁵²

VA'nın geniş bir antikonvülzan aktivite spektrumu vardır. Valproat GABA düzeyini artırarak GABA aracılı inhibisyonu güçlendirir ve ayrıca postsinaptik GABA cevabını artırabilir. Voltaj aktivite sodyum devrelerini bloke eder ve talamik kalsiyum devrelerini değiştirir.⁵³ Farklı çalışmalarda VA'nın merkezi sinir sisteminde GABA-erjik inhibitör etkiyi artırdığı gösterilmiştir. Son otuz yılda yapılan in vitro çalışmalarda serebral trikarboksilik asit (TCA) siklusuyla ilgili enzimlerde ve GABA seviyelerinde VA'nın etkileri araştırılmıştır. İn vitro VA'nın GABA transaminaz, süksinik semialdehit dehidrogenaz ve α -ketoglutarat dehidrogenazı inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu sebeple GABA'nın beyindeki seviyesi akut olarak artma eğilimindedir. Burada tartışılan, nöbetin başlaması ve yayılımında önemli olan beynin belli alanlarında (substansiya nigra gibi) GABA'nın miktarının artışıdır.⁵⁴

VA oral alımından hemen sonra hızla ve tamamen absorbe olur. Plazma proteinlerine yaklaşık olarak %90 oranında bağlanır, çeşitli yollar aracılığı ile karaciğerde metabolize edilir.⁵³ İlacın sıklıkla bilinen yan etkileri arasında karın krampı, diyare, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklardır. Hem uyuşukluk hali hem de sedasyon oluşturabilir. Trombosit agregasyonunu inhibe edebildiği için kanama zamanını uzatabilir. Seyrek de olsa lökopeni ve pansitopeni yapabilir. Seyrek olarak geçici saç dökülmesi yapabilir. Hepatotoksik etki potansiyeli vardır, nadir de olsa fatal

hepatit yapabilir. Serumda karaciğer enzim düzeyindeki yükselmeler görece sık görülür, ancak geçicidir, protrombin ve fibrinojen düzeyini düşürebilir. Teratojenik olduğu için gebelere verilmesinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.⁵⁶



Şekil 2.2. Na valproatın moleküler yapısı⁵⁵

VA tedavisi sırasında; su retansiyonu, genetik dispozisyon, iştah ve susuzlukta artma, hipotiroidik metabolizma, sempatik olarak düzenlenen termogeneziste bozukluk, GABA-erjik stimülasyon altında enerji miktarında azalma, uzun zincirli yağ asitlerinin kullanılabilirliğinde azalma, leptin ve karnitin metabolizmasında bozulma ve son zamanlarda pankreatik insülin sekresyonunda bozulma bildirilmektedir ve bu durumlar kilo alımı ile birlikte olabilir. VA geniş spektrumlu bir inhibitördür özellikle diğer inhibitörlere birlikte kullanıldığında toksite ve kendi konantrasyonunu artırır. VA yaşlılarda tremoru artırabilir. Doza bağımlı olarak platelet sayısında azalma görülebilir.⁵⁷

2.10. Antioksidanlar

Hem hücreler hem de dokular, radikal ürünleri ve reaksiyonları baskılayacak, dolayısı ile bunların meydana getirdiği hasarı önleyebilecek bir sisteme sahiptirler. Bu sistemde yer alan ve radikallerle oldukça hızlı şekilde reaksiyonlara girerek

otooksidasyon ve peroksidasyonun ilerleyişini önleyebilen maddeler “antioksidan” şeklinde tanımlanmaktadır. Oluşan herhangi bir radikal metabolitin üretimini engellenmesi, üretilmiş olan radikallerin temizlenmesi, meydana gelen hücre harabiyetinin onarılması, ikincil radikal oluşturan zincir reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak tanımlanan savunma mekanizmaları da “antioksidan savunma sistemi” olarak ifade edilmektedir.⁵⁸

Organizma içerisinde, serbest radikal oluşumu ile serbest oksijen radikallerindeki yükselmeyle savaşılan antioksidan savunma sistemi arasında bir denge mevcuttur. Mevcut dengenin serbest radikal üretimi lehine bozulduğu durumlarda oksidatif hasar görülür.⁵⁹ Sonuç olarak, oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir dengenin oluşu hayatın idamesi için esastır.⁶⁰ Antioksidanlar oldukça özel rollerini hücre içi, membranlar ve ekstraselüler ortamlardan biri veya bir kaçında oksidanlar ve oksidatif stres tablosunun oluşmasını önlemek ya da baskılamak üzere bozulan hücresel metabolizmanın, moleküler yıkımın ve doku hasarının önlenmesi amaçlı olarak sürekli yerine getirirler.⁶¹

Antioksidanlar, enzimatik ve non-enzimatik şekilde gruplanır: Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) birinci derece enzimatlere örnek olarak verilebilir. Glutatyon redüktaz (GR) ile glukoz 6- fosfat dehidrojenaz (G6PD) ise ikinci derece enzimatlere örnek verilebilir. Non-enzimatik antioksidanlar ise; Vitamin (A, C, K ve E), mineral (selenyum, çinko), organosülfürler (allium, allil sülfid, indoller), karotenoidler (β -karoten, likopen, lutein, zeaksantin), düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar (GSH-Px, ürik asit), polifenoller ve antioksidan ko-faktörler (ko-enzim Q10) şeklinde gruplandırılmaktadır.

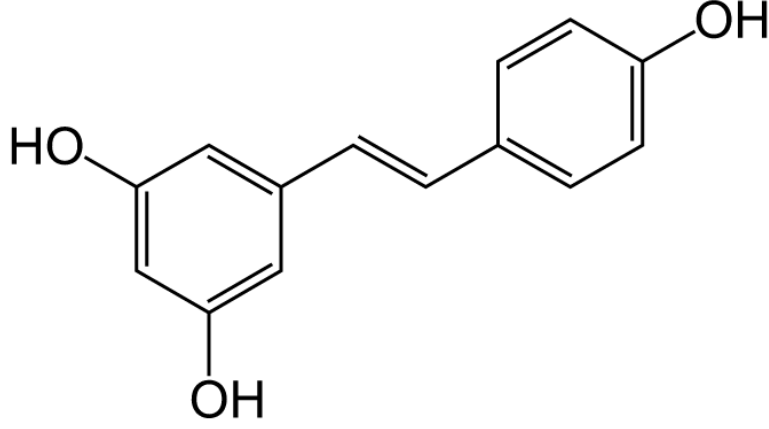
Alınan bazı gıdalar bu antioksidanlarının oksidasyonu engeller. Böylece romatoid artrit, malarya, arteroskleroz, ve diyabette faydalı olabileceği, antikarsinojenik, antiülser, antitrombik, antitümoral, antimutajenik, antimetastatik, ve antihipertansif bunlarla birlikte antiviral, antibakteriyel, antiaging, antifungal etkileri yapılan in-vivo çalışmalarla gösterilmiştir.⁶⁰

2.11. Resveratrol

2.11.1. Tanımı ve Tarihçesi

Polifenoller antioksidan bir ailedir ki, flavonoidler, antosiyaninler, fenolik asitler, lignanslar ve stilbenleri kapsar. Resveratrol, stilben sentaz enzimi yardımı ile bitkilerde üretilen trans-(E) ve cis-(Z) yapıda bulunan yağda çözünür bir bileşik olan stilben türevi olan stilbenoidtir. Her iki izoformda glikoza bağlıdır.⁶² Resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene) (Şekil 2.3) stilbenlerin alt grubu olan polifenolik yapıda bir bileşiktir.⁶³ Resveratrol üzüm, yer fıstığı ve dut gibi çeşitli bitkilerde bulunan stres, yaralanma, ultraviyole ışık ve fungal enfeksiyona karşı üretilen doğal olarak oluşan fitoaleksandır.⁶⁴

Resveratrolün keşfi ve bununla ilgili ilk araştırmalar, 1976'da Langcake ve Pryce isimli araştırmacıların asma yaprağında (vitis vinifera) yaptıkları çalışmalar ile başlamıştır. Sonrasında Japonya'da "Kojo-kon" olarak tanınan bitkinin (polygonum capsidatum) köklerinde bol miktarda resveratrol tespit edilmiştir. Resveratrolün şarapta bulunduğunu ilk defa 1992 yılında Siemaann ve Creasy adında araştırmacılar göstermiştir.⁶⁶ Fransa'da yapılan çalışmada kardiovasküler hastalık sıklığı ile kırmızı şarap tüketimi arasında ters orantı saptanmıştır (Fransız paradoksu).⁶³



Şekil 2. 3. Resveratrolün Kimyasal Formülü⁶⁵

Günümüze kadar yapılan çalışmalara bakıldığında; 72 çeşit bitki türünde resveratrolün üretilip üretilmediği belirtilmiştir. Bu bitki türlerine bakıldığında asma, dut, yer fıstığı yaban mersini, ve antep fıstığı en başta gelenlerdir. Asmalar diğer bitki türleri ile karşılaştırıldığında; yüksek düzeyde resveratrol üretme kapasitesi ve taze yada işlenmiş ürünlerin (şarap, sirke, kuru üzüm, pekmez vb) yaygın tüketimi nedeni ile önem kazanmaktadır. Resveratrol, bilhassa renkli üzüm çeşitlerinin kabuklarında çok fazla miktarda sentezlenmektedir.⁶⁷

2.11.2. Etkileri

Resveratrolün etkileri ile ilgili in vivo ve in vitro birçok çalışma bulunmaktadır. Antioksidan özelliği ön plana çıkan resveratrolün, lipid ve lipoprotein metabolizmasını düzenlenmesi, platelet agregasyonu inhibisyonu, vazorelaksasyon, antikanser aktivitesi, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve yaşlanmayı geciktirici etkileri olduğu gösterilmiştir (Tablo 2.6).^{68,69}

2.11.2.1. Antioksidan Etkisi

Resveratrol, muhtemelen canlı hücrelerdeki oksidatif stresin zararlı etkilerini hücre membranlarını koruyarak azaltır.⁶⁸ Resveratrol düşük yoğunluklu lipoprotein (low

density lipoprotein-LDL) oksidasyonunu inhibe etmede etkilidir ve oksitlenmiş LDL'nin sitotoksitesini önler, lipid peroksidasyonuna karşı hücreyi korur ve antiinflamatuvar etki gösterir. Resveratrol hücreyi peroksidatif stres ve doku hasarına karşı korumada oldukça etkilidir.⁷¹

Bir çalışmada oksidatif strese karşı hücre ölümünden vitamin C veya vitamin E ile karşılaştırıldığında hücrenin korunmasında üstün bir antioksidan olduğu gösterilmiştir. Resveratrol ve vitamin C ve/veya vitamin E kombinasyonu, tek başına her bir antioksidandan daha koruyucu bir etkiye sahiptir. Bu sonuçlar, resveratrolün sadece antioksidan ve antimutajenik özelliklere sahip olmadığını aynı zamanda oksidatif stresten hücre ölümünü azaltabileceği ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde faydalı olduğunu göstermiştir.⁷²

Resveratrol ayrıca hepatoprotektif bir etki gösterir. Karaciğer fibrozunun gelişiminde kritik bir rol oynayan yıldız hücrelerinin çoğalmasının oksidatif stres ile arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, bu hücrelerin aktivasyonunu inhibe edebilen bileşikler hepatik fibrojenезi önleyebilir.⁶⁸ Farklı bir çalışmada Resveratrol sinyal iletim yolağını ve hücre de protein ekspresyonunu bozarak yıldız hücre aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, Resveratrolün lipopolisakkarit uyarıcı Kupffer hücreleri tarafından nitrik oksit ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) üretimini inhibe edebildiği gösterilmiştir.⁷³

2.11.2.2. Platelet Agregasyon İnhibisyonu

Trombositlerin aşırı kümelenmesi damarlarda trombüs oluşumuna ve daha sonra tıkanmalara yol açabilir, bu durum iskemi, miyokard infarktüsü veya inme ile sonuçlanabilir.⁷⁴ Resveratrolün trombosit agregasyonunu inhibe ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir.⁷⁵

Tablo 2.6. Resveratrolün Etkileri⁷⁰

* Antioksidan
* Antiinflamatuvar
* Enfeksiyondan koruyucu
* İskemiden koruyucu
* Kardiyoprotektif
* Yaşlanmayı önleyici
* Nöroprotektif
* Obeziteyi azaltıcı
* Antiviral
* Kanseri önleyici (kemoproventif)

2.11.2.3. Kardiyoprotektif Etkisi

Son yıllarda yapılan birçok çalışma resveratrolün kardiyoprotektif etkisi olduğunu belirtmiştir. Kardiyak hasarın hem akut hem de kronik modellerinde, resveratrol miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarını, arteriyoskleroza ve ventriküler aritmiyi azaltmaktadır.⁷⁶

Orta derecede kırmızı şarap içilmesinin uzun süredir kalp rahatsızlığı riskini azalttığı bilinmektedir bu durum Fransız paradoksu olarak bilinir. Araştırmalar resveratrolün bu fenomende önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bunu aşağıdaki etkilerle yapar;

1. Vasküler hücre adezyon molekül ekspresyonunun engellenmesi,
2. Vasküler düz kas hücre preoliferasyonunun engellenmesi,
3. Endoteal nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinin uyarılması,
4. Platelet agregasyonunun engellenmesi.
5. LDL peroksidasyonunun engellenmesi.⁷⁷

2.11.2.4. Antikanser Etkisi

Kardiyoprotektif etkilerinin yanı sıra resveratrol, lenfoid ve myeloid kanserler, multipl myelom, meme, prostat, mide, kolon, pankreas ve tiroid kanseri, melanom, baş-boyun skuamöz hücreli kanseri, overyan karsinoma ve servikal karsinomayı içeren çok çeşitli tümör hücrelerinin proliferasyonunu baskılama etkisi ile antikanser özelliği gösterir.⁶⁴ Bu türlerin in vitro çalışmaları, resveratrol ve türevlerinin kanseri önleme veya tedavi için kullanılabileceğini önermektedir.⁷⁸

Resveratrol karsinogenezisin üç temel basamağı (tümörün başlangıcı, yükselmesi ve ilerlemesi) ile ilişkili hücrel olayları baskılamıştır. Özellikle de çeşitli kanser türlerinde büyümeyi azaltıcı etki göstermiştir, bu etkiyi apoptozis mekanizması üzerinden gerçekleştirdiği bildirilmiştir.⁶⁶

2.11.2.5. Antinflatuar Etkisi

Resveratrol kemotaktik maddelerin oluşumu, trombosit agregasyonu ve çeşitli inflammatuar yanıtlarda rol alan 5-hydroxy-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid (5-HETE), 12-hydroxy-5,8,10-heptadecatrienoic acid (HTT) ve trombaksan B'nin oluşumunu kuvvetle inhibe etmiştir, bunu hem siklooksijenaz hem de lipoksijenaz enzimini inhibe ederek yaptığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar resveratrolün anti-inflamatuar etkiye sahip olduğunu göstermektedir.⁷⁹

Resveratrolün aşırı yağlı ve aşırı karbonhidratlı yiyeceklerin sebep olduğu oksidatif ve inflammatuar yanıtı azalttığını ve bu mekanizmalar yoluyla arteroskleroz ve diyabet riskini azaltma potansiyeli olduğu bildirilmiştir.⁸⁰

2.11.2.6. Nöroprotektif Etkileri

Fransa'nın Bordeaux bölgesinde bir epidemiyolojik araştırma, ölçülü bir şekilde kırmızı şarap alımının nörodejeneratif hastalıkların gelişimini istatistiksel olarak

engellediğini belirtmiştir. Ratlarda hipokampus ve olfaktör korteks için toksik olduğu bilinen ekzotoksin kainik asit ile eşzamanlı olarak kronik günlük olarak Resveratrol verilmesi hasarı önlediği gösterilmiştir.⁸¹ Resveratrolün daha detaylı olarak biyolojik etkilerini analiz eden klinik çalışmalar Tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Resveratrolün Biyolojik Etkileri⁸²

Kişi sayısı	Çalışma tipi	Dozu ve süresi	Resveratrolün Etkisi	Ref
*Bilişsel/beyin fonksiyonu/duyusal				
İki grup halinde 40 kişi	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma	Günde 1.75 mg Resv/kg ile 46 g üzüm tozu, 45 gün	*Ruh hali →	83
*Kanser				
8 kolon kanseri hasta	Açık etiketli çalışma	Kuarsetin ile 3.9 ya da 16.6 mg/gün Resv	*Kolon kanseri hücrelerinde Wnt sinyali →	84
8 kolon kanseri hasta	Açık etiketli çalışma	Resv (0.073 ve 0.114 mg Resv/güne karşılık gelen) ile dondurularak kurutulmuş üzüm tozu	*Kolon kanseri hücrelerinde Wnt sinyali → *Normal hücrelerde ↓	84
12: 7♀, 5♂	Açık etiketli çalışma	2 mg Resv+100 mg üzüm ekstratı, günde 3 kez 5 gün boyunca	*DNA stabilizasyonu→ *Redox durumu → *İnflamasyon →	85
36♀	Randomize çaprazlama çalışma	237 mL kırmızı ya da beyaz şarap, 21 gün boyunca. Resv miktarı gösterilmemiş	Kırmızı beyaz şarapla kıyaslandığında: *Testesteron ↑ *Globülin bağlayıcı seks hormonu ↑ *Lüteinize hormon ↑	86
30 sağlıklı kişi	Açık etiketli çalışma	1/3, 2/3 yada 1 lb kırmızı üzüm, her gün, iki hafta boyunca, Resv miktarı gösterilmemiş	*Kolonik mukozal hücre proliferasyonu ↓ *Siklin D1 ve CD133↓	87
*İnflamasyon				
20 kişi	Randomize, plasebo kontrollü çalışma	<i>Polygonum cuspidatum</i> ekstratı ile birlikte 40 mg Resv/gün, 6 hafta boyunca	*ROS↓ İnflamatuar markerlar↓, HDL, LDL→ *İnsülin glikoz→	88
10 kişi, aşırı yağlı ve aşırı karbonhidratlı diyetle beslenen	Çaprazlama ve plasebo kontrollü çalışma	100 mg Resv+75 mg üzüm ekstratı polifenolü, tek uygulama	*TLR4↓, CD14↓, SOCS3↓, IL-1β↓, Keap1↓, *Nrf-2 bağlama aktivitesi↑, NQO-1 ekspresyonu ve GST-P1↑	89

Kişi sayısı	Çalışma tipi	Dozu ve süresi	Resveratrolün Etkisi	
36 ♂, BKI 25.5-35.0 arasında, düşük şiddette inflamasyonlu a birlikte	Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çaprazlama çalışma	Anti-inflamatuar diyet karışımı ve Resv 25.2 mg/gün, 5 hafta boyunca	* İnflamatuar markerlar→ * Adiponektin↑ * Adipoz doku enfeksiyonu↓ * Endotelial fonksiyonlarda↓ * Karaciğer yağ asiti oksidasyonu↑	90
*Metabolik sendrom/insülin hassasiyeti/NALD/diyabet				
34 kişi, metabolik sendromu olan	Randomize	100 mg Resv (Longevinex®) 0-3 yada 3-6 boyunca günlük	* İnsülin direnci→ * Lipit profili→ * İnflamatuar markerlar→	91
32 obez, 3 grup şeklinde (17♀, 15♂)	Randomize, çift-kör, ardışık sıralı	1 kapsül/gün 150 mg Resv, 400 mg kateşinden zengin üzüm çekirdeği ekstratı yada 300 mg RTP, 28 gün boyunca	* GSH↓ * Antioksidan enzimler→ * Lipit peroksit→ * oxLDL→ 8-OH-dG→	92
*Kardiyovasküler				
75 kişi, 3 grup	Üçlü kör randomize çalışma	Plasebo, 350 mg üzüm ekstratı (ÜE), 350 Resv-zenginleştirilmiş ÜE (8 mg Resv), 6 ay için	* LDLc↓, * ApoB↓, * oxLDL↓, * oxLDL/ApoB↓, * non-HDLc/ApoB↑	93
150 kişi, 3 grup	Randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışma	Plasebo, 350 mg üzüm ekstratı (ÜE), 350 Resv-zenginleştirilmiş ÜE (8 mg Resv), 6 ay için+sonraki altı ay için iki katı	* İnflamatuar markerlar↓ * Adiponektin↑	94
34 kişi, metabolik sendromlu	Randomize	100 mg Resv (Longevinex®), 0-3 yada 3-6 boyunca günlük	* Dilatasyon aracılığı ile akış↑ * Kan basıncı→	91
67 kişi, arteroskleroz is riski yüksek olan	Randomize plasebo kontrollü çaprazlama çalışma	272 mL kırmızı şarap/gün (0.82 mg Resv), 4 hafta boyunca	* ICAM-1↓, E-selektin↓, IL-6↓, Antijen 1 aracılı lökosit fonksiyonunda↓, Makrofaj-1↓, Reseptör↓, Sialyl-Lewis X↓, C-C kemokin reseptör tip 2↓	95

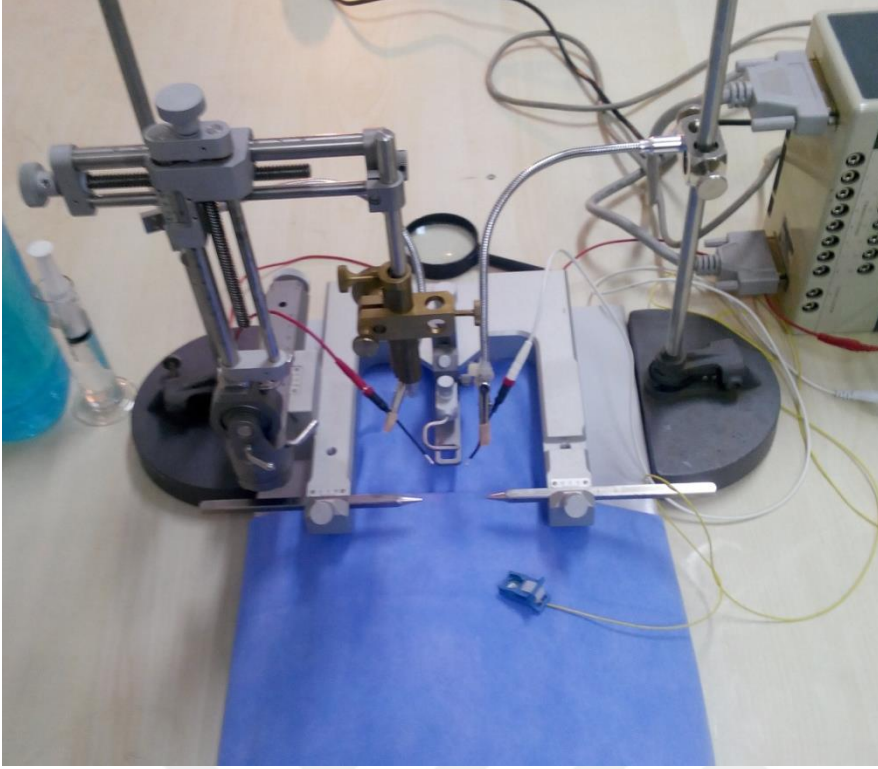
3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya başlamadan önce Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28.11.2014/8-134 nolu kararı ile onayı alınmıştır. Çalışmada 40 adet 12-16 haftalık 200 ± 50 gr, erkek Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan sıçanlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden alınmıştır, standart laboratuvar koşullarında (12saat gündüz - 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, oda ısı $20-22^{\circ}\text{C}$) bulunduruldu. Yiyecek ve su kısıtlaması yapılmadan plastik kafeslerde sekizerli gruplar halinde tutuldu. Deneysel araştırma standartlarına uymayan sıçanlar çalışma dışı bırakıldılar. İşlem sonunda tüm hayvanlar intrakardiyak hava enjeksiyonu ile sakrifiye edildi.

3.2. Kullanılan Malzemeler

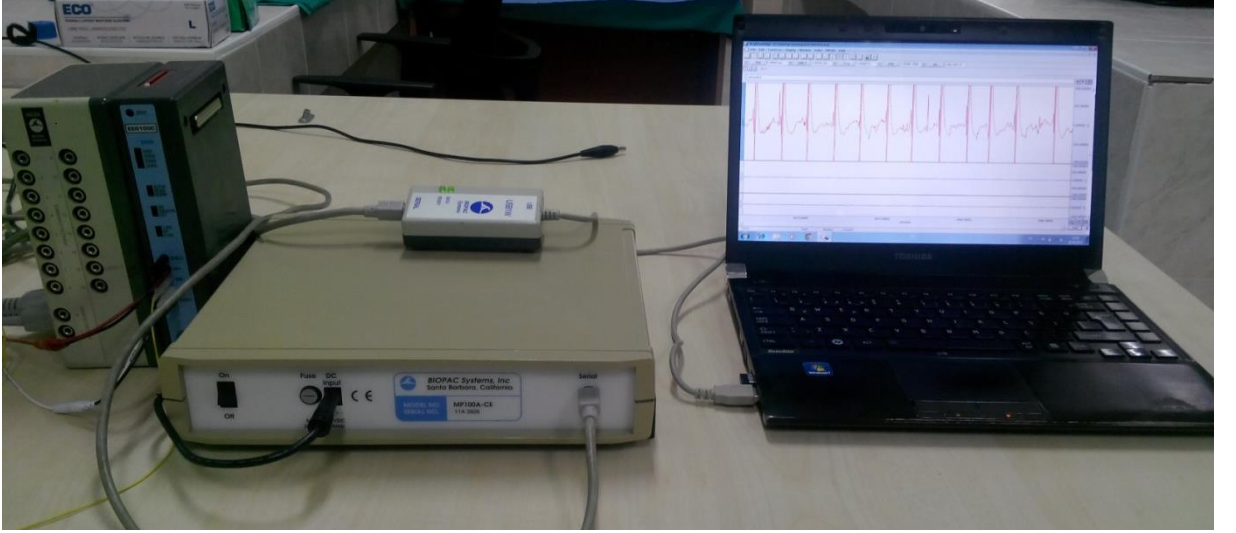
Stereotaksi Cihazı:	:Rodent Stereotaxic Instruments [®] , Harvard Apparatus, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) (Şekil 3.1)
Mikrotur Cihazı:	:Einhell BT-MG 135, Germany (Şekil 3.2)
Elektrokortikografi Cihazı	:Biopac System MP 100, ABD (Şekil 3.3)
Mikroenjektör	:Hamilton 10 μL 710 SNR Syringe, ABD (Şekil 3.4)



Şekil 3.1. Stereotaksi Cihazı



Şekil 3.2. Mikrotur Cihazı



Şekil 3.3. Elektrokortikografi Cihazı



Şekil 3.4. Mikroenjektör



Şekil 3.5. Cerrahi işlemlerde kullanılan aletler

3.3. Kimyasal Maddeler ve Uygulama Şekilleri

Üretan:

Moleküler formülü : $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Moleküler ağırlığı : 89.09 g/mol

Uygulanma şekli : Penisilin uygulamasından 30 dk önce 1.25 g/kg dozda (%25'lik çözelti) i.p yolla uygulandı. Çözücü olarak distile su kullanıldı.

Penisilin G Potasyum :

Moleküler formülü : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{KN}_2\text{O}_4\text{S}$

Moleküler ağırlığı : 372.48 g/mol

Uygulanma şekli : Epileptiform aktivite oluşturmak üzere 500 ünite (IU) doz distile su ile çözüldü ve 2.5 µL hacimde olacak şekilde intrakortikal (i.c.) yoldan uygulandı. Sol kortekse, Bregma'dan 3 mm lateterele, 2 mm posteriyora ve 2 mm ventral koordinata Hamilton mikroenjektörü kullanılarak verildi.

Sodyum Valproat :

Moleküler formülü : $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$

Moleküler ağırlığı : 144.211 g/mol

Uygulanma şekli : Epileptiform aktivite başladıktan 30 dk sonra 300 mg/kg dozda, 400mg/4mL'lik çözelti uygun konsantrasyonda distile su ile çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Resveratrol:

Moleküler formülü : $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$

Moleküler ağırlığı : 228.24 g/mol

Uygulanma şekli : Epileptiform aktivite başladıktan 30 dk sonra 40mg/kg dozda, 100mg/4mL'lik çözelti uygun konsantrasyonda distile su ile çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi. İlaç çözüldükten sonra her hayvan için uygulanacak miktar ayrı

olarak enjektöre çekilerek -20 °C’de muhafaza edildi. Uygulamadan 5 dk önce çıkarıldı çözünmesi sağlandıktan sonra uygulandı.

3.4. Deney Grupları

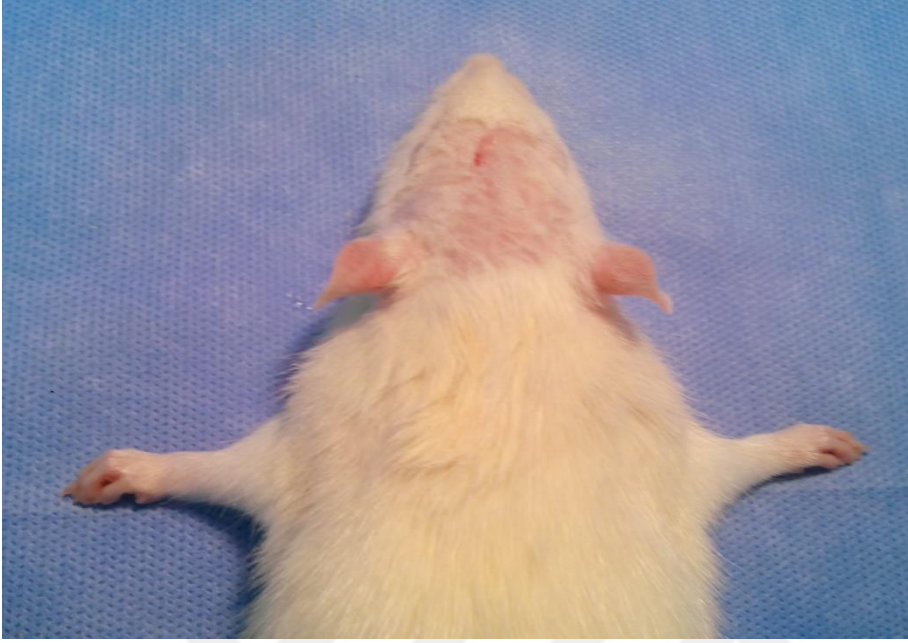
Hayvanlar 1’den 40’a kadar numaralandırıldıktan sonra basit rastgele örnekleme yöntemi ile 8’erli 5 gruba ayrıldı.

- | | |
|--|---|
| 1. Kontrol Grubu
(n=8) | : Serum fizyolojik (SF) 2.5 µL i.c. olarak verildikten sonra 180 dk süre ile ECoG kaydı alındı. |
| 2. Penisilin Grubu
(n=8) | : Penisilin 500 IU (2.5 µL) i.c. olarak verildi ek bir işlem yapılmadı. |
| 3. Resveratrol Grubu
(n=8) | : Penisilin 500 IU (2.5 µL) i.c. olarak verildikten 30 dk sonra Resveratrol 40 mg/kg i.p. olarak verildi. |
| 4. Sodyum Valproat Grubu
(n=8) | : Penisilin 500 IU (2.5 µL) i.c. olarak verildikten 30dk sonra Sodyum Valproat 300 mg/kg, i.p olarak verildi. |
| 5. Etkileşim Grubu
(n=8) | : Penisilin 500 IU (2.5 µL) i.c. olarak verildikten 30 dk sonra Resveratrol 40 mg/kg, i.p sağ taraftan, Sodyum valproat 300 mg/kg, i.p olarak sol taraftan verildi. |

3.5. Anestezi ve Cerrahi İşlem

Operasyondan 1 gün önce aç bırakılan sıçanlar deney öncesinde 1.25 g/kg (%25’lik çözelti) dozla üretan i.p. yoldan verilerek anesteziye alındılar. Sıçanın baş bölgesinin üst kısmındaki tüyler temizlendi (Şekil 3.6) ve operasyon masasına sabitlendikten sonra sıçanın kafa derisi rostro-kaudal düzlemde, ortalama 3 cm uzunluğundaki bir kesi ile açıldı (Şekil 3.7). Sol somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırıldı (Şekil 3.8) sonrasında kafatası bir tur motoruyla inceltirilerek kafatası kemiği dikkatlice kaldırıldı. Bu işlem sırasında kemik dokuda meydana gelen kanamalar elektrokoter ile önlendi ve sürtünme ile oluşacak ısınmaları önlemek için zaman zaman kafatası üzerine SF’e batırılmış spançlar ile tampon yapıldı.

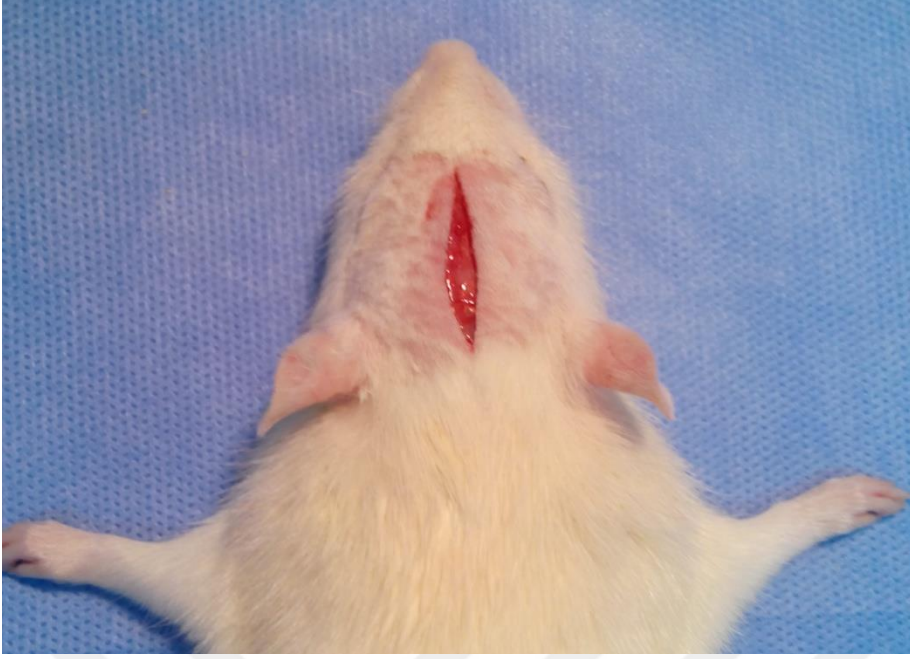
Kafatası kemiği tamamen uzaklaştırıldıktan sonra dura mater dikkatlice kaldırıldı (Şekil 3.9).



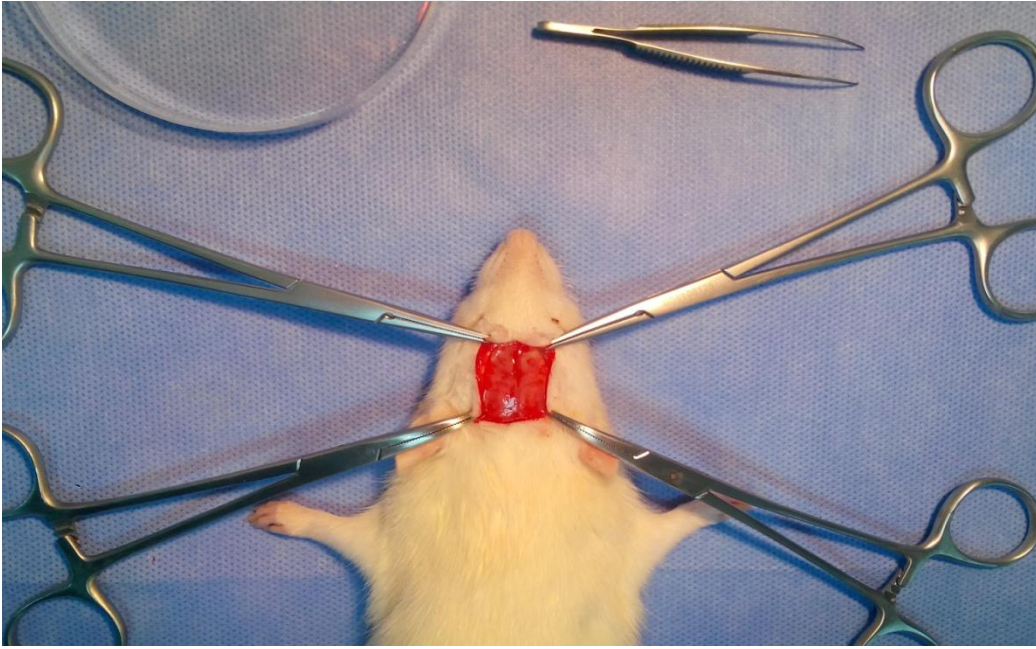
Şekil 3.6. Sıçanın başının üst kısmındaki tüylerin temizlenmesi

3.6. Elektrofizyolojik Kayıtlar

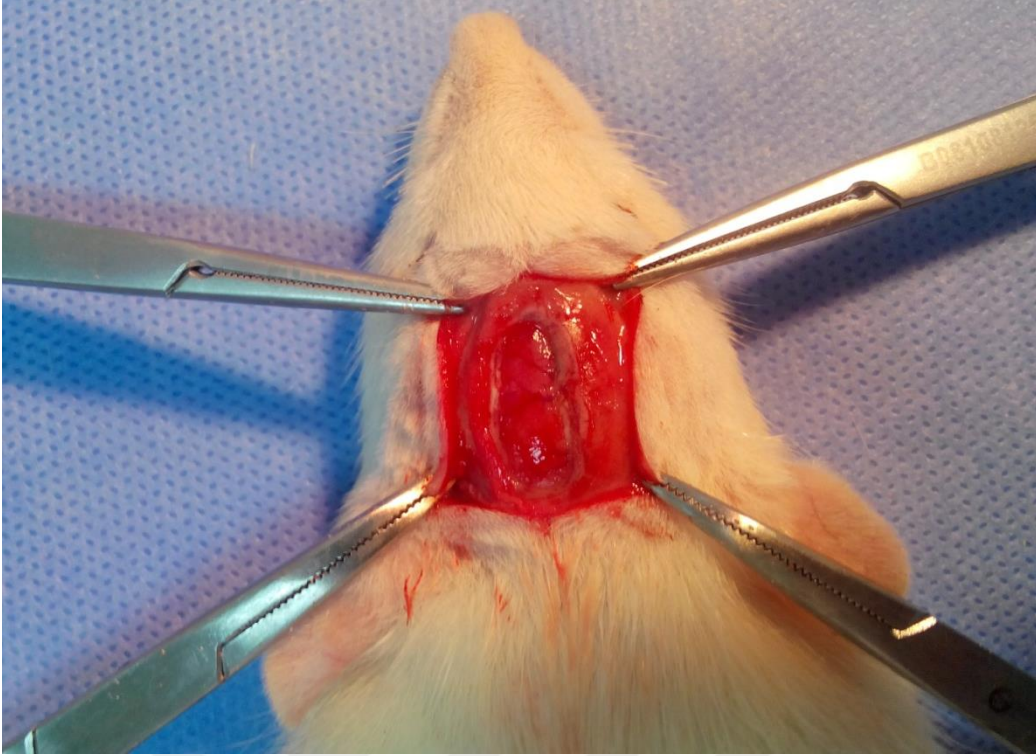
Operasyon sonrası sıçanlar stereotaksik cihaza sabitlendi (Şekil 3.10) sonrasında hem beyin hem de diğer dokulardan sıvı kaybının önlenmesi, ısının stabil tutulması ve artefaktların önlenmesi amacıyla sıçanın kafa derisi dört taraftan cerrahi iple tutturuldu 37 °C ısıda sıvı vazelin havuzu oluşumu sağlandı. Rektal bir propla bağlı olan homeotermik battaniye (Harvard Instrument, USA) yardımıyla sıçanların vücut sıcaklığı monitörize edildi ve deney boyunca 37 °C ısıda stabil tutuldu. Elektrofizyolojik olarak kayıt almak için 2 adet Ag/AgCl top elektrot ve topraklama yapmak için 1 adet Ag/AgCl klemp elektrot kullanıldı. Top elektrotlardan olan pozitif olan elektrot bregmanın ön tarafına, negatif olan elektrotsa bregmanın birkaç mm arka tarafına, toprak elektrot ise jel uygulanarak sağ kulağa takıldı.



Şekil 3.7. Sıçanın kafa derisinde kesinin açılması



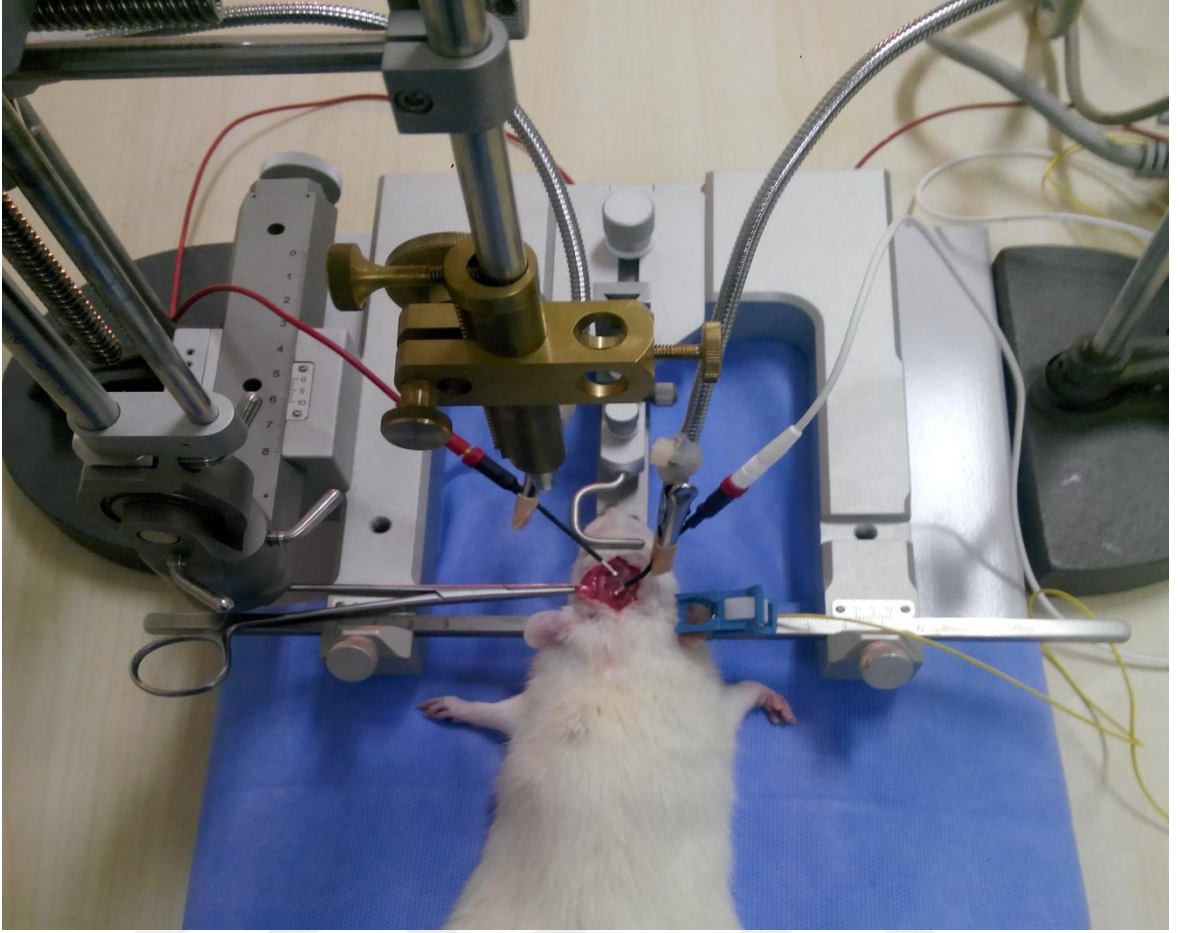
Şekil 3.8. Somatomotor korteks üzerindeki yumuşak doku uzaklaştırılması



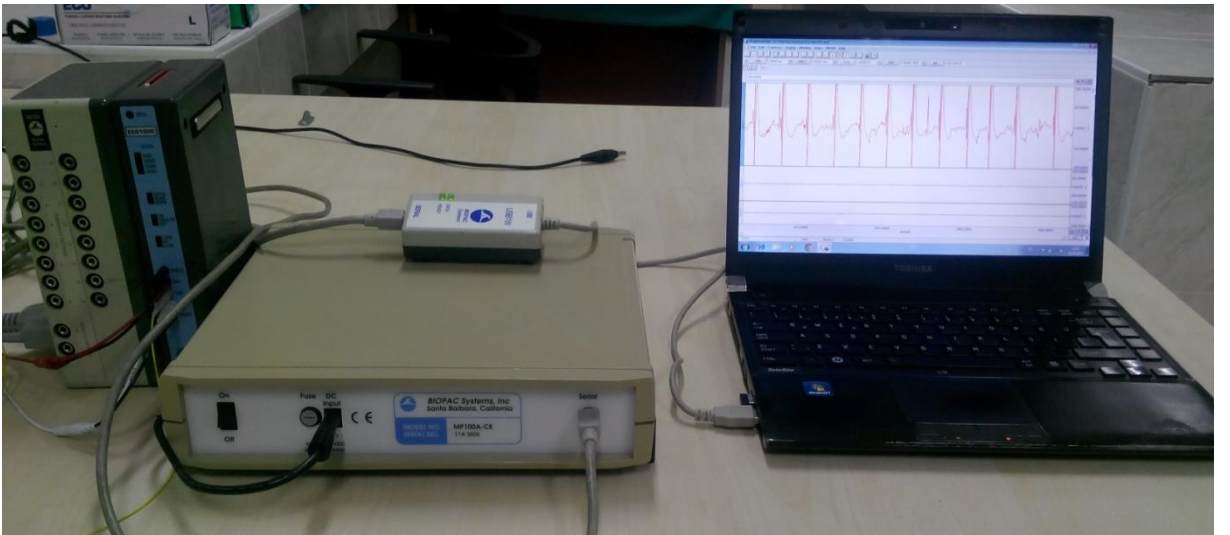
Şekil 3.9. Kafatası kemiğinin kaldırılması

Yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilen aktivite MP 100A-CE (Biopac Systems, USA) arabiriminde yükseltilerek MP 100 EEG-100C (Biopac Systems, USA) veri kayıt sistemine aktarıldı. MP 100 ile korteksten alınan analog sinyaller sayısal hale dönüştükten sonra bir USB kablosu yardımıyla bilgisayara aktarıldı (Şekil 3.11). Beyin aktivitesi AcqKnowledge 3.9.1 (Biopac Systems, USA) yazılımı ile görüntülendi ve deney sonrası analiz için bilgisayarda saklandı (Şekil 3.12).

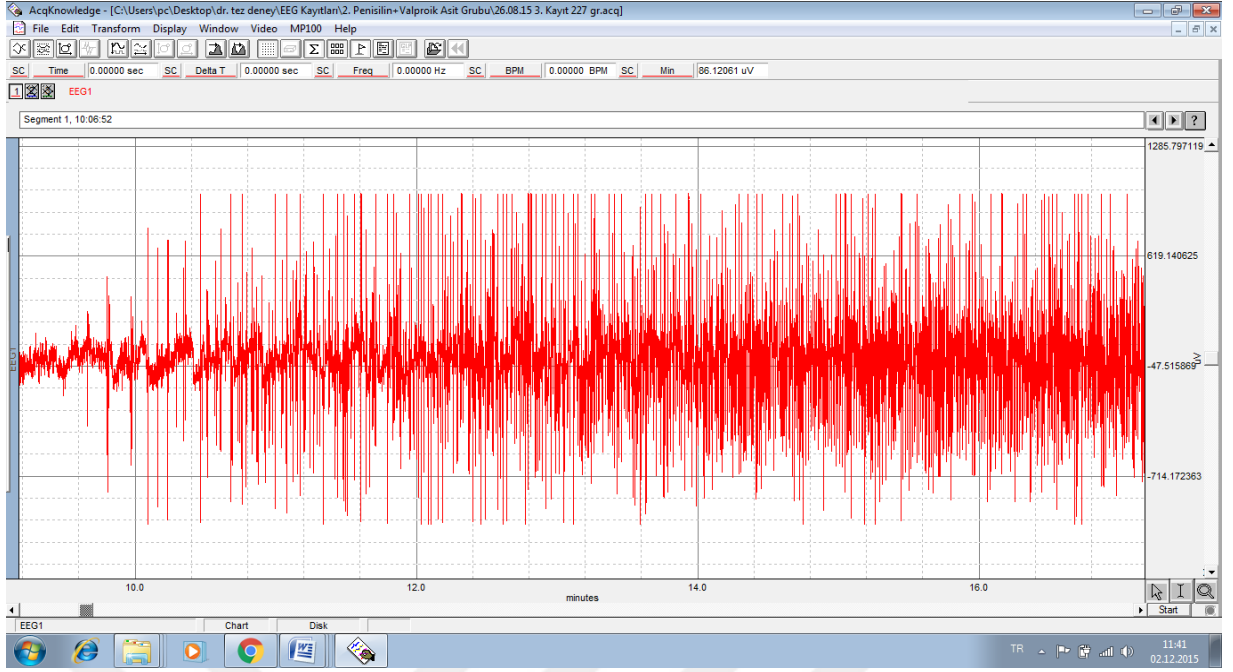
Beyine i.c. olarak uygulanan tüm enjeksiyonlar, Bregmanın tespitinden sonra 3 mm laterale, 2 mm posteriyora ve 2 mm ventrale bir mikroenjektör olan Hamilton ile gerçekleştirildi. İntrakortikal enjeksiyonlarda enjektör ucunun damarı zedelememesine dikkat edildi.



Şekil 3.10. Sterotaksik cihaza sabitlenmiş, somatomotor korteksi açılmış ve korteks yüzeyine kayıt elektrotları yerleştirilmiş sıçanın kayıt anından görüntü



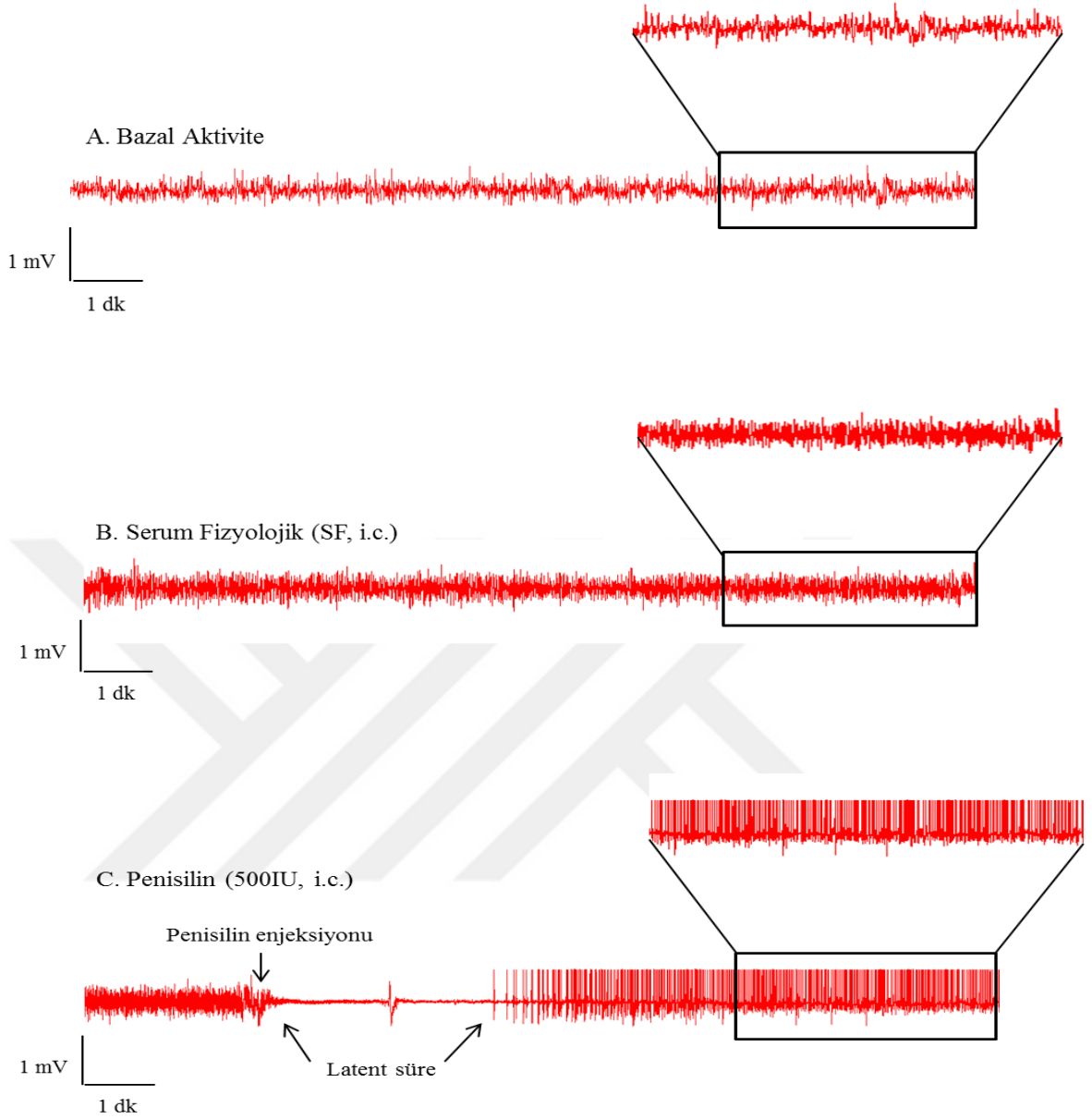
Şekil 3.11. Elektrofizyolojik Kayıt Sistemi



Şekil 3.12. Epileptik aktivite kaydında kullanılan paket program ve kayıt anından bir görüntü

3.7. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

Deneylere başlarken bütün sıçanlardan ilk olarak bazal aktivite kayıtları alındı (Şekil 3.13-A) i.c. enjeksiyonun, kaydedilen beyin aktivitesini etkileyip etkilemediğini kontrol etmek için SF (2.5 μ L) i.c. olarak penisilin enjeksiyonlarının uygulandığı koordinatlar üzerinden somatomotor kortekse uygulandı. Bazal aktivite kayıtları ile SF grubunun kayıtları karşılaştırıldığında kaydedilen ECoG aktivitesinde bir değişiklik olmadığı görüldü (Şekil 3.13-B). Penisilin (500 IU, 2.5 μ L, i.c.) enjeksiyonu sonucunda bilateral spike'lar ve spike-dalga bileşimiyle oluşan epileptiform ECoG aktivitesi meydana geldi (Şekil 3.13-C). Penisilin i.c. olarak somatomotor kortekse uygulanmasıyla oluşan epileptiform aktivite, enjeksiyondan 1-2 dk sonra kaydedilmeye başlandı. Meydana gelen bu aktivitenin spike frekansları ve amplitüdlere, penisilin enjeksiyondan yaklaşık 20 ya da 30 dk sonrasında kararlı bir düzeye ulaştı ve yaklaşık 3 yada 4 saat boyunca devam etti.



Şekil 3.13. Kontrol gruplarının ECoG kayıtları A) ECoG kaydına başlandıktan sonra hiç bir enjeksiyon yapılmadan kaydedilen beynin bazal aktivitesi. B) SF (2.5 μ L, i.c.) uygulanması bazal aktivitede değişiklik oluşturmadi. C) 500 IU (2.5 μ L) penisilinin i.c olarak uygulanması ise 2-3 dk'lık bir latent sürenin ardından bilateral spikelar ve spike-dalga kompleksleri ile karakterize epileptiform aktivite oluşturdur

Deneylerde ECoG aktivitesi penisilin enjeksiyonundan sonra 180 dk boyunca kaydedildi. Kaydın ilk 30 dk'sı penisilinin oluşturduğu epileptiform aktivitenin kararlı düzeye ulaştığı dönemdir. Kalan 150 dk'lık kısım ise antiepileptik ilaçlar, sodyum vaproat ve resveratrolün etkilerinin değerlendirildiği süredir. Epileptiform aktivite, penisilin enjeksiyonundan 20-30 dk sonra kararlı bir seviyeye ulaştığı için spike

frekansı ve amplitüd değerlendirmelerinin tamamında, penisilin enjeksiyonunun 20. ve 30. dk'ları arasındaki (10 dk'lık dönem) değerlerin ortalaması 1. dk değeri olarak kabul edildi. 30. dk'dan sonra ise 10'ar dk'lık aralarla, 1 dk'lık dilimlerin spike frekansı ve amplitüdlerinin ortalamaları alındı. İstatistikler, 10 dk'da bir alınan, 1 dk'lık dilimlerin değerleri kullanılarak yapıldı ve grafiklerdeki zaman göstergeleri de buna göre ayarlandı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Elde edilen elektrofizyolojik kayıt AcqKnowledge 3.9.1 (Biopac Systems, USA) yazılımı ve bu yazılım aracılığı bir dakikalık peryotlara ayrıldı. Her bir dakika içerisinde spike sayısı ve spike'ların ortalama amplitüdları (peak-to-peak) sayılarak hesaplama yapıldı (Şekil 3.12). Her bir hayvandan elde edilen kayıtlar için bu işlemler tekrarlandı. Tüm elektrofizyolojik kayıtlar rakamsal verilere dönüştürüldükten sonra bu veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı ile analiz edildi. İki'den daha fazla bağımsız grup olduğu için gruplar arasındaki nicel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal Wallis testinden sonra farklılıkları belirleyebilmek için ilaveten Man Whitney-U testi testi uygulanmıştır. Grup içi tekrarlı ölçümler arasındaki farkı tanımlamak için Wilcoxon testi uygulanmıştır. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan tüm deney gruplarına ait veriler ortalama $\pm$ standart hata (SEM) şeklinde ifade edilmiştir. Analizlerin sonucuna göre p değeri 0.05'in altında ise bu farklılıklar anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tüm sıçanlarda, kaydedilen bazal aktivite kayıtları arasında herhangi bir farklılık olamadığı ve bazal aktivite kayıtlarında spontan spike meydana gelmediği görüldü. İntrakortikal olarak verilen penisilin (500 IU – 2.5 µL) tüm sıçanlarda bilateral spike ve spike-dalga kompleksleri ile oluşan epileptiform ECoG aktivitesi meydana geldi. Epileptiform aktivite penisilin enjeksiyonundan yaklaşık 1-2 dk sonra başladı. Meydana gelen bu aktivitenin spike frekansı ve amplitüdü, penisilin enjeksiyondan yaklaşık 20-30 dk sonra kararlı bir seviyeye ulaştı ve yaklaşık 4 saat boyunca devam etti. Bu çalışmada ECoG aktivitesi penisilin enjeksiyonundan sonra 180 dk süreyle kaydedildi. Enjeksiyondan sonraki ilk 30 dk'da aktivite kararlı bir seviyeye ulaştı, kalan 150 dk'lık dönemde ise uygulanan ilaçların epileptiform aktivite üzerindeki etkileri incelendi.

Epileptiform aktivite, penisilin enjeksiyonundan 20-30 dk sonra kararlı bir seviyeye ulaştığı için spike frekansı ve amplitüd değerlendirmelerinin tamamında, penisilin enjeksiyonunun 20. ve 30. dk'ları arasındaki (10 dk'lık dönem) değerlerin ortalaması 1. dk değeri olarak kabul edildi. 30. dk'dan sonra ise 10'ar dk'lık aralarla, 1 dk'lık dilimlerin spike frekansı ve amplitüd ortalamaları alındı. 30 dk aralıklı olarak spike, spike yüzde değişim, amplitüd ve amplitüd yüzde değişimleri değerlendirildi.

4.1. Spike

Penisilin grubu, sodyum valproat grubu, resveratrol grubu ve etkileşim grubu ilk değerlendirme 1., 30., 60., 90., 120. ve 150. dk spike frekans değerleri Tablo 4.1'de grafikleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Bu gruplara ait deneysel kayıtlar Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Penisilin, Sodyum Valproat, Resveratrol ve Etkileşim Gruplarında Epileptiform Aktiviteye Ait Spike Frekanslarının (spike/dk) 1., 30., 60., 90., 120 ve 150. dk’lardaki Ortalama Değerler ile Karşılaştırılması [(ortalama±standart hata), *p< 0.05]

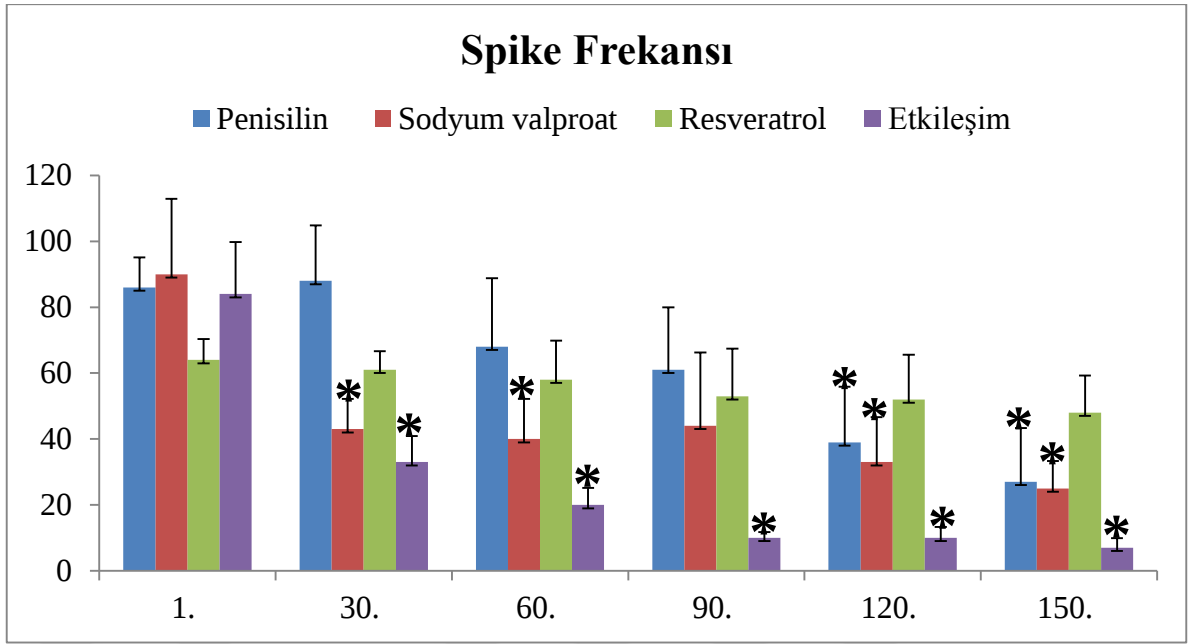
	30 dk aralıklı ortalama spike frekansı (spike/dk)					
Gruplar	1.	30.	60.	90.	120.	150.
Penisilin	86±9	88±17	68±21	61±19	39±17*	27±16*
Sodyum Valproat	90±23	43±9*	40±12*	44±22	33±14*	25±8*
Resveratrol	64±6	61±6	58±12	53±14	52±14	48±11
Etkileşim	84±16	33±8*	20±5*	10±2*	10±3*	7±3*

Penisilin grubunda; spikelerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 120 dk’sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur (p=0.028<0.05).

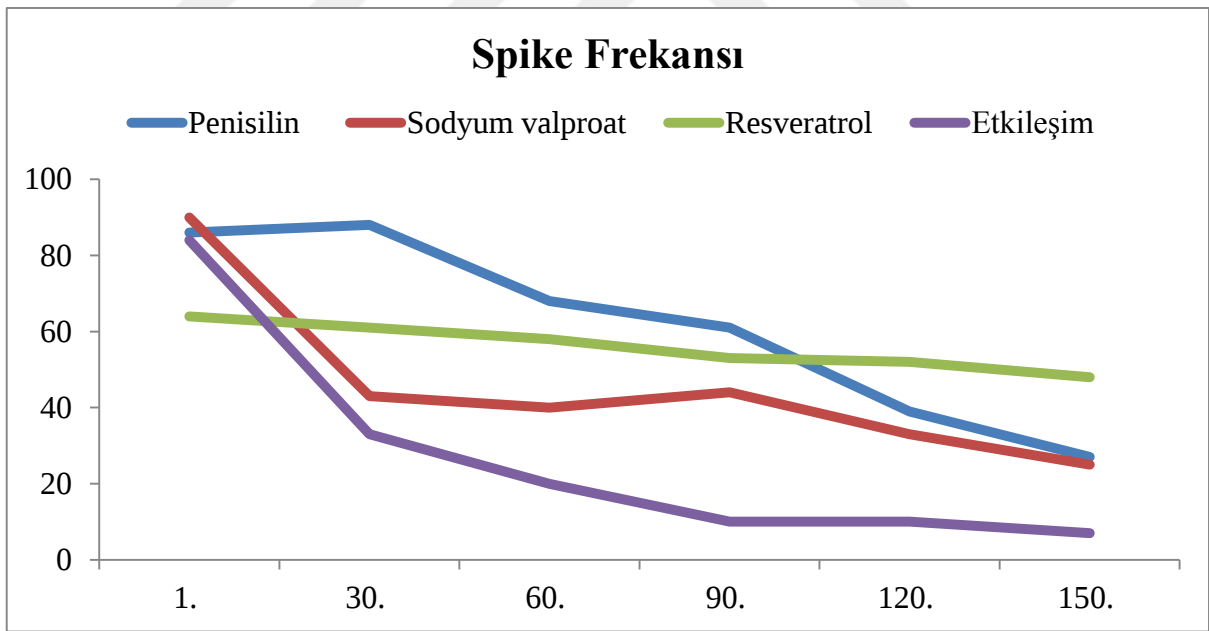
Sodyum valproat grubunda; spikelerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 30 dk, 60. dk ve 120. dk ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur (p=0.043<0.05).

Resveratrol grubunda; spikelerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kayıt boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

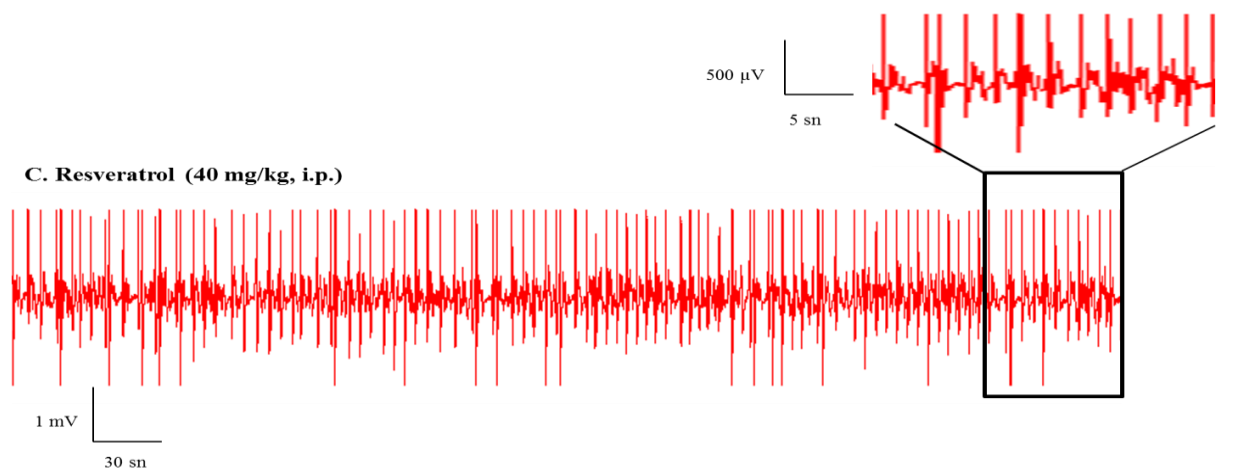
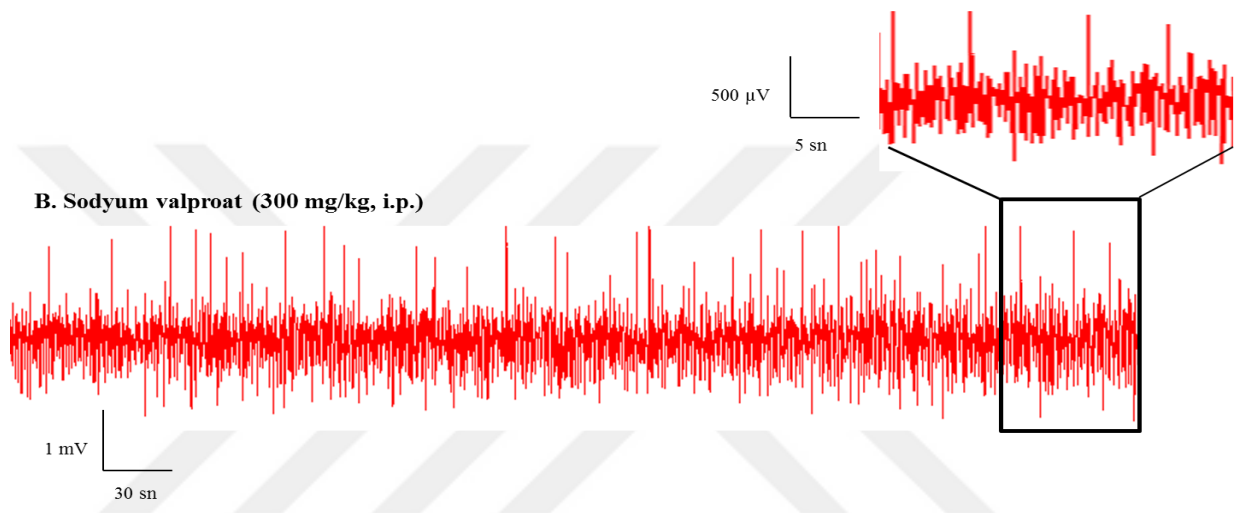
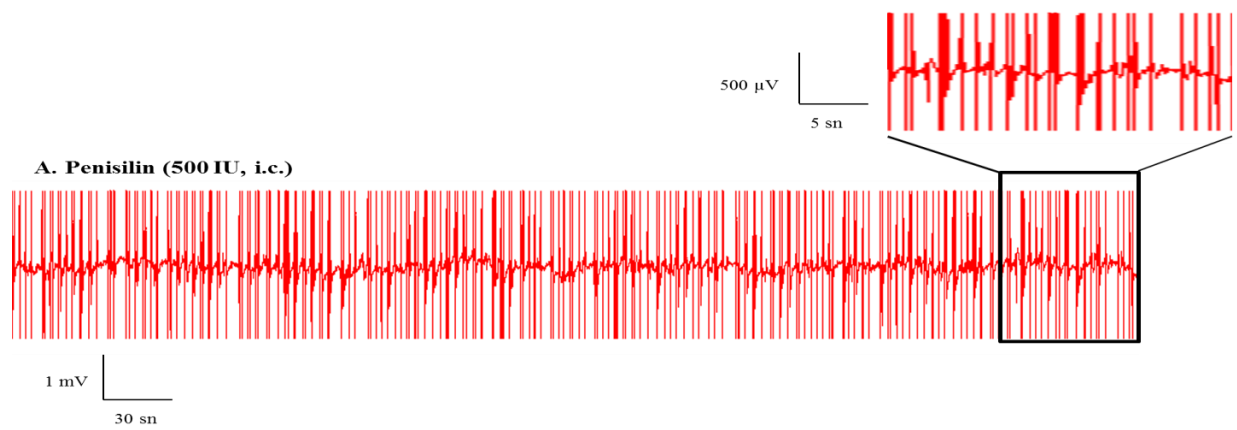
Etkileşim grubunda; spikelerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 30 dk’sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur (p=0.028<0.05).

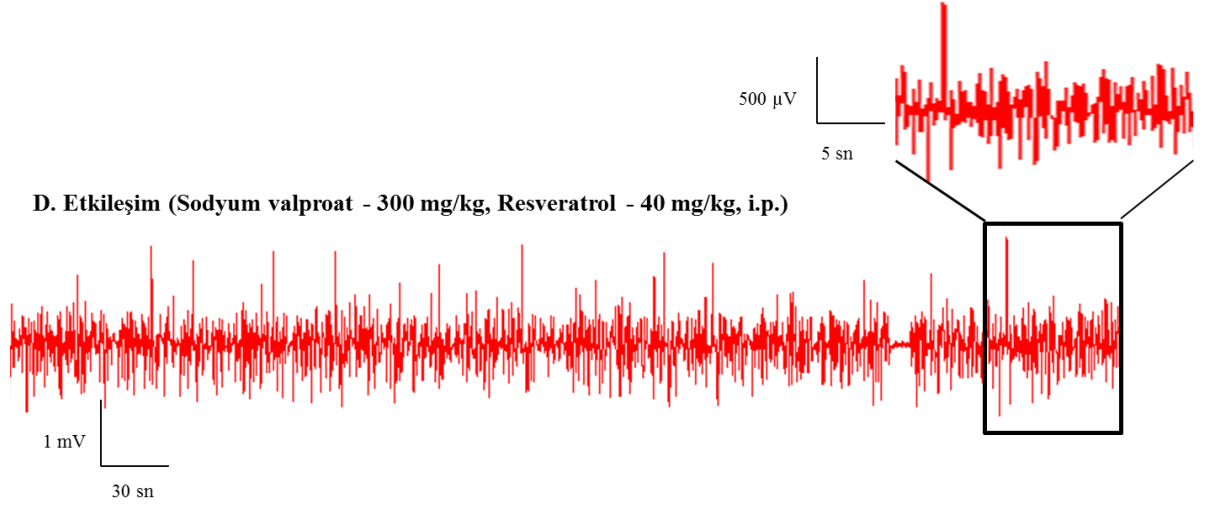


Şekil 4.1.A. Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait spike frekans değişimlerinin çubuk grafiklerle gösterimi



Şekil 4.1.B. Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait spike frekans değişimlerinin çizgi grafiklerle gösterimi





Şekil 4.2. A) Kontrol, B) Sodyum valproat, C) Resveratrol, D) Etkileşim gruplarında, penisilinle oluşturulan epileptiform aktiviteden elde edilen 60. ve 70. dk'lar arası ECoG kayıtlarından örnekler Spike frekans ortalamasına bakıldığında Etkileşim grubunda Resveratrol, sodyum valproat ile birlikte epileptiform aktivitenin frekansını anlamlı derecede azalttı.

4.2. Spike Yüzde Değişim

Penisilin grubu, sodyum valproat grubu, resveratrol grubu ve etkileşim grubu ilk değerlendirme 1., 30., 60., 90., 120. ve 150. dk spike yüzde değişim değerleri Tablo 4.2'de grafikleri Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Penisilin, Sodyum Valproat, Resveratrol Ve Etkileşim Gruplarında Epileptiform Aktiviteye Ait Spike Yüzde Değişim Değerlerinin 1., 30., 60., 90., 120 ve 150. dk'lardaki Ortalama Değerler ile Karşılaştırılması [(ortalama±standart hata), *p< 0.05]

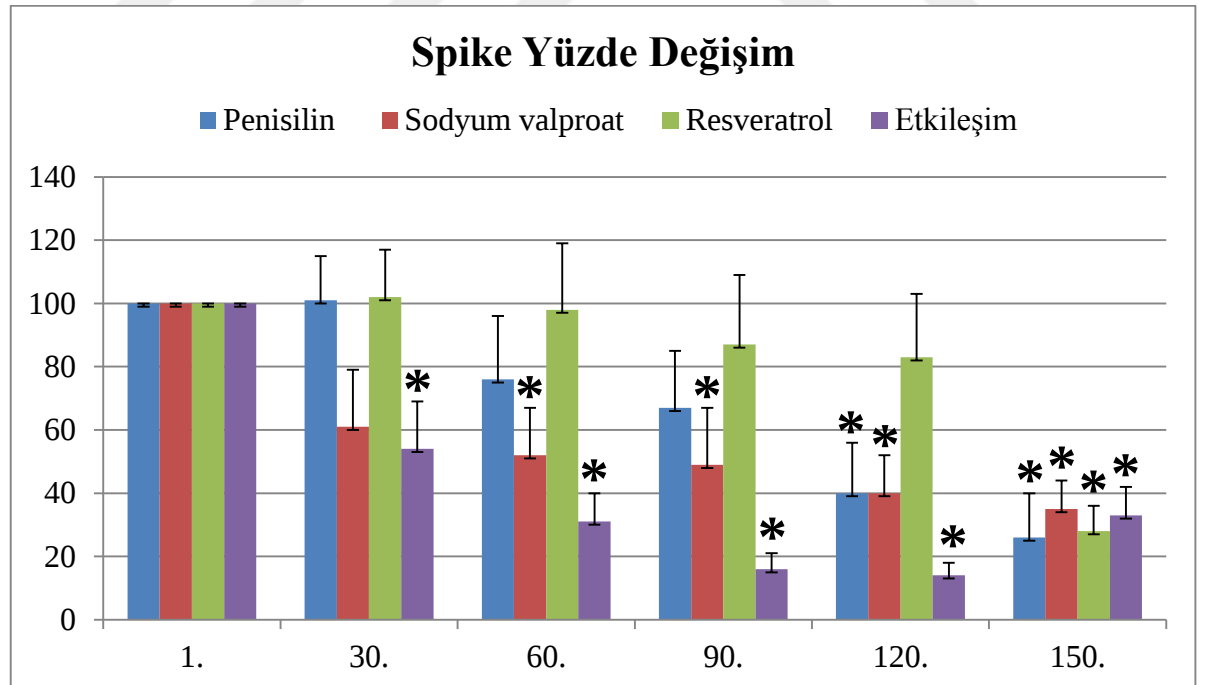
Gruplar	30 dk aralıklı ortalama spike yüzde değişimi					
	1.	30.	60.	90.	120.	150.
Penisilin	100±0	101±14	76±20	67±18	40±16*	26±14*
Sodyum Valproat	100±0	61±18	52±15*	51±17*	40±12*	35±9*
Resveratrol	100±0	102±15	98±21	87±22	83±20	28±8*
Etkileşim	100±0	54±15*	31±9*	16±5*	14±4*	33±9*

Penisilin grubunda; spikelerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 120 dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.028<0.05$).

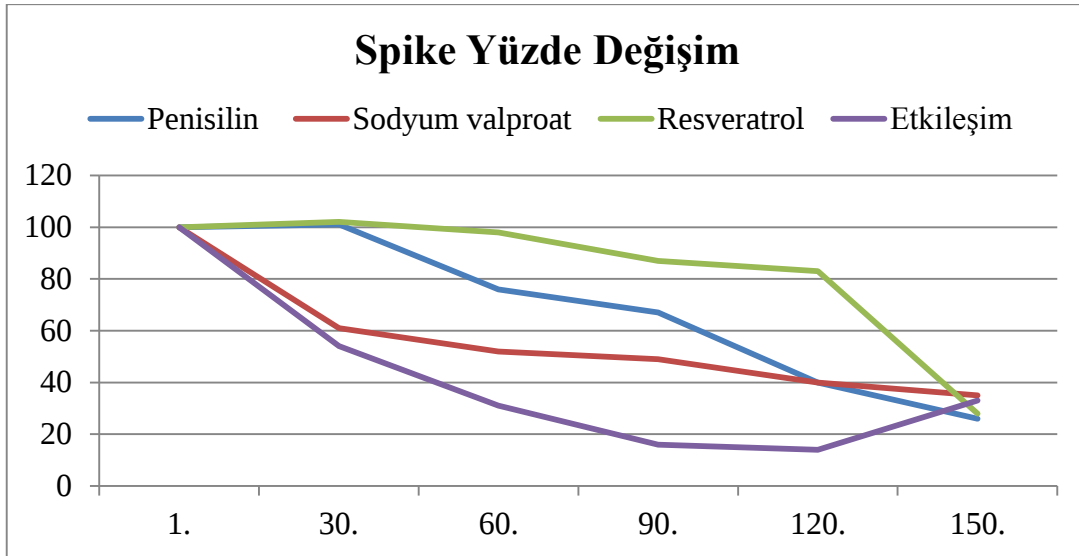
Sodyum valproat grubunda; spikelerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 60 dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.028<0.05$).

Resveratrol grubunda; spikelerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 150 dk değeri istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.018<0.05$).

Etkileşim grubunda; spikelerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 30 dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.043<0.05$)



Şekil 4.3.A. Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait spike yüzde değişimlerinin çubuk grafiklerle gösterimi



Şekil 4.3.B. Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait spike yüzde değişimlerinin çizgi grafiği ile gösterimi

4.3. Amplitüd

Penisilin grubu, sodyum valproat grubu, resveratrol grubu ve etkileşim grubu ilk değerlendirme 1., 30., 60., 90., 120. ve 150. dk amplitüd değerleri Tablo 4.3’de grafikleri Şekil 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Penisilin, Sodyum Valproat, Resveratrol ve Etkileşim Gruplarında Epileptiform Aktiviteye Ait Amplitüdlerin (μV) 1., 30., 60., 90., 120 ve 150. dk’lardaki Ortalama Değerler ile Karşılaştırılması [(ortalama $\pm$ standart hata), * $p < 0.05$]

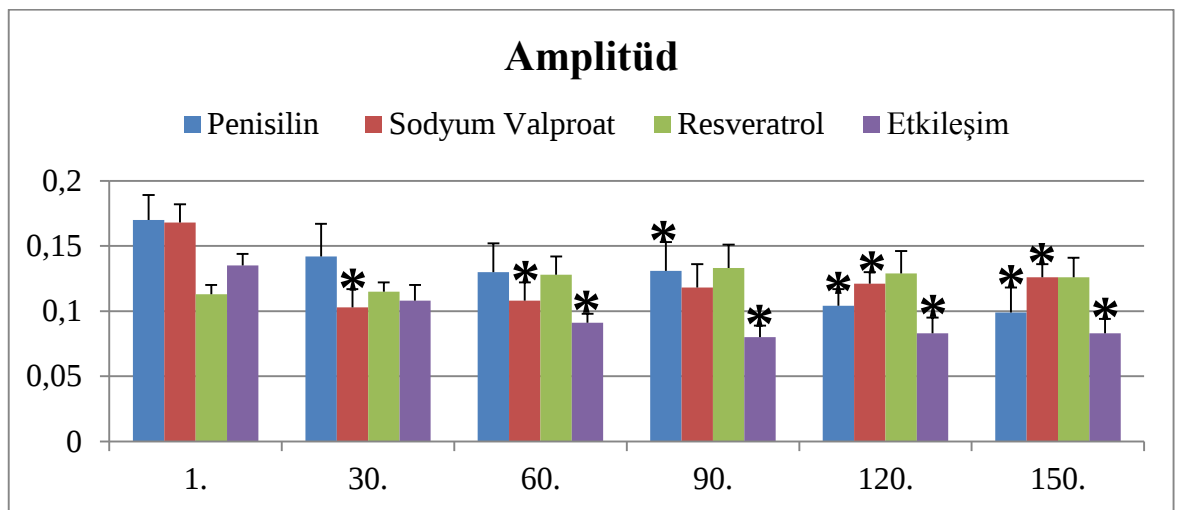
Gruplar	30 dk aralıklı amplitüd düzeyi (μV)					
	1.	30.	60.	90.	120.	150.
Penisilin	0.170 $\pm$ 0.019	0.142 $\pm$ 0.025	0.130 $\pm$ 0.022	0.131 $\pm$ 0.022*	0.104 $\pm$ 0.013*	0.099 $\pm$ 0.019*
S. Valproat	0.168 $\pm$ 0.014	0.103 $\pm$ 0.014*	0.108 $\pm$ 0.014*	0.118 $\pm$ 0.018	0.121 $\pm$ 0.009*	0.126 $\pm$ 0.01*
Resveratrol	0.113 $\pm$ 0.007	0.115 $\pm$ 0.007	0.128 $\pm$ 0.014	0.133 $\pm$ 0.018	0.129 $\pm$ 0.017	0.126 $\pm$ 0.015
Etkileşim	0.135 $\pm$ 0.009	0.108 $\pm$ 0.012	0.091 $\pm$ 0.007*	0.08 $\pm$ 0.009*	0.083 $\pm$ 0.012*	0.083 $\pm$ 0.011*

Penisilin grubunda; amplitüdlerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 90. dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.018<0.05$).

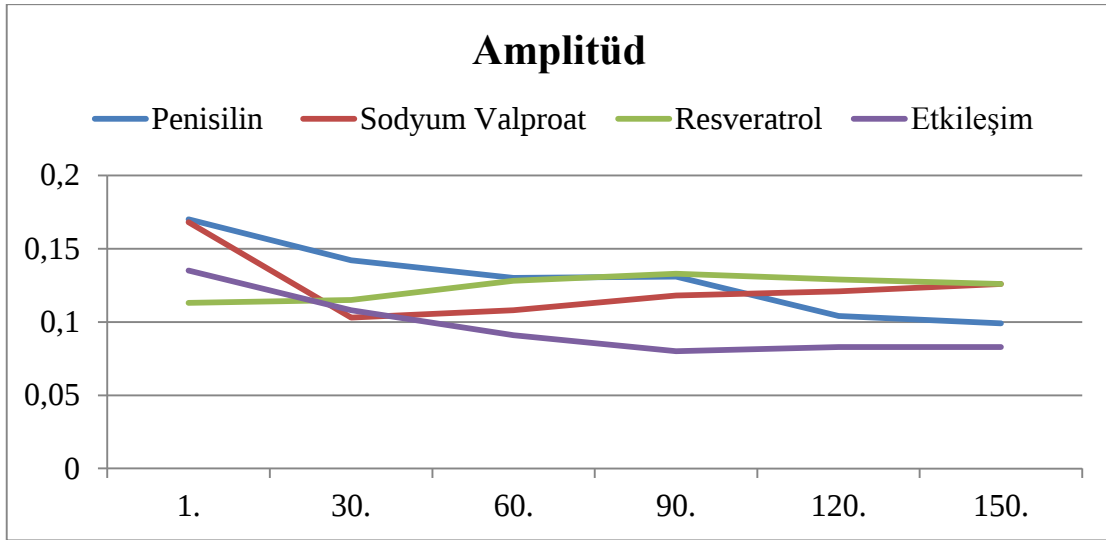
Sodyum valproat grubunda; amplitüdlerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 30. ve 60. dk değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur($p=0.018<0.05$). 90. dk değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. 120 dk ve 150. dk değerinde değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.018<0.05$). Bu gruptaki amplitüd değerindeki düşüş kararlılık göstermemiştir.

Resveratrol grubunda; amplitüdlerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kayıt boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Etkileşim grubunda; amplitüdlerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 60. dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.018<0.05$)



Şekil 4.4.A. Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait amplitüd değerlerinin çubuk grafik ile gösterimi



Şekil 4.4.B. Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait amplitüd değerlerinin çizgi grafiği ile gösterimi

4.4. Amplitüd Yüzde Değişim

Penisilin grubu, sodyum valproat grubu, resveratrol grubu ve etkileşim grubu ilk değerlendirme 1., 30., 60., 90., 120. ve 150. dk amplitüd yüzde değişim değerleri Tablo 4.4’de grafikleri Şekil 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Penisilin, Sodyum Valproat, Resveratrol ve Etkileşim Gruplarında Epileptiform Aktiviteye Ait Amplitüd Yüzde Değişimlerinin (μV) 1., 30., 60., 90., 120 ve 150. dk’lardaki Ortalama Değerler ile Karşılaştırılması [(ortalama $\pm$ standart hata), * $p < 0.05$]

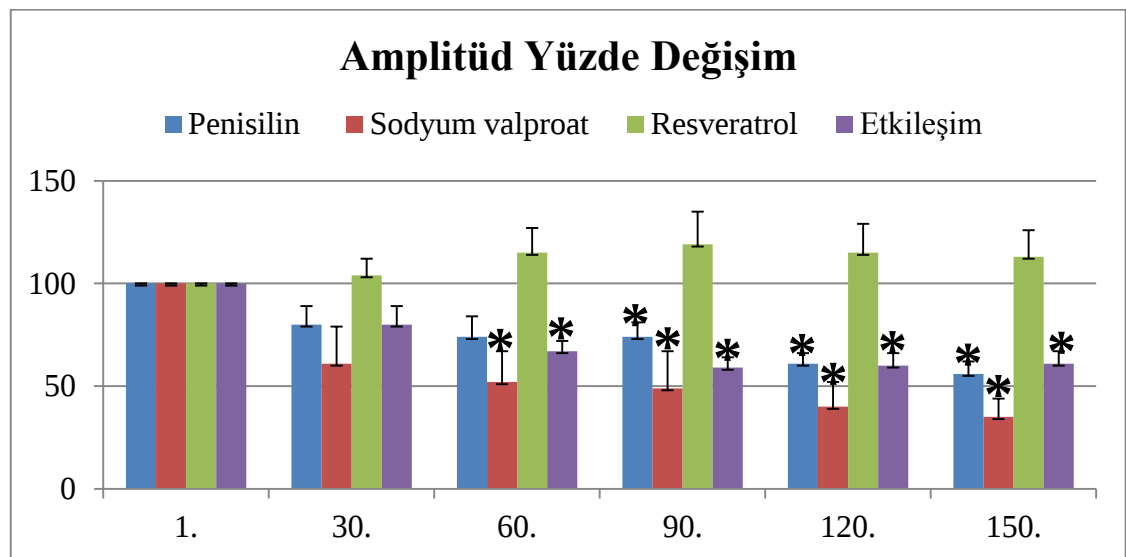
Gruplar	30 dk aralıklı amplitüd yüzde değişimi (μV)					
	1.	30.	60.	90.	120.	150.
Penisilin	100 $\pm$ 0	80 $\pm$ 9	74 $\pm$ 10	74 $\pm$ 7*	61 $\pm$ 5*	56 $\pm$ 6*
Sodyum Valproat	100 $\pm$ 0	61 $\pm$ 18	52 $\pm$ 15*	51 $\pm$ 17*	40 $\pm$ 12*	35 $\pm$ 9*
Resveratrol	100 $\pm$ 0	104 $\pm$ 8	115 $\pm$ 12	119 $\pm$ 16	115 $\pm$ 14	113 $\pm$ 13
Etkileşim	100 $\pm$ 0	80 $\pm$ 9	67 $\pm$ 5*	59 $\pm$ 5*	60 $\pm$ 6*	61 $\pm$ 6*

Penisilin grubunda; amplitüd yüzde değişimini 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 90. dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.018<0.05$).

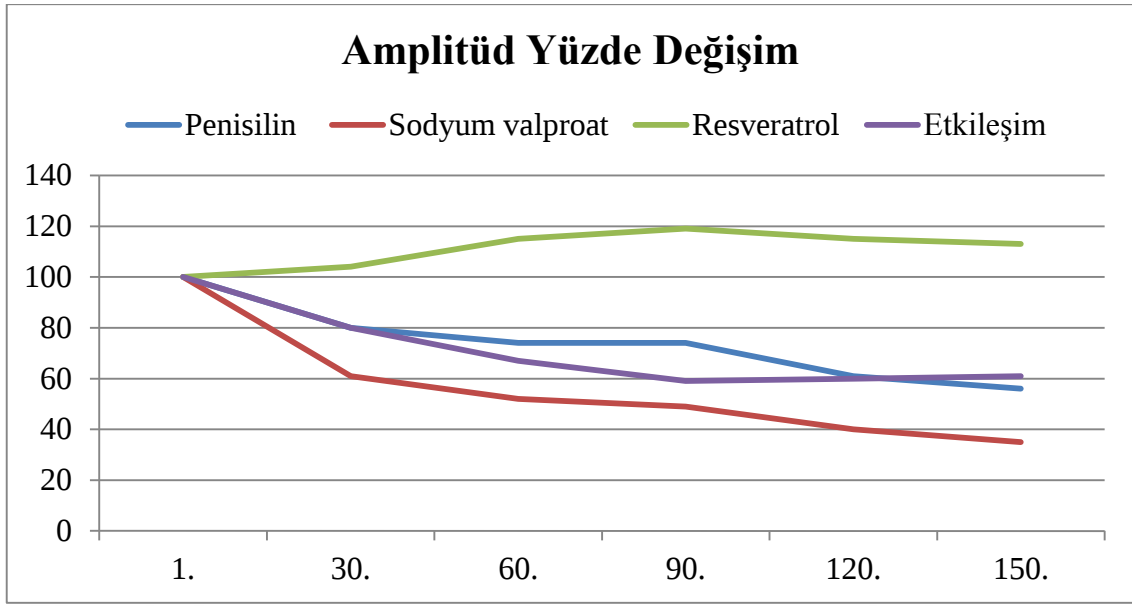
Sodyum valproat grubunda; amplitüd yüzde değişimini 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 60. dk değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur($p=0.028<0.05$). 90. dk değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. 120 dk ve 150. dk değerinde değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.018<0.05$). Bu gruptaki amplitüd değerindeki düşüş kararlılık göstermemiştir.

Resveratrol grubunda; amplitüd yüzde değişimini 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kayıt boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Etkileşim grubunda; amplitüd yüzde değişimini 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 60. dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.018<0.05$)



Şekil 4.5.A. Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait amplitüd yüzde değişiminin çubuk grafik ile gösterimi



Şekil 4.5.B. Kontrol, sodyum valproat, resveratrol ve etkileşim grubunda epileptiform aktiviteye ait amplitüd yüzde değişiminin çizgi grafik ile gösterimi

5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada antioksidan bir madde olan resevratrolün penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde; hem tek başına hem de etkinliği kanıtlanmış antiepileptik bir madde olan sodyum valproatla birlikte oluşturacağı etkiler araştırıldı. Çalışma kontrol grubu (SF 2.5 µL), penisilin grubu (500 IU-2.5 µL), sodyum valproat grubu (300 mg/kg), resveratrol grubu (40 mg/kg) ve etkileşim grubu (resveratrol ve sodyum valproat) olmak üzere beş gruba ayrıldı. Resveratrol dozunu belirlemede literatür bilgisine bakıldı, farklı dozlarla yapılan çalışmalar olsa da birçok çalışmada 40 mg/kg etkin doz olarak belirtildiği için çalışmamızda da bu doz kullanıldı.

Epilepsi, fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak zararlı etkilere sahip, 50 milyondan fazla insanı etkileyen en yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir.^{96,97} Bu nörolojik bozukluk, limbik sistem ve serebral korteks gibi belirli beyin bölgelerinde elektriksel aktivite deşarjların tekrarlanmasıyla karakterizedir.⁹⁸ Çalışmalarda birkaç mekanizma öne sürülmüş olmasına rağmen hala epilepsinin mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir.⁹⁹

Epileptik mekanizmaların araştırılmasında farklı hayvan modelleri kullanılmıştır. Penisilinle oluşturulan epilepsi modeli, çalışmalarda kullanılan en yaygın modellerden birisidir.¹⁰⁰ Penisilinler, yüksek dozda kullanıldığında veya hayvanlarda serebral kortekse doğrudan uygulandıklarında konvülsiyonlara yol açarlar.¹⁰¹ Penisilin inhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın sinaptik aktivitesini azaltarak konvülzan etki gösterir.¹⁰² Bir kortikal bölgede, inhibisyon miktarının azalması nöron gruplarının üzerinde önemli etkiye sahiptir ve konvülzan bir ilacın uygulanması, hücrede morfolojik değişikliklere sebep olmaksızın akut fokal epilepsi oluşturur.¹⁰³ Epileptik odağın merkezindeki nöronlar nöbetin yayılımını engellemeye çalışır, bu yüzden penisilin başlangıçta sadece bölgesel olarak etki eder, sonrasında epileptiform aktivite dağılır ve

jeneralize epilepsi şekline döner.¹⁰⁴ EEG’de spike ve spike dalga ya da keskin dalga olarak görüntülenen interiktal epileptiform deşarjların, nöronal eksitabilite ve senkronizasyonundaki fizyopatolojik değişiklikleri gösterdiği düşünölmektedir.¹⁰⁵

Deneyssel epilepside penisilin modelinin avantajları şöyle sıralanmıştır;

1. Penisilin balıktan insana kadar birçok omurgalıda fokal nöbetlere sebep olur.
2. Nöbet hızlı oluşur, kaydetmesi kolay ve ucuzdur. Nöbet uygulamadan 15 dk sonra başlar ve birkaç saat düzenli aralıklarla devam eder.
3. Penisilinın topikal uygulamasından sonra morfolojik değişiklikler yaygın bir bulgu değildir.
4. Odaktan yayılan anormal aktivitesinin hızı ve klinik nöbetlerin şiddeti kortekse uygulanan penisilin dozuna bağlıdır.
5. Penisilin kaynaklı nöbetler antikonvölzan ajanlardan etkilenir.
6. Penisilin ile oluşturulan aktivite verildikten sonraki 24 saat içerisinde tamamen ortadan kalkar.¹⁰⁶

Sunulan çalışmada; deney hayvanlarına penisilin 500 IU, i.c olarak uygulandı ve penisilin enjeksiyonundan sonra 1-2 dk içerisinde epileptik spike’lar ve spike-dalga kompleksleri görölmeye başlandı. Epileptiform aktivite 30 dk içinde kararlı hale geldi ve 2 saatten uzun sürdü. Penisilin enjeksiyonundan epilepsi oluşumuna kadar geçen sürede deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Penisilin enjeksiyonundan sonraki 30 dk içinde deney grupları arasında kaydedilen epileptik aktivitenin diken frekansı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sodyum valproat valproik asidin sodyum tuzudur.¹⁰⁷ VPA öncelikli olarak epilepsi tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antikonvölzan ve duygu durum dengeleyici bir ilaçtır.¹⁰⁸ Uzun yıllar boyunca geniş kullanımına rağmen VPA’nın mekanizması hala

tam olarak anlaşılamamıştır. VPA farklı tipteki nöbetlere ve status epileptikusa karşı geniş spektrumlu etkileri sebebiyle, muhtemelen MSS’de birkaç farklı etkinin kombinasyonundan kaynaklı olarak antiepileptik etki göstermektedir.¹⁰⁹

VPA’nın etki mekanizması kesin olarak bilinmese de serebral kortekste, substantia nigrada, hipokampus ve serebellumda GABAerjik inhibisyonu artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, voltaja bağımlı Na kanallarını etkileyerek, yüksek frekanslı nöronal ateşlemeyi inhibe ettiği tahmin edilmektedir.¹¹⁰ GABA yıkımından sorumlu GABA-transaminaz enzimini inhibe ettiği ve GABA sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilaz enzim etkinliğini arttırdığı da gösterilmiştir.¹¹¹ VPA jeneralize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinin birçok tipinde etkin bir ilaçtır. Özellikle primer jeneralize tonik-klonik, myoklonik ve absans nöbetlerinin tedavisinde ve bu nöbetlerin yer aldığı juvenil myoklonik epilepside, uyanma grand mal epilepsisinde, ışığa duyarlı epilepside başarı ile kullanılmaktadır.¹¹² Ayrıca VPA, N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörleri ile uyarılmış depolarizasyonu inhibe ederek ve NMDA tarafından uyarılan nöbetleri bloke eder böylece eksisatör mekanizmayı inhibe edici etki gösterir.¹¹³ VPA’nın GABAerjik güçlendirme ve glutamat/NMDA inhibisyonu, fokal ve yaygın konvülsif nöbetler üzerine antikonvülsan etkisi için muhtemel bir açıklama olmasına rağmen, absans gibi nonkonvülsif nöbetler üzerindeki etkisini tam olarak açıklayamamaktadır. Birden fazla mekanizma ile inhibisyon ve eksitasyon dengesini üzerindeki etkileri valproat için bir avantajdır ve muhtemelen geniş bir klinik etkiye sahip olması bundan kaynaklanmaktadır.¹¹⁴

Sunulan çalışmada; sodyum valproat grubu ve etkileşim grubuna penisilin verildikten 30 dk sonra birçok çalışmada etkin doz olarak gösterildiği için 300 mg/kg i.p. olarak uygulanmıştır.

Sodyum valproat grubunda; VPA verildikten sonra alınan kayıtlarda 30 dk, 60. dk, 120. dk ve 150. dk spike frekans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0.05$). Sodyum valproat grubunda; VPA verildikten sonra alınan kayıtlarda 60. dk'dan sonra tüm kayıt boyunca spike yüzde değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0.05$). Sodyum valproat grubunda; VPA verildikten sonra alınan kayıtlarda 30 dk, 60. dk, 120. dk ve 150. dk amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0.05$). Sodyum valproat grubunda; VPA verildikten sonra alınan kayıtlarda 60. dk'dan sonra tüm kayıt boyunca amplitüd yüzde değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, VPA özellikle 60. dk'dan sonra spike frekans, spike yüzde değişim, amplitüd, amplitüd yüzde değişim değerlerinde düşüş sağlayarak epileptik aktiviteyi anlamlı olarak azaltmıştır.

Resveratrol (3,4',5 trihidroksistilben), bitkilerde biyotik ve abiyotik streslere karşı spermatofitler tarafından oluşturulan bir fitoaleksindir, *Polygonum cuspidatum* köklerinde, üzüm, fıstık, erik, çilek ve kırmızı şarapta bulunur.¹¹⁵ Farmakolojik çalışmalar Resveratrolün, antioksidan, antiinflamatuvar ve antiageing yolları dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçleri etkilediğini ortaya koymuştur.^{116,117,118}

Merkezi sinir sisteminde, resveratrolün serebral inmeye ve kainik asit ile oluşturulan epilepside nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir.¹¹⁹ Son yıllarda yapılan çalışmalarda; resveratrolün çeşitli mekanizmalar üzerinde antiepileptik fonksiyon sergilediği gösterilmiştir. Resveratrol, çeşitli mekanizmalar yoluyla epilepside kritik bir rol oynayabilir, olası mekanizmalar şöyle özetlenmiştir;

- Serbest radikalleri yok eder, oksidatif stresi azaltır ve epilepside oksidasyon ürünlerinin üretimini azaltır,^{15,13}

- Adenozin sistemini etkileyerek epilepsi semptomlarını inhibe eder, ancak resveratrolün adenozin sistemi üzerindeki etkilerinin ayrıntıları bilinmemektedir,¹³
- Epilepsinin oluşumunu ve gelişimini önlemek için bir dizi immün cevabı ve inflamatuvar mediyatörleri düzenler,
- Anormal epileptik bağlantı oluşumunu önleyerek nöronları koruyabilir,
- Epilepside eşlik eden depresyon için faydalıdır¹²⁰ denmiştir.

Literatürde farklı deneysel epilepsi modellerinde resveratrolün antiepileptik etkinliğine bakılmıştır. Bunlar ;

PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde; Gupta ve ark.¹³ yaptığı çalışmada PTZ uygulamasından 20 dk önce resveratrol 20, 40 ve 80 mg/kg, i.p. olarak verilmiş, jeneralize tonik-klonik konvülsiyon insidansının yüzdesini doza bağımlı olarak azalttığı; resveratrol 40 mg/kg dozda uygulandığında VPA (150 mg/kg) ve diazepamın (2 mg/kg) PTZ kaynaklı nöbetlere karşı etkisini arttırdığı, adenozin (500 mg/kg) RSV ile birlikte verildiğinde jeneralize tonik-klonik konvülsiyon insidansının yüzdesini düşürdüğü gösterilmiştir. Bir başka PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde Saha ve ark.¹²⁰ yaptığı çalışmada PTZ enjeksiyonundan 30 dk önce resveratrol 25, 50 ve 75 mg/kg, p.o. olarak verilmiş, doza bağımlı olarak nöbeti baskılayıcı etki gösterdiği, resveratrolün 75 mg/kg dozda myoklonik jerklerin ve tonik-klonik nöbetler gibi klinik nöbetlerin latent süresini artırdığı, bununla birlikte myoklonik jerklerin sayısını azalttığı, yine doz bağımlı olarak nöronal hasar, oksidatif stres ve apoptozisi tam tersine çevirdiği gösterilmiştir. Bir diğer PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde Meng ve ark.¹²¹ yaptığı çalışmada on gün boyunca her gün saat 8 ile 10 arasında RSV 15 mg/kg, p.o. olarak verilmiş, resveratrol hipokampusun CA1 ve CA3 bölgelerindeki nöronların PTZ'ye bağılı ölümünü önemli ölçüde azalttığını, resveratrol verilen grupta omurilik sıvısı ve serumda S100B protein seviyelerini anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Çalışmada bu bulguların

resveratrolün epilepsi tedavisine katkı sağlayacağı ifade edilmiştir. Yine PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde Lu ve ark.¹¹⁹'nın yaptığı çalışmada resveratrol 15 mg/kg, i.g. olarak verilmiştir, epilepside hipokampal kainat glutamat reseptörü artarken ve GABA_A reseptör alfa1 subüniti azalmıştır, RSV bu durumu tersine çevirerek antiepileptik aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

Deneyssel epilepsi modeli olan kainik asit ile indüklenen epilepsi modelinde; Gupta ve ark.¹⁵'nin yaptığı çalışmada trans-resveratrol tek doz verildiğinde 40 mg/kg, i.p., tekrarlı dozlarda 20 ve 40 mg/kg, i.p. olarak uygulanmış, tek doz trans-resveratrol (40 mg/kg) konvülziyonları inhibe etmediği; tekrarlı dozların konvülsiyon insidansını ve beyinde malondialdehit (MDA) seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Bir diğer kainik asit ile indüklenen epilepsi modelinde; Friedman ve ark.¹⁶'nın yaptığı çalışmada yavru sıçanlara üç doz şeklinde gruplara göre trans-resveratrol 1-15 mg/kg, 20-50 mg/kg i.p. olarak uygulanmış, trans-resveratrol'ün büyümeye bir etkisinin olmadığı ve kainik asitin sebep olduğu nöbeti azaltmadığı gösterilmiş, resveratrolün yetişkin yaşlarda epilepsi aktivitesini ve nörodejenerasyonu engellemek için etkili olduğu düşünülse de küçük ve genç yaşlarda çok fazla etkinliği olmadığı gösterilmiştir. Bir diğer kainat ile indüklenen temporal lob epilepsi modelinde; Wu ve ark.¹⁷'nin yaptığı çalışmada resveratrol 15mg/kg, i.g. olarak nöbet başlangıcından sonra 10 gün boyunca günde bir kez verilmiş, RSV'nin spontan nöbet sıklığını azalttığı, epileptiform deşarjları inhibe ettiği, kainata bağlı CA1 ve CA3 bölgelerinde nöronal hücre ölümüne karşı nöronları korumu ve hipokampüste kainat reseptörlerinin ekspresyon düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Bir diğer kainat ile indüklenen epilepsi modelinde; Kim ve ark.¹²²'nin yaptığı çalışmada RSV 40 mg/kg, i.p., olarak 6 hafta boyunca günlük olarak uygulanmış, düzenli egzersizin ve resveratrolün kainatla oluşturulan nöbet aktivitesini ve oksidatif stresi inhibe ettiği gösterilmiştir.

Tomaciello ve ark.¹²³'nin yaptığı bir çalışmada PTZ modeli, maksimal elektroşok modeli ve 6 Hz elektriksel nöbet modellerinin üçünde resveratrolün koruyucu etkisine bakılmış, resveratrol 300 mg/kg, i.p. olarak verilmiş, üç modelde de herhangi bir koruyucu etkisi olmadığı gösterilmiş, RSV ile yapılan akut tedavinin koruma sağlamadığı fakat kronik tedavi modellerinde koruyucu olabileceği öne sürülmüştür.

Deneyisel epilepsi modellerinden olan pilokarpinle oluşturulan status epileptikus modelinde; Wang ve ark.¹²⁴'nin yaptığı çalışmada resveratrol 40mg/kg, i.p. olarak verilmiş, resveratrolün tek doz olarak uygulanmasının konvülsiyonları bloke edemediği, AMPK/mTOR yolu ile parsiyel nöbetlerde indüklenen inflamatuvar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir.

Deneyisel epilepsi modellerinden olan ferrik klorürle oluşturulan post-travmatik epilepsi modelinde; Gupta ve ark.¹²⁵'nin yaptığı çalışmada trans-resveratrol 20 ve 40 mg/kg, i.p. olarak uygulanmış, resveratrolün EEG'de epileptiform aktivitenin ortaya çıkmasını geciktirdiği, beyinde MDA seviyelerini de önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Literatürde penisinle oluşturulan deneyisel epilepsi modelinde resveratrolün etkinliğinin bakıldığı tek bir çalışmaya ulaşılmıştır, Ethemoğlu ve ark.¹¹⁴'nin yaptığı çalışmada resveratrol 20 mg/kg olarak verilmiştir. Resveratrol hem tek başına hem de liposom ile birlikte etkinliğine bakılmış, çalışmada hem ECOG kaydı alınmış hem de beyin dokusunda glütatyon S-transferaz (GST), Glutatyon (GSH), Süperoksit Dismutaz (SOD) ve MDA seviyelerine bakılmıştır. Sonuçta; resveratrolün liposom ile birlikte verildiği grupta spike frekans ve amplitüd değerinde diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha anlamlı azalma olduğu, GST ve SOD aktivitesi, GSH seviyesinin kontrol grubuna göre artış olduğunu, MDA seviyesinin ise resveratrol ve

kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmadaki bulgular resveratrol ve liposomun birlikte verilmesinin penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitede resveratrolün tek başına verilmesinden daha etkili olduğu vurgulanmıştır.

Sunulan çalışmada resveratrol, hem resveratrol grubuna hem de etkileşim grubuna 40 mg/kg, i.p. olarak uygulanmıştır. Resveratrol grubunda;

- Spike frekansın 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kayıt boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).
- Spike yüzde değişim 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 150. dk değeri istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.018<0.05$).
- Amplitüdlerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kayıt boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).
- Amplitüd yüzde değişimini 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kayıt boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Literatüre bakıldığında bazı çalışmalarda^{13, 15, 114, 120, 123, 124, 125} resveratrolün tek başına verilmesi deneysel modellerde epileptiform aktiviteyi azaltırken bazılarında herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda resveratrolün tek olarak uygulanması epileptiform aktivite üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Bazı çalışmalarda da^{15, 17, 119, 121, 122} bahsedildiği gibi tek doz olarak değil tekrarlı dozlarla resveratrol uygulaması epileptiform aktivite üzerinde değişiklik oluşturabilir.

Etkileşim grubunda ise; resveratrol (40 mg/kg, i.p.) sodyum valproat (300 mg/kg, i.p.) ile birlikte etkinliği değerlendirilmiştir. Etkileşim grubunda;

- Spike frekansın 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 30 dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.028<0.05$).
- Spike yüzde değişimin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 30. dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.043<0.05$)
- Amplitüdlerin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 60. dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.018<0.05$)
- Amplitüd yüzde değişiminin 1 dk değerine göre karşılaştırılması yapıldığında kaydın 60. dk'sı ve sonrasındaki 30 dk aralıklı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0.018<0.05$)

Literatürde penisilin ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde resveratrolün sodyum valproat ile birlikte epileptiform aktivite üzerindeki etkinliğini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda etkileşim grubunda kaydın 30. dk'sından itibaren spike ve spike yüzde değişimde, 60. dk'sından itibaren amplitüd ve amplitüd yüzde değişimde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulunmuştur.

Bu bulgular penisinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde resveratrolün tek başına epileptiform üzerinde etkinliği olmasa da sodyum valproatla birlikte epileptiform aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını göstermektedir. Bu azalma valproatın tek başına olan antikonvulsif etkisinden daha güçlü bir etki gibi görünmektedir. Valproatın kontrol grubuna göre etkinliği 30. dk'dan itibaren $p=0.043$ düzeyinde anlamlı bulunurken, 30. dk'dan itibaren valproat+resveratrol etkileşim grubunun etkinliği $p=0.028$ olarak bulunmuştur. Yine, dk'lık ortalama spike frekans sayısına bakıldığında; valproat grubunda 30.dk'da 43 ± 9 spike görülürken,

valproat+resveratrol grubunda 33 ± 8 spike görülmüştür. Bu durum 150. dk'da 25 ± 8 spike'a karşı, 7 ± 3 spike olarak daha belirgin hale gelmiştir. PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde Gupta ve ark.'nın yaptığı çalışmada da resveratrolün 40 mg/kg dozda sodyum valproatla(150 mg/kg) birlikte uygulanmasın PTZ kaynaklı nöbetlere karşı etkisini arttırdığını göstermiştir. Çalışmamızın sonuçları da bu bulgulara benzerlik göstermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Resveratrol tek başına penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde epileptiform aktivite üzerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak değişiklik oluşturmamıştır.
- Resveratrol sodyum valproatla birlikte verilmesi penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde epileptiform aktiviteyi anlamlı olarak azaltmıştır.

Literatürde penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinde resveratrolün etkinliğine bakılan bir çalışmaya rastlanmıştır, diğer deneysel epilepsi modellerinde de yine yeterli düzeyde bilgi yoktur. Bu sebeple birçok etkinliği kanıtlanmış olan resveratrolün; hem etkin dozunun hem kullanım sıklığının belirlenebilmesi, etki mekanizmasının aydınlatılabilmesi, antiepileptik etkinliğinin vurgulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yine bununla birlikte literatürdeki sonuçlara dayanarak resveratrolün özellikle tekrarlı dozlarla ve diğer antiepileptik ilaçlarla kullanımı antiepileptik etkinliğini artırmaktadır. Ayrıca halen kullanımda olan antiepileptik ilaçların etkinliğini doz artışı yapmadan artırmak için de resveratrolün de seçenekler arasında olabileceği, çalışmamızın daha ileri araştırmalarla desteklenmesi gereken sonuçların biridir.

KAYNAKLAR

1. Brennan GP, Henshall DC. microRNAs in the pathophysiology of epilepsy. *Neurosci Lett*, 2017, 6:1-6.
2. Singh A, Trevick S. The epidemiology of global epilepsy. *Neurol Clin*, 2016, 34(4):837–847.
3. Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2016, 8:1-29.
4. Engel J, Schwartzkron PA. What should be modeled?. In: Pitkanen A, Schwartzkron PA, Moshe SL. (eds). *Models of seizures and epilepsy*, 1st ed. California, Elsevier Academic Press, 2006: 1-14.
5. Unal N, Akdogan I, Adiguzel E, Ozdemir B, Tufan CA. Effect of penicillin-induced epilepsy seizure on the volume of hippocampus stratum pyramidalis in rat. *Neurosci Res Comm*, 2003, 33(3):210-217.
6. Akdogan I, Yonguc NG. Experimental epilepsy models and morphologic alterations of experimental epilepsy models in brain and hippocampus. In: Kaneez FS (ed) *Underlying Mechanisms of Epilepsy*. 1st ed. InTechOpen, 2011:269-282.
7. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(10):757-776.
8. Henshall DC, Hamer HM, Pasterkamp RJ, Goldstein DB, Kjems J, Prehn JHM, Schorge S, Lamottke K, Rosenow F. MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility. *Lancet Neurol*, 2016, 15:1368–1376.
9. Hao HD, He LR. Mechanisms of cardiovascular protection by resveratrol. *J Med Food*, 2004, 7(3):290–298.
10. Shetty AK. Promise of resveratrol for easing status epilepticus and epilepsy. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(3):269–286.
11. Wang H, Yang YJ, Qian HY, Zhang Q, Xu H, Li JJ. Resveratrol in cardiovascular disease: what is known from current research? *Heart Fail Rev*, 2012, 17(3):437-448.
12. Wong M. Herbs and spices: unexpected sources of antiepileptogenic drug treatments? *Epilepsy Curr*, 2010, 10(1):21–23.
13. Gupta YK, Chaudhary G, Srivastava AK. Protective effect of resveratrol against pentylenetetrazole-induced seizures and its modulation by an adenosinergic System. *Pharmacology*, 2002, 65:170–174.
14. Rocha-González HI, Ambriz-Tututi M, Granados-Soto V. Resveratrol: a natural compound with pharmacological potential in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*, 2008, 14:234–247.

15. Gupta YK, Briyal S, Chaudhary G. Protective effect of trans-resveratrol against kainic acid-induced seizures and oxidative stress in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 71:245– 249.
16. Friedman LK, Goldstein B, Rafiuddin A, Roblejo P, Friedman S. Lack of resveratrol neuroprotection in developing rats treated with kainic acid. *Neuroscience*, 2013, 230:39–49.
17. Wu Z, Xu Q, Zhang L, Kong D, Ma R, Wang L. Protective effect of resveratrol against kainate-induced temporal lobe epilepsy in rats. *Neurochem Res*, 2009, 34:1393–1400.
18. Kim HI, Kim TH, Song J. Resveratrol inhibits Na⁺ currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res*, 2005, 1045:134–141.
19. Eşkazan E. Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. İçinde: Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). *Epilepsi*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2008:3.
20. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, Boas WvE, Engel JJr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 2001, 42(9):1212–1218.
21. Bolluk B, Yiğit A. Epileptolojide sınıflamalar. *Türkiye Klinikleri J Neurol*, 2004, 2:102.
22. World Health Organization, Epilepsy-Fact Sheet: Introduction. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. 15 Mart 2017.
23. Yeni SN. Epilepsi epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol*, 2008, 1(2):9-16.
24. Walker LE, Mirza N, Yip VLM, Marson AG, Pirmohamed M. Personalized medicine approaches in epilepsy. *J Intern Med*, 2015, 277:218-234.
25. Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG, Pedersen CB, Olsen J, Sidenius P. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res*, 2007, 76(1):60-65.
26. World Health Organization, Epilepsy-Fact Sheet: Rates of disease. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. 15 Mart 2017.
27. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*, 2009, 85(1):31-45.
28. Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. Epilepsi. <http://www.itfnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm>. 17 Mart 2017.
29. Özkara Ç. Epilepsi nöbeti, epilepsiler ve epilepsi sendromları: temel kavramlar ve sınıflamalar. *Türkiye Klinikleri J Neurol*, 2008, 1(2):1-8.

30. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Epilepsi oluşum mekanizmaları. *Konuralp Med J*, 2011, 3(3):42-45.
31. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981, 22:489-501.
32. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989, 30:389-399.
33. Bolluk B, Yiğit A. Epileptolojide sınıflamalar. *Türkiye Klinikleri J Neurol*, 2004, 2:102-106.
34. Özetkin NS, Epilepsi fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol*, 2004, 2(2):97-101.
35. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet*, 2001, 106(2):146-159.
36. Li J, Xing H, Jiang G, Su Z, Wu Y, Zhang Y, Guo S. Increased expression of Rac1 in epilepsy patients and animal models. *Neurochem Res*, 2016, 41(4):836-843.
37. Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2):173-186.
38. Sonat FA. Hayvanlarda epilepsi. *Uludag Univ J Fac Vet Med*, 2009, 28(1):47-52.
39. Cloix JF, Hévor T. Epilepsy, regulation of brain energy metabolism and neurotransmission. *Curr Med Chem*, 2009, 16(7):841-853.
40. Baykan B. Elektroensefalografi. <http://www.itfnoroloji.org/semi2/eeg.htm>. 17 Mart 2017
41. Öztekin MF. Elektroensefalografi. *Türkiye Klinikleri J Neurol*, 2004, 2:107-109.
42. Demiralp T. Sinir Sistemi. İçinde: *Tıbbi Fizyoloji*, Yeğen BÇ (Çeviri editörü). Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013: 723-726.
43. Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 1997, 14(3):147-186.
44. Onat FY, Aker RG. Epilepside deneysel modeller. *Türkiye Klinikleri J Neurol*, 2008, 1(2):17-24.
45. Bambal E, Çakıl D, Ekici F. Models of experimental epilepsy. *J Clin Exp Invest*, 2011, 2(1):118-123.
46. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*, 1989, 14(3):245-278.

47. Sonat FA. Antiepileptikler ve yeni bir antiepileptik olan topiramatin epilepsi tedavisindeki yeri ve önemi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 2009, 15(6):987-992.
48. Bek S, Kaşıkçı T, Koç G, Genç G, Gökçil Z, Odabaşı Z. Choosing old and new antiepileptic drugs in epilepsy treatment. *Turk J Neurol*, 2009, 15:71-77.
49. Müngen M. Epilepsilerin farmakolojik tedavisine güncel yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Neurol*, 2012, 5(1):107-112.
50. Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*. 1st ed. Edinburgh London Melbourne and New York, Churchill Livingstone, 1987:538.
51. Çalış Ü. Antiepileptik ilaçlar. <http://yunus.hacettepe.edu.tr/~ucalis/PDF/C13.pdf>. 19 Mart 2017.
52. Harvey RA, Champe PC. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. İçinde: *Farmakoloji*, Zergeroğlu S, Zergeroğlu AM, (Çeviri editörleri). Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2001:148-149.
53. Bilen Ş, Ak F. Antiepileptik ilaç tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol*, 2004, 2:143-148.
54. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: Past, present, and future. *CNS Drug Rev*, 2013, 9(2):199-216.
55. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Valproate#/media/File:Sodium-valproate-2D-skeletal.png>. 20 Mart 2017
56. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık, 2002:1017-1018.
57. Bora İH. Yeni tanı konulmuş epilepsili hastalarda tedavi. *Türkiye Klinikleri J Neurol*, 2008, 1(2): 65-80.
58. Kosat E. Sitagliptin'in rat karaciğer ve böbrek dokusunda oksidatif stres metabolizması üzerine etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2011.
59. Çevik MU, Varol S, Yücel Y, Akıl E, Çelepkolu T, Arıkanoglu A, Yüksel H, Aluçlu MU. Epilepsili hastalarda serum paraoksonaz-1 aktivitesi ve malondialdehit düzeyleri. *Dicle Med J*, 2012, 39(4):557-560.
60. Yılmaz İ. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg*, 2010, 17(2):143-153.
61. Karafakıoğlu YS. Antioksidanlar ve bir antioksidan olarak taurin. *Kocatepe Vet J*, 2010, 3(1):55-61.

62. Kumar DS, Shankar P, Rao GU. Health benefits of resveratrol. *Int J Pharm Sci Nanotech*, 2009, 2(1):407-412.
63. Sayın O, Arslan N, Güner G. Resveratrol ve kardiyovasküler sistem. *Turk J Biochem*, 2008, 33(3):117-121.
64. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*, 2004, 24: 2783-2840.
65. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Resveratrol#/media/File:Resveratrol.svg>. 13 Nisan 2017
66. Ergin K, Yaylalı A. Resveratrol ve etkileri üzerine bir gözden geçirme. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg*, 2013, 20(3):115-120.
67. 68. Keskin N, Noyan T, Kunter B. Health From Grape by Resveratrol: Review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2009, 29(5):1273-1279.
68. Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci*, 2000, 66(8):663-673.
69. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Rev*, 2006, 5:493-506.
70. Karabulut AB. Resveratrol ve etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2008, 28:166-169.
71. Sun AY, Chen Y, James-Kracke M, Wixom P, Cheng Y. Ethanol-induced cell death by lipid peroxidation in PC12. *Neurochem Res*, 1997, 22(10), 1187-1192.
72. Chanvitayapongs S, Draczynska-Lusiak B, Sun AY. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells. *NeuroReport*, 1997, 8:1499-1502.
73. Kawada N, Seki S, Inoue M, Kuroki T. Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin and n-acetylcysteine on the functions of cultured rat hepatic stellate cells and kupffer cells. *Hepatology*, 1998, 27(5):1265-1274.
74. Ramprasath VR, Jones PJH. Anti-atherogenic effects of resveratrol. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64:660-668.
75. Das DK, Maulik N. Resveratrol in cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine. *Mol Interv*, 2006, 6(1):36-47.
76. Mishra RN. Resveratrol - the new rasayan (anti-aging) drug. *Curr Res Med Sci*, 2011, 1(1):5-18.
77. Pezzuto JM, Kondratyuk TP, Ogas T. Resveratrol derivatives: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 2013, 23(12):1-18.

78. Kimura Y, Okuda H, Arichi S. Effects of stilbenes on arachidonate metabolism in leukocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1985, 85:275-278.
79. Smoliga JM, Joseph AB, Hausenblas HA. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55:1129–1141.
80. Sovak M. Grape extract, resveratrol, and its analogs: a review. *J Med Food*, 2001, 4(2):93-105.
81. Vang O. What is new for resveratrol? Is a new set of recommendations necessary? *Ann N Y Acad Sci*. 2013, 1290:1–11.
82. O'Connor PJ, Carvalho AL, Freese EC, Cureton KJ. Grape consumption effects on fitness, muscle injury, mood and perceived health. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2013, 23:57–64.
83. Nguyen AV, Martinez M, Stamos MJ, Moyer MP, Planutis K, Hope C, Holcombe RF. Results of a phase-I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol and grapepowder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer. *Cancer Manag Res*, 2009, 1:25-37.
84. Heger A, Ferk F, Nersesyan A, Szekers T, Kundi M, Wagner KH, Haidinger G, Mišik M, Knasmüller S. Intake of a resveratrol-containing dietary supplement has no impact on DNA stability in healthy subjects. *Mutat Res*, 2012, 749:82–86.
85. Shufelt C, Merz NB, Yang Y, Kirschner J, Polk D, Stanczyk F, Labrador MP, Braunstein GD. Red versus white wine as a nutritional aromatase inhibitor in premenopausal women: a pilot study. *J Womens Health*. 2012, 21(3):281-284.
86. Martinez M, Hope C, Planutis K, Planutiene M, Pontello A, Duarte B, Albers CG, Holcombe RF. Dietary grape-derived resveratrol for colon cancer prevention. *J Clin Oncology*, 2010, 28(15S):3622.
87. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, Korzeniewski K, Patnaik P, Marumganti A, Chaudhuri A, Dandona P. An Antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of polygonum cuspidatum containing resveratrol. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(9):E1–E8.
88. Ghanim H, Sia CL, Korzeniewski K, Lohano T, Abuaysheh S, Marumganti A, Chaudhuri A, Dandona P. A resveratrol and polyphenol preparation suppresses oxidative and inflammatory stress response to a high-fat, high-carbohydrate meal. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5):1409-1414.
89. Bakker GCM, van Erk MJ, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NHP, Kooistra T, van Ommen B, Hendriks HFJ. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91:1044-1059.

90. Fujitaka K, Otani H, Jo F, Jo H, Nomura E, Iwasaki M, Nishikawa M, Iwasaka T, Das DK. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults. *Nutr Res*, 2011, 31: 842–847.
91. De Groote D, Van Belleghem K, Devière J, Van Brussel W, Mukaneza A, Amininejad L. Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects. *Ann Nutr Metab*, 2012, 61:15–24.
92. Tome-Carneiro J, Gonzalvez M, Larrosa M, Ynaez-Gascon M, Garcia-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, Garcia-Conesa M, Tomas-Barberan FA, Espin JC. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2012, 110(3):356-363.
93. Tome-Carneiro J, Gonzalvez M, Larrosa M, Garcia-Almagro FJ, Aviles-Plaza F, Parra S, Yanez-Gascon MJ, Ruiz-Ros JA, Garcia-Conesa MT, Tomas-Barberan FA, Espin JC. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: A triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56:810–821.
94. Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Llorach R, Rotches-Ribalta M, Guillen M, Casas R, Arranz S, Valderas-Martinez P, Portoles O, Corella D, Tinahones F, Lamuela-Raventos RM, Andres-Lacueva C, Estruch R. Differential effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: a randomized clinical trial. *Am J Nutr*, 2012, 95:326–334.
95. Tubaş F, Per S, Taşdemir A, Bayram AK, Yıldırım M, Uzun A, Saraymen R, Gümüş H, Elmalı F, Per H. Effects of cornus mas L. and morus rubra L. extract on penicillin-induced epileptiform activity: an electrophysiological and biochemical study. *Acta Neurobiol Exp*, 2017, 77: 45–56.
96. Devi PU, Manocha A, Vohora D. Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative stress: an insight for researchers. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(18):3169-3177.
97. Erfanparast A, Tamaddonfard E. Effects of intracortical microinjection of vitamin B12 on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Acta Neurobiol Exp*, 2015, 75:200–207.
98. Arslan G, Ayyıldız M, Agar E. The interaction between ghrelin and cannabinoid systems in penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neuropeptides*, 2014, 48(6):345-52.

99. Canan S, Ankaralı S, Marangoz C. Detailed spectral profile analysis of penicillin-induced epileptiform activity in anesthetized rats. *Epilepsy Res*, 2008; 82(1):7-14.
100. Horı S, Kurioka S, Matsuda M, Shimada J. Inhibitory effect of cephalosporins on gamma-aminobutyric acid receptor binding in rat synaptic membranes. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, 27(4):650-651.
101. Antoniadis A, Müller WE, Wollert U. İnhibition of GABA and benzodiazepine receptor binding by penicillins. *Neurosci Lett*, 1980, 18:309-312.
102. Bağırıcı F, Gökçe FM, Marangoz C. Penisilin modeli deneysel epilepside verapamilin antikonvülzan etkisi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, 1999, 16(3):204-212.
103. Arık AE, Bağırıcı F, Sefil F, Marangoz C. Effect of levetiracetam on penicillin induced epileptic activity in rats. *Acta Neurobiol Exp*, 2014, 74:266–275.
104. Marangoz HM, Yıldırım M, Ayyıldız M, Marangoz C. The interactions of nitric oxide and acetylcholine on penicillin-induced epilepsy in rats. *Neurochem Res*, 2012, 37:1465–1474.
105. Edmons HL, Stark LG, Hollinger MA. The effects of diphenylhydantoin, phenobarbital, and diazepam on the penicillin-induced epileptogenic focus in the rat. *Exp Neurol*, 1974, 45:377-386.
106. Bölükbaşı N. Antiepileptik ilaçların tiroid hormon düzeyleri ve serum biyokimyasına etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Aydın: Adnan Menderers Üniversitesi, 2009.
107. Ma L, Tang H, Yin Y, Yu R, Zhao J, Li Y, Mulholland NW, Zhang, W. HDAC5-mTORC1 interaction in differential regulation of ghrelin and nucleobindin 2 (NUCB2)/nesfatin-1. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(11):1571-1580.
108. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochemi Int*, 2000, 37(2):103-110.
109. Yeni SN, Gündüz A, Özkara Ç, Karaağaç N. Parsiyel ve jeneralize valproat monoterapisinin etkin dozlarının karşılaştırılması. *Epilepsi*, 2005, 11(2-3):83-86.
110. Kesim Ö. Monoterapi ile tedavi edilen epilepsi hastalarında tiroid fonksiyonlarının incelenmesi. Nöroloji Kliniği. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
111. Aydın PÇ, Akyalçın S, Mete L. Anksiyete bozukluklarının tedavisinde antiepileptik ilaçların kullanımı. *Curr App Psychiatry*, 2009, 1(2):80-94.
112. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev*, 2003, 9(2):199-2016.

- 113.Löscher W. Basic pharmacology of valproate: : a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*, 2002, 16(10):669-694.
- 114.Ethemoglu, MS, Seker FB, Akkaya H, Kılıc E, Aslan I, Erdoğan CS, Yılmaz B. Anticonvulsant activity of resveratrol-loaded liposomes in vivo. *Neuroscience*, 2017, 357(1):12-19.
- 115.Ge JF, Peng L, Cheng JQ, Pan CX, Tang J, Chen FH, et al. Antidepressant-like effect of resveratrol: involvement of antioxidant effect and peripheral regulation on HPA axis. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 114–115:64–69.
- 116.Li XM, Zhou MT, Wang XM, Ji MH, Zhou ZQ, Yang JJ. Resveratrol pretreatment attenuates the isoflurane-induced cognitive impairment through its anti-inflammation and apoptosis action in aged mice. *J Mol Neurosci*, 2014, 52:286-293.
- 117.Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, Sinclair D. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*, 2004,430:686–689.
- 118.Li Z, You Z, Li M, Pang L, Cheng J, Wang L. Protective effect of resveratrol on the brain in a rat model of epilepsy. *Neuroscience Bull*, 2017, 33(3):273-280.
- 119.Lu S, Wang X. The role and potential mechanism of resveratrol in the prevention and control of epilepsy. *Future Med Chem*, 2015, 7(15):2005-2018.
- 120.Saha L, Chakrabarti A. Understanding the anti-kindling role and its mechanism of resveratrol in pentylenetetrazole induced-kindling in a rat model. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 120:57-64.
- 121.Meng XJ, Wang F, L CK. Resveratrol is neuroprotective and improves cognition in pentylenetetrazole-kindling model of epilepsy in rats. *Indian J Pharm Sci*, 2014, 76(2):125-131.
- 122.Kim HJ, Kim IK, Song W, Lee J, Park S. The synergic effect of regular exercise and resveratrol on kainate-induced oxidative stress and seizure activity in mice. *Neurochem Res*, 2013, 38:117-122.
- 123.Tomaciello F, Leclercq K, Kaminski RM. Lack of resveratrol neuroprotection in developing rats treated with kainic acid. *Neuroscience*, 2013, 230:39-49.
- 124.Wang S-J, Bo Q-Y, Zhao X-H, Yang X, Chia Z-F, Liu X-W. Resveratrol pre-treatment reduces early inflammatory responses induced by status epilepticus via mTOR signaling. *Brain Res*, 2013, 1492:122-129.
- 125.Gupta YK, Chaudhary G, Sinha K, Srivastava AK. Protective effect of resveratrol against intracortical FeCl₃-induced model of posttraumatic seizures in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2001, 23(5):241-244.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Zeynep ACUNGİL Doğum tarihi: 07.10.1987 Doğum yeri: Tokat Medeni hali: Evli, 1 çocuk Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel: 0506 371 37 56 Faks: 0449 236 00 00 E-mail: zeynepkasap@yahoo.com
Eğitim
Lise: Gaziosmanpaşa Lisesi (2004) Lisans: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu (2004-2008) Yüksek lisans: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı (2009-2011) Doktora: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı (2011-2017)
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: Orta derecede (YÖKDİL 62.50, Temmuz 2017) Almanca: Rusça:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
.....
İlgi Alanları ve Hobiler
.....

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 36643897-166

Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

04.12.2014
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 26.09.2014 tarih ve 42190979-01-02/4667 sayılı yazınız.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Tuncer NACAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneyisel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Sıçanlarda Penisilin İle Oluşturulan Deneyisel Epilepsi Modelinde Resveratrolün Muhtemel Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 28.11.2014 tarih ve 8 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 134 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR
Başkan

Prof. Dr. S. C. ÖZDEMİR
Dekan
05 Aralık 2014

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Yazın No: 6131
Tarih: 4.12.2014

Toplantı Tarihi : 28.11.2014

Toplantı Sayısı : 8

KARAR NO : 134- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Tuncer NACAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneyisel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Sıçanlarda Penisilin İle Oluşturulan Deneyisel Epilepsi Modelinde Resveratrolün Muhtemel Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 26.09.2014 tarih ve 42190979-01-02/4667 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Yakutiye / ERZURUM
Telefon : 0-442-231 47 30 Fax : 0-442-231 55 63 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr