



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA SİNAPİK ASİT UYGULAMASININ PENİSİLİN İLE
OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ayça COŞKUN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

BEYAN

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

29.06.2022

Ayça COŞKUN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimim boyunca yoluma ışık tutan, bu tezin hazırlanmasında her aşamada yanımda olan kıymetli danışman hocam Dr. Öğr.Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK'e, değerli bilgilerini benimle paylaşan, zamanını ayırıp sabırla ve ilgiyle yol gösteren değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şerif DEMİR'e ve Dr. Özge BEYAZÇİÇEK'e, laboratuvar çalışmam sürecinde yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Ali GÖK'e,

Maddi manevi desteğiyle daima yanımda olan sevgili annem, babam, kardeşlerim ve her an desteğini hissettiğim ablam Aybüke COŞKUN'a teşekkürü borç biliyor, şükranlarımı sunuyorum.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından BAP- 2021.04.01.1233 numaralı proje ile desteklenmiştir

Ayça COŞKUN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
RESİMLER LİSTESİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1.Epilepsi	5
2.1.1.Epilepsinin tanımı	5
2.1.2. Epilepsinin tarihçesi	6
2.1.3. Epilepsinin epidemiyoloji ve etiyolojisi	6
2.1.4. Epilepsinin sınıflandırması	7
2.1.5. Epilepsinin patofizyolojisi	9
2.1.6. Epilepsinin tanı ve tedavisi	13
2.1.7. Deneysel epilepsi modelleri	15
2.1.8. Epilepsi ve oksidatif stres	17
2.2.Sinapik Asit	18
2.2.1. Sinapik asit tanımı	18
2.2.2. Sinapik asit kimyasal ve fiziksel özellikleri	20
2.2.3. Sinapik asit farmakolojik özellikleri	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Deney Hayvanları	24
3.2. Kimyasal Malzemeler ve Uygulanış Şekilleri	24
3.3. Deney Grupları	24

3.4. Deney Prosedürü	24
3.5. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü	27
3.5.1. Cerrahi Prosedür.....	27
3.5.2. Elektrofizyolojik kayıtlar	28
3.5.3. Epileptiform aktivitenin oluşturulması.....	29
3.5.4. Çalışmanın Sonlandırılması	30
3.6. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi	31
3.6.1. Elisa yöntemi.....	31
3.7. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Elektrokortikografik Bulgular	34
4.1.1. Sham gruplarında ve penisilinle uyarılmayan hayvanlarda sinapik asit uygulamasının etkisi	34
4.1.2. Penisilin kaynaklı epileptiform aktivitenin incelenmesi	34
4.1.3. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı	35
4.1.4. Sinapik asit kullanımının epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı üzerine etkisi	37
4.1.5. Sinapik asit uygulamasının toplam epileptiform aktivite diken dalga sıklığına etkisi	44
4.1.6. Sinapik asit uygulamasının epileptiform aktivitenin diken dalga genliği üzerine etkisi	46
4.2. Sinapik Asidin Antioksidan Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	50
4.2.1. Sinapik asit kullanımının süperoksit dismutaz seviyesine etkisi.....	50
4.2.2. Sinapik asit kullanımının katalaz seviyesine etkisi	51
4.2.3. Sinapik asit kullanımının glutatyon peroksidaz seviyesine etkisi	52
4.2.4. Sinapik asit kullanımının malondialdehit seviyesine etkisi	54
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	56
6. KAYNAKLAR	64

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2. 1 Epilepside meydana gelen kanal mutasyonları ⁵⁶	12
Tablo 2. 2 Erken yaşta epilepsi sendromları ⁵⁹	14
Tablo 2. 3 Antiepileptik ajanların etki mekanizmaları ³⁷	15
Tablo 2. 4 Deneysel epilepsi modelleri ³⁶	16
Tablo 2. 5 Çeşitli yemenebilir ürünlerde SA miktarı ($\mu\text{g} / \text{g}$) ¹¹	19
Tablo 3. 1 Deney grupları, maddeler ve verilış yolları	24
Tablo 3.2 Elisa prosedür özeti	32
Tablo 4. 1 Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.....	36
Tablo 4. 2 Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	38
Tablo 4. 3 Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	41
Tablo 4. 4 Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	43
Tablo 4. 5 Tüm gruplarda penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen toplam epileptiform aktivite diken-dalga sayıları ortalamalarına ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	45
Tablo 4. 6 Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	47
Tablo 4. 7 Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	48
Tablo 4. 8 Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	48

Tablo 4. 9 Sinapik asidin SOD seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	50
Tablo 4. 10 Sinapik asidin CAT değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	51
Tablo 4. 11 Sinapik asidin GPx değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	53
Tablo 4. 12 Sinapik asidin MDA değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.	54



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1 ILAE'ye göre epileptik nöbetlerin sınıflandırılması (ILAE 2017) ³⁰	8
Şekil 2. 2 Yokluk nöbetlerinde mGlu reseptörlerinin alt riplerinin sinaptik lokalizasyonu ⁵³	11
Şekil 2. 3 İyon kanallarında meydana gelen eksitasyon ve inhibisyon dengesizliği ⁵⁷ ...	12
Şekil 2. 4. Sinapik asidin yapısı ve biyoaktif türevleri ⁹⁵	20
Şekil 4. 1 Üretan anestezisi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı	34
Şekil 4. 2 Penisilin G enjeksiyonundan sonra ECoG dalgalarında gözlenen değişimler	35
Şekil 4. 3 İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı.	36
Şekil 4. 4 Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-120 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri	44
Şekil 4. 5. Penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen toplam diken-dalga sayısı ortalamalarının gösterimi.....	45
Şekil 4. 6 Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-120 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga genliği (mV) değerleri.....	46
Şekil 4. 7. Sinapik asidin SOD seviyesi üzerine etkisi	51
Şekil 4. 8. Sinapik asidin CAT seviyesi üzerine etkisi	52
Şekil 4. 9. Sinapik asidin GPx seviyesi üzerine etkisi..	53
Şekil 4. 10 Sinapik asidin MDA seviyesi üzerine etkisi.....	54

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3. 1 Cerrahi işlem.....	28
Resim 3. 2 Sol serebral korteks üzerindeki kemik parçası alınan hayvanların genel görüntüsü	28
Resim 3. 3 Kayıt düzeneyine bağlanmış ve ECoG kaydı alınan hayvanların genel görüntüsü	29
Resim 3. 4 İlk 5 dakikalık kayıttan hemen sonra korteks içinde Hamilton mikroenjektörü ile penisilin uygulanması.....	29
Resim 3. 5 ECoG kaydı ardından kardiyak puncture yöntemi ile kalpten kan alınma işlemi.....	30
Resim 3. 6 Alınan kanların santifirüj edilmesi ile serum elde etme işlemi	30

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
*OH	Hidoksil Radikali
°C	Santigrat
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
AEİ	Antiepileptik İlaç
Aβ	Amiloid β
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca ⁺⁺	Kalsiyum İyonu
CAT	Katalaz
Cl ⁻	Klor İyonu
COX	Siklooksijenaz-2
DDG	Diken Dalga Genliği
DDS	Diken Dalga Sıklığı
Dk	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DPPH	2,2- Difenil- 1- Pikrilhidrazilin
DZM	Diezepam
ECOG	Elektrokortikogram
EEG	Elektroensefalogram
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPM	Yükseltilmiş Artı Labirent
g	Gram
GABA	Gama Aminobutirik Asit
GABAA	Gama Aminobutirik Asit A Reseptörü
GABAB	Gama Aminobutirik Asit B Reseptörü
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
GPx	Glutasyon Peroksidaz
HCA	Hidroksisinnamik Asit
Hz	Hertz
IL-1β	İnterlökin-1β
ILAE	International League Against Epilepsy
IU	International Unit
i.p.	İntraperitoneal
i.v.	İntravenöz
JTKN	Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet
K ⁺	Potasyum İyonu
kg	Kilogram
KONT	Kontrol Grubu
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MDA	Malondialdehit
mg/kg	Miligram/Kilogram
Mg ⁺	Magnezyum İyonu
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
mv	Milivolt
Na ⁺	Sodyum İyonu
NF-κB	Nükleer faktör-Kappa B
NO	Nitrik Oksit
O2•-	Süperoksit radikali
ONOO ⁻	Peroksinitrit
ROT	Reaktif Oksijen Türü

SA
SE
SOD
SPECT
SW
TDDS
TFN- α
WHO
yy.
 α
 β
 γ

Sinapik Asit
Status Epileptikus
Süperoksit Dismutaz
Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
Diken Dalgası
Toplam Diken Dalga Sayısı
Tümör Nekroz Faktörü- α
Worth Health Organization
Yüzyıl
Alfa
Beta
Gama



ÖZET

SIÇANLARDA SİNAPİK ASİT UYGULAMASININ PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayça COŞKUN

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK
Haziran 2022, 78 Sayfa

Epilepsi, pek çok farklı nedene bağlı olarak gelişen, tekrarlayıcı nitelikte ve spontane nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Oksidatif strese yol açan birçok faktör, epilepsi gibi dejeneratif ve kronik nöronal bozuklukların fizyopatolojisinde rol oynar. Bu çalışmanın amacı; antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antikanser özelliklere sahip olan sinapik asidin (3,5-dimetoksi-4-hidroksisinnamik asit, SA), penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine etkilerini araştırmaktır. Çalışmada 42 yetişkin 230±30 gr erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar SHAM, kontrol (KONT), diazepam (DZM), sadece SA (SSA), 10 mg/kg SA (SA_10) ve 20 mg/kg SA (SA_20), olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. Penisilin dışındaki tüm maddeler intraperitoneal olarak (i.p.) uygulanmıştır. Sıçanlar intraperitoneal ürethan uygulaması ile anestezi altına alınmış ve sıçanların sol korteks üzerindeki somatomotor alanına elektrotlar yerleştirilerek 120 dakikalık elektrokortikogram (ECoG) kaydı alınmıştır. Deney sonunda tüm hayvanlarından alınan serum örneklerinden ELİSA metodu ile süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri belirlenmiştir. ECoG kayıtlardan elde edilen veriler, ilk epileptiform aktivitenin başlama zamanı, epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı (DDS), toplam DDS ve diken dalga genliği (DDG) üzerindeki etkilerini incelemek için analiz edilmiştir. Veriler incelendiğinde, SA_10 ve SA_20 gruplarının epileptik nöbet başlama zamanı, KONT grubuna göre daha uzun bulunmuştur. Benzer şekilde, SA_10 ve SA_20 gruplarının zamana bağlı DDS ve toplam DDS'leri, KONT grubuna göre düşük bulunmuştur. DDG bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (bazı zaman periyotları hariç). SA_10 ve SA_20 gruplarının SOD, CAT ve GPx seviyeleri, KONT ve SHAM gruplarından daha yüksek bulunurken MDA seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, SA'nın, ilk epileptik nöbetin başlama zamanını uzattığı, zamana bağlı DDS ve toplam DDS sayısı bakımından azaltıcı yönde etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca önemli antioksidan seviyelerinde artışa sebep olduğu bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlar SA'nın epilepsi tedavisinde antiepileptik olarak kullanılacağı ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Elektrokortikografi, Epileptiform aktivite, Oksidatif stres, Penisilin, Sinapik asit

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SINAPIC ASID ON PENICILLIN INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY IN RATS

Ayça COŞKUN

Master of Science, Department of Physiology
Supervisor Assist.Prof. Dr. Ersin BEYAZÇİÇEK

June 2022, 78 Pages

Epilepsy is a disease that develops due to many different causes and is characterized by recurrent and spontaneous seizures. Many factors, such as oxidative stress, play a role in the physiopathology of degenerative and chronic neuronal disorders such as epilepsy. The aim of this study was to investigate the effects of sinapic acid (3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamic acid, SA), which has antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and anticancer effects, on penicillin-induced epileptiform activity. In study, 42 adults 230±30 g male Wistar rats were used. Rats were divided into 6 groups as SHAM, control (KONT), diazepam (DZM), only SA (SSA), 10 mg/kg SA (SA_10) and 20 mg/kg SA (SA_20). All substances except penicillin were administered intraperitoneally (i.p.). The rats were anesthetized by i.p. administration of urethane, and electrodes were placed on the somatomotor area on the left cortex, and a 120-minute electrocorticogram (ECoG) recording of the rats was recorded. At the end of the experiment, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and malondialdehyde (MDA) levels were determined by the ELISA method from serum samples were taken from all animals. The onset time of the first epileptiform activity time-dependent spike wave frequency (DDS), total DDS and spike wave amplitude (DDG) of epileptiform activity were analyzed from the data obtained from ECoG recordings. When the data was examined, SA_10 and SA_20 groups found the first epileptic seizure onset time to be longer than the CONT group. Similarly, time-dependent DDS and total DSS of SA_10 and SA_20 groups were found to be lower than the KONT group. There was no significant difference between the groups in terms of DDG (except for some time periods). While SOD, CAT and GPx levels of SA_10 and SA_20 groups were higher than CONT and SHAM groups, MDA levels were found to be lower. As a result, it was determined that SA prolongs the onset of the first epileptic seizure and has a decreasing effect on the number of time-dependent DDS and total DDS. It has also been found to cause an increase in important antioxidant levels. These results suggest that SA will be used as an antiepileptic in the treatment of epilepsy and will shed light on future studies.

Key words: Electrocorticography, Epileptiform activity, Oxidative stress, Penicillin, Sinapic acid

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, spontan nöbetler ile karakterize olan bilişsel, nörobiyolojik, psikososyal sonuçlar doğuran nörolojik bir rahatsızlıktır. Dünya genelinde 70 milyon insanı etkileyen epilepsi, doğum sırası ya da sonrasında meydana gelen beyin hasarlarına bağlı olarak gelişir.¹ Araştırmalara göre hastaların yaklaşık %65’inde altta yatan neden bilinmemektedir ve hastalık idiopatik kaynaklıdır.²

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)’nin tanımına göre epilepsi; en az 24 saat arayla meydana gelen 2 veya daha fazla provoke edilmemiş nöbetle karakterizedir. Her yaş ve cinsiyette karşılaşılan bu hastalık kişinin sosyodemografik özellikleri, çevresel faktörler, sağlık sektöründeki gelişmelere bağlı olarak yüksek gelirli ülkelerde, düşük gelirli ülkelere göre daha az sıklıkla görülmektedir. Erkeklerde epilepsi insidansı ve prevalansı kadınlara göre biraz daha yüksektir.³ Epilepsi gelişimi ile ilişkili olarak birçok faktör etkili olmasına rağmen, kafa travması, merkezi sinir sistemi lezyonları ve tümörler en sık nedenler arasında yer almaktadır. Yine 60 yaş üzeri kişiler ve serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastalar, epilepsi için yaygın risk faktörüdür.⁴

Epilepsinin insanlar tarafından teşhisi çok eski zamanlara dayanmaktadır. İlk tanım M.Ö.2000 yılına ait Akad dilinde yazılmış bir metinde yer almaktadır.⁵ Tarihte epilepsi hastalığının kökeni ile ilgili ilk bilgileri veren kişi Hipokrat olmuştur. Hipokrat, epilepsiden “beyin hastalığı” olarak tanımlamıştır.⁶ 20. ve 21. yüzyılların gelişi ile hastalığın bilimsel olarak açıklanması ve tedavisi mümkün olmuş, böylece hastalık mekanizması derinlemesine araştırılmış, etkili ilaçların geliştirilmiş ve nörogörüntüleme yöntemleri ile hastalığın tanısının konulması kolaylaşmıştır.⁷ Günümüzde epilepsi tanısında en çok kullanılan yöntemlerin başında elektroensefalogram (EEG) gelir. EEG, insan beyninin elektriksel faaliyetlerini yansıtan önemli fizyolojik bilgiler içerir. Bu özellikleri sayesinde epileptik nöbet ve epilepsi teşhisi kolaylıkla konur.⁸

Epilepsi üzerine yapılan araştırmalarda genel olarak hayvan modelleri kullanılmaktadır. Bu modeller üzerinde epileptik nöbetler oluşturularak epilepsi patogenezi ve tedavisi hakkında bilgi sahibi olunmaktadır.⁹ Bu araştırmalarla epilepsi tedavisinde ulaşılmak istenen amaçlar arasında, nöbetleri kontrol altına almak, nöbetlerin sayısını en aza

indirmek ve tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerini minimal düzeyde tutmak yer alır. Bu sayede hastaların yaşam kalitelerini yükseltmek amaçlanmaktadır.¹⁰

Sinapik asit (SA) (3,5-dimetoksi-4-hidroksisinnamik) özellikle bitkiler âleminde meyve, sebze, tahıl, yağlı tohum, bazı baharatlarda bulunan ve insan beslenmesinde yaygın olarak kullanılan yararlı bir bileşiktir. Bir hidroksisinnamik asit (HCA) türevi olan SA, başlıca antioksidan özellik göstermektedir. SA'nın dekarboksilasyon ürünü olan vinilsiringol, en aktif antioksidan bileşeni olarak bilinir. SA'nın glikoz esteri olan glukozil sinapat ise en güçlü antioksidatif özellik gösteren bileşen olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalara göre antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antikanser ve antianksiyete üzerindeki olumlu etkileri kaydedilmiş olan SA'nın, GABA reseptörleri aracılığıyla iyi bir anksiyolitik ajan ve anksiyolitik benzeri etkisi olduğu da keşfedilmiştir.^{11,13}

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, bu tez projesinde amacımız, bitkiler âleminde yaygın olarak bulunan ve daha önce yapılan çalışmalarda birçok farklı yararlı özelliği keşfedilen SA'nın, sıçanlarda epileptiform aktiviteye neden olan ve epileptik nöbetlerin gelişmesine zemin hazırlayan penisilinle oluşturulmuş epilepsi modelinde, antiepileptik ve antioksidan etkisinin test edilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epilepsi

2.1.1.Epilepsinin tanımı

Nörolojik bir bozukluk olan epilepsi, beyin tek bir odak alanında ya da tamamında meydana gelen normal beyin fonksiyonlarının geçici, tekrarlayan, kendi kendine devam eden kesintisidir.¹⁴ Oluşan kesintiler, nöbetlere yol açmaktadır. Epilepsinin teşhisi, için en az bir epileptik nöbetin meydana gelmesini gereklidir.¹⁵

Dünya genelinde toplam nüfusun %1'ini etkileyen bu hastalıkta, vakaların %75'inde semptomlar ergenlik dönemi ve öncesinde açığa çıkar.¹⁶ Hastalık nedenleri arasında genetik, yapısal, metabolik veya bilinmeyen faktörler vardır.¹⁷ Yapısal faktörlerin en yaygın nedenleri arasında; enfeksiyon, perinatal beyin hasarı, kafa travması, parazittik ve vasküler hastalıklar yer almaktadır. Hastalığın prognozu epilepsinin erken teşhisine ve sürekli tedavisine bağlıdır. Uygun bakım alan hastaların yaklaşık olarak %70'inin normal bir hayat yaşayabileceği tahmin edilmektedir.¹⁸

Gelişmiş ülkelerde epilepsi oluşumuna neden olarak gelişim anormallikleri, genetik, vasküler ve dejeneratif hastalıklar gösterilirken, gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonlar, kafa travmaları ve parazitler hastalık oluşumunda etkilidir.¹⁹ Epilepsi görülen çocuklarda mental retardasyon, serebral palsy, otizm, psikiyatrik davranış bozukluklarına sıkça rastlanır. Ergenlik döneminde epilepsi rastlanan kişilerde otizm oranı yaklaşık olarak %30'dur. Yine bu hastalarda beklenmeyen ölüm oranı, status epileptikus (SE) ve intihar oranı yüksek olup SE insidansı 10-41/100 000'dir.²⁰

Epileptik nöbetlerin bireye etkisi kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Beyindeki anormal deşarjlar sonucunda, istemsiz hareketler, kısa bilinç kayıpları, nöbet, şiddetli kas seğirmesi, idrar ve dışkı inkontinansı meydana gelebilir. Belirti ne olursa olsun bireyi etkiler ve bu belirtiler beyinde bir hasarın olduğunun göstergesidir. Ayrıca meydana gelen epileptik nöbetler beyinde oluşan çeşitli hasarlar olan tümörler, nörodejeneratif durumlar veya beyin apselerinin erken belirtileri olabilmektedir.²¹

Meydana gelen epileptik nöbetin oluşumu kendiliğinden ya da tetikleyicilerden kaynaklanan strese bağlı olarak gelişebilir. Bu tetikleyiciler; yanıp sönen ışıklar, sıcak su,

kişinin duyguları ve düşünceleri, uykusuzluk, alkol, adet döngüsü, bilişsel işlevler gibi iç ve dış kaynaklı vb. olabilir. Bu uyaranlara bağlı olarak antiepileptik ilaçlar (AEİ) birincil basamak tedavilerde ilk tercih olmamalıdır. İlk olarak uyaranlar engellenmeli, bu engeller nöbetleri kontrol almakta yetersiz kalırsa AEİ tedavisine başlanmalıdır. Birinci basamak tedavide spontan nöbetleri önlemek için ilk olarak valporat tercih edilmektedir. Özellikle myoklonik sarsıntılarda benzodiazepinler ve klonazepam; yokluk nöbetlerinde ise etosüksimid sıklıkla kullanılmaktadır. Kronik ve kalıtsal bir hastalık olan epilepsi tedavisinde ulaşılmak istenen ilk hedef ise, nöbetlerin kontrol altına alınmasıdır.^{22, 23}

2.1.2. Epilepsinin tarihçesi

İnsanlık tarihi boyunca varolan epilepsi ile ilgili ilk raporlar, yaklaşık olarak MÖ 2000’li yıllarda Akad dilinde yazılan Asur metinlerine kadar uzanmaktadır. Bu metinlerde epilepsi semptomlarına sahip olan bir hasta “Boynu sola dönüyor, elleri ve ayakları gergin, gözleri kocaman açık, ağzından köpük geliyor ve bilinçsiz” şeklinde açıklanmış ve bu hastalığa sahip kişiler “Günahın Eli” olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamanın esas sebebi, hastalık belirtileri ilk ortaya çıktığında hastalığın kötü ruhlar etkisiyle meydana geldiğine inanılmasıdır. Ancak M.Ö. 450 yıllarında Hipokrat’ın kaleme aldığı “Kutsal Hastalık” broşüründe epilepsinin ilk resmi tanımı yapılarak epilepsiden “Büyük hastalık” olarak bahsedilmiş, diğer tüm hastalıklar gibi epilepsinin doğal nedenleri olduğu ve doğaüstü güçlerle bir ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır.^{5,24} İlerleyen yıllarda, özellikle 19 ve 20. yüzyıl ile hastalık hakkında yapılan araştırmalar ve keşiflerle epilepsi sağlam bir bilimsel temel üzerine oturtulmuştur. 20. yy’da EEG’nin icadı, antiepileptik ilaçların keşfi, tıbbi bilgi ve birikimde ilerlemelerle epilepsi tanı ve tedavi alanında önemli gelişmeler sağlanmıştır.⁷

2.1.3. Epilepsinin epidemiyoloji ve etiyolojisi

Epidemiyoloji, mevcut bir popülasyonda gözlenen tıbbi bir durumun belirteçlerinin incelenmesidir. Epilepsi prevalansı 1000’de 6,4 oranında olup yaşam boyu yaygınlığı 1.000’de 7,6’dır. Epilepsi insidansı ise her yıl 100.000’de 61,4 oranındadır. Hastalığın görülme sıklığı yaşla birlikte artma eğilimindedir. 60 yaş üzeri yaş gruplarında ve sosyal açıdan yoksun bireylerde ise görülme sıklığı zirveye ulaşır.

Epilepsiden etkilenim yaşa göre iki modlu bir dağılım göstermektedir. Hastalıktan etkilenim oranı genç bireylerde ve yaşlılarda diğer yaşlara göre daha fazladır. Yaşlı

bireylerde epilepsi ve epileptik nöbette meydana gelen artış, yaşlanmaya bağlı epileptojenik koşulların artışına bağlanabilir.^{25, 26}

Epilepsinin meydana getirdiği yük, sadece tekrarlayan nöbetlerle değil, iş, eğitim, akıl sağlığı, aile ve sosyal aktiviteler gibi yaşamın önemli yönleriyle de bağlantılıdır.²⁷ Dünyanın yoksul bölgelerinde yaygın rastlanan bir hastalık olan epilepsinin görülme sıklığı sosyodemografik özelliklerine göre farklılık gösterir. Düşük gelirli ülkelerde insidans ve prevelans, yüksek gelirli ülkelere göre iki kat fazladır. Biyomedikal tedaviye erişimin kolaylaşması ile nöbetler ucuz antiepileptik ilaçlarla kontrol altına alınır ancak düşük gelirli ülkelerde bu ilaçların arzı ve kalitesi yeterli düzeyde olmayabilir. Bu nedenle düşük gelirli bölgelerde hastalık insidansı daha fazladır.²⁸

Epilepsi oluşumunda, doğumda ya da sonrasında meydana gelen kafa yaralanmaları, kromozomal değişimler, merkez sinir sistemi (MSS) tümörleri ve enfeksiyonlar risk faktörüdür. Düşük gelirli ülkelerde en yaygın risk faktörü enfeksiyonlar olup enfeksiyona ek olarak yapısal, genetik, immün sistem metabolik ve bilinmeyen faktörlerde epilepsi etiyolojisinde etkilidir.^{29,30} Epilepsinin dağılımı her yaş ve cinsiyette etkilidir ancak erkeklerde prevelans ve insidansı kadınlara göre daha yüksek düzeydedir. Yüksek yaşa sahip kişilerde inme, nörodejeneratif hastalıklar ve tümörlerin görülme sıklığındaki artış ile epilepsinin görülme sıklığı en yüksek seviyeye ulaşır. Tek başına düşük mortalite oranına sahip olan epilepside, çocuklar, yetişkinler, idiopatik ve semptomatik nöbetleri olan kişiler karşılaştırılırken ölüm oranlarında farklılıklar göze çarpar. Epilepsi hastalarında açıklanamayan ani ölümlerin en yaygın sebepleri arasında ilaca dirençli olarak gelişen epilepsi ve gece nöbetleri sayılabilir.³

2.1.4. Epilepsinin sınıflandırması

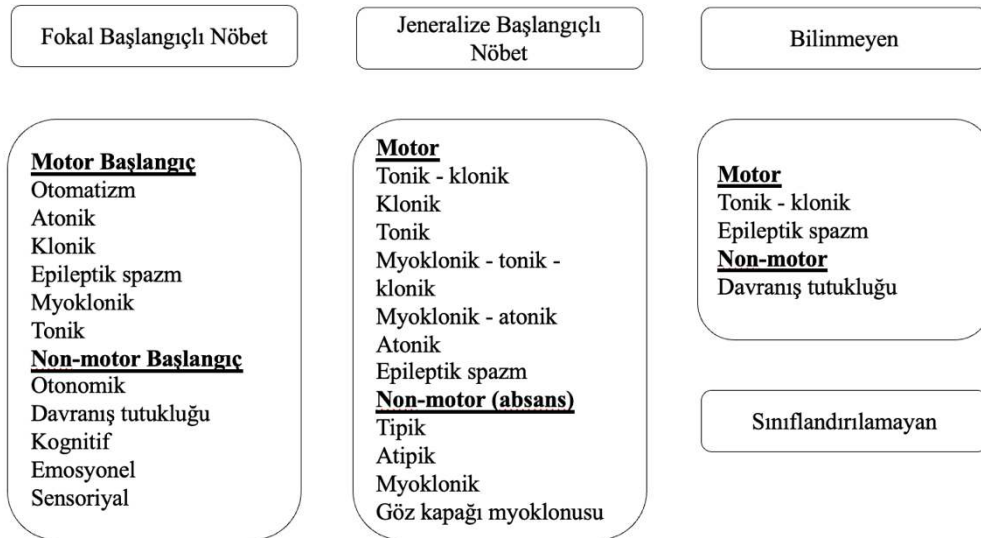
Sınıflandırma, araştırmalarda tutarlılıkların artmasını, hastaların daha kolay bilgilendirilerek hedefe yönelik ilaç tedavisinin sağlanmasını ve hasta-doktor iletişimini hızlandırır. Sınıflandırma için nöbet geçmişi, nöbet tipi ve aile öyküsü gibi faktörler göz önüne alınarak tanı koyulması kolaylaşmaktadır.³¹

1934 yılında insan üzerinde EEG ile ilk kaydın alınması üzerine, epilepsi nöbetleri ve sendromlarını sınıflandırmak için çeşitli girişimler yapılmıştır.³² 1960 yılında ILAE tarafından Sınıflama ve Terminoloji Komisyonu oluşturulmasıyla epilepsi nöbetlerinin sınıflandırması ilk kez gündeme gelmiştir. Kurulan bu komisyonun ilk sınıflandırması 1970 yılında oluşturulmuştur. Uzun yıllar süren çalışmalar ve EEG'nin yaygın olarak

kullanılması sonucu sınıflandırma, 1981 yılında güncellenmiş ve bu güncelleme ile epilepsi sınıflandırması günümüze kadar; fokal, generalize ve sınıflandırılmayan şeklinde ayrılmıştır.^{33,34}

ILAE 1981 nöbet sınıflaması, günümüze kadar evrensel olarak kabul görmüş bir sınıflandırma olsa bile, günümüzdeki epilepsi ve epilepsi anlayışını yeterli ölçüde yansıtamamaktadır. Nörodiagnostik yöntemlerde son yirmi yılda meydana gelen gelişmeler, özellikle EEG görüntüleme yönteminin epilepsi üzerindeki yaygın kullanımı ILAE 1981'in yetersizliğini ortaya koymuştur.³⁵ ILAE Komisyonları 2001, 2006 ve 2010 raporlarıyla bu yetersizliği ortadan kaldırmak ve uluslararası çapta geçerliliği daha fazla olacak tek tip sınıflandırmalar üzerinde çalışmalar yapmıştır.³⁶

ILAE, 2017'de yeni bir sınıflandırma yayınlamıştır (Şekil 2.1). Bu sınıflandırmaya göre epileptik nöbetler; jeneralize, parsiyel ve sınıflandırılmayan nöbetler olarak 3 kısımda incelenmektedir.³⁰



Şekil 2.1. ILAE'ye göre epileptik nöbetlerin sınıflandırılması (ILAE 2017)³⁰

2.1.4.1. Fokal başlangıçlı nöbet

Yetişkinlerde en yaygın görülen epilepsi türü olan fokal başlangıçlı epilepsi, odakta kaynaklı gerçekleşen epilepsi türü olup beyin bir yarım küresini etkiler. Genel olarak beyin lokal bir bölgesinden başlar ve beyin diğer kısımlarına yayılır, şuur kaybına

sebebi olmaz. Serebral korteks içinde genellikle temporal ve frontal lobda rastlanır. Fokal epileptik nöbet nedenleri arasında MSS enfeksiyonları, perinatal yaralanma, kortikal displazi, vasküler malformasyon, serebrovasküler olaylar ve travmatik beyin hasarı yer alır.^{30,37,38}

2.1.4.2. Jeneralize başlangıçlı nöbet

Jeneralize nöbetlerde odak varlığı tespit edilememiştir. Oluşan epileptik deşarjlar beynin tamamında aynı anda başlar. Bu sınıfta bulunan başlıca nöbetler; petit-mal, tonik-klonik, miyoklonik, tonik, klonik ve atonik nöbetlerdir. Petit-mal, 3-30 saniye süren otomatik hareketleri içeren nöbetlerdir. EEG’de diken-dalga şekli mevcuttur. Tonik-klonik nöbette, şuurun ani kaybı gözlenir. Klonik dönemde kas kasılmaları ve sertleşmesi; tonik dönemde kas tonusu artışı mevcuttur. Miyoklonik nöbette yüz veya ekstremite kaslarında birkaç kez gerilme oluşur. Tonik nöbetler kontraksiyonla, klonik nöbetler ritmik gerilmelerle ayırt edilir. Atonik nöbetlerde ise kas tonusunda ani kayıp ve kısa süreli şuur kaybı oluşur.³⁸

Epilepsi nöbetlerinin %10-25 arası bu sınıflandırılmalara uymaz ve sınıflandırılmayan grubu oluşturur.³⁸

2.1.5. Epilepsinin patofizyolojisi

Epileptik nöbet, bir grup nöronda meydana gelen senkronize ve devamlı deşarjlardır. Meydana gelen anormal deşarjların nedeni; travma, oksijen azlığı ya da yokluğu, tümörler, enfeksiyon vb. olabilmektedir.³⁹ Hayvan beynine verilen irritan ve konvülsan maddelerle nöbet oluşumu sağlanmış, hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucuyla da epilepsi patogenezi daha iyi anlaşılmıştır.⁴⁰

Sağlıklı bir beynin epileptik hale gelmesi “epileptogenez” diğer bir ifadeyle “travmatik beyin hasarı” olarak adlandırılır.^{41,42} Epileptogenez, bir dizi moleküler ve hücrel değişikliklerin beyinde meydana getirdiği spontan nöbetlerle karakterize beyin hasarıdır. Epileptogenez oluşumunda etkili olan hücrel mekanizmalar tam olarak bilinmese de nödejenerasyon, nörogenez, aksonal filizlenme, aksonal hasar, inflamatuvar hücrelerin artışının bu değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir.^{43,44}

Epileptogenezin ortaya çıkmasına sebep olan hücrel faktörler arasında, voltaja bağlı sodyum (Na⁺) kanalları ve kalsiyum (Ca²⁺) kanalları gibi iyon etkileşiminde aksaklıklara

yol açacak kanalların yanı sıra gama aminobütirik asit (GABA) ve glutamat gibi nörotransmit sentezinde anormal etkilere sebep olacak bileşenler de yer almaktadır.⁴³

2.1.5.1. Gama- aminobütirik asit

Serebral kortekste bulunan GABA temel inhibe edici özellikte olan bir nörotransmitterdir. Beyindeki MSS nöronlarının yaklaşık olarak üçte biri, temel inhibe edici özellikteki GABA nörotransmitterini kullanır ve bu nöronlar genel olarak glutamaterjik nöronları düzenler, hücrenin aşırı uyarımını engeller.⁴⁵

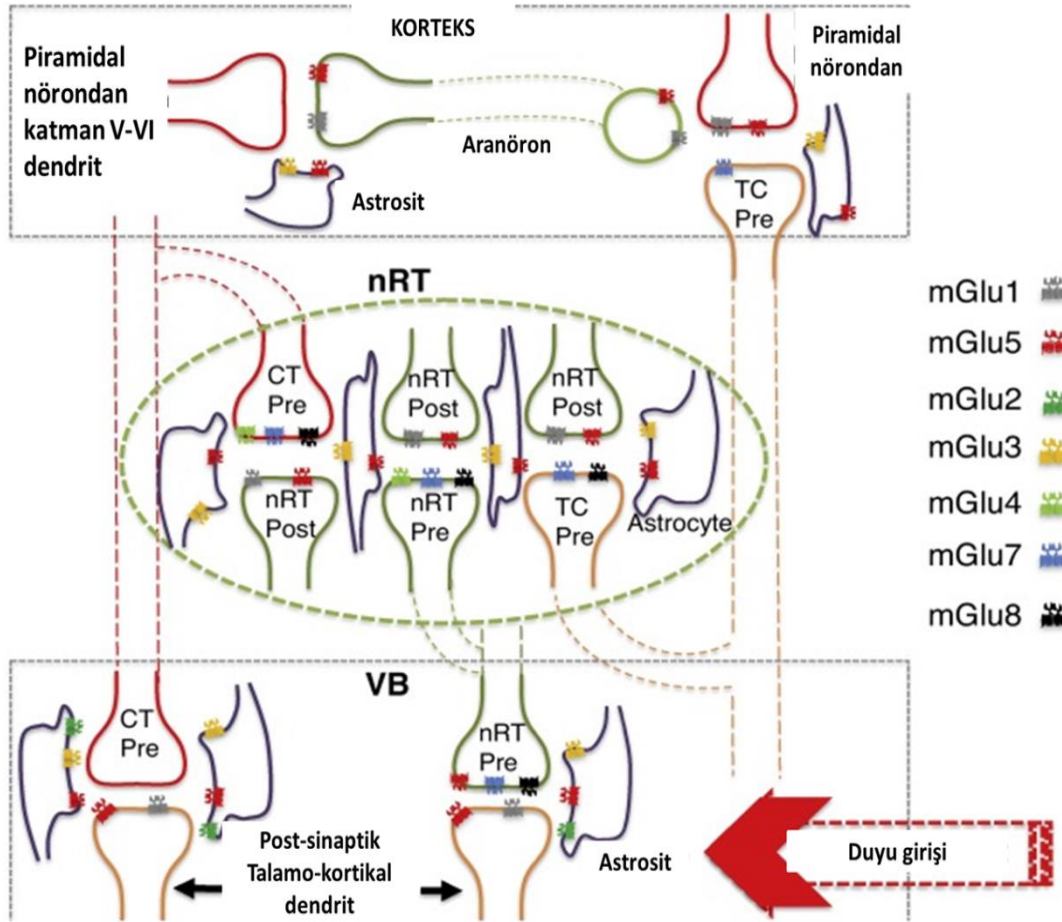
Son yıllarda yapılan çalışmalar GABA'nın epileptik aktivite üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. GABA nörotransmitteri optimal dengenin korunmasını sağlar ancak vücuttaki inhibitör dengenin bozulmasıyla nöbetler ortaya çıkabilir. GABA iki farklı reseptörle etkileşime girer. Birincisi hücreye klorür girişini kontrol eden GABA_A, ikincisi ise potasyum iletkenliğini artıran ve kalsiyum girişini azaltan GABA_B reseptörleridir.⁴⁶ GABA'nın GABA_A reseptörüne bağlanması iyon kanalları açar ve klor (Cl^-) hücre içine girerek presinaptik inhibisyonu başlatır. GABA'nın GABA_B reseptörüne bağlanması ise, potasyum (K^+) kanallarında akımı arttırıp kalsiyum (Ca^{+2}) kanallarında akımı azaltarak postsinaptik inhibisyonu başlatır.^{46, 47} GABA'nın iletiminde meydana gelen azalma memeli neokorteksinde epileptogeneze neden olurken, GABA_B reseptörlerinin epilepsi ve epileptik nöbet üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır.⁴⁸

2.1.5.2. Glutamat

Beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterlerden biri olan glutamat bu özelliği dolayısıyla epileptogenezde etkin rol oynar.⁴⁹ Epileptik nöbetler sonucu, hücre dışı glutamat miktarında artış meydana gelir. Bu artış sinir hücrelerinde uyarıcı etkiler yaparak eksitotoksik hasara neden olur.⁵⁰

MSS içinde, enzimlerin ve iyon kanallarının G proteinine bağlı modifikasyonları sebebiyle nöronal uyarılabilirlik üzerinde birçok etkiye sahip olan sekiz metabotropik glutamat reseptörü (mGlu) bulunur (Şekil 2.2).^{51, 52} Metabotropik glutamat reseptörleri kendi aralarında sinyal iletimi ve farmakolojik özellikleri bakımından üç grupta incelenir. Grup 1, mGluR1 ve mGluR5'ten oluşur. Bunlar fosfolipaz C'yi aktive eden G_q-proteinini içeren gruptur. Grup 2, mGluR2 ve mGluR3'ün alt tiplerini içerirken; Grup 3, mGluR4, mGluR6, mGluR7 ve mGluR8 alt tiplerinden oluşur. Grup 2 ve 3'te bulunan mGluR G_i-proteinle kaplıdır ve bu sayede iyon Na^+ ve Ca^{+2} iyon kanallarını modüle ederek hızlı sinaptik ileti oluşturur.⁵² Yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucu mGlu reseptörlerinin

alt tip agonist ve antagonistleri keşfedilmiş ve mGlu reseptörlerinin epilepsi tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu araştırma sonuçlarına göre; mGlu1 ve 5 antagonistleri ile mGlu2 ve 3 agonistlerinin yokluk nöbetlerine karşı etkili olduğu ve Grup 1 mGlu reseptörleri antagonistleri ve Grup 2 ve 3 mGlu reseptörleri agonistlerinin, potansiyel antiepileptik ajanlar olduğu ortaya konmuştur.⁵¹



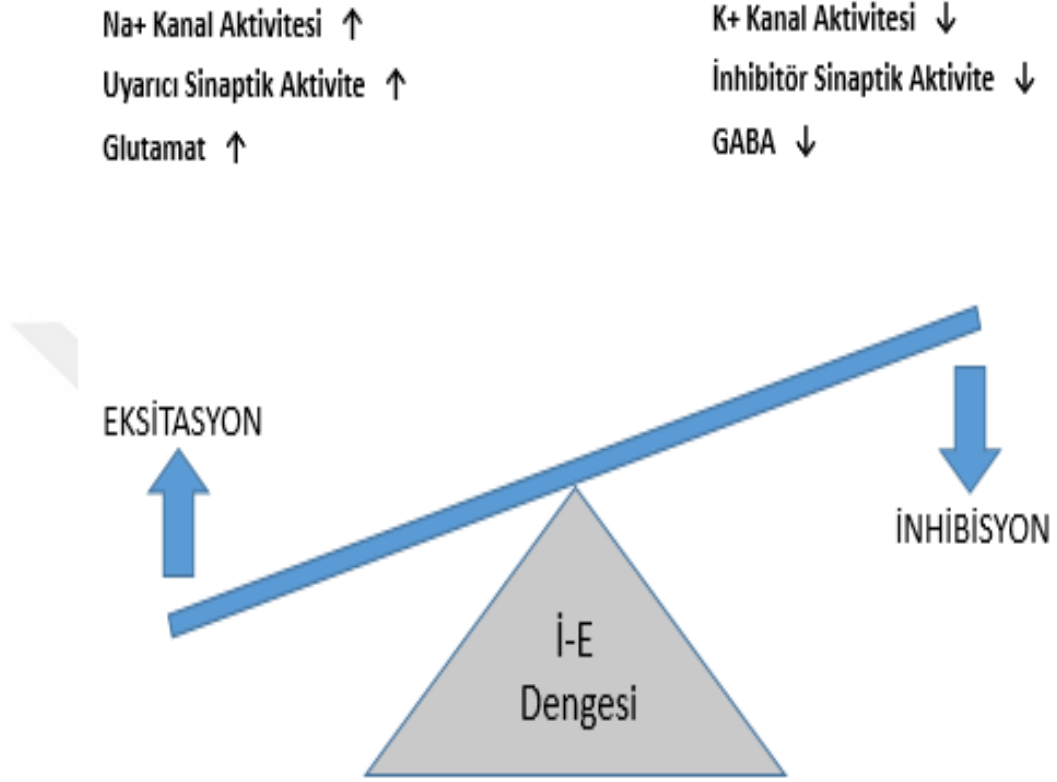
Şekil 2.2. Yokluk nöbetlerinde mGlu reseptörlerinin alt riplerinin sinaptik lokalizasyonu⁵³

2.1.5.3. İyon kanalları

İyon kanalları, hücre zarı tabakasını kesen ve oluşturduğu yolak boyunca iyonların hareketini kolaylaştıran makromoleküler protein kompleksleridir. İyonların kanal boyunca hareketi, hücrenin elektriksel olarak uyarılabilirliğini sağlar.

İyon kanalları oluşumunda görevli olan genlerde meydana gelen mutasyonlar dokunun uyarılabilirliğini etkileyerek iyon kanalopatilerine neden olur. Kanalopatilerinin iyon transferi üzerinde oluşturduğu aksaklıklar, elektriksel uyarımın azalmasına ya da durmasına neden olur.⁵⁴ Oluşan mutasyonlar hücrelerde eksitator nörotransmisyonun

artmasına ve inhibitör nörotransmisyonun azalmasına yol açmaktadır.⁵⁵ Eksitator ve inhibitör mekanizmalardaki bozulma hücre potansiyel dengesini bozarak beyin uyarılabilirliğini etkiler ve epileptik deşarjlar oluşturabilir (Şekil 2.3).⁵⁴



Şekil 2.3. İyon kanallarında meydana gelen eksitasyon ve inhibisyon dengesizliği⁵⁷

Bu deşarjlar sonucu meydana gelen epileptik nöbetlerle ilgili yapılan çalışmalarda, epilepsi ile ilgili 50'den fazla gen saptanmıştır (Tablo 2.1). Saptanan bu gen defektlerinin yaklaşık olarak 1/3'ü voltaj kapılı Na^+ , K^+ ve Ca^{+2} kanallarının ve diğer birçok ligand kanalın kanaloatilerini içermektedir. Gendeki mutasyonların yol açtığı epilepsi nöbetlerinin tedavisi için birincil hedef olarak GABA, adenosin, nikotinik alfa reseptörleri, statin B ve iyon kanalları görülmektedir.⁵⁶ Eksitasyonda glutamat ve aspartat artışı meydana gelirken GABA azalmaktadır. Epilepsi eksitasyonda artış ve inhibisyon azalma ile karakterizedir.

Tablo 2.1. Epilepside meydana gelen kanal mutasyonları⁵⁸

İyon Kanalı	Gen	Fenotip	Kalıtım
Sodyum	SCN1B	GEFS+	Tek gen
	SCN1A	GEFS+/SMEI	Tek gen
	SCN2A	BFNIC	Tek gen
Potasyum	KCNQ2	BFNIC	Tek gen
	KCNQ3	BFNIC	Tek gen
	KCND2	mTLE	Bilinmiyor
Klor	CLCN2	IGE	Tek gen
Kalsiyum	CACNA1A	CPS, GTCS	Tek gen
	CACNA1H	CAE, IGE	Kompleks
	CACNB4	IGE	Kompleks
Asetilkolin reseptörü	CHRNA4	ADNFLE	Tek gen
	CHRNA2	ADNFLE	Tek gen
	CHRNA2	ADNFLE	Tek gen
GABA reseptörü	GABRG2	CAE/GEFS+FS	Tek gen
	GABRA1	ADJME, CAE	Tek gen

(ADNFLE: Otozomal dominant nokturnal frontal lop epilepsi, BFNC: Benign ailesel neonatal konvulsyonlar, BFNIC: benign ailesel infantil konvulsyonlar, GEFS+: Febril nöbetli jeneralize epilepsi, SMEI: Süt çocukluğu dönemi şiddetli miyoklonik epilepsi, CPS: Kompleks parsiyel nöbetler, GTCS: Jeneralize tonik klonik nöbetler, mTLE: Mesial temporal lop epilepsisi, ADJME: Otozomal dominant juvenil miyoklonik epilepsi, CAE: çocukluk çağı absans epilepsisi)

2.1.6. Epilepsinin tanı ve tedavisi

Epilepsi, çocukluk ve ergenlikte en sık, yetişkinlerde ikinci sıklıkta görülen nörolojik hastalık olup uzun süreli takip ve tedavi gerektirir. Prevelansın yüksekliği hastalığın erken tanısını koymak için önem arz etmektedir. Hastada meydana gelen nörolojik bozukluklar, anormal elektriksel deşarjların oluşturduğu nöbetlere benzetilip yanlış teşhis edilebilir ve uygunsuz tedavi, tedavide gecikme, ilaçların ciddi yan etkileri ya da mali yükü gibi çeşitli sıkıntılara yol açabilir. Bu nedenle epilepside erken ve doğru tanı çok önemlidir.

Hastalığın tanısı ilk olarak hastanın tıbbi öyküsüne ve fiziki bulgulara göre konur. Hastada şüpheye yol açan olayların dikkatli analizi sonrası nöbetin süresi, nöbet sonrası hastanın durumu ve aile öyküsü net bir şekilde tanımlanmalıdır. Konulan tanının kesinleştirilmesi için elektroensefalografi (EEG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), single photon emission bilgisayarlı tomografi (SPECT) vb. tanı yöntemleri kullanılmaktadır.⁵⁹

Epilepsi teşhisinde en yaygın ayırıcı tanımlar senkop ve disosiyatif (psikojenik, epileptik olmayan) nöbetlerdir. Bir ya da birden fazla nöbet geçiren tüm hastalara EEG ve nörogörüntüleme yapılmalıdır.⁶⁰ Bu sayede teşhis net olarak konur ve hastalığın tedavisi teşhise göre belirlenerek tedaviye başlanır (Tablo 2.2).

En sık kullanılan tanı yöntemi olan EEG, 1929 yılında psikiyatrist Hans Berger tarafından keşfedilmiştir. Saçlı kafa derisine yerleştirilen elektrotlarla birlikte beynin biyoelektriksel aktivitesi kaydedilir. EEG bulguları, nöbet bozukluğunun fokal, genel, idiyopatik, semptomatik ya da spesifik bir epilepsi olup olmadığının tanısında katkı sağlar. Spesifik EEG özellikleriyle ilişkili epilepsi sendromlarının çoğu erken yaş ve çocuklukta ortaya çıkar.⁶¹

Tablo 2.2. Erken yaşta epilepsi sendromları⁶¹

Sendrom	Başlangıç yaşı	Klinik	EEG
Erken miyoklonik epilepsi	1.ay	Miyoklonus, parsiyel motor, tonik spazmlar	Burst süpresyon
Benign idiyopatik neonatal nöbetler	2-7 gün	Kısmi / klonik / apne	İzleme noktası alternans (%75)
Erken infantil epileptik ensefalopati (Otohar sendromu)	1-3 ay	Tonik spazmlar; fokal motor, miyoklonik atma, JTKN	Burst süpresyon
Bebeklik döneminde şiddetli miyoklonik epilepsi (Dravet sendromu)	İlk yıl içinde	Afebril-febril nöbetler, miyoklonus, atipik yokluklar	Jeneralize SW fotosensitivite (%40)
West sendromu	4-7 ay	İnfantil spazmlar	Hipsaritmi

JTKN: Jeneralize tonik-klonik nöbet, SW: Diken dalgası

EEG kayıtlarının ayrıntılı analizleri, epileptik bozukluklara sebep olan mekanizmaların anlaşılması açısından önemlidir. EEG işaretleri beyin yüzeyine yerleştirilen elektrotlardan algılanan, düşük genliğe sahip biyoelektriksel işaretler olup beyin hakkında birçok bilgi içerir. Sinir hücrelerinde meydana gelen beklenmedik kesintili iletimle açıklanan epilepsi nöbeti tespitinde de EEG işaretindeki değişimler önem arz eder. EEG işaretleri geniş frekans aralığında yer alır ve klinik- fizyolojik bilgiler 0,5 -30 Hz bandında yoğunlaşır.⁶²⁻⁶⁴ EEG işaretleri frekans aralıklarına göre ayrılır. 4 Hz'den düşük olduğunda Delta bandı, 4-8 Hz aralığında Teta bandı, 8-14 Hz aralığında Alfa bandı ve 14 Hz'den yüksek olduğunda Beta bandı olarak adlandırılır. Bu frekans aralıklarında ortaya çıkan sonuçlara göre genel olarak Delta bandı işaretleri, derin uyku aşamalarına; Teta bandı işaretleri sensorimotor işleme ve öğrenmeye; Alfa bandı uyanıkken dinlenmeye, Beta bandı ise uyanık bilinç haline karşılık gelir.⁶⁴

Epileptik nöbetler ortaya çıkana kadar epilepsi teşhisi ve terapötik müdahale değerlendirmesini kesin olarak belirlemek mümkün değildir. Tedavi tanıya bağlı olarak belirlenir ve şiddetli kafa travması, intrakraniyal enfeksiyon, genetik yatkınlık gibi faktörlerle değişkenlik gösterir.⁶⁵ Çoğu hastada antiepileptik ilaçlar sayesinde nöbetler kontrol altında tutulabilir (Tablo 2.4). Epilepsiye sahip hastalarda, hastalığı tedavi etmek

için tedavinin ana unsuru olarak kullanılan antiepileptik ilaçların genel amaçları arasında; nöbet gelişimini ortadan kaldırmak ya da engellemek, tedaviyle ilişkili olumsuz etkilerden kaçınmak ve hastanın normal yaşam tarzını sürdürmesini sağlamak yer alır. Tedavide kullanılacak ideal antiepileptik ilacın, istenmeyen yan etkilere sahip olmadan nöbetleri ortadan kaldırması amaçlanır. Antiepileptik ilaç kullanımı sonucu genel olarak hastaların yarısında nöbetlerin tam kontrolünü sağlanırken, %25’inde nöbetlerde büyük oranda azalma meydana gelmektedir.⁶⁶

Tablo 2.3. Antiepileptik ajanların etki mekanizmaları³⁹

Antiepileptik Ajanlar	Etki Mekanizmaları
Benzodiazepin	GABA’nın etkisini artırır
Karbamazepin	Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar
Etosüksimid	T-tipi Ca ⁺⁺ kanal akımlarını azaltır
Felbamat	Glutamaterjik nörotransmisyonu inhibe eder ve GABA’yı güçlendirir Voltaj bağımlı Na ⁺ ve L-tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloklar
Lamotrigin	Glutamat salınımını azaltır Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar
Okskarbazepin	Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar Voltajla aktiflenmiş Ca ⁺⁺ akımlarını azaltır
Fenobarbital	GABA’nın etkisini artırır
Fenotin	Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar Ca ⁺⁺ akımlarını azaltır
Primidon	Voltaj bağımlı Na ⁺ kanallarını bloklar
Remasemid	Na ⁺ kanallarını inaktive eder
Valproat	Sentez artışı veya katabolizmada azalma yoluyla MSS’de GABA seviyesini artırır T-tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloklar Na ⁺ kanal inaktivasyonunu artırır
Vigabatrin	GABA alınımlarını inhibe eder
Zonisamid	Na ⁺ kanallarını bloke eder T-tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloklar GABA’nın etkisini artırır

Yine epilepsi tedavisi için kullanılacak seçenekler arasında antioksidanlar, glutamat inhibitörleri, hormon tedavisi, vagal sinir stimülasyonu yer almaktadır. Ancak bu yöntemlere cevap vermeyen hastalarda eğer nöbet tipine göre seçilen iki antiepileptik ilaç ve iki yüksek doz monoterapi denemesi ardından nöbet sıklığında azalma olmadıysa tedavi için ameliyat gerekli olabilir.^{56,66}

2.1.7. Deneysel epilepsi modelleri

İnsan beyninde hücre içi kayıtlar, anatomik iz sürme işlemleri ve mikrokimyasal analizler tıbbi açıdan etik olmadığından daha etkili antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve epilepsi mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için yapılan çalışmalar, deneysel modeller

üzerinde incelenir. Epilepsi çalışmaları için birçok farklı deneysel model kullanılır (Tablo 4.2). Kullanılan model sayısının fazla olmasının nedenleri, modeli oluşturacak klinik nöbetlerin çeşitli olması ve farklı modellerden elde edilen sonuçların karşılaştırılarak test edilmesidir.

Yapılan çalışmalarda hızlı ve doğru sonuçlara ulaşmak için gereken ideal bir epilepsi modelinde olması gereken özellikler şöyledir;

- Spontan olarak tekrarlayan nöbetleri olmalı,
- Nöbetler, insanlarda meydana gelen nöbetlerle benzeşmeli,
- Modeldeki EEG'den alınan kayıtlar ilgili epilepsi türündeki kayıtlar ile benzer olmalı,
- Nöbetlerin frekansı, ilaçların etkisini akut veya kronik olarak test etmeye yetecek seviyede olmalı,
- Antiepileptik ilaçların farmakokinetiği insandakine benzer olmalı,
- Antiepileptik ilaçların etkili oldukları plazma ve beyin seviyeleri, insanda ilgili nöbeti önleyecek seviye kadar olmalıdır.³⁸

Tablo 2.4. Deneysel epilepsi modelleri ³⁸

Basit parsiyel (akut)	Topikal konvülzanlar (Penisilin, bikukulin vb.) Akut elektriksel uyarı GABA terki Neokorteks dilimleri
Basit parsiyel (kronik)	Kortekse metal verilmesi (Alüminyum hidroksit, kobalt, çinko, demir vb.) Kriyojenik hasar Gangliosit antikor verilmesi Sistemik fokal epileptogeneziz
Jeneralize tonik-klonik	Genetik -Işığa duyarlı babunlar -Farede sesle oluşan nöbetler -Paytak fare modeli -Sıçan, gerbil ve drozofila Maksimal elektrik şoku Kimyasal konvülzanlar (Pentilentetrazol, penisilin vb.) Metabolik düzensizlik (Hipoksi, hiperglisemi, hiperbarik oksijen, hiperkarpi, üremi, yüksek temperatur, ilaç kesilmesi)
Kompleks parsiyel	Kainik asit, tetanos toksini Fırtınalar alanına enjeksiyon Tutuşma Beyin dilimleri
Jeneralize absans	Talamusun uyarılması Bilateral odak Sistemik penisilin γ -Hidroksi-bütirat İntraventriküler opiat vb.
Status epileptikus	Lityum-pilokarpin

	Kobalt-homosistein Rekurrent uyarılma
--	--

Bilinen elliden fazla deneysel model olmasına rağmen en çok kullanılan modeller arasında; basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler, jeneralize absans nöbetler ve status epileptikus modeller olarak ayrılır. ⁶⁷

Bu sonuçlara göre seçilen en uygun deneysel modeller, üzerinde yapılan çalışmalarla epileptik nöbetlerin karakteristik özelliklerinin keşfedilmesini amaçlamaktadır. Ayrıca bu sayede epileptogenez tedavisinde yeni ve daha kapsamlı yöntemler araştırılmaktadır. Dolayısıyla, insan epilepsisi patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılabilmesi için deneysel model seçimi son derece önem arz etmektedir. ⁶⁸

2.1.7.1. Penisilin epilepsisi modeli

Epileptik nöbetler üzerine yapılan çalışmalarda en çok kullanılan modellerden biri penisilindir. ⁶⁹ İlk kez Walker ve arkadaşları tarafından kolvülsif özelliği keşfedilen penisilin, insanlarda travma sonucu oluşan epileptiform aktivitelere benzer etkiler oluşturmaktadır. ⁷⁰ Penisilin kedi ve ratlarda parentenal uygulaması, bu canlılarda jeneralize nöbet gelişimine yol açar. ⁷¹ Yine korteks üzerine lokal olarak penisilin uygulaması, EEG’de çeşitli epileptiform aktivitelere sebep olur. ⁷² Doku kültürü, korteks ve hipokampüse düşük doz penisilin verildiğinde gama aminobütirik asit (GABA) tarafından oluşturulan postsinaptik inhibisyonun bloklandığı ve önemli derecede nöron kaybına neden olduğu keşfedilmiştir. ^{73,74} Kolay ve hızlı şekilde akut model oluşturularak çalışmaların devamı sağlanmaktadır.

2.1.8. Epilepsi ve oksidatif stres

Sağlıklı bireylerde normal metabolizma sonucunda oluşan reaktif oksijen türevleri (ROT), vücudun antioksidatif savunma sistemi tarafından etkisiz hale getirilir. Sağlıklı organizmada, oksijen radikalleri ile antioksidatif savunma sistemi arasında bir denge vardır. Bu dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan duruma oksidatif stres denir. ⁷⁵ Kanser, aterosklerozis, alzheimer hastalığı, artritis ve diyabeti kapsayan birçok hastalık ve yaşlanma; protein, lipid, karbonhidrat, DNA gibi biyolojik maddeler üzerinde oksidatif stresin yarattığı bozukluklarla ilişkilidir. Biyolojik maddelerdeki oksidatif stresin çoğunluğu DNA baz oksidasyonu olup bu hastalıkların ortaya çıkması ve ilerlemesinde rolü olduğu kabul edilmiştir. ⁷⁶

Vücutta aerobik olarak en aktif olan beynin, yüksek metabolik ihtiyaçlarından dolayı oksidatif strese maruziyeti fazladır. Bu nedenle beyinde meydana gelen aşırı serbest radikal üretiminin neden olduğu nöronal aşırı uyarılma ve oksidatif hasarın epilepsinin başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar vardır. Epileptogeneizde oksidatif stresin rolünü anlamak, uygun terapötik yöntemleri uygulamak için önemlidir.⁷⁷

Epilepsi prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Yaşlanma ile birlikte yaşa bağlı dejeneratif durumlarda meydana gelen artış oksidatif stresi alevlendirir. Bir sistemdeki reaktif oksijen türlerinin oluşumu sonrası vücudun onları nötralize etme ve yok etme sürecinde oksidatif stres oluşur. Bu stres bir dengesizlik oluşturarak aşırı serbest radikal meydana gelmesine neden olur. Bu nedenle, beyindeki oksidatif dengeyi ve kontrolü korumak zorunludur ve bu, antioksidanlar tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir.⁷⁸ MBhuyan ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlar, antiepileptik tedavilerde oksidatif stresi ortadan kaldırmanın potansiyel bir hedef olduğu ortaya koymaktadır.⁷⁹

Yukarıda verilen bilgiler ışığında, oksidatif stresin epileptik nöbetlerin oluşmasını ve sıklığının artmasını tetiklediği ve ayrıca oksidatif stresin nöbetler sonrası nöron kaybı ve bilişsel bozukları da artırdığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak oksidatif stresin hedeflenmesi, epileptik nöbetlerin ve bununla ilişkili nöronal kayıp ve bilişsel bozuklukların azaltılmasını ve hafifletilmesini sağlayacak yeni terapötiklerin geliştirilmesini sağlayabilir. Bu alanda yapılacak olan yeni çalışmalar, spesifik reaktif türlerini ve bunların normal beyni aşırı uyarılabilirliğe yatkın bir beyin haline getiren mekanizmalarının aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır. Böylece yeni terapötiklerin geliştirilmesi, mevcut antiepileptik ilaçlarla birlikte ya da onların yerini alarak hastalığın hafifletilmesi ve kontrolünü sağlayabilir.

2.2. Sinapik Asit

2.2.1. Sinapik asit tanımı

Canlıların yaşamları boyunca karşılaştığı iç ve dış faktörler sonucu, canlı hücrelerinde serbest radikaller oluşmaktadır. Oluşan serbest radikaller, vücudu olumsuz yönde etkiler ve oksidatif hasara yol açarak oksidatif stres meydana getirir. Oksidatif stres, protein ve DNA hasarına yol açarak hücre ölümüne sebep olmakta ve yaşlanmayı hızlanmaktadır. İnsanlarda oksidatif streste Alzheimer, Parkinson, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi ciddi hastalıkları ortaya çıkarmaktadır.⁸⁰

Vücuda çeşitli besinler ile alınan antioksidan maddeler, serbest radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırır. Vücudumuza aldığımız doğal ürünlerin birçoğunda bulunan antioksidanlar genel olarak bitkisel ürünlerde de yaygın olarak bulunur. Bitkisel ürünlerde bulunan bu antioksidan özellik, flavonoid, sinnamik asit türevleri, kumarin, tokoferol ve fenolik asit gibi fenolik bileşiklerden kaynaklanır.^{81,82}

Sinapik asit (3,5 - dimetoksi - 4 - hidroksisinnamik asit), doğada bulunan fenolik bileşiklerin başlıca dalı olan HCA türevi fitokimyasal bir maddedir. Biyoaktif bir fenolik asit olup kimyasal olarak oluşan çeşitli toksisiteyi zayıflatma ve ortadan kaldırma potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir. İnsan beslenmesinde yaygın olup bitkiler âleminde özellikle tahıllar, çeşitli sebze ve meyveler, yağlı tohumlar ve bazı baharatların yapısında yaygın olarak rastlanmaktadır (Tablo 4.5).^{11,83}

Tablo 2.5. Çeşitli yenilebilir ürünlerde SA miktarı (µg / g)¹¹

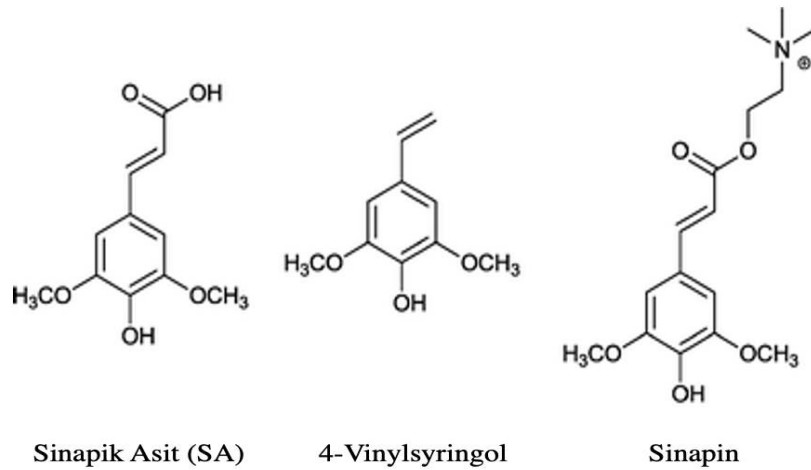
Meyveler	Sinapik asit(µg/g)
Limon (Citrus limon)	72.1 ⁸⁴
Pomelo (Citrus grandis)	22.2 ⁸⁴
Mandalina (Narenciye retikülatı)	18.1 ⁸⁴
Mango (Mangifera indica L.)	7.55 ⁸⁵
Avokado (Persea Americana)	1,93 ⁸⁵
Çilek (Fragaria ananassa L.)	450,30 ⁸⁶
Ahududu (Rubus idaeus L.)	36,89 ⁸⁶
Elmalar (Malus domestica L.)	13.42 ⁸⁶
Armut (Pyrus communis L.)	0.96 ⁸⁶
Yabanmersini (Vaccinium arctostaphylos L.)	73.1 ⁸⁷
Sebzeler	
Beyaz soğan (Allium cepa L.)	2,6 ⁸⁸
Kırmızı soğan (Allium cepa L.)	2,0 ⁸⁸
Sarımsak (Allium sativum L.)	0,5 ⁸⁸
Beyaz lahana (Brassica oleracea var. Capitata)	1,80 ⁸⁹
Tahıllar	
Çavdar (Secale cereale L.)	0,07–0,14 ⁹⁰
Pirinç (Zizania aquatica L.)	1,05 ⁹¹
Yulaf (Avena sativa L.)	56.05 ⁹²
Otlar ve Baharatlar	
Dereotu (Anethum graveolens L.)	230 ⁹³
Anason (Pimpinella anisum L.)	100 ⁹³
Biberiye (Rosmarinus officinalis L.)	690 ⁹³
Adaçayı (Salvia officinalis L.)	280 ⁹³
Acı biber (Kırmızıbiber)	100 ⁹³
Defne Yaprağı (Laurus nobilis)	135 ⁹³

Yapılan çalışmalarla SA'nın enfeksiyonlar, inflamasyon, oksidatif stres, kanser, nörodejenerasyon vb. çeşitli patolojik durumlar üzerinde terapötik etkileri rapor edilmiş olup genel olarak antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikanser ve anksiyolitik özellikleri tanımlanmıştır.^{83,94}

2.2.2. Sinapik asit kimyasal ve fiziksel özellikleri

Kendiliğinden dimerler oluşturma özelliğine sahip olan SA ($C^{11}H^{12}O^5$) (3,5-dimetoksi-4-hidroksisinnamik asit), 224,21 g/mol moleküler ağırlığı ve 203-205 °C erime noktasına sahiptir.¹¹ İçeriğindeki hidrojen bağları ve hidrofobik özelliği sonucu serum albümine bağlanabilmesi sebebiyle kanda taşınır (Şekil 2.4).⁹⁵ İşlenmemiş tahıl ürününde bulunan toplam fenoliklerin %3'ünün biyoyararlanımı ile plazmada bulunabilen maksimum SA seviyesi, 40 nm olarak tanımlanmıştır.⁹⁶

Suda az çözünen SA, doğada serbest ya da ester formunda bulunur. Hidrosinamik esterler, şeker esterleri (glikozit) ya da farklı organik bileşik esterleri olan SA'nın en yaygın glikoziti, sinapoyl glikozdur (glikopiranozil sinapat) ve yüksek sıcaklık ve basınç altında yapısal olarak değişime uğrayıp dekarboksilasyon ürünü olan 4-vinil siringolvinilşiringolu (kanolol) açığa çıkarır. Kanolol, karsinogenezi ve inflamatuvar sitokin indüksiyonunu inhibe eden güçlü bir antioksidan ve antimutajenik ajandır. Kolin esteri olan sinapin (sinapoyl kolin), çeşitli hastalıklarda terapötik etkilere sahip asetilkolinesteraz inhibitörüdür.¹¹ SA'nın antioksidan özelliği ise glikoz esteri olarak bilinen glukozil sinapattan kaynaklanmaktadır.⁹⁷ SA, vücuda oral yolla alındığında emilimi ince bağırsakta gerçekleşmektedir.⁸³



Şekil 2.4. Sinapik asidin yapısı ve biyoaktif türevleri⁹⁵

2.2.3. Sinapik asit farmakolojik özellikleri

Birçok farklı farmakolojik özelliğe sahip olan SA'nın farmakolojik özelliklerini aydınlatmak ve etki mekanizmasını kavramak için yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar

sonucu antioksidan, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, anksiyolitik ve antikanser gibi birçok etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.^{12,98}

2.2.3.1. Antioksidan özellik

Farklı birçok farmakolojik etkiye sahip olan SA'nın başlıca özelliği olan antioksidan etkisi, dejeneratif bozukluklar ve oksidatif stres üzerinde etkin rol oynar. Bu nedenle SA'nın gıda, ilaç ve kozmetik sanayide kullanımı önerilmektedir.⁹⁴

Vücudumuzda sürekli olarak üretilen ROT, vücut homeostazının sağlanması için antioksidanlar olarak bilinen çeşitli temizleyiciler tarafından yakalanarak elimine edilir. Bu dengenin bozulması durumunda, vücutta fazla miktarda ROT üretimi olup çeşitli patolojiler meydana gelir. Oksidatif strese oluşan artış kanser, yaşlanma, nörodejeneratif bozukluklar vb. patolojik sonuçları doğurur. Genel olarak bitkilerde bulunan polifenoller ise yapısında bulundurduğu metoksi ve hidroksil grupları ile antioksidan madde gibi davranarak oksidatif stresin oluşturduğu patojenleri ortadan kaldırır.⁸³ Polifenol ailesine ait bir fenolik asit olan SA'nın antioksidan özelliğinin sebepleri arasında yer alan faktörler şöyle sıralanabilir;

-Yüksek oranda reaktif olan hidroksil radikalleri (OH) sistemlere zarar verme eğilimindedir. SA, OH için güçlü süpürme yeteneğine sahiptir.⁸³

-Vücutta bulunan ROT'lar, nitrik oksit (NO) ile tepkimeye girerek çok kısa yarı ömre sahip, güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOO⁻) oluşturmaktadır. ONOO⁻ oluşumu prooksidan maddelerin oluşumuna neden olmakta ve NO'nun biyoyararlanımını azaltmaktadır.^{99,100} SA ise, proteinler, lipidler ve DNA üzerinde hücrel bileşenlerin oksitlenmesine neden olan güçlü sitotoksit ONOO⁻ ile indüklenen düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) peroksidasyonunu azaltır ve ONOO⁻ süpürme yeteneğine sayesinde antioksidan aktivitesi kazanır.¹⁰¹

- 2,2- difenil- 1- pikrilhidrazilin (DPPH) süpürme kabiliyeti sayesinde SA'nın antioksidan aktivitesi kanıtlanmıştır.⁸³

- Süperoksit anyon radikali (O²⁻) temizleme kabiliyeti ile O²⁻ içeren dehidratazları baskılayabilir ve lökoflavinler, tetrahidropterinler ve katekolaminler gibi bazı bileşikler oksitleyebilir.¹⁰²

Bir grup sinamik asit türevi üzerinde yapılan çalışmada, asitlerin antioksidan aktiviteleri karşılaştırılmış ve SA'nın antioksidan aktivitesinin ferulik asit, siringik asit ve p-kumarik

asit dahil olmak üzere diğer sinnamik asit türlerinden daha yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu kanıtlanmıştır.¹⁰³

2.2.3.2. Antiinflamatuvar özellik

Yapılan çalışmalarla SA'nın inflamasyonu, vasküler endotel hücrelerinde NF- κ B inaktivasyonu yoluyla inhibe ettiği kanıtlanmıştır.⁸³

SA'nın bir fare kolit modelindeki inflamatuvar değişiklikler üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan çalışma sonucuna göre SA, kolon enflamasyonu olan farelerde makroskopik ve mikroskopik doku hasarını azaltmış, antiinflamatuvar etki göstermiştir. İltihaplı dokularda lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak malondialdehit (MDA) seviyesini önemli ölçüde düşürmüş ve kolit sonucu tümör nekroz faktörü- α (TFN- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) seviyelerinde meydana gelen artışı önemli ölçüde azaltmıştır. Bu sonuçlara göre bağırsak iltihabı üzerindeki antiinflamatuvar etkisi kanıtlanmıştır.¹⁰⁴

2.2.3.3. Antibakteriyal özellik

Antimikrobiyal ilaçların, patojen direnci geliştirmesi sebebiyle tedavi etkilerinin azaldığını ve bu nedenle yeni ilaç keşiflerine ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır.¹⁰⁵ Yapılan çalışmalar sonucu SA'nın antibakteriyal etkisi kanıtlanmıştır. SA, birçok bitki türünde patojenik bozukluğa yol açan bir bakteri olan *Xylella fastidio* 'nun büyümesine karşı direnç göstermiştir.¹⁰⁶ Ayrıca meyve ve sebzelerde çürümeye sebep olan *Erwinia carotovora* bakterisinin büyümesini inhibe etmiştir.¹⁰⁷

2.2.3.4. Anksiyolitik özellik

Yükseltilmiş bir artı labirent (EPM) ve delik-tahta testi kullanılarak SA'nın anksiyolitik etkisi üzerinde yapılan bir çalışma sonucuna göre, SA'nın anksiyolitik etkisine GABA nörotransmitter sistemi eşlik eder. SA, GABA reseptörünün agonisti gibi davranarak doza bağımlı bir şekilde tek kortikal nöronlarda GABA akımını güçlendirir. Yapılan çalışmalar sonucu, SA'nın önemli bir anksiyolitik ajan olduğunu ve anksiyolitik benzeri etkilerinin GABAA reseptörleri ve güçlendirici klor (Cl⁻) akımları aracılığıyla gerçekleştiği görülmüştür.¹² Birçok in vitro bulgu, GABAA reseptörlerinin aktivasyonunun, glutamat reseptör agonisti veya A β peptidi tarafından indüklenen nörotoksistiteyi bloke ettiğini göstermektedir.^{108,109}

2.2.3.5. Antikanser özellik

SA'nın antikanser özelliği hakkında yapılan kısıtlı çalışma sonuçlarına göre, SA kanser hücreleri üzerinde ihhıbe edici etkiye sahiptir. Kampa ve ark. insan meme kanseri T47D hücresi üzerinde, SA'nın antiproliferatif etkisini incelemiştir. Çalışma sonucunda SA'nın proliferasyonu engellediğini ve kanser yayılımını %20 oranında engellediği belirtilmiştir.^{91,110}

SA'nın dekarboksilasyon ürünü olan 4-vinil siringol ise, bakteriyel apoptrozunu önleyerek hücre hasarını baskılamaktadır. Bu özellikleriyle mutasyonu inhıbe ettiğı ve antimutajenik etkisi olduğı kanıtlanmıştır.¹¹¹ Cao ve ark. yaptığı çalışmada SA'nın dekarboksilasyon ürünü olan 4-vinil siringol'un ROT üretimine neden olan *Helicobacter pylori* ile enfekte edilmiş Moğol gerbilllerinde mide karsinogenezini engellemede etkili olduğunu bildirmişlerdir.¹¹²

2.2.3.6. Nöroprotektif özellik

SA'nın amiloid β (A β) protein kaynaklı Alzheimer hastalığı üzerindeki nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonucuna göre SA'nın antioksidatif ve antiinflamatuvar aktiviteleri yoluyla hipokampal bölgede nöronal hücre ölümü ve bilişsel işlev bozukluğu dâhil olmak üzere protein ilişkili patolojiyi iyileştirdiğı, bu sayede pasif kaçınma görevindeki bellek bozukluğunu büyük ölçüde azalttığı bulunmuş, alzheimer için teröpatik etkiye sahip olabileceğı düşünülmüştür.¹¹³

2.2.3.7. Antihiperglisemik özellik

Diyabetik ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada SA'nın plazma insülin düzeyini değıştirmeden plazma glikoz düzeyini azalttığı saptanmıştır.¹¹⁴ Bu çalışma sonucuna göre SA'nın antihiperglisemik ajan özelliğine sahip olduğı düşünülmektedir.

2.2.3.8. Hepatoprotektif özellik

Shin ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları araştırma sonucu SA'nın kronik karaciğer hasarı üzerindeki etkisi araştırılmış ve araştırma sonucu olarak SA, karaciğer MDA seviyesi, serum aspartat transaminaz ve alanin transaminaz aktivitelerini azaltmıştır.¹¹⁵ Böylece SA'nın karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif ve antifibrotik etkisi kanıtlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu araştırma için kullanılan Wistar cinsi sıçanlar, Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Laboratuvarında 23 °C oda ısısı, 60± 5% nem dengesi, 12-12 aydınlık-karanlık döngüsü sağlanarak ortam optimal değerlerde tutuldu. Çalışmada besin-su alımları serbest olan 2-3 aylık, 230±30 gr ağırlığında 42 adet Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanıldı.

3.2. Kimyasal Malzemeler ve Uygulanış Şekilleri

Bu araştırma için kullanılan maddeler; sinapik asit, diazepam ve kontrol grubu için salin maddesidir. Sinapik asit 10 ve 20 mg/kg dozlarda intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı. Diazepam 2 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandı. Anestezik olarak 1.25 g/kg i.p. dozda üretan kullanıldı. Epilepsi oluşturmak için kullanılan penisilin G potasyum tuzu 2 µl hacim içinde 500 IU intrakortikal (i.c.) olarak uygulandı. Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlandı.

3.3. Deney Grupları

Deney grupları, uygulanacak maddeler ve maddelerin uygulanma şekilleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Deney grupları, maddeler ve veriliş yolları

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	SHAM	-	-	-	7
2	Kontrol (KONT)	Salin	1 ml/kg	i.p	7
3	Diazepam (DZM)	Diazepam	2 mg/kg	i.p	7
4	Sadece SA (SSA)	Sinapik asit	20mg/kg	i.p	7
5	10 mg/kg SA (SA_10)	Sinapik asit	10 mg/kg	i.p	7
6	20 mg/kg SA (SA_20)	Sinapik asit	20mg/kg	i.p	7

3.4. Deney Prosedürü

Madde uygulamaları penisilin enjeksiyonunda 30 dakika önce yapıldı. Her bir grup için uygulanacak deney prosedürü aşağıda verilmiştir.

SHAM grubu: Bu gruptaki sıçanlara herhangi bir madde uygulaması yapılmadı. Hayvanlar 1,25 g/kg ürethan anestezisine alındı. Cerrahi prosedür bölümünde anlatıldığı gibi baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca arkadan öne doğru bistüri ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla inceltilerek dikkatlice kaldırıldı. Sol hemisfer üzerinde bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra 5 dakikalık bazal aktivite için ECoG kayıtları alındı. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1,2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile girilip çıkıldı ve 120 dk daha ECoG kaydı alınarak kayıt sonlandırıldı. ECoG kaydının ardından hayvanların kalbinden kardiyak puncture metoduyla kan alındı. Hayvanlar daha sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Alınan kan örnekleri 15 dk 4000 rpm’de santrifüj edilerek serumları çıkartıldı. -80 °C’de analizler yapılincaya kadar saklandı.

Kontrol grubu (KONT): Bu gruptaki sıçanlara 08.00-12.00 saatleri arasında i.p. olarak salin uygulaması yapıldı. Hayvanlar 1,25 g/kg ürethan anestezisine alındı. Cerrahi prosedür bölümünde anlatıldığı gibi baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca arkadan öne doğru bistüri ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla inceltilerek dikkatlice kaldırıldı. Sol hemisfer üzerinde bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra 5 dakikalık bazal aktivite için ECoG kayıtları alındı. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra epileptik aktivite, bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1,2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/ 2 µl penisilinin i.c. olarak verilmesiyle oluşturuldu. Penisilin uygulaması sonrası 120 dk daha ECoG kaydı alındı ve kayıt sonlandırıldı. ECoG kaydından sonra anestezi altında bulunan hayvanların kalbinden kardiyak puncture metoduyla kan alındı. Hayvanlar daha sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Alınan kan örnekleri 15 dk 4000 rpm’de santrifüj edilerek serumları çıkartıldı ve -80 °C’de analizler yapılincaya kadar saklandı.

Diazepam grubu (DZM): Bu gruptaki sıçanlara 08.00-12.00 saatleri arasında i.p. olarak 2 mg/kg diazepam uygulaması yapıldı. Hayvanlar 1,25 g/kg ürethan anestezisine alındı. Cerrahi prosedür bölümünde anlatıldığı gibi baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca arkadan öne doğru bistüri ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla inceltilerek dikkatlice kaldırıldı. Sol hemisfer

üzerinde bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra 5 dakikalık bazal aktivite için ECoG kayıtları alındı. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra epileptik aktivite, bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1,2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/ 2 µl penisilinin i.c. olarak verilmesiyle oluşturuldu. Penisilin uygulaması sonrası 120 dk daha ECoG kaydı alındı ve kayıt sonlandırıldı. ECoG kaydından sonra anestezi altında bulunan hayvanların kalbinden kardiyak puncture metoduyla kan alındı. Hayvanlar daha sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Alınan kan örnekleri 15 dk 4000 rpm’de santrifüj edilerek serumları çıkartıldı ve -80 °C’de analizler yapılincaya kadar saklandı.

Sadece SA grubu (SSA): Bu grubun oluşturulmasının temel amacı, SA’nın herhangi bir epileptik aktivite oluşturma potansiyelinin olup olmadığını göstermekti. Bu nedenle yüksek doz olan 20 mg/kg SA dozu tercih edilmiştir. Bu gruptaki sıçanlara 08.00-12.00 saatleri arasında i.p. olarak 20 mg/kg SA uygulaması yapıldı. Hayvanlar 1,25 g/kg üreten anestezisine alındı. Cerrahi prosedür bölümünde anlatıldığı gibi baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca arkadan öne doğru bistüri ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla inceltilerek dikkatlice kaldırıldı. Sol hemisfer üzerinde bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra 5 dakikalık bazal aktivite için ECoG kayıtları alındı. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra, bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1,2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile girilip çıkıldı. 120 dk daha ECoG kaydı alındı ve kayıt sonlandırıldı. ECoG kaydından sonra anestezi altında bulunan hayvanların kalbinden kardiyak puncture metoduyla kan alındı. Hayvanalar daha sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Alınan kan örnekleri 15 dk 4000 rpm’de santrifüj edilerek serumları çıkartıldı ve -80 °C’de analizler yapılincaya kadar saklandı.

10 mg/kg SA grubu (SA_10): Bu gruptaki sıçanlara 08.00-12.00 saatleri arasında i.p. olarak 10 mg/kg SA uygulaması yapıldı. Hayvanlar 1,25 g/kg üreten anestezisine alındı. Cerrahi prosedür bölümünde anlatıldığı gibi baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca arkadan öne doğru bistüri ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla inceltilerek dikkatlice kaldırıldı. Sol hemisfer üzerinde bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra 5 dakikalık bazal

aktivite için ECoG kayıtları alındı. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra epileptik aktivite, bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1,2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/ 2 µl penisilinin i.c. olarak verilmesiyle oluşturuldu. Penisilin uygulaması sonrası 120 dk daha ECoG kaydı alındı ve kayıt sonlandırıldı. ECoG kaydından sonra anestezi altındaki hayvanların kalbinden kardiyak puncture metoduyla kan alındı. Hayvanlar daha sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Alınan kan örnekleri 15 dk 4000 rpm’de santrifüj edilerek serumları çıkartıldı ve -80 °C’de analizler yapıncaya kadar saklandı.

20 mg/kg SA grubu (SA_20): Bu gruptaki sıçanlara 08.00-12.00 saatleri arasında i.p. olarak 20 mg/kg SA uygulaması yapıldı. Hayvanlar 1,25 g/kg üretan anestezisine alındı. Cerrahi prosedür bölümünde anlatıldığı gibi baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca arkadan öne doğru bistüri ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla inceltilerek dikkatlice kaldırıldı. Sol hemisfer üzerinde bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra 5 dakikalık bazal aktivite için ECoG kayıtları alındı. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra epileptik aktivite, bregma hattının 2 mm lateraline, 1 mm önüne ve 1,2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/ 2 µl penisilinin i.c. olarak verilmesiyle oluşturuldu. Penisilin uygulaması sonrası 120 dk daha ECoG kaydı alındı ve kayıt sonlandırıldı. ECoG kaydından sonra anestezi altında bulunan hayvanların kalbinden kardiyak puncture metoduyla kan alındı. Hayvanlar daha sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Alınan kan örnekleri 15 dk 4000 rpm’de santrifüj edilerek serumları çıkartıldı ve -80 °C’de analizler yapıncaya kadar saklandı.

3.5. Elektrofizyolojik Çalışma Prosedürü

3.5.1. Cerrahi prosedür

Tüm gruplarda, her bir hayvan üretan ile anesteziye alındıktan sonra stereotaksik çerçeveye tespit edildi. Baş bölgesi tıraş edildikten sonra kafa derisi orta hat boyunca arkadan öne doğru bistüri ile kesildi (Resim 3.1 ve Resim 3.2). Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla inceltilerek dikkatlice kaldırıldı.



Resim 3.1. Cerrahi işlem



Resim 3.2. Sol serebral korteks üzerindeki kemik parçası alınan hayvanların genel görüntüsü

3.5.2. Elektrofizyolojik kayıtlar

Sol hemisfer üzerinde bregma hattının lateralinde açılan somatomotor korteks alanına iki adet Ag-AgCl top elektrotlar yerleştirildi (Resim 3.3). Elektrotlar yerleştirildikten sonra deney süresince PowerLab sistemi (PoweLab/8 SP ADInstruments, Avustralya) ile ECoG kayıtları alındı. Alınan kayıtlar PowerLab Chart v.7.0 yazılım programı yardımıyla sayısallaştırıldı.



Resim 3.3. Kayıt düzeneyine bağlanmış ve ECoG kaydı alınan hayvanların genel görüntüsü

3.5.3. Epileptiform aktivitenin oluşturulması

Epileptik aktivite, bregma hattının 2 mm latereline, 1 mm önüne ve 1,2 mm korteks derinliğine Hamilton mikroenjektörü ile 500 IU/2 μ l penisilinin i.c. olarak verilmesiyle oluşturuldu (Resim 3.4).



Resim 3.4. İlk 5 dakikalık kayıttan hemen sonra korteks içinde Hamilton mikroenjektörü ile penisilin uygulanması

3.5.4. Çalışmanın sonlandırılması

ECoG kaydından sonra anestezi altında bulunan hayvanların kalplerinden kardiyak puncture metoduyla kan alındı (Resim 3.5). Hayvanlar daha sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Alınan kan örnekleri 15 dk 4000 rpm’de santrifüj (Nüve Nf 1200R, Ankara; Türkiye) edilerek serumları çıkartıldı ve -80 °C’de analizler yapılncaya kadar saklandı (Resim 3.6).



Resim 3.5. ECoG kaydı ardından kardiyak puncture yöntemi ile kalpten kan alınma işlemi



Resim 3.6. Alınan kanların santifirüj edilmesi ile serum elde etme işlemi

3.6. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

Çalışmamızda katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri ELISA kitleri ile bakıldı. Çalışmada ELK (ELK Biotechnology CO., Ltd., Wuhan, Çin) marka ELISA kitleri kullanıldı.

3.6.1. Elisa yöntemi

Çalışmada CAT, GPx, SOD ve MDA elisa kitleri kullanıldı.

Kit içerikleri:

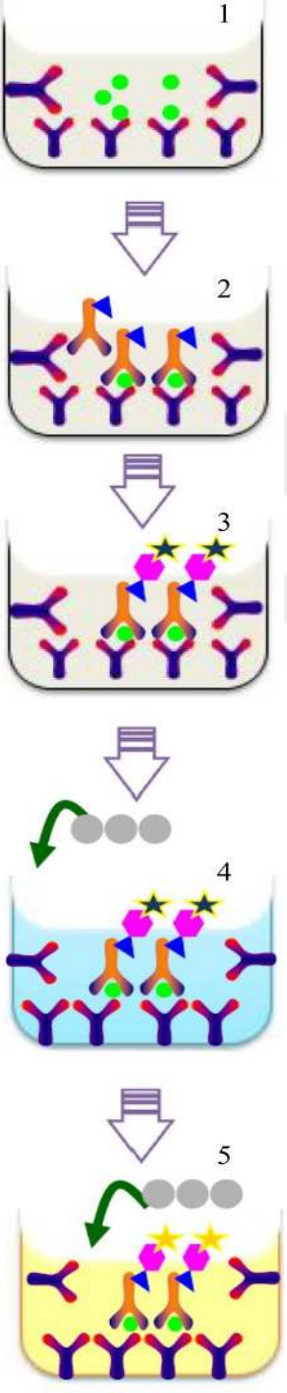
- Önceden kaplanmış Mikroplaka (8X12)
- Standart (liyofilize)
- Standart/Numune Seyreltici Tamponu
- Biotinlenmiş Antikor (100×)
- Biotinlenmiş Antikor Seyreltici
- Streptavidin-HRP (100×)
- HRP Seyreltici
- Yıkama Tamponu (25×)
- TMB Yüzey Çözümü
- Reaktif durdur
- Plate kapama bantları

Elisa testi prosedüründe standartların hazırlanışı aşağıdaki gibidir (Tablo 3.2);

- 1) Çalışmaya başlamadan önce kan serumları ve kitler oda ısısına getirildi. Oda sıcaklığındaki serumlar vorteksle homojenize edildi.
- 2) Homojenize halde olan örnekler ürün kullanım protokolündeki önerilere uygun olarak dilue edildi.
- 3) 25X konsantrede olan “yıkama solüsyonu” distile suyla 1/25 oranında seyreltildi.
- 4) Liyofize formda olan standartta 1000 µl “standart dilüsyon tamponu” ilave edilerek 10 dakika boyunca oda ısısında bekletildi sonrasında vortekslenerek homojenize forma getirildi.
- 5) Standartların seyreltilmesi amacıyla 6 adet ependorf tüpüne numara verildi.
- 6) Her bir tüpe 500 µl “standart dilüsyon solüsyonu” ilave edildi. Sonra bir önceki basamakta hazırlanan orijinal standarttan pipetaj yapılarak sırayla 500 µl dilue edilen standartlarla diğer tüplere 500 µl aktarıldı.

- 7) Sonuçta orijinal standart dahil olmak üzere farklı konsantrasyonda 7 adet standart form elde edildi.
- 8) Elde edilen bu standartların yoğunluğu çalışılan parametreye göre değişkenlik göstermektedir.

Tablo 3.2. Eliza prosedür özeti

	1. Kit oda sıcaklığında dengelendikten sonra, her kuyuya 100µL standart çalışma Tamponu (talimatlara göre kademeli olarak seyreltilmiş) veya 100µL numune eklendi ve 37°C'de 80 dakika inkübasyonda bekletildi. 2. Platelerdeki sıvı döküldü, her kuyuya 200 µL Yıkama Tamponu eklenerek plateler 3 kez yıkandı. Plateler kurutulduktan sonra, her kuyuya 100µL Biotinylated Antibody çalışma solüsyonu eklendi ve 37°C'de 50 dakika inkübasyonda bekletildi. 3. Platelerdeki sıvı döküldü, her kuyuya 200 µL Yıkama Tamponu eklenerek plateler 3 kez yıkandı. Plateler kurutulduktan sonra her kuyucuğa 100µL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu eklendi, 37°C'de 50 dakika inkübasyonda bekletildi. 4. Platelerdeki sıvı döküldü, her kuyuya 200 µL Yıkama Tamponu eklenerek plateler 5 kez yıkandı. Plateler kurutulduktan sonra her kuyucuğa 90µL TMB eklendi, 37°C'de 20 dakika inkübasyonda bekletildi. 5. Her kuyuya 50µL durdurma solüsyonu eklendi, plateler 5 dakika ince 450nm'de okutuldu
--	---

3.7. İstatistiksel Analiz

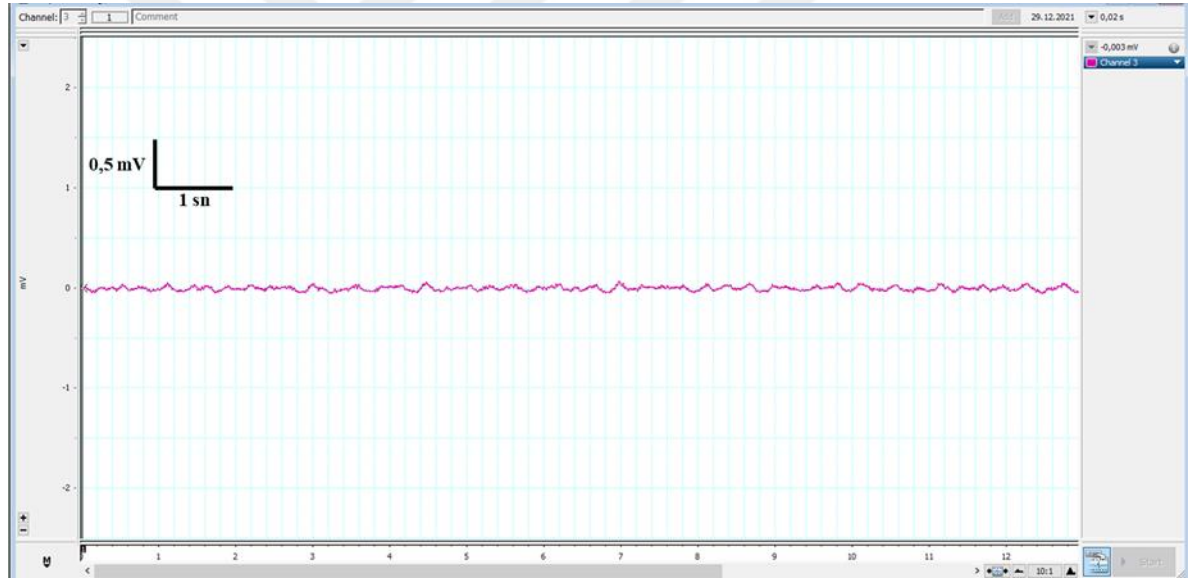
Her hayvan için elde edilen kayıtlardan epileptiform aktivite başlama latensi, diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği software yazılımı (Chart v.7.3.8, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Avustralya) kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. CAT, SOD, GPx ve MDA seviyelerine ait değerler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edildi. Epileptiform aktivite kayıtları beşer dakikalık periyotlara ayrıldıktan sonra analiz edildi. İlk epileptiform aktivite, her bir periyottaki diken-dalga sıklığı, diken-dalga genliği ölçümleri ve antioksidan enzimlerin gruplar arası farklılıkları Kruskal-Wallis testi ile incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı farkları olan gruplar, homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi ile analiz edildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak P <0.05 kabul edildi. Analizlerde GraphPad Prism 8 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Elektrokortikografik Bulgular

4.1.1. Sham gruplarında ve penisilinle uyarılmayan hayvanlarda sinapik asit uygulamasının etkisi

Çalışmada kullanılan SA, her grupta en az yedi hayvan olacak şekilde uygulanmıştır. Bu maddenin tek başına sürmekte olan bazal aktiviteye bir etkisi olup olmadığı test edildi. Buna göre, çalışmada kullanılan sadece 20 mg/kg SA dozu uygulamasında bazal aktivite üzerinde herhangi bir epileptiform aktivite etkisi gözlemlenmedi (Şekil 4.1). Benzer şekilde Sham gruplarında da herhangi bir epileptik aktivite deşarjı gözlenmedi.



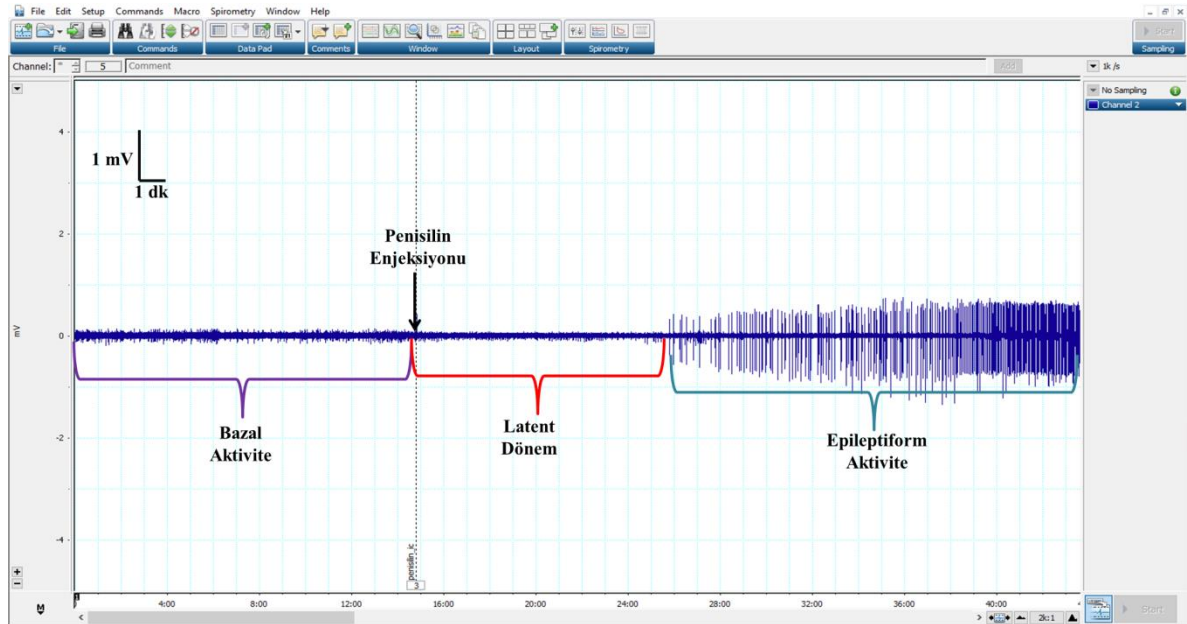
Şekil 4.1. Üretan anestezisi altındaki Wistar sıçanda sol hemisferin somatomotor alanına ait tipik bir bazal aktivite kaydı

4.1.2. Penisilin kaynaklı epileptiform aktivitenin incelenmesi

Penisilin, kortekste epileptik boşalmalara sebep olmaktadır ve bu durum elektrokortikogram (ECoG) kayıtlarında belirgin bir şekilde kaydedilebilir. Kontrol (KONT) grubunda penisilin korteks yüzeyinden 1,2 mm aşağısına enjekte edilmesinden 363-602 saniye sonra ECoG kayıtlarında diken-dalga motiflerinin ortaya çıkması ile kendini gösterdi (Şekil 4.2).

Penisilin verilmesinden yaklaşık 363-602 saniye sonra başlayan bu epileptik boşalmalar, kayıt süresi olan 120 dakika boyunca devam etmiştir.

KONT grubunda penisilin verilmesinden sonraki ilk periyot olan 0-5 dk arasında ortalama diken-dalga sayısı 0 ve diken-dalga genliği 0,529 mV olarak bulundu. Ortalama diken-dalga sıklığının en yüksek olduğu periyot 31-35. dk arasında ve 183,57 olarak bulunurken, diken-dalga genliğinin en yüksek olduğu periyot 16-20. dk arasında ve 1,752 mV olarak saptandı. KONT grubunda son periyot olan 116-120. dk arasında ortalama diken dalga sayısı 41,57 olarak bulunurken, diken dalga genliği ise 0,748 mV olarak bulundu.



Şekil 4.2. Penisilin G enjeksiyonundan sonra ECoG dalgalarında gözlenen değişimler

Penisilin enjeksiyonundan hemen sonra başlayan ve bazal aktiviteye göre daha düşük genlikte dalgalarla kendisini gösteren latens dönemi, KONT grubunda ortalama 470,22 saniye sürdü. Bu dönemin sonunda ise genellikle belirgin bir geçiş dönemi olmadan ani, düzensiz diken-dalga başlangıçları gözlenmekte ve epileptik süreç başlamaktaydı.

4.1.3. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı

Penisilin sonrası epileptiform aktiviteye ait diken dalgalar 363–1210 saniyeler arasında görülmeye başlandı (Tablo 4.1 ve Şekil 4.3). Gruplar ilk epileptiform aktivite başlama

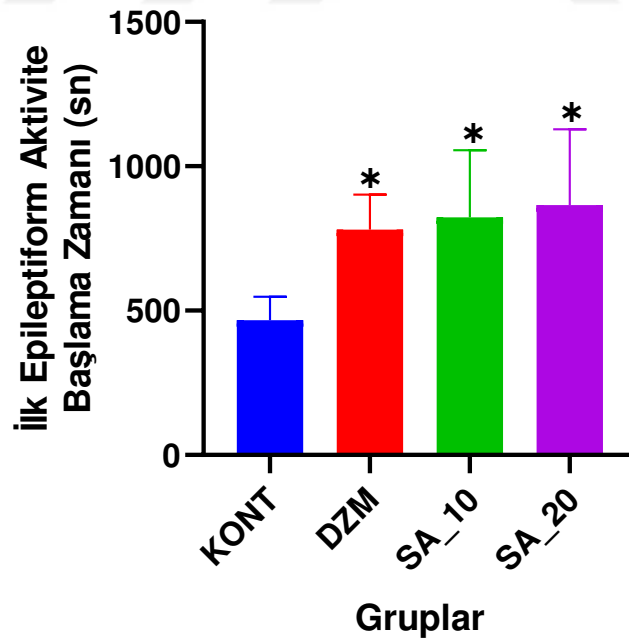
zamanına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0,0065$).

Tablo 4.1. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
KONT	7	466,71	81,19	363	602	0,0065
DZM	7	780,71*	121,70	561	893	
SA_10	7	823,33*	231,88	449	1075	
SA_20	7	865,00*	263,71	677	1210	

*Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. (*KONT grubuna göre anlamlı).

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde diezepam (DZM), SA_10 ve SA_20 gruplarının ilk epileptiform aktivite başlama zamanı ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,0311$, $p=0,0293$ ve $p=0,0259$). Buna ek olarak SA_10 ve SA_20 gruplarının latens ortalamaları DZM grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P<0,05$).



Şekil 4.3. İlk epileptiform aktivitenin başlama zamanı (*KONT grubuna göre anlamlı)

4.1.4. Sinapik asit kullanımının epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı üzerine etkisi

Gruplarından alınan 5 dakikalık bazal aktivite kayıtları süresince ECoG kayıt ölçümlerinde herhangi bir epileptiform aktivite kaydı belirlenmedi. Penisilin uygulaması sonrası beşer dakikalık periyotlarda alınan 24 farklı ölçümde ise belirli sayılarda diken-dalga frekans değerleri elde tespit edilmiştir (Şekil 4.4). Farklı zamanlarda ölçülen diken dalga sıklığı (DDS) değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar daha sonraki bölümlerde tablolarlar halinde verilmiştir. Tablolar incelendiğinde, penisilin uygulaması sonrası 06-65 ve 76-120 dakikaları arasında tüm grupların ortalama diken dalga sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Fakat 66-75 dakikaları arasında alınan diken dalga sıklığı kayıtlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Gruplardan alınan 120 dakikalık ECoG kayıtlarından elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına ait istatistiksel veriler ayrıntılı olarak aşağıda verildi.

Gruplardan alınan veriler daha ayrıntılı incelendiğinde, 0-5 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite DDS ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P > 0,05$), (Tablo 4.2).

Gruplardan alınan veriler incelendiğinde, 6-10 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite DDS ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,0001$), (Tablo 4.2). Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p = 0,0006$, $p = 0,0077$ ve $p = 0,0006$).

Gruplardan alınan veriler incelenmesi sonucunda, 11-15 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite DDS ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P = 0,0388$), (Tablo 4.2). Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde DZM, ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla; $p = 0,0013$, ve $p = 0,0165$).

Gruplardan alınan verilerin sonuçlarına göre, 16-20 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P = 0,0162$) (Tablo 4.2). DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p

değerleri sırasıyla; $p=0,0001$, $p=0,0018$ ve $p=0,0001$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
0-5	KONT	7	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	DZM	7	0,00	0,00	0,00	0,00	
	SA_10	7	0,00	0,00	0,00	0,00	
	SA_20	7	0,00	0,00	0,00	0,00	
6-10	KONT	7	28,71	28,63	1,00	77,00	0,0001
	DZM	7	0,00	0,00	0,00	0,00	
	SA_10	7	10,14	26,84	0,00	71,00	
	SA_20	7	0,00	0,00	0,00	0,00	
11-15	KONT	7	99,14	93,18	25,00	305,00	0,0388
	DZM	7	0,14	0,38	0,00	1,00	
	SA_10	7	46,14	76,56	0,00	165,00	
	SA_20	7	19,86	35,16	0,00	97,00	
16-20	KONT	7	159,00	116,27	93,00	416,00	0,0162
	DZM	7	18,29	17,75	1,00	44,00	
	SA_10	7	62,14	91,67	0,00	227,00	
	SA_20	7	41,71	57,67	0,00	136,00	
21-25	KONT	7	175,86	134,42	75,00	464,00	0,0310
	DZM	7	71,43	41,95	19,00	133,00	
	SA_10	7	63,71	64,34	1,00	163,00	
	SA_20	7	43,86	56,42	0,00	131,00	
26-30	KONT	7	177,57	126,77	60,00	441,00	0,0320
	DZM	7	69,86	33,59	20,00	122,00	
	SA_10	7	68,57	50,89	10,00	138,00	
	SA_20	7	64,86	67,92	0,00	155,00	
31-35	KONT	7	183,57	141,72	58,00	478,00	0,0296
	DZM	7	54,14	36,97	15,00	112,00	
	SA_10	7	70,00	38,77	19,00	112,00	
	SA_20	7	60,57	51,03	0,00	116,00	
36-40	KONT	7	181,00	123,07	70,00	418,00	0,0050
	DZM	7	52,14	37,31	10,00	115,00	
	SA_10	7	69,57	33,00	15,00	97,00	
	SA_20	7	47,43	50,31	0,00	110,00	

ECoG kayıtlarının 21-25 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0310$) (Tablo 4.2). DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0006$, $p=0,0002$ ve $p=0,0001$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 26-30 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0320$) (Tablo 4.2). DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0004$, $p=0,0003$ ve $p=0,0002$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 31-35 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0296$) (Tablo 4.2). DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0001$, $p=0,0001$ ve $p=0,0001$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 36-40 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0050$) (Tablo 4.2). DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0001$, $p=0,0002$ ve $p=0,0001$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 41-45 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0050$) (Tablo 4.3). DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0001$, $p=0,002$ ve $p=0,0001$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 46-50 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0036$)

(Tablo 4.3). DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0030$, $p=0,0021$ ve $p=0,0001$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 51-55 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0183$) (Tablo 4.3). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0472$ ve $p=0,0291$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 56-60 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0167$) (Tablo 4.3). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0124$ ve $p=0,0242$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 61-65 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0164$) (Tablo 4.3). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0223$ ve $p=0,0269$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grupların veri sonuçları, 66-70 ve 71-75 dakikaları arasında grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirlendi (p değerleri sırasıyla; $p=0,3086$ ve $p=0,0609$) (Tablo 4.2).

ECoG kayıtlarının 76-80 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0158$) (Tablo 4.3). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0359$ ve $p=0,0359$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECOG kayıtlarının 81-85 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P= 0,0083$) (Tablo 4.4). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0191$ ve $p=0,0237$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
41-45	KONT	7	182,29	117,99	78,00	397,00	0,0050
	DZM	7	56,29	35,15	25,00	120,00	
	SA_10	7	70,43	32,79	29,00	105,00	
	SA_20	7	56,86	53,22	0,00	124,00	
46-50	KONT	7	157,71	83,19	82,00	281,00	0,0036
	DZM	7	64,71	36,19	23,00	140,00	
	SA_10	7	62,14	33,29	23,00	91,00	
	SA_20	7	47,14	52,39	0,00	126,00	
51-55	KONT	7	116,57	54,53	34,00	205,00	0,0183
	DZM	7	82,29	34,18	35,00	142,00	
	SA_10	7	47,14	34,32	11,00	95,00	
	SA_20	7	42,43	54,19	0,00	125,00	
56-60	KONT	7	110,00	31,05	73,00	155,00	0,0167
	DZM	7	80,14	40,78	26,00	152,00	
	SA_10	7	33,00	35,43	1,00	85,00	
	SA_20	7	40,86	48,81	0,00	106,00	
61-65	KONT	7	101,20	19,74	78,00	123,00	0,0164
	DZM	7	60,29	48,15	10,00	151,00	
	SA_10	7	29,43	37,81	0,00	88,00	
	SA_20	7	29,00	38,56	0,00	86,00	
66-70	KONT	7	72,71	45,16	11,00	121,00	0,3086
	DZM	7	57,71	40,20	10,00	124,00	
	SA_10	7	27,43	34,32	0,00	77,00	
	SA_20	7	39,57	40,21	0,00	94,00	
71-75	KONT	7	74,86	48,68	1,00	133,00	0,0609
	DZM	7	61,00	45,28	11,00	127,00	
	SA_10	7	26,86	36,12	0,00	80,00	
	SA_20	7	36,43	41,34	0,00	83,00	
76-80	KONT	7	92,43	36,92	63,00	167,00	0,0158
	DZM	7	64,00	45,60	14,00	132,00	
	SA_10	7	27,86	40,37	0,00	88,00	
	SA_20	7	27,14	38,98	0,00	85,00	

Grupların veri sonuçları, 86-90 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P=0,0061$) (Tablo 4.4). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0100$ ve $p=0,0342$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 91-95 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P=0,0069$) (Tablo 4.4). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0202$ ve $p=0,0110$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 96-100 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P=0,0138$) (Tablo 4.4). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0303$ ve $p=0,0493$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ECoG kayıtlarının 101-105 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P=0,0001$) (Tablo 4.4). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0015$ ve $p=0,0001$). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

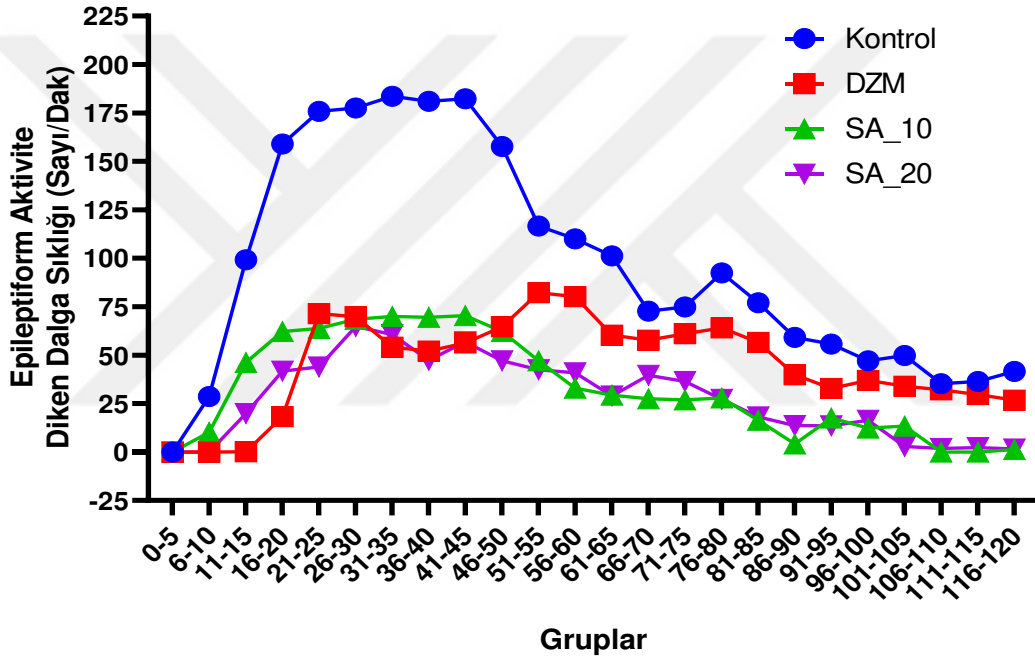
ECoG kayıtlarının 106-110 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P=0,0003$) (Tablo 4.4). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0006$ ve $p=0,0006$). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının DZM grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla; $p=0,0011$ ve $p=0,0011$).

Tablo 4. 4 Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığına (sayı/dakika) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
81-85	KONT	7	77,00	27,07	55,00	130,00	0,0083
	DZM	7	56,57	42,54	8,00	138,00	
	SA_10	7	16,33	32,38	0,00	82,00	
	SA_20	7	18,17	30,77	0,00	75,00	
86-90	KONT	7	59,14	27,27	21,00	94,00	0,0061
	DZM	7	39,86	28,94	7,00	86,00	
	SA_10	7	4,20	8,84	0,00	20,00	
	SA_20	7	13,60	29,85	0,00	67,00	
91-95	KONT	7	55,71	23,93	19,00	90,00	0,0069
	DZM	7	32,86	14,05	11,00	53,00	
	SA_10	7	17,50	28,36	0,00	67,00	
	SA_20	7	13,50	17,09	0,00	40,00	
96-100	KONT	7	47,14	27,56	6,00	92,00	0,0138
	DZM	7	37,00	19,14	11,00	68,00	
	SA_10	7	12,33	22,91	0,00	57,00	
	SA_20	7	16,33	28,00	0,00	72,00	
101-105	KONT	7	49,83	10,53	36,00	67,00	0,0001
	DZM	7	34,00	17,66	13,00	59,00	
	SA_10	7	13,33	25,63	0,00	64,00	
	SA_20	7	2,83	4,49	0,00	10,00	
106-110	KONT	7	35,29	12,02	17,00	54,00	0,0003
	DZM	7	32,14	20,19	11,00	69,00	
	SA_10	7	0,00	0,00	0,00	0,00	
	SA_20	7	1,83	2,23	0,00	5,00	
111-115	KONT	7	36,43	12,43	20,00	58,00	0,0001
	DZM	7	29,71	15,23	12,00	51,00	
	SA_10	7	0,00	0,00	0,00	0,00	
	SA_20	7	2,33	5,24	0,00	13,00	
116-120	KONT	7	41,57	30,10	20,00	108,00	0,0006
	DZM	7	26,71	12,71	10,00	50,00	
	SA_10	7	1,33	3,27	0,00	8,00	
	SA_20	7	1,50	3,67	0,00	9,00	

ECOG kayıtlarının 111-115 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($P=0,0001$) (Tablo 4.4). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0001$ ve

p=0,0001). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının DZM grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0,0007 ve p=0,0009). ECoG kayıtlarının 116-120 dakikaları arasında, grupların epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi (P=0,0006) (Tablo 4.4). SA_10 ve SA_20 gruplarının DDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,0002 ve p=0,0002). Aynı zaman diliminde diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).



Şekil 4.4. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-120 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) değerleri

4.1.5. Sinapik asit uygulamasının toplam epileptiform aktivite diken dalga sıklığına etkisi

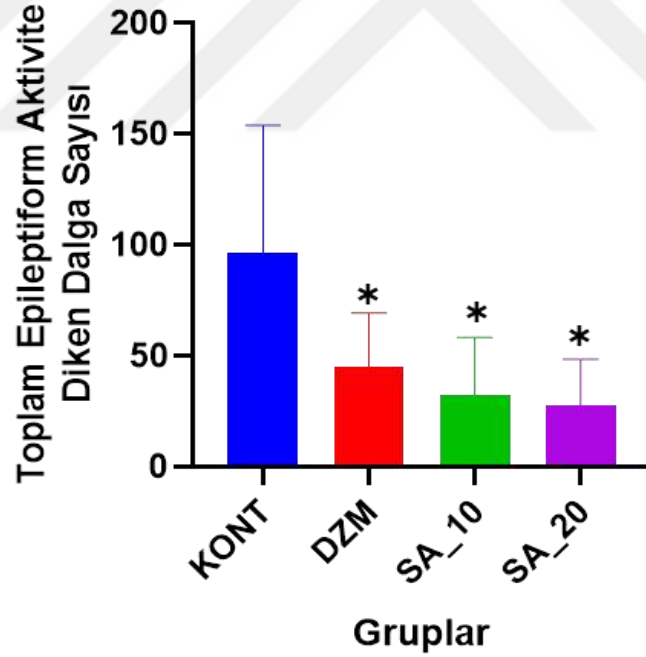
Gruplarda penisilin uygulaması sonrasında 120 dakikalık ECoG kaydı süresince meydana gelen toplam diken dalga sayı ortalamaları değerlendirildi. Gruplar toplam diken dalga sıklığı (TDDS) sayılarının ortalamaları bakımından karşılaştırılması sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0,0001), (Tablo 4.5, Şekil 4.5).

Tablo 4. 5 Tüm gruplarda penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen toplam epileptiform aktivite diken-dalga sayıları ortalamalarına ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
KONT	7	2263,00	897,04	1430,00	3821,00	<0,0001
DZM	7	1076,43*	412,70	736,00	1865,00	
SA_10	7	769,71*	504,42	199,00	1607,00	
SA_20	7	651,71*	580,23	17,00	1443,00	

*KONT grubuna göre anlamlı

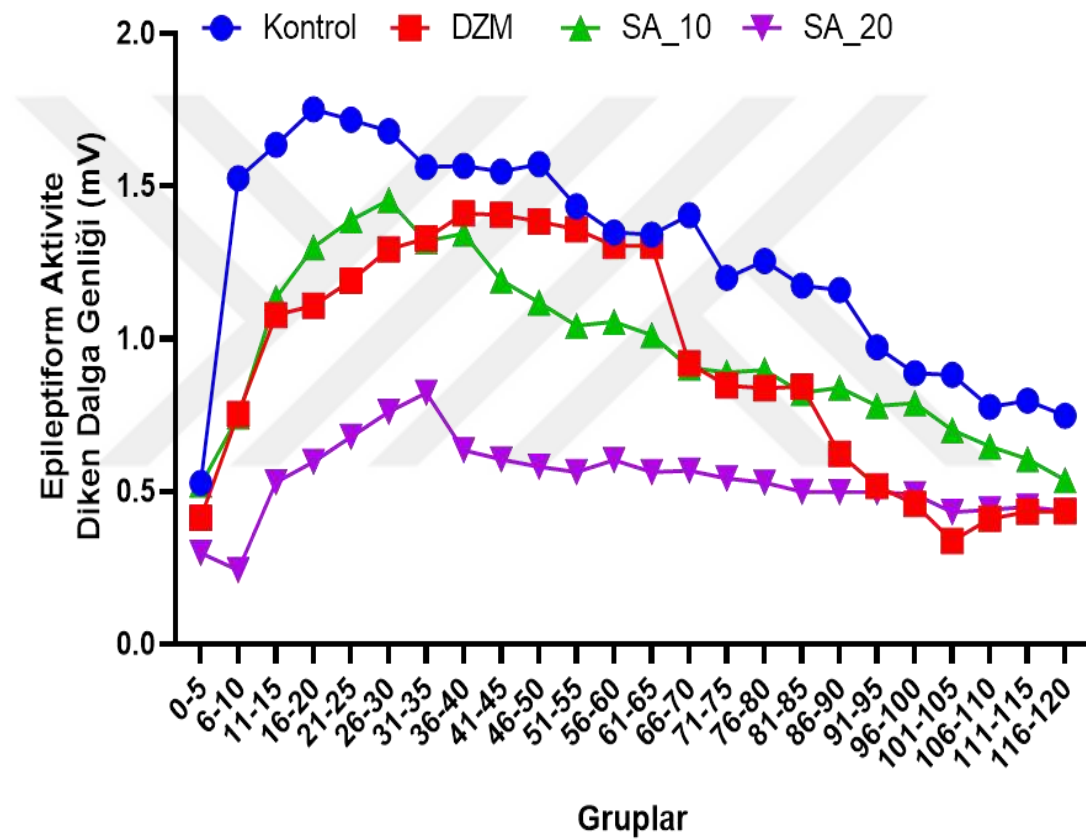
Gruplardan alınan ECoG kayıtları daha ayrıntılı incelendiğinde, toplam epileptiform aktivite diken dalga sayısı ortalamaları bakımından DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının TDDS ortalamalarının KONT grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,0390$, $p=0,0001$ ve $p<0,0001$). SA_20 grubunun TDDS ortalamalarının DZM ve SA_10 gruplarına göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; $p=0,2863$ ve $p=0,9999$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.5. Penisilin sonrası 120 dakikalık kayıtlardan elde edilen toplam diken-dalga sayısı ortalamalarının gösterimi (* KONT grubuna göre anlamlı)

4.1.6. Sinapik asit uygulamasının epileptiform aktivitenin diken dalga genliği üzerine etkisi

Uygulanan maddelerin epileptiform aktivite genliği üzerine etkilerini hesaplamak için, penisilin uygulamasından itibaren beşer dakikalık periyotlarla 120 dakikalık diken dalga genliği/dk (min-maks) değerleri hesaplanarak grupların her ölçüm aralığında elde edilen diken dalga genlik ortalama değerleri ve gruplar arası farklılıkları içeren bulguların özeti Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Penisilin sonrası kayıtlardan elde edilen 0-120 dakikaları arasındaki zamana bağlı diken-dalga genliği (mV) değerleri.(Gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi * $P<0,01$; Δ Gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi $P<0,05$)

Farklı zamanlarda ölçülen diken dalga genlik değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar daha sonraki bölümlerde tablolarlar halinde verildi. Tablo değerlerimiz; penisilin uygulaması sonrası 0-5 ve 11-120 dakikaları arasında tüm gruplardan alınan ortalama diken dalga genlikleri bakımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6-4.8). Fakat 6-11

dakikaları arasında gruplarının diken dalga genlikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0181$).

Tablo 4.6. Tüm gruplarda penisilin sonrası 0-40. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
0-5	KONT	7	0,53	0,25	0,22	0,91	0,2529
	DZM	7	0,41	0,27	0,08	0,91	
	SA_10	7	0,52	0,28	0,23	0,94	
	SA_20	7	0,30	0,12	0,16	0,46	
6-10	KONT	7	1,53	0,98	0,31	2,64	0,0181
	DZM	7	0,75	0,53	0,16	1,76	
	SA_10	7	0,75	0,65	0,18	2,08	
	SA_20	7	0,24	0,09	0,13	0,37	
11-15	KONT	7	1,64	0,84	0,53	2,69	0,0759
	DZM	7	1,08	0,61	0,56	2,33	
	SA_10	7	1,13	1,06	0,17	3,03	
	SA_20	7	0,53	0,29	0,23	1,10	
16-20	KONT	7	1,75	0,81	0,47	2,62	0,0914
	DZM	7	1,11	0,77	0,00	2,52	
	SA_10	7	1,30	1,11	0,17	3,15	
	SA_20	7	0,60	0,41	0,23	1,42	
21-25	KONT	7	1,72	0,88	0,40	2,37	0,1535
	DZM	7	1,19	0,62	0,14	1,96	
	SA_10	7	1,39	1,04	0,30	3,01	
	SA_20	7	0,68	0,46	0,21	1,50	
26-30	KONT	7	1,68	0,74	0,45	2,27	0,1308
	DZM	7	1,29	0,60	0,29	1,96	
	SA_10	7	1,45	0,98	0,60	3,06	
	SA_20	7	0,76	0,49	0,25	1,57	
31-35	KONT	7	1,56	0,63	0,51	1,93	0,3663
	DZM	7	1,33	0,77	0,06	2,10	
	SA_10	7	1,32	0,73	0,54	2,31	
	SA_20	7	0,82	0,48	0,22	1,49	
36-40	KONT	7	1,57	0,66	0,48	2,09	0,1263
	DZM	7	1,41	0,71	0,63	2,20	
	SA_10	7	1,34	0,74	0,54	2,35	
	SA_20	7	0,64	0,44	0,19	1,22	

6-11 dakikaları arasında gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde SA_20 grubunun DDG ortalamasının KONT grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p=0,0123$).

Tablo 4.7. Tüm gruplarda penisilin sonrası 41-80. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
41-45	KONT	7	1,55	0,67	0,52	2,20	0,0922
	DZM	7	1,41	0,86	0,36	2,53	
	SA_10	7	1,19	0,57	0,60	1,94	
	SA_20	7	0,60	0,40	0,21	1,22	
46-50	KONT	7	1,57	0,74	0,49	2,22	0,1065
	DZM	7	1,38	0,90	0,21	2,47	
	SA_10	7	1,12	0,58	0,59	1,99	
	SA_20	7	0,58	0,35	0,16	1,10	
51-55	KONT	7	1,43	0,69	0,49	2,22	0,0989
	DZM	7	1,36	0,97	0,19	2,73	
	SA_10	7	1,04	0,54	0,56	1,72	
	SA_20	7	0,56	0,34	0,18	1,08	
56-60	KONT	7	1,35	0,71	0,46	2,22	0,2992
	DZM	7	1,30	0,96	0,08	2,76	
	SA_10	7	1,06	0,63	0,47	1,95	
	SA_20	7	0,60	0,39	0,15	1,23	
61-65	KONT	7	1,34	0,69	0,43	2,20	0,1946
	DZM	7	1,31	0,78	0,34	2,49	
	SA_10	7	1,01	0,59	0,45	1,92	
	SA_20	7	0,56	0,36	0,16	1,24	
66-70	KONT	7	1,40	0,72	0,37	2,12	0,1266
	DZM	7	0,92	0,66	0,07	1,70	
	SA_10	7	0,91	0,47	0,42	1,53	
	SA_20	7	0,57	0,35	0,19	1,22	
71-75	KONT	7	1,20	0,65	0,40	2,08	0,2083
	DZM	7	0,85	0,61	0,07	1,70	
	SA_10	7	0,89	0,52	0,41	1,58	
	SA_20	7	0,54	0,37	0,19	1,25	
76-80	KONT	7	1,26	0,57	0,52	2,05	0,1123
	DZM	7	0,84	0,57	0,07	1,43	
	SA_10	7	0,90	0,56	0,40	1,79	
	SA_20	7	0,53	0,40	0,17	1,32	

120 dakikalık ECoG kayıtları süresince (6-10 periyot hariç) DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının DDG ortalamalarının KONT grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Buna ek olarak DZM, SA_10 ve SA_20 gruplarının DDG ortalamaları bakımından kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,025$).

Tablo 4.8. Tüm gruplarda penisilin sonrası 81-120. dakikalar arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliğine (mV) ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Periyot	Gruplar	N	Ortalama	SD	Min	Mak	P
81-85	KONT	7	1,17	0,53	0,50	1,83	0,1146
	DZM	7	0,84	0,50	0,07	1,42	
	SA_10	7	0,82	0,55	0,32	1,63	
	SA_20	7	0,50	0,38	0,18	1,28	
86-90	KONT	7	1,16	0,53	0,55	1,91	0,1041
	DZM	7	0,62	0,50	0,07	1,28	
	SA_10	7	0,84	0,59	0,30	1,81	
	SA_20	7	0,50	0,40	0,17	1,34	
91-95	KONT	7	0,97	0,55	0,49	1,77	0,2405
	DZM	7	0,52	0,51	0,07	1,41	
	SA_10	7	0,78	0,55	0,24	1,76	
	SA_20	7	0,50	0,35	0,16	1,20	
96-100	KONT	7	0,89	0,59	0,08	1,55	0,3368
	DZM	7	0,46	0,54	0,06	1,45	
	SA_10	7	0,79	0,60	0,27	1,88	
	SA_20	7	0,49	0,33	0,18	1,18	
101-105	KONT	7	0,88	0,56	0,08	1,62	0,1705
	DZM	7	0,34	0,48	0,00	1,35	
	SA_10	7	0,70	0,54	0,17	1,63	
	SA_20	7	0,43	0,32	0,18	1,10	
106-110	KONT	7	0,78	0,54	0,05	1,42	0,4468
	DZM	7	0,43	0,50	0,06	1,22	
	SA_10	7	0,65	0,57	0,16	1,54	
	SA_20	7	0,44	0,29	0,19	1,06	
111-115	KONT	7	0,80	0,51	0,05	1,49	0,4298
	DZM	7	0,43	0,48	0,06	1,22	
	SA_10	7	0,61	0,50	0,17	1,46	
	SA_20	7	0,45	0,33	0,20	1,17	
116-120	KONT	7	0,75	0,50	0,03	1,52	0,4616
	DZM	7	0,43	0,45	0,06	1,24	
	SA_10	7	0,54	0,39	0,15	1,08	
	SA_20	7	0,44	0,32	0,18	1,13	

4.2. Sinapik Asidin Antioksidan Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Antioksidan aktivitenin değerlendirilmesi sırasında grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılırken, farklı olan grupların belirlenmesinde ise Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. SOD, CAT ve GPx seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p < 0,05$), MDA bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4.2.1. Sinapik asit kullanımının süperoksit dismutaz seviyesine etkisi

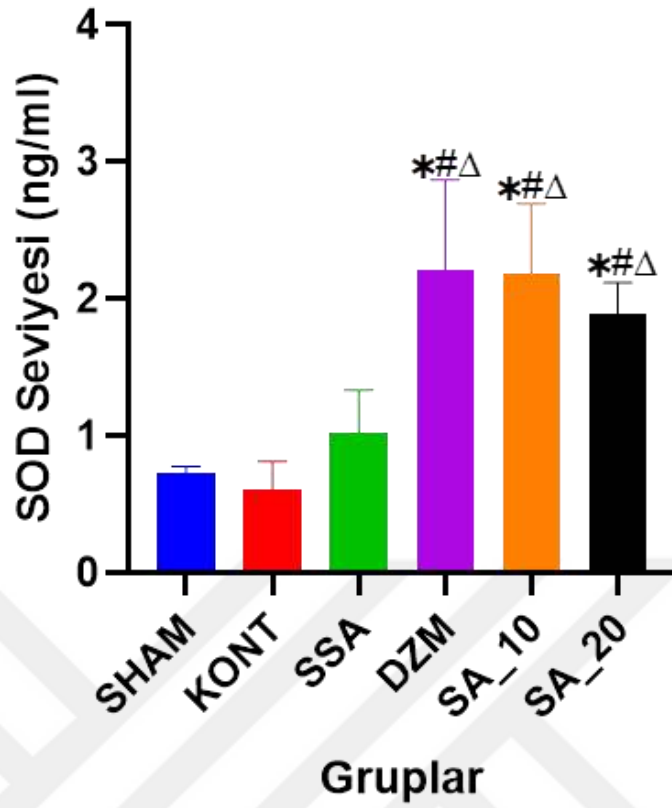
Gruplar SOD seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P = 0,0001$) (Tablo 4.9, Şekil 4.7).

Tablo 4.9. Sinapik asidin SOD seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama (ng/ml)	SD	Minimum (ng/ml)	Maksimum (ng/ml)	P
SOD	SHAM	7	0,727	0,04	0,655	0,777	0,0001
	KONT	7	0,611	0,18	0,351	0,803	
	SSA	7	1,026	0,27	0,751	1,425	
	DZM	7	2,210* [#] ^Δ	0,57	1,516	2,791	
	SA_10	7	2,187* [#] ^Δ	0,44	1,472	2,685	
	SA_20	7	1,896* [#] ^Δ	0,19	1,642	2,126	

(*SHAM grubuna göre anlamlı; [#]KONT grubuna göre anlamlı; ^ΔSSA grubuna göre anlamlı)

Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, DZM grubunun ortalama SOD seviyesi SHAM, KONT ve SSA gruplarına göre daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla $p = 0,0005$, $p = 0,0002$ ve $p = 0,0038$). Benzer şekilde SA_10 grubunun ortalama SOD seviyesi SHAM, KONT ve SSA gruplarına göre daha yüksek olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla $p = 0,0005$, $p = 0,0002$ ve $p = 0,0039$). Buna ek olarak SA_20 grubunun ortalama SOD seviyesi SHAM, KONT ve SSA gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla $p = 0,0039$, $p = 0,0019$ ve $p = 0,0345$). Bunun aksine DZM, SA_10 ve SA_20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).



Şekil 4.7. Sinapik asidin SOD seviyesi üzerine etkisi. (*SHAM grubuna göre anlamlı; #KONT grubuna göre anlamlı; ΔSSA grubuna göre anlamlı)

4.2.2. Sinapik asit kullanımının katalaz seviyesine etkisi

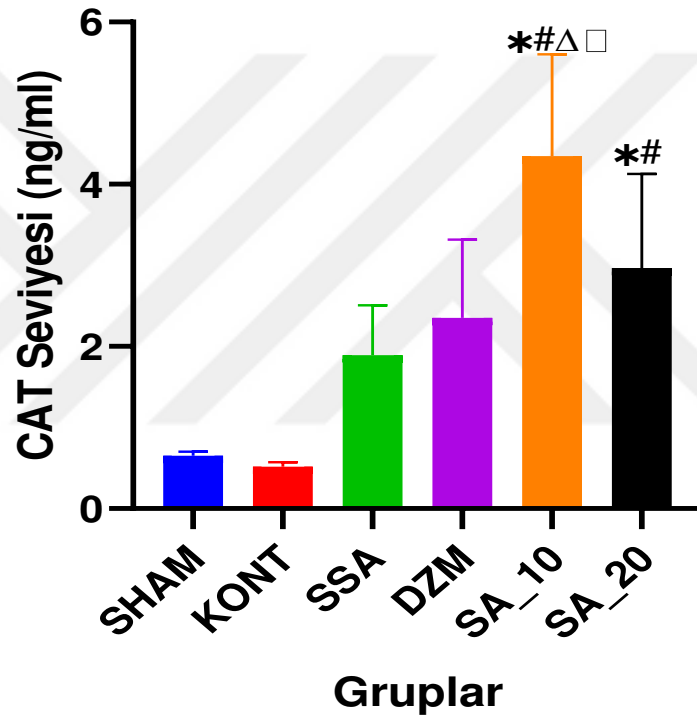
Gruplar CAT seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P < 0,0001$) (Tablo 4.10, Şekil 4.8).

Tablo 4.10. Sinapik asidin CAT değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama (ng/ml)	SD	Minimum (ng/ml)	Maksimum (ng/ml)	P
CAT	SHAM	7	0,652	0,05	0,600	0,723	<0,0001
	KONT	7	0,518	0,05	0,446	0,569	
	SSA	7	1,890	0,53	1,157	2,604	
	DZM	7	2,354	0,84	1,233	3,366	
	SA_10	7	4,345*#Δ□	1,09	3,002	5,700	
	SA_20	7	2,966*#	1,00	2,084	4,667	

(*SHAM grubuna göre anlamlı; #KONT grubuna göre anlamlı; ΔSSA grubuna göre anlamlı; □DZM grubuna göre anlamlı).

Gruplar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, SA_10 grubunun ortalama CAT seviyesi SHAM, KONT, SSA ve DZM gruplarına göre daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla $p=0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,0082$ ve $p=0,0352$). Benzer şekilde SA_20 grubunun ortalama CAT seviyesi SHAM ve KONT gruplarına göre daha yüksek olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla $p=0,0117$ ve $p=0,0082$). Buna ek olarak SSA ve DZM gruplarının CAT seviyesi SHAM ve KONT gruplarına göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.8. Sinapik asidin CAT seviyesi üzerine etkisi (*SHAM grubuna göre anlamlı; #KONT grubuna göre anlamlı; ΔSSA grubuna göre anlamlı; □DZM grubuna göre anlamlı).

4.2.3. Sinapik asit kullanımının glutatyon peroksidaz seviyesine etkisi

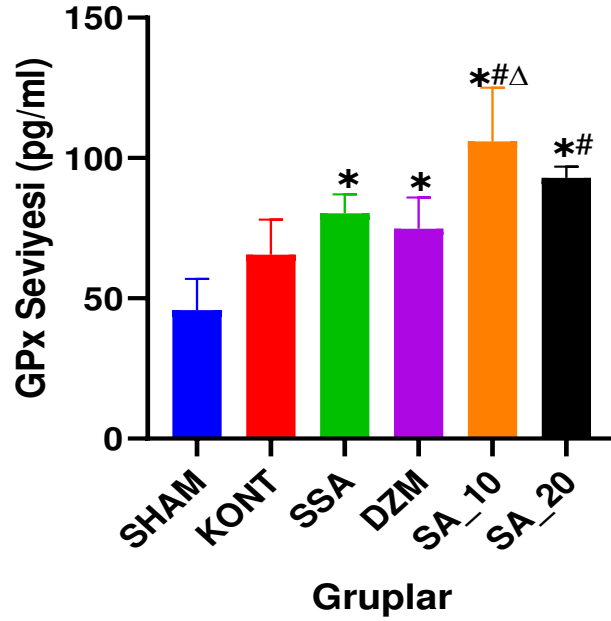
Gruplar GPx seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P<0,0001$) (Tablo 4.11, Şekil 4.9).

Tablo 4.11. Sinapik asidin GPx değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama (pg/ml)	SD	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	P
GPx	SHAM	7	45,785	9,64	31,300	56,560	<0,0001
	KONT	7	65,575	10,86	54,550	83,510	
	SSA	7	80,328*	5,83	71,770	87,610	
	DZM	7	74,750*	9,74	62,630	88,880	
	SA_10	7	105,943*# Δ	16,61	94,550	134,600	
	SA_20	7	92,990*#	3,47	87,800	97,560	

(*SHAM grubuna göre anlamlı; #KONT grubuna göre anlamlı; Δ SSA grubuna göre anlamlı; $\sqcup$ DZM grubuna göre anlamlı).

Gruplar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, SSA ve DZM gruplarının ortalama GPx seviyesinin SHAM grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla p=0,0074 ve p=0,0271). SA_10 grubunun ortalama GPx seviyesi SHAM, KONT ve DZM gruplarına göre daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla p<0,0001, p=0,0017 ve p=0,0165). Benzer şekilde SA_20 grubunun ortalama GPx seviyesi SHAM ve KONT gruplarına göre daha yüksek olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla p=0,0003 ve p=0,0366). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).



Şekil 4.9. Sinapik asidin GPx seviyesi üzerine etkisi. (*SHAM grubuna göre anlamlı; #KONT grubuna göre anlamlı; Δ SSA grubuna göre anlamlı; $\sqcup$ DZM grubuna göre anlamlı).

4.2.4. Sinapik asit kullanımının malondialdehit seviyesine etkisi

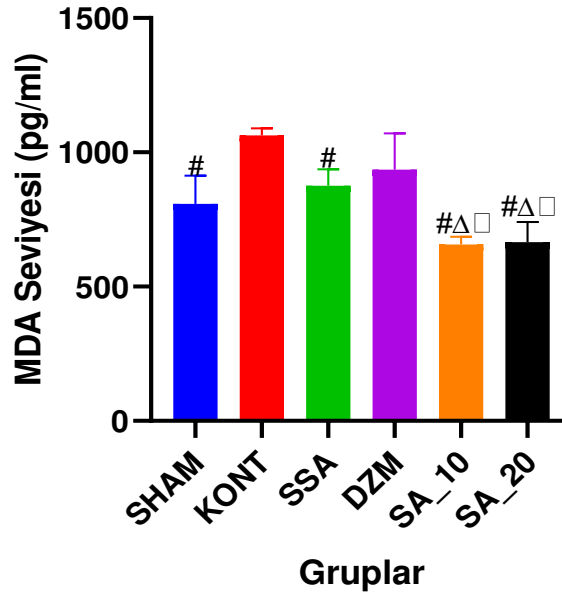
Gruplar MDA seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P < 0,0001$) (Tablo 4.12, Şekil 4.10).

Tablo 4.12. Sinapik asidin MDA değeri üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama (pg/ml)	SD	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	P
MDA	SHAM	7	808 [#]	91	683	919	<0,0001
	KONT	7	1063	23	1036	1099	
	SSA	7	876 [#]	53	804	953	
	DZM	7	935	117	802	1056	
	SA_10	7	657 ^{#Δ□}	25	616	682	
	SA_20	7	666 ^{#Δ□}	65	616	778	

([#]KONT grubuna göre anlamlı; ^ΔSSA grubuna göre anlamlı; [□]DZM grubuna göre anlamlı).

Gruplar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, SSA ve SHAM gruplarının ortalama MDA seviyeleri KONT grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla $p=0,0362$ ve $p=0,0038$).



Şekil 4.10. Sinapik asidin MDA seviyesi üzerine etkisi. ([#]KONT grubuna göre anlamlı; ^ΔSSA grubuna göre anlamlı; [□]DZM grubuna göre anlamlı).

SA_10 grubunun ortalama MDA seviyesi KONT, SSA ve DZM gruplarına göre daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla $p<0,0001$, $p=0,0137$ ve $p=0,0018$). Benzer şekilde SA_20 grubunun ortalama MDA seviyesi KONT, SSA ve DZM gruplarına göre daha düşük olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla $p<0,0001$, $p=0,0170$ ve $p=0,0023$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sinapik asidin epileptik nöbetler üzerindeki etkilerini, elektrofizyolojik olarak inceleyen ilk araştırma olma özelliği taşıyan bu çalışmada, erkek Wistar sıçanlara i.p. uygulanan 10 ve 20 mg/kg SA dozlarının deneysel olarak oluşturulmuş penisilin kaynaklı epileptiform aktivite üzerine etkisi araştırılmıştır. Alınan ECoG kayıtlarında gözlemlenen epileptiform aktivite şekil ve motifleri literatürdeki bilgiler ile benzer özellikler göstermektedir.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Yaptığımız çalışmada anestezi altındaki sıçanlara ic 500 IU penisilin G'nin uygulanması, kontrol grubunda 363-602 saniye içinde korteks yüzeyinden diken-dalga bileşenleri şeklinde bir epileptiform aktivite kaydedilmesine sebep olurken, SA uygulanan gruplarda bu süre 449-1210 saniye olarak kaydedilmiştir. Ayrıca bu aktivitenin yaklaşık 25-45 dakika içinde maksimum sıklığa ve genliğe ulaştığı gözlenmiştir. Penisilin epilepsisi oluşturmaksızın verilen 20 mg/kg SA hiçbir hayvanda epileptiform aktiviteye sebep olmamıştır.

Çalışmamızda, epilepsi modeli oluşturmak için penisilin modeli seçilmiştir. Antibiyotik görevi bulunan penisilin epileptik nöbet oluşumuna sebep olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.^{119 120} Akut olarak kortikal alana enjekte edilerek oluşturulan epilepsi modeli, hem ucuz hem de kolay bir yöntemdir. Yapılan çalışmada SA'nın epileptiform aktivite üzerindeki etkilerini incelemek için alınan ECoG kayıtları incelenmiş ve anestezi altında olan sıçanlara penisilin uygulanması ile birlikte 6-10 dakika arasında ECoG kaydında diken dalga bileşenleri görülmüştür. Aktivite 25-45 dakika içinde maksimum sıklığa ve genliğe ulaşmıştır. Penisilin ile epilepsi oluşturmada 30 dk önce sıçanlara verilen SA, hiçbir hayvanda epileptiform aktiviteye yol açmamıştır. Bu durum epilepsili veya sağlıklı kişilerde SA kullanımının herhangi bir epileptik aktiviteye neden olmayacağını düşündürmektedir. Aynı zamanda KONT, DZM ve SA gruplarında penisilin öncesi alınan ECoG kayıtlarında herhangi bir epileptiform aktivite ile karşılaşılmamıştır. Literatürde SA'nın epilepsi üzerine etkisi elektrofizyolojik olarak daha önce çalışılmadığı için bu bulgular önem arz etmektedir.

Penisilin ile epileptiform aktivitenin uyarıldığı sıçanlardan elde edilen ECoG kayıtlarında, penisilin uygulaması sonrası ilk epileptiform aktivite başlama zamanları değerlendirilmiştir. DZM, SA_10 ve SA_20 grupların ilk epileptiform aktivite başlama süreleri kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuştur. SA_10 ve SA_20 uygulanan

gruplarının ilk epileptiform aktivitelerinin başlama süreleri DZM grubundan daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışma yapılan gruplarda ilk epileptiform aktivite başlama zamanını en çok uzatan SA_20 grubu (ortalama 865 sn) olmuştur. Bu sonuçlar, SA uygulaması, penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivitenin başlama zamanını yaklaşık olarak iki kat geciktirdiğini göstermektedir.^{2,153,154} Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda SA'nın antioksidatif ve antiinflamatuvar aktivitesi yoluyla nöronal hücre ölümü ve bilişsel işlev bozukluğu dahil olmak üzere ortaya çıkan patolojiyi iyileştirdiği göstermiştir.¹²¹ Bu sonuçlara göre epilepsi nöbetlerinin bir kısmının kafa travmaları, beyinde iskemi ve hipoksi ile meydana geldiği düşünülürse nöronal hücre ölümü ve bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirdiği ve nöroprotektif etkisi kanıtlanan SA'nın epilepsi nöbetlerinde geciktirici olduğu söylenebilir.^{122 123}

Penisilin öncesi uygulanan SA'nın farklı dozlarının epileptiform aktivite üzerindeki diken-dalga sıklığı ortalama değerlerine etkisi incelendiğinde, ilk 5 dakika hariç 125 dakikalık ECoG kaydı boyunca tüm zaman aralıklarında SA'nın DDS ortalama değeri kontrol grubunun ortalama değerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Epilepsi tedavisinde ana ilaçlardan biri olarak kullanılan diazepam epileptiform aktivite diken-dalga sıklığını 06-50 dakikaları arasında KONT grubuna göre istatistiksel olarak azalttığı, fakat 50. dakikadan sonra DDS kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde benzer bir çalışma bulunmadığından elde edilen sonuçlar kıyaslanamamıştır ancak bu sonuçlar literatür için önem arz etmektedir.

Sinapik asit uygulamasının toplam epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı KONT grubuna göre önemli düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde diazepam uygulanan grubun toplam DDS azalttığı bulunmuştur. Literatürde SA'nın epilepsi üzerine etkisi daha önce elektrofizyolojik olarak incelenmediğinden epileptiform aktivite DDS inceleme sonuçlarının literatüre önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

SA'nın farklı dozlarının penisilin ile oluşturulan epileptiform aktivite diken-dalga genliğine etkisini incelediğinde penisilin uygulaması sonrası tüm zaman periyotlarında (06-10 hariç) genlik bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde SA'nın epilepsi üzerine etkisi daha önce çalışılmadığı için bu bulgu önemlidir.

Toplumda her kesimi etkileyen ve yaklaşık olarak iki yüz kişide bir görülen epilepsi nöbetleri, kişileri sosyal, psikolojik ve ekonomik olarak çok yönlü etkilemektedir.¹²⁴ Hastalığın tedavisinde antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır ancak bu ilaçlar gastrointestinal rahatsızlıklar başta olmak üzere, uyuşukluk, kızarıklık, hipersensivite gibi birçok yan etkiye neden olmaktadır. Antiepileptik ilaçlar, semptomları hafifletir, nöbet ataklarını azaltır fakat hastalığın tedavisi için kesin tedavi yöntemi olamamaktadır.^{125,126} Günümüzde epilepsi tedavisini geliştirmek için yapılan çalışmalarda yaygın olarak hayvan modelleri kullanılmaktadır, bu sayede epileptogenez hakkında daha ileri bilgiler edinilmesi amaçlanarak tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.³⁸ Farklı deneysel epilepsi modellerinin kullanılma sebebi, epilepsinin hastalığının altında yatan mekanizmaları aydınlatmak ve antiepileptik etkiye sahip olduğu düşünülen birçok farklı maddenin epilepsi üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Böylece dünya genelinde birçok kişiyi etkileyen ve ciddi bir sağlık sorunu olan epilepsi için kalıcı ve etkin bir tedavi yöntemi geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Beyinde meydana gelen ani deşarjların yol açtığı epileptik nöbetlerin oluşumu; artmış eksitator veya azalmış inhibitör uyarılardan kaynaklanmaktadır. Vücutta nöronların uyarılması ya da baskılanmasında birçok düzenleyici nörotransmitter görev almaktadır. Primer olarak kısa aksonlu ara nöronlarda lokalize olan GABA, serebral kortekste inhibitör nörotransmitter olarak görevlidir ve soma veya proksimal akson üzerine sinaps yaparak inhibitör-eksitator dengenin devamlılığını sağlar. Bu dengenin bozulması sonucunda epileptik nöbetler meydana gelebilir. GABAerjik akson terminalinde α -ketoglutaratın glutamik aside transaminasyonu ve sonrasında glutamik asidin glutamik asit dekarboksilaz aracılığıyla dekarboksilasyonu sonucu GABA oluşmaktadır. Ardından sinaptik aralığa salınır ve kendi reseptörlerine ($GABA_A$ veya $GABA_B$) bağlanarak etkisini gösterir. $GABA_A$ reseptörleri, hücre içi Cl^- geçişi sebebiyle hücrede hiperpolarizasyon oluşturan ligand-kapılı iyon kanalıdır. Aynı zamanda; GABA, barbitüratlar, benzodiazepinler, pikrotoksin ve nörosteroidlerin bağlandığı bölgelerden oluşan pentamerik heterooligomer özelliktedir. $GABA_B$ reseptörleri, K^+ iyonunun hücreden çıkışını artırarak hücre içi Ca^{++} iyon girişini azaltır. Bu durum hiperpolarizasyona yol açar. $GABA_B$, hem eksitator hem de inhibitör akson terminallerinde bulunur. G proteinleri ile ilişkilidir. $GABA_B$ reseptörlerinin aktivasyonu sonucu nörotransmitterlerin salınması azalır. GABA, sinaptik aralığa salınmasının ardından hızla presinaptik akson

terminali ve glia hücreleri tarafından geri alınır. Daha sonra GABA transaminasyonu aracılığıyla süksinik semialdehite katabolize edilir.

Beyinde en önemli inhibitör kontrol sistemi, iyon kanalı olan GABA_A reseptörleri üzerinden etki gösteren duraklatıcı yollardır. Bu duraklatıcı aktivitelerin zayıflaması ya da durması sonucu konvülsan aktivitelerin oluştuğu düşünülmektedir.¹²⁷ Duraklatıcı aktivitelerin azalması, inhibitör-eksitator dengesini eksitator yönünde bozar, bu durum epileptiform aktivitenin başlaması ve yayılması için uygun sinirsel ortamı oluşturmaktadır.¹²⁸ Epileptiform aktivite oluşumuna sebep bir başka durum ise, glutamat reseptörü olan N-metil-D aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı aktivasyonudur.¹²⁹ Her iki durumunda da meydana gelen epileptiform aktivite, NMDA ve diğer NMDA olmayan glutamat reseptörleri ile kompetitif veya kompetitif olmayan NMDA kanal antagonistleri (bloker) kullanılarak azaltılabilmektedir.¹³⁰ MSS'de GABA reseptörleri, GABA_A, GABA_B, pikrotoksin veya antagonist olan bikukuline maruz kaldıklarında baskılanarak epileptiform aktiviteye sebep olur. GABA_A reseptör antagonisti bikukulinin veya GABA_A kanal blokörü pikrotoksinin uygulanması sonucu, epileptiform alan potansiyelleri ve paroksizmal depolarizasyon kaymaları oluşarak bu aktivite çeşitli antagonistler tarafından engellenebilir. Bu bilgiler doğrultusunda beyinde GABA'nın inhibisyon etkisinin azalması ya da ortadan kalkması beynin en uyarıcı nörotransmitteri olan glutamatın aşırı salgılanmasına neden olacak ve bu durum aşırı uyarılmalar meydana getirecektir.

Penisilin ile oluşturulmuş epilepsi modelinde, kortikal piramidal hücreler etkin bir rol oynamaktadır; bu modelde hücrelerde gözlenen ani depolarizasyon kaymalarına, GABA_A ve GABA_B reseptörlerine bağlı potansiyeller sebep olur.¹³¹ Penisilinin kortekse direkt olarak uygulanması sonucu penisilin, bikukuline benzer etki yaparak GABA reseptörlerinde inhibisyona sebep olur. Böylece baskılanan GABA aktivitesi, beynin inhibitör sistemini sekteye uğratarak lokal başlayan fakat generalize devam eden epileptiform aktiviteyi başlatır. Yapılan çalışmalar, penisilinin GABA_A reseptörlerinin alt birimlerine bağlanarak hücre içi Cl⁻ akışını azalttığını ayrıca penisilinin Cl⁻ reseptörüne de bağlanarak kanalın açılmasını blokladığı bildirilmiştir.¹³² Buna benzer olarak yapılan bir diğer çalışmada ise penisilinin benzodiazepinlerin bağlanma bölgesine bağlandığı ve konvülziyonlara yol açtığı gözlenmiştir. Penisilinin ilk hedefi GABA'nın bağlandığı GABA_A reseptörüne ait olan β -alt birimidir. Penisilinin olası epileptogenez

mekanizmasına göre penisilin; GABA bağlanma bölgesine β -laktam halkasıyla bağlanarak bu bölgeye GABA'nın bağlanmasını engeller.¹³³

Marangoz ve ark, epileptogenez üzerine yaptığı çalışmada 500 IU kortikal penisilin enjeksiyonunun kortikal GABA sistemi etkisini inhibe ederek artmış uyarıcı aktiviteye bağlı epileptiform aktivite oluşumuna yol açabileceğini ileri sürmüştür.¹³⁴ Chen ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada, sıçanlara 2.5-5 milyon IU/kg i.p. penisilin uygulanması sonrası 45 ± 31 dakikada diken aktivitenin ortaya çıktığı, 71 ± 38 dakika sonra da olgun nöbet aktivitesinin olduğu kaydedilmiştir.¹³⁵

Dhingra ve Jangra tarafından yapılan bir çalışmada, fenolik bileşiklerden olan elajik asidin 20 ve 40 mg/kg dozlarının, PTZ ve pikrotoksinin sebep olduğu konvülziyonları engellediğini bildirilmiştir.¹³⁶ Dhingra ve ark. yaptıkları çalışmada beynin GABA seviyesi araştırmamıştır. Yaptığımız çalışma sonucuna göre SA uygulanan gruplarda, SA'nın hem 10 hem de 20 mg/kg dozlarının penisilinle oluşturulmuş epileptiform aktiviteyi tersine çevirebildiği gösterilmiştir. Bu durum penisilin modelinde SA'nın, azalmış GABA seviyesini arttıracak etki ettiğini düşündürmektedir. Bu durum SA'nın, sadece GABA_A reseptörleri üzerine değil, aynı zamanda GABA_B reseptörleri üzerine etki ederek eksitator nöronlardan uyarıcı nörotransmitterlerin serbestlenmesini azalttığını düşündürmektedir. Fakat bu bilgiyi doğrulayacak herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Çalışmada hayvanlardan kardiyak puncture yöntemi ile alınan kan serumlarının analizi ile SA'nın antioksidan aktivitesi değerlendirilmiştir. SA gruplarının SOD, CAT ve GPx seviyelerinde anlamlı fark bulunmuştur. Benzer şekilde oksidatif stres belirteçlerinden olan MDA seviyesi bakımından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. SA₁₀ ve SA₂₀ gruplarının SOD, CAT ve GPx seviyeleri SHAM ve KONT gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra SA₁₀ grubunun CAT ve GPx seviyeleri DZM ve SSA gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. DZM grubunun SOD ve GPx seviyeleri KONT grubuna göre daha yüksek iken, CAT seviyesi bakımından ise anlamlı fark saptanmamıştır. SA₁₀ ve SA₂₀ gruplarının MDA seviyeleri SHAM, KONT ve DZM gruplarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde SSA ve SHAM gruplarının MDA seviyesi de KONT grubuna göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durum serbest radikallere karşı temel savunma hattı oluşturup oksidatif stresi engelleyen ve daha önce yapılan çalışmalarla antioksidan işleve sahip fenolik bileşenlerden olan

SA'nın, antioksidan sistem içinde bulunan enzimlerin seviyesini arttırdığını göstermektedir.¹³⁷

Hücreler tarafından sürekli olarak üretilen serbest radikaller, kararsız moleküllerdir ve vücudun antioksidan savunma sistemi tarafından yok edilir.¹³⁸ Antioksidan sistemin yapıtaşları olan SOD, CAT ve GPx'i vücut enzimatik olarak kendisi üretebildiği gibi dışarıdan hazır olarak da alabilmektedir.^{139,140} Enzimatik olmayan antioksidanlar genel olarak fenolik maddeler içeren sebze, meyve, tahıl ve kuruyemişlerde bulunmakta ve günlük diyetle vücuda alınmaktadır.¹⁴⁰ Yapılan birçok çalışma enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların, serbest radikallerin yol açtığı oksidatif strese karşı koruyucu etkisi olduğunu kanıtlamıştır.^{141,143} Serbest radikaller, kararsız olması sebebiyle kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolaylıkla reaksiyona girerek lipit peroksidasyonuna sebep olmaktadır.¹⁴⁴ MDA çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonun önemli bir göstergesi olup MDA seviyesi, oksidatif stresin ölçümü için bir belirteçtir.¹⁴⁵

Vücutta artan ROS, glutamin sentetazı inhibe ederek bir eksitator nörotransmitter olan glutamik asit oluşumunu artırır. Bu durum nöbet aktivitesini tetikler. Yapılan çalışmalarla hayvanlarda ROS ile meydana gelen konvülsiyonların beyinde GABA seviyesinde azalmaya yol açtığını göstermiştir. Bunun en önemli sebeplerinden biri ROS üretiminin glutamat dekarboksilaz enzimini inaktive etmesidir.¹³⁶ Günümüzde sinir sisteminin çeşitli hastalıkları ile ilgili yapılan çalışmalar, oksidan ve antioksidan sistem arasındaki homeostaz üzerine odaklanmıştır.¹⁴⁶ Oksidatif stresin epilepsi ile ilişkisini kanıtlayan ilk deneysel bulgular 1989 yılında Armstead ve ark. tarafından yapılan çalışma ile olmuştur. Çalışma sonucunda; bikukulin nöbetine maruz kalan yeni doğmuş domuzlardaki SOD enziminin, kontrol ve indometasin uygulanan gruplara göre daha yüksek olduğunu kaydetmişlerdir. Araştırmacılar, yeni doğmuş domuz beyinlerinde bikukulin ile oluşturulmuş nöbetler süresince süperoksit reaktif türlerin oluştuğunu ve bu radikallerin oluşumuna arachidonic asidin siklooksijenaz metabolizmasının sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹⁴⁷ Farklı deneysel modellerde oksidatif stres ile epilepsi arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma yapılmıştır.¹⁴⁸ 2000'li yılların başında, epileptik durumlarda oksidatif stres araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, oksidatif stresin epilepsinin nörolojik patolojisinde yeri olduğunu kanıtlamıştır. Özellikle, lityum-pilokarpin, kainik asit, penisilin, bikukulin, PTZ, uyku yoksunluğu ve kokain hayvan modellerinde epilepsinin ROS, nitrit seviyesi ve lipit peroksidasyon ürünlerinde artışa yol açtığı görülmüştür. Ayrıca epileptik nöbetler hipokampus, striatum, talamus, korteks ve diğer tüm beyin

bölgelerinde NOS, CAT, SOD, GPx ve glutatyon reduktaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinde ve GSH seviyesinde azalmaya neden olmuştur. Diğer taraftan, rosiglizon (peroksizom proliferatif-aktive edilmiş reseptör γ agonisti), tempol (SOD mimesi), muskimol (GABA agonisti), FK506 (immünosupresif ajan) ve buspiron (5-HT_{1A} reseptörün agonisti) antioksidan sistemini uyararak oksidatif stresi azaltmıştır.^{149,150} Epilepsiye karşı tedavi yöntemi olarak antioksidanların kullanılması 1970'lerde önerilmesine rağmen, günümüzde epilepsi tedavisinde antioksidanların yeri konusunda geniş çalışmalar ya pılmaktadır. Farklı çalışmalarda epilepsinin tedavisi için kullanılan vitamin E, vitamin C, koenzim Q10, N-asetil-sistein, 7-nitroindazol, melatonin ve çeşitli bitki ekstraktları veya flavonoidler gibi çeşitli antioksidanlar, hipokampus, striatum ve kortekste lipid oksidasyonunu azaltmış ve SOD, CAT, GSH ve GPx aktivitesini dengelemiştir.¹⁵¹ Yaptığımız çalışmada antioksidan aktivite beyinde değil serum üzerinde çalışılmıştır. SA kullanımının serum CAT, SOD ve GPx seviyelerini önemli düzeyde artırdığı görülmüştür. Buna ek olarak, SA kullanımının MDA seviyesini azalttığı görülmüştür. Bunun temel sebebi SA kullanımının ortamda yer alan ROS ürünlerinin üretilmesinin baskılanmasına veya SA tarafından bu ürünlerin toplanmasına bağlı olabilir. Penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde, penislin uygulanan KONT grubunda MDA seviyesini artması ve SOD, CAT ve de GPx seviyelerinin azalması, penisilinin reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklediğini düşündürmektedir.

Polifenoller, fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler ve lignanlardan oluşan dört ana fitokimyasal sınıftan oluşur ve vücutta üretilen ROS temizleyicileri gibi davranarak antikanser, yaşlanma önleyici ve antimikrobiyal ve antioksidanlar aktivite gösterirler.^{152,153} Polifenollerin yapısında metoksi ve hidroksil gruplarının varlığı da onların antioksidan yeteneklerini geliştirir. SA, olağanüstü antioksidan potansiyeli olan bu fenolik ailesine aittir.¹⁵⁴ SA, hidroperoksil radikalini ve süperoksit anyon radikalini süpürme, lipid peroksidasyonu ve LDL oksidasyonunu inhibe etme özelliğine sahiptir.¹⁵⁵ Jordan ve ark, akut doksorubisin ile indüklenen kardiyotoksistide SA'nın oksidatif stres üzerindeki etkileri üzerine Wistar cinsi erkek sıçanlarda yaptıkları çalışmada; SA'nın SOD, CAT ve GPx seviyelerinde önemli ölçüde artışa sebep olduğu, MDA seviyesinde ise azalma meydana getirdiğini bildirmişlerdir.¹⁵⁶ SA üzerine yapılan bir diğer çalışmada ise, SA uygulamasının parasetamol kaynaklı akut karaciğer hasarında CAT seviyesini arttırdığı ve MDA seviyesini azalttığı keşfedilmiştir.¹⁵⁷ Ayrıca Verması ve ark., SA'nın sıçanlarda Alzheimer hastalığının sporadik modelinde oksidatif stresi

azaltıldığını bildirmişlerdir.¹⁵⁸ SA'nın anksiyolitik etkisini, yükseltilmiş artı labirent (EPM) ve delik-tahta testi ile araştıran çalışma sonucuna göre, SA anksiyolitik etkiye sahiptir ve bu etkiye GABA nörotransmitter sistemi eşlik eder. SA, GABA reseptörünün agonisti gibi davranır, bağımlı bir şekilde tek kortikal nöronlarda GABA akımını güçlendirir. Buna göre SA, anksiyolitik benzeri etkilerinİ GABA_A reseptörleri ve güçlendirici klor (Cl⁻) akımları aracılığıyla gerçekleştirir.¹² Birçok in vitro bulgu, GABA_A reseptörlerinin aktivasyonunun, glutamat reseptör agonisti veya Aβ peptidi tarafından indüklenen nörotoksiteyi bloke ettiğini göstermektedir.^{108 , 109}

Sonuç olarak, yapılan literatür taramasında penisilin ile oluşturulan epilepsi modelinde daha önce SA'nın kullanılmadığı, penisilin kaynaklı epileptiform değişimlerde SA'nın antioksidan enzimler üzerindeki rolünün incelenmediği görülmüş ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucuna göre SA'nın, ilk epileptik nöbetin başlama zamanını uzattığı, zamana bağlı DDS ve toplam DDS azaltıcı yönde etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca önemli antioksidanların seviyelerinde artışa sebep olduğu bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlar SA'nın antiepileptik olarak epilepsi tedavisinde kullanılacağı ve ileriki çalışmalara ışık tutacağını düşündürmektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan bulgular, SA'nın antiepileptik olarak etkin olduğunu ve oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan epilepsiyi tedavi etmede etkin olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak elde edilen olumlu sonuçların epilepsi tedavisinde kullanılması için SA'nın farklı doz değerlerinde çalışılmalı ve bu çalışmalar klinik ve moleküler düzeyde desteklenmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Thijs D, Surges R, O'Brien T, Sander W. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019;393:689–701.
2. Beyazcicek E, Ankarali S, Beyazcicek O, Ankarali S, Demir S, Ozmerdivenli R. Effects of thymoquinone the major constituent of nigella sativa seeds on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosciences*. 2016;21:131–137.
3. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54:185–191.
4. Sander W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion in Neurology*. 2003;161:65–170.
5. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy and Behavior*. 2010;17:103–108.
6. Şener N, Akbulut G. Dirençli Epilepside Erişkin Uygulamaları ile Birlikte Ketojenik Tıbbi Beslenme Tedavisine Güncel Yaklaşım. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2021;5: 431–441.
7. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Research and Treatment*. 2014;1–13.
8. Chen Z, Lu G, Xie Z, Shang W. A unified framework and method for EEG-Based early epileptic seizure detection and epilepsy diagnosis. *IEEE Access*. 2020;8:20080–20092.
9. Bahadır A, Demir S, Orallar H, Beyazcicek E, Oner F. Effects of an Extract of *Salvia Miltiorrhiza* on a Penicillin-Induced Epilepsy Model in Rats. *Neurophysiology*. 2015;47:218–224.
10. Mollaoğlu M, Durna Z, Eşkazan E. Quality of life of patients with epilepsy: Assessment with the use of the quality of life in epilepsy inventory-89. *Epilepsi*. 2001;7:73-80.
11. Nićiforović N, Abramović H. Sinapic acid and its derivatives: Natural sources and bioactivity. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2014;13: 34–51.

12. Yoon B Jung, J Lee, J Cho, Y Jang, C Jin, C Oh, T Ryu, J. Anxiolytic-like effects of sinapic acid in mice. *Life Sciences*. 2007;81:234–240
13. Koski A, Pekkarinen S, Hopia A, Wähälä K, Heinonen M. Processing of rapeseed oil: Effects on sinapic acid derivative content and oxidative stability. *European Food Research and Technology*. 2003;217:110–114.
14. Dichter A, Ayala F. Cellular mechanisms of epilepsy: A Status report. *Science* 1979. 1987;237:157–164.
15. Fisher R, Blume W, Elger W, Genton C, Lee P, Engel P. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470–472.
16. Erdoğan A, Erbaş, O. Pentilentetrazol ile Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Oksolamin Sitratin Antikonvulsan Etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020;11:92-99.
17. Günbey C, Turanlı G. Epilepsi ve Pediatrik Epilepsi Sendromları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2022:1–9
18. Pérez B. Epilepsy and related psychiatric conditions. *Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. 2012:1-13.
19. Newton R, Garcia H. Epilepsy in poor regions of the world. *The Lancet*. 2012;380:1193–1201.
20. Ren W. Anesthetic Management of Epileptic Pediatric Patients. *International Anesthesiology Clinics*. 2009;47:101–116.
21. Görgülü, Ü, Fesci H. Epilepsi ile yaşam: Epilepsinin psikososyal etkileri. *Göztepe Tıp Dergisi* 2011;26:27-32.
22. Okudan V, Özkara Ç. Reflex epilepsy: Triggers and management strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018;14:327–337.
23. Demir B, Uslu P, Atasayar G, Kılınçel O, Akkaya C, Bora İ. Epilepsi Hastalarında Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi ve Psikiyatrik Tanılarının Gözden Geçirilmesi. *Epilepsi*. 2018;24:21-26.
24. Wolf P. Sociocultural History of Epilepsy. *Atlas of Epilepsies*. 2010:35–43.

25. Sander W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion in Neurology*. 2003;16:165–170.
26. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2018;51:216–223.
27. Taylor S, Sander W, Taylor J, Baker A. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2011;52:2168–2180.
28. Newton R, Garcia H. Epilepsy in poor regions of the world. *The Lancet*. 2012;380:1193–1201.
29. Annegers F, Rocca A. Causes of epilepsy: Contributions of the rochester epidemiology project. *Mayo Clinic Proceedings*. 1996;71:570–575.
30. Fisher R, D'Souza J, French C, Haut J, Higurashi S, Hirsch N, Jansen E, Lagae F, Peltola L, Scheffer J, Ingrid E, Somerville A, Sperling E, Yacubian M, Zuberi E. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531–542.
31. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser W. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: A prospective study. *Lancet Neurology*. 2005;4:627–634.
32. Shneker F, Fountain B, Orlowski J. M. Epilepsy. *Disease-a-Month*. 2003;49:426–478.
33. Angeles K. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
34. Akdağ G, Algin D, Erdinç O. Epilepsi/Epilepsy. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016;38:35-41
35. Özön A, Bilir E. Comparison of Compliance Rates and Classification of Epileptic Seizures with ILAE 1981, Lüders, ILAE 2001, Epilepsy Classification Systems, Before and After Their Monitorization. *Epilepsi*. 2015;21:119–127.
36. Panayiotopoulos P. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician's critical view and contribution. *Epilepsia*. 2011;52:2155–2160.

37. Iyer, A, Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;15:1543–1551.
38. Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*. 1997;14:147–186.
39. Engelborghs S, De Deyn P. Pathophysiology of epilepsy. *Acta neurologica belgica*. 2000;100:201-213.
40. Öztekin S. N. Epilepsi Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*. 2004; 2:97–101.
41. Brennan G, Henshall C. MicroRNAs in the pathophysiology of epilepsy. *Neuroscience Letters*. 2018;667:47–52.
42. Giblin A, Blumenfeld H. Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models. *Neuroscientist*. 2010;16:253–275.
43. Zaidel W, Esiri M, Oxbury M. Regional differentiation of cell densities in the left and right hippocampi of epileptic patients. *Journal of Neurology*. 1993;240:322–325.
44. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2009;14:16–25.
45. Terunuma M. Diversity of structure and function of GABAB receptors: A complexity of GABAB-mediated signaling. *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences*. 2018;94:390–411.
46. Treiman D. M. GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:8–12.
47. Wallace J, Blair E, Falenski W, Martin R, DeLorenzo J. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003;307:129–137.
48. Teichgräber L, Meencke T, Weiss H, Nitsch T, Deisz R. Impaired function of GABAB receptors in tissues from pharmacoresistant epilepsy patients. *Epilepsia*. 2009;50:1697–1716
49. Alexander M, Godwin W. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Research*. 2006;71:1–22.

50. Barker-Haliski M, White H. Glutamatergic mechanisms associated with seizures and epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015;5:1–15.
51. Moldrich X, Chapman G, De Sarro G, Meldrum S. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *European Journal of Pharmacology*. 2003;476: 3–16.
52. Ritzén A, Mathiesen M, Thomsen C. Molecular pharmacology and therapeutic prospects of metabotropic glutamate receptor allosteric modulators. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2005;97:202–213.
53. Ngomba T, Luijtelaar G. Metabotropic glutamate receptors as drug targets for the treatment of absence epilepsy. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018;38:43–50.
54. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *American Journal of Medical Genetics*. 2001;106:146–159.
55. Kang Q, Macdonald L. Making sense of nonsense GABAA receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends in Molecular Medicine*. 2009;15:430–438.
56. Bora İ, TaşkapıoğluÖ. Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. *Epilepsi*. 2003;9:91-102.
57. Shao R, Habela W, Stafstrom E. Pediatric Epilepsy Mechanisms: Expanding the Paradigm of Excitation/Inhibition Imbalance. *Children*. 2019;6:23.
58. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Epilepsi Oluşum Mekanizmaları. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2011;3:42–45.
59. Knowles K. Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1998;13:144–151.
60. Hart M. Diagnosis and management of epilepsy. *Medicine*. 2016;44:488–494.
61. Smith M. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Neurology in Practice*. 2005;76:112–117.
62. Adeli H, Zhou Z, Dadmehr N. Analysis Of Eeg Records İn An Epileptic Patient Using Wavelet Transform. *Journal Of Neuroscience Methods*. 2003;123:69–87
63. Alkan A. EEG İşaretlerinin Ayırıştırılmasında Altuzay Yöntemlerinin Kullanılması. *Journal of Yasar University*. 2006;1:211–219.

64. Cilasun H. Yalcin H. EEG tabanlı Epilepsi Nöbet Belirlemesine bir Derin Öğrenme Yaklaşımı. 2016 24th Signal Processing and Communication Application Conference SIU 2016 Proceedings. 2016:1573–1576.
65. Engel J. Biomarkers in epilepsy: Introduction. Biomarkers in Medicine. 2011; 5:537–544.
66. Goldenberg M. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: Etiology, diagnosis, and treatment. 2011;35:392–415.
67. Fisher S. Animal models of the epilepsies. Brain Research Reviews. 1989;14: 245–278.
68. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Models Of Experimental Epilepsy. Journal Of Clinical And Experimental Investigations. 2011;2(1):118-123.
69. Marangoz C. Deneysel Epilepsi Modelleri. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2009;14:147-186.
70. Walker A E. Penicillin convulsions; the convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. Surg Gynecol Obstet. 1945:692–701.
71. Özkan K. Laboratuvar Hayvanlarında Deneysel Epilepsi Modelleri. İzmir Democracy University Health Sciences Journal. 2020;.3:38–51.
72. Marangoz H, Yildirim M. The effects of cholinergic and nitregeric substances on spike amplitude in penicillin induced epilepsy. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012;29:304–310.
73. Dingledine R, Gjerstad L. Reduced inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slice. The Journal of Physiology. 1980;305:297–313.
74. Beyazçiçek E. Sıçanlarda Akut ve Kronik Uygulanan Elajik Asidin Penisilin İle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi. 2017, Doktora Tezi, 166 sayfa, Düzce. (Prof.Dr.Seyit Ankaralı)
75. Karaca Ş, Güder H. Dermatolojide Antioksidan Sistem. Türk Dermatoloji Dergisi. 2009;3:32-39.
76. Matsufuji H, Ochi H, Shibamoto T. Formation and inhibition of genotoxic malonaldehyde from DNA oxidation controlled with EDTA. Food and Chemical Toxicology. 2006;44:236–241.

77. Geronzi U, Lotti F, Grosso S. Oxidative stress in epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2018;18:427–434.
78. Azam F, Prasad M, Thangavel N. Targeting Oxidative Stress Component in the Therapeutics of Epilepsy. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2012;12:994–1007.
79. Bhuyan P, Patel C, Wilcox S, Patel M. Oxidative stress in murine Theiler's virus-induced temporal lobe epilepsy. *Experimental Neurology*. 2015;271:329–334.
80. Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2011;9:73–83.
81. Kolaç T, Gürbüz P, Yetiş G. Phenolic Content And Antioxidant Characteristics Of Natural Products. *İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 2017;5:26–42.
82. Deveci A, Nur G, Kırpık M, Harmankaya A, Yıldız Y. Fenolik Bileşik İçeren Bitkisel Antioksidanlar. *Kafkas Üniversitesi Fen Bil. Enst. Derg.* 2016;9:26–32.
83. Chen C. Sinapic acid and its derivatives as medicine in oxidative stress-induced diseases and aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;1–10.
84. Wang C, Chuang C, Ku H. Quantitation of bioactive compounds in citrus fruits cultivated in Taiwan. *Food Chemistry*. 2007;102:1163–1171.
85. Haruenkit S, Vearasilp R, Namiesnik S, Ezra J, Suhaj A, Ruamsuke M, Gorinstein P. Comparative characterisation of durian, mango and avocado. *International Journal of Food Science and Technology*. 2010;45:921–929.
86. Russell R, Labat A, Scobbie L, Duncan J, Duthie G. Phenolic acid content of fruits commonly consumed and locally produced in Scotland. *Food Chemistry*. 2009;115:100–104.
87. Ayaz A, Hayirlioglu S, Gruz J, Novak O, Strnad M. Separation, characterization, and quantitation of phenolic acids in a little-known blueberry (*Vaccinium arctostaphylos* L.) fruit by HPLC-MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005;53:8116–8122.
88. Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M, Namiesnik J, Najman K, Drzewiecki, Martincová J, Katrich O, Trakhtenberg E. Comparison of the main bioactive compounds and antioxidant activities in garlic and white and red onions after

- treatment protocols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008;56:4418–4426.
89. Velasco P, Francisco M, Moreno D, Ferreres F, García-Viguera C, Cartea M. Phytochemical fingerprinting of vegetable *Brassica oleracea* and *Brassica napus* by simultaneous identification of glucosinolates and phenolics. *Phytochemical Analysis*. 2011;22:144–152.
 90. Andreasen F, Christensen P, Meyer S, Hansen Å. Content of phenolic acids and ferulic acid dehydrodimers in 17 rye (*Secale cereale* L.) varieties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000;48:2837–2842.
 91. Hudson E. Characterization of potentially chemopreventive phenols in extracts of brown rice that inhibit the growth of human breast and colon cancer cells. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2000;9:1163-1170.
 92. Chen C, Milbury P, Kwak H, Collins F, Samuel P, Blumberg J. Avenanthramides and phenolic acids from oats are bioavailable and act synergistically with vitamin C to enhance hamster and human LDL resistance to oxidation. *Journal of Nutrition*. 2004;134:1459–1466.
 93. Herrmann K. Occurrence and content of hydroxycinnamic and hydroxybenzoic acid compounds in foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 1989; 28:315–347.
 94. Hameed H, Aydin S, Başaran N. Sinapic acid: is it safe for humans? *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;41: 39.
 95. Sinha A, Khandavilli R, O'Connor U, Deadman E, Maguire B, Lawrence A. Novel co-crystals of the nutraceutical sinapic acid. 2015;17:4832–4841.
 96. Kern M, Bennett N, Mellon A, Kroon A, Garcia-Conesa T. Absorption of hydroxycinnamates in humans after high-bran cereal consumption. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003;51:6050–6055.
 97. Wanasundara N, Shahidi F. Stabilization of canola oil with flavonoids. *Food Chemistry*. 1994;50:393–396.
 98. Hameed H, Aydin S, Başaran A, Başaran N. Assessment of cytotoxic properties of sinapic acid in vitro. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;13:225–232.

99. Büyüksulu N, Yiğitbaşı T. Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*. 2015;3:197–203.
100. Ünal T, Tufan H. Biyolojik Sistemlerde Peroksinitritin Rolü. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi*. 2003;16:110–118.
101. Zou Y, Kim R, Kim J, Choi S, Chung Y. Peroxynitrite scavenging activity of sinapic acid (3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamic acid) isolated from *Brassica juncea*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2002;50:5884–5890.
102. Terpin P, Polak T, Segatin N, Hanzlowsky A, Poklar N, Abramovič H. Antioxidant properties of 4-vinyl derivatives of hydroxycinnamic acids. *Food Chemistry*. 2011;128:62–69.
103. Cuvelier M. E, Richard H, Berset C. Comparison of the Antioxidative Activity of Some Acid-phenols: Structure-Activity Relationship. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 1992;56:324–325.
104. Yun K. Anti-inflammatory effects of sinapic acid through the suppression of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2, and proinflammatory cytokines expressions via nuclear factor- κ B inactivation. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2008;56:10265-10272.
105. Saleem M, Nazir M, Ali M, Hussain H, Lee Y, Riaz N, Jabbar A. Antimicrobial natural products: An update on future antibiotic drug candidates. *Natural Product Reports* 2010;27:238–254.
106. Maddox E, Laur L, Tian L. Antibacterial activity of phenolic compounds against the phytopathogen *Xylella fastidiosa*. *Current Microbiology*. 2010;60:53–58.
107. Lyon D, McGill M. Inhibition of growth of *Erwinia carotovora* in vitro by phenolics. *Potato Research*. 1988;31:461-467.
108. Paula-Lima C, De Felice G, Brito-Moreira J, Ferreira T. Activation of GABA_A receptors by taurine and muscimol blocks the neurotoxicity of β -amyloid in rat hippocampal and cortical neurons. *Neuropharmacology*. 2005;49:1140–1148.
109. Louzada R. Taurine prevents the neurotoxicity of β -amyloid and glutamate receptor agonists: activation of GABA receptors and possible implications for Alzheimer's disease and other neurological disorders. *The FASEB Journal*. 2004;18:511–518.

110. Kampa M, Alexaki V, Notas G, Nifli A, Nistikaki, Hatzoglou A, Bakogeorgou E, Kouimtzoglou E, Blekas G, Boskou D, Gravanis A. Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer*. 2004;6:63-74.
111. Kuwahara H, Kanazawa A, Wakamatu D, Morimura S. Antioxidative and Antimutagenic Activities of 4-Vinyl-2,6-dimethoxyphenol (Canolol) Isolated from Canola Oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004;52:4380–4387.
112. Cao X, Tsukamoto T, Seki T, Tanaka H, Morimura S, Cao L, Mizoshita T, Ban H, Toyoda T, Maeda H, Tatematsu M. 4-Vinyl-2,6-dimethoxyphenol (canolol) suppresses oxidative stress and gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected carcinogen-treated Mongolian gerbils. *International Journal of Cancer*. 2008;122:1445–1454.
113. Lee H, Kim D, Park S, Kim J, Lee Y, Jung J. Neuroprotective effect of sinapic acid in a mouse model of amyloid β 1-42 protein-induced Alzheimer's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;103:260–266.
114. Cherng Y, Tsai C, Chung H, Lai Y, Kuo S, Cheng J. Antihyperglycemic action of sinapic acid in diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013;61:12053–12059.
115. Shin S, Kim W, Chung Y, Yoon S, Moon O. Effect of sinapic acid against dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *Archives of Pharmacal Research*. 2013;36:608–618.
116. Rahmani H, Aly M, Rahmani H, Aly M. Nigella sativa and its active constituents thymoquinone shows pivotal role in the diseases prevention and treatment. *Asian journal of pharmaceutial clinical research*. 2015;8:48–53.
117. Worthen R, Ghosheh A, Crooks A. The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa* L. *Anticancer Research*. 1998;18:1527–1532.
118. Ghosheh A, Abdulghani A, Crooks P. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 1999;19:757-762.

119. Chen C, Huang H, How W. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp Neurol*. 1986;92:533–540.
120. Stankiewicz J, Stankiewicz M, Wiaderna-Stqpien D, Tomas T, Gralewicz S. Effects of repeated systemic penicillin injections on nonconvulsive and convulsive epileptic seizures in the rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 1995;4:281–287.
121. Lee H, Kim D, Park S, Kim J, Lee Y, Jung J, Lee C, Hong J, Liu X, Cai M, Park K, Jang D, Ryu J. Neuroprotective effect of sinapic acid in a mouse model of amyloid β 1-42 protein-induced Alzheimer's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;103:260–266.
122. Beghi E. Accidents and injuries in patients with epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009;9:291–299.
123. Verma V, Singh D, Reeta H. Sinapic Acid Alleviates Oxidative Stress and Neuro-Inflammatory Changes in Sporadic Model of Alzheimer's Disease in Rats. *Brain Sci*. 2020;10:1–16.
124. Gilligan B. Epilepsy. *Aust Fam Physician*. 1979;8:179–194.
125. Tesfaye A, Hailu G, Zewdie A, Ayza A, Berhe F. Montelukast: The New Therapeutic Option for the Treatment of Epilepsy. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2021;13:31.
126. Beghi E, Giussani G, Sander W. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015;17:243–253.
127. Raza M, Alghasham A, Alorainy M. Potentiation of valproate-induced anticonvulsant response by *Nigella sativa* seed constituents: the role of GABA receptors. *International Journal of Sciences*. 2008;1:15–25.
128. Lee L, Hablitz J. Initiation of epileptiform activity by excitatory amino acid receptors in the disinhibited rat neocortex. *Journal of neurophysiology*. 1991;65:87-95
129. Parsons C, Stöffler A, W Danysz. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system-too little activation is bad, too much is even. *Neuropharmacology*. 2007;6:699–723.
130. Beyazcicek E, Ankarali S, Beyazcicek O, Ankarali S, Demir S, Ozmerdivenli R. Effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, on

- penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosciences Journal*. 2016;21: 131–137.
131. Dichter M, Ayala G. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science*. 1987;237:157-164.
 132. Arik A. Effect of levetiracetam on penicillin induced epileptic activity in rats. *Acta Neurobiol Exp*. 2014;74:266-75.
 133. Hussein M. Beta lactams antibiotic ceftriaxone modulates seizures, oxidative stress and connexin 43 expression in hippocampus of pentylenetetrazole kindled rats. *Journal of epilepsy research* 2016;6:8.
 134. Marangoz C, Ayyildiz M, Açar E. Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuroreport*. 1994;5:2454–2456.
 135. Chen R, Huang Y. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Experimental neurology*. 1986;3:533–540.
 136. Sudha, K., Ashalatha V. Rao, and Anjali Rao. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clinica Chimica Acta*. 2001;1:19-24.
 137. Balwinder S. Phenolic composition, antioxidant potential and health benefits of citrus peel. *Food Research International*. 2020;132:109-114.
 138. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn*. 2010;4, 118–126.
 139. Etsuo N. Antioxidant defenses in eukariotic cells: an overview. *Free radicals: from basic science to medicine*. 1993:365-373.
 140. Aslankoc R, Gumral N, Saygin M, Senol N, Asci H, Cankara N, Comlekci S. The impact of electric fields on testis physiopathology, sperm parameters and DNA integrity-The role of resveratrol. *Andrologia*. 2018:50.
 141. Topsakal S, Ozmen O, Aslankoc R, Aydemir H. Pancreatic damage induced by cigarette smoke: the specific pathological effects of cigarette smoke in the rat model. *Toxicology Research*. 2016;5:945.
 142. Landis N, Tower J. Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2005;126:365–379.

143. Kojo S. Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2004;11:1041-1064.
144. Devasagayam A, Boloor K, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. 2003;40:300–308.
145. Frankel N, Neff E. Formation of malonaldehyde from lipid oxidation products. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism*. 1983;754:264–270.
146. Choi H. Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei Medical Journal*. 2002;34:1–10.
147. Armstead M, Mirro R, Leffler W, Busija W. Cerebral superoxide anion generation during seizures in newborn pigs. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1989;9:175–179.
148. Cárdenas-Rodríguez N. Anticonvulsant and antioxidant effects of *Tilia americana* var *mexicana* and flavonoids constituents in the pentylenetetrazole-induced seizures. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;;52:308-318.
149. Peng D. Sıçanlarda pilokarpin kaynaklı nöbetler üzerinde kurkuminin antikonvülsif ve antioksidan etkileri. *Çin tıp dergisi*. 2012;125:1975-1979.
150. Tawfik K. Coenzyme Q10 enhances the anticonvulsant effect of phenytoin in pilocarpine-induced seizures in rats and ameliorates phenytoin-induced cognitive impairment and oxidative stress. *Epilepsy & Behavior*. 2011;22:671–677
151. Carmona-Aparicio L, Zavala-Tecuapetla C, Sampieri A, Montesinos-Correa H, Granados-Rojas L, Floriano-Sánchez E, Coballase Urrutía E, Cárdenas-Rodríguez N. Status epilepticus: Using antioxidant agents as alternative therapies. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12:1957–1962.
152. Kolaç T, Gürbüz P, Yetiş G. Doğal ürünlerin fenolik içeriği ve antioksidan özellikleri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*. 2017;5:26-42.
153. Arıdurur R. Bazı Şifalı Bitkilerin Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi. 2013, Sakarya Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi, 83 sayfa. (Yrd. Doç. Dr. Gülnur Arabacı)

154. Deveci A. Fenolik Bileşik İçeren Bitkisel Antioksidanlar. Kafkas Üniversitesi Fen Bil. Enst. Derg. 2016;9:26–32.
155. Nordberg J, Arnér J. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radical Biology and Medicine. 2001;31:1287–1312.
156. Esterbauer H, Muskiet F, Horrobin F. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products. The American Journal of Clinical Nutrition. 1993;57:779-786.
157. Verma V, Singh D, Reeta H. Sinapic Acid Alleviates Oxidative Stress and Neuro-Inflammatory Changes in Sporadic Model of Alzheimer’s Disease in Rats. Brain Sciences. 2020;10:923.
158. Bin Jordan Y, Ansari M, Raish M, Alkharfy K, Ahad A, Al-Jenoobi F, Haq N, Khan M, Ahmad A. Sinapic Acid Ameliorates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Acute Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity via the NF- κ B-Mediated Pathway. Biomed Res Int. 2020:1-10

