



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA USNİK ASİDİN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ
EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Şeymanur YILMAZ TAŞCI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce, 2016

KABUL VE ONAY

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan
“Sıçanlarda Usnik Asit’in Penisilin ile Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi”
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 19/07/2016

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Serif DEMİR
Düzce Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Düzce Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Şükrü ÖKSÜZ
Düzce Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 26 / 07 / 2016 tarih ve 2016/92 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

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.

Şeymanur YILMAZ TAŞCI



TEŞEKKÜR

İlk günden bu yana güler yüzü ve desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım değerli Hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, tez çalışmam sırasında bana bütün olanakları sağlamaya çalışan çok sevgili Hocalarım Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ ve Doç. Dr. Seyit ANKARALI'ya, tez çalışmam sırasında istatistiksel analizlerimde bana yardımcı olan değerli Hocam Yard. Doç. Dr. Şengül CANGÜR'e, aldığım lisans eğitiminde üzerimde büyük hakkı olan, beni fizyoloji ile tanıştıran, sevdiren, yol gösteren, Hocam Prof. Dr. Ömer BOZDOĞAN ve Yard. Doç. Dr. Hayriye ORALLAR'a, her sorduğum soruyla ilgilenip cevap veren, yöntemlerin uygulamalarını gösteren, fikir alışverişlerinde bulunduğum büyüğüm Araş. Gör. Ersin BEYAZÇİÇEK ve oda arkadaşım Araş. Gör. Özge BEYAZÇİÇEK'e, maddi ve manevi her türlü desteği benden esirgemeyen, büyük aileme, kendi yoğunluğuna rağmen bana ve tezime zaman ayıran, tezimi tekrar tekrar okuyan çok sevgili eşim Komiser Mücahit TAŞCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DÜ BAYBP-2015.04.01.300 numaralı proje ile desteklenmiştir

Araş. Gör. Şeymanur YILMAZ TAŞCI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	XII
RESİMLER LİSTESİ	XV
KISALTMALAR VE SİMGELER	XVI
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Epilepsi	8
2.1.1. Tanımlar	8
2.1.2.Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması.....	10
2.1.3. Epileptik Sendromların Sınıflandırılması	12
2.1.4. Epilepsi Patofizyolojisi	12
2.1.5. İnsan Epilepsisi Genetiği.....	13
2.1.6. Farklı Epilepsi Tiplerinin Patofizyolojisi	15
2.1.7. Tutuşma (Kindling) ve Epileptojenez.....	17
2.1.8. Epilepsi patofizyolojisi ve AED Aksiyon Mekanizması [107], [108]	23
2.1.9. Epilepsi ve Nöbetlerin Deneysel Modelleri	24
2.2. USNİK ASİT.....	37
2.2.1.Usnik Asitin Kimyası	38
2.2.2. Usnik asit ve Türevlerinin Sentezi	40
2.2.3. Usnik Asidin Biyoüretimi	41
2.2.4. Usnea Likenlerinin Tarihçesi ve Usnik Asit	41
2.2.5.Usnik Asidin Biyolojik Aktivitesi	42
2.2.6. Usnik Asit Metabolizması	44
2.2.7. Usnik Asidin Aktivasyon Mekazması	46
2.2.8. Usnik Asidin Genotoksisite Değerlendirmesi	47
2.2.9. İn vivo Toksisite Verileri	47
3. MATERYAL ve METOD	50
3.1. Hayvanlar	50
3.2. Maddeler ve Dozları	50

3.3. Cerrahi Prosedür	50
3.4. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları	50
Kontrol (penisilin) grubu	51
Sham grubu	51
Kontrol Diazepam grubu	51
Sadece Usnik Asit grubu	51
Penisilin Öncesi (P.Ö.) Usnik Asit Grupları	51
Penisilin Sonrası Usnik Asit Grupları	52
3.5. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	53
4.1. Latens Sonuçları	53
4.2. Frekans sonuçları	54
4.2.1. 0-5 dk için sonuçlar	54
4.2.2. 6-10 dk için sonuçlar	55
4.2.3. 11-15 dk için sonuçlar	58
4.2.4. 16-20 dk için sonuçlar	59
4.2.5. 21-25 dk için sonuçlar	60
4.2.6. 26-30 dakika için sonuçlar	61
4.2.7. 31-35 dk için sonuçlar	62
4.2.8. 36-40 dk için sonuçlar	63
4.2.9. 41-45 dk için sonuçlar	64
4.2.10. 46-50 dk için sonuçlar	65
4.2.11. 51-55 dk için sonuçlar	66
4.2.12. 56-60 dk için sonuçlar	67
4.2.13. 61-65 dk için sonuçlar	68
4.2.14. 66-70 dk için sonuçlar	69
4.2.15. 71-75 dk için sonuçlar	70
4.2.16. 76-80 dk için sonuçlar	71
4.2.17. 81-85 dk için sonuçlar	72
4.2.18. 86-90 dk için sonuçlar	74
4.2.19. 91-95 dk için sonuçlar	75
4.2.20. 96-100 dk için sonuçlar	77
4.2.21. 101-105 dk için sonuçlar	79
4.2.22. 106-110 dk için sonuçlar	81

4.2.23. 111-115 dk için sonuçlar	83
4.2.24. 116-120 dk için sonuçlar	84
4.3. Genlik için Sonuçlar	86
4.3.1. 0-5 dk için sonuçlar	86
4.3.2. 6-10 dk için sonuçlar	87
4.3.3. 11-15 dk için sonuçlar	88
4.3.4. 16-20 dk için sonuçlar	89
4.3.5. 21-25 dk için sonuçlar	91
4.3.6. 26-30 dk için sonuçlar	92
4.3.7. 31-35 dk için sonuçlar	93
4.3.8. 36-40 dk için sonuçlar	95
4.3.9. 41-45 dk. için sonuçlar	96
4.3.10. 46-50 dk. için sonuçlar	97
4.3.11. 51-55 dk için sonuçlar	99
4.3.12. 56-60 dk. için sonuçlar	100
4.3.13. 61-65 dk. için sonuçlar	101
4.3.14. 66-70 dk. için sonuçlar	102
4.3.15. 71-75 dk. için sonuçlar	103
4.3.16. 76-80 dk. için sonuçlar	105
4.3.17. 81-85 dk. için sonuçlar	106
4.3.18. 86-90 dk. için sonuçlar	107
4.3.19. 91-95 dk. için sonuçlar	108
4.3.20. 96-100 dk. için sonuçlar	110
4.3.21. 101-105 dk. için sonuçlar	111
4.3.22. 106-110 dk. için sonuçlar	113
4.3.23. 111-115 dk. için sonuçlar	114
4.3.24. 116-120 dk. için sonuçlar	116
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	118
6. KAYNAKÇA	122
ÖZGEÇMİŞ	143

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4. 1. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.....	53
Tablo 4. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 0-5. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	54
Tablo 4. 3. Zamana bağlı gruplarda 0-5 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	54
Tablo 4. 4. Tüm gruplardan penisilin sonrası 6-10. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	56
Tablo 4. 5. Zamana bağlı gruplarda 6-10 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi.....	56
Tablo 4. 6. Tüm gruplardan penisilin sonrası 11-15. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	58
Tablo 4. 7. Tüm gruplardan penisilin sonrası 16-20. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	59
Tablo 4. 8. Tüm gruplardan penisilin sonrası 21-25. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	60
Tablo 4. 9. Tüm gruplardan penisilin sonrası 26-30. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	61
Tablo 4. 10. Tüm gruplardan penisilin sonrası 31-35. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	62
Tablo 4. 11. Tüm gruplardan penisilin sonrası 36-40. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	63

Tablo 4. 12. Tüm gruplardan penisilin sonrası 41-45. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	64
Tablo 4. 13. Tüm gruplardan penisilin sonrası 46-50. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	65
Tablo 4. 14. Tüm gruplardan penisilin sonrası 51-55. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	66
Tablo 4. 15. Tüm gruplardan penisilin sonrası 56-60. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	67
Tablo 4. 16. Tüm gruplardan penisilin sonrası 61-65. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	68
Tablo 4. 17. Tüm gruplardan penisilin sonrası 66-70. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	69
Tablo 4. 18. Tüm gruplardan penisilin sonrası 71-75. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	70
Tablo 4. 19. Tüm gruplardan penisilin sonrası 76-80. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	71
Tablo 4. 20. Zamana bağlı gruplarda 76-80 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi.	71
Tablo 4. 21. Tüm gruplardan penisilin sonrası 81-85. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	73
Tablo 4. 22. Zamana bağlı gruplarda 81-85 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	73
Tablo 4. 23. Tüm gruplardan penisilin sonrası 86-90. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	74

Tablo 4. 24. Zamana bağılı gruplarda 86-90 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	75
Tablo 4. 25. Tüm gruplardan penisilin sonrası 91-95. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	76
Tablo 4. 26. Zamana bağılı gruplarda 91-95 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	76
Tablo 4. 27. Tüm gruplardan penisilin sonrası 96-100. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerler	78
Tablo 4. 28. Zamana bağılı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	78
Tablo 4. 29. Tüm gruplardan penisilin sonrası 101-105. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	80
Tablo 4. 30. Zamana bağılı gruplarda 101-105 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	80
Tablo 4. 31. Tüm gruplardan penisilin sonrası 106-110. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	82
Tablo 4. 32. Zamana bağılı gruplarda 106-110 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	82
Tablo 4. 33. Tüm gruplardan penisilin sonrası 111-115. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	83
Tablo 4. 34. Zamana bağılı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	83
Tablo 4. 35. Tüm gruplardan penisilin sonrası 116-120. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.....	84
Tablo 4. 36. Zamana bağılı gruplarda 116-120 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	85

Tablo 4. 37. Tüm gruplardan penisilin sonrası 0-5. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	86
Tablo 4. 38. Zamana bağlı gruplarda 0-5 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	86
Tablo 4. 39. Tüm gruplardan penisilin sonrası 6-10. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	87
Tablo 4. 40. Zamana bağlı gruplarda 6-10 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	88
Tablo 4. 41. Tüm gruplardan penisilin sonrası 11-15. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	89
Tablo 4. 42. Tüm gruplardan penisilin sonrası 16-20 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	90
Tablo 4. 43. Tüm gruplardan penisilin sonrası 21-25. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	91
Tablo 4. 44. Zamana bağlı gruplarda 21-25 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	91
Tablo 4. 45. Tüm gruplardan penisilin sonrası 26-30. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	92
Tablo 4. 46. Zamana bağlı gruplarda 26-30 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	93
Tablo 4. 47. Tüm gruplardan penisilin sonrası 31-35. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	94
Tablo 4. 48. Zamana bağlı gruplarda 31-35 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	94
Tablo 4. 49. Tüm gruplardan penisilin sonrası 36-40. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	95

Tablo 4. 50. Zamana bağılı gruplarda 31-35 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	95
Tablo 4. 51. Tüm gruplardan penisilin sonrası 41-45. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	96
Tablo 4. 52. Zamana bağılı gruplarda 41-45 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	97
Tablo 4. 53. Tüm gruplardan penisilin sonrası 46-50. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	98
Tablo 4. 54. Zamana bağılı gruplarda 46-50 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	98
Tablo 4. 55. Tüm gruplardan penisilin sonrası 51-55 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	99
Tablo 4. 56. Zamana bağılı gruplarda 51-55 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	100
Tablo 4. 57. Tüm gruplardan penisilin sonrası 56-60 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	101
Tablo 4. 58. Tüm gruplardan penisilin sonrası 61-65 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	102
Tablo 4. 59. Tüm gruplardan penisilin sonrası 66-70 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	103
Tablo 4. 60. Tüm gruplardan penisilin sonrası 71-75 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	104
Tablo 4. 61. Tüm gruplardan penisilin sonrası 76-80 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	105
Tablo 4. 62. Zamana bağılı gruplarda 76-80 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	105

Tablo 4. 63. Tüm gruplardan penisilin sonrası 81-85 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	106
Tablo 4. 64. Tüm gruplardan penisilin sonrası 86-90 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	107
Tablo 4. 65. Zamana bağlı gruplarda 6-90 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	108
Tablo 4. 66. Tüm gruplardan penisilin sonrası 91-95 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	109
Tablo 4. 67. Zamana bağlı gruplarda 91-95 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	109
Tablo 4. 68. Tüm gruplardan penisilin sonrası 96-100 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	110
Tablo 4. 69. Zamana bağlı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	111
Tablo 4. 70. Tüm gruplardan penisilin sonrası 96-100 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	112
Tablo 4. 71. Zamana bağlı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	112
Tablo 4. 72. Tüm gruplardan penisilin sonrası 106-110 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	113
Tablo 4. 73. Zamana bağlı gruplarda 106-110 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	114
Tablo 4. 74. Tüm gruplardan penisilin sonrası 111-115 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	115
Tablo 4. 75. Zamana bağlı gruplarda 111-115 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	115

Tablo 4. 76. Tüm gruplardan penisilin sonrası 116-120 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri	116
Tablo 4. 77. Zamana bağlı gruplarda 116-120 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi	117



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4. 1. İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi (Gruplar arasında anlamlı farklılıklar yoktur $p=0.628$)	53
Şekil 4. 2.. Zamana bağlı gruplarda 0-5 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	55
Şekil 4. 3. Zamana bağlı gruplarda 6-10 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	57
Şekil 4. 4. Zamana bağlı gruplarda 11-15 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	58
Şekil 4. 5. Zamana bağlı gruplarda 16-20 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	59
Şekil 4. 6.. Zamana bağlı gruplarda 21-25 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	60
Şekil 4. 7. Zamana bağlı gruplarda 26-30 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	61
Şekil 4. 8. Zamana bağlı gruplarda 31-35 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	62
Şekil 4. 9. Zamana bağlı gruplarda 36-40 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	63
Şekil 4. 10. Zamana bağlı gruplarda 41-45 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	64
Şekil 4. 11. Zamana bağlı gruplarda 46-50 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	65
Şekil 4. 12. Zamana bağlı gruplarda 51-55 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	66
Şekil 4. 13. Zamana bağlı gruplarda 56-60 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	67
Şekil 4. 14. Zamana bağlı gruplarda 61-65 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	68
Şekil 4. 15. Zamana bağlı gruplarda 66-70 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	69
Şekil 4. 16. Zamana bağlı gruplarda 71-75 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	70

Şekil 4. 17. Zamana bağlı gruplarda 76-80 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	72
Şekil 4. 18. Zamana bağlı gruplarda 81-85 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	74
Şekil 4. 19. Zamana bağlı gruplarda 86-90 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	75
Şekil 4. 20. Zamana bağlı gruplarda 91-95 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	77
Şekil 4. 21. Zamana bağlı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	79
Şekil 4. 22. Zamana bağlı gruplarda 101-105 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	81
Şekil 4. 23. Zamana bağlı gruplarda 106-110 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	82
Şekil 4. 24. Zamana bağlı gruplarda 111-115 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	84
Şekil 4. 25. Zamana bağlı gruplarda 116-120 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	85
Şekil 4. 26. Zamana bağlı gruplarda 0-5 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	87
Şekil 4. 27. Zamana bağlı gruplarda 6-10 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	88
Şekil 4. 28. Zamana bağlı gruplarda 11-15 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	89
Şekil 4. 29. Zamana bağlı gruplarda 16-20 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	90
Şekil 4. 30. Zamana bağlı gruplarda 21-25 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	92
Şekil 4. 31. Zamana bağlı gruplarda 26-30 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	93
Şekil 4. 32. Zamana bağlı gruplarda 31-35 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	94
Şekil 4. 33. Zamana bağlı gruplarda 36-40 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	96

Şekil 4. 34. Zamana bağlı gruplarda 41-45 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	97
Şekil 4. 35. Zamana bağlı gruplarda 46-50 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	99
Şekil 4. 36. Zamana bağlı gruplarda 51-55 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	100
Şekil 4. 37. Zamana bağlı gruplarda 56-60 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	101
Şekil 4. 38. Zamana bağlı gruplarda 61-65 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	102
Şekil 4. 39. Zamana bağlı gruplarda 66-70 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	103
Şekil 4. 40. Zamana bağlı gruplarda 71-75 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	104
Şekil 4. 41. Zamana bağlı gruplarda 76-80 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	106
Şekil 4. 42. Zamana bağlı gruplarda 81-85 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	107
Şekil 4. 43. Zamana bağlı gruplarda 86-90 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	108
Şekil 4. 44. Zamana bağlı gruplarda 91-95 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.....	110
Şekil 4. 45. Zamana bağlı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	111
Şekil 4. 46. Zamana bağlı gruplarda 101-105 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	113
Şekil 4. 47. Zamana bağlı gruplarda 106-110 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	114
Şekil 4. 48. Zamana bağlı gruplarda 111-115 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	116
Şekil 4. 49. Zamana bağlı gruplarda 116-120 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi	117

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Usnik asit (a) ve izousnik asit (b) yapısı	38
Resim 2. Usnik asidin mitokondriyal ayrıştırıcı mekanizması;	40



KISALTMALAR VE SİMGELER

μM: mikromolar

ACh: Asetilkolin

ADP : Adenindifosfat

AED: Antiepileptik İlaçlar

ALT: Alanin Trasnaminaz

AMPA: 3-hidroksi-5metil-4-izosaksol

AST: Aspartat Trasnaminaz

ATP: Adenintrifosfat

BFNE: Benign Familial Neonatal Epilepsy

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BSA: Bovin Serum Albümin

Ca⁺² : Kalsiyum

Cl⁻: Klor

CRH: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon

d.k.: Dakika

DMSO: Dimetil Sülfoksit

DNA: Deoksiribonükleik Asit

ED50: Efektif Doz 50

FDA: Food and Drug Administration

FMZ: [11C] Flumazenik

GABA: g-amino bütirik asit

GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz

GAERS ve WAG/Rij: Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar

GluR3: Glutamat Reseptör Alt Birim 3

HI: Hipoksi-iskemi

HIE: Hipoksik-iskemik-ensefalopati

Hz: Hertz

IC50: Yarı maksimal inhibitör konsantrasyon

ILAE: International League Against Epilepsy

IPSP: İnhibitör Postsinaptik Potansiyel

i.p. : İntraperitoneal

K⁺: Potasyum

KKE: Kontrollü Kortikal Etki

LC/MS: Likit kromatografi/kütlesel spektrometri

mA: Miliamper

mEq: Miliekuavalan

MES: Maksimal Elektroşok Nöbetler

MFS: Mossy Fiber Sprouting

mg/kg: miligram/kilogram

ml: Mililitre

mM: milimolar

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAMDA: N-metil-D-aspartik asit

NTP: National Toxicology Programme

P.Ö. : Penisilin Öncesi

P.S. : Penisilin Sonrası

P12: Doğum sonrası 12 günlük sıçan yavrusu

PDS: Paroksizmal Depolarizan Kayma

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

SSSE: Kendi kendine devam eden epileptik durum

TBI: Travmatik Beyin Yaralanması

TCM: Traditional Chinese Medicine

TLE: Temporal Lop Epilepsi

TTX: Tetradoksin

WHO: World Health Organization



ÖZET
SIÇANLARDA USNİK ASİT'İN PENİSİLİN İLE OLUŞTURULMUŞ
EPİLEPTİFORM AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Şeymanur YILMAZ TAŞCI

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Prof. Dr. Şerif DEMİR

Yeryüzünde epilepsi hastalığı olan yaklaşık 50 milyon insan vardır. Bu hastaların %30'u günümüze kadar keşfedilen anti epileptik ilaçlara dirençlidir. Ayrıca bu ilaçların yan etki profili çok geniştir. Mantar ve fotosentetik alglerin simbiyotik yaşamından meydana gelen likenler gıda, ilaç, kozmetik gibi birçok alanda kullanılmıştır. Likenlerden izole edilen usnik asit, ilk izolasyonundan bu yana üzerinde çalışılan ve ticari olarak yaygın kullanılan metabolitlerden olmuştur. Buna ek olarak usnik asit hepatositeler üzerinde de çalışılmış ve hücresel değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı usnik asidin sıçanlarda penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine etkisini elektrofizyolojik olarak araştırmaktır.

Bu çalışmada yetişkin erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Bu sıçanlar sham, kontrol (penisilin), diazepam, sadece usnik asit, 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg penisilin öncesi ve 50mg/kg, 100mg/kg ve 200 mg/kg penisilin sonrası usnik asit uygulama dozlarıyla birlikte 10 gruba ayrılmıştır. Penisilin dışındaki tüm maddeler intraperitoneal (i.p.) olarak verilmiştir. Sıçanlar 1.25 g/kg üretan dozunun intraperitoneal olarak uygulanmasıyla anestezi altına alınmış, sol korteks üzerindeki kemik kaldırılmış ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirilmiştir. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra penisilin öncesi gruplarına dimetilsülfoksit (DMSO) ile çözülmüş usnik asit intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Bu uygulamanın 30. dakikasında penisilinin (500 IU) intrakortikal (i.c.) olarak uygulanmıştır. Penisilin sonrası 120 dakika daha ECoG kaydı alınmıştır. Penisilin sonrası gruplarında ise 1.25 g/kg üretan dozunun uygulanmasından sonra anestezi altına alınmış, sol korteks üzerindeki kemik kaldırılmış ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirilmiştir. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra penisilinin (500 IU) intrakortikal olarak uygulanmıştır. 30 dakikalık

ECoG kaydının ardından usnik asit intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Kayıtlardan elde edilen elektrokortikografik veriler yazılım programı ile analiz edilmiştir. Aynı zamanda ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi, epileptiform aktivitenin diken dalga sıklığı ve diken dalga genliğı istatistiksel olarak analiz edilmiş ve usnik asidin epileptiform aktivite ve diken dalga sıklığı üzerinde etkin olmadığı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: *Usnik asit, Epileptiform Aktivite, Elektrokortikografi, Sıçan, Usnea*



ABSTRACT
THE EFFECT OF USNIC ACID ON THE PENICILLIN INDUCED
EPILEPTIFORM ACTIVITY ON RATS

Şeymanur YILMAZ TASCI

Master of Science, Department of Physiology

Advisor Prof. Dr. Şerif DEMİR

ABSTRACT:

Nearly 50 million people who have active epilepsy with refractory seizures and need therapy, at the present time. 30 % of these patients are resistant to all anti-epileptic medications discovered up to now. In addition, the side effect profile of these drugs is very wide. Lichens which are formed from photosynthetic alga and mushroom symbiosis are used food, medicine, cosmetic industry. Usnic acid isolated from lichens was studied on hepatocytes and shown that it causes cellular changes on hepatocytes.

Purpose of this study is investigating the effects of usnic acid using on experimental penicillin-induced epilepsy model in rats electrocorticographically.

In this study 70 Wistar male rats were used. Rats were divided into 10 different groups which are included shame, control (penicillin), diazepam, only usnic acid, before seizures 50, 100, 200 mg/kg usnic acid and after penicillin 50, 100, 200 mg/kg usnic acid applied groups. Rats were anesthetized with the intraperitoneally injection of the 1.25 g/kg dose of urethane and left cortex of the skull was removed also electrodes were placed on the somatomotor area. Before penicillin groups after the taking 5 minutes basal activity, usnic acid which dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) were injected intraperitoneally. At 30 minutes of after this application, penicillin was applied intracortically and through 120 minutes ECoG recording was taken. After penicillin groups rats will be anesthetized with the intraperitoneally injection of the 1.25 g/kg dose of urethane and left cortex of the skull was removed also electrodes was placed on the somatomotor area. After the taking 5 minutes basal activity, penicillin was applied intracortically. At 30 minutes of after this application, usnic acid was applied intraperitoneally and through 120 minutes ECoG recording was taken. Data taken from electrocorticographic recordings were analysed by the software. At the same time, the first spike latency, spike wave frequency, and spike wave amplitude of epileptiform

activity were analyzed statistically. Finally, it was found that usnic acid has no effect on epileptiform activity, latency, spike wave frequency and spike wave amplitude of epileptiform activity.

Key Words: *Usnic acid, Epileptiform Activity, Electrocorticography, Rat, Usnea*



1. GİRİŞ

Epilepsi, her yaştan bireyi etkileyen en yaygın nörolojik durumdur. Epilepsi kendiliğinden tekrar eden nöbetler olarak nitelendirilir^[1]. İnsanlık için bilinen en eski ve günümüzde de her yaştan bireyi etkileyen yaygın hastalıktır^[2].

Dünya çapında 50 milyon bireye epilepsi teşhisi konduğu belirlenmiştir^[3]. Ancak, hastalığın ağır yükü ulaşılabilen verilere göre eşit dağılım göstermemekte, dünya çapında epilepsi prevalans ve insidansına bakıldığında eşitsizlik görülmektedir. Bu eşitsizliğin nedeni çalışma metodolojisi (vaka tanımı, araştırması) ve popülasyon yapısındaki (yaş) farklılıklardan dolayı oluşabilir. Artmış prevalans ve insidans; düşük sosyoekonomik durum, sağlık imkânlarına sınırlı ulaşım, nörosistikseröz gibi çevresel faktörlere bağlı olabilir. Epilepsiye neden olduğu düşünülen kültürel inançlar ya da bu düşüncelere karşı gösterilen negatif tavır sonucu semptomların gizlendiği durumlarda prevalans ya da insidansın düşük çıktığı bölgeler bulunmaktadır. Bu nedenle epilepsi varlığı bilinen fakat dünya çapındaki yaygınlığı net olarak belirlenemeyen bir hastalıktır^[4].

Epilepsi, karmaşık yapıya sahip bir hastalık olmasından dolayı, bilim insanları fizyopatolojisini anlamak üzere yıllardır çalışmaktadırlar. Bu alanda artan bilgiler epilepsi mekanizmasının sadece belirli kısımlarının anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Bununla birlikte, epilepsi fizyopatolojisinin, histolojik ve nörokimyasal değişikliklerin anlaşılmasıyla birlikte yeni antiepileptik ilaçlar (AED) geliştirilmektedir. Çoklu epileptik sendromlar farklı patofizyoloji göstergelerinde, hepsi ortak artmış nöronal eksitabilite ve senkronizasyon gibi iktogenez bağlantılı karakteristikleri paylaşırlar. Sinaptik fonksiyonlarda ve nöronların intrinsek özelliklerinde görülen değişiklikler hipereksitabilite mekanizmasını oluşturan ortak özelliklerdir. Yapılan moleküler genetik çalışmalarda bazı insan epilepsisi formlarında iyon kanallarını kodlayan genlerde mutasyonlar olduğu keşfedilmiştir^[5].

Günümüzde kullanılan ilaçlar epilepsi hastalarının üçte birini tedavi etmede yetersiz kalmaktadır. Hatta bu ilaçların yan etkileri bulunmakta ve hiçbirinin travma veya yaralanma sonrası epilepsi nöbetlerinin oluşmasını engellemediği bilinmektedir. Epilepsi gelişimini engellemede etkili terapötik strateji geliştirmek için yaralanmadan sonra ve epilepsi nöbetleri oluşmadan önce beyinde oluşan değişiklikler üzerine

çalışmak oldukça önemlidir. Bu çalışmaları insanlar üzerinden belirlemek etik nedenlerden dolayı mümkün değildir. Yıllar geçtikçe, deneysel epilepsi modelleri epileptojenez mekanizmalarının anlaşılmasında hatta nöbet oluşumunun anlaşılmasında önemli katkılar sağlamıştır. İnsan epilepsisine benzer birçok model bulunmaktadır. Her model kendi avantajına ve dezavantajına sahiptir, çalışan kişinin çalışmasında model belirlerken bu durumun farkında olması gerekmektedir. Kullanılan hayvan modellerinin uygunluğu etkili tedavi geliştirilmesinde kilit rol oynamaktadır. Maalesef, deneysel modelleri olmayan epilepsi sendromları bulunmaktadır. Özellikle pediatrik sendromların halen hayvan modelleri bulunmamaktadır. Belirli sendromlar için hayvan modelleri geliştirme çalışmaları oldukça önemlidir ^[1].

Usnik asit; mantar ve yosunların simbiyotik yaşamından oluşan likenlerin dibenzofuran bileşiklerindendir. Öne çıkan liken metaboliti olarak usnik asit ilk olarak Alman bilim insanı Knop tarafından 1844’ de izole edilmiştir ^[6]. Likenden özüt çıkarıldığında sarı renkte ve kristalize görünümündedir. Usnik asit [tam adı, 2,6 diasetil-7,9 dihidroksilik-8,9b-dimetil-dibenzofuran-1,3(2H,9bH)-dion] iki enantiomer şekilde görülür; CH₃’ün açılmal grup pozisyonuna baēlı olarak (+) D-usnik asit ve (-) L-usnik asit şeklinde iki enantiomeri vardır. Enantiomerlerin farklı biyolojik etkileri olduēu bulunmuştur ^[7]. Hatta iki farklı doēal izomerler -(+) ve (-) izousnik asitte [2,8-diasetil-7,9-dihidroksi-6,9b-dimetildibenzofuran-1,3(2H,9bH)-dion] likenlerde bulunur ^[8].

Birçok in vitro çalışmada usnik asidin mitokondriyal fonksiyonlarının etkisi deēerlendirilmektedir. 1950’lerde, Johnson ve sınıf arkadaşları usnik asidin sıçan böbreēi ve karaciēer homojenatı üzerine etkisini çalışmışlardır^[9]. 1μM usnik asidin birçok madde bulunması durumunda bile oksijen tüketimini uyardığını rapor etmişlerdir. Yüksek doz usnik asit konsantrasyonunda (8-30μM) fosfat alımı -oksijen tüketiminde azalma olmaksızın- azalmıştır^[7]. Pramyothin ve çalışma arkadaşları usnik asidin hepatoksik etkisini ölçmek için primer sıçan hepatositlerini kullanmış ve usnik asidin AST ve ALT aktivitelerindeki artışla birlikte hücre membran bütünlüğünü bozduēunu göstermişlerdir ^[10]. Yine aynı çalışmada, izole sıçan hepatositlerinde birçok substrat örneēin glutamat ile malat ya da suksinat kullanılarak uyarılmış solunum deēerlendirilmiştir. Sonuçlar usnik asitin oksijen kullanımını solunumda maksimal uyarı göstererek artırdığını, oksidatif fosforilasyonun birbirinden ayırdığını göstermektedir ^[9].

Yapılan bu çalışmada usnik asidin farklı dozlarının sıçanlarda penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine etkisini araştırmak ve varsa antiepileptik etkisinin ortaya çıkarılmasını sağlamak, eğer epileptik etkisi varsa da geleneksel olarak kullanılan usnik asidin kullanımı hakkında bilgi edinilmesine yardımcı olmak hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

Epilepsi, nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal bozukluklarla birlikte epileptik nöbet oluşumu ve birden daha fazla nöbet oluşturmak için sürekli yatkınlık ile karakterize bir beyin hastalığıdır ^[11]. Epileptik nöbet beyinde anormal ya da senkronize nöronal aktiviteden dolayı ve/veya semptomların ani ve geçici olarak oluşması ile oluşan durumdur ^[11]. Epileptik nöbetler hemen göze çarpmayan anlık dikkat kayıplarından, çok şiddetli ve istemsiz kas kasılmalarından oluşabilir. Epilepsi yaklaşık dünya çapında 50 milyon insanı etkileyen en yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir. Hayatı boyunca her on kişiden birinin epileptik nöbet geçireceği belirlenmiştir. Neredeyse her gün ABD’de 500 yeni vaka teşhisi konulmakta ve yaklaşık 50000 insan nöbete bağımlı nedenlerden dolayı ölmektedir. Sağlık hizmetlerinin fiyatları, iş ve mali kayıplardan dolayı bu durum bireyler ve toplum için ekonomik kayıp olmaktadır. Yıllık epilepsi masrafları 12,5 milyar \$ olarak belirlenmiştir ^[12]. Epileptik nöbetlerin tedavisinde takriben 20 ilaç bulunsa da, hastaların yaklaşık %30’u ilaçla tedaviye duyarsız kalmaktadır. Hatta kullanılan antiepileptik ilaçların birçok yan etkisi bulunmaktadır. Kaza veya travma sonrasında normal beyinde gelişen epilepsi sürecinde epileptojenezi engelleyen ilaç bulunmamaktadır. 1973’te Fenytoin’in hayvan modellerinde anti-epileptik etkisinin Tracy Putnam ve H. Houston Merritt tarafından keşfedilmesinden sonra, epilepsinin temel mekanizmalarının anlaşılmasında ve yeni antiepileptik tedavilerin gelişmesinde hayvan modelleri önemli rol oynamaktadır ^[13]. Epilepsi tek bir bozukluk değildir, birçok etiyoloji ile birlikte birçok heterojen sendromlardan oluşur. Bu nedenle, hastalığı ve/veya sendromu ya da nöbetleri taklit eden yüzden fazla in vivo ve in vitro modeller bulunmaktadır.

2.1.1. Tanımlar

Epilepsi - tekrarlayan (iki ya da daha fazla) nöbetler ve herhangi bir neden ile tetiklenen durum olarak tanımlanır ^[14]. 24 saatlik periyot ya da zaman diliminde birden fazla nöbet oluşan epileptik durum tek olay olarak düşünülür. Sadece febril ya da sadece neonatal nöbetleri olan (yaşamın ilk 30 gününde meydana gelen nöbetler) bireyler ve

akut semptomatik nöbetler (akut sistemik hastalıklar ile bağlantılı nöbetler, intoksikasyon, madde bağımlılığı veya bırakılması ya da akut nörolojik kazalar) ve tek tetikli nöbetler bu kategorinin dışında tutulmuştur. Bazı çalışmalarda ise “epilepsi” tanımına yukarıda yapılan tanımların üzerine tek tetikli nöbetler, herhangi afebril nöbetler ya da febril nöbetler eklenmiştir. Bilgisayar kayıtlarını araştıran bazı çalışmalar için, yukarıdaki özelliklerin eklenmesinde veya çıkarılmasında belirsizlik hakimdir.

Prevelans – Yaygın epilepsi, prevalans periyodu ya da tarihinden önceki noktalarda epilepsi (tekrarlı tetikli nöbetler) tanısı olarak tanımlanır. Aktif prevalans durumu ya yakın zamanda geçirilmiş nöbetin (genellikle yılda prevalans gününden önce ya da prevalans günlerinin 5 yılı ile birlikte) ya da yakın zamanda nöbet baskılayıcı ilaçların kullanılması ile temellenen epilepsi yükünün yaşanmasının devam etmesi durumudur. Nokta prevelans; prevelans gününde aktif epilepsi durumlarının sayısını yansıtır, prevalans gününde çalışmada bulunan popülasyona bölünmesi ile bulunur. Bu çalışmada prevelans bin kişi başına aktif vakalar olarak ifade edilmiştir. Aktif prevalans, yaşam boyu prevelansından nöbetin yakınlığına ya da nöbet baskılayıcı ilaçların kullanımına bakılmaksızın epilepsi öyküsünü içerir ^[4].

İnsidans – Epilepsi insidansı belirli periyotlarda oluşan yeni epilepsi vakaları olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, insidans belirli periyot boyunca ortalama hasasiyeti olan popülasyonun her yılda yeni oluşan vakalara bölünmesidir ve yılda 100000 kişi için yeni vakalar olarak belirtilir ^[4].

Yaş Uyarlaması – Epilepsinin prevelans ve insidansı yaş ile birlikte farklılık gösterdiğinden, bütün popülasyon insidansı ve prevelansı popülasyonun yaş yapısı belirlenmeden kıyaslanamaz. Sonuç olarak, çalışmalarda yaşa uyum ya da yaşa özel çalışmalar dâhil edilmelidir ^[15].

Nöbet Tipi – Uluslararası Epilepsi Ligi (ILAE) 1981’de nöbet çeşitlerini iki alt sınıfta toplamış, kısmi nöbetler ve jeneralize nöbetler olarak sınıflandırmıştır. Fokal nöbetler olarak tanımlanan nöbetler beynin lokal bölgelerinde başlar. Bu nöbet tipi daha sonra kısmi nöbetlere (bilinçte değişiklik olmayan) ve kompleks kısmi nöbetlere (bilinç değişikliği mevcut) ayrılır. Jeneralize nöbetlerle karakterize edilen epilepsi, öncül semptomların (aura) klinik tanısı ya da açık elektroensefalografik odak belirtilerinin olması sekonder jeneralizasyon ile kısmi nöbetler olarak sınıflandırılır. Jeneralize nöbetler olarak sınıflandırılan epilepsi aynı zamanda bütün beyni kapsar. Bireysel

jeneralize nöbet tipleri absans, miyoklonik, tonik-klonik, atonik, tonik ve klonik semptomları içerir ^[4].

Etiyoloji – Geniş etiyolojik kategoriler idyopatik, semptomatik ve kriptojenik kategorilerini içerir. İdyopatik epilepsilerin genetik tabanlı olduğu düşünülür ve genellikle çocukluk çağında başlar. Semptomatik epilepsiler tipik olarak belirli beyin travmalarından sonra görülür. Kriptojenik epilepsiler ise nedeni bilinmeyen fakat çoğunun nedeninin yeterli araştırmadan sonra bulunacağı varsayılan epilepsi türüdür.

2.1.2.Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Uluslararası Epilepsi Ligi (ILAE)’ne göre epileptik nöbetler üç kategoriye ayrılır: fokal nöbetler, generalize nöbetler, ve nedeni belli olmayan nöbetler ^[16]. Fokal epileptik nöbetler tek hemisfer ile sınırlı küçük bir alandan köken alırken, generalize nöbetler eş zamanlı olarak her iki hemisferden köken alabilir. Her iki kategoriyede uymayan epileptik nöbetler nedeni bilinmeyen nöbetler olarak isimlendirilir.

2.1.2.1. Fokal Nöbetler

Fokal nöbetlerin semptom belirtileri nöbetin köken aldığı ve duyuşsal, otonomik, motor ve psişik semptomlardan kaynaklanan alanlara göre belirlenir. Fokal nöbetler ayrıntılı olarak üç alt kategoriye ayrılmıştır.

Neokortikal Nöbetler: Neokortikal nöbetler kaynağın kesin kökenine göre ve yayılma modeline göre farklı şekillerde belirir. Örneğin, primer duyuşsal görme korteksinden köken alan nöbet yanıp sönen ışıklar gibi görsel halüsinasyonlar içerebilir.

Temporal Lop Nöbetler: Temporal lop nöbetlerinin büyük çoğunluğu mesial yapıdan, genel olarak hipokampüsten köken alır. Tipik mesial lop nöbetleri auralı epigastrik duyuların artması ile başlar ve bilinçsiz davranışlar, nöbetin köken aldığı tarafın kontralateralindeki elde distoni ve postiktal karmaşa ile devam eder. Bilinçsiz davranışlar sıklıkla çiğneme, dudak ısırma ve ellerin kontrol edilememesinden oluşur.

Birçok faktöryel: Nöbetler aniden iki bağımsız odaktan köken alabilir; neokorteks ve mesial temporal lop gibi ^[17]. Örneğin, posttravmatik epilepsi hastalarında, nöbetlerin mesial temporal loptan hatta neokorteksten köken aldıkları gösterilmiştir.

2.1.2.2. Jeneralize Nöbetler

Klinik nöbet belirtilerinden yola çıkılarak, jeneralize nöbetler açık olarak 6 kategoriye ayrılmışlardır.

Absans Nöbetler: Absans nöbetler, daha önceleri petit mal nöbetler olarak anılmaktaydılar. Absans nöbetler daha çok çocuklarda görülür ve bilinç kaybı, göz kırpma ve diğer yüz hareketlerinden oluşmaktadır. Bu nöbet birkaç saniye içinde biter fakat günde birden fazla oluşabilir. Absans nöbetlerin ana elektroensefalografik karakteristiği 3-Hz'lik spayk ve yavaş dalga kompleksleridir.

Miyoklonik nöbetler: Miyoklonik nöbetler ani, kısa, artımik, hızlı kas kasılmalarından oluşur. Bunlar vücudun sadece bir ya da her iki tarafını içerebilir. Bilinç genellikle kaybolmaz. Miyoklonik nöbetler genellikle EEG'de jeneralize diken dalga deşarjları ile ilişkilidir.

Klonik Nöbetler: Klonik nöbetler miyoklonik nöbetlere çok benzerdirler. Ancak, miyoklonik nöbetlerin aksine, klonik nöbetlerde ritmik kas kasılmaları ve nöbet sırasında bilinç kaybı gözlemlenir. Yeni doğanlarda ve genç çocuklarda sık olarak gözlemlenir. Klonik nöbetler boyunca, EEG genellikle yavaş dalgalar ve nadiren diken dalga desenleri ve hızlı aktivite gösterir ($\geq 10\text{Hz}$).

Tonik nöbetler: Tonik nöbetler boyunca, kas tonusunda ani artış ile sonuçlanan tonik kasılmalar tonik uzatma ya da başın, gövdenin ve/veya ekstremitelerin birkaç saniye ya da birkaç dakika boyunca gerilmesi gözlemlenebilir. EEG bilateral senkronize orta yüksek voltajlı hızlı aktivite gösterir (10-25 Hz). Tonik nöbetler çocukluk çağında da yaygın olarak görülür.

Tonik-Klonik Nöbetler: Jeneralize tonik-klonik nöbetler daha önceleri grand-mal nöbetler olarak ifade edilirdi ve kasların tonik kasılmaları, klonik ritmik hareketleri postiktal karmaşa takip etmekteydi. EEG'de tonik fazda jeneralize ritmik deşarjların frekansında azalma ve amplitüdünde yükselme gözlemlenir, klonik fazda ise yavaş dalgalar görülür. Nöbet 1-2 dakika içerisinde bitebilir.

Atonik Nöbetler: Bu nöbetler postural tonusun kısa süreli kayıpları olarak ortaya çıkar ve genellikle düşme ve yaralanmalarla sonuçlanır. EEG kayıtları genellikle ritmik 1-2

Hz'lik hızlı spike ve dalga kompleksleri ya da daha hızlı, düzensiz, çok odaklı spayk dalga aktivitesi gösterir ^[1].

2.1.2.3. Bilinmeyen Kaynaklı Nöbetler

Nedeni belli olmayan ve oldukça az belirgin olan nöbetlere kaynağı belli olmayan nöbetler denilmektedir.

Epileptik Kasılmalar: Kasılma, genel olarak proksimal ve trunkal kasların ani kasılma ve/veya gevşemesidir ^[18]. Epileptik kasılmalar miyoklonik nöbetlerden uzun, tonik kasılmalardan kısa sürer ^[18]. İnfantlarda, EEG tipik olarak düzenli olmayan yüksek dalgalar ile geçmişteki düzensiz spayk ve kasılmalar boyunca azalma (özazalma) gösterir.

2.1.3. Epileptik Sendromların Sınıflandırılması

Epileptik sendrom epileptik nöbetlerin tipleri, yaş, epileptik nöbetlerin başlama yaşı, EEG durumları ve aile öyküsü şeklinde tanımlanan bir grup belirtiler ve semptomların bulunduğu klinik bir durumdur. Örneğin, iyi huylu ailesel yenidoğan epilepsi (BFNE) nöbetlerin yaşamın ilk birkaç gününde başladığı ve aniden 2-3 ayda durduğu idiyopatik jeneralize epilepsidir. Klinik nöbetler genellikle kısa klonik hareketler olup 1-2 dakikada biter. BFNE potasyum kanal alt birimleri olan KCNQ2 ve KCNQ3'ü kodlayan gende mutasyon sonucunda meydana gelir ^[19]. KCNQ2/3 alt birimlerindeki mutasyon özellikle yaşamın ilk zamanlarında g-amino-bütrik asit (GABA) ile kontrol edilen inhibisyonun tam olarak gelişmediği durumda beyinde hipereksitabiliteyi önlemekte önemli rolü olan M kanallarının (potasyum kanalı çeşidi) bozulmasıyla sonuçlanır ^[20, 21]. BFNE ile doğan birçok neonat iyileşmeye doğru gider ancak, yenidoğanların %10-15'lik kısmı ise daha sonraki hayatlarında epilepsi geliştirir ^[22].

2.1.4. Epilepsi Patofizyolojisi

Epileptik nöbetler bir nöron grubunun aşırı senkronize ve uzun süreli deşarjlarından dolayı oluşur. Bütün epileptik sendromların ortak özelliği sürekli artmış nöronal eksitabilitedir. Anormal hücrel deşarjlar travma, oksijensiz kalma, tümör, enfeksiyon ve metabolik deranjman gibi birçok faktörle bağlantılı olabilir. Ancak, epilepsili hastaların yarısında belirli bir sebep bulunmamaktadır. Epilepsiyi oluşturan nedenler ve patofizyolojik mekanizmalar (kısmi) bazı epilepsi formlarında anlaşılmıştır. Diğer epilepsi tiplerinde güncel bilgi sadece kısmidir ^[5].

2.1.4.1. Nöronal Göç Bozuklukları

Epilepsi oluşumuna neden olan temel gelişimsel bozukluklar genetik veya intrauterin sebepleri olan nöronal göç bozuklukları olabilir ^[23]. Nöronal migrasyonun anormal yapısı ağır ya da pakıgri oluşumuna neden olurken, daha düşük seviyelerdeki nöron migrasyon bozuklukları subkortikal ak maddede nöronal heterotopiye neden olur. Deneysel verilerde kortikal malformasyonlar hem epileptojenik odakları, hemde kortikal ağlarda hipereksitabilite oluşturup beynin gelişimini değiştirir ^[24]. Diğer çalışmalar postsinaptik glutamat reseptörlerinde artma ve mikrogria korteksinde g-aminobütirik asit (GABA-A) reseptörlerinde azalma ile epileptojenez oluştuğunu ortaya çıkarmıştır [25]. Tuberous sklerozis otozomal dominant kalıtıma sahip gelişimsel bozukluk olup nöronal migrasyon bozukluğunda ve epilepside yaygın olarak bulunur. Periventriküler heterotopi serebral kortikal gelişimin X'e bağlı dominant bozukluğudur. Fox ve ark. filamin 1 genindeki mutasyonun periventriküler heterotopiye neden olan serebral kortikal nöron migrasyonuna engel olduğunu göstermişlerdir ^[26]. Etkilenmiş dişiler epilepsili doğarken, erkekler embriyonik dönemde ölmektedir. Ancak, bilateral periventriküler ve subkortikal heterotopili erkek hastaların beyin oluşumunda yeni genlerin dahil olma ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmektedir ^[27]. X'e bağlı lisensefali ve çift korteks sendromu diğer bir nöronal migrasyon bozukluğudur. Çift korteks ya da subkortikal bant heterotopisi genellikle kadınlarda görülürken daha ciddi lisensefaliler erkeklerde görülür. Doublekortin genindeki sıradan mutasyon Gleeson ve ark. tarafından 1998'de bulunmuştur ^[28]. Doublekortinin intraselüler sinyal molekülü olarak görev yaptığı ve gelişen nöronların migrasyonunda önemli rol üstlendiği önerilmektedir ^[29]. Bu bozukluklar oldukça nadir olmasına rağmen, üzerinde çalışılması epilepsi patofizyolojisi mekanizmasını daha derinden anlamakta yol göstericidir.

2.1.5. İnsan Epilepsisi Genetiği

Kompleks Kalıtmı Epilepsiler

Epilepsi hastalarının yaklaşık %40'ının etiyolojilerinde genetik geçmiş bulunmaktadır ^[30]. Sentrotemporal spayklar ile birlikte juvenil miyoklonik epilepsi, çocukluk çağı absans epilepsisi ve iyi huylu çocukluk epilepsileri gibi birçok ailesel epilepsiler çevresel faktörlerle birlikte birçok lokusların birbirleriyle etkileşimi sonucu karmaşık kalıtıma sahiptir ^[31]. Absans nöbetli hastada (ve kendi birinci derece akrabasında), biyokimyasal değişiklikler (örneğin; artmış plazma glutamat seviyesi) bulunmuştur ve bu durum jeneralize artmış kortikal uyarılabilirlik ile ilgili olabilir ^[32]. Muhtemelen,

absans epilepsilerin genetik yatkınlığı artmış kortikal uyarılabilirliğe neden olan gene bağımlı biyokimyasal bozulmadan köken alır. Absans epilepsinin hayvan modeli çalışmalarından elde edilen genetik veriler epileptik olan veya olmamayı belirleyen genlerin bulunduğunu, bazı genlerin epileptik nöbetlerin sayısını ve süresini belirlediğini vurgulamışlardır^[33].

Monojenik Epilepsiler

Monojenik epileptik bozukluklar toplam hastaların %1'inden daha fazla gözükmeyen nadir bozukluktur. Bu hastalığın genetik ve moleküler biyolojisi bazı epileptik bozuklukların patofizyolojisini çözmektedir. 1996'da Berkovic ve ark. yeni bir epileptik sendromu tanımladılar: Ailesel temporal lob epilepsisi^[34]. Basit kısmi nöbetler ile psişik ve otonomik semptomlar sıklıkla gözükürken, kompleks kısmi nöbetler nadir görünür. Pedigree analizleri bu tür nöbetlerin yaşa bağlı penetrans ve otozomal dominant kalıtım ile olduğunu önermektedir^[34]. Kromozom 10q ile bağlantı bir ailede rapor edilmiştir fakat genetik bozukluk hala tartışılmaktadır^[35]. Otozomal dominant kısmi epilepsi ile birlikteki işitsel özellikler, işitsel halüsinasyonlar olarak karakterize edilirken, diğer duysal semptomlarda kayıt edilmiştir^[36]. Lateral temporal lokalizasyonun, klinik semiyoloji noktaları, elektroensefalogram (EEG)-verileri tarafından desteklenmiş ve her iki temporal bölgede sabit olmayan fokal abnormaliteler bulunmuştur^[37]. Bir vakada, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ile sağ temporal lobun lateral kısmında artmış T2 sinyalleriyle atrofi görülmüştür^[37]. Bu epileptik sendromun 10q22-24 kromozomuyla bağlantılı olduğu bulunmuştur. Diğer dört monojenik epilepsi (ateşli nöbetler ile jeneralize epilepsi, iyi huylu ailesel yeni doğan konvulsiyonları, otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi, ve episodik ataksi tip 1 ile kısmi nöbetler) gen bozuklukları belirlenmiş ve yeni bir bakış açısı kazandırılmıştır^[38, 39]. Ateşli nöbet tip 1 ile jeneralize epilepsiler otozomal dominant epileptik sendromdurlar ve voltaj kapılı Na⁺ kanalının b₁ alt biriminin mutasyonu ile gerçekleşirken^[40], tip 2 voltaj kapılı Na⁺ kanalının a₁ alt biriminin nokta mutasyonu neden olur^[41]. Bu mutasyonlar aynı ailenin farklı bireylerinde ayrı tiplerde epilepsi oluştururlar, bunun nedeni mutant genin diğer genlere yatkınlığı bağlamında ya da çevresel faktörler olabilir^[31]. İyi huylu ailesel yenidoğan konvulsiyonlar otozomal dominant kalıtıma sahip sendromdur. İki farklı, fakat voltaj kapılı K⁺ kanal geninin mutasyonları belirlenmiştir^[42]. Her iki geninde (KCNQ2 ve KCNQ3), farklı kromozomlarda bulunmasına rağmen (sırasıyla 20q ve 8q), her ikisinin ekspresyonu bu iki farklı mutasyonun nasıl aynı hastalık fenotipine neden olduğunu açıklar. Bazı

ailelerde, otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi nöronal nikotinik asetilkolin (ACh) reseptörlerini kodlayan 20q kromozomundaki nokta mutasyonuyla gerçekleşir ^[43].

En az bazı ACh reseptörleri presinaptik olarak yer almış, sonuçta da GABA gibi nörotransmitterlerin salınımına katkıda bulunmuştur. Mutant reseptörler ACh aracılığıyla Ca^{+2} akımında azalmaya neden olurlar, bu durum sinaptik disinhibisyonuna neden olan presinaptik terminallerden salınan GABA'nın azalmasına neden olur ^[31]. Ancak, otozomal dominant nokturnal frontal-lob epilepsili ailelerin çoğunda genetik heterojenite varlığını gösteren CHRNA4 ile bağlantılı değildirler [30]. Episodik ataksi tip 1 miyokimia ile birlikte gözlemlenen kısa parçalı ataksiler olarak karakterize edilen nadir otozomal dominant bozukluktur ^[39]. Bu sendroma sahip hastalar kısmi epileptik nöbetler geçirirler. Bu sendrom kromozom 12p13 deki insan voltaj kapılı potasyum kanallarındaki nokta mutasyonlarıyla bağlantılıdır ^[39]. Potasyum kanalları nöronların uyarılabilirliğini belirlediğinden dolayı, bu mutasyonun patojenik olduğu düşünülmektedir ^[39]. Bu bulgular iyon kanalı bozukluğunun epilepsi patofizyolojisinde önemli rolü olduğunu göstermektedir.

2.1.6. Farklı Epilepsi Tiplerinin Patofizyolojisi

Mesiyal Temporal Lob Epilepsisi

Mesiyal temporal lob epilepsisi tekrarlı kompleks kısmi nöbetler ve hipokampal sklerozis ile karakterize edilmektedir. İpsilateral epileptik odaklar, hipokampal nöronal kayıplar MRI ile yapılan ölçümlerde anlamlı şekilde hipokampal hacim azalmasıyla sonuçlanır ^[44]. Hipokampal volumetrisinin yanında MR proton spektroskopisiyle de anlamlı ölçümler yapılabilir ^[45]. İnatçı temporal lob epilepsilerinde, interiktal Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmaları [¹¹C] flumazenik (FMZ) bağlanmasında (benzodiazepin reseptör bağlanması) ve medyal talamik nukleus glukoz metabolizmasında azalma olduğu gösterilmiştir ^[46]. Bu bulgular yaygındır ve insan temporal lob epilepsi nöbet odakları güçlü lateralizasyon değerine sahiptir. Azalmış benzodiazepin reseptör bağlanması muhtemel nöronal kayıpları yansıtır fakat medyal talamik çekirdekte azalmış benzodiazepin reseptör yoğunluğunu gösterdiği tartışılmaktadır. Bu yapı temporal lob epilepsisinde nukleus medialis thalamalisin limbik sistemin diğer kısımlarıyla güçlü karşılıklı bağlantıları olduğundan dolayı önemli rol

oyunur^[47]. İnteriktal PET alışmaları temporal lob epilepsili hastalarda lateral talamusta artmış glukoz metabolizması ve FMZ bağlanması olduğunu, muhtemel GABA aracılı inhibitör çevrimin yukarı regülasyonunu etkileyerek gerçekleştirdiğini ortaya ıkarmıştır^[46]. Pilokarpin ile tedavi edilen sıçanlarda GABA(A) reseptörlerinin ekspresyonu ve dağılımı üzerine alışılmıştır^[48]. Dentat girus'ta nöbetlerin başlamasında kritik rol aldığı düşünülen ciddi internron kayıpları gzlemlenmiştir^[48]. Bununla birlikte granül hücrelerindeki GABA(A) reseptörlerinin uzun süreli yukarı regülasyonunun nöbet aktivitesini dengeleyici cevap olabileceği dşnlmektedir^[48]. Hipokampal sklerozisli hastanın post mortem örneklerinde otoradyograf analizleri yardımıyla CA1 bölgesindeki merkez benzodiazepin reseptör yoğunluğunun anlamlı şekilde azaldığı gzlemlenmiştir^[49]. Diğer yandan, subikulm ve dentat girusda FM2 affinitesi artmıştır^[49]. Diğer yayınlar yeniden düzenlenmiş insan epileptojenik hipokampsnn iyonotropik glutamat reseptör alt tiplerinin sayısal otoradyografik analizlerinden glutamatın artmış hassasiyetinin temporal lob epilepsisinin patofizyolojisinde önemli element olabileceğini nermektedirler^[50].

Jelastik Epilepsi

Jelastik nöbetler hipotalamik hamartomaların neden olduğu nadir nbetlerdir^[51]. Jelastik nöbetli 9 hastanın 4'nde hipotalamik hamartoma bulunmaktadır^[52]. Hipotalamik hamartomalar nadir görülen konjential malformasyonlardır. Genellikle klinik sendrom olarak görülür ve erken ergenlik, mental retardi ve jelastik nöbetlerle karakterize edilir. Daha sonra, refraktr epilepsi ile birlikte birçok nöbet tipi gelişir. Hipotalamik hamartomaya sahip hastalarda iktal elektrokortikografik kayıtlarda anteriyör temporal ya da frontal lobta fokal epileptiform deşarjlar bulunabilir fakat fokal kortikal reseksiyon nöbet frekansını etkilemediği gsterilmiştir^[53]. Lezyondan dolayı iktal başlangıcın derin elektrot verilerine göre, nöbetler aslında epileptojenik hamartomadan başlamaktadır^[54, 55]. İktal tek proton emisyon hipotalamik bölgede ve hamartomada hiperfzyon gösteren tipik jelastik nöbet sırasında bilgisayarlı tomografi kullanılmıştır^[55]. Hatta, hipotalamik hamartomanın tam cerrahi ekstripsasyonu ya da gamma bıçak radyocerrahisi tedavisi ile nöbet gerilemiştir^[55-57]. Bundan dolayı, epileptik deşarjlar hipotalamusta oluşup hipotalamik-amigdala bağlantılarıyla dağılıp fokal temporal lob iktal deşarjları oluşturur^[58, 59].

Rasmussen Ensefaliti

Rasmussen ensefaliti bilinmeyen bir nedenle çocukların ilk on yıllık hayatlarını etkileyen nadir görülen, sürekli, nörodejeneratif bir hastalıktır^[60]. Antiepileptik tedaviye direnç, hemisferik atropi ve demans bu hastalığın esas özellikleridir. Glutamat reseptör alt birim 3 (GluR3) proteini ile immünize edilmiş tavşanlarda epilepsi ve Rasmussen Ensefalitin serebral histopatolojik değişiklikleri ortaya çıkmıştır^[61]. Bu durum anti-GluR3 antikorunun Rasmussen Ensefaliti olan hastanın serumunda keşfine yol açmıştır^[61]. Rasmussen Ensefalitine tedavi olarak intravenöz immünglobin ya da plazma değişikliği etkileri bir grup hastada gösterilmiştir ve Rasmussen Ensefalitinin otoimmün patojenezi ispatlanmıştır^{[62],[63]}. Rasmussen Ensefalitinin içyüzünü anlama çalışmaları epilepsinin daha yaygın formlarını anlamamıza yardımcı olabilir. Refrakter epilepsili hastaların temporal lobektomi sürecinde, lokalize inflamatuvar, histopatolojik değişiklikler ve serumda artmış otoantikor görülmüştür^{[64],[65]} fakat otoimmün patojenezi olup olmadığı tartışmalıdır^[31].

2.1.7. Tutuşma (Kindling) ve Epileptojenez

Goddard (1967) nöronal yolların periyodik uyarılmasının artarak tekrarlı davranışsal ve elektrografik nöbetlere neden olabileceğini ilk defa tanımlamıştır^[66]. Kindling prosedürü nöbet bozukluklarında artmış sinaptik etkinin çalışılmasında substrat rolü sağlamaktadır. Epileptojenezin potansiyel mekanizmasının anlaşılması üzerine çalışılmasında ilk tercih edilen model olduğu düşünülmektedir. Olgu beyinin farklı bölgelerinde meydana gelebilir, fakat amigdala tutuşma metodu kompleks kısmi nöbet araştırma modeli olarak sıklıkla kullanılır^[67]. Tutuşma modeli merkezi sinir sistemindeki plastik değişikliklerde olgusal olarak farklılık gösterirken^[68], kindling prosedürüyle uzun dönem potansiyelizasyon süreci arasında birçok noktada benzerlik vardır. Kindling glutamerik sinapsların hem yapısal hemde fonksiyonel değişikliklerine bağlılık gösterir. NMDA antagonistleri gibi glutamat reseptör bloker ajanlarının antikonvulsant etkilerinin, inhibitör etkilerinden dolayı, in vitro kindling modelinde kısmi şekilde sonlandığı görülmektedir^[5].

Uyarılabilirlik iktojenizin kilit özelliğidir ve tek bir nöronun, nöronal çevreden ya da nöron popülasyonundan köken alır^[69]. Tek bir nöronun oluşturduğu uyarılabilirlik, nöronun membranında ya da metabolik özelliklerinde değişikliğe neden olabilir. Çevresel ya da ekstraselüler iyon veya nörotransmitter konsantrasyonlarının

düzenlenmesi suboptimal olduğunda, oluşan dengesizlik nöronal uyarılmayı artırabilir. Kollektif anatomik ya da fizyolojik nöronal farklılıklar nöronları hipereksitabl nöronal popülasyona dönüştürürler. Gerçekte, bu üç teorik mekanizma spesifik iktal episodlar sırasında birbirleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Her epileptik odak bu üç konseptin farklı katkısından dolayı tektir ve iktal olayları odaktan odağa farklılaştırdığı düşünülmektedir [5].

Fonksiyonel ve belki yapısal değişiklikler postsinaptik membranda oluşur, sonuç olarak reseptör proteinin iletim kanallarının yapısı değişir paroksizmal depolarizasyon kaymasının oluşumu doğrulanır ve uyarılabilirlik artar. Latent Ca^{2+} kanalının kullanılmasından, Ca^{2+} kanallarının etkinliğinin artmasında ya da Ca^{2+} kanallarının kronik olarak artmasından dolayı epileptik nöronların Ca^{2+} iletkenliğinde artış görülmektedir. Ancak, patlayıcı aktivite içe doğru olan akımın büyüklüğüne değil, net akıma bağlıdır. Ekstraselüler K^+ konsantrasyonu arttığında (nöbet aktivitesi sırasında), nöronal membranın karşısındaki K^+ dengesi azalır, dışa doğru K^+ akımında azalmaya neden olur. Net akım içe doğru olacaktır, depolarizan nöron ölçüsünde Ca^{2+} akımı tetiklenir. Bu PDS (paroksizmal depolarizan kayma) ve spayk oluşumuyla sonuçlanır [70].

Epileptik odaklarda hem fonksiyonel hemde yapısal değişiklikler oluşur. Fonksiyonel değişiklikler katyon ve anyonların konsantrasyonlarını, metabolik değişiklikleri, nörotransmitter seviye değişikliklerini kapsar. Yapısal değişiklikler hem nöronları hemde gliaları içerir. Aşırı ekstraselüler K^+ nöronları depolarize eder ve spayk deşarjlarına neden olur. Nöbetler sırasında, ekstraselüler Ca^{2+} (%85'inin azalması) değişimleri milisaniyelerle K^+ değişimlerinden önce gelir ve Ca^{2+} seviyeleri K^+ dan çok daha hızlı şekilde normale döner. Glialar ekstraselüler alandan nörotransmitterleri temizleyebilirler ve K^+ tamponlayabilirler nihayetinde nöbet sırasında oluşan artmış ekstraselüler K^+ miktarını düzenlerler. Epileptik odaklar morfolojik ve fizyolojik özellikleri farklı olan glial farklılaşma gösterirler [71]. Gliosis glial K^+ tampon kapasitesini etkiler ve bundan dolayı nöbet oluşumu devam edebilir [72].

Kollektif anatomik ya da fizyolojik nöronal değişiklikler sürekli uyarılabilirlik, ağ bağlantılı kolaylaştırma oluşturabilir, hatta inhibitör etkilerin azalmasıyla örneğin; inhibitör nöronların belirli kayıplarından dolayı ikiye katlanır. Yosunsu liflerin filizlenmesi (mossy fiber sprouting (MFS)) uyarılabilirliği artıran nöronal alterasyonlardır [73]. MFS refrakter temporal lobe epilepsili ve nöronal görüntüleme hipokampal sklerozisli hastalarda ve hatta birçok deneysel temporal lobe modellerinde

görülür [74],[75]. Normal durumda, dentat granül hücreler hipokampal ağlar sayesinde nöbet oluşumunu sınırlarlar. Ancak, dentat granül hücrelerinin tekrarlı eksitatuvar sinapslar oluşturması, MFS oluşumundan sonra gerçekleştiği düşünülür, dentat granül hücrelerinin epileptojenik nöron popülasyonuna dönüşmesine neden olabilir [31]. Muhtemelen kısır döngü oluşur; nöbetler MFS ile sonuçlanan hücrelölümlere neden olur, MFS diğer yandan nöbet frekansını artırır.

Sinyal amplifikasyonu, senkronizasyon ve yayılmasını oluşturan mekanizmalar, interiktal-iktal geçişlere dahil olması muhtemeldir. İnteriktal-iktal geçişlerin teorik mekanizmaları Tablo 1’de toplanmıştır ve takip eden kısımda tartışılmıştır. İn vivo, interiktal-iktal geçişler nadiren bir teoretik mekanizmaya atfedilmiştir, genellikle farklı mekanizmaların etkileşimiyle olmuştur.

2.1.7.1. Nonsinaptik Mekanizmalar

İyonik mikroçevredeki değişiklikler

Tekrarlı iktal ve interiktal aktivite ekstraselüler K^+ aktivitesine neden olur ve bu da nöronal uyarılabilirliği artırır [76]. Bazı nöronlar örneğin CA1 bölgesindeki primidal nöronlar membran K^+ akımına oldukça duyarlı olurlar [77].

Aktif İyon Taşınması

Na-K pompası aktivasyonu aşırı nöronal deşarj sırasında nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinde önemlidir [78]. Oubatin gibi maddeler Na-K pompasını kapatır ve hayvan modellerinde epileptojenezi indükler. Hipoksi ya da iskemi Na-K pompasında bozukluğa neden olur ve sonucunda interiktal-iktal geçiş tetiklenir. Cl-K ko-transport mekanizması intraselüler Cl^- konsantrasyonunu ve GABA aktiviteli inhibitör Cl^- akımının etkinliğini düzenleyen hücre membranı dışındaki Cl^- gradientini kontrol eder. Bu sürece müdahale GABAerjik inhibisyonun etkinliğinin azalmasına ve eksitabilitenin artmasına neden olur [79].

Presinaptik terminal patlama

Salınan nörotransmitter miktarı presinaptik terminallerin depolarizasyonu ile bağlantılıdır. Akson terminallerinin uyarılabilirliğindeki değişim sinaptik uyarılmayı etkileyecektir [79]. Aksiyon potansiyelinin anormal patlamaları epileptojenez sırasında talamik nakil (relay) hücrelerinde meydana gelir. Tek talamikortikal nakil (relay)

hücreleri çokça sayıda kortikal nöronlarda sonlandığı için, interiktal-iktal geçişlerde önemli rol oynayabilen senkronizasyon oluşabilir [47].

Efatik Etkileşim

Efatik etkileşimler aktiflenmiş nöron akımlarının sinaptik bağlantısı olmayan komşu hücreleri uyardığında meydana gelir. Efatik etki ekstraselüler alanın büyüklüğüne bağlıdır. Ekstraselüler alan küçük olduğunda, efatik etkileşim tetiklenir [80].

2.1.7.2. Sinaptik Mekanizmalar

İki teorik mekanizma oluşabilir: inhibitör sinaptik mekanizmaların azalmış etkinliği, ya da eksitatuvar sinaptik olayların kolaylaştırılması.

GABA

Epilepsinin GABA hipotezi; GABA-erjik inhibisyonun azalması epilepsiyle sonuçlanırken, GABA-erjik inhibisyonun artması anti-epileptik etki ile sonuçlanacağını önerir [81]. İnhibitör postsinaptik potansiyeller (IPSP) kortikal sirkuitinin tekrarlı aktivasyonu sırasında amplitüdü giderek azaltır. Bu olay sonlanmalardaki GABA salınımının azalmasıyla, Cl⁻ iletimiyle ya da klorun intraselüler alanda birikmesinden dolayı iyonik gradientin değişmesiyle, GABA reseptörlerinin duyarsızlaşması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir [82]. Klor'un intraselüler alanda birikmesi durumunda, pasif dağıtım etkisizdir. Hatta, Cl-K kotransportu K⁺ gradientine bağlı olduğu için daha az etkin hale gelir. Cl-K kotransport metabolik sürece bağlı olduğu için, etkisizliği hipoksi ya da iskemide oluşabilir. Bu mekanizmalar iktojen ve interiktal-iktal geçişlerde önemli rol oynar. Bir çok çalışma GABA'nın hem hayvan modellerinde hemde epilepsili hastalarda epilepsi patofizyolojisine dahil olduğu görülmüştür. İntraktabl epilepsili hastalardan cerrahi olarak çıkarılmış epileptik odaklarda ve belirli tipteki hastaların BOS'unda GABA seviyerleri ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir [81]. Katı adam sendromu (stiff-man syndrome), epilepsi ile diabetes mellitus ilişkili hastalık, GAD'a karşı otoantikor oluştuğu gösterilmiştir [83]. Epileptik hastaların insan beyin dokusunda ³H-GABA bağlanmasında azalma gözlemlenirken, PET çalışmaları insan epileptik odaklarında benzodiazepin reseptör bağlanmasının azaldığını göstermiştir [84]. Benzodiazepin

reseptör seviyesi azalması nöbet frekansı ile pozitif korelasyon gösterir. GABA reseptör kompleksi epilepsinin birçok hayvan modeline dahil olur. GABA'nın düşük BOS seviyesi köpeklerde epilepsi ile açıklanmıştır [85]. Amigdalası uyarılmış sıçanlarda GAD seviyesinin azaldığı ortaya çıkarılmıştır [86]. GABA ve benzodiazepin bağlanmasında oluşan anlamlı değişiklikler genetik olarak nöbete yatkın gerbillerin substantia nigrasında gösterilmiştir [87]. Odyojenik nöbetlere yatkınlığı olan fareler, aynı suşta nöbet yatkınlığı olmayan hayvanlardan daha az GABA reseptörlerine sahiptirler [88]. Bir çok endojen (guanidin bileşikler) ve egzogen (örneğin; bikuküllin, pikrotoksin, penisilin, pilokarpin, pentilentetrazol) konvulsanlar GABA sentezini inhibe ederek ya da postsinaptik GABA(A) reseptörlerinin etkileşimi ile GABA-erjik iletimi engellerler [81, 89], [90]. Sinaptik GABA aracılı inhibisyonu bloklayan konvulsan ajanlar, Ca^{2+} içeren dentritik spayk oluşturan mekanizmayı güçlendirir [91], [67]. Sinaptik girdilerin epileptik nöbetle sonuçlanabilen hücre toplulukları boyunca bu süreci tetikleyip senkronize edildiği düşünülmektedir. Birçok antiepileptik ilaçlar GABA analogudur ve GABA metabolizmasını bloklar (örneğin; vigabatrin, tiagabine, valproat) ya da GABA'nın postsinaptik etkilerini kolaylaştırır. Ancak, odyojenik duyarlı sıçanlarla yapılan vigabatrinin doza bağlı davranış değişikliğini değerlendiren çalışmada, vigabatrinin antiepileptik etkileri sadece GABA-erjik nörotransmisyonla ilgili değil, hatta eksitatuvar amino asitlerin merkezi sinir sistemindeki azalmış seviyeleri ya da artmış glisin konsantrasyonu ile açıklanabilir [92].

GLUTAMAT

Glutamaterjik sinapslar bütün epileptik fenomenlerde önemli rol oynarlar. Hem iyonotropik hemde metabotropik postsinaptik glutamat reseptörlerin aktivasyonu prokonvulsanttır. N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonist reseptörleri bir çok hayvan epilepsi modelinde güçlü anti-konvulsanttır. Birçok genetik değişiklikler hayvan modellerinde epileptojenik olarak gösterilsede, glutamaterjik mutasyonların hiç biri insan epilepsisiyle ilişkilendirilmemiştir. NMDA reseptörlerinde glutamat aktivitesinden dolayı artmış hassasiyet tutuşma yöntemi uygulanmış sıçanın hipokampal dilimlerinde ve insan epilepsisinde kortikal odaklarda görülür [93]. Bu durum sinaptik aktivite sırasında nöronlara Ca^{2+} girişini artırır [94]. Metabotropik glutamat reseptör fonksiyon değişiklikleri epileptojenezde kilit rol üstlenebilir [95]. Epileptik nöbetler ve epilepsi yaygın bir şekilde üremi komplikasyonları oluşturur. Altında yatan muhtemel mekanizma, GABA-erjik nörotransmisyonu baskılayan bir grup guanidino bileşiklerinin

birikmesi şeklinde gösterilebilir [96]. Bu endojen ajanlardan biri eksitatuvar NMDA reseptör agonisti olarak gösterilebilir [97],[98]. Absans nöbetli hastalarda, plazma glutamat seviyesi anlamlı şekilde artmıştır [32]. Nöronal membranlar artmış oranda ekstraselüler glutamata maruz kalırlar ve sonuçta nöronal uyarım artar. Genetik epilepsili sıçanlarda (WAG/RIJ sıçanlar: davranışsal bozukluklarla birlikte spontan spayk dalga deşarjları) yapılan çalışma epilepsiyi tetikleyen ve sürekliliğini sağlayan glutamaterjik ve serotonerjik mekanizmaların etkileşimi kanıt olarak gösterilir [99]. 5HT1A reseptör agonisti, 8-hidroksi-2-(di-n-propylamino)-tetralin (8-OH-DPAT) intraserebrovasküler enjeksiyonu, kümülatif sürecin ve spayk dalga deşarjların sayısında anlamlı artışa neden olmuşken dizosilpin (MK-801), NMDA reseptör antagonisti, spayk dalga deşarjlarını azaltmıştır [100]. Her iki madde de epilepsinin sıçan modelinde bir birinin etkilerine zıt çalışır.

KATEKOLAMİNLER

MSS katekolamin abnormaliteleri birçok genetik epilepsi modelinde rapor edilmiştir. Spontan epileptik sıçanlarda, dopamin nukleus kaudatusta azalırken, nöradrenalin orta beyin ve beyin sapında artmıştır [101]. Epileptik odaklarda azalmış dopamin seviyesi bulunmuştur [102]. Absans epilepsinin hayvan modelinde, nöbetler dopamin antagonistleri ile şiddetlenirken, dopamin agonistleriyle yatıştırılır [103]. Bu sonuçlar azalmış dopaminin eşik değeri düşürerek nöbetleri tetiklediğini önermektedir. Ses çıkaran fareler 6 ile 7 Hz kortikal spayk dalga EEG deşarjları ile birlikte davranışsal arest olarak karakterize edilen absans benzeri sendroma sahiptirler. Doğumda yukarı çıkan nöradrenerjik sistemde oluşan belirli zedelenmeler sendromun başlamasını önler. Bu nedenle, sendromun önbeynin nöradrenerjik hiperinnervasyonundan dolayı olduğu düşünülür [104]. Seratonerjik sistem, absans epilepsinin genetik sıçan modelinde, 8-OHDPAT intraperitoneal ya da intraserebroventriküler uygulanmasıyla spayk dalga deşarjlarının sayısında ve süresinde belirli ve doza bağlı artışa neden olarak, epileptiform aktivite oluşturur [100].

OPIOID PEPTİDLER

Deneysel çalışmalarda, opioidler ve peptitler hem konvulsant hemde antikonvulsant özelliklere sahiptirler [23]. Kappa agonistleri absans epilepsinin deneysel modelinde spayk deşarjlarını baskılar [105]. M agonist özelliği olan peptitlerin intraventriküler uygulanmasıyla hipokampal ya da limbik nöbetler baskılayıcı internöronların inhibisyonuyla tetiklenir.

Kompleks kısmi nöbetli hastalarda, PET çalışmaları temporal kortekste M reseptör yoğunluğunun arttığını ortaya çıkarmıştır [106].

2.1.8. Epilepsi patofizyolojisi ve AED Aksiyon Mekanizması [107], [108]

Epilepsinin hayvan modellerinin kullanımının artması sayesinde, epilepsi patofizyolojisi hakkında daha derin bilgiye ve AED etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması ve yeni AED üretilmesi sağlanmıştır [109].

Bulunan AED nöronal membran uyarılabilirliğini iyon kanalları ya da nörotransmitter reseptör kompleksiyle etkileşime girerek düşürür. AED membran uyarılabilirliğini sodyum ve kalsiyum iyon kanalları etkileşimiyle düşürür. Çoğu AED'lar inhibitör GABA-erjik nörotransmisyonu artırırken yeni geliştirilen bazı ilaçlar eksitator nörotransmisyonun inhibisyonu sayesinde etki gösterir.

Birçok AED iyon kanal fonksiyonuyla etkileşime girer. Hem ethosuksimid hemde valporat voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloklar bu da jeneralize absans epilepside antiepileptik etkilerin nasıl gerçekleştiğini açıklar [110, 111] Karbamazepin, felbamate, lamotrijin, okskarbazepin, fenitoyin, topiramate, valporat ve zonisamit voltaja bağımlı Na akımını azaltıcı olarak bilinir. Birçok belirlenmiş AED'lar inhibitör nörotransmisyon oluşturur. Vigabatrin enzimle aktiflenen tersinemez GABA-transaminaz inhibitörüdür ve zayıf GABA alımlı inhibitör etkiye sahipken tiagabin saf GABA alımlı inhibitördür. Her iki AED GABA'nın fonksiyonel havuzunu artırır. Benzodiazepinler GABAerjik inhibisyonu GABA(A) reseptörü üzerinden artırır. Bu zamana dek, progabid GABA agonistik etkinin hem A hemde B tarafında etkinliğini gösteren AED'tir. Birçok diğer AED'lar (zayıf) GABA-erjik özelliklere sahiptir fakat farklı mekanizmalar üzerinde etkileri vardır. Fenobarbital'in ana anti-epileptik etkisi voltaj bağımlı Ca^{2+} akımının azalmasını tetiklerken bu ilaç GABA-erjik nörotransmisyonu da artırır. Gabapentin, topiramate, valporat ve zonisamit GABA-erjik özellikleri olan diğer ilaçlardır. Lamotrijin; eksitatuvar amino asitlerden glutamatin salınımını engelleyerek eksitatuvar nörotransmisyon ile etki eden ilaçların en iyi örneklerinden biridir. Lamotrijin iyon kanallarını kapatırken, glutamat salınımı üzerine etkilerinin ise öncelikli anti epileptik özelliği olduğu düşünülür. Felbamatin kısmi anti epileptik etkisi ise NMDA reseptörlerinin glisin kısmını kapatır. GABA-erjik nörotransmisyonun iyon kanal inhibisyonu ve potansiyasyonunun üzerine, topiramate zayıf olarak 3-hidroksi-5-metil-4-izosaksoil propionik asit (AMPA) reseptörlerini kapattığından eksitatuvar nörotransmisyon ile çatışır. Genelde, AEDler tek mekanizayla etkileşerek anti epileptik

özelliklerini ortaya koyarlar. Ancak çoğu AEDlar antiepileptik aksiyonlarını temel mekanizma ile kombinasyonlarıyla ortaya çıkarırlar, örneğin inhibitör nörotransmisyon ve Na ve/veya Ca kanal işleyişleri gibi (örn: valporat). Antiepileptik etkinin temel mekanizmasıyla ilgili önem AED klinik profilini belirler. Miyoklonik nöbetlere karşı etkili olan ilaçlar genellikle GABA-erjik inhibisyonu artırır. Jeneralize tonik-klonik ve kısmi nöbetlere karşı etkili olan ilaçlar Na kanallarının aktivasyondan sonra eski hallerine dönmelerini geciktirerek sürekli yüksek frekansta tekrarlı ateşlemeyi azaltır (carbamazepin, valporat). Jeneralize absans epilepsi olarak karakterize edilen 3 Hz'lik spayk-dalga deşarjların oluşmasında talamik geciktirici nöronlar kritik rol üstlenir. Aslında, T-tip Ca^{2+} akımını kapatan ilaçlar jeneralize absans nöbetler üzerinde etkilidir (ethosuksimit, valporat).

2.1.9. Epilepsi ve Nöbetlerin Deneysel Modelleri

İn vivo ve in vitro birçok model insandaki epilepsi ve/veya nöbetleri taklit etmektedir. İnsan epilepsisi ve nöbetleri için mükemmel modeller aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır [112], [162].

Başlama yaşı: Çok iyi anlaşılmıştır ki, immatur ve olgun beyni arasında anatomi, fizyoloji ve nörokimyasal açıdan belirgin farklılıklar vardır. Bu farklılıklar beynin yaralanma [113] ve tedaviye karşı verdiği cevabı etkiler [114, 115]. Gelişen beyinde artmış uyarılma ve gelişmemiş inhibisyon nöronal aktivitede artışla sonuçlanır, bu durum sinatojenez ve beyin gelişiminde önemlidir fakat aynı zamanda olgunlaşmamış beyni hipereksitabiliteye yatkın hale getirir [116, 117]. Olgunlaşmamış beyin daha az $GABA_A$ reseptörüne ($GABA$ reseptörü alt tipi), [118-120], daha küçük $GABA$ aracılı akıma sahiptir [119] ve benzodiazepin büyütmesine daha az hassastır [121, 122] ve klor gradientin gelişimsel farklılıklardan dolayı $GABA$ olgunlaşmamış beyinde eksitatördür [123]. Klinik ve hayvan çalışmaları gelişen beynin olgun beyne oranla daha fazla nöbetlere meyilli olduğunu ileri sürmektedir. Nöbet insidansı hayatın ilk yıllarında en yüksektir [124] ve nöbetleri indüklemek için gerekli kimyasal konvulsantların miktarı olgun beyinden oldukça azdır [125, 126]. Benzer şekilde, fenobarbital, bir antiepileptik ilaç (AED) olup, $GABA(A)$ reseptör aktivitesini artırarak etkisini gösterir ve tedavide yaşa bağlı etki gösterir. Fenobarbital olgun hastalarda nöbetleri durdurmada oldukça etkilidir fakat yenidoğan nöbetlerinde etkisi azdır [114, 115]. Hatta gelişmekte olan beynin fenobarbital gibi AED ile tedavisi IQ da azalma gibi yan etkiler oluşturabilir

[127]. Bu nedenle, en etkili terapötik stratejiyi belirlemek için, yaşa özel mekanizmaları hedeflemek ve yaşa özel hastalık modellerinin yeni terapilerini test etmek zorunludur.

Etyoloji: Genetik veya enfeksiyondan, yaralanmadan veya uzamış ateşli nöbetlerden sonra kazanılan epilepsi/nöbetlerin altında yatan neden karşılık gelen modelde insanda oluşan duruma benzer olmalıdır. Birçok epilepsi sendromu birçok etyoloji ile sonuçlanır ve ideal olarak modeller bu etyolojileri kapsamalıdır.

Nöbet Fenotipleri ve EEG karakteristikleri: İyi bir model bireyin yaşadığı nöbet fenotipini üretmelidir. Nöbet fenotipleri nöbet oluşumunda rol alan bölgeye bağlı olabilir. Örneğin, temporal lobu içeren nöbetler epigastrik artışların hissedilmesiyle ya da aura ile başlayabilir, dona kalma ve otomatizm gibi motor nöbetlerle devam edebilir. Nöbet ya da epilepsi sendromunu tanımlayan diğer önemli bileşen EEG anormallikleridir. Örneğin, absans nöbetler EEG de 3-Hz spayk-dalga deseniyle tanımlanır, bu nedenle absans nöbetlerin iyi hayvan modeli benzer EEG karakteristiklere sahip olmalıdır.

Uzun dönem sonuçlar: Hipoksi-iskemi (HI) gibi travma ya da yaralanmalar sadece akut nöbetlere değil uzun dönemde deleteriyöz sonuçlara neden olabilir. İnsan infantlarının yaklaşık üçte ikisi ilk yaşamlarında HI geçiriler sonraki hayatlarında epilepsiye dönüşür ve neonatal HI geçiren olgun hastaların çoğu bilişsel bozukluktan muzdarip olurlar [128, 129]. Epilepsinin hayvan modelleri örneğin hem akut hemde uzun dönem yaralanmanın etkilerinde herhangi bir ilacın antikonvulsant (akut nöbetleri durduran), hatta antiepileptojenik olup olmadığını belirlemede yararlı olabilir. Günümüzde, epilepsinin hayvan modellerinin çoğunluğu yukarıda bahsedilen kriterlerin bazılarını karşılamaktadır. Model seçimi bu nedenle çalışmacının çalışmak istediği sorular üzerine bağlıdır [1].

2.1.9.1. Kimyasal Modeller

Pilokarpin Modeli:

Rodentlerde kullanılan pilokarpin modeli genellikle temporal lop epilepsi (TLE) de kullanılır. TLE insanlarda görülen en yaygın epilepsi tipidir ve başlangıç olayı yaralanma olarak karakterize edilen ve latent periyodu tekrarlayan spontane nöbetlerin (epilesi) ve mezial temporal lop sklerozisin oluşmasıyla devam eder [130]. Pilokarpin muskarinik reseptörleri aktive eden asetilkolin reseptörler agonistidir [131]. M1 muskarinik reseptörlerin nöbet uyarımına dahil olduğu düşünülürken, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) glutamat reseptörleri nöbetlerin devamından sorumlu oldukları

düşünülmektedir. Tipik protokol 1 mg/kg scopolamin metilnitrat'ın intraperitoneal enjeksiyonundan 30 dakika önce 350-385 mg/kg pilokarpinin intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonundan oluşmaktadır. Scopolamin metilnitrat kolinerjik etkinin periferik etkilerini azaltmak için verilir. Pilokarpin enjeksiyonundan yaklaşık 45 dakika sonra, sıçanlar birkaç saat süren elektrografik ve davranışsal nöbetler geçirirler. Kesintisiz epilepsinin süresi benzodiazepin ya da fenobarbital tedavisi ile kontrol edilebilir. Latent periyodun 1-2 haftasından sonra pilokarpin ile tedavi edilen olgun sıçanlar ani tekrarlayan nöbetler oluştururlar [132-134]. Gelişen ani tekrarlı nöbetlerin latensi ve pilokarpin enjeksiyonundan sonra hayvanın geliştireceği ani nöbetler tedavideki hayvanın yaşına bağlıdır. Örneğin, doğum sonrası 12. günde (P12) pilokarpin ile tetiklenen uzamış nöbetlerde sıçanların sadece %25'i ani nöbetler geliştirirken [135], P20 de pilokarpin ile tedavi edilen sıçanların %67'si ani nöbetler geliştirmiştir [136]. Pilokarpin ile tedavi edilen olgun sıçanlar birçok TLE hastasında bulunan mesiyal temporal sklerozis'e benzer hipokampal patoloji sergilerler. Dentat girusun yosunsu liflerin filizlerinin iç moleküler tabakası ve hipokampusun çeşitli bölgelerindeki belirgin hücre kayıpları sıçanlarda pilokarpin ile indüklenmiş epileptik durumlarda gözlemlenmiştir. Pilokarpin protokolünde ve pilokarpin uygulama yollarında farklı metodlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda pilokarpin direk hipokampüse ya da serebral ventriküllere uygulanmaktadır [137]. Pilokarpin enjeksiyonundan 14-24 saat önce epileptik durumların oluşması için lityum (3 mEq/kg i.p.) enjekte edilir [135, 136, 138]. Lityum ile yapılan ön tedavi uzamış nöbetlerin oluşması için gerekli olan pilokarpin (30-60 mg/kg i.p.) miktarını azaltır. Tek yüksek doz pilokarpin yerine, tekrarlı düşük doz pilokarpin ile de epileptik nöbetler oluşturulabilir [139].

Kainik Asit Modeli:

İlk defa deniz yosunu *Digenea Simplex*'den izole edilen kainik asit, glutamat analogu ve a-amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) ve kainat glutamat reseptör agonistidir. Kainik asit sistematik olarak enjekte edilebilir, intraserebroventriküler ya da direk beynin belirli bölgesinde epileptik nöbetleri indüklemek için uygulanır. Tek doz kainik asit (10-18 mg/kg) enjeksiyonu hareketsiz kalma nöbetlerini takip eden sallanma nöbetleri stereotipik davranışsal nöbetleri tetikler. Kainik asit enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat sonra, sıçanlar epileptik duruma girmeden bir saat boyunca çiğneme, fasiyal klonüs, ön ayak tremoru, bağırma, ve düşme gibi davranışlar gösterip, tekrarlı limbik motor nöbetler geçirirler [140]. Birçok çalışmada

tek doz yerine, birden fazla düşük dozda kainik asit enjekte edilmiş ve hayvanlar epileptik duruma gelmişlerdir [141]. Bu yaklaşım hayvanın nöbet sırasında ölmesini engeller. Pilokarpin modeline benzer olarak, kainik asit modeli insan TLE' nin birçok önemli karakterini taklit eder. Yaklaşık bir haftalık latent periyodundan sonra, sıçanların tekrarlayan ani nöbetler geçirmesi için yinelenen düşük dozlarla kainik asit uygulanır [142]. Ani tekrarlayan nöbet fenotipleri konvulsif olmayan nöbetler ile ön ayak klonusları, ayağa kalkma, doğrultma refleksi kaybı ile nitelendirilen açık konvulsif nöbetler arasında dağılım gösterir [142]. Kainik asit uygulanan hayvanlar hipokampal sklerozis ve hipokampüsün dentat girus bölgesinde yosunsu lif filizenmesi gösterirler [143, 144]. Ancak TLE'nin kemokonvulsant modellerinin (kainik asit ve pilokarpin) bir eleştirisi, bu modellerde insan TLE hastalarından çok daha fazla oranda görülen hücre ölümleridir.

Flurotil Modeli:

Flurotil (2,2,2-trifloroetil eter) uçucu bir sıvıdır ve buharı konvulsant etkiye sahiptir. Florotil GABA-A reseptörünün nonkompetitif antagonistidir ve tekralayan neonatal jeneralize tonik-klonik nöbetlerin modelinde kullanılır [145]. Ancak flortil nöbet oluşumu için olgun sıçan ve farelerde kullanılabilir. Sıçan yavrularında nöbet oluşturmak için, çeker ocağın içinde hava geçirmez plastik silindir tanka hayvanlar yerleştirilir. Şırınga pompası kullanılarak, flurotil tanka 50 ml/dak hızla enjenkte edilir. P10 sıçan ortalama 2.22 dakika flurotile maruz kaldıktan sonra, ön ve arka ayaklarda tonik kasılmalar gösterir [115]. Nöbetler yavrunun ortamdan kaldırılıp oda havasına getirildiğinde sona erer. Yavru sıçanlar flurotile maruz kalma sonrasında, hücre kaybı yaşamaz ve ileri hayatlarında nöbet geçirmezler [146]; ancak nöbet geçirmeye çok yatkın olup, hafıza bozuklukları bulunur[145].

2.1.9.2. Elektriksel Uyarılma Modelleri

Tutuşma (Kindling) Modeli

Kindling düşük yoğunlukta elektriksel uyarıların beynin belirli bölgelerine epileptik nöbetler oluşana kadar verilmesidir. Hayvanın elektriksel olarak uyarmak için öncelikle uyaran elektrot ilgili bölgeye yerleştirilir. Amigdala, hipokampüs, perirhinal korteks ve piriform korteks kindling modeli ile en sık uyarılan bölgelerdir. Kindling oranı beynin bölgesi ve sıçan türleri arasında da farklılık gösterir [147, 148]. Benzer şekilde, kindling

modelinin gelişmesi ve nöbetlerin davranışsal gösterimi hayvanın yaşına göre farklılıklar gösterir [149]. Genellikle, sıçanlar bir seferlik 60 Hz'lik sinüs ya da bifazik kare-dalga titreşimleri ile uyarılır [66]. Deşarj sonrası önceden tanımlanmış niteliklere (örneğin; 8 saat ya da daha fazla süren deşarjlar ve uyarı öncesi referans değeri üç defa olan EEG amplitüdləri) neden olan uyarı yoğunluğu deşarj sonrası eşik değeri olarak ifade edilir ve ilk kurulmalıdır. Bundan sonra hayvan günde bir defa her gün deşarj sonrası eşik değeri 5 durumda nöbetler geçirene kadar uyarılır. Tutuşma yöntemi ile davranışsal nöbetlerin gelişmesi Ronald J. Racine tarafından beş kategoriye ayrılmıştır [147].

1. Ağız ve yüz klonusları
2. Kafa eğimi
3. Ön ayak klonusları
4. Bağırma (şahlanma)
5. Şahlanma ve düşme

Uyarı bölgesinden köken alan ve daha sonra diğer alanlara tekrarlı uyarılarla yayılan tutuşma yöntemi ile indüklenmiş nöbetler ikincil genelleme ile kısmi nöbetlerin klinik fenotiplerini taklit eder. Kindling TLE mekanizmalarını anlamak için yaygın kullanılan modeldir. Tutuşma modelinin temel avantajı kontrollü biçimde belirli beyin bölgelerine uyarı verilip, bölgenin epileptojenez ve nöbet oluşumunun araştırılmasına olanak tanımaktadır. Kindling modeli AED hastalığının etkisinin prelinik araştırılmasında da kullanılmıştır. Antikonvulsant etkiyi test etmek için, ilaç tamamıyla nöbete girmiş sıçana verilir ve nöbet baskılma etkisi ölçülür. İlacın epilepsiyi durdurucu etkisi ortaya çıkarıldığında (antiepileptik özellik), ilaç kindling süresince verilir ve kindling sürecini baskılama etkisi belirlenir [150]. Kindling modeli diğer modellerle kıyaslandığında ciddi kısıtlamalara ve dezavantajlara sahiptir. Kindling süreci meşakkatli ve zaman alıcıdır, hassas elektrot implantasyon ve günlerce süren elektriksel uyarı gerektirir. Ancak modelin temel zayıflığı çok sayıda stimülasyon ve 90 üzerinde 5 durum nöbetlerde sıçanların %40'ının aniden nöbet geçirmesi beklenmektedir [151]. Aynı şekilde gözle görülür hücre ölümleri 30 durum 5 nöbetlerinden sonra hipokampüste görülür ve hipokampal zedelenmenin genişliği TLE hastalarınınkindi ile benzer değildir.

Kendi Kendine Devam Eden Epileptik Durum (SSSE)

Limbik yapının ya da hipokampal çevrenin perforant yolağı gibi bölgelerin uyarılması rodentlerde uyarı kesilse bile devam eder, bu durumda nöbetler kendi kendine

gerçekleşmiş olur [152]. Sıçanlarda SSSE oluşturmak için ortak protokol serbest halde olan hayvana her 20-30 dakikada 0.5 saniye 100-ms 1-ms 400 mA ve 60 Hz bifazik karedalga vurumları silsilesini içerir [153]. SSSE mezial temporal lop epilepsisi için kullanılır. SSSE hipokampüste nöronal kayıpları ve sinaptik reorganizasyonları tetkiler [154]. Yaklaşık 3 haftalık latent periyottan sonra, sıçanların çoğunluğu anlık nöbetler geliştirir [155]. Bu modelin dezavantajı, diğer kemokonvulsant modellerle kıyaslandığında, elektrot implantasyonu zahmetli ve yoğun iş gücü gerektirir.

Maksimal Elektroşok Nöbetler (MES)

MES jeneralize tonik klonik nöbet modelidir. MES genellikle korneal elektrotlar(en çok kullanılan), transkranial elektrot ile ya da kulak klipsleri ile elektroşok dağılımı ile tetiklenirler. Korneal uyarım için, elektrotlar korneaya yerleştirilmeden önce %0.5'lik tetrakain uygulanarak gözler anestezi edilir. Gözler fizyolojik salin ile nemlendirilir ve 0.2 saniyelik 60 Hz frekanslık ve fareler için 50 mA sıçanlar için 150 mA yoğunluktaki alternatif akım elektrotlar aracılığı ile korneaya uygulanır [155]. Uyarı ön ve arka ekstremitelerin tonik kasılmasını indükler. Kullanım kolaylığından dolayı, MES testleri rutin olarak AED hasta potansiyelini çıkarmada kullanılır. Fenitoin'in antikonvulsant etkisi MES modeli kullanılarak belirlenmiştir [13] . Arka ekstremitelerin maksimal tonik kasılmasının süresi genellikle ilacın etkisini belirlemede kullanılır.

2.1.9.3. Genetik Modeller

Birçok gendeki mutasyonlar epilepsiye neden olur. İyon kanallarının, reseptörlerin, enzimlerin ve taşıyıcıların işlev bozukluğu mutasyondan dolayı oluşur ve bu mutasyonların epilepsiye neden olduğu rapor edilmiştir [156]. Voltaj kapılı sodyum kanallarının KCNQ2/3 alt birimlerinde oluşan mutasyon BFNE (bir çeşit epilepsi sendromu) oluşturur [157]. BFNE li yenidoğanlarda nöbetleri kendi kendine azalmaktadır; ancak yenidoğanların %10-15'i ilerleyen yaşamlarında epilepsi oluşturmaktadırlar [22]. KCNQ2 ve KCNQ3 homozigot mutant fareler yaşamlarının ilerleyen zamanlarında hipokampüste belirgin nöronal ölümler ve yosunsu lif filizlenmesi oluşturmada epilepsi oluşturmurlar [19]. Sodyum kanallarının SCN1A, SCN2A ya da SCN1B alt birim mutasyonları bir tip çocukluk çağı epilepsisi olan febril nöbetli epilepsiye neden olur. Ciddi miyoklonik epilepsili infant hastalarda SCNA1 de mutasyonlar olduğu belirlenmiştir (SMEI ya da Dravet Sendromu) [158]. Dravet sendromu infantlarda tonik-klonik nöbetler, ileri ki yaşlarda miyoklonik, tonik-klonik,

absans ve basit kısmi nöbetler olarak tanımlanır. İlginç olarak, SMEI sodyum kanallarının hem işlev kaybetmesi hem de işlev kazanması olarak belirtilir. SMEI'nin birçok fare modeli Dravet Sendromunun infant nöbetlerini ve sonraki yaşamdaki epilepsinin birçok karakterini içerir [158]. Nöbetin ciddiyetindeki farklılıklar, nöbetlerin klinik sunumları ve epilepsiye uzun dönem etkileri aynı mutasyona sahip bireylerde de gözlemlenmiştir. Genetik ve periferik değiştiricilerin bu farklılıklara neden olacağı düşünülmektedir. Çifte mutasyonlu farede *scn1a/scn2a* ve *kcnc2* gen mutasyonları sadece sodyum kanal alt birimi mutasyonları gösteren farelerden daha ciddi nöbetler ile birlikte erken oluşuma neden olur [159, 160]. Bu durum genetik arka planın mutasyonun fenotip oluşturmada ciddi etkileri olduğunu gösterir. Gelişim boyunca nöronal göçe katılan proteinlerdeki mutasyon hem farelerde hemde insanlarda epilepsi ile ilişkilidir. Örneğin, *Aristaless* bağlantılı anakutu (*ARX*) geni gelişimsel epilepsi ile ilintilidir. *ARX* mutant fare davranışsal ve infantil spazmlara benzeyen elektrografik ilk-yaşam nöbetleri (West sendromu) aynı mutasyona sahip insanlarda da görülür [161, 162]. Birçok fare ırkında, genetik mutasyonlar anlık meydana gelen epilepsiye neden olabilir. Bu modeller epilepsinin patofizyolojisini anlamak adına oldukça katkı sağlamışlardır. Örneğin; sendeleyeni, letarjik farelerin tamamı absans tipli epilepsi gösterirler ve kalsiyum kanal mutasyonları vardır [163]. Sendeleyeni sıçanlarda, voltaj kapılı kalsiyum kanallarındaki mutasyon sinirlerde kalsiyum akımında azalmaya neden olur [163] bu durum nörotransmitter salınımını etkiler. Aslında, sendeleyeni sıçanlarda, glutamatin presinaptik salınımının azalmış olduğu rapor edilmiştir [164]. Talamustaki azalmış glutamater salınımı GABA aracılı inhibisyonu artırabilir bu durum da talamokortikal çevrede eş zamanlı ateşlemeye neden olur (EEG de spike-dalga görünümü ve absans nöbetler). Hatta, kalsiyum akımında azalma nörotransmitter salınımında azalmayla sonuçlanır, uygun sinaptik bağlantıları ve beyin gelişimini etkileyebilir [165]. Bazı sıçan ırkları katılsal olarak absans nöbetleri gösterir. Strazbourg genetik absans epilepsili sıçanlar (GAERS) ve WAG/Rij (İngilterede doğal olarak bulunan ve daha sonra Rijswijk Hollanda'da saklanan Wistar Albino Glakso ırkı) ırkı sıçanlar anlık absans epilepsi geliştirirler [166]. Bu sıçanların korteksinden alınan EEG kayıtları spike-dalga deşarjları davranışsal olarak hareketsizlik (donma) ile ilişkilidir [166]. İnsan absans nöbetlerinde etkili olan ilaçlar örneğin ethosuksimid ve valproat, GAERS ve WAG/Rij sıçanlarında da nöbet baskılamada etkilidir [167, 168]. Bu nedenle, bu sıçanlar absans nöbet tedavisinde kullanılacak yeni ilaçları denemede oldukça kullanışlıdır. İnsanlardaki absans epilepsi çocukluk hastalığıdır ve puberte

döneminde kaybolurken GAERS ve WAG/Rij sıçanlarında nöbetler ilk ergenlik döneminde ortaya çıkar ve geri kalan yaşam süresi boyunca devam eder.

2.1.9.4. Gelişimsel Modeller

Yetişkin sıçanlarda nöbet oluşturmak için kullanılan birçok kimyasal konvulsantlar düşük dozlarda genç, gelişen sıçanlarda nöbet oluşturmak için kullanılabilir [115, 135, 136, 138]. Ancak, gelişimsel epilepsiye değinmek için bazı özgün modelleri daha detaylı tarif etmek gerekir.

Ateşli Nöbet Modeli:

Ateşli nöbetler, yüksek ateş boyunca devam eden ve 6 aylık ile 5 yaşına kadar olan bebeklerde ve çocukların %2-5'ini etkileyen en yaygın nöbet tipidir [169]. Geçmişe yönelik çalışmalar TLE olan hastaların çoğu ilk yaşamlarında uzun süren ateşli nöbetler geçirmişlerdir [170, 171]. Ateşli nöbetlerin hayvan modelleri sıçanların veya farelerin nöbet geçirilene kadar yavaşça vücut ısısının artırılması ile oluşturulur [172-174]. Örneğin; ateşli nöbetlerin yaygın kullanılan hayvan modellerinden birinde P10 sıçan yavrusu 3 litrelik kavanoza konulur ve ticari olarak satılan saç kurutma makinesi kullanılarak, nöbetler başlayana kadar orta sıcaklıkta sürekli bir hava akımı uygulanır [174]. Vücut sıcaklığı yaklaşık 41 °C yaklaştığında (rektal prob ile ölçüm), neredeyse tamamına yakın sıçan yavruları yüz otomatizmi, ıslak köpek titremeleri ve vücudun tonik esnemesi gibi belli davranışsal nöbetler geliştirirler [174]. Deneysel ateşli nöbetlerde alınan EEG kayıtları nöbetlerin amigdala ya da hipokampüsten köken aldığını göstermektedir [174]. Nöbetler limbik sistemde geçici nöronal yaralanmalara neden olurken, akut ya da kronik nöronal ölümlere neden olmazlar [175]. Ancak P10 yetişkin sıçanların %35'i ani nöbetler geçirirler [176].

Hipoksi-İskemi (HI) nöbet modeli:

Nöbet insidansı en çok neonatal periyotta yüksektir ve neonatal nöbetlerin en yaygın sebebidir [124]. Neonatal HI ileriki yaşamda epilepsi geliştirme riskini beş kat artırır ve kronik, davranışsal ve bilişsel yetersizliklere neden olurlar [177]. HI geçirmiş yetişkin hastaların büyük çoğunluğu bilişsel bozukluklardan muzdariptirler [129]. İnsan hipoksik-iskemik ensefalopati (HIE) özelliklerine sahip birçok hayvan modeli vardır [178]. En fazla kullanılan iki model ise şöyledir. Neonatal HI modellerinin birinde P10-P12 sıçan yavruları %7'lik 8 dakika, %6'lık 4 dakika, %5'lik 2 dakika ve %4'lük 1

dakika dereceli oksijen konsantrasyonlarına maruz bırakılır. Bu teknik miyoklonik kasılmalar, bilinçsiz davranışlar ve tonik-klonik baş ve kafa hareketleri ile karakterize edilen neonatal epilepsiyi indükler. Bu davranışsal nöbetler günlerce süren epileptiform EEG aktivitesi ile ilişkilidir [113]. Hipoksiye maruz kalmış P10 erişkin sıçanlar hiperekstabl hipokampüse, hipokampüsün CA3 alanında sinaptik reorganizasyona ve spontan tekrarlı nöbetlere sahip olurlar [179]. Ancak, bu modelde ne akut ne de kronik hücre ölümleri kayıt edilmemiştir [179-181]. Karotid ligasyon (iskemi) ile oluşturulan uzun hipoksi HIE hastalarında görülen beyin zedelenmesi gözlemlenmesi için gereklidir. Yaygın kullanılan protokol P7 sıçanların emilebilir sütür ile oluşturulan sağ karotid arter ligasyonunu içerir ve 2 saat sonra 2 saat boyunca %8'lik O₂'e maruz bırakılır [182, 183]. Hipoksiye maruz kalma boyunca, yavru sıçan sistemik pH da değişme olmaksızın hiperventilasyondan dolayı hipokapnik olur [184]. İpsilateral hemisferde serebral kan akımı %40-60 civarında kontrol değerlerin altına düşer, normoksik duruma döndüğünde kontrol değerler hemen geri döner [184]. Karotid ligasyon ve uzun süren hipoksi (90 dakikadan fazla) ileri dönemde enfarktüs, nöropatolojik hasar [185] ve epilepsi oluşumu için gereklidir [186]. Bu model beyin zedelenmesi [187, 188] sadece bazı hayvanlarda epilepsi oluşması [186, 189] ve bilişsel yetersizlik gibi sessiz özellikleri taşır ([129, 190, 191]. Dereceli hipoksi modelinin aksine, P7 de HI sonrası yetişkin yaşamda spontan nöbetlerin gelişimi hipokampüste hücre ölümleri ve yosunsu lif filizlenmesi ile ilişkilendirilir [183].

İnfanıl Spazm/ West Sendrom Modeli:

West sendromu ya da infanıl spazmlar 4 yaşından 9 aylığa kadar olan bebeklik döneminde yaygın olarak görülür. Bu hastalık 2000-6000 de bir doğumları etkileyen harap edici bir hastalıktır. West sendromu epileptik spazmlar, interiktal paterni adı verilen özgün EEG paterni ve zayıf gelişimsel sonuç ile karakterize edilir. Nöbetler vücut ekstremitelerinin kısa ve ani kasılma ve gevşemelerinden oluşur. Nöbet boyunca EEG elektrokremental cevap adı verilen ani voltaj düşüklüğü gösterir. EEG geçmişi hipsaritmi olarak bilinir ve yüksek amplitüdlü yavaş dalga ile birbirine karışmış çok odaklı spikelardan oluşur. HIE, intraventrikler hemoraji, tüberus sklerozis ya da infanıl spazm sendromundan sorumlu olan ARX gen mutasyonları gibi birçok etyoloji vardır. İnfanıl spazmların bir çok hayvan modeli bu hastalığın öne çıkan özelliklerinden birine ulaşılabilir [161, 192-195]. Bu modellerin çoğu yakın zamanlarda geliştirilmiştir [196]. Eski modellerin kısaca açıklaması aşağıda belirtilmiştir. İnfanıl spazmların ilk modellerinden biri kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) sıçan yavrusu beynine

direk olarak enjekte edilmesini içerir [192]. CRH uygulaması ciddi nöbetlere neden olur. Ancak, nöbetler spazm ya da limbik nöbet benzeri değildir. CRH modeli infantil spazmların adrenokortikotropik hormonu tedavisine olumlu cevap vermesi ve adrenokortikotropik hormonun CRH üretimini baskılaması temeline dayanır. Diğer infantil spazm modeli daha önce renatal betametazona maruz bırakılmış P15 sıçan yavrularına intreperitoneal glutamat reseptör agonisti olan NMDA enjeksiyonunu içerir [195]. Bu modeldeki akut nöbetler insan infantil spazmlara benzerdir. Fakat spazmlar limbik nöbetlere dönüşmezler ve hayvanlar akut travmadan sonra spontan nöbet geliştirmezler. Sodyum kanal blokerleri tetradoksinin (TTX) neokorteks ya da hipokampüse yavaş infüzyonu, nöbetlere benzer kısa spazmlara neden olur [197]. İnfüzyon P10-P12 de başlar ve nöbetler ilk infüzyondan minimum 10 gün sonra gözlemlenir. Nöbetler gövdenin esneme ve genişlemesinden oluşur. EEG nöbet sırasında yüksek amplitüd yavaş dalgayı elektro azalma ile takip eden birleştirilmiş hızlı aktivite gösterir. TTX modelinin eleştirel yönü spazmların ileriki yaşlarda başlamasından dolayı, infantil spazm sendromunun özelliklerini kaybetmesidir.

2.1.9.5. Travma Modeli

Travmatik beyin yaralanması (TBI), Amerika da ortalama 1,5 milyon insanı etkiler ve kazanılmış epilepsinin ortak nedenidir [198]. TBI insidansı doğrudan yaralanmanın ciddiyetine bağlıdır ve delici kafa yaralanması olan TBI hastaları genellikle epilepsi geliştirirler [199]. Hatta, epilepsi riski yaşlı TBI hastalarında, genç hastalarda görülme ihtimalinden daha fazladır [199]. Klinik çalışmalar birden fazla beyin bölgesinde örneğin hipokampus, talamus, basal ön beyin TBI sonrasında nörodejenerasyona girdiğini önermektedir [198]. Birçok metod örneğin kortikal altı kesim, kilo kaybı [200], kontrollü kortikal etki (KKE), ve sıvı perküsyonu [198] hayvanlarda TBI oluşumunda kullanılmaktadır. Lateral sıvı perküzyon yaralanma modelinde (EPI), yaralanma korteksin açık kalan kısmına basınçla salin uygulanmasıyla oluşturulur [201]. Darbe basıncı oluşturulacak yaralanmanın ciddiyetine göre ayarlanabilir. Ciddi yaralanmış erişkin sıçanların uzun dönem video-EEG görüntülerinde yaralı sıçanları %50'si epilepsi geliştirmişlerdir [198]. Histolojik analizler korteks ve hipokampus yaralanmalarını açığa çıkarmışlardır [198, 202]. FPI modelinin sınırlamalarından biri hafiften belirli dereceye kadar olan yaralanmalar epilepsi geliştirmeyebilir. Hatta ciddi yaralanan hayvanların spontan nöbet latensi 2 haftadan 11 aya kadar çeşitlenebilir [198,

202]. CCI kapalı kafa yaralanma modelidir ve orijinal kilo kaybı modeline yaralanmanın kesin genişliğine göre modifiye edilebilir. Kraniyotomi ilk anestezili hayvanda korteksi açığa çıkarmak için kullanılmıştır. Basınçlı hava ile çalışan piston yaralanma oluşturmak için kortekse baskı yapar. Kortikal yapışmanın piston hızı ve derinliği yaralanmanın boyutunu belirler. Neokorteks ve hipokampüsteki hücre kaybı ve iç moleküler tabakadaki dentat girusun *mossy fiber sprouting* CCI ile indüklenmiş yaralanmalarda sıçan ve farelerde gözlemlenmiştir [203]. Klinik çalışmalardakine benzer şekilde travmanın ciddiyeti ile posttravma epilepsisi arasındaki bağlantı, CCI ile tetiklenmiş travma sonrası epilepsi yaralanmanın ciddiyetine bağlıdır. Sadece hafif yaralanmalı farelerin %20'si anlık nöbet geliştirirken, ciddi yaralanan farelerin %36'sı epileptik olmuştur [203]. Anlık nöbetlerin latensi yaklaşık 60 gündür.

2.1.9.6. Yeni Geliştirilen Epilepsi Modelleri

Hastalıklara karşı savaşmada iyi hayvan modeli en önemli araçtır. Birçok sayıda epilepsi sendromu bulunmaktadır örneğin; Lennox-Gaustaut sendromu ya da Sturge-Weber sendromu epilepsi türlerinin hayvan modelleri bulunmamaktadır. Son yıllarda, birçok epilepsi sendromu için umut verici yeni modeller ortaya çıkmaktadır. Bu modeller hastalığın altında yatan patolojinin temel mekanizmasını anlamak için faydalı olacaktır. Hastalıkla alakalı bilgi artışı yeni terapötik stratejiler geliştirmek için yardımcı olacaktır. Hatta, geçerli olan hayvan modelleri yeni terapileri test etmek için tartışılabilir.

İnfanıl spazm/West Sendromu: Son yıllarda, infanıl spazmlar için umut verici modeller öne çıkarılmıştır. Çoklu vuruş modeli olarak ifade edilen model, doksorubisin ve lipopolisakkaritlerin P3 te ve p-klorofenilalanin'in P5 te intraserebral enjeksiyonunu içerir. Doksorubisin ön beyinde ve beyin sapında yayılan beyin yaralanmasına neden olduğu için kullanılır. Lipopolisakkaritler inflamatuvar zincirlemesini başlatıp hipomiyelinizasyon, ak madde seyreltilmesi ve nekroza neden olur [196]. P-klorofenilamin, seratonin bağımlı ajandır ve seratonin azalması için enjekte edilir. Bu durumun infanıl spazm sendromlarına neden olabilecek mekanizmayı başlatır [196]. EEG ile ilişkilendirilmiş fleksiyon spazmları tedavi edilmiş hayvanlarda P4-P13 boyunca gözlemlenmiştir. Krizler arasındaki süre boyunca, yavaş dalgalar ve spikelar tedavi edilen yavrularda P7 ile P13 süresi boyunca gözlemlenmiştir. Ancak spazmlar şu

anda insanlarda uygulanan ilk tedavi olan ACTH tedavisi ile baskılanmamıştır. ARX genindeki mutasyonlar infantil spazm, Ohtahara sendromu, anormal genital ile X e bağımlı lissensefali, zihinsel yetersizlik gibi birçok bozuklukla ilintilidir [204]. ARX geni gelişim boyunca subpallial gangliyonik eminanstan kortekse nonradiyal hücre göçüne dahil olduğu düşünülmektedir [204]. Marsh ve arkadaşları tarafından yapılan yeni çalışma ARX geni baskılanmış fare infantil spazm sendromlarına benzer spazm benzeri nöbetler ile EEG de elektro azalma gibi öncül karakter özellikleri göstermektedir [161]. ARX baskılanmış fare erken yaşamda (P14-P17) West sendromundaki kısmi nöbetlere benzer konvulsif spontan nöbetler geçirmektedir [161]. Ancak, ARX geni baskılanmış farede spazm benzeri fenotip insanlarda infantta gözlemlenmesine rağmen farelerde yetişkin dönemde gözlemlenir. Yazar modellerindeki epilepsi fenotipi gelişmesini kısmi nöbetlerin genellikle infantil spazmların başlangıcından önce gelmesi veya oluşması açısından benzediğini önermektedir [161]. Price ve arkadaşları da spazm benzeri hareketleri ARX geni baskılanmamış P7 farede gözlemlemişlerdir. Spazm benzeri hareketlerde; EEG, elektroazalmayı takiben yavaş dalga geçişi göstermiştir. 3.5 ve 10 haftalık mutant fare limbik nöbet olarak sınıflandırılan spontan nöbet aktivitesi göstermiştir. Ancak, EEG’de gözlemlenen hipsaritmi mutant farede belirlenememiştir.

Nöbet modeli olan Zebra balığı: Dünya çapındaki epilepsi çalışmalarında genellikle sıçan ya da fare kullanılmaktadır. Bunun açık nedeni küçük boyutlu, hızlı büyüyen, doğum oranı yüksek olan rodentlerin beyni ile insanların beyni arasındaki çok yakın benzerliktir. Ancak, belirli çalışmalar için daha basit hazırlıklar (hücre kültürleri) ya da daha kolay idare edilebilen, sürdürülebilen, ve büyütebilen organizmalar (sinekler, solucanlar, balıklar) gereklidir. Günümüzde, nörolojik bozuklukların mekanizmasını anlamada zebra balığı kullanımı artmıştır [205]. Zebra balığı (*Danio rerio*) küçük ve büyük popülasyonlara kolay ulaşılabilen basit omurgalıdır. Geniş kümelerle transparant embriyo üretirler, bu sayede floresant gözlemlemeye oldukça müsaittir ve utero dışında hızlı bölünmeye gidebilir. Zebra balığının döllenmeden sonra tam olgunluğa erişmesi 3-4 ay sürmektedir [206]. Zebra balığı nöbet modelini geliştirmek için, Baraban ve arkadaşları döllenme sonrasında zebra balığı larvasına 7 gün boyunca farklı konsantrasyonlarda pentilentetrazole maruz bırakmışlardır ve zebra balığının yüzme davranışına ve beynin elektriksel aktivitesi üzerine çalışmışlardır [207]. Zebra balığı larvasının pentilentetrazole maruz bırakılması yüzme aktivitesindeki artışı takip

eden hızlı yüzme halkaları ve postürün bozulmasına neden olan kısa çarpınma benzeri hareketler gibi bariz nöbet benzeri davranışlar sergilemişlerdir [207]. Epileptiform benzeri elektrografik aktivite pentilentetrazole maruz bırakılma sırasında optik tektumdan (orta beyin) da gözlemlenebilir [207]. Aynı şekilde, intraperitoneal kainik asit enjeksiyonu yetişkin zebra balıklarında (6-9 aylık) davranışsal nöbetleri tetikler (139). Zebra balığı epilepsiye dahil olan önemli yolların belirlenmesinde [206], nöbet tetikli öğrenme yetersizliği üzerinde AED etkilerinin çalışılmasında [208] ve epilepsinin genetik yönünün çalışılmasında kullanılır [209].



2.2. USNİK ASİT

Yüzlerce liken sekonder metabolitlerinin içinden şüphesiz ki usnik asit en çalışılmış olanıdır. Likenler; mantar (mikobiyontlar) ve algler veya siyanobakterilerin (fotobiyontlar) simbiyotik yaşamından meydana gelmişlerdir. Bu organizmaların termolojisi somut olarak kayalarda yetişen liken olan krustozdan ağaçlarda, toprakta, ve diğer yerlerde yetişen folioz ve frutikoza kadar değişebilir. 17,000 bilinen türü insanlar tarafından boyama, çevre kirliliği kontrolü, parfümeri, floral dekorasyonlar ve hatta diyetel ve tıbbi amaçla kullanılmak için toplanmıştır. Kemotaksonomik çalışmalar likenlere özgü birçok metabolitin depsit, depsidon ve dibenzofuran kimyasal sınıflarına ait olduğunu göstermiştir. Yavaş büyümesi ve genellikle zorlu yaşam koşulları likenlerin metabolitlerinin yaşamaları için koruyucu olduğunu ve birçok sekonder metabolitlerin büyüme engelleyici, antimikrobiyal ve antiherbivor ajanlar olduklarına inanılmaktadır.

Birçok Caldonia türleri pulmoner tüberkloz tedavisinde kullanılmıştır. Usnea türleri Asya, Afrika ve Avrupa'da ağrı kesici ve ateş kontrolünü sağlamada kullanılmıştır [210]. Hipokrat'ın U. Barbata'yı üriner rahatsızlıkların tedavisinde, U. Longissima ("Sun-Lo")'yı yaraların iyileşmesinde ve ekspektorant olarak kullandığı düşünülmektedir [211].

Usnik asit dünya çapında birçok alanda kullanılan sekonder liken metabolitidir. Ham özüt usnik asit ve saf usnik asit Amerika'da kilo vermeye yardımcı olduğu için günlük takviye gıda olarak satılmıştır. US Food and Drug Administration (FDA) usnik asit içeren günlük besinler tüketimine bağlı 21 karaciğer zehirlenmesi raporu almıştır. Bu durum 2001 de FDA'nın Lipokinetix adındaki takviye gıdadan şüphelenmesine neden olmuştur. Aniden usnik asit ve usnea barbata likeni National Toxicology Program tarafından toksisite ölçümüne yönlendirilmiştir. Günümüzde, Toksikolojik değerlendirmeler NTP tarafından yürütülmektedir. Bu derleme usnik asitin neden olduğu zehirlenmeleri ve onun mekanizması üzerine odaklanmıştır.

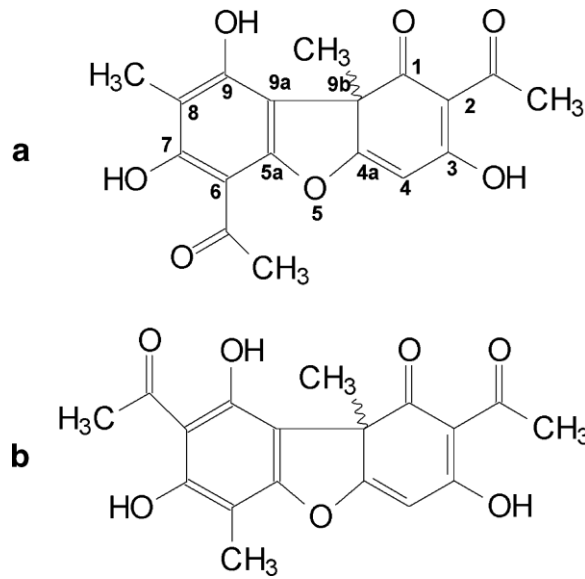
Amerika Birleşik Devletlerinde, günlük ve bitkisel gıdalar oldukça tüketilir ve Dietary Supplement Health and Education'ın 1994 te yiyeceklerin ciddi kontrolden geçmesine gerek duyulmadan satılırdı. 83 milyon Amerikalı bitkisel ve diyetel takviyeleride içeren alternatif tıp yöntemini kullanır. 525 oranındaki yetişkinin hastalık tedavisinde

bitkileri kullandığı ve Amerikalıların 4-12 milyar dolar harcadığı rapor edilmiştir. Bitkilerin her ne kadar geleneksel tıptan gelen bilgi birikimi ile güvenli olduklarına inanılsada, özellikle, geleneksel olmayan yöntemlerle ve diğer bitkilerle farklı karışıma katıldıklarında toksik etkisi oluşabilir [212, 213].

Usnik asit birçok liken türünde bol bulunan bileşendir [6, 214]. Geleneksel tıpta antimikrobiyal ajan olarak kullanımı tarihte yer alır. Ancak, son on yıl boyunca, usnik asit yağ metabolizmasını ve metabolik hızı artırmasından dolayı kilo vermeye yardımcı ürünler arasında satılmıştır. Sıradışı kullanımı ve insan zehirlenmesi ile bağlantısı usnik asitin etki mekanizmasına ve usnik asit üreten likenlerin metabolizmasını araştırmaya yönlendirmiştir.

2.2.1.Usnik Asitin Kimyası:

Öne çıkan liken metaboliti olarak usnik asit Alman bilim insanı Knop tarafından 1844’de izole edilmiştir. Likenden ekstre edilen usnik asit sarı ve kristalize görünümündedir. Usnik asit [tam adı, 2,6 diasetil-7,9dihidroksi-8,9b-dimetil-dibenzofuran-1,3(2H,9bH)-dion] iki enantiomer şekilde görülür; şeklinde açısıl CH₃’ün grup pozisyonuna bağlı olarak (+)D-usnik asit ve (-) L-usnik asit iki enantiomeri vardır (Figür 1a). Enantiomerlerin farklı biyolojik etkileri olduğu gösterilmiştir [7]. İlave olarak, iki farklı izomerler –(+) ve (-) izousnik asitte [2,8-diasetil-7,9-dihidroksi-6,9b-dimetildibenzofuran-1,3(2H,9bH)-dion] likenlerde bulunur (Figür 1b)



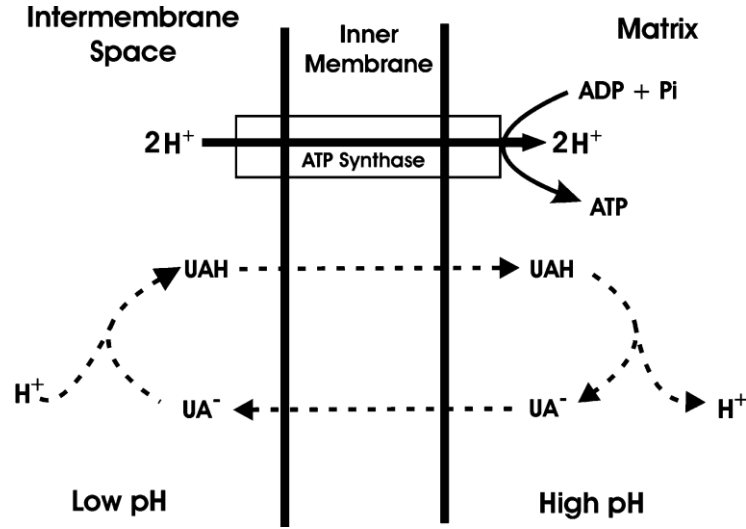
Resim 1. Usnik asit (a) ve izousnik asit (b) yapısı [8]

Usnik asit sülfürük asitin hidrolize olmasıyla açığa çıkan oksidatif çiftlerin takibiyle metilfloroastefenondan kimyasal olarak sentezlenir. 1969 da, Taguchi ve arkadaşları, asetil ko-A'dan üretilen metilfloroasetofenonun likenlerde usnik asit sentezinde aracı olduğunu onaylamışlardır [211].

Üç hidroksik grup bulunan usnik asitte, keto grupları aktive etmesinden dolayı enolik hidroksil grubun 3. pozisyonu (Figür 1a) en güçlü asidik karaktere sahipken, 9 ve 7 pozisyonlarındaki usnik asit daha az asidiktir. (sırasıyla pKa değerleri 8.8, 10.7) [6]. Usnik asit, β -triketon rezonans stabilizasyonu sayesinde anyonun negatif yükünü abzorbe ettiğinden dolayı oldukça lipofiliktir [215]. Bu lipofiliklik ve usneat anyonu usnik asidin 2,4-dinitrofenol gibi membran ayrıştırıcısı olarak davranmasına neden olur [216, 217].

Kemiozmotik teoriye göre, biyolojik membranlardan yüklü veya nötral halleriyle kolayca geçebilir ve bu durum iyon gradientinin bozulması ve ya ayrışması ile sonuçlanır [218]. Örneğin, usnik asit pasif difüzyonla iç mitokondriyal membrandan iyonize olacağı matrikse kolayca geçebilir, matrikse proton bırakır. Oluşan usneat anyonu iç membran boşluğuna membranın asidik tarafından tekrar proton bağlayıp, yeniden usnik asit formu oluşturmak için geri döner ve daha sonra mitokondriyal matrikse difüze olur. Sonuçta bu döngü (Figür 2), adenosin trifosfat ve elektron çiftlerinin sıkı bağlarının sentezine zarar vererek, iç membrana doğru proton yayılımına neden olur.

Usnik asidin mitokondriyal bozulma xx aktivitesi birçok in vitro çalışmalarda gösterilmiştir ve daha sonra hepatotoksistede ana rol oynadığı düşünülmüştür [10, 219-221]. Ancak, usnik asit bakteri membranında da aynı bozucu etkiyi oluşturur; bu da temel antibakteriyel aktiviteyi oluşturur.



Resim 2. Mitchell tarafından yapılan mitokondriyal ayrıştırıcı mekanizma; usnik asit gibi membran bozucu aktivitesi olan kimyasallar lipofiliktirler, biyolojik membranlardan hem iyonize hemde iyonize olmamış formda geçebilirler. Bu nedenle ATP sentezini sürdürmek için iç mitokondriyal membrandan difüzyonla proton taşırlar. [218]

2.2.2. Usnik asit ve Türevlerinin Sentezi

(-)-usnik asit sentezi etilfloroasetofenon ile potasyum ferrisiyanidin fenolik oksidatif çiftlerinden elde edilmiştir. Oluşan dimer (-)-usnik asit diasetat oluşturmak için (-)-asetillenmiştir. Usnik asitin birçok foksiyonel grubu yapısal modifikasyonla molekülü iyi hedef haline getirmişlerdir. Bileşik daha yoğun ürünü elde etmek için aminler hidrazinler ve açıl hidrazinler ile tepkimeye girer, birçok bozulma geçirir ve indirgenme ile dihidriusnik asidi oluşturur. Usnik asit tuzları genellikle kararsızdır. 1962 ile 1985 yılları arasında Japonya’da yapılan çalışmalar ile usnik asit ve tepkime mekanizması ortaya çıkmıştır [222]. Diğer değerli seri de Kanadalı bilim insanları [223] tarafından bulunan birçok usnik asit biyodegradasyon ürünleri ve ara türevlerinin hazırlanmasının ve hatta usnik asidin izousnik aside temel katalizlenme ile yeniden düzenlenmesinin tanımlanmasıdır. Türevlendirme amaçları artmış biyolojik aktiviteli molekül elde etmek için yapılmıştır. Finlandiya’da yapılan çalışmada türevlendirme usnik asidin zayıf çözünürlüğü ve antimikrobiyal spektrumun artması üzerine olmuştur. En umut verici çalışma usnik asitin benzil-dimetil-(2-[2-(p-1,1,3,3-tetrametilbütill- fenoksi)-ethoksi]etil)-ammonium hidroksit ile reaksiyona girerek, üretilen ürünün dermatolojik durumlar örneğin; bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar için satışa sunulmasıdır [6].

2.2.3. Usnik Asidin Biyoüretimi

Geniş çapta liken sekonder metaboliti elde etmek hem pratik değildir hemde çevresel etkileri bulunur. Likenlerin giriftli fizyolojik doğası izole ortamda bitki yetişmesine pek uygun olmasada, bitki yaşatma teknikleri izole simbiyontlar ile bütün likenlerle çalışılmış ve Massachusetts'den Ahmadjian ve Japonya'dan Yamamoto ve çalışma arkadaşları büyük başarılarla imza atmışlardır. Likenlerin küçük segmentlerini kullanarak oluşturulan doku kültürü Usnea ve Ramalina türlerinin farklılaşması için kullanılmıştır [224]. Her iki kültürlerde az miktarda usnik asit iç dokularda gözlemlenmiştir. Fakat doku kültürlerindeki üretkenlik, yıllık 1 cm'den az olan büyüme hızından yüksek olduğundan büyüme hızı oldukça fazladır. Usnik asit C. Substellata'nın kaolinit-immobilize hücrelerinde öncül olarak asetat kullanılarak fazla miktarda üretilmektedir [225].

2.2.4. Usnea Likenlerinin Tarihçesi ve Usnik Asit

Usnea türlerinin ilk ilk kayıtları geleneksel Çin tıbbında M.Ö. 101 yılına dayanmaktadır ve Song Lo adı altında antimikrobiyal ajan olarak kullanılmıştır. Song Lo çayı veya kaynatılmış özünün internal ve eksternal kullanımını karaciğer detoksifikasyonu, malarya tedavisi, yaralar, yılan ısırığı, öksürük ve dahası hastalıkların tedavisinde kullanıldığı kayıt edilmiştir. Yaygın TCM (Traditional Chinese Medicine) dozajları günde 60-120 mg usnik asittir. Ancak, uzun tarihi olmasına rağmen usnik asit, geleneksel Çin tıbbında nadiren kullanılmıştır (6000 türün arasından 500 tür yaygın olarak kullanılmıştır.) [6].

Usnea türleri birçok ülkede penisilin antibiyotiğinin gelişmesinden önce antimikrobiyal ajan olarak kullanılmakta ve geliştirilmekteydi [214]. Ham özütleri usnik asitten yana zengin olan liken türleri pulmoner tüberkloz, ağrı, ateş, yara, mantar ve diğer dermal yaraların tedavisinde dünya çapında kullanılmaktadır. Hatta ekspektorantlarda, antibiyotik merhemlerde, deodorantlarda ve herbal tentürlerde kullanılmıştır [6, 210, 214].

Sonuç olarak, Usnea türleri, ya da saf usnik asit, halen dünya çapında birçok ürünün bileşenidir. Örneğin, liken özütü ve saf usnik asit parfümeri, kozmetik, güneş koruyucuları ve diş macunu, ağız bakım suyu, şampuan ve deodorant gibi kişisel

temizlik ürünlerinde de yaygın olarak kullanılır. Almanya’da saf usnik asit formüle edilmiş ve kozmetik ve farmasötiklerde “Omnigran A, Granobil ve Usnagren A” gibi ticari isimle kullanılmıştır [226]. Finladiya’da “ramalina thrausta” internal olarak boğaz ağrısı ve diş ağrısı tedavisinde, eksteranal olarak yara ve mantar tedavisinde kullanılmıştır. Arjantin’de “Barba del la Piedra” (usnea densirostra) birçok belirtiyi tedavi etmek için satılmıştır [227]. Bu hazırlıklarla usnik asit hem aktif kaynak hemde koruyucu olarak iş görmektedir. Amerikada, Usnea birçok bitkisel takviye mağazalarında dökme toz veya kurutulmuş olarak edinilebilir. Çoğu diyetel ürünler satan marketlerde tek başına ya da ekinezyanın alkollü ve alkolsüz tentürü gibi başka bitkilerle kombine halinde satılır.

2.2.5.Usnik Asidin Biyolojik Aktivitesi

Usnik asidin antimikrobiyal testlerle optik antipodlarının hem Gram pozitif hem de mikobakterilerine karşı aktif oldukları raporlarla uyuşmuştur. Bu bulgular penisilinin keşfinden sonra gerçekleşmiş, antimikrobiyal ajanlar mantarlar hariç organizmalara genişletilmiştir. Liken özütlerinin ve izole bileşiklerinin ilk mikrobiyal görüntüleri literatürde bulunabilir. Birçok ilaca karşı direnç gösteren tüberkülozlu suşlar (+)-usnik asidin Mycobacterium aurum’a karşı aktivite testine neden olmuştur. Mycobacterium aurum, patojenik olmayan, modern standartlardaki metodların kullanılmasıyla M. Tuberculosis’e karşı düşük hassasiyet gösteren bir organizmadır [228].

İn vitro çalışmalarda, usnik asit ve tuzları oldukça düşük konsantrasyonda bile Mycobacterium tuberculosis’in büyümesini engellediği bulunmuştur [228]. Diğer yeni çalışmalar usnik asitin methisilin-dirençli Staphylococcus aureus’a karşı aktif olduğunu [229, 230] ve cerrahi aletlerin sterilizasyonunda kullanımının araştırıldığı belirtilmiştir [9].

Yapılan çalışmalarda, (+)- usnik asit, (-)-usnik asit ile kıyaslandığında dental lezyonlardan alınan Streptococcus mutans örneklerine karşı daha fazla etkilidir [231]. S. mutans’ın diş çürükleri ve peridontal hastalık etiyolojisinden dolayı, oral bakteriyel florası olan gönüllülerle çalışmalar belirli aralıklarla %1 (+)-usnik asit içeren ağız bakım suyuyla yapılmıştır. Sonuçlar özellikle S. Mutans büyümesini etkileyen diğer oral bakterilere göre orantısız bir şekilde baskıladığını göstermiştir. Takip eden çalışmada (+)-usnik asit içeren diş macunuyla yapılmıştır. Fırçalamadan önce ve sonra

günlük alınan bakteri örneklerinin *S. Mutans*'ın koloni oluşturan kısımlarında anlamlı bir şekilde azalma olduğunu göstermiştir [232].

Antifungal aktivite (-)-usnik asitin bitki patojenleri *Penicillium frequentans* ve *Verticillium albo-atrum* karşı olduğu bulunmuştur [233]. Dihidrousnik asidin diastomerik karışımları *P. cyclopium*, *P. frequentans*, *Talaromyces flavus* ve *Trichosporon cutaneum* daha geniş aktivite gösterirken, 1-feniland-1-(N-isonikotinoyil)-hidrazon inaktiftirler. Likenlerin ethoksidiglisol özütlerinde, %10 ıslak ağırlıkta usnik asidin nemlendirici kremde koruyucu potansiyeli olduğu gösterilmiştir [234]. Gram pozitif organizmalardan oluşan vücut kokusunun giderilmesi için usnik asidin deodorant sprelerinin içinde olması gerektiği düşünülmüştür. Bileşiğin aynı formülde çözünebilir ve kararlı olması için usnik asit triethanolamine ile tepkimeye sokularak üretilmiştir. Çinli araştırmacılar (-)-usnik asidin *Trichomonas vaginalis*'e karşı in vitro ortamda inhibitör etki gösterdiğini bulmuşlardır. [235].

Kısa dönemli usnik asit tuzu kullanımı, Tineapedisli 65 hasta klinik durumlarında anlamlı gelişmeler göstermiştir [214].

İtalya da yapılan klinik çalışmalarda genital human papillomavirus'ün bulaştığı 100 kadın hastada (18-45 yaşlarında), usnik asit ve çinko sülfat içeren intravijinal formülasyon radyocerrahi tedavisine yardımcı tedavide kullanımı artmıştır [236]. Sonuçlar Zn-usnik asit vajinal formülasyonunu 6 aydan fazla sürede kullanan hastalarda yeniden epitel doku oluşumu ve lezyonların yeniden oluşmasındaki anlamlı azalma, hiç yardımcı tedavi almayan kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı ve uygun sonuçların ortaya çıktığı bulunmuştur. Zn-usnik asit formülasyonu genellikle iyi tolere edilirken, %8'lik bir hasta grubunda lokal iritan etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Kanser kemopreventasyon analizi, potansiyel tümör promotorü olan teleocidin B-4 ile indüklenmiş Epstein-Barr virüs aktivasyonuna karşı U. Longissima'dan özütlenmiş (+)-usnik asidin gösterdiği inhibitör etkiyi (ED₅₀ 1.0 mg/ml) belirlemek için düzenlenmiştir. Ticari yoldan alınan (-)-usnik asit daha az etkilidir (ED₅₀ 5.0 mg/ml).

(+)-usnik asidin anti-inflamatuvar aktivitesini sıçan pençe ödemi testi ve pamuk topağı testi kullanılarak her iki testte de oral doz 100 mg/kg (+)-usnik asit aynı dozda ibuprofen ile kıyaslandığında anlamlı olarak etkili olduğu bulunmuştur [237]. (+)-usnik asit ile yapılan eski çalışmalarda 50 mg/kg oral dozda sıçanlarda yapılan pamuk topağı testinde anlamlı aktivite göstermiştir.

Farelerde analjezik ve antipretik aktivite gösteren *U. diffracta*'nın metanol özütünden elde edilen usnik asidin aktif bir bileşik olduğu belirlenmiştir. Usnik asitin 30 ve 100 mg/kg'lık oral uygulamalarında asetik asit ile belirlenen kıvrandırma ve kuyruk baskı testinde anlamlı analjezik etkileri olduğu belirlenmiştir. Usnik asidin 100 mg/kg ve 300 mg/kg oral uygulamalarında lipopolisakkarit-indükleyici hipertermi artmasına rağmen, anlamlı bir şekilde ateş düşürdüğü belirlenmiştir[210].

İnsalarda usnik asit toksisitesiyle alakalı veriler oldukça sınırlıdır. Sadece yan etkiler olarak lokal irritasyonlar ve alerjik kontakt dermatit ve nariden konjunktivit olarak rapor edilmiştir. Likenlerden oluşan alerjik kontak dermatit uzun zamandır fark edilmiş, fakat yaygın olmadığı düşünülmüştür ve liken bileşenlerinin genellikle az veya orta dereceli hassasiyet potansiyeli olduğu düşünülmüştür. Mesleki kontakt dermatit orman çalışanları ve ağaç kesen işçilerde ağaçların üzerindeki likenlere temas halinde, dekoratif amaçlı liken kullanan bahçıvanlarda ortaya çıkar. Usnik asit birçok vakada kısmi olarak bazı dermatolojik etkilere neden olduğu düşünülmektedir. Liken ürünü veya usnik asit içeren parfüm, traş sonrası losyonu, deodorant, güneş koruyucu ürünler, kozmetik ve antiseptik ürünlerin kullanımında hassasiyet oluşabilmektedir. Parfümeride *E. prunastri* (meşe yosunu), *E. furfuracea* ve *Ramalina* türlerinden alınan usnik asit yaygın olarak kullanılmaktadır. Hem usnik asit hemde enantiomeri alerji testinde pozitif tepki göstermişlerdir ve (-)-usnik asit kobaylarda yapılan deneyde daha kuvvetli alerji oluşturan bileşik olmuştur [238].

İlk toksikolojik veriler intravenöz LD₅₀ dozlarının farede 25mg/kg, sıçanda ve tavşanda 30 mg/kg ve köpekte 40 mg/kg olarak belirlenmiştir [6].

2.2.6. Usnik Asit Metabolizması

İn vivo usnik asidin emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımıyla ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Tavşan plazmasında ve bovin serumunda usnik asidin yaklaşık %99.2'sinin yoğun bir biçimde proteinlere bağlandığını ortaya çıkarmıştır. Sıçanlarla yapılan doku dağılımı çalışmalarında birçok doku ve usnik asit seviyeleri akciğer, karaciğerde ve kanda yüksek çıkmış ve ortalama doku/plazma oran değerleri sırasıyla 1.777, 1.503 ve 1.192 bulunmuştur [239].

Usnik asidin farmakokinetik çalışmaları intravenöz 5 mg/kg, oral olarak 50 mg/kg dozlarla yürütülmüştür [239, 240]. Usnik asidin intravenöz 5 mg/kg dozda

uygulamasında plazmada ortalama yarı ömrü 10.7 ± 4.6 saattir. Daha uzun yarılanma ömrü oral uygulamadan sonra 18.9 ± 2.9 saat olarak gözlemlenmiştir. Oral maksimum plazma konsantrasyonu 32.5 ± 6.8 µg/ml'dır ve 12.2 ± 3.8 saatte ulaşılır.

Günümüzdeki çalışmalarda usnik asitin metabolizmal özelliklerini in vitro ortamda belirlemede insan plazma, hepatosit ve karaciğer hücre içi parçaları kullanılmıştır [241]. Metabolitleri belirlemek için, usnik asit insan karaciğer S9 parçasıyla inkübe edilmiş ve örnekler LC/MS (likit kromatografi/ kütleli spektrometri) iyon kromatografi uygulanmıştır. Üç oksitlenmiş metabolit ve iki glukuronit konjugatı içeren birçok metabolit belirlenmiştir. Örneğin, iki metil ketonun hidroksillenmesi gözlemlenmiştir (M2 ve M3, $MH+16=359$ Da). Bu üç majör oksitlenmiş metabolit regio-isomerik hidroksiketonlardır ve LC/MS ile ayırt edilememişlerdir. Üçüncü belirlenen metabolit ise M1, monohidroksillenmiş metabolittir (M1). Bu çalışmada temel usnik asidin iki izomerik glukuronit metaboliti tanımlanmıştır. In vitro yapılan bu çalışmada, insan karaciğer mikrozomundaki usnik asidin yarılanma ömrü 19.3 dakika ve dışarı atımı 45ml/min/kg'dır. İnsan hepatik atımı 13.86 ml/min/kg olarak tahmin edilir.

Usnik asit metabolizmasına katılan Faz 1 metabolize enzimler (sitokrom P450, CYP izoformları) insan karaciğer mikrozomları kullanılarak usnik asit ve birçok CYP inhibitörleriyle inkübe edilmeden önce araştırıldı [241]. CYP izoformlarını belirlemek için furafylline (CYP1A2), thiotepa (CYP2B6), quercetin (CYP2C8), sulfapenazol (CYP2C9), (s)-(+)-3-benzilnirvanol (CYP2C19), quinidin (CYP2D6) ve ketokonazol (CYP3A4/5) içeren usnik asidin değişmesinin katalizlenmesinden sorumlu inhibitörler kullanıldı. Araştırılan inhibitörlerin içinde, sadece furafylline (CYP1A2 inhibitörü) usnik asitin değişim süresine yarılanma ömrünü on dakika artırarak etkisini göstermiştir. Bu durum usnik asidin oksidatif metabolizmasının CYP1A2 ile yönetildiği önermesini oluşturmuştur. Usnik asit CYP2D6'nın zayıf inhibitörü, CYP2C19 ve CYP2C9'un potent inhibitörü, ve CYP2C8'in daha az potent inhibitörüdür, ve enzim indüksiyon/inhibisyon çalışmaları IC_{50} (konsantrasyon %50 enzim aktivitesi inhibisyonuna neden olur) CYP 2C19, 2C9, 2C8, ve 2C18 için 9.06 nM, 94.03 nM, 1.9 µM, ve 6.3 µM gösterdiğinden dolayı CYP2C18 oluşmuştur.

12 rekombinant insan UDP-glukuronosiltransferaz izoformu kullanılarak, usnik asit glukuronit konjugatları ölçülmüş, ve usnik asit glukuronit konjugasyonlarının primer

olarak izoformlarla, UGT1A1, UGT1A3 ve UGT1A8'in minör katkısıyla aracılık edildiği bulunmuştur [241].

2.2.7. Usnik Asidin Aktivasyon Mekazması

Birçok çalışma in vitro koşullarda usnik asidin mitokondriyal fonksiyonlarının etkisini değerlendirmektedir. 1950'de, Johnson ve sınıf arkadaşları usnik asidin sıçan böbreği ve karaciğer homojenatı üzerine etkisini çalışmışlardır [242]. 1µM usnik asidin birçok substrat bulunması durumunda oksijen tüketimini uyardığını rapor etmişlerdir. Yüksek dozda usnik asit konsantrasyonunda (8-30µM), fosfat alımı, denk düşen oksijen tüketiminde azalma olmaksızın, azalmıştır. Bu durum oksidatif fosforilasyonun artışı önermektedir. Pramyothin ve çalışma arkadaşları usnik asidin hepatoksik etkisini ölçmek için primer rat hepatositlerini kullanmış ve usnik asidin AST ve ALT aktivitelerindeki artışla birlikte hücre membran bütünlüğünü bozduğunu göstermişlerdir [10]. Yine aynı çalışmada, izole sıçan hepatositlerinde birçok substrat örneğin glutamat ve malat ya da suksinat kullanılarak uyarılmış solunum değerlendirilmiştir. Sonuçlar usnik asitin oksijen kullanımını solunumda maksimal uyarı göstererek artırdığını, oksidatif fosforilasyonun birbirinden ayırdığı öne sürülerek neden olduğunu göstermiştir (ADP yokluğunda, durum-4)(substratlara bağlı 3~7 kat) ve bu durum Johnson ve ark. gözlemleriyle aynı niteliktedir [242].

Oksidatif fosforilasyonun artması ADP/O (kullanılan fosfatın (ADP nin ATP ye dönüşmesinde kullanılan), kullanılan oksijene oranı) oranındaki azalma ile de değerlendirilebilir. Fare karaciğer mitokondrisi kullanılan bir çalışmada, usnik asidin 0.75µM gibi az bir değerde durum-4 solunumun %100 maksimal uyarısına neden olarak ve Mg²⁺- ATPaz aktivitesini %300 indükleyerek ADP/O oranını %50 inhibe etmiştir. Ayırıştırıcı etki doza bağlıdır ve usnik asidin yüksek konsantrasyonu oksidatif fosforilasyonda artmış aktivite gösterir [219].

Han ve ark. sıçan karaciğerinden izole edilen mitokondride usnik asidin, Bovin serum albümin (BSA) bulunan tampon çözeltide benzer ayırıştırıcı etki oluşturduğunu göstermiştir. Ancak, usnik asit fare hepatositlerinde ve sıçan karaciğerinde, tamponda BSA bulunmadığı durumda, hem ayırıştırıcı hemde inhibitör olarak etki etmiştir. Mitokondrideki usnik asit inhibisyonu ileride hidrojen peroksit artışıyla oksidatif strese

neden olmaktadır. Bu veri oksidatif fosforilasyon ayırımının usnik asidin mitokondriyal fonksiyonunda advers hepatik etkisini limitleyemeyeceğini önerir [220].

Usnik asidin transmembran iyon gradientlerinin ve mitokondriyal fonksiyonlarını engelleme yeteneği belkide antimikrobiyal aktivitesine katkıda bulunur [229]. Usnik asidin 0.1 mg/ml (yaklaşık 300 µM) konsantrasyonu mitokondri içeren fungus *Saccharomyces cerevisiae* oksijen tüketimini artırırken, 100 mM üzerindeki konsantrasyonlar oksijen tüketimini azaltır [216]. Bu durum çarpıcı bir şekilde memeli doku homojenatlarında ve mitokondisinde gözlemlenen bifazik konsantrasyonun usnik asit tepkisiyle aynıdır.

2.2.8. Usnik Asidin Genotoksisite Değerlendirmesi

Koparal ve çalışma arkadaşları (+)-usnik ve (-)-usnik asidin genotoksisitesini iki sağlıklı erkek gönüllülerden alınan insan lenfositlerinin in vitro sitokinez bloklayıcı test kullanarak değerlendirmişlerdir [243]. Çalışmalardan alınan sonuçlar kontrollerle kıyaslandığında mikronükleusların sayısının usnik asit enantiomerleriyle tedavi edilen insan lenfositlerinde yüksek olmasına rağmen, başlatma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yazarlar Hem (+) ve (-) usnik asidin insan lenfositlerinde mikronükleus indüksiyonu göstermemiş olmasından dolayı genotoksik olmadığı sonucuna varmışlardır. 100 veya 200 mg/kg usnik asit oral uygulaması farede tedaviden 24 veya 48 saat sonra mikronükleuslu eritrositleri ciddi bir şekilde artırmış, kontrol düzeyine 72 saatte ulaşmıştır [244]. Usnik asidin DNA sentezinde iğ ipliklerine etkisi olduğu önerisi gerçekleşmeksizin mikronükleuslu eritrositlerin artışı farede (+)-usnik asit uygulamasıyla gözlemlenmiştir.

2.2.9. İn vivo Toksisite Verileri

Veriler oldukça az olsada, usnik asidin in vivo toksisitesi hem hayvanlarda hem bitkilerde rapor edilmiştir. Birçok deneysel hayvan veya yabani hayvan türünde, örneğin kobaylar, fareler, sıçanlar, yerel koyunlarda, geyiklerde, sivrisineklerde genel toksisite ya da organ toksisitesi veya her ikisinde rapor edilmiştir. 1950 yılında yapılan bir çalışmada tüberklozlu dişilerde usnik asidin subkutanöz enjeksiyonu (20mg/gün 6 günlük süreç, takip eden 24 günde 10 mg/gün) ilk haftada ciddi kilo kaybına, takip eden 3 haftada da kilo alımını durdurduğu rapor edilmiştir. Hatta usnik asidin bırakılması

sonrasındaki iki haftada bile kilo alımı ciddi bir şekilde inhibe edilmiştir. Bu usnik asidin genel toksisiteye neden olduğunu gösteren ilk rapor olmasına rağmen, bu durum yıllar öncesinde çoğunlukla göz ardı edilmiştir. Bu raporda, karaciğer, dalak ve akciğerlerde spesifik organ toksisitesine rastlanmamış olunması dikkat çekicidir [245]. Sağlıklı erkek İsveç farelerinde, 15 mg/kg usnik asidin intraperitoneal olarak 15 gün boyunca uygulanmasında kliniksel ya da vücut ağırlığında hiçbir negatif belirti olmadığından usnik asit genel toksisiteye neden olmamıştır. Ancak güçlü hepatotoksiste, artmış serum transaminaz aktivitesi, aşırı karaciğer nekrozu gözlemlenmiştir. Diğer organlar örneğin dalak ve böbrekte hiçbir toksisiteye rastlanılmamıştır. Aynı toksisite durumu tümör yatağı farelerde de ortaya çıkmıştır [246, 247]. Erkek Wistar albino sıçanlarda, usnik asit elektronmikroskobu değerlendirmesiyle karaciğer mitokondri ve endoplazmik retikulumunda şişme gözlemlenmesine rağmen serum transaminaz aktivitesinde değişiklik olmamış, bu durum da hafif tipli hepatotoksite göstermiştir [10]. Aynı cins sıçanlarda, 500 mg/kg ve 1000mg/kg oral uygulama dozları, 24 saat boyunca toksik etki oluşturmamıştır, fakat yüksek dozu 2000 mg/kg gibi toksisite göstermiştir [248]. Ne yazık ki, raporda daha fazla usnik asit toksisitesiyle alakalı bilgi bulunmamaktadır [248]. Yerli koyunu 9 gün boyunca maksimum 323-776 mg/kg ile beslenmesi sonucu bir çok klinik belirtiler örneğin; letarji ve anoreksi, ve hatta ölümler gözlemlenmiş ve ortalama toksik doz 485 ile 647 mg/kg arasında olduğu belirlenmiştir [249]. Diğer toksisite indeksleri, örneğin serum laktatdehidrojenaz, aspartat aminotransferaz, ve kreatin kinaz da artmıştır. Bütün otopsi incelemeleri, patolojik değişikliklerin daha çok iskelet kasında olduğunu göstermiştir [249]. Bu durum karaciğerin usnik asit harabiyetine daha çok maruz kaldığı düşünülen insanda, sıçan ve farelerle ciddi zıtlık oluşturmaktadır. Usnik asit, 2004'te Wyoming'de görülen 400-500 geyiğin ölmesi sonucu zehirleyici madde olarak kabul edildi [249] [250]. Otopside sedimentinosus, semimembranöz, ve pelvik ekstremitelerinde kaslarda renk solgunluğu ve çizgilenmesi gibi ciddi kas zedelenmeleri ortaya çıkmıştır. Histolojik incelemeler miyofibrillerde nekroz, bozulma, enflamasyon ve dejenerasyon olduğunu göstermiştir. Ancak, kas zedelenmesi ve usnik aside maruz kalma arasındaki neden sonuç ilişkisi henüz tam olarak açıklanmamıştır. Usnik asit belirli böceklerde örneğin sineklerde kuvvetli toksik etki göstermektedir [251].

Yürütülen mekanistik çalışmalar, usnik aside 14 gün maruz kalmış farelerde mitokondriyal elektron transport sistemindeki proteinlerin, yağ asit metabolizmasının ve

apoptosisi kodlayan genlerin arttığı bulunmuştur. Bu durum usnik asidin hepatoksisiteye karşı oluşturduğu adaptif tepkilerin; yağların β -oksidasyonunda artışına ve usnik asidin ayrıştırıcı aktivitesini dengelemek için proton akışında artmanın mitokondriyal solunum kompleksi I-IV'ü indüklenmesi için gerekli olduğu önermesini ortaya çıkarmıştır [252]. Çalışmalar IC_{50} de $10\mu M$ de 24 saat usnik aside maruz bırakılmasından sonra fare hepatosit kültürlerinde güçlü toksik etkisi olduğunu göstermiştir. Hücresel letalite mitokondriyal geçirgenlik değişimi ve (MPT) mitokondriyal depolarizasyon ile ilişkilendirilmiştir. Aynı etkiler HepG2 insan hepatom hücrelerinde de gözlemlenmiştir [8]. İlaveten usnik asidin sıçan hepatositlerinde hücresel ATP içeriğinin ani azalmasına neden olduğu bulunmuştur. Bir dakikada ATP %50 oranında azalmıştır. ATP azalması en erken toksisite değerlendirmesinde uç nokta olduğu için, in vitro ortamda usnik aside maruz bırakılması hücre ölümlerini tetikleyici etken olarak ATP azalması ve oksidatif fosforilasyonun inhibisyonundan dolayı olduğunu speküle edilmektedir [8] .

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hayvanlar

Çalışmada kullanılan hayvanlar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden sağlandı. Laboratuvarında oda ısısı 23 °C, nem 60± 5% ve aydınlık-karanlık döngüsü 12:12 olan en uygun değerlerle, besin ve su alımları serbest, 230±30 gr ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçanlarla (n=70) çalışma gerçekleştirildi.

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 2014/47 numaralı kod ile etik onay alınmıştır.

3.2. Maddeler ve Dozları

Çalışmada, kimyasal olarak satın alınan usnik asit (Sigma, A.B.D) 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg dozlarda intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Anestezik olarak 1,25 gr/kg i.p. dozda üretan (Sigma, A.B.D) ve çözücü olarak %99'luk dimetil sülfoksit (DMSO; Loba Chemie, Hindistan) kullanıldı.

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

3.3. Cerrahi Prosedür

Tüm gruplarda, hayvanlar öncelikle 1.25 gr/kg üretan ile anesteziye alınıp yüzüstü yatırılarak stereotaksik çerçeveye tespit edildi (Harvard Instruments, South Natick, MA, ABD). Baş bölgesi tüylerden temizlendikten sonra kafa derisi orta hat boyunca önden arkaya doğru bistürü ile kesildi. Daha sonra sol serebral korteks üzerindeki kemik kısmı tur motoruyla (Proxxon Minimoto 40/E) inceltilerek dikkatlice kaldırıldı.

3.4. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları

Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden temin edilen 23 °C oda ısısında 12L:12D fotoperiyodunda tutulan, besin ve su alımları optimal değerlerde olan 230-310 gr ağırlığında erkek albino Wistar cinsi sıçanlar (n= 70) ile gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar rastgele seçilip 10 gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda kontrol

(penisilin) grubu, sham grubu, salin grubu, sadece usnik asit grubu ve penisilin öncesi ve penisilin sonrası intraperitoneal olarak enjekte edilecek olan 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozajlardaki 6 usnik asit grupları ile birlikte 10 grup bulunmaktadır.

Kontrol (penisilin) grubu; Hayvanlara, 1.25 g/kg üretan dozunun intraperitoneal olarak uygulanmasından sonra anestezi altına alınıp, sol korteks üzerindeki kemik kaldırıldı ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirildi. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra penisilinin (500 IU) intrakortikal olarak uygulandı. 150 dakikalık ECoG kaydı alındı.

Sham grubu; Hayvanlara 1.25 g/kg üretan dozunun intraperitoneal olarak uygulanmasından sonra anestezi altına alınıp, sol korteks üzerindeki kemik kaldırıldı ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirildi. Beş dakikalık kaydın ardından 1 ml/kg salin intraperitoneal olarak enjekte edildi ve 150 dakikalık ECoG kaydı alındı.

Kontrol Diazepam grubu; Hayvanlara 1.25 g/kg üretan dozunun intraperitoneal olarak uygulanmasından sonra anestezi altına alınıp, sol korteks üzerindeki kemik kaldırılıp ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirilip ve beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra penisilinin (500 IU) intrakortikal olarak uygulandı ve 30 dakikalık ECoG kaydı alındı. Daha sonra intraperitoneal olarak uygulanan diazepam ile nöbet durduruldu.

Sadece Usnik Asit grubu; Bu grubun oluşturulmasının temel amacı usnik asidin epileptik etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Hayvanlara 1.25 g/kg üretan dozunun intraperitoneal olarak uygulanmasından sonra anestezi altına alınıp, sol korteks üzerindeki kemik kaldırıldı ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirilip ve beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra intraperitoneal olarak 200 mg/kg usnik asit enjekte edildi ve 150 dakikalık ECoG kaydı alındı.

Penisilin Öncesi (P.Ö.) Usnik Asit Grupları; Hayvanlar 1.25 g/kg üretan dozunun intraperitoneal olarak uygulanmasından sonra anestezi altına alınıp, sol korteks üzerindeki kemik kaldırılıp ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirildi. Beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra P.Ö.50 mg/kg usnik asit grubuna 50 mg/kg, P.Ö. 100 mg/kg usnik asit grubuna 100 mg/kg, P.Ö.200 mg/kg usnik asit grubuna 200 mg/kg usnik asit intraperitoneal enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra geçen 30 dakikanın

ardından penisilinin (500 IU) intrakortikal olarak uygulandı ve 120 dakikalık ECoG kaydı alındı.

Penisilin Sonrası Usnik Asit Grupları: Sıçanlar 1.25 g/kg üretan dozunun intraperitoneal olarak uygulanmasından sonra anestezi altına alınıp, sol korteks üzerindeki kemik kaldırıldı ve somatomotor alana elektrotlar yerleştirildi ve beş dakikalık bazal aktivite kaydından sonra penisilinin (500 IU) intrakortikal olarak uygulandı. Uygulamanın 30. dakikasından sonra intraperitoneal olarak birbirinden bağımsız rastgele seçilmiş hayvan gruplarına 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg olmak üzere usnik asit intraperitoneal olarak enjekte edildi ve 120 dakikalık ECoG kaydı alındı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Her hayvan için elde edilen kayıtlardan; epileptiform aktivite başlama latensi, diken-dalga sıklığı ve diken dalga genliği ölçüm değerleri yazılım aracılığıyla elde edildi. Çalışmadaki tüm verilerin tanımlayıcı değerleri (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca, yüzde) hesaplandı. Zamana bağlı olarak elde edilen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Repeated Measures ANOVA kullanıldı ve anlamlı farklılık bulunan grup ya da grupların tespiti için Tukey HSD post hoc testi uygulandı. Ölçüm değişkenlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek Yönlü ANOVA ve post hoc test olarak da Tukey HSD ve Dunnet testleri uygulandı. Ölçüm değişkenleri arasındaki ilişkiler Korelasyon testleri ile incelendi.

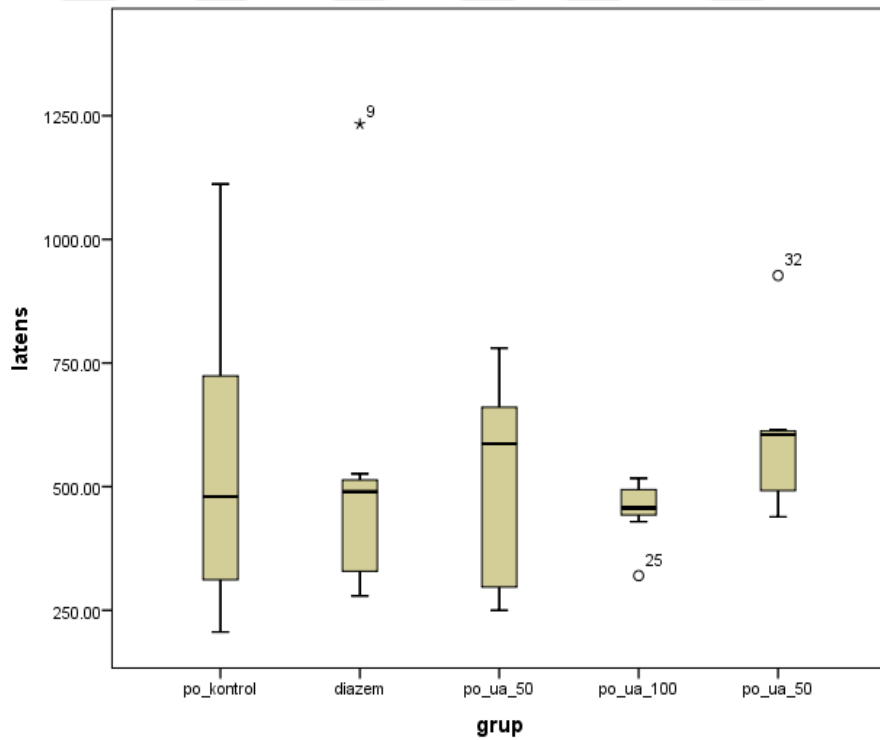
4. BULGULAR

4.1. Latens Sonuçları

Gruplar arasında latens ortanca değerleri açısından anlamlı düzeyde fark yoktur ($p=0.628$).

Tablo 4. 1. Grupların zamana bağımlı ilk epileptiform aktivitenin başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler

latens							
Grup	n	Ortalama	standart sapma	Median	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	552.8571	121.56743	480.0000	206.00	1112.00	0.628
diazem	7	526.7143	123.49006	490.0000	279.00	1233.00	
po_ua_50	7	504.5714	82.87106	587.0000	250.00	780.00	
po_ua_100	7	452.5714	24.84031	457.0000	320.00	517.00	
po_ua_200	7	597.1429	61.09299	605.0000	439.00	927.00	
Total	35	526.7714	39.04023	490.0000	206.00	1233.00	



Şekil 4. 1. İlk epileptiform aktivitenin başlama latensi (Gruplar arasında anlamlı farklılıklar yoktur $p=0.628$)

4.2. Frekans sonuçları

4.2.1. 0-5 dk için sonuçlar

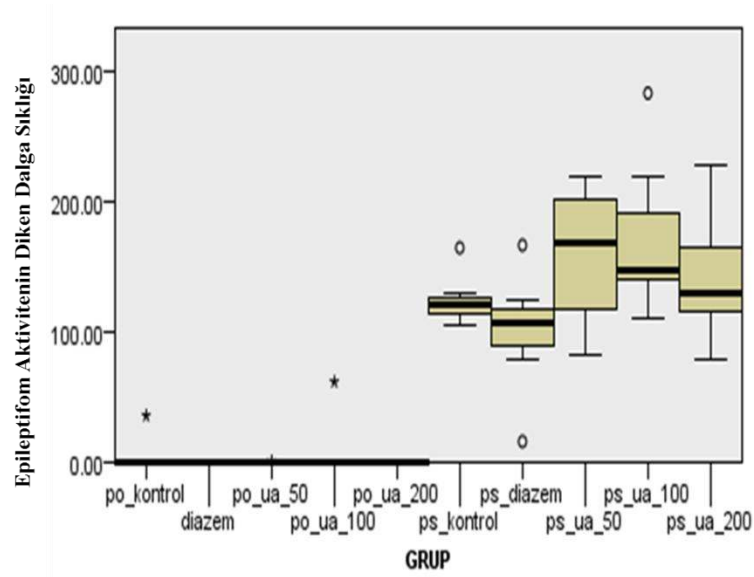
Gruplar arasında 0-5 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortalanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.001$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelenmiş ve aşağıdaki bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre diazem grubunda 0-5 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortalanca değeri, ps_kontrol ($p=0.047$), ps_ua_50 ($p=0.003$), ps_ua_100 ($p=0.001$) ve ps_ua_200 ($p=0.010$) gruplarında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür

Tablo 4. 2. Tüm gruplardan penisilin sonrası 0-5. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.

GRUP	n	Ortalama	Standart		Minimum	Maksimum	p
			Sapma	Ortanca		m	
po_kontrol	7	5.57	5.080	0.00	0	36	<0.001
diazem	7	0.00	0.000	0.00	0	0	
po_ua_50	7	0.14	0.143	0.00	0	1	
po_ua_100	7	8.86	8.857	0.00	0	62	
po_ua_200	7	0.00	0.000	0.00	0	0	
ps_kontrol	7	124.43	7.476	121.00	105	165	
ps_diazem	7	100.86	17.376	108.00	16	167	
ps_ua_50	7	159.00	20.123	168.00	83	220	
ps_ua_100	7	172.29	22.521	148.00	110	284	
ps_ua_200	7	143.00	18.636	130.00	79	229	
Total	70	71.41	9.364	49.00	0	284	

Tablo 4. 3. Zamana bağlı gruplarda 0-5 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortalanca değeri çoklu karşılaştırma testi.

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
Diazem-ps_diazem	0.217
diazem - ps_kontrol	0.047
diazem - ps_ua_200	0.010
diazem - ps_ua_50	0.003
diazem - ps_ua_100	0.001
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 2. Zamana bağlı gruplarda 0-5 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.

4.2.2. 6-10 dk için sonuçlar

Gruplar arasında 6-10 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p < 0.001$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelenmiş ve aşağıdaki bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre po_ua_200 grubunda 6-10 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değeri, ps_50 ($p = 0.010$), ps_ua_100 ($p = 0.004$) ve ps_ua_200 ($p = 0.003$) gruplarında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür.

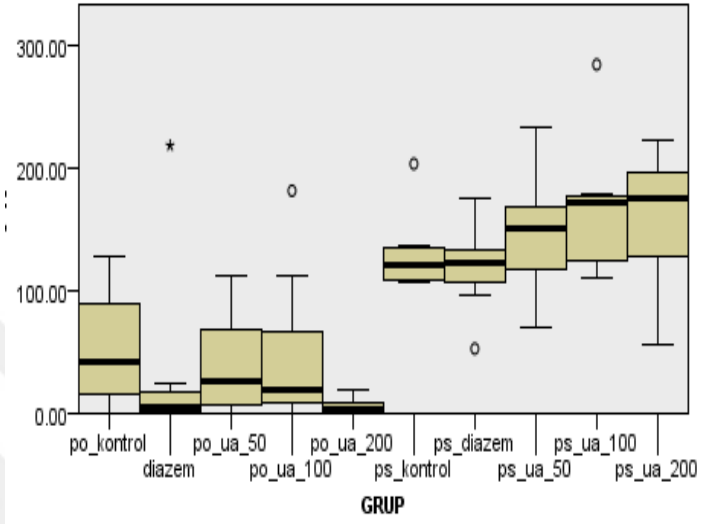
Tablo 4. 4. Tüm gruplardan penisilin sonrası 6-10. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri.

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	54.14	19.820	42.00	0	128	
diazem	7	37.43	30.424	6.00	0	219	
po_ua_50	7	41.29	17.035	26.00	0	113	
po_ua_100	7	50.14	26.349	19.00	0	182	
po_ua_200	7	5.57	2.793	3.00	0	20	<0.001
ps_kontrol	7	131.71	12.874	122.00	107	204	
ps_diazem	7	119.00	14.305	123.00	53	175	
ps_ua_50	7	147.14	19.751	152.00	71	234	
ps_ua_100	7	167.57	22.407	173.00	110	285	
ps_ua_200	7	158.00	22.089	175.00	56	223	
Toplam	70	91.20	9.007	108.00	0	285	

Tablo 4. 5. Zamana bağlı gruplarda 6-10 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi.

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
po_ua_200-ps_diazem	0.125
po_ua_200 - ps_kontrol	0.069
po_ua_200 - ps_ua_50	0.010
po_ua_200 - ps_ua_100	0.004
po_ua_200 - ps_ua_200	0.003
diazem—ps_kontrol	0.898
diazem— ps_ua_50	0.199
diazem— ps_ua_100	0.094
diazem— ps_ua_200	0.082
po_ua_50 - ps_ua_50	0.349
po_ua_50 - ps_ua_100	0.172
po_ua_50 - ps_ua_200	0.152
po_ua_100- ps_ua_50	0.663
po_ua_100- ps_ua_100	0.342
po_ua_100- ps_ua_200	0.304
po_kontrol- ps_ua_100	0.605
po_kontrol- ps_ua_200	0.541
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000

Epileptifom Aktivitenin Diken Dalga Sıklığı



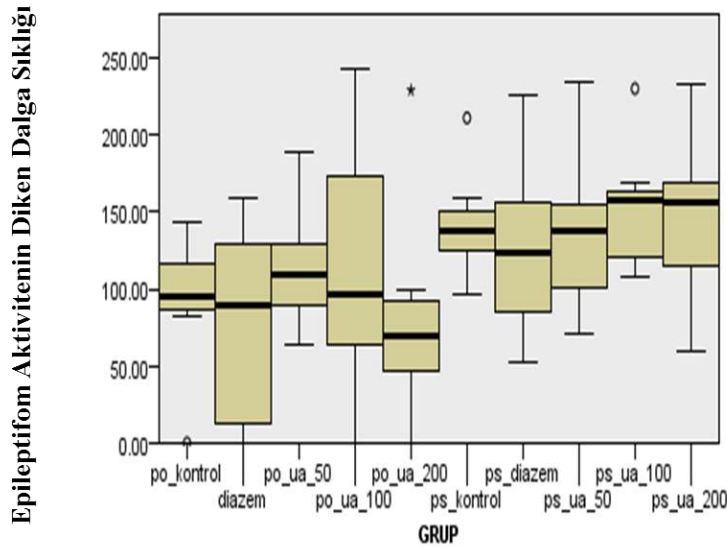
Şekil 4. 3. Zamana bağlı gruplarda 6-10 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi.

4.2.3. 11-15 dk için sonuçlar

11-15 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta benzer olduğu saptandı (p=0.110).

Tablo 4. 6. Tüm gruplardan penisilin sonrası 11-15. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	91.86	17.601	95.00	0	144	0.110
diazem	7	76.29	25.600	90.00	0	159	
po_ua_50	7	114.29	15.898	109.00	64	189	
po_ua_100	7	116.00	34.451	97.00	0	243	
po_ua_200	7	82.21	27.378	69.50	0	229	
ps_kontrol	7	142.29	13.625	137.00	97	211	
ps_diazem	7	126.29	23.011	123.00	52	226	
ps_ua_50	7	136.14	20.298	137.00	71	235	
ps_ua_100	7	151.71	15.892	157.00	108	230	
ps_ua_200	7	145.29	20.819	156.00	59	233	
Toplam	70	118.24	7.263	113.50	0	243	



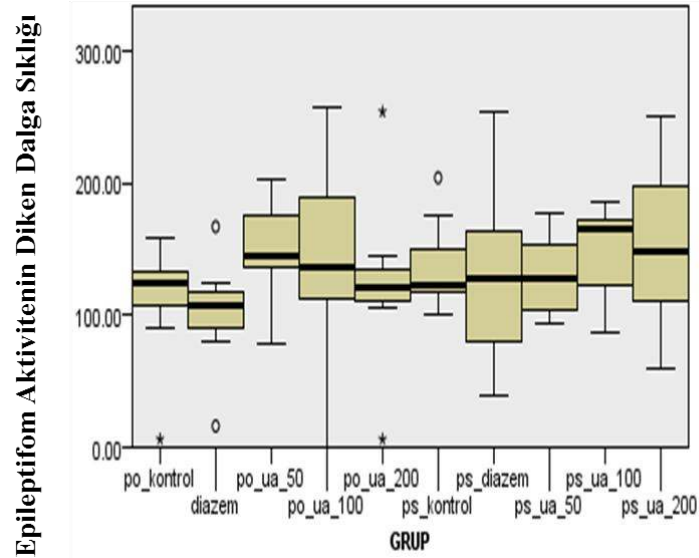
Şekil 4. 4. Zamana bağlı gruplarda 11-15 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.4. 16-20 dk için sonuçlar

16-20 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta benzer olduğu saptandı

Tablo 4. 7. Tüm gruplardan penisilin sonrası 16-20. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	109.71	18.923	124.00	6	159	0.673
diazem	7	100.86	17.376	108.00	16	167	
po_ua_50	7	149.50	16.055	144.50	78	202	
po_ua_100	7	142.36	32.552	135.50	0	258	
po_ua_200	7	124.36	27.456	120.50	6	254	
ps_kontrol	7	137.43	14.236	122.00	100	204	
ps_diazem	7	129.71	27.705	128.00	39	254	
ps_ua_50	7	130.43	12.373	128.00	93	177	
ps_ua_100	7	146.43	14.535	165.00	87	186	
ps_ua_200	7	153.86	25.981	148.00	60	251	
Toplam	70	132.46	6.714	127.00	0	258	



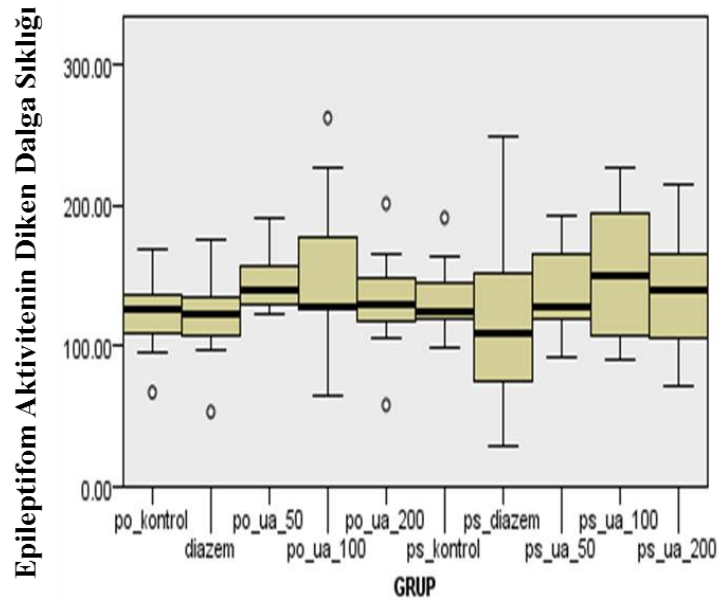
Şekil 4. 5. Zamana bağlı gruplarda 16-20 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.5. 21-25 dk için sonuçlar

21-25 dk da ölçülen diken-dalgı frekansına ait ortalanca değęerlerinin her bir grupta benzer olduğu saptandı ($p=0.947$).

Tablo 4. 8. Tüm gruplardan penisilin sonrası 21-25. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktiviteleerin diken-dalgı sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değęerleeri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	121.86	12.432	126.00	67	168	0.947
diazem	7	119.00	14.305	123.00	53	175	
po_ua_50	7	141.29	12.694	139.00	87	191	
po_ua_100	7	151.64	25.738	127.50	65	262	
po_ua_200	7	131.43	16.917	130.00	58	201	
ps_kontrol	7	134.29	12.023	125.00	98	191	
ps_diazem	7	120.14	27.670	109.00	28	249	
ps_ua_50	7	140.29	13.210	128.00	92	193	
ps_ua_100	7	152.86	21.517	150.00	90	226	
ps_ua_200	7	137.71	18.903	139.00	71	214	
Toplam	70	135.05	5.592	127.25	28	262	



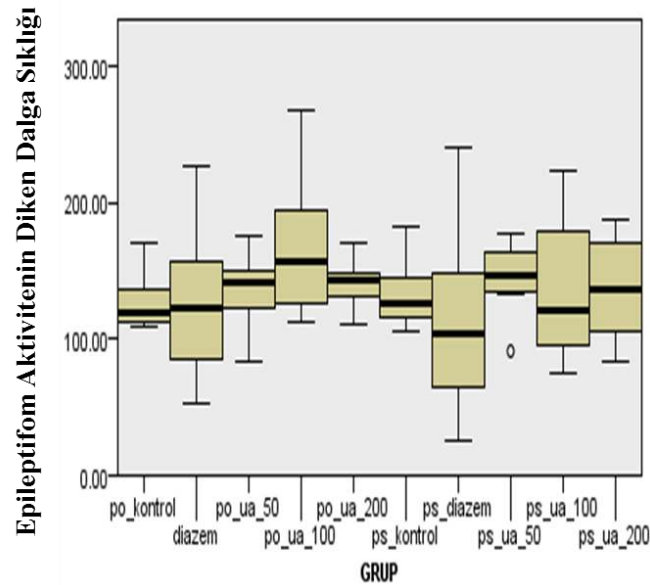
Şekil 4. 6. Zamana bağlı gruplarda 21-25 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortalanca değęeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.6. 26-30 dakika için sonuçlar

26-30 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta benzer olduğu saptandı ($p=0.751$).

Tablo 4. 9. Tüm gruplardan penisilin sonrası 26-30. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	128.14	8.595	120.00	109	170	0.751
diazem	7	126.29	23.011	123.00	52	226	
po_ua_50	7	134.93	11.402	140.50	83	176	
po_ua_100	7	168.36	20.995	156.50	112	268	
po_ua_200	7	140.43	7.390	143.00	110	171	
ps_kontrol	7	133.57	10.050	126.00	106	182	
ps_diazem	7	113.57	27.514	104.00	25	241	
ps_ua_50	7	144.29	10.770	147.00	91	177	
ps_ua_100	7	137.71	21.684	121.00	75	223	
ps_ua_200	7	137.14	15.614	137.00	83	187	
Toplam	70	136.44	5.289	134.00	25	268	



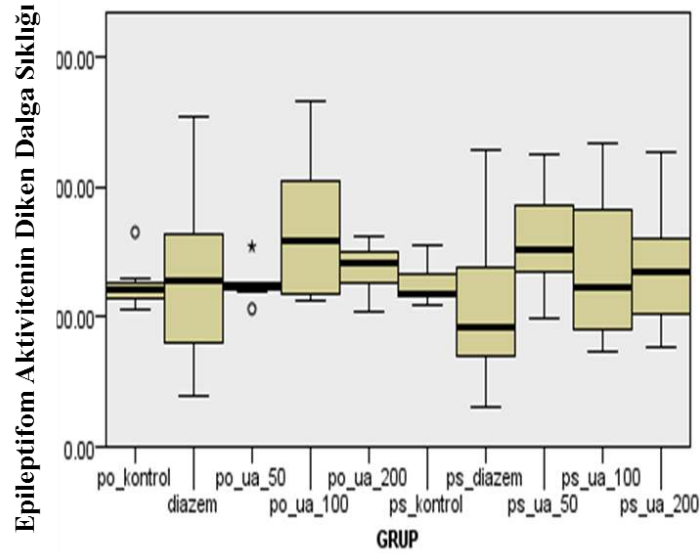
Şekil 4. 7. Zamana bağlı gruplarda 26-30 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.7. 31-35 dk için sonuçlar

31-35 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta benzer olduğu saptandı ($p=0.623$).

Tablo 4. 10. Tüm gruplardan penisilin sonrası 31-35. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	124.43	7.476	121.00	105	165	0.623
diazem	7	129.71	27.705	128.00	39	254	
po_ua_50	7	125.50	5.439	124.50	106	154	
po_ua_100	7	169.07	22.162	158.50	113	266	
po_ua_200	7	136.93	7.717	141.50	104	162	
ps_kontrol	7	125.57	6.615	118.00	109	155	
ps_diazem	7	109.57	24.903	92.00	30	229	
ps_ua_50	7	159.43	16.997	152.00	99	225	
ps_ua_100	7	139.00	24.156	122.00	73	233	
ps_ua_200	7	137.29	19.041	134.00	77	226	
Toplam	70	135.65	5.718	126.00	30	266	



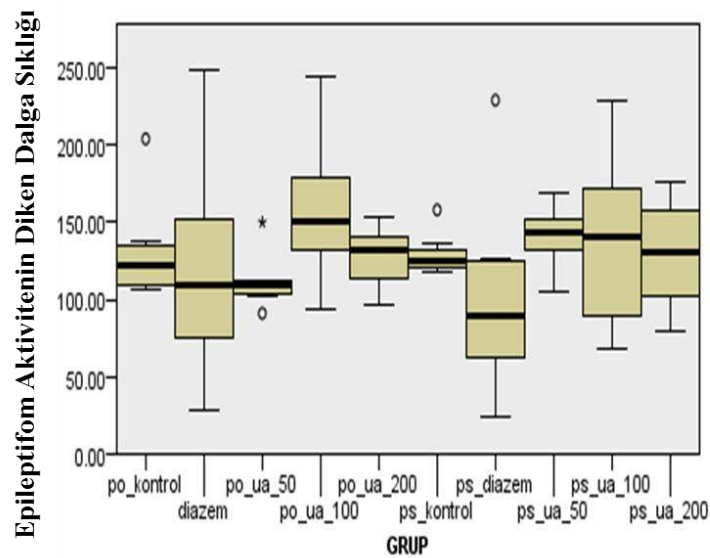
Şekil 4. 8. Zamana bağlı gruplarda 31-35 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.8. 36-40 dk için sonuçlar

36-40 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta benzer olduğu saptandı ($p=0.332$).

Tablo 4. 11. Tüm gruplardan penisilin sonrası 36-40. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	131.71	12.874	122.00	107	204	0.332
diazem	7	120.14	27.670	109.00	28	249	
po_ua_50	7	111.71	6.951	109.00	91	150	
po_ua_100	7	158.57	18.201	151.00	94	244	
po_ua_200	7	126.93	8.207	131.50	96	154	
ps_kontrol	7	129.43	5.291	125.00	118	158	
ps_diazem	7	102.43	25.169	90.00	24	229	
ps_ua_50	7	140.71	7.767	143.00	105	169	
ps_ua_100	7	137.00	22.792	141.00	68	229	
ps_ua_200	7	129.14	13.866	130.00	79	176	
Toplam	70	128.78	5.253	127.00	24	249	



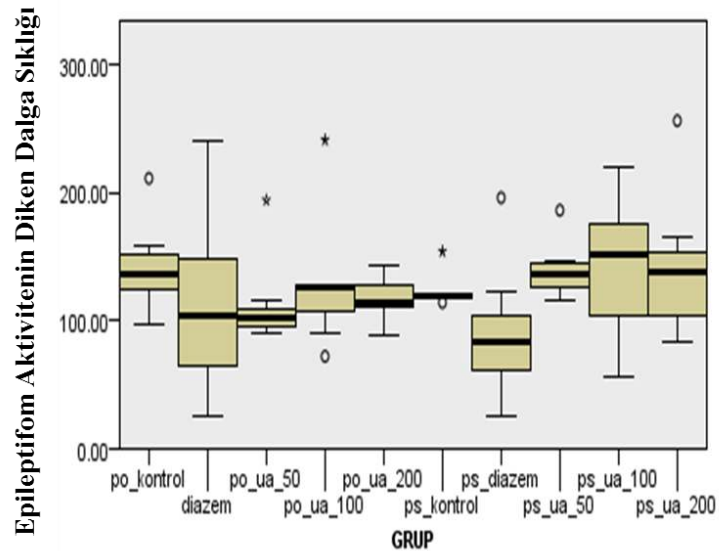
Şekil 4. 9. Zamana bağlı gruplarda 36-40 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.9. 41-45 dk için sonuçlar

41-45 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta benzer olduğu saptandı ($p=0.224$).

Tablo 4. 12. Tüm gruplardan penisilin sonrası 41-45. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
po_kontrol	7	142.29	13.625	137.00	97	211	0.244
diazem	7	113.57	27.514	104.00	25	241	
po_ua_50	7	113.86	13.752	102.00	90	194	
po_ua_100	7	129.64	20.327	125.50	72	241	
po_ua_200	7	117.64	6.790	114.50	89	143	
ps_kontrol	7	123.29	5.181	119.00	114	154	
ps_diazem	7	90.86	20.973	83.00	25	196	
ps_ua_50	7	139.43	8.766	136.00	115	186	
ps_ua_100	7	141.14	22.289	151.00	56	220	
ps_ua_200	7	142.00	21.844	138.00	84	256	
Toplam	70	125.37	5.544	120.00	25	256	



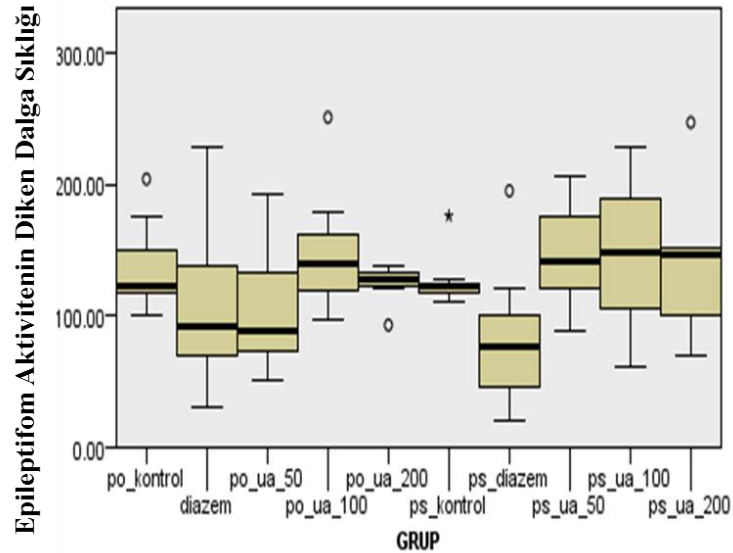
Şekil 4. 10. Zamana bağlı gruplarda 41-45 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.10. 46-50 dk için sonuçlar

46-50 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta farklı olmadığı gözlemlendi ($p=0.217$).

Tablo 4. 13. Tüm gruplardan penisilin sonrası 46-50. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
po_kontrol	7	137.43	14.236	122.00	100	204	0.217
diazem	7	109.57	24.903	92.00	30	229	
po_ua_50	7	106.07	19.739	88.50	51	192	
po_ua_100	7	149.71	19.659	139.00	97	251	
po_ua_200	7	123.86	5.616	127.00	93	138	
ps_kontrol	7	127.86	8.316	123.00	111	176	
ps_diazem	7	83.86	22.167	77.00	21	195	
ps_ua_50	7	147.29	15.871	142.00	89	206	
ps_ua_100	7	146.71	23.294	148.00	61	229	
ps_ua_200	7	138.00	21.888	146.00	69	247	
Toplam	70	127.04	6.013	123.00	21	251	



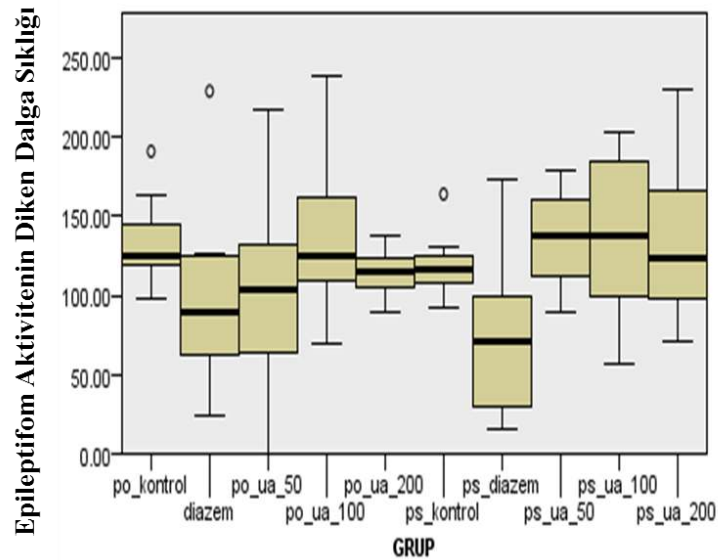
Şekil 4. 11. Zamana bağlı gruplarda 46-50 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.11. 51-55 dk için sonuçlar

51-55 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta farklı olmadığı gözlemlendi ($p=0.291$).

Tablo 4. 14. Tüm gruplardan penisilin sonrası 51-55. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	134.29	12.023	125.00	98	191	0.291
diazem	7	102.43	25.169	90.00	24	229	
po_ua_50	7	102.00	27.892	104.00	0	217	
po_ua_100	7	139.50	22.337	125.50	69	239	
po_ua_200	7	114.50	6.348	115.50	90	137	
ps_kontrol	7	120.00	8.685	117.00	92	164	
ps_diazem	7	73.86	21.459	71.00	15	173	
ps_ua_50	7	136.00	12.869	137.00	90	179	
ps_ua_100	7	137.71	21.903	137.00	56	203	
ps_ua_200	7	136.14	21.013	123.00	71	230	
Toplam	70	119.64	6.199	119.50	0	239	



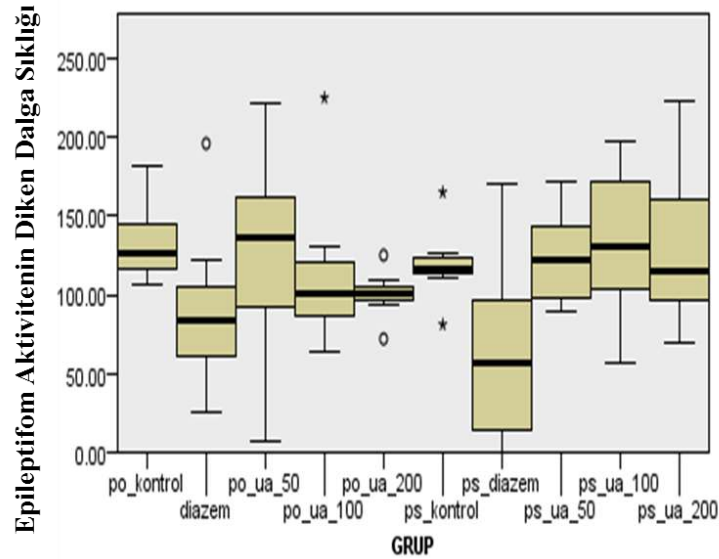
Şekil 4. 12. Zamana bağlı gruplarda 51-55 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.12. 56-60 dk için sonuçlar

56-60 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta benzer olduğu gözlemlendi ($p=0.161$).

Tablo 4. 15. Tüm gruplardan penisilin sonrası 56-60. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	133.57	10.050	126.00	106	182	0.161
diazem	7	90.86	20.973	83.00	25	196	
po_ua_50	7	124.71	26.864	136.00	7	221	
po_ua_100	7	114.71	20.058	101.00	64	225	
po_ua_200	7	100.07	6.056	100.50	72	125	
ps_kontrol	7	119.29	9.395	117.00	81	165	
ps_diazem	7	64.00	23.793	56.00	0	170	
ps_ua_50	7	123.57	11.996	122.00	90	172	
ps_ua_100	7	133.71	19.850	131.00	57	198	
ps_ua_200	7	132.00	20.394	115.00	70	223	
Toplam	70	113.65	5.949	115.00	0	225	



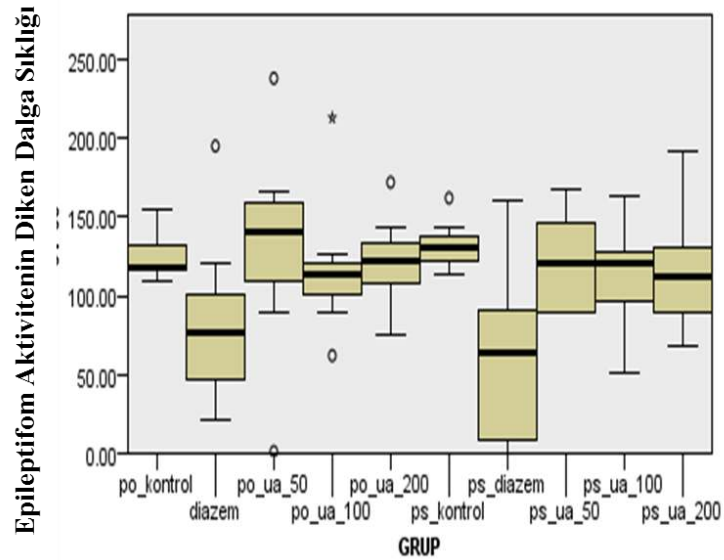
Şekil 4. 13. Zamana bağlı gruplarda 56-60 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.13. 61-65 dk için sonuçlar

61-65 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta farklı olmadığı gözlemlendi ($p=0.155$).

Tablo 4. 16. Tüm gruplardan penisilin sonrası 61-65. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	125.57	6.615	118.00	109	155	0.155
diazem	7	83.86	22.167	77.00	21	195	
po_ua_50	7	131.00	27.571	141.00	1	238	
po_ua_100	7	118.64	17.677	113.50	62	213	
po_ua_200	7	121.57	11.928	122.00	75	172	
ps_kontrol	7	132.00	6.321	130.00	114	162	
ps_diazem	7	60.29	23.149	64.00	0	161	
ps_ua_50	7	121.00	13.000	120.00	89	167	
ps_ua_100	7	111.71	14.057	120.00	51	163	
ps_ua_200	7	116.00	15.742	112.00	68	192	
Toplam	70	112.16	5.683	117.50	0	238	



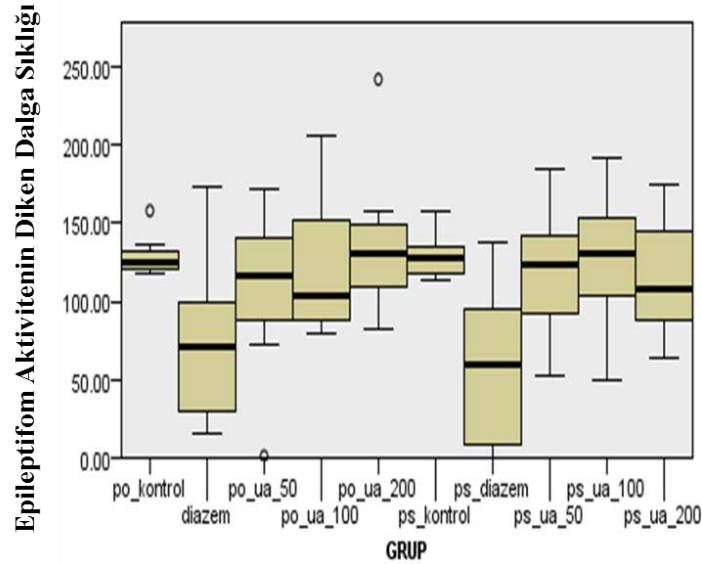
Şekil 4. 14. Zamana bağlı gruplarda 61-65 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.14. 66-70 dk için sonuçlar

66-70 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri her bir grupta benzerdi.

Tablo 4. 17. Tüm gruplardan penisilin sonrası 66-70. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	129.43	5.291	125.00	118	158	0.134
diazem	7	73.86	21.459	71.00	15	173	
po_ua_50	7	106.86	21.436	117.00	1	172	
po_ua_100	7	124.07	19.380	103.50	80	206	
po_ua_200	7	138.57	19.751	131.00	82	242	
ps_kontrol	7	129.14	5.763	128.00	113	157	
ps_diazem	7	57.71	21.063	60.00	0	138	
ps_ua_50	7	118.57	16.655	124.00	53	184	
ps_ua_100	7	126.14	18.315	130.00	49	191	
ps_ua_200	7	116.29	15.183	108.00	64	175	
Toplam	70	112.06	5.940	119.00	0	242	



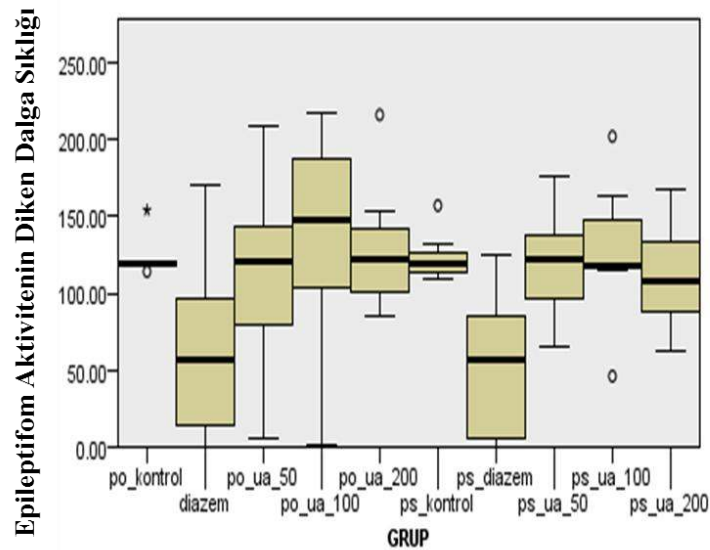
Şekil 4. 15. Zamana bağlı gruplarda 66-70 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.15. 71-75 dk için sonuçlar

71-75 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta benzer olduğu gözlemlendi (p=0.152).

Tablo 4. 18. Tüm gruplardan penisilin sonrası 71-75. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	123.29	5.181	119.00	114	154	0.152
diazem	7	64.00	23.793	56.00	0	170	
po_ua_50	7	111.71	25.310	120.00	6	209	
po_ua_100	7	135.29	27.822	148.00	1	217	
po_ua_200	7	129.79	16.959	122.50	85	216	
ps_kontrol	7	123.57	6.267	119.00	109	157	
ps_diazem	7	51.57	19.587	56.00	0	125	
ps_ua_50	7	118.71	13.844	122.00	65	176	
ps_ua_100	7	127.71	18.152	118.00	46	202	
ps_ua_200	7	111.71	13.948	108.00	62	168	
Toplam	70	109.74	6.361	118.00	0	217	



Şekil 4. 16. Zamana bağlı gruplarda 71-75 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.16.76-80 dk için sonuçlar

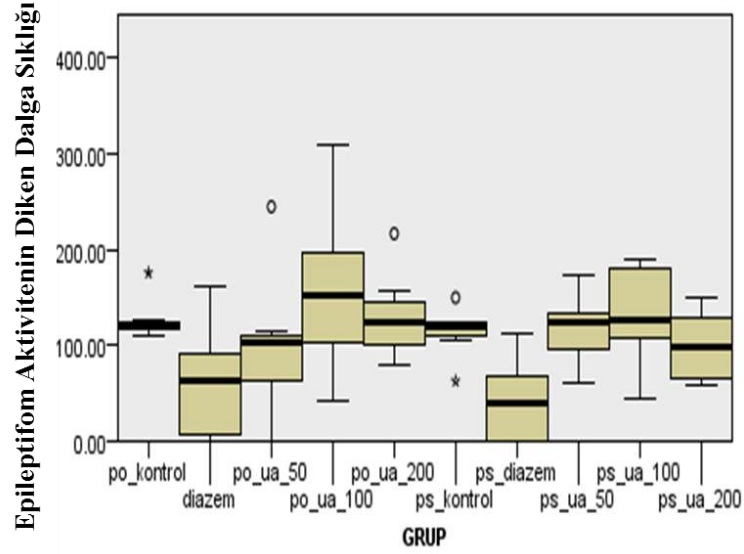
Gruplar arasında 76-80 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.014$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelenmiş ve aşağıdaki bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre ps_diazem grubunda 76-80 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değeri, po_ua_100 ($p=0.048$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür

Tablo 4. 19. Tüm gruplardan penisilin sonrası 76-80. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	127.86	8.316	123.00	111	176	
diazem	7	60.29	23.149	64.00	0	161	
po_ua_50	7	99.43	29.419	102.00	0	245	
po_ua_100	7	157.57	33.099	153.00	42	310	
po_ua_200	7	130.43	17.751	125.00	80	217	0.014
ps_kontrol	7	114.43	9.985	119.00	63	150	
ps_diazem	7	41.43	17.015	40.00	0	113	
ps_ua_50	7	116.71	13.692	125.00	62	173	
ps_ua_100	7	133.86	20.066	127.00	44	191	
ps_ua_200	7	99.14	13.891	99.00	59	149	
Toplam	70	108.11	7.155	114.00	0	310	

Tablo 4. 20. Zamana bağlı gruplarda 76-80 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi.

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
po_ua_100-ps_diazem	0.048
ps_diazem - ps_kontrol	0.642
diazem - po_ua_100	0.742
ps_diazem - ps_ua_100	0.104
ps_diazem - ps_ua_50	0.524
ps_diazem – po_kontrol	0.140
ps_diazem – po_ua_200	0.143
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 17. Zamana bağlı gruplarda 76-80 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.17. 81-85 dk için sonuçlar

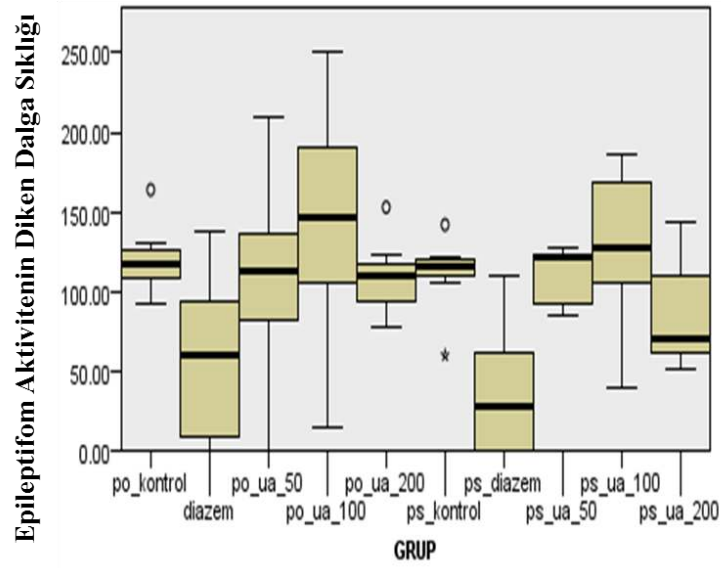
Gruplar arasında 81-85 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.016$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelenmiş ve aşağıdaki bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre ps_diazem grubunda 81-85 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değeri, po_ua_100 ($p=0.030$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Tablo 4. 21. Tüm gruplardan penisilin sonrası 81-85. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	120.00	8.685	117.00	92	164	
diazem	7	57.71	21.063	60.00	0	138	
po_ua_50	7	108.07	25.263	112.50	0	209	
po_ua_100	7	143.07	29.362	146.50	14	250	
po_ua_200	7	109.14	9.684	110.00	78	153	0.016
ps_kontrol	7	111.14	9.493	116.00	60	142	
ps_diazem	7	37.29	16.037	28.00	0	110	
ps_ua_50	7	109.00	7.071	121.00	85	128	
ps_ua_100	7	128.71	19.410	127.00	40	186	
ps_ua_200	7	86.86	13.251	71.00	52	143	
Toplam	70	101.10	6.335	110.50	0	250	

Tablo 4. 22. Zamana bağlı gruplarda 81-85 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
po_ua_100-ps_diazem	0.030
ps_diazem - ps_kontrol	0.460
diazem - po_ua_100	0.609
ps_diazem - ps_ua_100	0.064
ps_diazem - ps_ua_50	0.452
ps_diazem - po_kontrol	0.156
ps_diazem - po_ua_200	0.919
ps_diazem - po_ua_50	0.857
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 18. Zamana bağlı gruplarda 81-85 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.18. 86-90 dk için sonuçlar

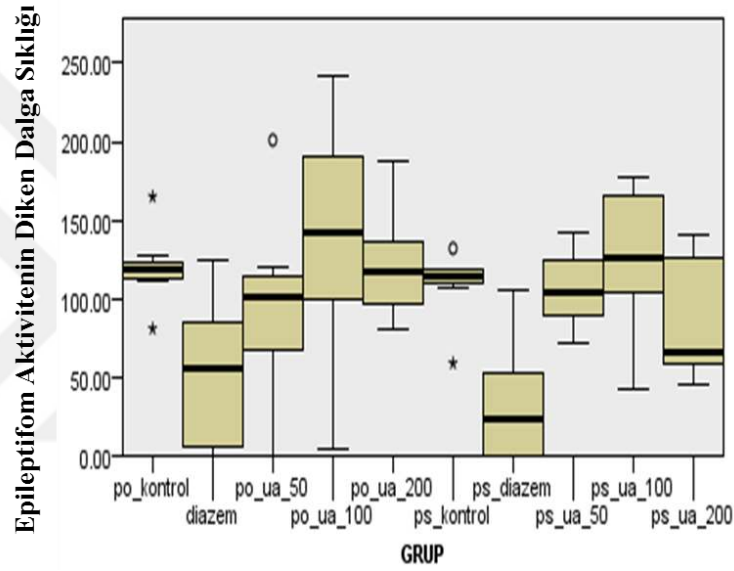
Gruplar arasında 86-90 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.011$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “po_ua_100 grubunda 86-90 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değeri, ps_diazem grubunda ($p=0.037$) ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksek” olduğu saptandı.

Tablo 4. 23. Tüm gruplardan penisilin sonrası 86-90. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	119.43	9.391	118.00	81	165	0.011
diazem	7	51.57	19.587	56.00	0	125	
po_ua_50	7	94.86	23.963	101.00	0	201	
po_ua_100	7	138.29	30.135	142.00	4	242	
po_ua_200	7	121.43	14.399	117.00	80	188	
ps_kontrol	7	109.00	8.818	115.00	59	132	
ps_diazem	7	33.57	15.035	23.00	0	106	
ps_ua_50	7	106.43	9.454	104.00	72	142	
ps_ua_100	7	126.14	18.310	126.00	42	178	
ps_ua_200	7	88.71	15.380	66.00	45	141	
Toplam	70	98.94	6.457	109.50	0	242	

Tablo 4. 24. Zamana bağlı gruplarda 86-90 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
po_ua_100-ps_diazem	0.037
ps_diazem - ps_kontrol	0.338
diazem - ps_ua_100	0.841
ps_diazem - ps_ua_100	0.064
ps_diazem - ps_ua_50	0.555
ps_diazem – po_kontrol	0.097
ps_diazem – po_ua_200	0.132
diazem – po_ua_100	0.555
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 19. Zamana bağlı gruplarda 86-90 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortalama değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.19. 91-95 dk için sonuçlar

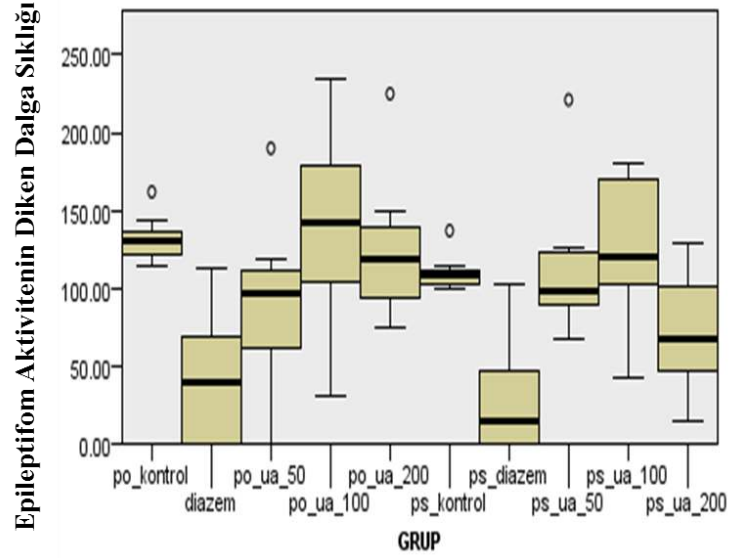
Gruplar arasında 91-95 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortalama değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.001$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “ps_diazem grubunda 91-95 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortalama değeri, po_ua_100 ($p=0.040$) ve ps_ua_100 ($p=0.008$) gruplarında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı. Ayrıca diazem grubunda ölçülen diken dalga frekans ortalama değeri po_kontrol grubunda ($p=0.024$) ölçülen değerden daha düşüktür.

Tablo 4. 25. Tüm gruplardan penisilin sonrası 91-95. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	132.14	6.315	131.00	114	162	
diazem	7	41.43	17.015	40.00	0	113	
po_ua_50	7	90.29	23.098	97.00	0	190	
po_ua_100	7	139.00	25.477	142.00	31	235	
po_ua_200	7	126.29	19.202	118.00	75	225	
ps_kontrol	7	110.57	4.840	108.00	99	137	0.001
ps_diazem	7	30.00	14.358	15.00	0	102	
ps_ua_50	7	116.00	19.096	98.00	67	221	
ps_ua_100	7	126.57	18.923	120.00	42	180	
ps_ua_200	7	72.14	16.193	67.00	14	129	
Toplam	70	98.44	6.817	104.50	0	235	

Tablo 4. 26. Zamana bağlı gruplarda 91-95 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
po_ua_100-ps_diazem	0.040
ps_diazem - ps_kontrol	0.504
diazem - ps_ua_100	0.217
ps_diazem - ps_ua_100	0.087
ps_diazem - ps_ua_50	0.715
ps_diazem – po_kontrol	0.008
ps_diazem – po_ua_200	0.143
diazem – po_ua_100	0.106
diazem – po_ua_200	0.344
diazem – po_kontrol	0.024
ps_ua_200 – po_kontrol	0.596
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 20. Zamana bağlı gruplarda 91-95 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.20. 96-100 dk için sonuçlar

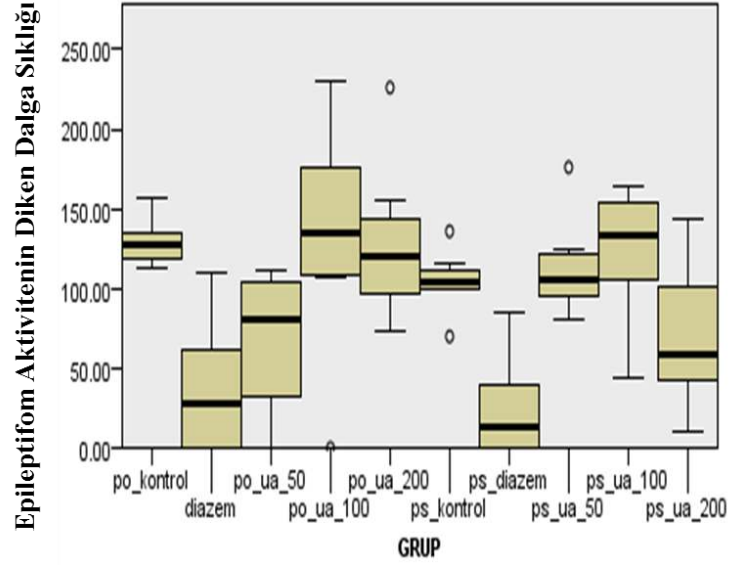
Gruplar arasında 96-100 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p < 0.001$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “ps_diazem grubunda 96-100 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değeri, po_ua_100 ($p = 0.030$), po_kontrol ($p = 0.007$) ve ps_ua_100 ($p = 0.037$) gruplarında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı. Ayrıca diazem grubunda ölçülen diken dalga frekans ortanca değeri po_kontrol grubunda ($p = 0.023$) ölçülen değerden daha düşüktür

Tablo 4. 27. Tüm gruplardan penisilin sonrası 96-100. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerler

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	129.14	5.763	128.00	113	157	
diazem	7	37.29	16.037	28.00	0	110	
po_ua_50	7	66.14	18.152	81.00	0	111	
po_ua_100	7	133.57	27.875	135.00	0	230	<0.001
po_ua_200	7	128.64	19.319	120.50	74	226	
ps_kontrol	7	104.71	7.524	104.00	70	136	
ps_diazem	7	25.43	12.051	13.00	0	85	
ps_ua_50	7	113.43	11.910	105.00	80	176	
ps_ua_100	7	123.00	16.236	134.00	44	164	
ps_ua_200	7	71.00	18.048	58.00	10	143	
Toplam	70	93.24	6.678	104.50	0	230	

Tablo 4. 28. Zamana bağlı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
po_ua_100-ps_diazem	0.030
ps_diazem - ps_kontrol	0.752
diazem - ps_ua_50	0.752
ps_diazem - ps_ua_100	0.037
ps_diazem - ps_ua_50	0.317
ps_diazem – po_kontrol	0.007
ps_diazem – po_ua_200	0.059
diazem – ps_ua_100	0.105
diazem – po_ua_100	0.086
diazem – po_ua_200	0.162
diazem – po_kontrol	0.023
ps_ua_200 – po_kontrol	0.883
po_ua_100- po_ua_50	0.980
Po_kontrol- po_ua_50	0.342
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 21. Zamana bağlı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.21. 101-105 dk için sonuçlar

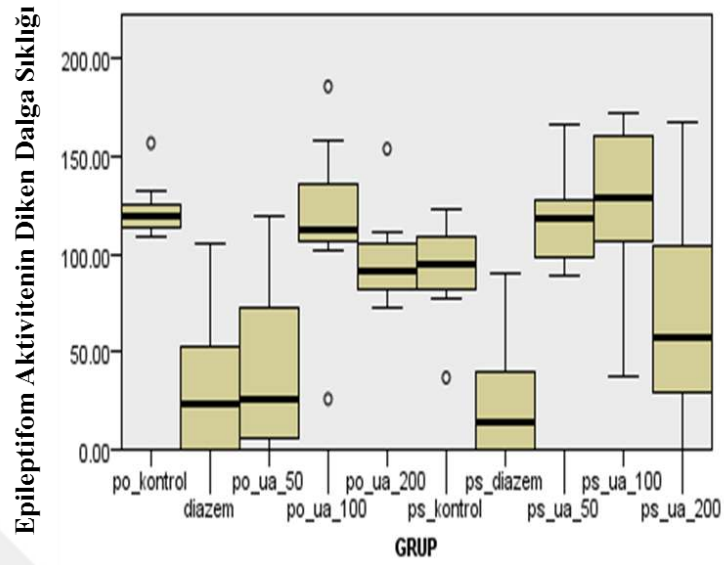
Gruplar arasında 101-105 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p < 0.001$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “ps_diazem grubunda 101-105 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değeri, po_kontrol ($p = 0.014$) ve ps_ua_100 ($p = 0.022$) gruplarında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı. Ayrıca diazem grubunda ölçülen diken dalga frekans ortanca değeri po_kontrol ($p = 0.031$) grubunda ölçülen değerden daha düşüktür.

Tablo 4. 29. Tüm gruplardan penisilin sonrası 101-105. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	123.57	6.267	119.00	109	157	
diazem	7	33.57	15.035	23.00	0	106	
po_ua_50	7	43.14	18.248	26.00	0	119	
po_ua_100	7	115.64	18.896	112.50	26	186	
po_ua_200	7	98.93	10.373	91.50	73	154	<0.001
ps_kontrol	7	91.29	10.864	95.00	37	123	
ps_diazem	7	26.14	12.567	14.00	0	90	
ps_ua_50	7	117.86	10.105	118.00	89	166	
ps_ua_100	7	124.86	17.711	129.00	38	172	
ps_ua_200	7	70.43	23.509	58.00	0	168	
Toplam	70	84.54	6.284	96.00	0	186	

Tablo 4. 30. Zamana bağlı gruplarda 101-105 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
po_ua_100-ps_diazem	0.090
ps_diazem - ps_kontrol	0.752
diazem - ps_ua_50	0.113
ps_diazem - ps_ua_100	0.022
ps_diazem - ps_ua_50	0.053
ps_diazem – po_kontrol	0.014
ps_diazem – po_ua_200	0.059
diazem – ps_ua_100	0.049
diazem – po_ua_100	0.188
diazem – po_ua_200	0.162
diazem – po_kontrol	0.031
ps_ua_200 – po_kontrol	0.883
po_ua_100- po_ua_50	0.854
po_ua_50- ps_ua_50	0.553
ps_ua_100- po_ua_50	0.271
Po_kontrol- po_ua_50	0.184
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 22. Zamana bağlı gruplarda 101-105 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.22. 106-110 dk için sonuçlar

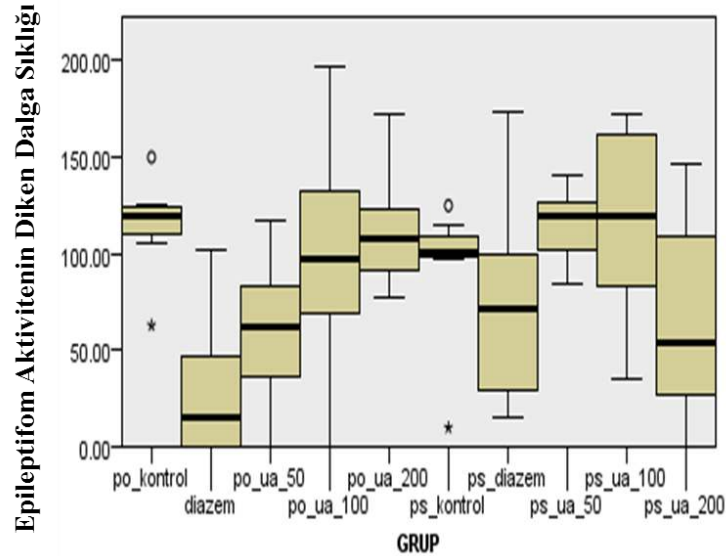
Gruplar arasında 106-110 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.012$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelenmiş ve aşağıdaki bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre diazem grubunda 106-110 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değeri, po_kontrol ($p=0.05$) ve ps_ua_50 ($p=0.05$) gruplarında ölçülen değerlerden anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Tablo 4. 31. Tüm gruplardan penisilin sonrası 106-110. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	114.43	9.985	119.00	63	150	
diazem	7	30.00	14.358	15.00	0	102	
po_ua_50	7	59.64	15.962	62.50	0	117	
po_ua_100	7	99.43	24.302	97.00	0	197	
po_ua_200	7	112.21	12.396	107.50	77	172	0.012
ps_kontrol	7	93.00	14.328	101.00	10	125	
ps_diazem	7	73.86	21.459	71.00	15	173	
ps_ua_50	7	114.71	7.885	120.00	84	141	
ps_ua_100	7	116.57	19.609	120.00	35	172	
ps_ua_200	7	67.43	22.463	54.00	0	147	
Toplam	70	88.13	6.054	98.50	0	197	

Tablo 4. 32. Zamana bağlı gruplarda 106-110 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
diazem – ps_ua_100	0.108
diazem – ps_ua_50	0.050
diazem – po_ua_200	0.231
diazem – po_kontrol	0.050
po_kontrol- po_ua_50	0.983
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 23 Zamana bağlı gruplarda 106-110 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.23. 111-115 dk için sonuçlar

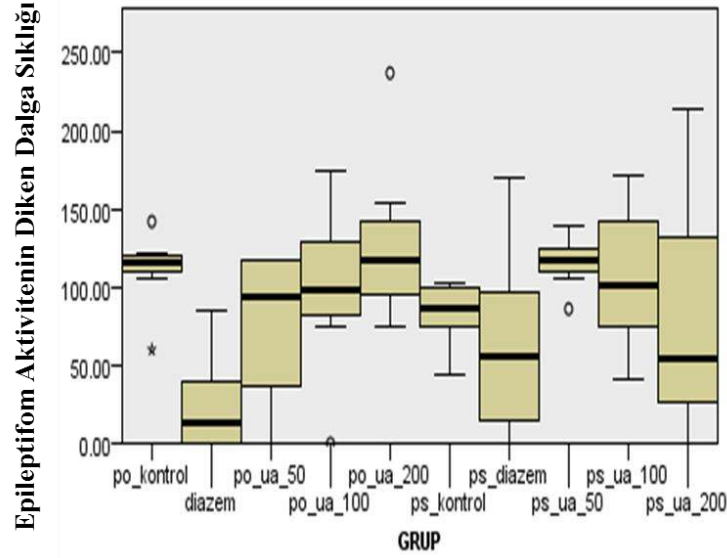
Gruplar arasında 111-115 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.018$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise diazem grubunda ölçülen diken dalga frekans ortanca değeri po_ua_200 ($p=0.028$) ve ps_ua_50 ($p=0.033$) gruplarında ölçülen değerlerden anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Tablo 4. 33. Tüm gruplardan penisilin sonrası 111-115. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	111.14	9.493	116.00	60	142	
diazem	7	25.43	12.051	13.00	0	85	
po_ua_50	7	74.14	19.804	94.00	0	117	
po_ua_100	7	99.21	21.332	97.50	0	175	
po_ua_200	7	129.21	20.595	117.50	75	237	0.018
ps_kontrol	7	83.14	7.908	87.00	44	103	
ps_diazem	7	64.00	23.793	56.00	0	170	
ps_ua_50	7	115.71	6.435	117.00	86	139	
ps_ua_100	7	106.57	18.652	101.00	41	171	
ps_ua_200	7	83.29	29.904	54.00	0	214	
Toplam	70	89.19	6.450	98.25	0	237	

Tablo 4. 34. Zamana bağlı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
diazem – ps_ua_100	0.458
diazem – ps_ua_50	0.033
diazem – po_ua_200	0.028
diazem – po_kontrol	0.068
diazem – po_ua_100	0.563
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 24 Zamana bağlı gruplarda 111-115 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.2.24. 116-120 dk için sonuçlar

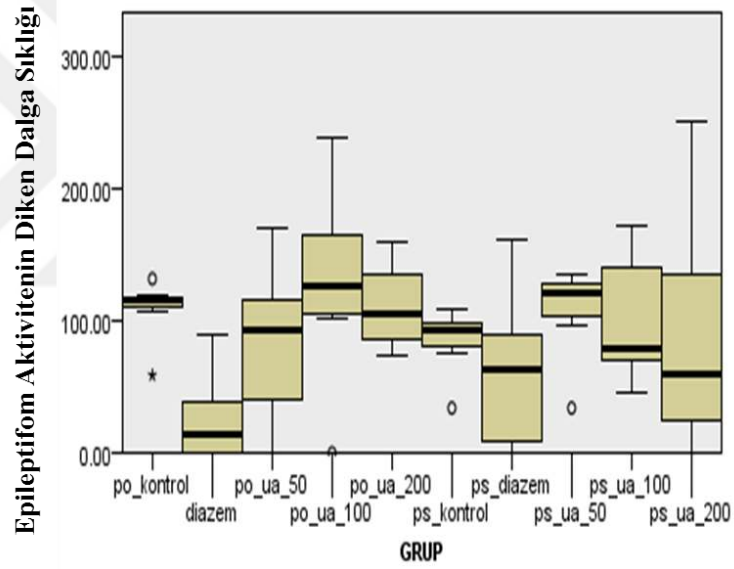
Gruplar arasında 116-120 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.042$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “diazem grubunda 116-120 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değeri, po_ua_100 ($p=0.049$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 35. Tüm gruplardan penisilin sonrası 116-120. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga sıklığı (sayı/dakika) açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	109.14	8.836	116.00	59	132	0.042
diazem	7	26.14	12.567	14.00	0	90	
po_ua_50	7	82.50	23.867	93.50	0	170	
po_ua_100	7	129.71	28.266	127.00	0	240	
po_ua_200	7	111.71	13.228	105.00	73	160	
ps_kontrol	7	85.29	9.411	93.00	34	109	
ps_diazem	7	60.29	23.149	64.00	0	161	
ps_ua_50	7	107.86	13.201	121.00	34	135	
ps_ua_100	7	102.86	19.273	79.00	46	173	
ps_ua_200	7	90.14	34.381	59.00	0	252	
Toplam	70	90.56	6.887	97.50	0	252	

Tablo 4. 36. Zamana bağılı gruplarda 116-120 dakikada ölçülen diken dalga sıklığına ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
diazem – ps_ua_100	0.780
diazem – ps_ua_50	0.133
diazem – po_ua_200	0.304
diazem – po_kontrol	0.139
diazem – po_ua_100	0.049
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 25.. Zamana bağılı gruplarda 116-120 dakikada ölçülen diken dalga frekansı ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3. Genlik için Sonuçlar

4.3.1. 0-5 dk için sonuçlar

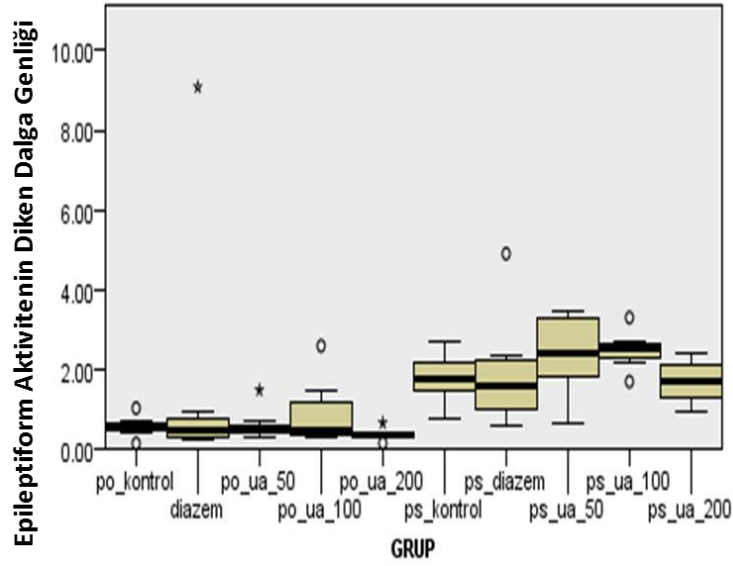
Gruplar arasında 0-5 dk da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.001$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “po_ua_200 grubunda 0-5 dk da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_kontrol ($p=0.040$), ps_ua_50 ($p=0.005$) ve ps_ua_100 ($p=0.001$) gruplarında ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 37. Tüm gruplardan penisilin sonrası 0-5. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	0.57955	0.103734	0.60945	0.142	1.028	
diazem	7	1.70200	1.233277	0.46830	0.240	9.083	
po_ua_50	7	0.60049	0.153634	0.44885	0.278	1.479	
po_ua_100	7	0.90663	0.320960	0.47980	0.267	2.589	
po_ua_200	7	0.36288	0.057785	0.35246	0.147	0.657	<0.001
ps_kontrol	7	1.77829	0.249595	1.73960	0.775	2.725	
ps_diazem	7	1.93739	0.548832	1.56080	0.606	4.901	
ps_ua_50	7	2.38714	0.399938	2.39160	0.670	3.480	
ps_ua_100	7	2.48977	0.185609	2.49450	1.692	3.296	
ps_ua_200	7	1.68967	0.210173	1.69590	0.933	2.423	
Toplam	70	1.44338	0.165784	0.98075	0.142	9.083	

Tablo 4. 38. Zamana bağlı gruplarda 0-5 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
po_ua_200- ps_diazem	0.104
po_ua_200- ps_ua_200	0.084
po_ua_200- ps_kontrol	0.040
po_ua_200- ps_ua_50	0.005
po_ua_200- ps_ua_100	0.001
po_ua_50- ps_kontrol	0.633
po_ua_200- ps_ua_50	0.114
po_kontrol- ps_kontrol	0.814
po_kontrol- ps_ua_50	0.153
po_kontrol- ps_ua_100	0.035
diazem – ps_ua_50	0.262
diazem – ps_ua_100	0.064
po_ua_100 – ps_ua_50	0.135
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 26. Zamana bağlı gruplarda 0-5 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.2. 6-10 dk için sonuçlar

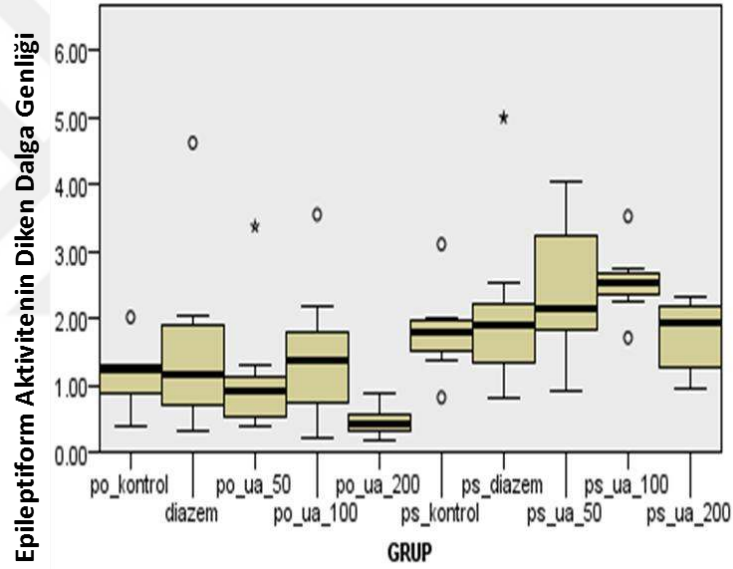
Gruplar arasında 6-10 dk da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.001$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “pö_ua_200 grubunda 6-10 dk da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_50 ($p=0.006$) ve ps_ua_100 ($p=0.001$) gruplarında ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 39. Tüm gruplardan penisilin sonrası 6-10. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
po_kontrol	7	1.14396	0.202539	1.23865	0.382	2.016	0.001
diazem	7	1.61339	0.553444	1.16030	0.313	4.626	
po_ua_50	7	1.14405	0.390474	0.90358	0.389	3.375	
po_ua_100	7	1.45620	0.426952	1.36080	0.225	3.551	
po_ua_200	7	0.47001	0.090246	0.43525	0.179	0.892	
ps_kontrol	7	1.81387	0.264438	1.78850	0.818	3.109	
ps_diazem	7	2.11103	0.525776	1.89220	0.796	5.001	
ps_ua_50	7	2.46033	0.410377	2.13720	0.921	4.027	
ps_ua_100	7	2.55174	0.206440	2.53780	1.712	3.524	
ps_ua_200	7	1.73659	0.212279	1.94230	0.961	2.334	
Toplam	70	1.65012	0.128628	1.43044	0.179	5.001	

Tablo 4. 40. Zamana bağılı gruplarda 6-10 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
po_ua_200- ps_diazem	0.104
po_ua_200- ps_ua_200	0.124
po_ua_200- ps_kontrol	0.147
po_ua_200- ps_ua_50	0.006
po_ua_200- ps_ua_100	0.001
po_ua_50- ps_ua_50	0.610
po_ua_50- ps_ua_100	0.119
po_kontrol- ps_ua_100	0.223
diazem – ps_ua_100	0.843
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



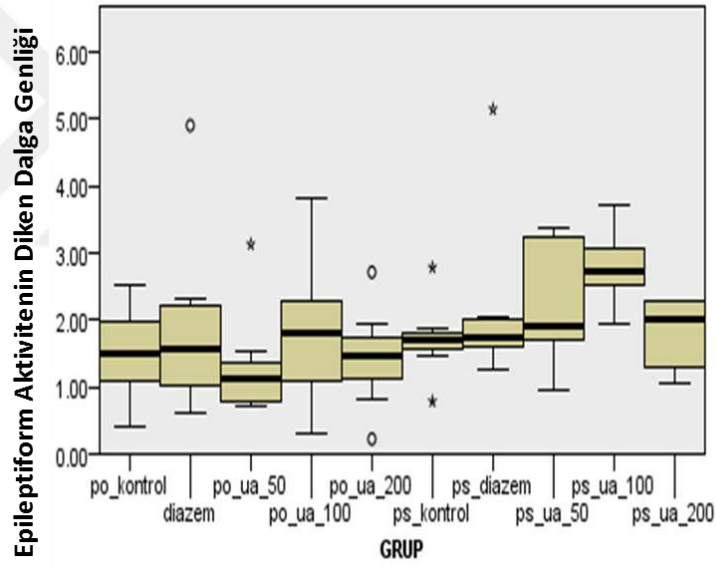
Şekil 4. 27. Zamana bağılı gruplarda 6-10 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortalama değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.3. 11-15 dk için sonuçlar

11-15 dk da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortalama değerlerinin her bir grupta benzer olduğu saptandı. Benzer bulgular, 16-20, 56-60, 66-70, 71-75, 81-85 dk ölçümleri için de elde edildi ($p>0.05$).

Tablo 4. 41. Tüm gruplardan penisilin sonrası 11-15. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	P
po_kontrol	7	1.50666	0.284004	1.50685	0.404	2.515	0.060
diazem	7	1.93739	0.548832	1.56080	0.606	4.901	
po_ua_50	7	1.31877	0.320799	1.10812	0.706	3.128	
po_ua_100	7	1.80675	0.434260	1.79397	0.309	3.806	
po_ua_200	7	1.43871	0.299506	1.46280	0.220	2.711	
ps_kontrol	7	1.71850	0.223846	1.71000	0.782	2.783	
ps_diazem	7	2.19297	0.501152	1.72670	1.269	5.145	
ps_ua_50	7	2.29710	0.366976	1.90780	0.935	3.357	
ps_ua_100	7	2.79197	0.216244	2.72860	1.942	3.706	
ps_ua_200	7	1.77736	0.211947	2.01890	1.052	2.291	
Toplam	70	1.87862	0.117597	1.71835	0.220	5.145	



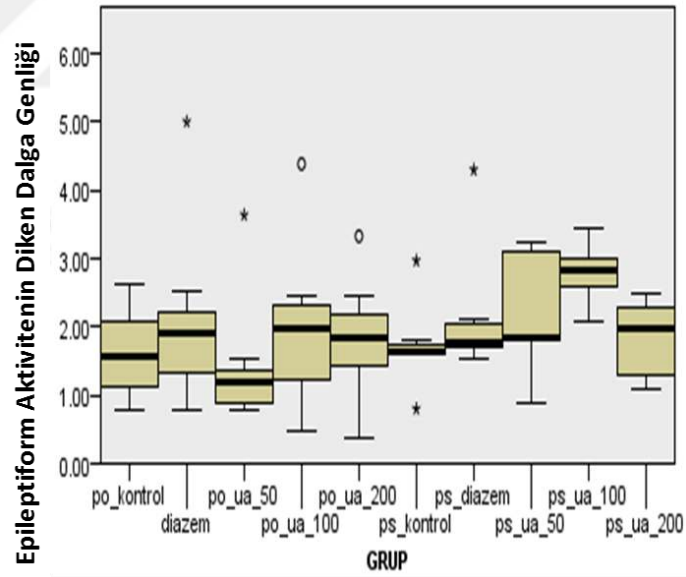
Şekil 4. 28. Zamana bağlı gruplarda 11-15 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.4. 16-20 dk için sonuçlar

16-20 dk da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta benzer olduğu saptandı ($p=0.673$).

Tablo 4. 42. Tüm gruplardan penisilin sonrası 16-20 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.62206	0.272656	1.56650	0.787	2.631	0.107
Diazem	7	2.11103	0.525776	1.89220	0.796	5.001	
po_ua_50	7	1.44912	0.376815	1.18322	0.788	3.635	
po_ua_100	7	1.98692	0.477080	1.96892	0.475	4.381	
po_ua_200	7	1.81408	0.359720	1.84386	0.364	3.327	
ps_kontrol	7	1.72909	0.241042	1.64720	0.798	2.966	
ps_diazem	7	2.15221	0.364922	1.78140	1.532	4.296	
ps_ua_50	7	2.25043	0.337835	1.84080	0.893	3.234	
ps_ua_100	7	2.78927	0.168234	2.84340	2.089	3.426	
ps_ua_200	7	1.81081	0.220825	1.96620	1.097	2.487	
Toplam	70	1.97150	0.112267	1.81676	0.364	5.001	



Şekil 4 29. Zamana bağlı gruplarda 16-20 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.5. 21-25 dk için sonuçlar

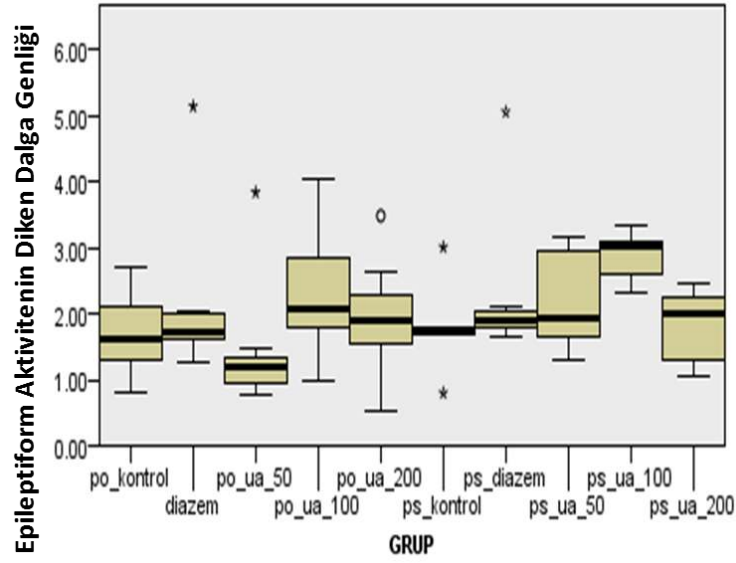
Gruplar arasında 21-25 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.036$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “po_ua_50 grubunda 21-25 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.007$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı

Tablo 4. 43. Tüm gruplardan penisilin sonrası 21-25. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.71084	0.252831	1.62390	0.814	2.695	
Diazem	7	2.19297	0.501152	1.72670	1.269	5.145	
po_ua_50	7	1.48018	0.402795	1.19259	0.773	3.842	
po_ua_100	7	2.33602	0.380541	2.07840	0.976	4.056	0.036
po_ua_200	7	1.93837	0.359286	1.89934	0.523	3.487	
ps_kontrol	7	1.77861	0.244042	1.72435	0.801	3.013	
ps_diazem	7	2.33176	0.458151	1.89220	1.653	5.060	
ps_ua_50	7	2.23177	0.286344	1.94140	1.313	3.160	
ps_ua_100	7	2.86809	0.140448	3.02020	2.329	3.340	
ps_ua_200	7	1.79900	0.222146	2.00770	1.054	2.469	
Toplam	70	2.06676	0.110993	1.87475	0.523	5.145	

Tablo 4. 44. Zamana bağlı gruplarda 21-25 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.814
po_ua_50- ps_ua_100	0.007
po_kontrol- ps_ua_100	0.205
po_kontrol- ps_ua_100	0.205
ps_kontrol- ps_ua_100	0.359
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4 30. Zamana bağlı gruplarda 21-25 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.6. 26-30 dk için sonuçlar

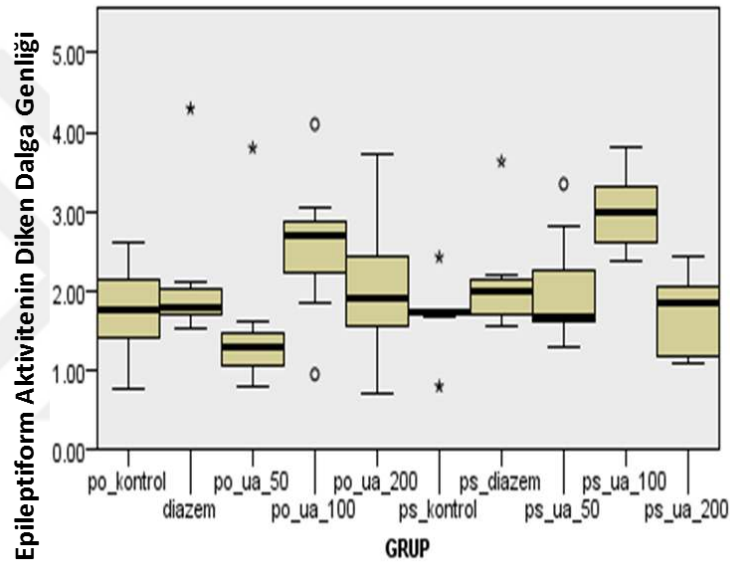
Gruplar arasında 26-30 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.023$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “po_ua_50 grubunda 26-30 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.011$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 45. Tüm gruplardan penisilin sonrası 26-30. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.74535	0.241354	1.75855	0.771	2.609	0.023
Diazem	7	2.15221	0.364922	1.78140	1.532	4.296	
po_ua_50	7	1.55260	0.387780	1.27880	0.786	3.801	
po_ua_100	7	2.56132	0.369722	2.68360	0.946	4.099	
po_ua_200	7	2.03522	0.370801	1.89144	0.689	3.710	
ps_kontrol	7	1.68884	0.179265	1.72350	0.794	2.423	
ps_diazem	7	2.12679	0.265705	2.00440	1.554	3.630	
ps_ua_50	7	2.01269	0.286551	1.68060	1.303	3.345	
ps_ua_100	7	3.00353	0.204469	2.98270	2.365	3.815	
ps_ua_200	7	1.69677	0.208154	1.85480	1.090	2.437	
Toplam	70	2.05753	0.101434	1.81810	0.689	4.296	

Tablo 4. 46. Zamana bağılı gruplarda 26-30 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.262
po_ua_50- po_ua_100	0.262
po_ua_50- ps_ua_100	0.011
po_kontrol- ps_ua_100	0.373
ps_ua_50- ps_ua_100	0.758
ps_kontrol- ps_ua_100	0.242
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4 31. Zamana bağılı gruplarda 26-30 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.7. 31-35 dk için sonuçlar

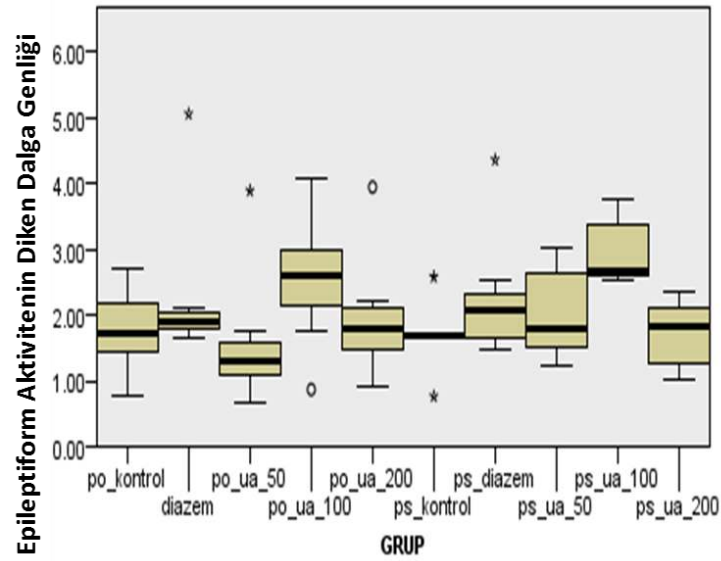
Gruplar arasında 31-35 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.025$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “po_ua_50 grubunda 31-35 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.021$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 47. Tüm gruplardan penisilin sonrası 31-35. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.77829	0.249595	1.73960	0.775	2.725	
Diazem	7	2.33176	0.458151	1.89220	1.653	5.060	
po_ua_50	7	1.60869	0.401455	1.30737	0.668	3.893	
po_ua_100	7	2.54559	0.382791	2.60190	0.869	4.069	0.025
po_ua_200	7	1.97424	0.366166	1.79662	0.900	3.947	
ps_kontrol	7	1.68730	0.198340	1.69140	0.767	2.584	
ps_diazem	7	2.26544	0.374494	2.07220	1.486	4.362	
ps_ua_50	7	2.04933	0.269964	1.80970	1.218	3.029	
ps_ua_100	7	2.99159	0.194730	2.68470	2.536	3.762	
ps_ua_200	7	1.70184	0.200717	1.83450	1.027	2.345	
Toplam	70	2.09341	0.107906	1.84590	0.668	5.060	

Tablo 4. 48. Zamana bağlı gruplarda 31-35 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.223
po_ua_50- po_ua_100	0.588
po_ua_50- ps_ua_100	0.021
po_kontrol- ps_ua_100	0.359
po_ua_200- ps_ua_100	0.705
ps_kontrol- ps_ua_100	0.129
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4.32. Zamana bağlı gruplarda 31-35 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.8. 36-40 dk için sonuçlar

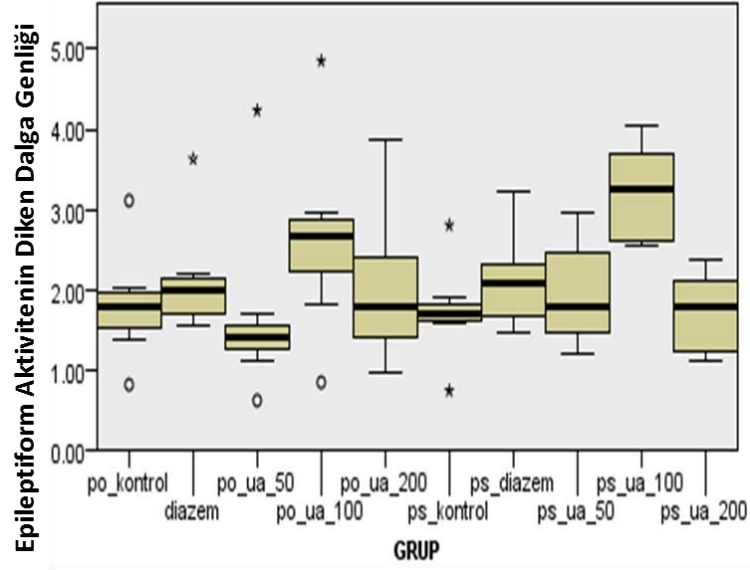
Gruplar arasında 36-40 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.026$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “po_ua_50 grubunda 36-40 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.019$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 49. Tüm gruplardan penisilin sonrası 36-40. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.81387	0.264438	1.78850	0.818	3.109	
Diazem	7	2.12679	0.265705	2.00440	1.554	3.630	
po_ua_50	7	1.70025	0.441421	1.40170	0.619	4.234	
po_ua_100	7	2.65135	0.460544	2.65950	0.847	4.851	0.026
po_ua_200	7	2.04005	0.372843	1.77552	0.972	3.872	
ps_kontrol	7	1.73534	0.228332	1.69710	0.743	2.805	
ps_diazem	7	2.10060	0.228345	2.07220	1.467	3.216	
ps_ua_50	7	1.97441	0.250828	1.80080	1.214	2.950	
ps_ua_100	7	3.21114	0.234446	3.25690	2.548	4.055	
ps_ua_200	7	1.69923	0.197923	1.79520	1.100	2.368	
Toplam	70	2.10530	0.106190	1.86715	0.619	4.851	

Tablo 4. 50. Zamana bağlı gruplarda 31-35 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ ua_100	0.114
po_ua_50- po_ua_100	0.633
po_ua_50- ps_ua_100	0.019
po_kontrol- ps_ua_100	0.307
po_ua_200- ps_ ua_100	0.644
ps_ ua_50- ps_ua_100	0.680
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4.33 Zamana bağlı gruplarda 36-40 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.9. 41-45 dk. için sonuçlar

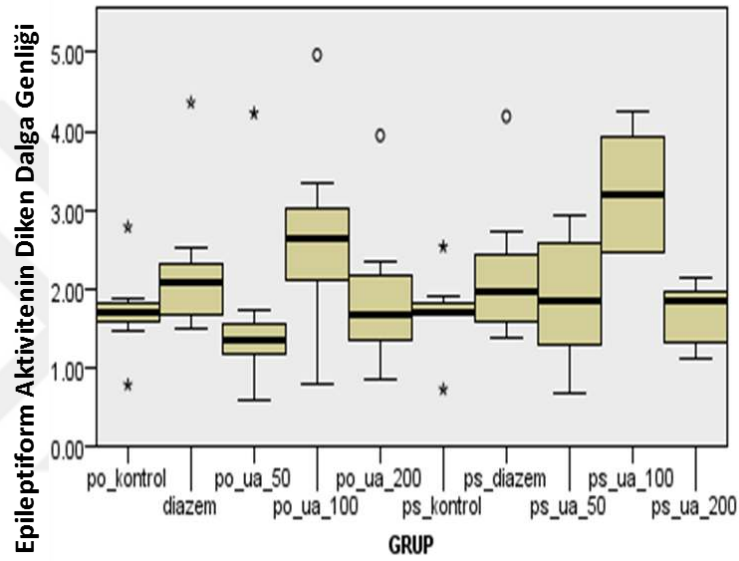
Gruplar arasında 41-45 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.028$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “po_ua_50 grubunda 41-45 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.024$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı

Tablo 4. 51. Tüm gruplardan penisilin sonrası 41-45. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.71850	0.223846	1.71000	0.782	2.783	0.028
diazem	7	2.26544	0.374494	2.07220	1.486	4.362	
po_ua_50	7	1.65675	0.448180	1.34666	0.591	4.226	
po_ua_100	7	2.66825	0.486221	2.64735	0.800	4.967	
po_ua_200	7	1.92252	0.384377	1.67088	0.837	3.945	
ps_kontrol	7	1.71037	0.200875	1.71200	0.725	2.534	
ps_diazem	7	2.21841	0.370850	1.96440	1.364	4.189	
ps_ua_50	7	1.89230	0.320166	1.83420	0.687	2.942	
ps_ua_100	7	3.24613	0.301136	3.18890	2.467	4.260	
ps_ua_200	7	1.66100	0.155721	1.85060	1.103	2.130	
Toplam	70	2.09597	0.117109	1.86390	0.591	4.967	

Tablo 4. 52. Zamana bağlı gruplarda 41-45 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.214
po_ua_50- po_ua_100	0.633
po_ua_50- ps_ua_100	0.024
po_kontrol- ps_ua_100	0.295
ps_kontrol- ps_ua_100	0.319
po_ua_200- ps_ua_100	0.419
ps_ua_50- ps_ua_100	0.705
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4 34. Zamana bağlı gruplarda 41-45 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortalama değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.10. 46-50 dk. için sonuçlar

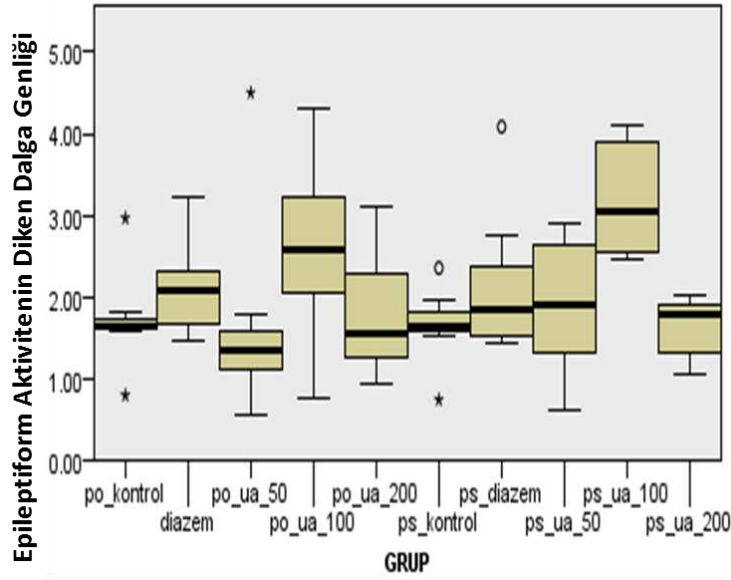
Gruplar arasında 46-50 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortalama değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.027$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “po_ua_50 grubunda 46-50 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortalama değeri, ps_ua_100 ($p=0.027$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı

Tablo 4. 53. Tüm gruplardan penisilin sonrası 46-50. dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.72909	0.241042	1.64720	0.798	2.966	
diazem	7	2.10060	0.228345	2.07220	1.467	3.216	
po_ua_50	7	1.68053	0.492056	1.35105	0.560	4.499	
po_ua_100	7	2.60228	0.445342	2.57787	0.773	4.314	
po_ua_200	7	1.80897	0.305982	1.55934	0.928	3.099	0.027
ps_kontrol	7	1.64334	0.184643	1.64055	0.744	2.356	
ps_diazem	7	2.16390	0.362243	1.84700	1.442	4.083	
ps_ua_50	7	1.90143	0.328727	1.89870	0.601	2.910	
ps_ua_100	7	3.21184	0.277947	3.05160	2.452	4.115	
ps_ua_200	7	1.61200	0.142970	1.77700	1.051	2.022	
Total	70	2.04540	0.110594	1.82570	0.560	4.499	

Tablo 4. 54. Zamana bağlı gruplarda 46-50 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.147
po_ua_50- po_ua_100	0.785
po_ua_50- ps_ua_100	0.027
po_kontrol- ps_ua_100	0.359
ps_kontrol- ps_ua_100	0.205
po_ua_200- ps_ua_100	0.273
ps_ua_50- ps_ua_100	0.843
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4 35. Zamana bağlı gruplarda 46-50 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.11. 51-55 dk için sonuçlar

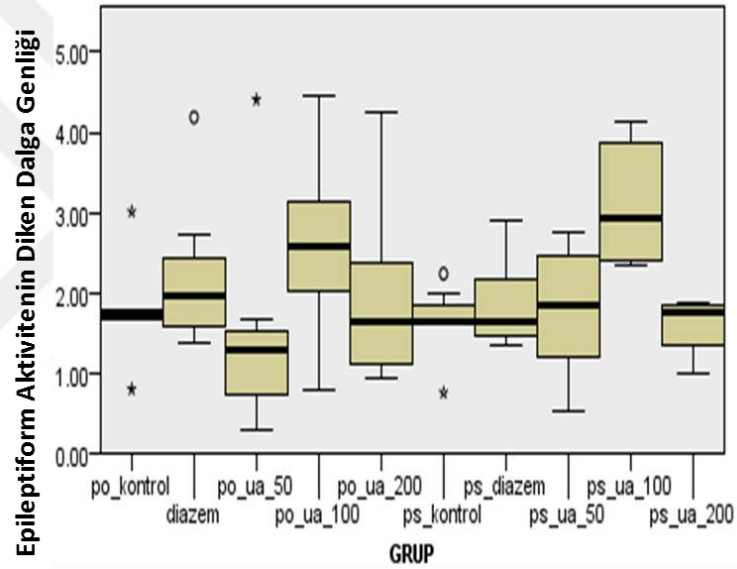
Gruplar arasında 51-55 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.031$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “po_ua_50 grubunda 51-55 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.023$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 55. Tüm gruplardan penisilin sonrası 51-55 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.77861	0.244042	1.72435	0.801	3.013	0.031
diazem	7	2.21841	0.370850	1.96440	1.364	4.189	
po_ua_50	7	1.50294	0.519236	1.27875	0.298	4.407	
po_ua_100	7	2.58760	0.445937	2.56470	0.778	4.467	
po_ua_200	7	1.97023	0.447902	1.64317	0.925	4.242	
ps_kontrol	7	1.65356	0.173068	1.65575	0.758	2.237	
ps_diazem	7	1.87880	0.225416	1.64270	1.341	2.909	
ps_ua_50	7	1.78751	0.317452	1.85810	0.542	2.748	
ps_ua_100	7	3.13139	0.299371	2.93370	2.341	4.123	
ps_ua_200	7	1.58046	0.133631	1.75550	0.997	1.879	
Toplam	70	2.00895	0.115822	1.77705	0.298	4.467	

Tablo 4. 56. Zamana bağılı gruplarda 51-55 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.227
po_ua_50- po_ua_100	0.452
po_ua_50- ps_ua_100	0.023
po_kontrol- ps_ua_100	0.873
ps_kontrol- ps_ua_100	0.273
po_ua_200- ps_ua_100	0.656
ps_ua_50- ps_ua_100	0.785
ps_diazem- ps_ua_100	0.858
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



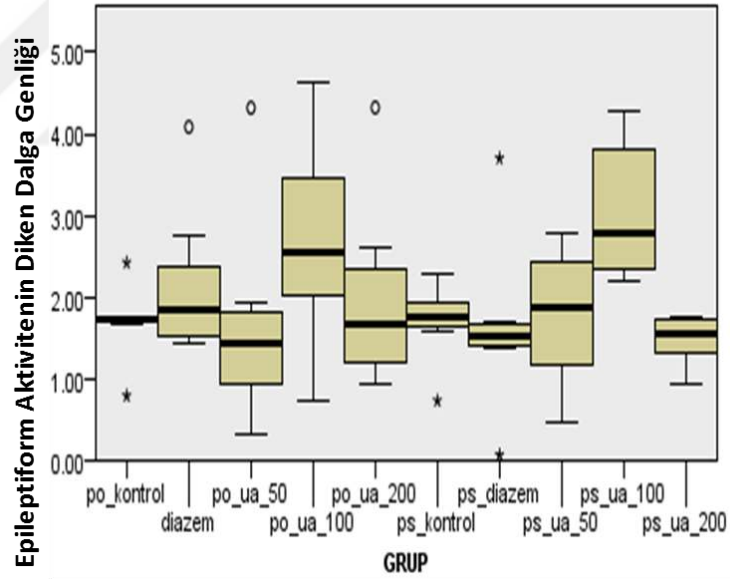
Şekil 4. 36. Zamana bağılı gruplarda 51-55 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortalama değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.12. 56-60 dk. için sonuçlar

56-60 dk. da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortalama değerlerinin her bir grupta benzer olduğu gözlemlendi ($p=0.161$).

Tablo 4. 57. Tüm gruplardan penisilin sonrası 56-60 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitenin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.68884	0.179265	1.72350	0.794	2.423	0.080
diazem	7	2.16390	0.362243	1.84700	1.442	4.083	
po_ua_50	7	1.65487	0.490940	1.43736	0.334	4.318	
po_ua_100	7	2.69947	0.515394	2.53780	0.721	4.637	
po_ua_200	7	2.00084	0.443512	1.66367	0.940	4.321	
ps_kontrol	7	1.70516	0.183474	1.77100	0.735	2.279	
ps_diazem	7	1.63614	0.403731	1.53020	0.069	3.700	
ps_ua_50	7	1.76544	0.323114	1.87230	0.477	2.788	
ps_ua_100	7	3.08616	0.335528	2.79410	2.208	4.280	
ps_ua_200	7	1.48223	0.118579	1.55750	0.927	1.769	
Toplam	70	1.98831	0.121699	1.74450	0.069	4.637	



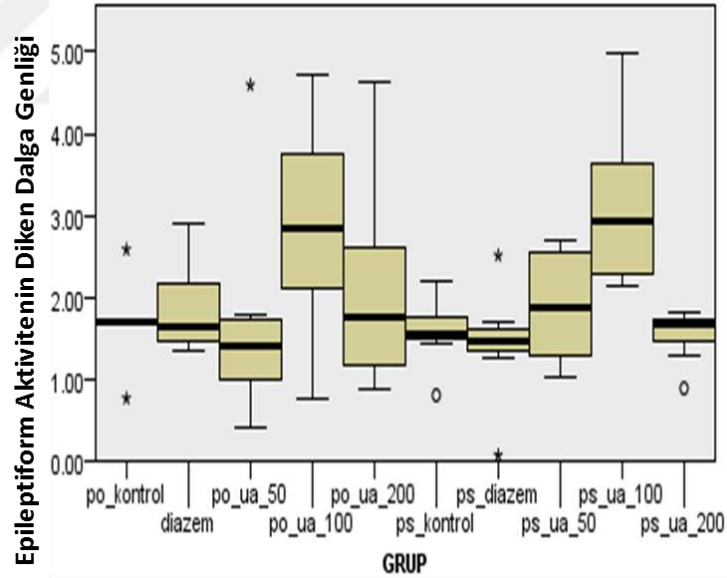
Şekil 4. 37. Zamana bağlı gruplarda 56-60 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.13. 61-65 dk. için sonuçlar

61-65 dk. da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta farklı olmadığı gözlemlendi ($p=0.155$).

Tablo 4. 58. Tüm gruplardan penisilin sonrası 61-65 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.68730	0.198340	1.69140	0.767	2.584	0.095
diazem	7	1.87880	0.225416	1.64270	1.341	2.909	
po_ua_50	7	1.68921	0.518827	1.41759	0.400	4.593	
po_ua_100	7	2.86617	0.526674	2.83912	0.767	4.731	
po_ua_200	7	2.12093	0.504707	1.74707	0.878	4.636	
ps_kontrol	7	1.58036	0.164387	1.55755	0.806	2.191	0.095
ps_diazem	7	1.42151	0.272554	1.46830	0.072	2.512	
ps_ua_50	7	1.88984	0.266815	1.86440	1.037	2.682	
ps_ua_100	7	3.13136	0.402134	2.92810	2.152	4.993	
ps_ua_200	7	1.53914	0.125847	1.68000	0.891	1.805	
Toplam	70	1.98046	0.122972	1.70030	0.072	4.993	



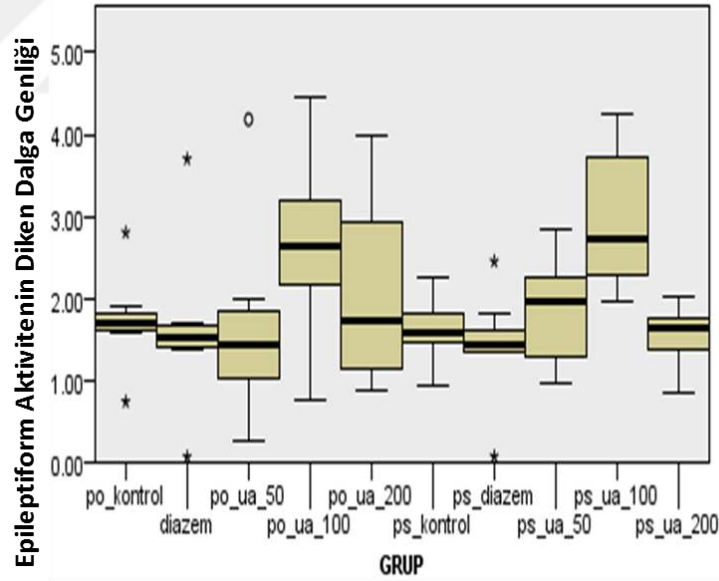
Şekil 4. 38. Zamana bağlı gruplarda 61-65 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.14. 66-70 dk. için sonuçlar

66-70 dk. da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri her bir grupta benzerdi.

Tablo 4. 59. Tüm gruplardan penisilin sonrası 66-70 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.73534	0.228332	1.69710	0.743	2.805	0.097
diazem	7	1.63614	0.403731	1.53020	0.069	3.700	
po_ua_50	7	1.66213	0.472760	1.44250	0.272	4.182	
po_ua_100	7	2.65088	0.453499	2.64473	0.751	4.453	
po_ua_200	7	2.11465	0.480287	1.74355	0.883	4.000	
ps_kontrol	7	1.61458	0.156035	1.58815	0.936	2.261	
ps_diazem	7	1.41187	0.268582	1.42690	0.076	2.453	
ps_ua_50	7	1.83920	0.256308	1.95840	0.968	2.828	
ps_ua_100	7	2.99510	0.340621	2.72140	1.956	4.235	
ps_ua_200	7	1.54169	0.146004	1.64200	0.851	2.027	
Toplam	70	1.92016	0.117073	1.72250	0.069	4.453	



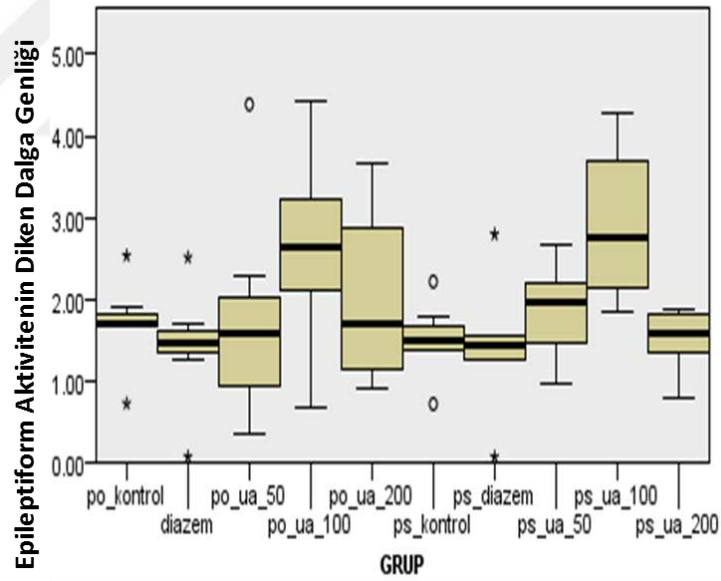
Şekil 4. 39. Zamana bağlı gruplarda 66-70 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.15. 71-75 dk. için sonuçlar

71-75 dk. da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerlerinin her bir grupta benzer olduğu gözlemlendi ($p=0.152$).

Tablo 4. 60. Tüm gruplardan penisilin sonrası 71-75 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.71037	0.200875	1.71200	0.725	2.534	0.109
diazem	7	1.42151	0.272554	1.46830	0.072	2.512	
po_ua_50	7	1.74640	0.505128	1.56888	0.342	4.387	
po_ua_100	7	2.63052	0.453900	2.63744	0.664	4.425	
po_ua_200	7	2.04729	0.443571	1.69625	0.923	3.674	
ps_kontrol	7	1.50649	0.171295	1.48175	0.718	2.216	
ps_diazem	7	1.41774	0.300214	1.42690	0.071	2.795	
ps_ua_50	7	1.84839	0.230568	1.95020	0.962	2.677	
ps_ua_100	7	2.93277	0.369200	2.76140	1.835	4.280	
ps_ua_200	7	1.51029	0.148014	1.57330	0.800	1.868	
Total	70	1.87718	0.114637	1.70505	0.071	4.425	



Şekil 4. 40. Zamana bağlı gruplarda 71-75 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.16. 76-80 dk. için sonuçlar

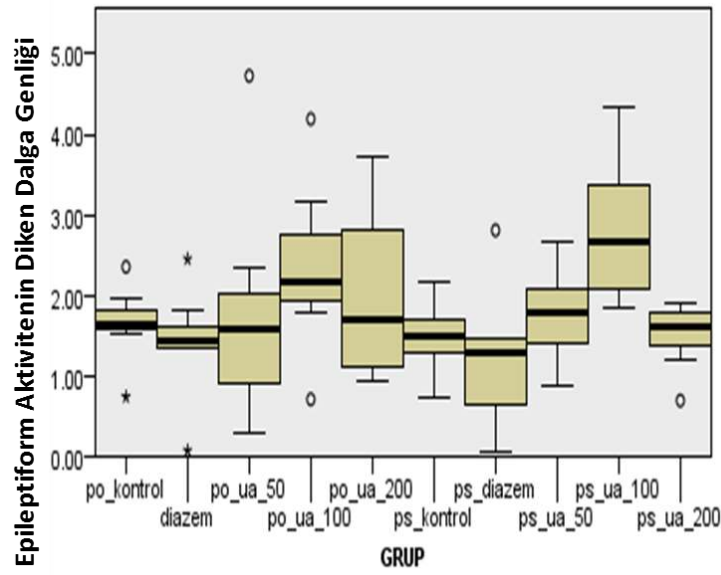
Gruplar arasında 76-80 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.044$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “ps_diazem grubunda 76-80 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.038$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 61. Tüm gruplardan penisilin sonrası 76-80 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.64334	0.184643	1.64055	0.744	2.356	
diazem	7	1.41187	0.268582	1.42690	0.076	2.453	
po_ua_50	7	1.77783	0.554950	1.56965	0.290	4.727	
po_ua_100	7	2.34867	0.412829	2.16060	0.712	4.190	
po_ua_200	7	2.03291	0.442376	1.70235	0.925	3.717	0.044
ps_kontrol	7	1.48891	0.172313	1.50905	0.728	2.181	
ps_diazem	7	1.19753	0.354310	1.28000	0.068	2.808	
ps_ua_50	7	1.75084	0.231049	1.78280	0.867	2.675	
ps_ua_100	7	2.82293	0.352623	2.67910	1.834	4.347	
ps_ua_200	7	1.50680	0.161139	1.59890	0.698	1.894	
Toplam	70	1.79816	0.113960	1.66460	0.068	4.727	

Tablo 4. 62. Zamana bağlı gruplarda 76-80 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.488
po_ua_50- ps_ua_100	0.633
ps_diazem- ps_ua_100	0.038
ps_diazem- po_ua_100	0.588
diazem- ps_ua_100	0.242
ps_kontrol- ps_ua_100	0.346
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



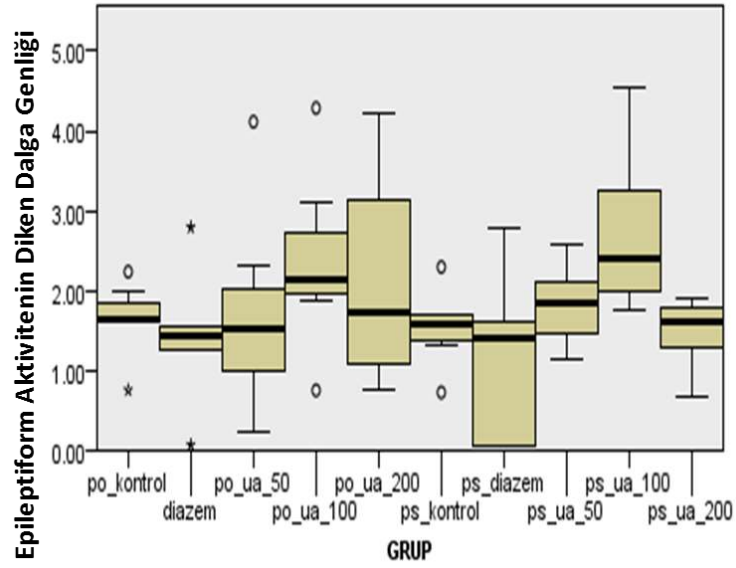
Şekil 4. 41. Zamana bağlı gruplarda 76-80 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.17. 81-85 dk. için sonuçlar

Gruplar arasında 81-85 dk. da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.016$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelenmiş ve aşağıdaki bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre ps_diazem grubunda 81-85 dk. da ölçülen diken-dalga frekansına ait ortanca değeri, po_ua_100 ($p=0.030$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Tablo 4. 63. Tüm gruplardan penisilin sonrası 81-85 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.65356	0.173068	1.65575	0.758	2.237	0.073
diazem	7	1.41774	0.300214	1.42690	0.071	2.795	
po_ua_50	7	1.70377	0.473806	1.52463	0.244	4.115	
po_ua_100	7	2.36528	0.413583	2.14410	0.756	4.285	
po_ua_200	7	2.16252	0.541422	1.72119	0.768	4.234	
ps_kontrol	7	1.53508	0.178285	1.57125	0.730	2.298	
ps_diazem	7	1.09211	0.399581	1.41230	0.068	2.782	
ps_ua_50	7	1.82270	0.195782	1.83670	1.142	2.580	
ps_ua_100	7	2.74424	0.377019	2.40840	1.771	4.529	
ps_ua_200	7	1.47651	0.163932	1.59890	0.681	1.901	
Toplam	70	1.79735	0.116973	1.67710	0.068	4.529	



Şekil 4. 42. Zamana bağlı gruplarda 81-85 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.18. 86-90 dk. için sonuçlar

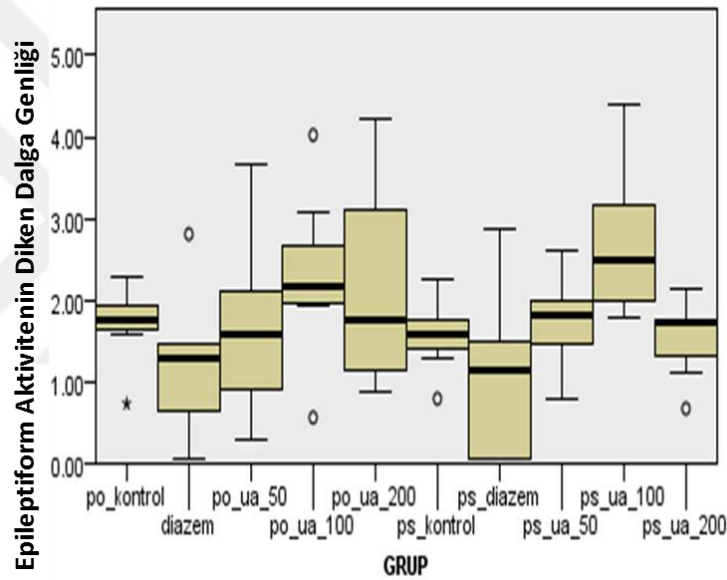
Gruplar arasında 86-90 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.028$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “ps_diazem grubunda 86-90 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.044$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 64. Tüm gruplardan penisilin sonrası 86-90 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.70516	0.183474	1.77100	0.735	2.279	
diazem	7	1.19753	0.354310	1.28000	0.068	2.808	
po_ua_50	7	1.65259	0.440095	1.57185	0.281	3.663	
po_ua_100	7	2.29562	0.403328	2.17140	0.564	4.024	
po_ua_200	7	2.18566	0.520294	1.76217	0.869	4.211	0.028
ps_kontrol	7	1.56910	0.174255	1.57760	0.797	2.265	
ps_diazem	7	1.03270	0.396691	1.14340	0.067	2.865	
ps_ua_50	7	1.73737	0.217382	1.83120	0.791	2.609	
ps_ua_100	7	2.70877	0.354017	2.47700	1.796	4.398	
ps_ua_200	7	1.53289	0.183819	1.72160	0.673	2.140	
Toplam	70	1.76174	0.116711	1.70720	0.067	4.398	

Tablo 4. 65. Zamana bağılı gruplarda 6-90 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.970
ps_diazem- ps_ua_100	0.044
ps_diazem- po_ua_100	0.319
diazem- ps_ua_100	0.087
diazem- po_ua_100	0.567
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 43. Zamana bağılı gruplarda 86-90 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.19. 91-95 dk. için sonuçlar

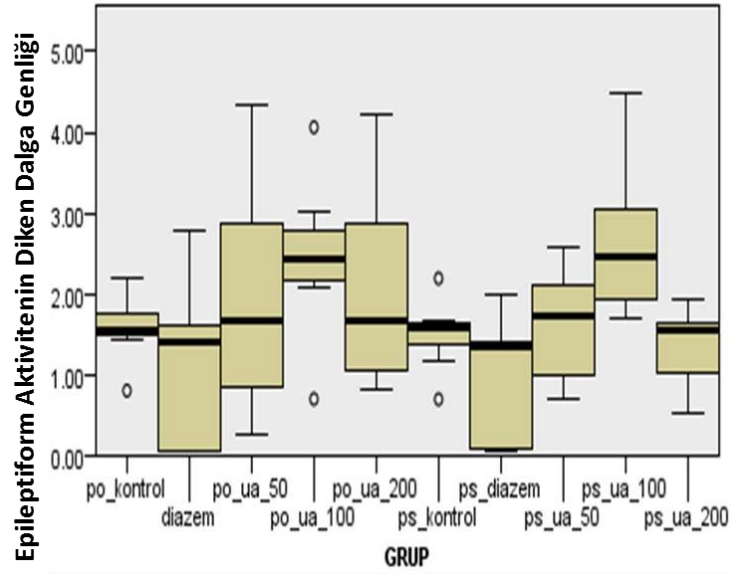
Gruplar arasında 91-95 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.020$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “ps_diazem grubunda 91-95 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.037$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 66. Tüm gruplardan penisilin sonrası 91-95 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.58036	0.164387	1.55755	0.806	2.191	
diazem	7	1.09211	0.399581	1.41230	0.068	2.782	
po_ua_50	7	1.95586	0.579175	1.66840	0.275	4.343	
po_ua_100	7	2.44441	0.382958	2.43896	0.703	4.061	
po_ua_200	7	2.07371	0.506543	1.66132	0.827	4.226	0.020
ps_kontrol	7	1.50381	0.174273	1.59265	0.700	2.193	
ps_diazem	7	0.91240	0.307296	1.34480	0.067	2.005	
ps_ua_50	7	1.60121	0.273032	1.73950	0.710	2.566	
ps_ua_100	7	2.66199	0.369656	2.46730	1.691	4.477	
ps_ua_200	7	1.34160	0.183264	1.56330	0.537	1.936	
Toplam	70	1.71675	0.124134	1.60750	0.067	4.477	

Tablo 4. 67. Zamana bağlı gruplarda 91-95 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.452
ps_diazem- ps_ua_100	0.037
ps_diazem- po_ua_100	0.129
diazem- ps_ua_100	0.153
diazem- po_ua_100	0.470
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 44. Zamana bağlı gruplarda 91-95 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.20. 96-100 dk. için sonuçlar

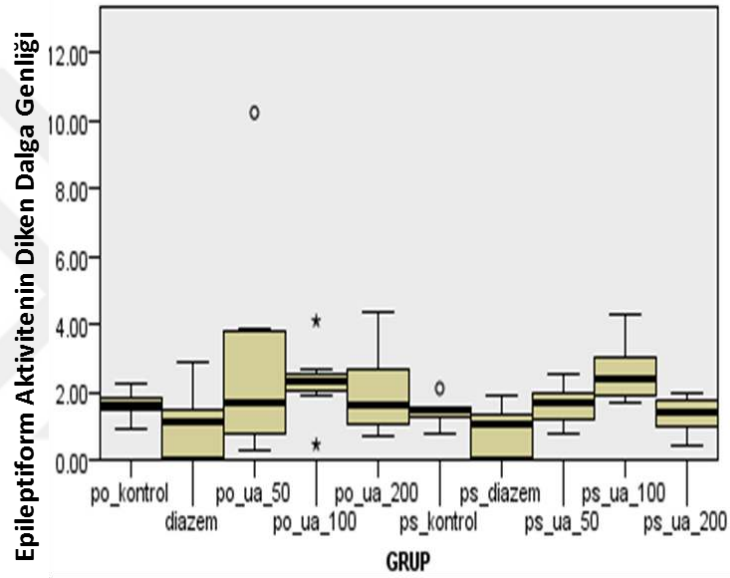
Gruplar arasında 96-100 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.020$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “ps_diazem grubunda 96-100 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.035$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı

Tablo 4. 68. Tüm gruplardan penisilin sonrası 96-100 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.61458	0.156035	1.58815	0.936	2.261	
diazem	7	1.03270	0.396691	1.14340	0.067	2.865	
po_ua_50	7	3.05383	1.320584	1.69520	0.257	10.240	0.020
po_ua_100	7	2.28525	0.408556	2.28756	0.453	4.101	
po_ua_200	7	2.02789	0.507466	1.62862	0.696	4.341	
ps_kontrol	7	1.43451	0.154278	1.47445	0.793	2.110	
ps_diazem	7	0.84197	0.286580	1.06020	0.066	1.925	
ps_ua_50	7	1.60497	0.233113	1.65770	0.749	2.516	
ps_ua_100	7	2.60474	0.350749	2.37170	1.670	4.293	
ps_ua_200	7	1.30873	0.213979	1.40090	0.412	1.994	
Toplam	70	1.78092	0.172503	1.58213	0.066	10.240	

Tablo 4. 69. Zamana bağılı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalama değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.610
ps_diazem- ps_ua_100	0.035
ps_diazem- po_ua_100	0.160
diazem- ps_ua_100	0.124
diazem- po_ua_100	0.488
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 45. Zamana bağılı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortalama değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.21. 101-105 dk. için sonuçlar

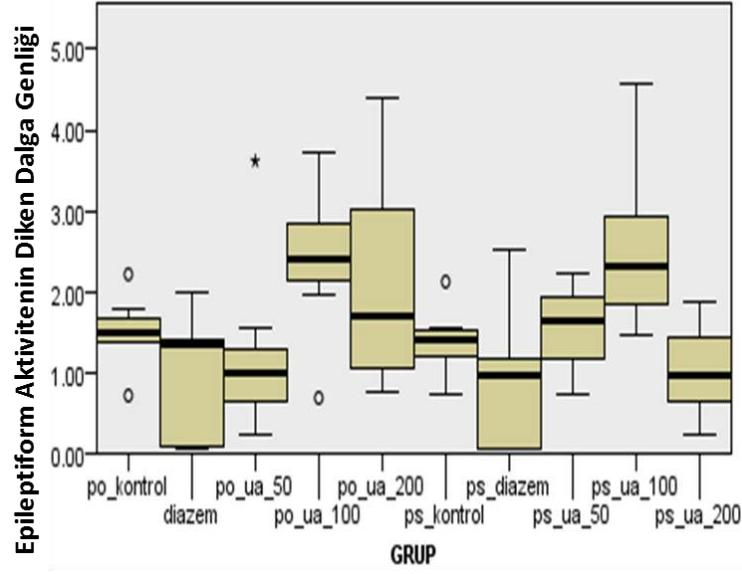
Gruplar arasında 101-105 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortalama değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.005$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “ps_diazem grubunda 101-105 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortalama değeri, ps_ua_100 ($p=0.042$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 70. Tüm gruplardan penisilin sonrası 96-100 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.61458	0.156035	1.58815	0.936	2.261	
diazem	7	1.03270	0.396691	1.14340	0.067	2.865	
po_ua_50	7	3.05383	1.320584	1.69520	0.257	10.240	0.020
po_ua_100	7	2.28525	0.408556	2.28756	0.453	4.101	
po_ua_200	7	2.02789	0.507466	1.62862	0.696	4.341	
ps_kontrol	7	1.43451	0.154278	1.47445	0.793	2.110	
ps_diazem	7	0.84197	0.286580	1.06020	0.066	1.925	
ps_ua_50	7	1.60497	0.233113	1.65770	0.749	2.516	
ps_ua_100	7	2.60474	0.350749	2.37170	1.670	4.293	
ps_ua_200	7	1.30873	0.213979	1.40090	0.412	1.994	
Toplam	70	1.78092	0.172503	1.58213	0.066	10.240	

Tablo 4. 71. Zamana bağlı gruplarda 96-100 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ ua_100	0.610
ps_diazem- ps_ua_100	0.035
ps_diazem- po_ua_100	0.160
diazem- ps_ua_100	0.124
diazem- po_ua_100	0.488
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 46. Zamana bağlı gruplarda 101-105 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.22. 106-110 dk. için sonuçlar

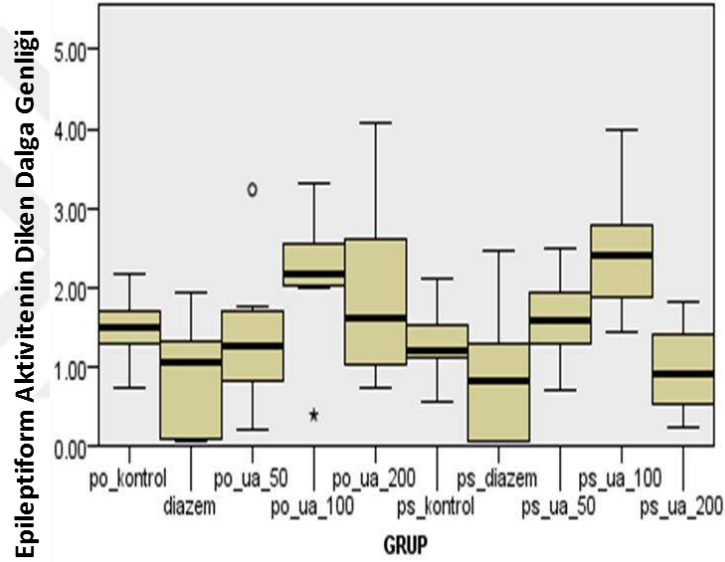
Gruplar arasında 106-110 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.008$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “ps_diazem grubunda 106-110 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.049$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu saptandı.

Tablo 4. 72. Tüm gruplardan penisilin sonrası 106-110 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.48891	0.172313	1.50905	0.728	2.181	
diazem	7	0.84197	0.286580	1.06020	0.066	1.925	
po_ua_50	7	1.39217	0.369801	1.26803	0.218	3.231	
po_ua_100	7	2.14449	0.339635	2.15436	0.391	3.307	
po_ua_200	7	1.95825	0.476249	1.60021	0.730	4.081	
ps_kontrol	7	1.30094	0.190298	1.18705	0.568	2.111	
ps_diazem	7	0.86579	0.339416	0.80610	0.063	2.462	0.008
ps_ua_50	7	1.60824	0.225475	1.57530	0.711	2.499	
ps_ua_100	7	2.44247	0.325627	2.40700	1.424	3.979	
ps_ua_200	7	0.96880	0.224697	0.89480	0.233	1.827	
Toplam	70	1.50120	0.110278	1.42070	0.063	4.081	

Tablo 4. 73.. Zamana bağılı gruplarda 106-110 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortalanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ua_100	0.153
ps_ua_200- po_ua_100	0.470
ps_diazem- ps_ua_100	0.049
ps_diazem- po_ua_100	0.223
diazem- ps_ua_100	0.049
diazem- po_ua_100	0.252
po_ua_50- po_ua_100	0.633
po_ua_50- ps_ua_100	0.307
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 47. Zamana bağılı gruplarda 106-110 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortalanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.23. 111-115 dk. için sonuçlar

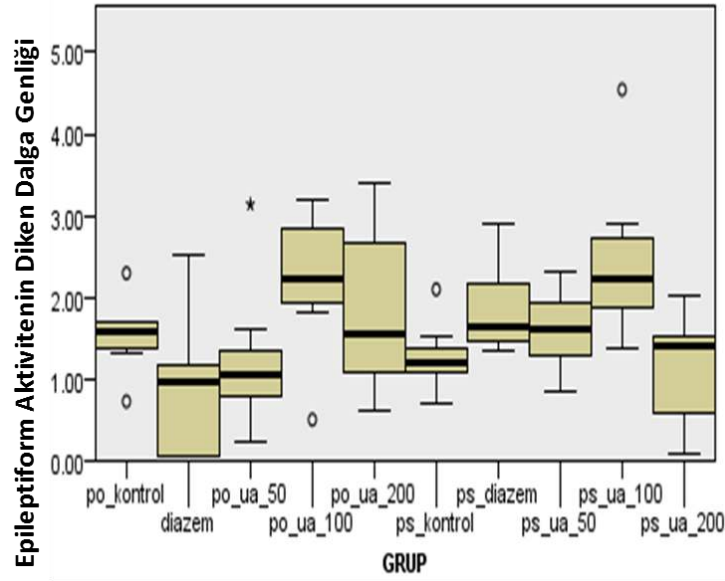
Gruplar arasında 111-115 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortalanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.012$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “diazem grubunda 111-115 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortalanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.049$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu belirlendi.

Tablo 4. 74. Tüm gruplardan penisilin sonrası 111-115 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivite diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.53508	0.178285	1.57125	0.730	2.298	
diazem	7	0.86410	0.340578	0.96030	0.063	2.523	
po_ua_50	7	1.23956	0.357219	1.05220	0.222	3.138	
po_ua_100	7	2.21314	0.348908	2.22127	0.505	3.206	
po_ua_200	7	1.86395	0.424925	1.54034	0.629	3.403	
ps_kontrol	7	1.27539	0.167349	1.19920	0.694	2.098	0.012
ps_diazem	7	1.87880	0.225416	1.64270	1.341	2.909	
ps_ua_50	7	1.60620	0.197636	1.60020	0.842	2.310	
ps_ua_100	7	2.47589	0.395068	2.21660	1.375	4.541	
ps_ua_200	7	1.10447	0.270289	1.41470	0.085	2.029	
Toplam	70	1.60566	0.106764	1.52095	0.063	4.541	

Tablo 4. 75. Zamana bağlı gruplarda 111-115 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ ua_100	0.359
ps_ua_200- po_ ua_100	0.785
diazem- ps_ua_100	0.049
ps_kontrol- ps_ua_100	0.557
diazem- ps_diazem	0.843
diazem- po_ua_100	0.135
po_ua_50- po_ ua_100	0.785
po_ua_50- ps_ ua_100	0.359
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 48. Zamana bağlı gruplarda 111-115 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

4.3.24. 116-120 dk. için sonuçlar

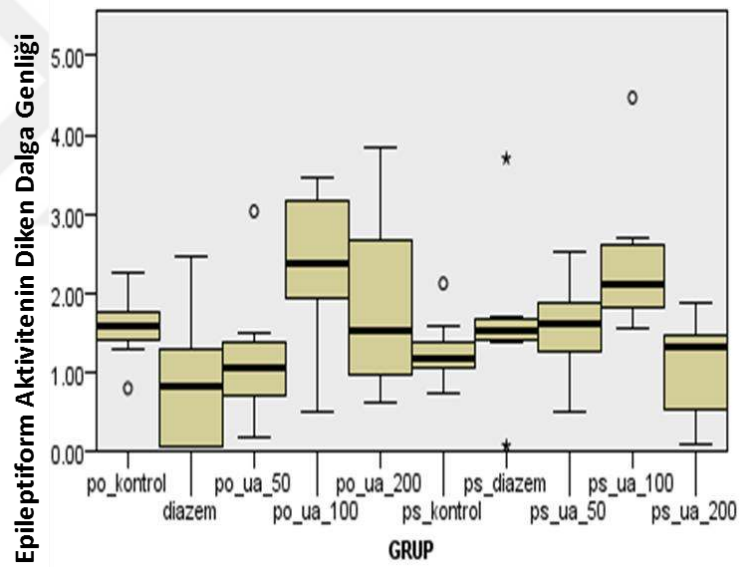
Gruplar arasında 116-120 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.015$). Bu farklılığa neden olan grup ya da gruplar çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde ise “diazem grubunda 116-120 dk. da ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değeri, ps_ua_100 ($p=0.049$) grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük” olduğu belirlendi

Tablo 4. 76. Tüm gruplardan penisilin sonrası 116-120 dakikaları arasındaki kayıtlardan elde edilen epileptiform aktivitelerin diken-dalga genliği açısından karşılaştırılmasına ait P değerleri

GRUP	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
po_kontrol	7	1.56910	0.174255	1.57760	0.797	2.265	0.015
diazem	7	0.86579	0.339416	0.80610	0.063	2.462	
po_ua_50	7	1.20095	0.349598	1.04559	0.173	3.032	
po_ua_100	7	2.36401	0.388284	2.38768	0.505	3.469	
po_ua_200	7	1.89036	0.471874	1.51547	0.624	3.826	
ps_kontrol	7	1.26709	0.170938	1.15975	0.736	2.120	
ps_diazem	7	1.63614	0.403731	1.53020	0.069	3.700	
ps_ua_50	7	1.55639	0.246910	1.61500	0.496	2.521	
ps_ua_100	7	2.42936	0.376106	2.10520	1.546	4.471	
ps_ua_200	7	1.04401	0.254014	1.32970	0.085	1.884	
Toplam	70	1.58232	0.114698	1.51744	0.063	4.471	

Tablo 4. 77. Zamana bağı gruplarda 116-120 dakikada ölçülen diken dalga genliğine ait ortanca değerlerinin çoklu karşılaştırma testi ile incelenmesi

Çoklu Karşılaştırma Testi	P
ps_ua_200- ps_ ua_100	0.273
ps_ua_200- po_ ua_100	0.546
diazem- ps_ua_100	0.049
ps_kontrol- ps_ua_100	0.610
diazem- po_ua_100	0.124
po_ua_50- po_ ua_100	0.546
po_ua_50- ps_ ua_100	0.273
Diğer tüm ikili karşılaştırmalar	1.000



Şekil 4. 49. Zamana bağı gruplarda 116-120 dakikada ölçülen diken dalga genliği ortanca değeri çoklu karşılaştırma testi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmada, sıçanlarda deneysel olarak penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine i.p. olarak uygulanan 50, 100 ve 200 mg/kg dozları kullanılan usnik asidin etkisi incelenmiştir. Alınan ECoG kayıtlarında gözlemlenen epileptiform aktivite kayıtları literatürdeki bilgilerle uyumlu özellikler göstermektedir [253]. Anestezi altındaki sıçanlara i.c. 500 IU penisilin G uygulanması, 3-8 dakika içinde korteks yüzeyinden diken-dalga bileşenleri şeklinde bir epileptiform aktivite kaydedilmesine neden oldu. Bu aktivitenin yaklaşık 30 dakika içinde maksimum sıklığa ve genliğe ulaştığı gözlemlendi. Penisilin epilepsisi oluşturmaksızın verilen usnik asit ve çözücü olarak kullanılan DMSO hiçbir hayvanda epileptiform aktiviteye neden olmadı. Yani epileptik olmayan sıçanlarda usnik asit ve DMSO verilmesinin epileptik etkiye neden olmayacağını söyleyebiliriz. Uygulanan diazepam ise epileptik etkiyi durdurucu etki göstermiştir ve literatür bilgileriyle uyumlu özelliktedir [254].

Penisilin ile epileptiform aktivitenin uyarıldığı hayvanlardan elde edilen ECoG kayıtlarında, gruplar ilk epileptik aktivite başlama latensi bakımından karşılaştırılmıştır. Epileptiform aktivitenin latens ortanca değerleri bakımından kontrol grubu ile 50, 100 ve 200 mg/kg usnik asit grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Usnik asidin farklı dozlarına ait kayıtlarda epileptiform aktivite diken-dalga sıklığı ortanca değerleri incelendiğinde ilk 10 dakika gruplar arasında farklılıklar saptanmıştır. İlk 10 dakikada gruplar arasında anlamlı fark olmasının, hem başlangıçta epileptiform aktivitelerin düzensizliğinden, hem de DMSO nun ilk 5 dakika içerisinde aktivite sıklığını hafifçe artırmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra gruplar arasında oluşan bireysel farklılıklarında etkili olabileceği düşünülebilir. 31-55 dk zaman aralıklarında ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu farklılıklar ise penisilin öncesi uygulanan 50 mg/kg usnik asit grubunda ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerlerinin, penisilin sonrası uygulanan 100 mg/kg usnik asit grubunda ölçülen ortanca değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu farklılık penisilin öncesi uygulanan 50 mg/kg usnik asit grubunun, penisilin sonrası uygulanan 100 mg/kg usnik aside göre epilepsiyi baskılayıcı etkisi olabileceğini düşündürülebilir. Gruplar 56-75 dakikaları arasında diken-dalga frekansı açısından incelendiğinde aralarında anlamlı farklılığın bulunmadığı görülmüştür. 76-120 dk zaman periyotlarında diken-dalga

frekansı ortanca değerleri açısından incelendiğinde diazem grubunun ortanca değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. 76-120 dakikaları arasındaki bu farklılık diazepamın normal etki süresiyle örtüşmekte ve literatür bilgisiyle uyum sağlamaktadır [254].

Çalışmada gruplar diken-dalga genliği açısından da incelenmiştir. Gruplar arasında 21-55. dakikalar arasında ölçülen diken-dalga genliğine ait ortanca değerleri anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Penisilin öncesi uygulanan 50 mg/kg usnik asit grubunun diken dalga genliğine ait ortanca değeri ile penisilin sonrası uygulanan 100 mg/kg usnik asit grupları arasında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında 56-75 dk zaman periyotlarında diken-dalga genliği ortanca değerleri bakımından farklılıklar bulunmamıştır. Kayıtların sonlarına doğru yaklaştıkça 76-120. dakikalar arasında diazepam grubunda diken dalga genliği ortanca değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Diazepamın bu etkisi literatür ile de uyum göstermektedir [254].

Bir dönem insanların kilo vermesine yardımcı ürün olarak kullanılan usnik asit, birçok alanda kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir [245]. Usnik asit aslında lipofilik yapıda olup biyolojik membranlardan geçebilmektedir [215]. Usnik asidin kan beyin bariyerinden geçip geçmediği, beyinde hangi bölgeyi uyardığı veya hangi yollar aracılığıyla etki ettiği bilinmemektedir.

Yapılan sınırlı çalışmalarda, usnik asidin tavşan plazmasında ve sığır serumunda yaklaşık %99,2'sinin proteinlere bağlanıp taşındığı ortaya koyulmuştur [8]. Sıçanlarla yapılan çalışmalar sonucunda 25 mg/kg i.p. uygulanan usnik asidin akciğer, karaciğer ve kan gibi birçok dokuda tespit edilmiştir. Usnik asidin [doku/plazma] oranı değerleri sırasıyla 1.777, 1.503 ve 1.192 bulunmuştur [239]. Usnik asidin farmakokinetik çalışmaları i.v. 5 mg/kg, oral olarak 50 mg/kg dozlarla yürütülmüştür [239, 240]. Usnik asidin i.v. 5 mg/kg dozda uygulamasında plazmada ortalama yarılanma ömrü 10.7 ± 4.6 saat olarak bulunurken, oral uygulamada ise 18.9 ± 2.9 saat olarak bulunmuştur. Oral maksimum plazma konsantrasyonu 12.2 ± 3.8 saatte 32.5 ± 6.8 µg/ml'ye ulaşılır [240].

Yukarıda belirtilen bilgiler ışığında, usnik asidin etkinliğinin gözlemlenebilmesi için uygulamanın en az 12 saat önceden yapılması gerekmektedir. Bu nedenle mevcut çalışmada usnik asidin etkinliğinin gözlemlenmemesinin en önemli nedeni uygulamanın

çalışmadan 30 dakika önce verilmesi olabilir. Bu nedenle yapılacak kronik bir çalışma ile daha net sonuçlar elde edilebilir.

Usnik asidin metabolizmasında yer alan enzimlerinde dahil olduğu Faz 1 metabolize enzimleri (sitokrom P450, CYP izoformları) insan karaciğer mikrozomları kullanılarak araştırıldı [241]. Bu çalışmada usnik asit ve birçok CYP inhibitörleri kullanıldı. Usnik asidin katabolizmasından sorumlu olan CYP izoformlarını belirlemek için furafilin (CYP1A2), thiyotepa (CYP2B6), quercetin (CYP2C8), sulfapenazol (CYP2C9), (s)-(+)-3-benzilnirvanol (CYP2C19), quinidin (CYP2D6) ve ketokonazol (CYP3A4/5) gibi CYP türevlerini inhibe eden birçok inhibitör kullanıldı. Araştırılan inhibitörlerin içinde, sadece furafylline (CYP1A2 inhibitörü) usnik asitin yarılanma ömrünü on dakika artırarak etkisini göstermiştir. Bu durum usnik asidin oksidatif metabolizmasının CYP1A2 ile yönetildiği düşündürmektedir. Usnik asit CYP2D6'nın zayıf inhibitörü, CYP2C19 ve CYP2C9'un potent inhibitörü, ve CYP2C8'in daha az potent inhibitörüdür, ve enzim indüksiyon/inhibisyon çalışmaları IC_{50} (enzim aktivitesinin %50 inhibisyonuna neden olan konsantrasyon) CYP 2C19, 2C9, 2C8, ve 2C18 için 9.06 nM, 94.03 nM, 1.9 μ M, ve 6.3 μ M olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda AED'lerin karaciğer enzimlerinin sitokrom sistemini üzerinde negatif etkisinin olduğu bildirilmiştir [255,256]. Bu bilgilerden yola çıkılarak AED etki mekanizmasına benzer şekilde usnik asidinde karaciğer enzimleri üzerine negatif etkileri olduğunu göstermektedir. Usnik asit ve karaciğer enzimlerini indükleyen AED'lar, epileptik bireyin karaciğeri üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.

Literatürden edindiğimiz bilgilere göre usnik asidin O_2 tüketiminde artışa neden olduğu ve bu nedenle oksidatif stres oluşturduğu düşünülmektedir [7]. Oksidatif stres, beyin hasarlarında ve özellikle epilepsinin oluşum mekanizmasında yer alan önemli etkenlerden biridir [257]. Endojen antioksidantlar reaktif oksijenlerin ve azotların normal üretiminin üstesinden gelebilirler (ROS, RNS). Ancak, aşırı üretimi hücrelerde oksidatif strese neden olabilir. Hatta hem mitokondriyal hemde ekstraselüler ROS nöbetle tetiklenen nöronal ölümlere neden olabilir [257]. Oksidatif stresin TLE'nin kemokonvulsan modellerinde epilepsi oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir [258]. Usnik asit, oksidatif stresi artırabilir, fakat usnik asidin oluşturduğu oksidatif stresin epilepsiye neden olup olmadığı hakkında net bilgi bulunmamaktadır.

Usnik asidin mitokondriyal aktivite üzerine etkiside bulunmaktadır. Usnik asit pasif difüzyonla iç mitokondriyal membrandan kolayca geçerek mitokondriyal matrikse proton bırakır. Oluşan usneat anyonu mitokondriyal iç membran boşluğuna, membranın asidik tarafından tekrar proton bağlayıp, yeniden usnik asit formu oluşturmak için geri döner. Sonuçta bu döngü adenosin trifosfat ve elektron çiftlerinin sıkı bağlarının sentezine zarar verir. Yapılan bazı çalışmalarda, mitokondriyal bozuklukların epilepsiye neden olabileceğini bildirmişlerdir [259,260]. Usnik asidin neden olduğu mitokondriyal proton akışının epilepsi oluşturmada hususunda net bir bilgi bulunmamaktadır.

Usnik asidin sitozoldeki Ca^{+2} iyon konsantrasyonunu artırdığı bilinmektedir. hepatositlerde kalsiyum girişi “depo kontrollü kalsiyum girişi” (SOCE) ana yolağı ile sağlanmaktadır [261]. Endoplazmik retikulumdaki kalsiyum konsantrasyonunun azalması, depo kontrol kanalları aracılığıyla kalsiyumun ekstrasellüler havuzlardan hücre içine girişini uyarır [262]. Usnik asidin SOC aracılığıyla kalsiyum homeostazisini bozduğu düşünülmektedir [263,264]. Epilepsi ise nöronlarda hücre içine kalsiyum girişi ile meydana gelen deşarjlar sonucunda oluşan bir rahatsızlıktır. Bu nedenle yapılacak uzun süreli usnik asit kullanımının beyinde hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artışına neden olabileceği ve bunun sonucunda da epilepsi benzeri nöbetlerin oluşmasına neden olacağı düşünülebilir. Fakat, usnik asidin uyarılabilen hücrelerde kalsiyum iyonu üzerine etkisi henüz bilinmemektedir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada usnik asidin penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine etkisi 31-55. dakikalar arasında 50 mg/kg dozda 100 mg/kg doza kıyasla düşük bulunmuş diğer zaman aralıklarında ise anlamlı etki bulunmamıştır. Bu çalışma usnik asidin epilepsi üzerine etkisine dair yapılan ilk çalışmadır. Sunulan çalışmada moleküler ve biyokimyasal analizler yapmayıp sadece elektrofizyolojik olarak epileptiform aktiviteye etkiyi araştırdık. Bu konuda ileriye dönük daha uzun süreli multidisipliner yaklaşımlı çalışmalar yapılması konunun aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

6. KAYNAKÇA

1. Raol, Y.H. and A.R. Brooks-Kayal, *Experimental models of seizures and epilepsies*. Prog Mol Biol Transl Sci, 2012. **105**: p. 57-82.
2. WHO, *Epilepsy: aetiology, epidemiology and prognosis* (Vol. Fact Sheet N 165), 2001a.
3. WHO., *World Health Organization: epilepsy: epidemiology, aetiology and prognosis*. WHO Factsheet, 2001b.
4. Banerjee, P.N., D. Filippi, and W. Allen Hauser, *The descriptive epidemiology of epilepsy-a review*. Epilepsy Res, 2009. **85**(1): p. 31-45.
5. Engelborghs, S., R. D'Hooge, and P.P. De Deyn, *Pathophysiology of epilepsy*. Acta Neurol Belg, 2000. **100**(4): p. 201-13.
6. Ingolfssdottir, K., *Usnic acid*. Phytochemistry, 2002. **61**(7): p. 729-736.
7. Romagni, J.G., et al., *The phytotoxic lichen metabolite, usnic acid, is a potent inhibitor of plant p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase*. Febs Letters, 2000. **480**(2-3): p. 301-305.
8. Guo, L., et al., *Review of Usnic Acid and Usnea Barbata Toxicity*. Journal of Environmental Science and Health Part C-Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews, 2008. **26**(4): p. 317-338.
9. Francolini, I., et al., *Usnic acid, a natural antimicrobial agent able to inhibit bacterial biofilm formation on polymer surfaces*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004. **48**(11): p. 4360-4365.
10. Pramyothin, P., et al., *Hepatotoxic effect of (+)usnic acid from Usnea siamensis Wainio in rats, isolated rat hepatocytes and isolated rat liver mitochondria*. Journal of Ethnopharmacology, 2004. **90**(2-3): p. 381-387.
11. Fisher, R.S., et al., *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. Epilepsia, 2005. **46**(4): p. 470-2.
12. Begley, C.E., et al., *The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data*. Epilepsia, 2000. **41**(3): p. 342-51.
13. Putnam, T.J., Merritt, H.H. *Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives*. Science 1937 [cited 85 525]; 6].
14. Hauser, W.A. and L.T. Kurland, *The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967*. Epilepsia, 1975. **16**(1): p. 1-66.

15. HP., H.S., *Healthy People 2010: Age Adjustment using the 2000 Projected US Population.*, 2006. (PHS 2001–1237).
16. Berg, A.T., et al., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.* Epilepsia, 2010. **51**(4): p. 676-85.
17. Burgerman, R.S., et al., *Comparison of mesial versus neocortical onset temporal lobe seizures: neurodiagnostic findings and surgical outcome.* Epilepsia, 1995. **36**(7): p. 662-70.
18. Blume, W.T., et al., *Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology.* Epilepsia, 2001. **42**(9): p. 1212-8.
19. Singh, N.A., et al., *Mouse models of human KCNQ2 and KCNQ3 mutations for benign familial neonatal convulsions show seizures and neuronal plasticity without synaptic reorganization.* J Physiol, 2008. **586**(14): p. 3405-23.
20. Galanopoulou, A.S., *GABA(A) receptors in normal development and seizures: friends or foes?* Curr Neuropharmacol, 2008. **6**(1): p. 1-20.
21. Pena, F. and N. Alavez-Perez, *Epileptiform activity induced by pharmacologic reduction of M-current in the developing hippocampus in vitro.* Epilepsia, 2006. **47**(1): p. 47-54.
22. Ronen, G.M., et al., *Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions.* Neurology, 1993. **43**(7): p. 1355-60.
23. MELDRUM, B., *Epileptic seizures.*, in *Basic Neurochemistry.* 1994, Raven Press: New York. p. 885-898.
24. Chevassus-au-Louis, N., et al., *Cortical malformations and epilepsy: new insights from animal models.* Epilepsia, 1999. **40**(7): p. 811-21.
25. Jacobs, K.M., V.N. Kharazia, and D.A. Prince, *Mechanisms underlying epileptogenesis in cortical malformations.* Epilepsy Res, 1999. **36**(2-3): p. 165-88.
26. Fox, J.W., et al., *Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia.* Neuron, 1998. **21**(6): p. 1315-25.
27. Sisodiya, S.M., et al., *Bilateral periventricular and subcortical heterotopia in a man with refractory epilepsy.* Epilepsia, 2000. **41**(3): p. 352-4.

28. Gleeson, J.G., et al., *Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein*. Cell, 1998. **92**(1): p. 63-72.
29. Allen, K.M. and C.A. Walsh, *Genes that regulate neuronal migration in the cerebral cortex*. Epilepsy Res, 1999. **36**(2-3): p. 143-54.
30. Gardiner, R.M., *Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsy*. J Neurol, 2000. **247**(5): p. 327-34.
31. McNamara, J.O., *Emerging insights into the genesis of epilepsy*. Nature, 1999. **399**(6738 Suppl): p. A15-22.
32. van Gelder, N.M., et al., *Plasma amino acids in 3/sec spike-wave epilepsy*. Neurochem Res, 1980. **5**(6): p. 659-71.
33. RENIER W. O., C.A.M.L., *Human absence epilepsy: the WAG/Rij rat as a model*. Neuroscience 2000. **Res.Comm.** (26): p. 181-191.
34. Berkovic, S.F., et al., *Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins*. Ann Neurol, 1996. **40**(2): p. 227-35.
35. Berkovic, S.F. and I.E. Scheffer, *Epilepsies with single gene inheritance*. Brain Dev, 1997. **19**(1): p. 13-8.
36. WINAMER M. R., O.R., HAUSERW. A., PEDLEY T. A., *Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features : defining the phenotype*. Neurology, 2000. **54**: p. 2173-2176.
37. Michelucci, R., et al., *Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: description of a new family*. Epilepsia, 2000. **41**(8): p. 967-70.
38. Steinlein, O.K., *New insights into the molecular and genetic mechanisms underlying idiopathic epilepsies*. Clin Genet, 1998. **54**(3): p. 169-75.
39. Zuberi, S.M., et al., *A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy*. Brain, 1999. **122** (Pt 5): p. 817-25.
40. Wallace, R.H., et al., *Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B*. Nat Genet, 1998. **19**(4): p. 366-70.
41. Escayg, A., et al., *Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2*. Nat Genet, 2000. **24**(4): p. 343-5.

42. Biervert, C., et al., *A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy*. Science, 1998. **279**(5349): p. 403-6.
43. Steinlein, O.K., et al., *A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*. Nat Genet, 1995. **11**(2): p. 201-3.
44. Jokeit, H., et al., *Bilateral reductions of hippocampal volume, glucose metabolism, and wada hemispheric memory performance are related to the duration of mesial temporal lobe epilepsy*. J Neurol, 1999. **246**(10): p. 926-33.
45. Kuzniecky, R., et al., *Relative utility of IH spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy*. Neurology, 1998. **51**(1): p. 66-71.
46. Juhasz, C., et al., *Glucose and [11C]flumazenil positron emission tomography abnormalities of thalamic nuclei in temporal lobe epilepsy*. Neurology, 1999. **53**(9): p. 2037-45.
47. Engelborghs, S., et al., *Functional anatomy, vascularisation and pathology of the human thalamus*. Acta Neurol Belg, 1998. **98**(3): p. 252-65.
48. Fritschy, J.M., et al., *GABAergic neurons and GABA(A)-receptors in temporal lobe epilepsy*. Neurochem Int, 1999. **34**(5): p. 435-45.
49. Hand, K.S., et al., *Central benzodiazepine receptor autoradiography in hippocampal sclerosis*. Br J Pharmacol, 1997. **122**(2): p. 358-64.
50. Brines, M.L., et al., *Quantitative autoradiographic analysis of ionotropic glutamate receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy: up-regulation in reorganized epileptogenic hippocampus*. Eur J Neurosci, 1997. **9**(10): p. 2035-44.
51. Engelborghs, S., P. Marien, and P.P. De Deyn, *Gelastc epilepsy caused by hypothalamic hamartoma*. Lancet, 2000. **356**(9233): p. 940.
52. Striano, S., et al., *Gelastc epilepsy: symptomatic and cryptogenic cases*. Epilepsia, 1999. **40**(3): p. 294-302.
53. Cascino, G.D., et al., *Gelastc seizures and hypothalamic hamartomas: evaluation of patients undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment*. Neurology, 1993. **43**(4): p. 747-50.
54. Munari, C., et al., *Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study)*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1995. **95**(3): p. 154-60.

55. Kuzniecky, R., et al., *Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartomas in gelastic epilepsy*. Ann Neurol, 1997. **42**(1): p. 60-7.
56. Georgakoulias, N., et al., *Hypothalamic hamartomas causing gelastic epilepsy: two cases and a review of the literature*. Seizure, 1998. **7**(2): p. 167-71.
57. Unger, F., et al., *Gamma knife radiosurgery for hypothalamic hamartomas in patients with medically intractable epilepsy and precocious puberty. Report of two cases*. J Neurosurg, 2000. **92**(4): p. 726-31.
58. Saper, C.B., et al., *Brain natriuretic peptide-like immunoreactive innervation of the cerebrovascular system in the rat*. Stroke, 1990. **21**(11 Suppl): p. III166-7.
59. Berkovic, S.F., R.I. Kuzniecky, and F. Andermann, *Human epileptogenesis and hypothalamic hamartomas: new lessons from an experiment of nature*. Epilepsia, 1997. **38**(1): p. 1-3.
60. Rasmussen, T., J. Olszewski, and D. Lloydsmith, *Focal seizures due to chronic localized encephalitis*. Neurology, 1958. **8**(6): p. 435-45.
61. Rogers, S.W., et al., *Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis*. Science, 1994. **265**(5172): p. 648-51.
62. Andrews, P.I., et al., *Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis*. Neurology, 1996. **46**(1): p. 242-6.
63. Topcu, M., et al., *Rasmussen encephalitis in childhood*. Childs Nerv Syst, 1999. **15**(8): p. 395-402; discussion 403.
64. Dambinova, S.A., et al., *The presence of autoantibodies to N-terminus domain of GluR1 subunit of AMPA receptor in the blood serum of patients with epilepsy*. J Neurol Sci, 1997. **152**(1): p. 93-7.
65. Peltola, J., et al., *Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy*. Neurology, 2000. **55**(1): p. 46-50.
66. Goddard, G.V., *Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity*. Nature, 1967. **214**(5092): p. 1020-1.
67. Fisher, R.S., *Animal models of the epilepsies*. Brain Res Brain Res Rev, 1989. **14**(3): p. 245-78.
68. T., S., *Kindling and synaptic potentiation : a role for enhanced synaptic efficacy in the development of epilepsy*. In : Kindling and Synaptic Plasticity, ed. M.F. (ed.). 1991, Boston, Birkhäuser.
69. Traub, R.D., et al., *On the structure of ictal events in vitro*. Epilepsia, 1996. **37**(9): p. 879-91.

70. Dichter, M.A., *Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention*. Epilepsia, 1997. **38 Suppl 9**: p. S2-6.
71. Bordey, A. and H. Sontheimer, *Properties of human glial cells associated with epileptic seizure foci*. Epilepsy Res, 1998. **32**(1-2): p. 286-303.
72. Grisar, T., et al., *The molecular neuron-glia couple and epileptogenesis*. Adv Neurol, 1999. **79**: p. 591-602.
73. Cavazos, J.E., G. Golarai, and T.P. Sutula, *Mossy fiber synaptic reorganization induced by kindling: time course of development, progression, and permanence*. J Neurosci, 1991. **11**(9): p. 2795-803.
74. Sutula, T., et al., *Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity*. Science, 1988. **239**(4844): p. 1147-50.
75. Sutula, T., et al., *Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe*. Ann Neurol, 1989. **26**(3): p. 321-30.
76. Moody, W.J., K.J. Futamachi, and D.A. Prince, *Extracellular potassium activity during epileptogenesis*. Exp Neurol, 1974. **42**(2): p. 248-63.
77. Rutecki, P.A., F.J. Lebeda, and D. Johnston, *Epileptiform activity induced by changes in extracellular potassium in hippocampus*. J Neurophysiol, 1985. **54**(5): p. 1363-74.
78. Ayala, G.F., H. Matsumoto, and R.J. Gumnit, *Excitability changes and inhibitory mechanisms in neocortical neurons during seizures*. J Neurophysiol, 1970. **33**(1): p. 73-85.
79. PRINCE, D., *Cellular mechanisms of interictal-ictal transitions*. Mechanisms of epileptogenesis: the transition to seizure. 1988, New York: Plenum Press. 57-71.
80. Traub, R.D., et al., *Simulation of hippocampal afterdischarges synchronized by electrical interactions*. Neuroscience, 1985. **14**(4): p. 1033-8.
81. De Deyn, P.P., B. Marescau, and R.L. MacDonald, *Epilepsy and the GABA-hypothesis a brief review and some examples*. Acta Neurol Belg, 1990. **90**(2): p. 65-81.
82. Wong, R.K. and D.J. Watkins, *Cellular factors influencing GABA response in hippocampal pyramidal cells*. J Neurophysiol, 1982. **48**(4): p. 938-51.
83. Solimena, M., et al., *Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1988. **318**(16): p. 1012-20.

84. Savic, I., E. Svanborg, and J.O. Thorell, *Cortical benzodiazepine receptor changes are related to frequency of partial seizures: a positron emission tomography study*. *Epilepsia*, 1996. **37**(3): p. 236-44.
85. Loscher, W. and D. Schwartz-Porsche, *Low levels of gamma-aminobutyric acid in cerebrospinal fluid of dogs with epilepsy*. *J Neurochem*, 1986. **46**(4): p. 1322-5.
86. Loscher, W. and W.S. Schwark, *Evidence for impaired GABAergic activity in the substantia nigra of amygdaloid kindled rats*. *Brain Res*, 1985. **339**(1): p. 146-50.
87. Olsen, R.W., et al., *Benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid receptor deficit in the midbrain of the seizure-susceptible gerbil*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985. **82**(19): p. 6701-5.
88. Horton, R.W., S.A. Prestwich, and B.S. Meldrum, *gamma-Aminobutyric acid and benzodiazepine binding sites in audiogenic seizure-susceptible mice*. *J Neurochem*, 1982. **39**(3): p. 864-70.
89. De Deyn, P.P., et al., *Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants*. *Epilepsy Res*, 1992. **12**(2): p. 87-110.
90. D'Hooge, R., et al., *Uraemic guanidino compounds inhibit gamma-aminobutyric acid-evoked whole cell currents in mouse spinal cord neurones*. *Neurosci Lett*, 1999. **265**(2): p. 83-6.
91. Dichter, M.A. and G.F. Ayala, *Cellular mechanisms of epilepsy: a status report*. *Science*, 1987. **237**(4811): p. 157-64.
92. Engelborghs, S., et al., *Behavioral effects of vigabatrin correlated with whole brain gamma-aminobutyric acid metabolism in audiogenic sensitive rats*. *Arzneimittelforschung*, 1998. **48**(7): p. 713-6.
93. Hwa, G.G. and M. Avoli, *Excitatory synaptic transmission mediated by NMDA and non-NMDA receptors in the superficial/middle layers of the epileptogenic human neocortex maintained in vitro*. *Neurosci Lett*, 1992. **143**(1-2): p. 83-6.
94. Louvel, J. and R. Pumain, *N-methyl-D-aspartate-mediated responses in epileptic cortex in humans: an in-vitro study*. *Epilepsy Res Suppl*, 1992. **8**: p. 361-6; discussion 366-7.
95. Chapman, A.G., *Glutamate receptors in epilepsy*. *Prog Brain Res*, 1998. **116**: p. 371-83.

96. De Deyn, P.P. and R.L. Macdonald, *Guanidino compounds that are increased in cerebrospinal fluid and brain of uremic patients inhibit GABA and glycine responses on mouse neurons in cell culture*. Ann Neurol, 1990. **28**(5): p. 627-33.
97. D'Hooge, R., et al., *N-methyl-D-aspartate receptor activation by guanidinosuccinate but not by methylguanidine: behavioural and electrophysiological evidence*. Neuropharmacology, 1996. **35**(4): p. 433-40.
98. De Deyn, P.P., et al., *Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins*. Kidney Int Suppl, 2001. **78**: p. S77-83.
99. Filakovszky, J., K. Gerber, and G. Bagdy, *A serotonin-1A receptor agonist and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist oppose each others effects in a genetic rat epilepsy model*. Neurosci Lett, 1999. **261**(1-2): p. 89-92.
100. Gerber, K., et al., *The 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT increases the number of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy*. Brain Res, 1998. **807**(1-2): p. 243-5.
101. Hara, M., et al., *Decreased dopamine and increased norepinephrine levels in the spontaneously epileptic rat, a double mutant rat*. Epilepsia, 1993. **34**(3): p. 433-40.
102. Mori, A., et al., *Decreased dopamine level in the epileptic focus*. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1987. **56**(2): p. 157-64.
103. SNEAD, O.C., *Basic mechanisms of generalized absence seizures*. Ann. Neurol, 1985. **37**: p. 146-157.
104. B., M., *Epileptic seizures*. . In : Basic Neurochemistry, ed. A.B.W. SIEGEL G.J., ALBERS R. W., MOLINOFF P. B. Vol. 5th edition. 1994, New York: Raven Press.
105. Przewlocka, B., et al., *Kappa opioid receptor agonists suppress absence seizures in WAG/Rij rats*, in *Neurosci Lett*. 1995. p. 131-4.
106. Mayberg, H.S., et al., *Quantification of mu and non-mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography*. Ann Neurol, 1991. **30**(1): p. 3-11.
107. Stables, J.P., et al., *Progress report on new antiepileptic drugs. A summary of the Second Eilat Conference*. Epilepsy Res, 1995. **22**(3): p. 235-46.
108. Macdonald, R.L. and K.M. Kelly, *Antiepileptic drug mechanisms of action*. Epilepsia, 1995. **36 Suppl 2**: p. S2-12.

109. De Deyn, P.P. and R. D'Hooge, *Animal models of focal epilepsy*. Acta Neurol Belg, 1999. **99**(4): p. 222-5.
110. Stefani, A., F. Spadoni, and G. Bernardi, *Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy?* Epilepsia, 1997. **38**(9): p. 959-65.
111. Sarkisian, M.R., *Overview of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders*. Epilepsy Behav, 2001. **2**(3): p. 201-216.
112. Stafstrom, C.E., et al., *Models of pediatric epilepsies: strategies and opportunities*. Epilepsia, 2006. **47**(8): p. 1407-14.
113. Jensen, F.E., et al., *Epileptogenic effect of hypoxia in the immature rodent brain*. Ann Neurol, 1991. **29**(6): p. 629-37.
114. Painter, M.J., et al., *Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures*. N Engl J Med, 1999. **341**(7): p. 485-9.
115. Raol, Y.H., et al., *A KCNQ channel opener for experimental neonatal seizures and status epilepticus*. Ann Neurol, 2009. **65**(3): p. 326-36.
116. Holmes, G.L., *Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic*. Epilepsia, 1997. **38**(1): p. 12-30.
117. Rakhade, S.N. and F.E. Jensen, *Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms*. Nat Rev Neurol, 2009. **5**(7): p. 380-91.
118. Swann, J.W., R.J. Brady, and D.L. Martin, *Postnatal development of GABA-mediated synaptic inhibition in rat hippocampus*. Neuroscience, 1989. **28**(3): p. 551-61.
119. Brooks-Kayal, A.R. and D.B. Pritchett, *Developmental changes in human gamma-aminobutyric acidA receptor subunit composition*. Ann Neurol, 1993. **34**(5): p. 687-93.
120. Brooks-Kayal, A.R., et al., *gamma-Aminobutyric acid(A) receptor subunit expression predicts functional changes in hippocampal dentate granule cells during postnatal development*. J Neurochem, 2001. **77**(5): p. 1266-78.
121. Gibbs, J.W., 3rd, G.B. Schroder, and D.A. Coulter, *GABAA receptor function in developing rat thalamic reticular neurons: whole cell recordings of GABA-mediated currents and modulation by clonazepam*. J Neurophysiol, 1996. **76**(4): p. 2568-79.
122. Kapur, J. and R.L. Macdonald, *Postnatal development of hippocampal dentate granule cell gamma-aminobutyric acidA receptor pharmacological properties*. Mol Pharmacol, 1999. **55**(3): p. 444-52.

123. Ganguly, K., et al., *GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition*. Cell, 2001. **105**(4): p. 521-32.
124. Hauser, W.A., J.F. Annegers, and L.T. Kurland, *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984*. Epilepsia, 1993. **34**(3): p. 453-68.
125. Cavalheiro, E.A., et al., *The susceptibility of rats to pilocarpine-induced seizures is age-dependent*. Brain Res, 1987. **465**(1-2): p. 43-58.
126. Stafstrom, C.E., J.L. Thompson, and G.L. Holmes, *Kainic acid seizures in the developing brain: status epilepticus and spontaneous recurrent seizures*. Brain Res Dev Brain Res, 1992. **65**(2): p. 227-36.
127. Farwell, J.R., et al., *Phenobarbital for febrile seizures--effects on intelligence and on seizure recurrence*. N Engl J Med, 1990. **322**(6): p. 364-9.
128. Clancy, R.R. and A. Legido, *Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures*. Epilepsia, 1991. **32**(1): p. 69-76.
129. Legido, A., R.R. Clancy, and P.H. Berman, *Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures*. Pediatrics, 1991. **88**(3): p. 583-96.
130. Luby, M., et al., *Hippocampal MRI volumetrics and temporal lobe substrates in medial temporal lobe epilepsy*. Magn Reson Imaging, 1995. **13**(8): p. 1065-71.
131. Hamilton, S.E., et al., *Disruption of the m1 receptor gene ablates muscarinic receptor-dependent M current regulation and seizure activity in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(24): p. 13311-6.
132. Arida, R.M., et al., *The course of untreated seizures in the pilocarpine model of epilepsy*. Epilepsy Res, 1999. **34**(2-3): p. 99-107.
133. Goffin, K., et al., *Cyclicality of spontaneous recurrent seizures in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rat*. Exp Neurol, 2007. **205**(2): p. 501-5.
134. Raol, Y.H., et al., *Enhancing GABA(A) receptor alpha 1 subunit levels in hippocampal dentate gyrus inhibits epilepsy development in an animal model of temporal lobe epilepsy*. J Neurosci, 2006. **26**(44): p. 11342-6.
135. Kubova, H., et al., *Status epilepticus in immature rats leads to behavioural and cognitive impairment and epileptogenesis*. Eur J Neurosci, 2004. **19**(12): p. 3255-65.

136. Raol, Y.S., E.C. Budreck, and A.R. Brooks-Kayal, *Epilepsy after early-life seizures can be independent of hippocampal injury*. Ann Neurol, 2003. **53**(4): p. 503-11.
137. Furtado, M.A., et al., *Study of spontaneous recurrent seizures and morphological alterations after status epilepticus induced by intrahippocampal injection of pilocarpine*. Epilepsy Behav, 2011. **20**(2): p. 257-66.
138. Clifford, D.B., et al., *The functional anatomy and pathology of lithium-pilocarpine and high-dose pilocarpine seizures*. Neuroscience, 1987. **23**(3): p. 953-68.
139. Glien, M., et al., *Repeated low-dose treatment of rats with pilocarpine: low mortality but high proportion of rats developing epilepsy*. Epilepsy Res, 2001. **46**(2): p. 111-9.
140. Ben-Ari, Y., *Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy*. Neuroscience, 1985. **14**(2): p. 375-403.
141. Hellier, J.L., et al., *Recurrent spontaneous motor seizures after repeated low-dose systemic treatment with kainate: assessment of a rat model of temporal lobe epilepsy*. Epilepsy Res, 1998. **31**(1): p. 73-84.
142. Williams, P.A., et al., *Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepticus*. J Neurosci, 2009. **29**(7): p. 2103-12.
143. Nadler, J.V., B.W. Perry, and C.W. Cotman, *Intraventricular kainic acid preferentially destroys hippocampal pyramidal cells*. Nature, 1978. **271**(5646): p. 676-7.
144. Tauck, D.L. and J.V. Nadler, *Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats*. J Neurosci, 1985. **5**(4): p. 1016-22.
145. Hoffmann, A.F., Q. Zhao, and G.L. Holmes, *Cognitive impairment following status epilepticus and recurrent seizures during early development: support for the "two-hit hypothesis"*. Epilepsy Behav, 2004. **5**(6): p. 873-7.
146. Isaeva, E., et al., *Recurrent neonatal seizures result in long-term increases in neuronal network excitability in the rat neocortex*. Eur J Neurosci, 2010. **31**(8): p. 1446-55.
147. Racine, R.J., *Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1972. **32**(3): p. 281-94.

148. Loscher, W., S. Cramer, and U. Ebert, *Differences in kindling development in seven outbred and inbred rat strains*. Exp Neurol, 1998. **154**(2): p. 551-9.
149. Kubova, H. and S.L. Moshe, *Experimental models of epilepsy in young animals*. J Child Neurol, 1994. **9 Suppl 1**: p. S3-11.
150. Loscher, W., *Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy*. Epilepsy Research, 2002. **50**(1-2): p. 105-123.
151. Sayin, U., et al., *Spontaneous seizures and loss of axo-axonic and axo-somatic inhibition induced by repeated brief seizures in kindled rats*. J Neurosci, 2003. **23**(7): p. 2759-68.
152. Lothman, E.W., et al., *Self-sustaining limbic status epilepticus induced by 'continuous' hippocampal stimulation: electrographic and behavioral characteristics*. Epilepsy Res, 1989. **3**(2): p. 107-19.
153. Nissinen, J., et al., *A new model of chronic temporal lobe epilepsy induced by electrical stimulation of the amygdala in rat*. Epilepsy Res, 2000. **38**(2-3): p. 177-205.
154. Mazarati, A., et al., *Epileptogenesis after self-sustaining status epilepticus*. Epilepsia, 2002. **43 Suppl 5**: p. 74-80.
155. P. Mares, H.K., *Electrical stimulation-induced models of seizures*. Models of seizures and epilepsy, ed. P.A.S. A. Pitkanen, S.L. Moshe. 2006, Burlington: Elsevier. 153-9.
156. Reid, C.A., S.F. Berkovic, and S. Petrou, *Mechanisms of human inherited epilepsies*. Prog Neurobiol, 2009. **87**(1): p. 41-57.
157. Rogawski, M.A., *KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy*. Trends Neurosci, 2000. **23**(9): p. 393-8.
158. Escayg, A. and A.L. Goldin, *Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms*. Epilepsia, 2010. **51**(9): p. 1650-8.
159. Kearney, J.A., et al., *Severe epilepsy resulting from genetic interaction between Scn2a and Kcnq2*. Hum Mol Genet, 2006. **15**(6): p. 1043-8.
160. Hawkins, N.A., et al., *Neuronal voltage-gated ion channels are genetic modifiers of generalized epilepsy with febrile seizures plus*. Neurobiol Dis, 2011. **41**(3): p. 655-60.

161. Marsh, E., et al., *Targeted loss of Arx results in a developmental epilepsy mouse model and recapitulates the human phenotype in heterozygous females*. Brain, 2009. **132**(Pt 6): p. 1563-76.
162. Price, M.G., et al., *A triplet repeat expansion genetic mouse model of infantile spasms syndrome, Arx(GCG)10+7, with interneuronopathy, spasms in infancy, persistent seizures, and adult cognitive and behavioral impairment*. J Neurosci, 2009. **29**(27): p. 8752-63.
163. Wakamori, M., et al., *Single tottering mutations responsible for the neuropathic phenotype of the P-type calcium channel*. J Biol Chem, 1998. **273**(52): p. 34857-67.
164. Caddick, S.J., et al., *Excitatory but not inhibitory synaptic transmission is reduced in lethargic (Cacnb4(lh)) and tottering (Cacna1atg) mouse thalami*. J Neurophysiol, 1999. **81**(5): p. 2066-74.
165. Noebels, J., *Spontaneous epileptic mutations in the mouse*. editors. Models of seizures and epilepsy. Models of seizures and epilepsy, ed. P.A.S. A. Pitkanen, S.L. Moshe. 2006, Burlington: Elsevier.
166. Coenen, A.M. and E.L. Van Luijckelaar, *Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats*. Behav Genet, 2003. **33**(6): p. 635-55.
167. van Rijn, C.M., et al., *Effects of the combination of valproate and ethosuximide on spike wave discharges in WAG/Rij rats*. Epilepsy Res, 2004. **59**(2-3): p. 181-9.
168. Dedeurwaerdere, S., et al., *Fluctuating and constant valproate administration gives equivalent seizure control in rats with genetic and acquired epilepsy*. Seizure, 2011. **20**(1): p. 72-9.
169. Hauser, W.A., *The prevalence and incidence of convulsive disorders in children*. Epilepsia, 1994. **35 Suppl 2**: p. S1-6.
170. Cendes, F., et al., *Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study*. Neurology, 1993. **43**(6): p. 1083-7.
171. French, J.A., et al., *Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination*. Ann Neurol, 1993. **34**(6): p. 774-80.

172. Holtzman, D., K. Obana, and J. Olson, *Hyperthermia-induced seizures in the rat pup: a model for febrile convulsions in children*. Science, 1981. **213**(4511): p. 1034-6.
173. Hjerlesen, D.L. and J. Diaz, *Ontogeny of susceptibility to experimental febrile seizures in rats*. Dev Psychobiol, 1988. **21**(3): p. 261-75.
174. Baram, T.Z., A. Gerth, and L. Schultz, *Febrile seizures: an appropriate-aged model suitable for long-term studies*. Brain Res Dev Brain Res, 1997. **98**(2): p. 265-70.
175. Bender, R.A., et al., *Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures*. Hippocampus, 2003. **13**(3): p. 399-412.
176. Dube, C., et al., *Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis*. Brain, 2006. **129**(Pt 4): p. 911-22.
177. Glass, H.C., et al., *Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury*. J Pediatr, 2009. **155**(3): p. 318-23.
178. Epsztein, J., et al., *Late-onset epileptogenesis and seizure genesis: lessons from models of cerebral ischemia*. Neuroscientist, 2008. **14**(1): p. 78-90.
179. Rakhade, S.N., et al., *Development of later life spontaneous seizures in a rodent model of hypoxia-induced neonatal seizures*. Epilepsia, 2011. **52**(4): p. 753-65.
180. Jensen, F.E. and C. Wang, *Hypoxia-induced hyperexcitability in vivo and in vitro in the immature hippocampus*. Epilepsy Res, 1996. **26**(1): p. 131-40.
181. Owens, J., Jr., et al., *Acute and chronic effects of hypoxia on the developing hippocampus*. Ann Neurol, 1997. **41**(2): p. 187-99.
182. Rice, J.E., 3rd, R.C. Vannucci, and J.B. Brierley, *The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat*. Ann Neurol, 1981. **9**(2): p. 131-41.
183. Kadam, S.D. and F.E. Dudek, *Neuropathological features of a rat model for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy with associated epilepsy*. J Comp Neurol, 2007. **505**(6): p. 716-37.
184. Vannucci, S.J. and H. Hagberg, *Hypoxia-ischemia in the immature brain*. J Exp Biol, 2004. **207**(Pt 18): p. 3149-54.
185. Vannucci, R.C. and S.J. Vannucci, *A model of perinatal hypoxic-ischemic brain damage*. Ann N Y Acad Sci, 1997. **835**: p. 234-49.

186. Kadam, S.D., et al., *Continuous electroencephalographic monitoring with radio-telemetry in a rat model of perinatal hypoxia-ischemia reveals progressive post-stroke epilepsy*. J Neurosci, 2010. **30**(1): p. 404-15.
187. Ferriero, D.M., *Neonatal brain injury*. N Engl J Med, 2004. **351**(19): p. 1985-95.
188. Hossain, M.A., *Molecular mediators of hypoxic-ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain*. Epilepsy Behav, 2005. **7**(2): p. 204-13.
189. Williams, P.A., P. Dou, and F.E. Dudek, *Epilepsy and synaptic reorganization in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia*. Epilepsia, 2004. **45**(10): p. 1210-8.
190. Almlil, C.R., et al., *BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia*. Exp Neurol, 2000. **166**(1): p. 99-114.
191. McAuliffe, J.J., L. Miles, and C.V. Vorhees, *Adult neurological function following neonatal hypoxia-ischemia in a mouse model of the term neonate: water maze performance is dependent on separable cognitive and motor components*. Brain Res, 2006. **1118**(1): p. 208-21.
192. Baram, T.Z. and L. Schultz, *Corticotropin-releasing hormone is a rapid and potent convulsant in the infant rat*. Brain Res Dev Brain Res, 1991. **61**(1): p. 97-101.
193. Kabova, R., et al., *Age-specific N-methyl-D-aspartate-induced seizures: perspectives for the West syndrome model*. Epilepsia, 1999. **40**(10): p. 1357-69.
194. Galvan, C.D., et al., *Blockade of neuronal activity during hippocampal development produces a chronic focal epilepsy in the rat*. J Neurosci, 2000. **20**(8): p. 2904-16.
195. Velisek, L., et al., *Model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartic acid in prenatally impaired brain*. Ann Neurol, 2007. **61**(2): p. 109-19.
196. Scantlebury, M.H., et al., *A model of symptomatic infantile spasms syndrome*. Neurobiol Dis, 2010. **37**(3): p. 604-12.
197. Lee, C.L., et al., *A new animal model of infantile spasms with unprovoked persistent seizures*. Epilepsia, 2008. **49**(2): p. 298-307.
198. Pitkanen, A. and T.K. McIntosh, *Animal models of post-traumatic epilepsy*. J Neurotrauma, 2006. **23**(2): p. 241-61.
199. Annegers, J.F., et al., *Seizures after head trauma: a population study*. Neurology, 1980. **30**(7 Pt 1): p. 683-9.

200. Golarai, G., et al., *Physiological and structural evidence for hippocampal involvement in persistent seizure susceptibility after traumatic brain injury*. J Neurosci, 2001. **21**(21): p. 8523-37.
201. McIntosh, T.K., et al., *Traumatic brain injury in the rat: characterization of a lateral fluid-percussion model*. Neuroscience, 1989. **28**(1): p. 233-44.
202. D'Ambrosio, R., et al., *Progression from frontal-parietal to mesial-temporal epilepsy after fluid percussion injury in the rat*. Brain, 2005. **128**(Pt 1): p. 174-88.
203. Hunt, R.F., S.W. Scheff, and B.N. Smith, *Posttraumatic epilepsy after controlled cortical impact injury in mice*. Exp Neurol, 2009. **215**(2): p. 243-52.
204. Shoubridge, C., T. Fullston, and J. Gecz, *ARX spectrum disorders: making inroads into the molecular pathology*. Hum Mutat, 2010. **31**(8): p. 889-900.
205. Bandmann, O. and E.A. Burton, *Genetic zebrafish models of neurodegenerative diseases*. Neurobiol Dis, 2010. **40**(1): p. 58-65.
206. Hortopan, G.A., M.T. Dinday, and S.C. Baraban, *Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish*. J Neurosci, 2010. **30**(41): p. 13718-28.
207. Baraban, S.C., et al., *Pentylenetetrazole induced changes in zebrafish behavior, neural activity and c-fos expression*. Neuroscience, 2005. **131**(3): p. 759-68.
208. Lee, Y., et al., *Improvement of pentylenetetrazol-induced learning deficits by valproic acid in the adult zebrafish*. Eur J Pharmacol, 2010. **643**(2-3): p. 225-31.
209. Williams, P.A., et al., *Development of spontaneous seizures after experimental status epilepticus: implications for understanding epileptogenesis*. Epilepsia, 2007. **48 Suppl 5**: p. 157-63.
210. Okuyama, E., et al., *Usnic Acid and Diffractaic Acid as Analgesic and Antipyretic Components of Usnea-Diffracta*. Planta Medica, 1995. **61**(2): p. 113-115.
211. Taguchi, H., U. Sankawa, and S. Shibata, *Biosynthesis of natural products. VI. Biosynthesis of usnic acid in lichens. A general scheme of biosynthesis of usnic acid*. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1969. **17**(10): p. 2054-60.
212. Willett, K.L., R.A. Roth, and L. Walker, *Workshop overview: Hepatotoxicity assessment for botanical dietary supplements*. Toxicological Sciences, 2004. **79**(1): p. 4-9.

213. Bent, S. and R. Ko, *Commonly used herbal medicines in the United States: A review*. American Journal of Medicine, 2004. **116**(7): p. 478-485.
214. Cocchiello, M., et al., *A review on usnic acid, an interesting natural compound*. Naturwissenschaften, 2002. **89**(4): p. 137-146.
215. R. K. Sharma, P.J.J., *Acidity of usnic acid*. Indian Journal of Chemistry 1966. **4**: p. 16-18.
216. Cardarelli, M., et al., *Antimitotic effects of usnic acid on different biological systems*. Cellular and Molecular Life Sciences, 1997. **53**(8): p. 667-672.
217. M. Backor, J.G., J. Hudak, W., Zeigler. , *The biological role of secondary metabolites from lichens. 1. The influence of usnic acid on bimolecular lipid membranes*. Physiologia Plantarum, 1997. **29**: p. 67-71.
218. Mitchell, P., *Vectorial chemistry and the molecular mechanics of chemiosmotic coupling: power transmission by proticity*. Biochem Soc Trans, 1976(4): p. 399-430.
219. AN Abo-Khatwa, A.a.R., DA al Jawhari, *Lichen acids as uncouplers of oxidative phosphorylation of mouse-liver mitochondria*. Nat Toxins, 1996(4): p. 96-102.
220. Han, D., et al., *Usnic acid-induced necrosis of cultured mouse hepatocytes: inhibition of mitochondrial function and oxidative stress*. Biochemical Pharmacology, 2004. **67**(3): p. 439-451.
221. Shibamoto, T., *Ames Mutagenicity Tests of Products from a Heated Potato-Starch System*. Food and Chemical Toxicology, 1984. **22**(2): p. 119-122.
222. Takani, M. and K. Takahashi, *Usnic Acid .18. The Photolyses of Usnic Acid and Its Derivatives (1)*. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985. **33**(7): p. 2772-2777.
223. Kutney, J.P., et al., *Studies in the Usnic Acid Series .9. The Biodegradation of (+)-Usnic Acid by Mucor-Globosus*. Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie, 1984. **62**(2): p. 320-325.
224. Yamamoto, Y., R. Mizuguchi, and Y. Yamada, *Tissue-Cultures of Usnea-Rubescens and Ramalina-Yasudae and Production of Usnic Acid in Their Cultures*. Agricultural and Biological Chemistry, 1985. **49**(11): p. 3347-3348.
225. Pereira, E.C., et al., *Bioproduction of Usnic Acid from Acetate by Kaolinite Immobilized Cells of Cladonia-Substellata Vain*. Acta Societatis Botanicorum Poloniae, 1995. **64**(2): p. 171-174.

226. Sweetman, S.C., *The first record of velociraptorine dinosaurs (Saurischia, Theropoda) from the Wealden (Early Cretaceous, Barremian) of southern England*. Cretaceous Research, 2004. **25**(3): p. 353-364.
227. Correche, E.R., et al., *Study of the cytotoxic and antimicrobial activities of usnic acid and derivatives*. Fitoterapia, 1998. **69**(6): p. 493-501.
228. Ingolfssdottir, K., et al., *Antimycobacterial activity of lichen metabolites in vitro*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 1998. **6**(2): p. 141-144.
229. Lauterwein, M., et al., *In-Vitro Activities of the Lichen Secondary Metabolites Vulpinic Acid, (+)-Usnic Acid, and (-)-Usnic Acid against Aerobic and Anaerobic Microorganisms*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1995. **39**(11): p. 2541-2543.
230. H. Elo, J.M., E. Pelttari 94:465–468., *Potent activity of the lichen antibiotic (+)-usnic acid against clinical isolates of vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Naturwissenschaften 2007(94): p. 465-468.
231. Ghione, M., D. Parrello, and L. Grasso, *Usnic Acid Revisited, Its Activity on Oral Flora*. Chemioterapia, 1988. **7**(5): p. 302-305.
232. Grasso, L., P.E. Ghirardi, and M. Ghione, *Usnic Acid, a Selective Antimicrobial Agent against Streptococcus-Mutans - a Pilot Clinical-Study*. Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental, 1989. **45**(6): p. 1067-1070.
233. Proksa, B., et al., *(-)-Usnic acid and its derivatives. Their inhibition of fungal growth and enzyme activity*. Pharmazie, 1996. **51**(3): p. 195-196.
234. Seifert, P. and M. Spitznas, *Fine-Structure and Neuropeptides of the Meibomian Gland*. Vision Research, 1995. **35**: p. 3443-3443.
235. Wu, J.S. and G.M. Faeth, *Effect of Ambient Turbulence Intensity on Sphere Wakes at Intermediate Reynolds-Numbers*. Aiaa Journal, 1995. **33**(1): p. 171-173.
236. Scirpa, P., et al., *[A zinc sulfate and usnic acid preparation used as post-surgical adjuvant therapy in genital lesions by Human Papillomavirus]*. Minerva Ginecol, 1999. **51**(6): p. 255-60.
237. Vijayakumar, C.S., et al., *Anti-inflammatory activity of (+)-usnic acid*. Fitoterapia, 2000. **71**(5): p. 564-6.

238. Hausen, B.M., L. Emde, and V. Marks, *An Investigation of the Allergenic Constituents of Cladonia-Stellaris (Opiz) Pous and Vezda (Silver Moss, Reindeer Moss or Reindeer Lichen)*. Contact Dermatitis, 1993. **28**(2): p. 70-76.
239. Venkataramana, D. and D.R. Krishna, *Pharmacokinetics of D(+)-Usnic Acid in Rabbits after Intravenous Administration*. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 1993. **18**(2): p. 161-163.
240. Krishna, D.R. and D. Venkataramana, *Pharmacokinetics of D(+)-Usnic Acid in Rabbits after Intravenous and Oral-Administration*. Drug Metabolism and Disposition, 1992. **20**(6): p. 909-911.
241. Foti, R.S., et al., *Metabolism and related human risk factors for hepatic damage by usnic acid containing nutritional supplements*. Xenobiotica, 2008. **38**(3): p. 264-280.
242. R.B.Johnson, G.F., *The mode of action of the antibiotic, usnic acid*. Arch Biochem, 1950(28): p. 317-323.
243. Koparal, A.T., B.A. Tuylu, and H. Turk, *In vitro cytotoxic activities of (+)-usnic acid and (-)-usnic acid on V79, A549, and human lymphocyte cells and their non-genotoxicity on human lymphocytes*. Natural Product Research, 2006. **20**(14): p. 1300-1307.
244. Albekairi, A.M., et al., *Mitodepressive, Clastogenic and Biochemical Effects of (+)-Usnic Acid in Mice*. Journal of Ethnopharmacology, 1991. **33**(3): p. 217-220.
245. Marshak, A. and M. Kuschner, *The action of streptomycin and usnic acid on the development of tuberculosis in guinea pigs*. Public Health Rep, 1950. **65**(5): p. 131-44.
246. Ribeiro-Costa, R.M., et al., *In vitro and in vivo properties of usnic acid encapsulated into PLGA-microspheres*. Journal of Microencapsulation, 2004. **21**(4): p. 371-384.
247. Santos, N.P.D., et al., *Nanoencapsulation of usnic acid: An attempt to improve antitumour activity and reduce hepatotoxicity*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2006. **64**(2): p. 154-160.
248. Odabasoglu, F., et al., *Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats*. Journal of Ethnopharmacology, 2006. **103**(1): p. 59-65.
249. Dailey, R.N., et al., *Toxicity of the lichen secondary metabolite (+)-usnic acid in domestic sheep*. Veterinary Pathology, 2008. **45**(1): p. 19-25.

250. Cook, W.E., et al., *Paresis and death in elk (Cervus elaphus) due to lichen intoxication in Wyoming*. Journal of Wildlife Diseases, 2007. **43**(3): p. 498-503.
251. Cetin, H., et al., *Insecticidal activity of major lichen compounds, (-)- and (+)-usnic acid, against the larvae of house mosquito, Culex pipiens L.* Parasitology Research, 2008. **102**(6): p. 1277-1279.
252. Joseph, A., et al., *Effect of (+)-usnic acid on mitochondrial functions as measured by mitochondria-specific oligonucleotide microarray in liver of B6C3F(1) mice*. Mitochondrion, 2009. **9**(2): p. 149-158.
253. Cakil D, Yildirim M, Ayyildiz M, Agar E. The effect of co-administration of the NMDA blocker with agonist and antagonist of CB1-receptor on penicillin-induced epileptiform activity in rats. Epilepsy Research. 2011; 93: 128—137.
254. Ingrid Stanize Leite, Adelissandra S.S. Castelhana, Roberta M. Cysneiros Effect of diazepam on sociability of rats submitted to neonatal seizures. doi:10.1016/j.dib.2016.03.029
255. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. Neurology 2004;63(10):S3–8.
256. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. Current Opinion in Neurology 2010;23(2):164–9.
257. Liang, L.P., Ho, Y.S., Patel, M., 2000. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage. Neuroscience 101, 563–570
258. Liang, L.P., Patel, M., 2006. Seizure-induced changes in mitochondrial redox status. Free Radic. Biol. Med. 40, 316–322
259. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. Acta Neurol Scand 2006;114:217–38
260. Finsterer J, Jarius C, Eichberger H. Phenotype variability in 130 adult patients with respiratory chain disorders. J Inher Metab Dis 2001;24:560–76
261. Barritt, G. J., Litjens, T. L., Castro, J., Aromataris, E., and Rychkov, G. Y. (2009). Store-operated Ca²⁺ channels and microdomains of Ca²⁺ in liver cells. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 36, 77–83.

262. Targos, B., Baranska, J., and Pomorski, P. Store-operated calcium entry in physiology and pathology of mammalian cells. (2005). *Acta Biochim. Pol.* 52, 397–409.
263. Paschen, W., and Doutheil, J. Disturbances of the functioning of endoplasmic reticulum: a key mechanism underlying neuronal cell injury? (1999). *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 1–18.



ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Artvin Hopa’da doğdum. İlköğrenimimi İstanbul’da tamamladım. 2004-2008 yılları arasında Üsküdar Burhan Felek YDA. Lisesi’nde ortaöğretim eğitimimi aldım. 2012 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İngilizce Biyoloji Bölümünden mezun oldum. Biyoloji bölümünü üç yılda bitirdim. 2013 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başladım. Aynı zaman zarfında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi’nin açtığı Pedagojik Formasyon Eğitimi ile Pedagojik Fomasyon Sertifikasını aldım. 2014 yılında Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı kapsamında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’na araştırma görevlisi olarak atandım. 2016 yılında ise “Usnik Asidin Penisilin ile Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi “konulu yüksek lisansımı tamamladım.