

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANA BİLİM DALI**

**DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİ OLUŞTURULAN
BALB/C FARELERDE TURP BİTKİSİ (RAPHANUS
SATIVUS) EKSTRESİNİN OLASI ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Gülderen KEREK**

**Danışman
Doç. Dr. İlyas UÇAR**

Yüksek Lisans Tezi

**Mayıs 2024
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİ OLUŞTURULAN
BALB/C FARELERDE TURP BİTKİSİ (RAPHANUS
SATIVUS) EKSTRESİNİN OLASI ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

**Hazırlayan
Gülderen KEREK**

**Danışman
Doç. Dr. İlyas UÇAR**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TYL-2023-12561 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Mayıs 2024
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı Soyadı: Gülderen KEREK

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

Deneyssel Epilepsi Modeli Oluşturulan Balb/C Farelerde Turp Bitkisi (Raphanus Sativus) Ekstresinin Olası Etkilerinin Araştırılması adlı **Yüksek Lisans tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi 'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Gülderen KEREK

Danışman

Doç. Dr. İlyas UÇAR

Anatomi ABD Başkanı

Prof. Dr. Harun ÜLGER

KABUL VE ONAY

Doç. Dr. İlyas UÇAR danışmanlığında **Gülderen KEREK** tarafından hazırlanan “**Deneyisel Epilepsi Modeli Oluşturulan Balb/C Farelerde Turp Bitkisi (Raphanus Sativus) Ekstresinin Olası Etkilerinin Araştırılması**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

Üye :Prof. Dr. Harun ÜLGER

Danışman: Doç. Dr. İlyas UÇAR

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Kadirhan DOĞAN

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimin başından sonuna kadar tez konumun belirlenmesinde, planlanmasında ve yürütülmesinde bana yardımcı olan desteklerini esirgemeyen, akademisyen olmam konusunda beni teşvik edip yüreklendiren danışman hocam Doç. Dr. İlyas UÇAR'a,

Engin tecrübeleri ile gerek tezime dair gerekse hayata dair konularda yolumu aydınlatan ve beni her zaman destekleyen çok kıymetli hocam Sayın Bölüm Başkanımız Prof. Dr. Harun ÜLGER'e,

Yüksek lisans sürecimin ilk gününden itibaren beni yalnız bırakmayıp yaptığı çalışmalara dâhil ederek birçok deneysel çalışma hakkında bilgi sahibi olmamı sağlayan, çalışkanlığı ile bana ilham veren, sevgili hocam Dr. Sümeyye UÇAR'a,

Eğitim sürecim boyunca bana destek olan, aile yakınlığı gösteren Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, öğretim görevlisine, araştırma görevlilerine ve tüm bölüm personeline,

Tüm eğitim sürecim boyunca yanımda olan, bana olan inancını her zaman hissettiren ve umutsuzluğa kapıldığım anlarda beni motive eden canım annem Emel KEREK, canım babam Şükrü KEREK, canım babaannem ve canım kardeşlerime,

Laboratuvar çalışmalarında ve tez yazım sürecinde varlığını hissettiğim sevgili arkadaşlarım Zeynep HASÖZHAN, Gamze Nur KOÇAR KAHRIMAN, Selin Gökçe EVEREKLİOĞLU ve Hazal ŞAHİNER'e,

Tüm akademi sürecim boyunca yanımda olup varlığını ve desteğini her zaman hissettiren sevgili nişanlım Abdullah Recep DOĞANGÜN'e,

Son olarak TYL-2023-12561 kodlu tez projemin mali desteğini sağlayan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne çok teşekkür ediyorum.

Gülderen KEREK
Mayıs 2024

DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİ OLUŞTURULAN BALB/C FARELERDE TURP BİTKİSİ (RAPHANUS SATIVUS) EKSTRESİNİN OLASI ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gülderen KEREK

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Anatomi Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Mayıs 2024

Danışman: Doç. Dr. İlyas UÇAR

ÖZET

Epilepsi beyindeki sinir hücrelerinde olağandışı ve aşırı elektriksel deşarjlar sonucu gelişen beklenmedik, tekrarlayıcı ve belirli bir neden olmaksızın tetiklenmiş nöbetler ile karakterize bir rahatsızlıktır. Yaygınlığı sebebi ile etiyolojisine ve tedavisine yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir. Bu çalışmada epilepsili bireylerde tedavi amaçlı yaygın şekilde kullanılan valproik asit (VPA) ile turp bitkisi ekstresi kullanılmış olup ekstraktın nöbetler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu inceleme Balb/C erkek fareler kullanılarak hazırladığımız epilepsi modelinde gerçekleştirildi. Hayvanlar üzerinde akut epilepsi modeli geliştirmek amacıyla 60 mg/kg pentilentetrazol (PTZ) kullanıldı. Tedavi amaçlı 100 mg/kg VPA ve epilepsi üzerindeki etkinliğini test etmek üzere antioksidan içeriği yüksek olan Turp bitkisi ekstresi 50 mg/kg doz ile kullanıldı. Hayvanlar Kontrol, PTZ, VPA + PTZ, Turp + PTZ ve VPA + Turp + PTZ olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki hayvanlara aynı strese maruz kalmaları için 7 gün boyunca 1 ml salin verildi. Kontrol ve PTZ grubuna 7 gün boyunca 1 ml salin, VPA + PTZ grubuna 7 gün boyunca 100 mg/kg VPA, Turp + PTZ grubuna 7 gün boyunca 50 mg/kg turp ekstresi ve son olarak VPA + Turp + PTZ grubuna ise 7 gün boyunca 100 mg/kg VPA ve 50 mg/kg turp ekstresi verildi. Tüm bu uygulamalar gavaj yoluyla yapıldı. 8. Gün VPA ve turp uygulamalarının ardından 60 mg/kg PTZ uygulaması yapıldı. Ardından şeffaf pleksi kafeslerde 30 dakika süreyle video kaydına alındılar. Videolar izlenilerek nöbetlerin sayısı, latansı, süresi, Racine Konvülsiyon Skalasına göre şiddeti tespit edildi. VPA ve turp ekstresini birlikte alan hayvanların nöbet sayısında azalma ve nöbet başlangıcında gecikme görüldü. Bu pozitif etkinin turpun içeriğinde yer alan antioksidan maddelerden kaynaklandığını düşünmekle birlikte konuyla ilgili detaylı çalışma yapılmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Deneysel epilepsi; Nöbet; Pentilentetrazol; Raphanus sativus; Valproik asit.

**INVESTIGATION OF POSSIBLE EFFECTS OF RADISH PLANT
(RAPHANUS SATIVUS) EXTRACT IN BALB/C MICE ESTABLISHED
EXPERIMENTAL EPILEPSY MODEL**

Gülderen KEREK

Erciyes University, Insitute Of Health SciencesFaculty

Department of Anatomy

Master Thesis May 2024

Supervisor: Doç. Dr. İlyas UÇAR

ABSTRACT

Epilepsy is a disorder characterized by unexpected, repetitive and unexplained seizures that develop as a result of unusual and excessive electrical discharges in nerve cells in the brain. Due to its prevalence, studies on its etiology and treatment continue to increase. In this study, valproic acid (VPA), which is widely used for treatment in individuals with epilepsy, and radish plant extract were used and the effects of the extract on seizures were examined. This examination was performed in the epilepsy model we prepared using Balb/C male mice. 60 mg/kg pentylenetetrazol (PTZ) was used to develop an acute epilepsy model on animals. 100 mg/kg VPA was used for therapeutic purposes and Radish plant extract, which has high antioxidant content, was used at a dose of 50 mg/kg to test its effectiveness on epilepsy. Articles and theses in the literature were used to determine the doses. Animals were divided into 5 groups: Control, PTZ, VPA + PTZ, Radish + PTZ and VPA + Radish + PTZ. Animals in the control group were given 1 ml of saline for 7 days to be exposed to the same stress. Control and PTZ groups received 1 ml saline for 7 days, VPA + PTZ group received 100 mg/kg VPA for 7 days, Radish + PTZ group received 50 mg/kg radish extract for 7 days, and VPA + Radish + PTZ group received 100 mg/kg VPA and 50 mg/kg of radish extract was given for 7 days. All these applications were done through gavage. On the 8th day, 60 mg/kg PTZ was applied after VPA and radish applications. They were then video recorded in transparent plexiglass cages for 30 minutes. By watching the videos, the number, latency, duration, and severity of seizures according to the Racine Convulsion Scale were determined. Animals receiving VPA and radish extract together showed a decrease in the number of seizures and a delay in the onset of seizures. Although we think that this positive effect is due to the antioxidant substances contained in radish, we recommend that a detailed study be conducted on the subject.

Key Words: Experimental Epilepsy; Pentylenetetrazole; Raphanus sativus; seizure Valproic acid.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM.....	2
2.2. EPİLEPSİ TARİHÇESİ.....	3
2.3. EPİLEPSİ EPİDEMİYOLOJİSİ	6
2.4. EPİLEPSİ RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.5. EPİLEPSİ PATOFİZYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ	7
2.6. EPİLEPSİ SINIFLANDIRMASI	12
2.7. EPİLEPSİDE TANI VE TEDAVİ	17
2.8. VALPROİK ASİT	21
2.9. OKSİDATİF STRES	23
2.10. TURP.....	24
2.11. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ.....	26
2.11.1. Pentilentetrazol	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	31
3. 2. Kullanılan Kimyasallar ve Bitki Ekstresi.....	33
3.2.1. Pentilentetrazol (PTZ).....	33
3.2.2. Valproik Asit.....	35
3.2.3. Bitkisel Ekstrakt	36

3.2.3.1. Turp Ekstresinin Elde Edilmesi.....	36
3.2.3.2. Turp Ekstresinin Uygulanması.....	37
3.3. Değerlendirme Parametreleri.....	37
3.3.1. Hayvanların Video Kaydının Alınması ve Analizi	37
3.3.1.1. Geçirilen Nöbet Sayısının Analizi	38
3.3.1.2. Nöbet Latansının (Gecikme Süresi) Ölçülmesi.....	38
3.3.1.3. Geçirilen Nöbetlerin Evrelerinin Analizi	38
3.3.1.4. Nöbet Sürelerinin Analizi.....	39
4. BULGULAR.....	41
4.1. Deney Gruplarının Video Kaydına Ait Bulgular	44
4.1.1. Geçirilen Nöbet Sayısının Analizi	44
4.1.2. Nöbet Latansının (Gecikme Süresi) Ölçülmesi.....	47
4.1.3. Geçirilen Nöbetlerin Evrelerinin Analizi	49
4.1.4. Geçirilen Nöbetlerin Sürelerinin Analizi	50
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKÇA.....	59
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gama-aminobutirik asit
MR	: Manyetik rezonans
PTZ	: Pentilentetrazol
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SF	: Serum fizyoloji
UEMD	: Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği
VPA	: Valproik Asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Epilepsi Risk Faktörleri.....	7
Tablo 2.2.	UEMD 2017 nöbet tipleri sınıflandırması basit versiyonu.....	14
Tablo 2.3.	UEMD 2017 nöbet tipleri sınıflandırması genişletilmiş versiyonu	14
Tablo 2.4.	Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları	18
Tablo 2.5.	Yaygın epilepsi ilaçlarının avantaj ve dezavantajları	19
Tablo 2.6.	DeneySEL modeller ve bu modellerin oluşturdukları nöbet tipleri	28
Tablo 2.7.	Lokal ve sistemik uygulama sonrası görülen nöbet tipleri.....	30
Tablo 3.1.	Gerçekleştirilen uygulamaların takvimi	38
Tablo 3.2.	Racine Konvülsiyon Skalası.....	40
Tablo 4.1.	Geçirilen nöbet sayısı istatistiksel analizi	41
Tablo 4.2.	Nöbet latansının istatistiksel analiz sonuçları.....	43
Tablo 4.3.	Nöbet evlerinin istatistiksel analiz sonucu	45
Tablo 4.4.	Nöbet sürelerinin istatistiksel analizi	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Epilepsi hastası bir adamın etrafında duran bir grup insan.....	4
Şekil 2.2.	Cerrahi atlası Cerrahiyetül Haniye'den (İmparatorluk cerrahisi) epilepsi tedavisi.15. yüzyılda (1465) çizilmiştir	5
Şekil 2.3.	Uyarım ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulması	9
Şekil 2.4.	GABA aktivasyonunu	10
Şekil 2.5.	Epilepsinin Yaygın Etiyolojileri	11
Şekil 2.6.	Fokal ve jeneralize nöbetlerin beyindeki etkilediği alanlar	12
Şekil 2.7.	Epilepsinin sınıflandırma sistemi	14
Şekil 2.8.	Antiepileptik ilaçların piyasaya çıkış tarihleri.....	22
Şekil 2.9.	Turp Bitkisi	25
Şekil 2.10.	Uyarılmış modeller	27
Şekil 3.1.	Turp ekstresinin gavaj yoluyla uygulanması.....	33
Şekil 3.2.	PTZ'nin hassas tartıda tartılması	34
Şekil 3.3.	VPA'nın hassas tartıda tartılması	35
Şekil 3.4.	Turp ekstresinin dondurulmuş hali	36
Şekil 3.5.	Turp ekstresinin hassas tartıda tartılması	37
Şekil 3.6.	Nöbet geçiren fare (A: Örnek 1 B: Örnek 2).....	39
Grafik 4.1.	Geçirilen Nöbet Sayısı	46
Grafik 4.2.	Nöbet Latansı (Gecikme Süresi)	48
Grafik 4.3.	Nöbet Latanslarının Ortalaması.....	48
Grafik 4.4.	Nöbet Evrelerinin Ortalaması.....	49
Grafik 4.6.	Nöbet Sürelerinin Ortalamaları	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi herhangi bir dış etken tarafından tetiklenmeksizin aniden gelişen artmış nöronal aktivite ile karakterize bir beyin rahatsızlığıdır (Beghi ve ark., 2015). Halen esas patofizyoloji kesin bir biçimde ifade edilememiş olup epilepsi üzerine yapılan çalışmalar giderek yaygınlaşmaktadır (Bora ve ark., 2018). Bu amaca yönelik deneysel epilepsi modelleri oluşturulmakta, kimyasal ve doğal kaynaklı maddelerin etkinliği test edilmektedir (Chang ve ark., 2024; Van Erum ve ark., 2019). Patofizyolojisi konusunda kabul gören en yaygın mekanizmalardan biri uyarım ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulmasıdır. Bir başka deyişle glutamatın nörotransmisyonundaki artma ve/veya Gama-aminobutirik asit'in (GABA) nörotransmisyonunda azalmadır (DiNuzzo ve ark., 2014). Bu nedenle tedavisinde GABAerjik inhibisyonu güçlendirmeye yönelik ilaçlar kullanılmaktadır. Valproik asit (VPA) günümüzde tedavide en yaygın kullanılan etken maddelerden biri olup hem GABA'nın inhibitör etkisini artırıcı hem de sodyum kanallarını inhibe ederek glutamaterjik eksitasyonu azaltıcı etkiye sahiptir (Bora ve ark., 2018). Bununla birlikte VPA'nın kilo alımı ve hepatotoksisite gibi yan etkileri bulunmaktadır (Moshé ve ark., 2015). Epilepsiye yol açtığı düşünülen bir diğer mekanizma moleküler düzeyde artmış oksidatif stres ve serbest radikallerin aşırı nöronal uyarılmaya yol açmasıdır. (Geronzi ve ark., 2018).

Turp bitkisi (*Raphanus Sativus*) daha önce antioksidan özelliği nedeniyle nörodejeneratif bir hastalık modelinde kullanılmış ve olumlu etkilerinin olduğuna dair bulgular rapor edilmiştir (Uçar, 2023). Bu bağlamda çalışmamızda yetişkin erkek Balb/C farelerinde pentilentetrazol kimyasalı kullanarak epilepsi modeli oluşturmayı, oluşturduğumuz epilepsi modelinde turp bitkisinin koruyucu etkinliğini ve VPA'ya destekleyici etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Epileptik nöbet beyindeki anormal, aşırı ve eşzamanlı nöronal aktiviteye bağlı olarak geçici belirti ve/veya semptomların ortaya çıkması olarak tanımlanmakla birlikte epilepsinin bir hastalık mı, hastalıklara eşlik eden bir semptom mu veya başlı başına bir sendrom mu olduğu konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği (UEMD) ve Uluslararası Epilepsi Bürosu tarafından 2005 yılında epilepsi ve epileptik nöbet tanımları hakkında fikir birliğine varılmıştır. Fisher ‘Epilepsi bir sendrom değil derken bazıları bir beyin bozukluğuna sekonder olan bazıları ise görünüşte primer olan sendrom bozukluklarının koleksiyonudur’ şeklinde ifade etmiştir (Fisher, 1989). Nihai olarak epilepsi için epileptik nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı bir yatkınlık ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarıyla karakterize edilen bir beyin bozukluğu tanımı kabul edilmiştir (Fisher ve ark., 2005). Demir ve arkadaşları tarafından epileptik nöbetin tanımı beyindeki nöronların anormal ve yoğun deşarjları sonucu ortaya çıkan, şuur değişiklikleri ile birlikte olan ya da olmayan motor, duysal, otonomik ya da psişik semptomlarla karakterize bir durumdur. (Demir ve ark., 2018). Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği epilepsi için pratikte ve klinikte kullanılan farklı tanımlamalar yapmıştır (Fisher ve ark, 2014).

Epileptogenezis, epilepsinin gelişim sürecini ifade etmekte olup beyne zarar veren bir hasarın (örneğin travmatik beyin hasarı, inme, bulaşıcı hastalıkların) sonucunda spontan nöbetlerin oluşmasına neden olan moleküler ve hücrel değişikliklerin eşlik ettiği süreç olarak adlandırılır (Pitkanen ve Lükasiuk, 2009).

2.2. EPİLEPSİ TARİHÇESİ

Oldukça eski bir tarihe sahip olan epilepsi farklı toplumlar tarafından farklı şekillerde isimlendirilmiştir (Kaculin ve ark., 2021). Epilepsi kelimesi; Yunanca'da tutmak, hakim olmak ve ele geçirmek gibi anlamlar içeren 'epilambabein' fiilinden türemiştir (Magiorkinis ve ark., 2010). Arapça'da sara olarak isimlendirilir. Bu ismin anlamı yere vurmak olan 'sar' fiilinden gelmektedir (Eşkazan, 2008). Epilepsi ile ilgili gözlemlerin tarihi Asurlular ve Babillilerin tıbbi metinlerine, yaklaşık M.Ö. 2000 yıllarına kadar uzanmaktadır. İlk epileptik nöbetin tanımı M.Ö. 2000'de, Mezopotamya bölgesinde kullanılan Akad diliyle yazılmış bir metinde yer alır. Yazar, epilepsiye benzeyen belirtilere sahip bir hastayı şöyle tanımlamıştır: "Boynu sola dönüyor, elleri ve ayakları gergin ve gözleri geniş açık, ağzından bilincinin olmadığı bir halde köpük akıyor." Şifa arayan kişi, durumu 'antasubbû' olarak teşhis etmiş, bu da "günahın eli" olarak çevrilen, Ay tanrısı tarafından getirildiği düşünülen bir durum olarak kabul edilmiştir. (Labat, 1951). Başlangıçta ilahi bir hastalık veya şeytani bir ele geçirme olarak görülmüştür (Magiorkinis ve ark., 2010).

Eski Çin, Eski Mısır, Eski Hint ve Eski Roma uygarlıklarında epilepsi ile ilgili farklı tanımlamalar ve tedavi yaklaşımları kullanmışlardır. Ancak epilepsi ilgili ilk modern ve önemli yaklaşım Tıbbın babası olarak da bilinen Hippocrates tarafından M.Ö. 460 yılında yapılmıştır (Kranz, 1948). Hippocrates yazdığı 'Kutsal Hastalık' isimli kitabında epilepsiye derinlemesine incelmış ve epilepsiye beyin hastalığı olarak tanımlamıştır (Bora ve ark., 2018).



Şekil 2.1. Epilepsi hastası bir adamın etrafında duran bir grup insan (Bannet, 2017; Duplessi-Bertaux,)

Avrupa’da skolastik düşüncenin hâkim olduğu Orta Çağ’da İbn-i Sina (980-1037) ve Ebu Bekir er-Razi (865-925) tıp üzerine olan eserlerinde epilepsiye ve tedavisine detaylı bir biçimde yer vermişlerdir (Bora ve ark., 2018). Şekil 2.1’de 18. yüzyılda Jean Duplessi-Bertaux tarafından yapılan epilepsi konulu çizime yer verilmiştir. Ancak çok daha öncesinde Osmanlı İmparatorluğu'nun erken döneminde yaşamış ünlü Türk cerrah Sefereddin Sabuncuoğlu (MS 1385-1468) tarafından yazılan ve 15. yüzyılın ilk resimli tıp kitabı olma unvanına sahip olan *Cerrahiyetül Haniye* adlı eserde epilepsi tedavisine çizimleri ile yer verilmiştir. Ayrıca kitapta omurga travması, migren, yüz felci, inme, bel ağrısı, kranial kırık ve hidrosefali gibi birçok hastalığa da değinilmiştir (Elmac, 2000). Söz konusu çizimlerden bir tanesi Şekil 2.2. 'de gösterilmiştir (Cerrahiyetül Haniyye; Ladino ve ark., 2013).



Şekil 2.2. Cerrahi atlası Cerrahiyetül Haniye'den (İmparatorluk cerrahisi) epilepsi tedavisi. 15. yüzyılda (1465) çizilmiştir. Koleksiyon: Atatürk Modern Türk Tarihi Enstitüsü, İstanbul, Türkiye. Sanatçı: Seferreddin Sabuncuoğlu

Epilepsi yaşamı kısıtlayıcı bir rahatsızlık olmasıyla bilinmesine karşın Büyük İskender, Julius Caesar, Fyodor Dostoyevski ve Alfred Nobel gibi epilepsi hastası olan kişiler gösterdikleri başarılar ile tarihte yer almışlardır (Temkin, 1971). Epilepsi konusunda modern adımlar John Hughlings Jackson'ın (1835-1911) çalışmalarıyla atılmaya başlamıştır. Jackson çalışmalarında fokal epilepsi nöbet modelini açıklamış ve epilepsinin deşarj yapan lezyonlar olduğunu söylemiştir. 20. yüzyılın ilk çeyreğinde yaşanan önemli gelişme ise Hans Berger tarafından geliştirilen elektroensefalografi (EEG) tekniği olup günümüzde de klinikte kullanılmaya devam etmektedir (Bora ve ark., 2018). Geline nokta epilepsinin altında yatan mekanizma ve patofizyolojisi henüz tam olarak çözülememiş olsa dahi bu konuda yapılan çalışmaların artmış olması ve mevcut bilgi birikimi gelecek için umut vericidir (Bora ve ark., 2018).

2.3. EPİLEPSİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya genelinde her yıl yaklaşık olarak 2,4 milyon kişi epilepsi tanısı almaktadır (Pitkanen ve ark., 2019). UEMD'nin 2019'da yayınladığı rapora göre dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayı epilepsiyi dünyada en yaygın nörolojik hastalıklardan biri haline getirmektedir. Türk Nöroloji Derneği'nin 2020'de yaptığı açıklamaya göre bu sayı ülkemizde 750 bin civarındadır. (Türk Nöroloji Derneği | Epilepsi Farkındalık Günü, 2021). Aktif epilepsinin nokta prevalansı 1000 kişi başına 6.38 iken yaşam boyu prevalansı 1000 kişi başına 7.60 olarak belirtilmiştir (Fiest ve ark., 2017).

Epilepsi tüm ırk, yaş, cinsiyet, sosyal sınıf ve coğrafyadan insanda görülebilen en yaygın nörolojik hastalıklardan biri olsa da dağılımı değişiklik gösterebilmektedir. Ayrıca yapılan birçok çalışmada ülkelerin gelişmişlik düzeyinin de epilepsi görülme sıklığını etkilediğini ortaya konmaktadır (Ngugi ve ark., 2010). 65 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz çalışması yaşam boyu epilepsinin medyan prevalansının gelişmiş ülkelerde 1000 nüfus başına 5.8 olduğunu belirtirken gelişmemiş ülkelerde ise bu oranın kentsel alanlarda 1000 kişide 10.3; kırsal alanlarda ise 1000 kişide 15.4'e kadar yükseldiğini ortaya koymaktadır. Yine aynı çalışmanın şaşırtıcı bir sonucu ise gelişmiş ülkelerde ve az gelişmiş ülkelerin kentsel kısımlarında aktif epilepsinin daha yaygın görülmesidir (Ngugi ve ark., 2010).

Epilepsinin prevalansı ve insidansı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir (Fiest ve ark., 2017). Epilepsi çocukluk döneminde ve ergenlik çağında karşılaşılan nörolojik bozukluklar arasında ilk sırada yer alırken yetişkinlik çağındakiler için ilk sırada beyin damar hastalıkları ardından ikinci sıradadır (Çakıl ve ark., 2013). Yaş ilerledikçe artan inme, nörodejeneratif hastalıklar ve tümöral hastalık görülme oranları gibi epilepsi insidans ve prevalansının da zirveye ulaşma eğiliminde olduğu bilinmektedir (Beghi, 2020).

2.4. EPİLEPSİ RİSK FAKTÖRLERİ

Epilepsiye yol açabilecek birçok risk faktörünün olduğu bildirilmiştir. Bu faktörler hipoglisemi, hiperglisemi, inme, kafa travmaları, akut nörolojik hasarlar, konjenital/gelişimsel hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, trisiklik antidepresanlar,

merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve tümörleri, nöronal migrasyonel bozukluklar, vasküler anomaliler ve ilaçlar şeklinde sıralanmaktadır (Bambal ve ark., 2011, Hauser ve ark., 1993; Scheffer ve ark., 2017; Shorvon ve ark., 2011; Singh ve ark., 2016; Pitkänen ve ark., 2019). Yaygın ve bilinen risk faktörleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Singh ve ark., 2016).

Tablo 2.1. Epilepsi Risk Faktörleri (Singh ve ark., 2016)

Risk Faktörleri	Açıklamalar
Ateşli nöbetler	-
Ailede nöbet öyküsü	-
Konjenital/gelişimsel	Doğuştan metabolizma hataları, Angelman sendromu, Prader-Willi sendromu, Rett sendromu
Nörofakomatoz	Tübero skleroz, Sturge-Weber sendromu
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları	Menenjit; ensefalit, nörosistiserkozisin gibi paraziter enfeksiyonlar
Kafa travması	Subdural/epidural/intraparenkimal kanama, dural delici yaralanmalar, kafatası kırıkları
Nörodejeneratif	Çeşitli demanslar, Rett sendromu, ilerleyici miyoklonik epilepsiler, nöronal seroid lipofusinozis
İnmeler	Konjenital veya edinilmiş
Vasküler malformasyonlar	Kavernomlar, arteriyovenöz malformasyonlar
Merkezi sinir sistemi tümörleri	Gangliogliomalar, ganglionörositomalar, Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümörler, menenjiyomlar, iyi huylu ve kötü huylu tümörler
Nöronal migrasyon (göç) bozuklukları	Fokal kortikal displazi, lizensefali, hemimegalensefali, şizensefali, periventriküler nodüler heterotopi, subkortikal heterotoni
Epilepsi ile ilişkili diğer nörolojik durumlar	Otizm, öğrenme güçlüğü, migren, depresyon ve beyin felci

2.5. EPİLEPSİ PATOFİZYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ

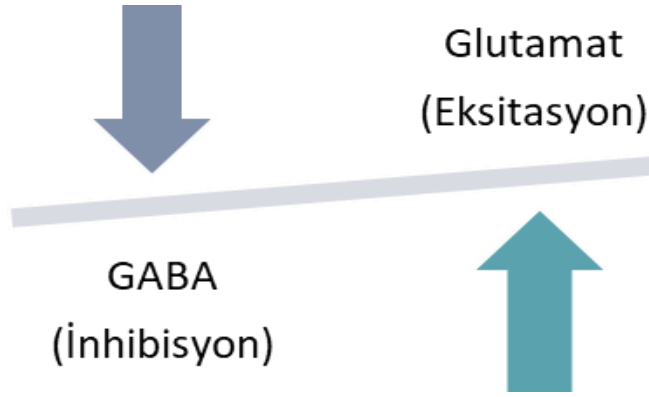
Epilepsi hastalarında nöbetlerin asıl nedenin saptanması hayati önem taşımaktadır. Nöbet nedenlerinin anlaşılması için öncelikle nörolojik görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Nöbetler, beynin bir bölümünde veya beynin tamamında anormal senkronlu nöronal ateşleme olduğunda, ağlar düzensiz bir şekilde olduğunda veya

yapısal, enfeksiyöz veya metabolik bir rahatsızlıkla bozulduğunda ortaya çıkan bir durumdur. Çocuklarda nöbetlerin en yaygın nedenleri genetik, perinatal hasarlara bağlı yaralanma ve kortikal gelişimdeki malformasyonlardır (Walter, 2020). Epilepsiye genetik yatkınlığı olmayan erişkinlerde ise nöbetlerin yaygın etiyolojileri arasında ensefalit/menanjit, travmatik beyin hasarı ve beyin tümörleri yer almaktadır (Bosak ve ark., 2019).

Genlerde gelişen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan iyonik kanal fonksiyonlarındaki anormalliklere ek olarak iyon kanallarında görülen mutasyonların yanında GABAerjik, glutamaterjik ve kolinerjik düzenlemelerdeki bozulmalar da epilepsi patofizyolojisinin kaynağındaki sebepler arasında yer almaktadır (Barker-Haliskice ark., 2015; DiNuzzo ve ark., 2014; Kaila ve ark., 2014; Khazipov ve ark., 2015; Khazipov ve ark., 2016; Mazarati ve ark., 2016; Wong ve ark., 2005).

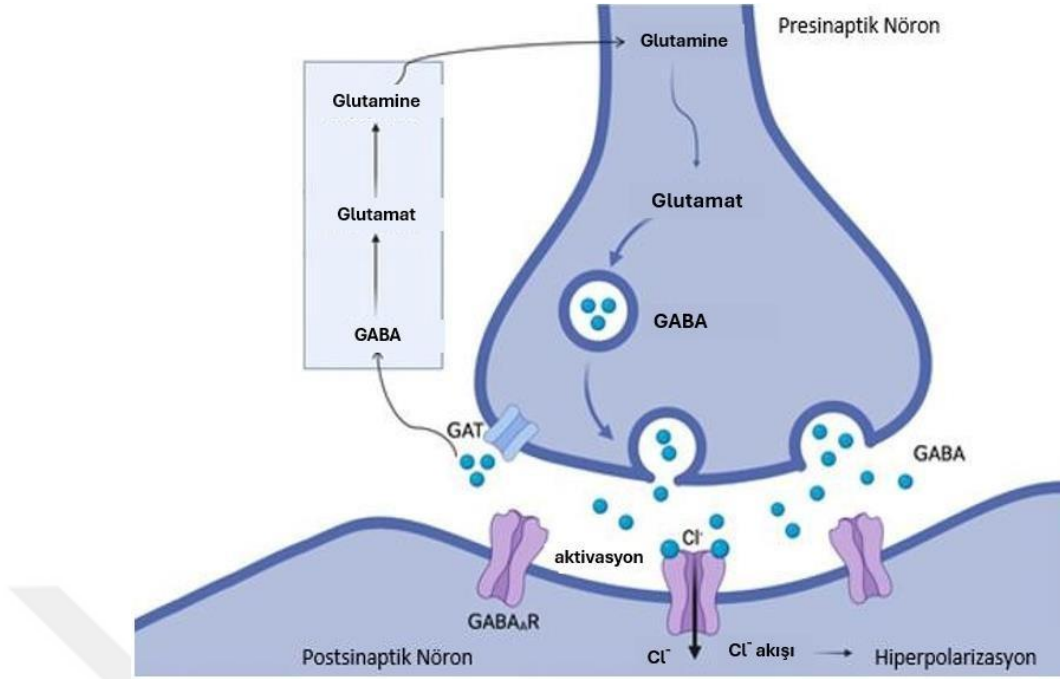
Eksitasyon olarak bilinen uyarım ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulması hipereksitabiliteye yol açan en kabul gören mekanizmadır. Erişkin beynindeki bu mekanizma, glutamatın nörotransmisyonunda artmaya ve/veya GABA nörotransmisyonunda azalmaya neden olmaktadır (DiNuzzo ve ark., 2014; Stafstrom ve ark., 2015). Bu mekanizma Şekil 2.3'te ifade edilmiştir.

GABA hem beyinde hem de omurilikte önemli bir inhibitör nörotransmitter olarak görev yapan bir amino asit olup 1950'lerde keşfedilmiştir (Bak ve ark., 2006). Hücresel düzeyde GABA, presinaptik nöronun sitoplazmasında öncüsü glutamat olan kofaktör olarak ise B6 vitamini (piridoksin) kullanan glutamat dekarboksilaz enzimi tarafından sentezlenir (Jewett ve ark., 2023).



Şekil 2.3. Uyarım ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulması

İnhibisyon görevini reseptörleri aracılığıyla yapar. GABA, postsinaptik reseptör olan GABA-A ve GABA-B reseptörlerine bağlanır. GABA-A reseptörü, GABA varlığında hücreye klorür iyonu iletkenliğini artıran iyonotropik bir reseptördür. Normal şartlarda hücre dışı klorür konsantrasyonu hücre içi konsantrasyondan çok daha yüksektir. GABA'nın GABA-A reseptörüne bağlanması sonucunda negatif yüklü klorür iyonlarının hücre içine akışı ile hücre hiper polarize duruma gelir ve aksiyon potansiyelinin oluşmasını engeller (Jewett ve ark., 2023). GABA-B reseptörü, postsinaptik potasyum iletkenliğini artıran ve presinaptik kalsiyum iletkenliğini azaltan metabotropik bir G-protein bağlı reseptör aracılığıyla işlev görür. Böylece postsinaptik hücreyi hiper polarize eder ve presinaptik hücrede bir aksiyon potansiyelinin iletilmesini önler (Allen ve ark., 2023; Südhof, 2013), Şekil 2.4'te bu durum gösterilmiştir. GABAerjik depolarizasyon aynı zamanda voltaj kapılı potasyum kanallarını aktive eder ve voltaj kapılı sodyum kanallarını inaktive eder. Bu sayede hücre eksitabilitesini azaltır ve inhibitör etkilerin arttırılmasını sağlar (Khazipov ve ark., 2015).

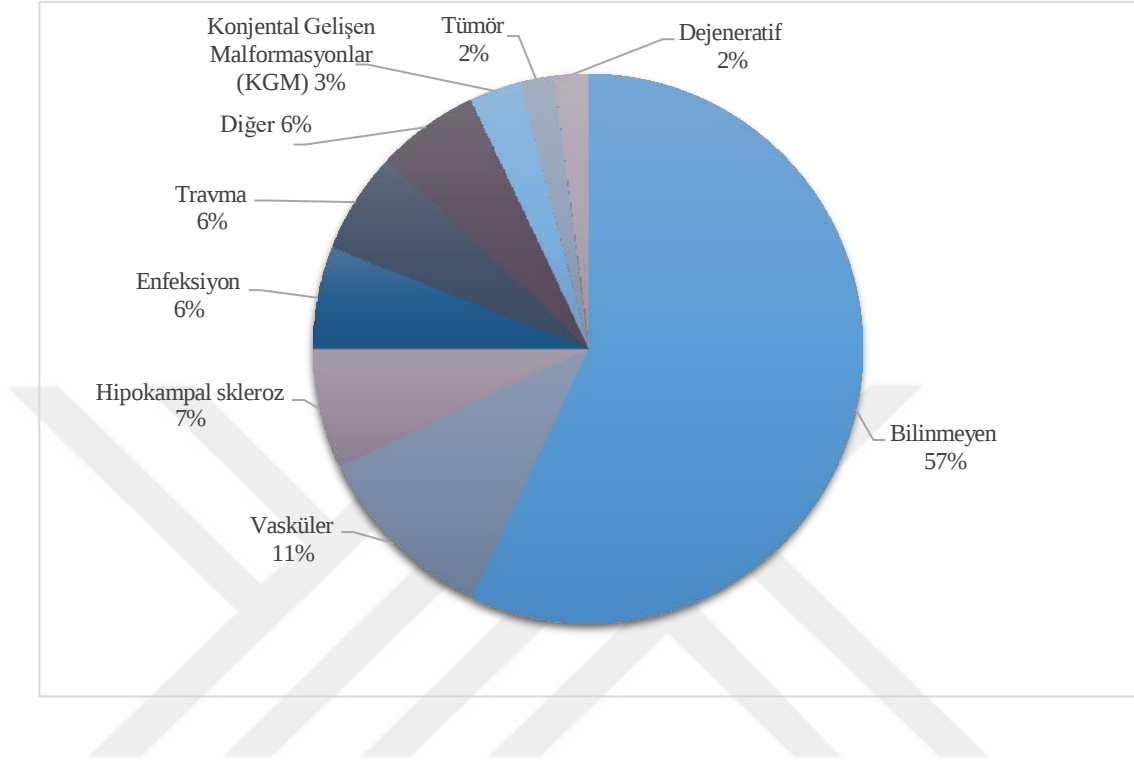


Şekil 2.4. GABA aktivasyonunu

Mevcut çalışmaların çoğu GABAerjik mekanizmadaki eksikliklerin epilepsiyle sonuçlandığını göstermektedir (Lerche ve ark., 2013). GABAerjik inhibisyon nöronal ağlardaki başlıca frenleyici mekanizmadır ve bu frenleme sistemi zarar gördüğünde beyinde kontrolsüz, aşırı ve eş zamanlı nöronal aktiviteye yol açar ki bu epilepsi nöbeti anlamına gelmektedir. GABA paroksizmal aktivitelerin gelişimini ve dağılımını engellemekle birlikte çoğunlukla epileptik nöbetleri de hafifletmektedir (Trevelyan ve ark., 2013). GABA reseptörlerinin ve/veya bunlarla ilişkili yolların düzensizliği, epilepsinin patofizyolojisinde rol oynayan önemli etkenlerden biridir (Absalom ve ark., 2023).

GABA'nın dışında nitrik oksidin, sinaptik plastisiteye, beyin uyarılabilirliğinin düzenlenmesine ve nöbet aktivitesinin tetiklenmesine etkisi olan bir nörotransmitter olduğuna dair yayınlar mevcuttur (Buisson ve ark., 1993; Dinerman ve ark., 1994). Yapılan deneysel bir çalışmanın sonucuna göre beyindeki NO oluşumunun tamamen baskılanması nöbetlerin ve bunların nörotoksik sonuçlarının gelişmesini kolaylaştırarak nöbet şiddeti ve nöronal hasarı arttırdığı ortaya konmuştur (Rondouin ve ark., 1993).

Haddad ve arkadaşlarının 2016 yılında Katar’da yaptıkları çok uluslu bir çalışmaya göre epilepsinin yaygın nedenleri Şekil 2.5’te özetlenmiştir (Haddad ve ark., 2016).



Şekil 2.5. Epilepsinin Yaygın Etiyolojileri

Epilepsi etiyolojik özelliklerine göre yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün ve etiyolojisi bilinmeyen nöbet çeşitleri olmak üzere alt gruplara ayrılmaktadır (Haddad ve ark. 2016).

Yapısal epilepsi Manyetik rezonans (MR) görüntüleme EEG gibi nörogörüntüleme tetkikleriyle doğrulanabilen epilepsi olup inme, travma, enfeksiyon, genetik ya da kortikal gelişimsel malformasyonlar gibi nedenler ile ortaya çıkabilmektedir. Epilepside yapısal etiyolojiyle ilgili bilinen temporal lob epilepsisi ve hipokampal skleroz gibi ilişkili durumlar vardır (Tinuper ve ark.,2016).

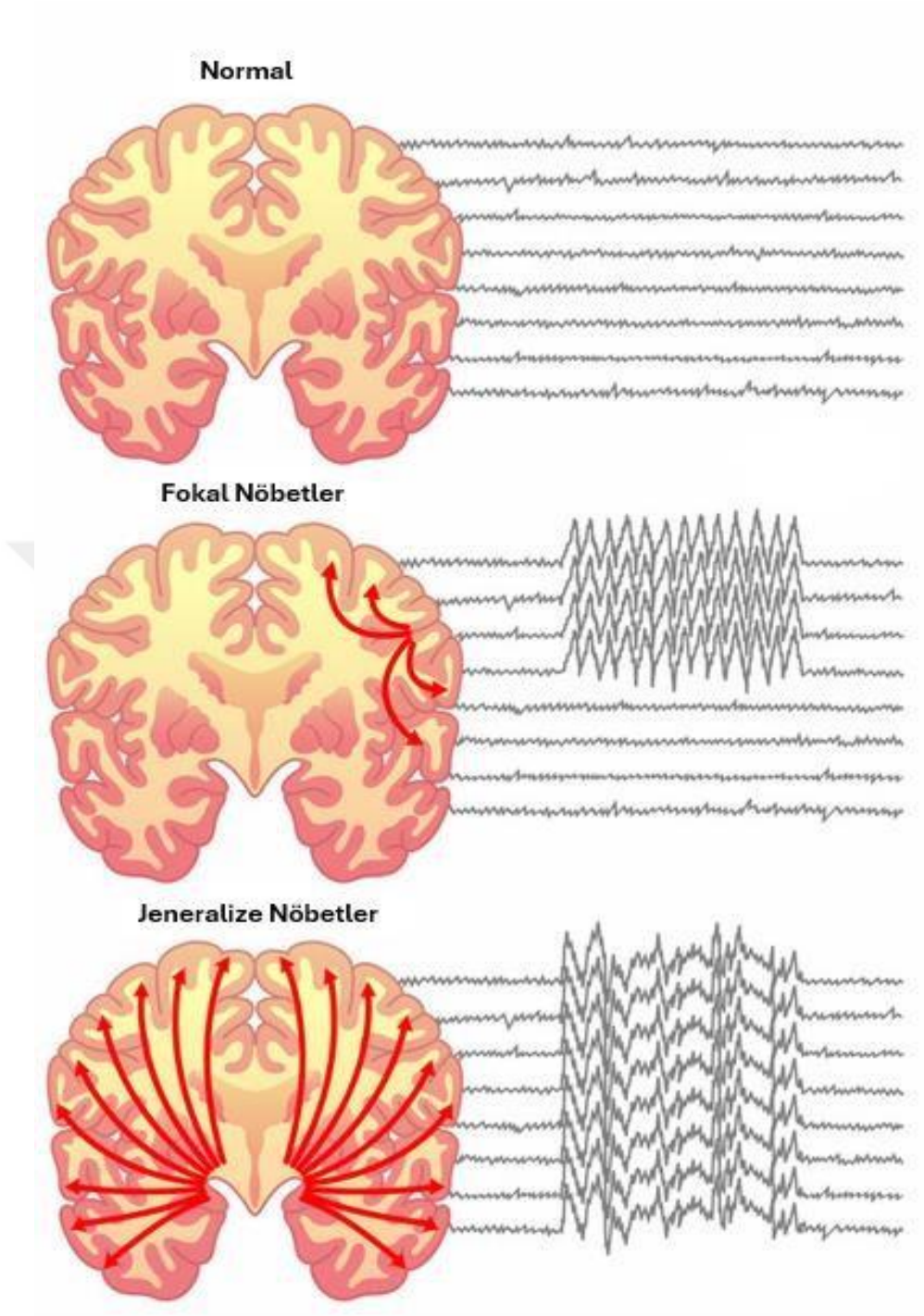
Genetik epilepsi kavramı ise nöbetlerin, hastalığın temel semptomu olduğu bilinen veya varsayılan bir genetik mutasyondan doğrudan kaynaklanması durumunu ifade

etmektedir (Tinuper ve ark., 2016). Epilepsi hastalarının %40'ında temel nedenin genetik aktarım olduğu düşünülmektedir (Engelborghs ve ark., 2000).

Epilepsinin bir enfeksiyon sonucu olarak ortaya çıktığı enfeksiyöz epilepsi dünya çapında en yaygın etiyolojidir (Vezzani ve ark., 2016). Metabolik epilepside sorun bir dizi metabolik bozukluktan kaynaklanmaktadır. Bu alan genişlemektedir ve fenotipik spektrumu daha net şekilde ortaya çıkmaktadır. İmmün epilepsi kavramında nöbetler doğrudan bir bağışıklık bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Son zamanlarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda kişiden kişiye değişebilen bir dizi immün epilepsi tanılanmıştır (Vezzani ve ark., 2016).

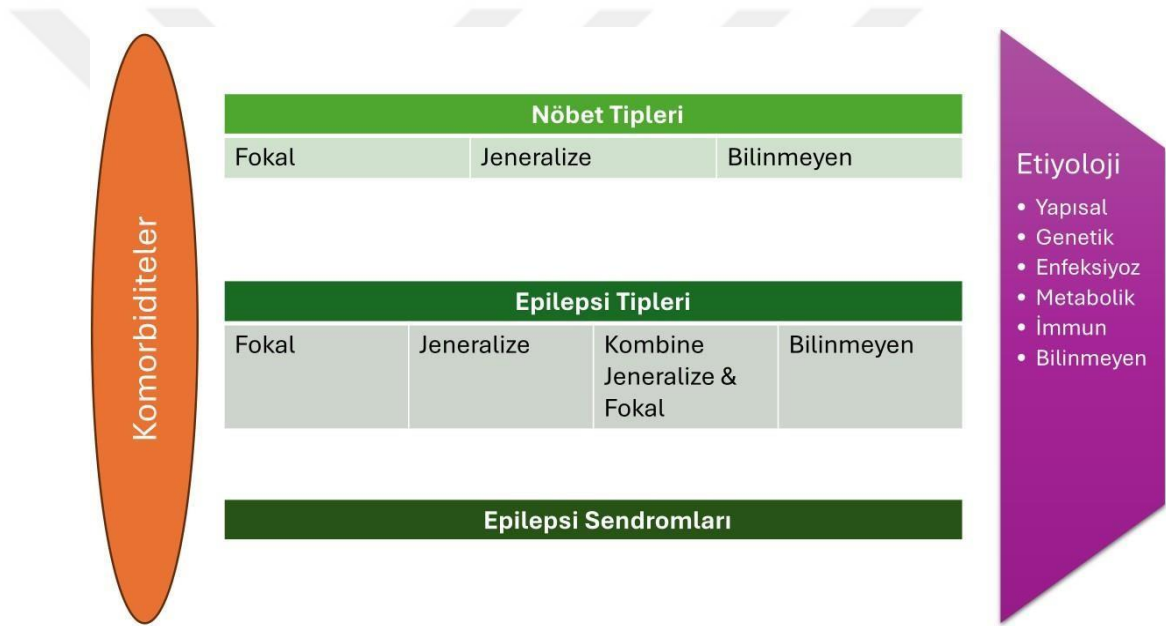
2.6. EPİLEPSİ SINIFLANDIRMASI

Epilepsi sınıflandırması ilk kez 1981'de UEMD tarafından yapılmış ve daha sonra 1989 yılında yeni bilgiler ışığında güncellenmiştir. Son olarak güncel sınıflandırma UEMD Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu tarafından 2017 yılında hazırlanan rapora göre yapılmaktadır. Bu raporda nöbet çeşitleri ve epilepsinin yeni sınıflandırması yer almaktadır (Falco-Walter ve ark., 2018; Fisher ve ark., 2018). Yapılan bu güncel sınıflandırma üç basamaklı olup nöbet tipi, epilepsi tipi ve olarak epilepsinin incelenmesidir. Nöbetler fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve bilinmeyen başlangıçlı şekilde gruplandırılmaktadır. Fokal ve jeneralize nöbetlerin beyindeki etkilediği alanlar Şekil 2.6.'daki gibi kıyaslanabilir. Bu sınıflandırma EEG'si veya radyolojik görüntülemesi bulunmayan kişiler için mümkün olan en doğru tanının konulmasını sağlar (Scheffer ve ark., 2017).



Şekil 2.6. Fokal ve jeneralize nöbetlerin beyindeki etkilediği alanlar (Scheffer ve ark., 2017)

Yenidoğanlar için ise nöbet tipleri güncellemesi 2020 yılında yapılmıştır (Pressler ve ark., 2021). Yenidoğan nöbetleri sık karşılaşılan nörolojik acil durumlardır ve daha önce yalnızca klinik, elektroklinik veya yalnızca elektrografik olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma nöbetlerin EEG’de görülmesine ve semptom vermesine göre yapılmıştır ve Şekil 2.7.’de ifade edilmiştir (Scher ve ark., 2003). Tablonun sol tarafında yer alan komorbidite kelimesi eşlik eden hastalık ya da semptom varlığını ifade edip sınıflandırma yapılırken dikkate alınması gereken kavramlardan biridir. Yenidoğan dönemindeki nöbetleri fokal başlangıçlı olduğu belirlendiği için nöbetleri fokal ve jeneralize olarak ayırmak yerine motor, motor olmayan veya sıralı şeklinde sınıflandırmışlardır (Pressler ve ark., 2021).



Şekil 2.7. Epilepsinin sınıflandırma sistemi

Tablo 2.2.’ de UEMD’nin 2017 yılında yayınladığı rapordaki nöbet sınıflandırmasının basit versiyonu Tablo 2.3.’te ise genişletilmiş versiyonu yer almaktadır (Fisher, 2018).

Tablo 2.2. UEMD 2017 nöbet tipleri sınıflandırması basit versiyonu (Fisher, 2018)

Fokal Başlangıç		Jeneralize Başlangıç	Bilinmeyen Başlangıç
Farkındalık etkilenmiş	Farkındalık etkilenmemiş		
Motor Motor olmayan		Motor Tonik-klonik Diğer motor Motor olmayan (Absans)	Motor Tonik-klonik Diğer motor Motor olmayan (Absans)
Fokal başlayıp bilateral toniğe			Sınıflandırılmayan

Tablo 2.3. UEMD 2017 nöbet tipleri sınıflandırması genişletilmiş versiyonu (Fisher, 2018)

Fokal Başlangıç	Jeneralize Başlangıç	Bilinmeyen Başlangıç	Sınıflandırılmamış
Farkındalık Bozulmuş			
Farkındalık Korunmuş			
Motor başlangıçlı Otomatizmler Atonik Klonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik Miyoklonik Tonik	Motor Tonik-klonik Tonik Klonik Miyoklonik-tonik- klonik Miyoklonik-tonik Epileptik spazmlar	Motor Tonik-klonik Epileptik spazmlar	
Non-motor başlangıçlı Otonomik Davranışta duraksama Bilişsel Duygusal Duyusal	Non-motor (absans) Tipik Atipik Miyoklonik Göz kapağı miyoklonusu	Non-motor Davranışta duraksama	
Fokalden bilateral tonik-kloniğe			

Fisher tarafından yayınlanan UEMD 2017 sınıflandırmasına göre tabloda yer alan nöbet türlerinin açıklaması şu şekildedir:

A. Fokal Başlangıçlı Nöbetler

Fokal başlangıçlı nöbetler, beyin bir hemisferinde başlayıp sonlanırken jeneralize başlangıçlı nöbetler isminden de anlaşılacağı üzere iki hemisferde de artmış nöronal aktivite şeklinde görülür (Stafstrom ve ark., 2015). Fokal yani parsiyel başlangıçlı nöbetler kendi içinde basit ve kompleks olarak ikiye ayrılır.

a) Basit Parsiyel Nöbetler

Bu türde bilinç etkilenmemiş durumdadır. Semptomlarına göre dörde ayrılır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir; motor semptomlu (fokal motor, versif, fonator ve postural), somatosensöriyel semptomlu, otonomik semptomlu, psişik semptomlu (Lüders ve ark., 1998).

b) Kompleks Parsiyel Nöbetler

Kompleks parsiyel nöbetlerde nöbet başlangıcı yine tek hemisferdedir ancak bilinç etkilenmiş haldedir. Bilincin etkilenmesi nöbet başından itibaren olabileceği gibi basit parsiyel başlamış ve daha sonra bilinç etkilenmiş de olabilir (Engel ve ark., 1998). Genellikle parsiyel odak temporal lobtur (Bora ve ark., 2018).

B. Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler

Beynin her iki lobunun da etkilendiği ve bilinç kaybı yaşanan nöbet çeşididir (Stafstrom ve ark., 2015). Jeneralize nöbetler bilinç kaybına göre sınıflandırılmaz çünkü genellikle bilinç kaybı mevcuttur ve bu nöbetlerin absans, miyoklonik, tonik, klonik, tonik- klonik (grand-mal) ve atonik olmak üzere farklı çeşitleri vardır (Fisher, 2018).

a) Jeneralize Tonik-Klonik (Grand-Mal) Nöbetler

Bu nöbetlerde tüm uzuvların katılaşması (tonik faz) ve ardından yüzün ve uzuvların uzun süreyle ritmik şekilde kasılma görülür. Süresi genellikle 1-3 dakikadır. Nöbet ağlama ile başlayabilir, düşme, dil ısırma ve idrar kaçırma gibi farklı durumlar eşlik edebilir (Fisher ve ark., 2018).

b) Jeneralize Klonik Nöbetler

Bu tip nöbette tonik sertleşme aşaması olmaksızın her iki taraf uzuvda ritmik şekilde kasılma görülür ve çoğunlukla küçük çocuklarda karşılaşılır (Fisher ve ark., 2018).

c) Jeneralize Tonik Nöbetler

Jeneralize tonik nöbetlerde uzuvların sertleştiği görülür ancak klonik bir sarsılma aşaması olmadan düzelir. Nöbet esnasında opistotonus postürü görülür (Fisher ve ark., 2018). Bu postür başın ve boynun şiddetli bir şekilde geriye doğru kasılması şeklindedir.

d) Jeneralize Miyoklonik Nöbetler

Uzuvların, yüzün, gözlerin ve göz kapaklarının sürekli olmayan düzensiz çift taraflı kasılmasıdır. Jeneralize miyoklonusun sıçrama tarzındaki kasılmaları sağ sol eş zamanlı olmayabilir ancak çift taraflıdır (Fisher ve ark., 2018).

e) Jeneralize Miyoklonik-Tonik-Klonik Nöbetler

Tonik-klonik nöbet gibi seyreder ancak öncesinde vücudun her iki tarafında birkaç miyoklonik sıçrama meydana gelir. (Fisher ve ark., 2018).

f) Jeneralize Miyoklonik-Atonik Nöbetler

Birkaç miyoklonik sarsıntı ve ardından gevşek bir düşüşle ortaya çıkar ve Doose sendromlu olarak da bilinir (Fisher ve ark., 2018). Doose sendromu erken çocukluk döneminde görülen ve jeneralize nöbetlerle seyreden epilepsi sendromudur. Bu sendroma sahip çocuklar kasılma ve gözlerini dikip bakma şeklinde miyoklonik-atonik nöbetler yaşarlar.

g) Jeneralize Atonik Nöbetler

Ani kas tonusu kaybı, düşme veya otururken yığılma ile karakterize olan epileptik bir düşme atağıdır ve yalnızca birkaç saniye sürer (Fisher ve ark., 2018).

h) Jeneralize Epileptik Spazmlar

Gövdede fleksiyon ve ekstremitelerde fleksiyon veya ekstansiyonun olduğu kısa nöbet türüdür (Fisher ve ark., 2018).

i) Jeneralize Tipik Absans Nöbetler

Seri göz kırpma ve baş sallama veya diğer otomatik davranışlarla birlikte aniden başlayan aktivite durmasıyla ilişkilidir. Donuk bakışlar ve donakalma durumu vardır. Uzun sürerse farkındalık ve hafıza etkilenir. Bu nöbetler EEG’de diken dalgalarla görüntülenir. Çocukluk çağında görülen ve ergenlikle beraber sıklığı azalan ve sonlanan nöbet çeşididir (Fisher ve ark., 2018).

j) Jeneralize Atipik Absans Nöbetler

Tipik absans nöbetlerine benzerdir fakat görece daha yavaş başlar ve iyileşir. Kas tonusunda daha belirgin değişiklikler vardır. Atipik absans nöbetlerini fokal kompleks nöbetlerden ayırmak güç olabilir ancak absans nöbetleri genellikle daha

hızlı iyileşir ve EEG paternleri farklıdır (Fisher ve ark., 2018).

k) Epilepsi Sendromu

Nöbet türlerinin ve görülme sıklıklarının değişkenlik gösterdiği, tanısı için EEG'ye ek olarak çeşitli nörogörüntüleme yöntemlerinin gerektiği bir semptomlar toplamıdır. Genetik, yaş ve hastalık kökeni gibi sendromu etkileyen faktörler mevcuttur. UEMD tarafından resmi bir sınıflandırılması yapılmamış olmakla birlikte çocuklarda absans epilepsi, Dravet sendromu ve West sendromu gibi iyi bilinen çeşitli sendrom çeşitleri vardır (Scheffer ve ark., 2017). Dravet sendromu, sıklıkla SCN1A genindeki mutasyonlarla ilişkili, çocukluk çağının nadir görülen bir epileptik ensefalopatisi olup nöbetler tipik olarak ilaca dirençli, tekrarlayan ve birden fazla tiptedir (Wheless ve ark., 2020). West sendromu erken çocukluk döneminde görülen gelişimsel duraklama veya gerilemeyle birlikte epileptik ataklarının eşlik ettiği ilaca dirençli bir sendrom çeşididir (Pavone ve ark., 2020).

2.7. EPİLEPSİDE TANI VE TEDAVİ

Epilepsi tanısının net ve doğru bir şekilde konulabilmesi için epileptik nöbet olduğu düşünülen bir veya daha fazla durumun yaşanması hasta ve tanıklar tarafından kesin ve sistematik bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Hasta yakınlarının nöbetleri video ile kayıt altına alması son dönemde teşhiste ilerlemeye katkıda bulunmaktadır (Moshé ve ark., 2015). Teşhisi zorlaştıran bir diğer faktör ise nöbetlerin konvülsif senkop ya da epileptik olmayan psikojenik ataklarla benzerlik göstermesidir (Petkar ve ark., 2012). Epileptik nöbetler bir komorbidite yani eşlik eden başka bir hastalık ya da semptom varlığında farklı yaklaşım ve araştırmalar gerektirir. Bazı epilepsi ilaçları ve etki mekanizmaları Tablo 2.4'te gösterilmiştir (Bora ve ark., 2018).

Tablo 2.4. Epilepsi ilaçlarının etki mekanizmaları (Bora ve ark., 2018)

Benzodiazepinler	GABAA reseptörlerinin aktivitesini artırır.
Brivarasetam	Beyinde SV2A sinaptik vezikül proteinine bağlanır, sinaptik vezikül salınımını azaltır.
Diazepam	GABAA reseptörlerinin aktivitesini artırır.
Etosüksimid	T tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloke eder.
Felbamat	NMDA reseptörlerini baskılar.
Fenitoin	Na ⁺ kanallarının inaktivasyon süresini uzatır, presinaptik nörona Ca ⁺⁺ girişini azaltır.
Fenobarbital	Postsinaptik nöron hücrelerinde GABA-A kanallarının açık kalma süresini artırır.
Gabapentin	Voltaj kapılı Ca ⁺⁺ kanal ünitelerine bağlanır.
Karbamazepin	NMDA reseptörlerini bloke eder.
Klobazam	GABA reseptörlerine ait Cl ⁻ kanallarının açık kalma sıklığını artırır.
Klonazepam	GABAA reseptörlerinin aktivitesini artırır.
Lakozamid	Voltaj kapılı Na ⁺ kanallarının yavaş inaktivasyonunu artırır.
Lamotrijin	N ve L tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloke eder.
Lavetirasetam	Beyinde SV2A sinaptik vezikül proteinine bağlanır, sinaptik vezikül salınımını azaltır.
Okskarbazepin	NMDA reseptörlerini bloke eder.
Perampanel	AMPA reseptörlerini inhibe eder.
Pregabalin	Voltaj kapılı P, Q, N tipi Ca ⁺⁺ kanallarını bloke eder.
Retigabin	KCNQ tipi K ⁺ kanallarını açar.
Tiagabin	GAT-1'i inhibe eder, GABA'nın presinaptik geri alımını azaltır.
Topiramat	Voltaja duyarlı Ca ⁺⁺ ve Na ⁺ kanallarını bloke eder, kainat ve AMPA reseptörleri ile karbonik anhidraz enzimini inhibe eder.
Valproik asit	GABAerjik inhibisyonu güçlendirir, Na ⁺ kanallarını inhibe eder, glutamaterjik eksitasyonu azaltır.
Vigabatrin	GABA transaminazı inhibe eder.

Günümüzde yaygın kullanılan bazı epilepsi ilaçlarının potansiyel avantaj ve dezavantajları Tablo 2.5'te özetlenmiştir (Moshé ve ark., 2015).

Tablo 2.5. Yaygın epilepsi ilaçlarının avantaj ve dezavantajları (Moshé ve ark., 2015)

	Avantajlar	Dezavantajlar	Seçilmiş önemli olumsuz etkiler
Karbamazepin	Fokal nöbetlere karşı etkili, kapsamlı deneyim, ruh hali dengeleyici, düşük maliyet	Enzim indükleyici; absans ve miyoklonik nöbeti ağırlaştırabilir.	Aşırı duyarlılık reaksiyonları, kardiyak iletim anormallikleri, hiponatremi
Etosüksimit	Absans nöbetlere karşı etkilidir, enzim indükleyici özelliklerden yoksun, düşük maliyetli	Bazı sendromlarda absanslarla birlikte bulunabilen jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı koruma sağlamaz.	Aşırı duyarlılık reaksiyonları, gastrointestinal yan etkiler
Gabapentin	Neredeyse ilaç etkileşimlerinden yoksundur, Nispeten iyi tolere edilen, ciddi nöropatik ağrı	Nispeten mütevazı etkinlik, fokal nöbetlerle sınırlıdır; Miyoklonik nöbetleri hızlandırabilir.	Kilo almak
Lamotrijin	Fokal ve en jeneralize nöbet tiplerine karşı etkilidir, enzim indükleyici özelliği yoktur, bipolar depresyonda etkilidir.	Yavaş titrasyon gerektirir; valproat, enzim indükleyicileri ve östrojenlerle etkileşimlerden etkilenen doz gereksinimleri; Bebeklik döneminde şiddetli miyoklonik epilepsiyi ağırlaştırabilir.	Döküntü ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları
Levetirasetam	Fokal, miyoklonik ve öncelikle jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı etkilidir; neredeyse ilaç etkileşimleri yoktur, nispeten iyi tolere edilir.	Diğer epilepsi ilaçlarının çoğundan daha yüksek maliyet	Sinirlilik, ruh hali değişiklikleri
Okskarbazepin	Etkinlik profilinde karbamazepine benzer, daha düşük deri döküntüsü riski ve daha düşük enzim indüksiyon potansiyeli vardır.	Oral kontraseptiflerin kan seviyelerini azaltır, devamsızlık ve miyoklonik nöbetleri ağırlaştırabilir.	Döküntü ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları; Hiponatremi karbamazepinden daha sık görülür.

Tablo 2.5. Yaygın epilepsi ilaçlarının avantaj ve dezavantajları (Devamı)

Fenobarbital	Fokal ve en yaygın nöbet türlerine karşı etkili, kapsamlı deneyim, günde bir kez dozlama, düşük maliyet	Enzim indükleyici; devamsızlık nöbetlerini ağırlaştırabilir.	Bilişsel ve davranışsal olumsuz etkiler.
Fenitoin	Fokal nöbetlere karşı etkili, geniş deneyim, düşük maliyet	Enzim indükleyici, değişken ve doza bağlı kinetik; Devamsızlık ve miyoklonik nöbetleri ağırlaştırabilir.	Döküntü ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları; bağ dokusu ve kozmetik yan etkileri vardır.
Topiramet	Fokal ve en genelleştirilmiş nöbet türlerine karşı etkilidir; migren profilaksisinde etkilidir.	Yavaş titrasyon	Bilişsel olumsuz etkiler, kilo kaybı, pareteziler, nefrolitiazis, glokom
Valproik asit	Çoğu genelleştirilmiş nöbet türüne karşı eşsiz etkinlik, ayrıca fokal nöbetlere karşı etkilidir; migren profilaksisinde etkilidir; ruh hali dengeleyici	Enzim inhibitörü; çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanıma ilişkin endişeler vardır.	Kilo alımı, olumsuz endokrin etkiler, saç dökülmesi, hepatotoksisite, pankreatit, saç dökülmesi, diğerlerine göre daha fazla teratojenik potansiyel, fetal maruziyette doğum sonrası bilişsel fonksiyonlarda negatif etki
Vigabatrin	İnfanıl spazmlara karşı etkilidir	İnfanıl spazmlarda dış kullanım açısından olumsuz risk-fayda oranı	Geri dönüşü olmayan görme alanı kusurları, kilo alımı
Zonisamid	Fokal ve muhtemelen en genelleştirilmiş nöbet türlerine karşı etkilidir, enzim indükleyici özelliklerden yoksun, günde bir kez dozaj	Japonya ve bazı Pasifik Kıyısı ülkeleri dışında sınırlı deneyim	Döküntü ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları, kilo kaybı, nefrolitiazis, oligohidroz

Epilepsi ilaçlarının piyasaya sunuldukları zamanlar geniş bir zamana yayılmış olup spektrum birinci, ikinci ve üçüncü nesil olarak gruplandırılmış olup bu gruplar Şekil 2.8’de ifade edilmiştir (Rho ve ark., 2018).

2.8. VALPROİK ASİT

Valproik asit (VPA), kısa zincirli bir yağ asididir. Kimyasal formülü $C_8H_{16}O_2$ 'dir. Burton tarafından 1882 yılında hem hayvanlarda hem de bitkilerde bulunan, kısa zincirli, dallanmış ve doğal olarak oluşan bir yağ asidi olan valerik asidin bir türeği olarak üretilmiştir (Rahman ve ark., 2020). Meunier ve ekibi, 1966 yılında dirençli epilepsisi olan 12 katılımcıyı içeren ilk insan denemesinde bulunmuşlardır. Araştırma sonuçları, VPA'nın çoğu hastada önemli yan etkilere yol açmadan nöbetlerin oluşumunu ve yoğunluğunu belirgin bir şekilde azalttığını göstermiştir. Amerika Birleşik Devleti Gıda ve İlaç İdaresi, 1978 yılında petit mal nöbetleri olarak bilinen absans nöbetlerini tedavi etmek için VPA'yı onaylamıştır. Daha sonra 1983 yılında FDA bilinç bozukluğu ve otomatizmlerle karakterize edilen karmaşık kısmi nöbetler olarak da adlandırılan psikomotor nöbetlerin tedavisinde VPA'nın kullanımını onaylamıştır (Weser ve ark., 1980).

VPA, oral kullanım sonrasında gastrointestinal sistemde kolayca emilir. VPA'nın biyoyararlanımı, özel ilaç formülasyonlarına ve alınan gıda miktarına bağlı olarak %81 ile %89 arasında değişkenlik gösterir. Emilen VPA'nın hızı, mide boşalma süresi ve özel formülasyonun çözünme hızından etkilenir. Gecikmeli salınlı ve uzun süreli salınlı VPA formülasyonları, doruk plazma konsantrasyonunu azaltmak ve ilacın etki süresini artırmak amacıyla özel olarak tasarlanmıştır (Rahman ve ark., 2020).

Valproat diğer formları VPA, sodyum valproat ve valproat semisodyum özellikle epilepsi ve bipolar bozukluğun tedavisinde ve migren kaynaklı baş ağrılarını baskılamak için kullanılan ilaçlardır. VPA, epilepsi nöbetlerinin etkilerini baskılamak için beyin hücrelerinin aktivitesini yavaşlatır (Ghiglieri ve ark., 2019). VPA, dolaylı olarak nörotransmitter serbest bırakımını teşvik eder ve nöbet aktivitesinin eşliğini güçlendirir. Bu etki, süksinik semialdehid dehidrogenaz ve GABA transaminaz gibi enzimlere inhibisyon yaparak ve aynı zamanda GABA sentezini artıran glutamat dehidrogenaz gibi enzimleri uyarak gerçekleşir. Bu mekanizmalar aracılığıyla VPA, GABA seviyelerini artırarak nöbetlere karşı koruyucu bir etki gösterir. Epilepsi tedavisinde hem genç hem de yaşlılarda kullanılması yönüyle çok geniş bir

spektruma sahiptir (Jeavons, 1984). Yapılan incelemeler VPA'nın psikiyatrik hastalıklardaki verimliliğini dopaminerjik (DAerjik) ve serotoninerjik (5HT-erjik) modüllere sahip olması ve nörolojik bozukluklara da iyi gelmesi ile açıklamaktadır (Costa ve ark., 2006).

VPA'nın tam olarak nasıl etki ettiği konusunda hala birçok bilinmeyen nokta bulunmaktadır. VPA'nın moleküler mekanizması üzerine yapılan araştırmalara rağmen bu ilacın nöbet kontrolü ve diğer terapötik etkileri konusundaki tam detaylar henüz aydınlatılamamıştır (Liu ve ark., 2021; Romoli ve ark., 2019). Moleküler düzeydeki karmaşıklık ve sinir sistemi üzerindeki çeşitli etkileşimler, bu mekanizmanın tam anlamıyla anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Aynı zamanda GABA'nın sinir hücreleri arasındaki iletişimde önemli bir rol oynayan nörotransmitter olduğu bilinmektedir. Gelecekteki araştırmalar, VPA'nın nörotransmitter düzenlemesi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza ve bu ilacın kullanımını optimize etmemize yardımcı olabilir (Romoli ve ark., 2019).

Epilepsi tedavisinde, benzodiazepin grubuna ait kimyasal maddeler ve epilepsi ilaçları sıklıkla kullanılmaktadır (Shorvon ve ark., 2015). Bu ilaçlar genellikle nöral aktiviteyi yavaşlatarak epileptik nöbetleri sakinleştirmeyi amaçlamaktadır. Bu bağlamda selenyum içeren besinleri tüketmek nöronların düzgün aktivitesini sürdürebilmesi için tavsiye edilmektedir. Selenyum içeren gıdalardan başlıca turp olmak üzere tam tahıllı gıdalar, baklagiller, balık, ay çekirdeği, soğan, sarımsak, mantar ve yumurta epilepsi hastaları için faydalı olan besinler arasında yer almaktadır (Ashrafi ve ark., 2007).

Beslenme kaynaklı selenyum eksikliği, epilepsi için potansiyel bir risk faktörü olabilir (Volpe ve ark., 2007) ancak son araştırmalara göre, idiyopatik dirençli epilepsiye sahip bireylerde, beslenme alışkanlıklarından bağımsız olarak serum selenyum ve çinko düzeylerinde bir azalma gözlemlenmiştir (Seven ve ark., 2013).

VPA (P4543, Sigma-Aldrich, Co., 3050 Spruce Street, St. Louis; MO 63103 USA), epilepsi tedavisinde sıkça kullanılan bir ilaç olmasından ötürü deneysel çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır ve geniş bir doz aralığına sahiptir Nöbet baskılayıcı etkisi 50 mg/kg gibi düşük dozlardan 500 mg/kg'a kadar çıkabilmektedir (Sadek ve ark., 2016;

Hamada ve ark., 2018). Ancak yan etkilerinden dolayı genellikle düşük dozlar tercih edilmektedir.

2.9. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres terimi, reaktif oksijen türleri (ROT) ile antioksidanlar arasındaki dengeyi bozan bir durumu ifade eder. Bu durumda ROT, antioksidanların etkisini aşarak hücrel hasara yol açabilir. Oksidatif stres, hücrelerin normal fonksiyonlarını bozarak DNA, protein ve lipitlerde oksidatif hasara neden olabilir. Bu terim, 1985 yılında Helmut Sies tarafından kullanılmış olup oksidatif stresin hücrel ve moleküler düzeyde bir dengesizlik durumu olduğunu ifade edilmiştir (Tomson ve ark., 2016). Normalde hücreler ROS'ları dengeleyen antioksidan savunma mekanizmalarına sahiptir. Ancak bu denge bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkabilir (Preiser, 2012).

Oksidatif stres, birçok hastalık ve durumla ilişkilendirilmiştir. Özellikle yaşlanma, inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve kanser gibi durumlarla bağlantılıdır. Bu nedenle, hücrel ve moleküler düzeyde oksidatif stresin anlaşılması ve kontrol edilmesi sağlık alanındaki birçok araştırma ve tedavi stratejisinin temelini oluşturmaktadır (Hayes ve ark., 2020).

Metabolik ihtiyaçlarının yüksekliği nedeniyle beyin, vücuttaki aerobik olarak en aktif organ olması oksidatif strese karşı duyarlılığını maksimum düzeye taşır. Serbest radikallerin aşırı üretilmesi nöronal aşırı uyarılma ve oksidatif hasara neden olur. Bu uyarılma ve oksidatif hasarın epilepsinin başlangıcına ve ilerlemesine yol açabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (Geronzi ve ark., 2018).

2.10. TURP

Turp, bilimsel adı *Raphanus sativus* olan *Brassicaceae* (*Cruciferae*) ailesine ait tek yıllık bir bitki türüdür (Ahmad ve ark., 2012). Genellikle kökü için yetiştirilen ve baharat olarak veya salatalarda kullanılan bu sebze, genellikle soğuk iklimlerde yetişir ve hızlı bir büyüme gösterir. Kök kısmı genellikle beyaz, kırmızı veya mor renkte olabilen turp bitkisinin türe bağlı olarak farklı şekil ve boyutları olabilir. Bitkinin hızlı çimlenme özelliği nedeniyle Yunanca kökenli "*raphanus*" (R) adı

verilmiştir. "*Raphanus*" kelimesi "çabuk ortaya çıkan" anlamına gelir. Ayrıca genel adı olan "*radish*" ise Latince kökenli olup "kök" anlamına "*radix*" kelimesinden gelmektedir. Bu terimler turp bitkisinin özelliklerine ve özellikle de hızlı büyüme yeteneğine vurgu yaparak bitkinin adlandırılmasında kullanılmıştır (Jan ve Badar, 2012).

Turp bitkisi C vitamini, lif ve diğer besin maddeleri bakımından zengin bir sebze olarak bilinir. Ayrıca suda çözünen çeşitli vitaminler (B1 , B2 , B3 , B5 , B6 , B9 ve C) ve mineraller (kalsiyum, demir, magnezyum, manganez, çinko, potasyum ve fosfor) içerir (Khattak, 2011)

Ayrıca çeşitli yemeklerde, salatalarda ve garnitürlerde kullanılarak lezzet katıcı olarak tercih edilmektedir. Bitkinin farklı çeşitleri farklı tat profillerine sahip olabilir ve dünya genelinde pek çok mutfak kültüründe yaygın olarak kullanılmaktadır (Jan ve Badar, 2012).

Araştırmalara göre kırmızı renkli bitkilerde selenyum miktarının, renksiz iç katına kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle kırmızı bitkilerde örneğin kırmızı elma, kırmızı turp, kırmızı havuç, kırmızı lahana gibi bitkilerde selenyumun kırmızı renk oluşumunda etkili olduğu rapor edilmiştir (Haliova, 1973). Turp bitkisi Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Turp Bitkisi

Turp filiz suyunun redoks dengesizliği ve dislipidemiye karşı olumlu etkileri son araştırmalarda doğrulanmıştır. Ayrıca Brassica sebzelerine özgü olan yüksek sülforafan ve raphasatin içeriği turp bitkisini güçlü bir antioksidan haline getirir (Cardenia ve ark., 2017). Turp kökleri ve yaprakları çeşitli hayati besin değerleri ve antioksidan özelliklere sahip sekonder metabolitleri içerir. Yapraklar köklere kıyasla dört kat daha yüksek flavonoid içermektedir. Bu flavonoidler çoklu hidroksil gruplarına ve yüksek serbest radikal süpürme potansiyeline sahip polifenollerin önemli bir parçasıdır. Dolayısıyla turpların özellikle yapraklı kısmı yüksek antioksidan içeriğiyle mükemmel bir biyoaktif bileşik kaynağı olarak görülmektedir (Manivannan ve ark., 2019).

İçeriğinde bol miktarda bulunan selenyumun sinir sistemi sağlığı üzerine ciddi etkileri bulunmaktadır ve düşük selenyum düzeylerinin epileptik nöbetlerin sıklığı veya şiddeti ile ilişkili olabileceğini gösterilen çalışma mevcuttur (Ashrafi ve ark., 2007).

Selenyum, antioksidan özelliklere sahip bir mineral olması nedeniyle nörolojik fonksiyonlar üzerinde olumlu bir etkilere sahip olabileceği belirtilmiştir (Bräuer ve ark., 2004). Düşük selenyum düzeyleri, beyin fonksiyonlarını etkileyebilir ve epileptik nöbetlere yatkınlığı artırabilir. Bu tür çalışmaların sonuçlarına dayanarak, selenyum içeren besinlerin tüketimi veya selenyum takviyelerinin kullanımı epilepsi hastalarının tedavisinde destekleyici bir rol oynayabilir (Seven ve ark., 2013).

Turp bitkisinin yaprakları, tohumları ve kökleri dahil olmak üzere neredeyse tüm kısımları medikal amaçlı kullanılmıştır (Mayer 1981; Stuart 2013).

Yapılan bir çalışmada turp filizlerinin kimyasal kanserojenler ve diğer toksik ksenobiyotiklere karşı korunmada kritik rol oynayan kinon redüktazın indüksiyonu yoluyla kanser gelişme riskini azaltmada güvenli ve umut verici yeni bir diyet kaynağı olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir (Lee ve Lee, 2006; Lim, 2015).

Tavşanlarda turp yaprağı özütü kullanılarak yapılan bir çalışmada parasetamol kaynaklı hepatotoksisitede olumlu sonuçlar elde edilmiş olup özütün serumda glutamat aspartat transaminaz, laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz düzeylerinin ve toplam bilirubin miktarını anlamlı düzeyde düşürdüğü kaydedilmiştir (Anwar ve Ahmad, 2006).

Mohammed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Wistar albino sıçanlarda 200 ve 400 mg/kg dozlarında turp ekstresinin oral uygulanmasının karbon tetraklorür kaynaklı hepatotoksisiteye karşı koruma sağladığı gözlenmiştir (Mohammed ve ark., 2008; Lim, 2015). Benzer şekilde Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile 50 mg/kg turp ekstresinin hepatotoksisitede olumlu sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir (Lee ve ark., 2012). Bu çalışmalardan yola çıkarak üzere turp bitkisinin karaciğeri koruyucu etki sergilediği söylenebilir.

Mide koruyucu etkinliğinin test edildiği bir diğer çalışmada ise 500 ve 1000 mg/kg dozlarda mor Bordeaux turp ekstresinin farelerde etanol kullanılarak oluşturulan mide kanamalarını önemli ölçüde iyileştirdiğini bulmuştur (Ahn ve ark., 2013).

Salah Abbas ve arkadaşları turp ekstresi kullanarak çok sayıda araştırma yapmıştır ve çalışmalarından birinde 15 mg/kg dozunda turp ekstresinin BALB/c farelerinde zearalenon kaynaklı immünolojik bozuklukta etkili olduğu sonucunu elde etmiştir (Salah ve ark., 2008).

Yaptığımız literatür taramalarında direkt olarak turp bitkisinin epilepsi üzerinde etkinliğini test eden bir çalışmaya rastlamadık fakat geleneksel Çin tıbbında epilepsiyi tedavi etmek için turp ve biber karışımı kullanıldığını ve karışımın tahmini etkinliğinin biberin ana bileşeni olan alkaloid piperinin nöbet baskılayıcı özelliğinden kaynaklanıyor olabileceğini belirten bir çalışma mevcuttur (D’Hooge ve ark., 1996). Ayrıca turp bitkisi yüksek oranda izotiyosiyanat grubu bir bileşik olan sülfurafan içermektedir (Akan ve ark., 2013). Sülfurafanın beyindeki yolaklardan birini (nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2) indüklemesi sayesinde nöron ölümünü azalttığını, antioksidan kapasiteyi artırarak nöroprotektif bir etki gösterdiğini ve dolayısıyla epilepsi gelişimini de baskılayabileceğini gösteren bir çalışma da mevcuttur (Sandouka ve Shekh-Ahmad, 2021). Bu nedenle epilepsi modelinde turp ekstresinin olumlu sonuçlar doğurabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hazır turp ekstresi kullanılmış olup Dr. Sümeyye Uçar’dan alınmış olup kendisinin doktora tezinde kullanılmak üzere elde edilmiştir (Uçar, 2023). Çalışmada Parkinson modeli oluşturduğu farelerde turp bitkisinin etkilerini incelemiş ve Parkinson tedavisinde L-DOPA tedavisine ek olarak turpun besin olarak tüketilmesinin tedavi sürecine olumlu etkileri olduğunu destekleyen sonuçlar elde

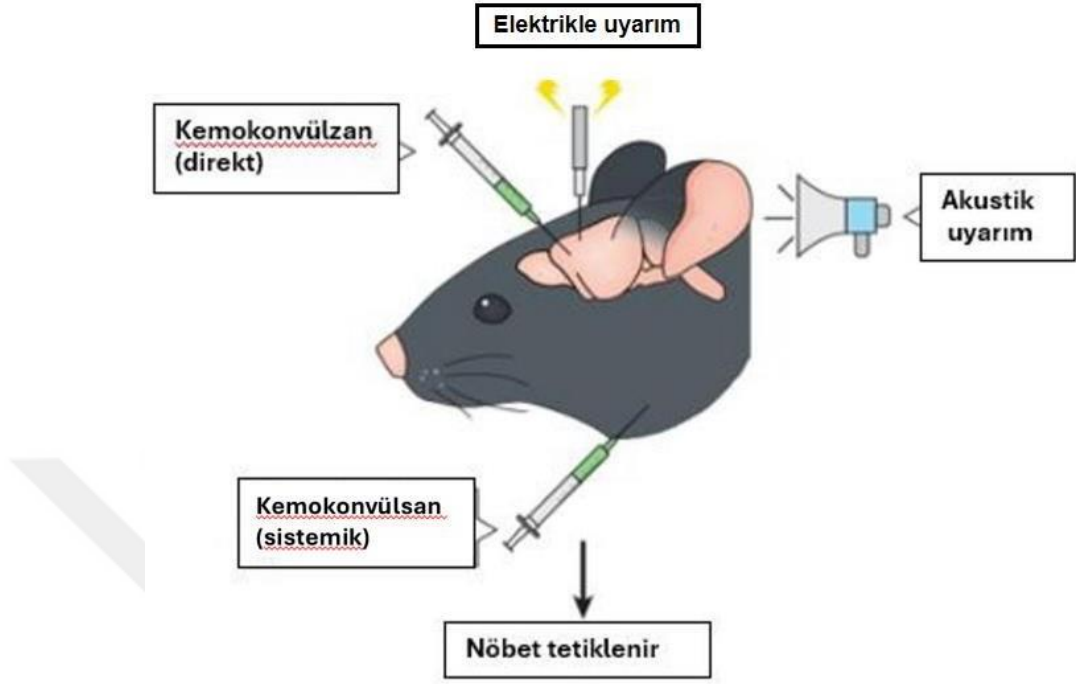
etmiştir.

Uçar'ın elde ettiği turp ekstresi çeşitli basamaklardan geçerek elde edilmiş olup işlem basamakları şu şekildedir: Osmaniye'nin Kadirli ilçesinden temin edilen turplar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'na getirilerek suları sıkıldıktan sonra 5000 rpm hızında 10 dakika süreyle santrifüj edilerek süpernatantı ayırılmıştır. Elde edilen süpernatant, sırasıyla 0.45 µm ve 0.22 µm boyutundaki şırınga ucu ile filtrelenerek geçirilmiş ve liyofilizasyon (dondurarak kurutma) işlemi için -20°C'de bekletilmiştir. Liyofilizasyon işlemi sonucunda kuru turp ekstresi elde edilmiştir (Uçar, 2023). Kullandığımız bitki ekstresi deney süresi boyunca -20 °C'de muhafaza edildi.

2.11. DENEYSEL EPİLEPSİ MODELLERİ

Epilepsi fizyolojisi, etiyojisi ve patofizyolojisinin anlaşılması için yapılan deneysel araştırmalar tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine, epilepsi ilacı üretimlerinin hız kazanmasına olanak tanımıştır (Bora ve ark., 2018). İnsanların denek olarak kullanılması etik nedenlerle uygun olmadığı için hastalıkların fizyopatolojisinin incelenmesi, ilaçların geliştirilebilmesi ve yeni tedavi seçeneklerinin bulunması için hayvan çalışmaları ciddi önem taşımaktadır (Bora ve ark., 2018). Epilepsi modeli çalışmaları nöbet süre, şiddet ve sıklığının incelenmesini bunun yanı sıra antikonvülsan ilaç geliştirilmesine olanak sağlar. Deneysel hayvan modelleri uzun vadede davranışsal değişimlerin, hücresel anlamda hastalığa sekonder gelişen zararların ve farklı etken maddelerin nöbetler üzerindeki etkilerinin araştırılmasını mümkün kılar. Hayvan modelleri, insandaki bozukluğun etiyojisini homolog bir nörobiyolojik bağlam içinde gösterecek düzeyde geçerliliğe sahip olmalıdır; hastalarla aynı veya benzer fenotipleri göstermeleri gerekir böylece yalnızca modellenen bozukluğa sahip hastalarda etkili olan tedavilere yanıt vererek fikir sahibi olmaya yardımcı olmalıdır (Garner, 2014). Filogenetik açıdan insan diğer memeli hayvanlardan yapısal ve fonksiyonel olarak farklı olmakla birlikte başlıca mekanizmaların benzer olması sebebiyle birçok medikal çalışmada hayvan modellerinden yararlanılmaktadır. Hayvan modelleri ilaca dirençli epileptik nöbetler gibi özelleşmiş modelleri oluşturmak ve bu durumda olan bireylere özel ilaçlar

geliştirmek için de kullanılmaktadır (Lscher, 2011) Farelerde epilepsi modeli genetik veya uyarılmış modellerde oluşturulabilmektedir. Uyarılmış modeller kimyasal, elektriksel veya akustik uyarım, uygulama yöntemine ve prosedürüne bağlı olarak akut veya kronik nöbetler geliştirmeyi sağlar. şekil 2.10'da farklı uyarılma türleri gösterilmektedir. (Marshall ve ark., 2021). Deneysel çalışmalarda deney sayısı süresi, şiddeti ve latansı gibi çeşitli parametreler incelenmektedir. "Nöbet latansı" terimi, epilepsi veya diğer nörolojik durumlarla ilişkilendirilen bir terimdir. Latans, potansiyel olarak var olan ancak belirgin olmayan bir durumu ifade eder. Nöbet latansı, bir kişinin bir nöbet geçirme eğiliminde olduğu, ancak nöbetin belirgin semptomlarını göstermeden önceki dönemi tanımlar. Bu terim, bir kişinin nöbet geçirme potansiyelini ifade ederken henüz belirgin semptomları ortaya çıkmamış durumu anlatır. Literatürde yer alan çalışmalarda bir değerlendirme parametresi olarak kullanıldığı bilinmektedir (Koutroumanidou ve ark., 2013).



Şekil 2.10. Uyarılmış modeller (Marshall ve ark., 2021)

İnsanlarda karşılaşılan çeşitli epilepsi nöbetleri deney hayvanları kullanılarak modellenenilmektedir. Tablo 2.6’da deneysel modeller ve bu modellerin oluşturdukları nöbet tipleri kategorize edilmiştir (Fisher, 1989). Epilepsi araştırmalarında önemli bir yeri olan Merrit ve Putnam nöbet önleyici ilaç adaylarının kimyasal etkinliğini epilepsi modeli oluşturarak test etmişlerdir. 1930’lu yıllarda Dr. Tracy Putnam ve Dr. Houston Merrit bir takım ilaç moleküllerini kediler üzerinde maksimal elektrokonvülsif nöbet kullanarak oluşturdukları epilepsi modelinde test etmişlerdir. Kullandıkları molekül fenitoindi ve ortaya çıkardıkları antikonvülsif etki ilaç endüstrisinde ve farmakolojik çalışmalarda hızlı ve büyük bir ilerlemeyi beraberinde getirmiştir (Merrit ve Putnam, 1938).

Epilepsi deneylerinde tek uyararla tetiklenen kısa süreli, akut nöbetler (iktogenez) oluşturulabildiği gibi bir süre devam eden kronik nöbetler de (epileptogenez) modellenenilmektedir (Bora ve ark., 2018).

Tablo 2.6. Deneysel modeller ve bu modellerin oluşturdıkları nöbet tipleri (Fisher, 1989)

<u>Basit kısmi, akut</u>	<u>Basit kısmi, kronik</u>	<u>Genelleştirilmiş tonik-klonik</u>	<u>Karmaşık kısmi</u>	<u>Genelleştirilmiş iş absans</u>	<u>Status epileptik us</u>
Topikal konvulsanlar Penisilin Bikukulin Pikrotoksin Striknin Kolinergikler Antikolinergikler Diğer	Kortikal olarak implante edilmiş metaller Alüminyum hidroksit Kobalt Tungsten Çinko Demir	Genetik Işığa duyarlı babunlar Farelerde odyojenik nöbetler Totterer ve El fareleri Genetik olarak eğilimli sıçanlar Moğol gerbil Drosophila çalkalayıcılar	Kainik asit	Talamik stimülasyon	Lityum-pilokarpin
Akut elektriksel stimülasyon	Kriyojenik yaralanma	Maksimum elektroşok	Tetanoz toksini	Bilateral kortikal odaklar	Kobalt-homosistin
GABA-geri çekilme	Gangliosid antikör enjeksiyonları	Kimyasal konvulsanlar PTZ Bemegride Pikrotoksin Bikukulin Metiyonin sülfoksimid Penisilin Diğer	Tempesta bölgesine enjeksiyon	Sistemik penisilin	Tekrarlı stimulus
Neokortikal beyin dilimleri	Sistemik fokal epileptogenez	Metabolik bozukluklar Hipoksi Hipoglisemi Hiperbarik oksijen Hiperkarbi Üremi	Tekrarlı düşük doz ile tutuşturma (kindling)	y-Hidroksi-bütirat	
			Beyin dilimleri Kemirgen hipokampal dilimleri İzole hücre preparatları İnsan nöroşirürji dokusu	İntraventrüküler opiatlar	
				Genel sıçan modelleri	

Nöbet modeli oluşturulurken kullanılan kimyasallar etki mekanizmalarına göre farklı çeşitlerde nöbetlere neden olmaktadır. Bambal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kimyasalların lokal ve sistemik olarak uygulaması sonucunda ortaya çıkan nöbet türleri Tablo 2.7.'de özetlenmiştir (Bambal ve ark., 2011).

Tablo 2.7. Lokal ve sistemik uygulama sonrası görülen nöbet tipleri (Bambal ve ark., 2011)

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

2.11.1. Pentilentetrazol

Pentilentetrazol (PTZ), tetrazol türevi olan kimyasal bir ajan olup sistemik konvülsanlar sınıfına aittir. Doksapram hidroklorür ile benzer özelliklere sahip olup santral ve solunum uyarıcı bir ajan olarak nitelendirilmektedir (Jung ve ark., 2002). Hayvanlarda nöbetleri tetikleyen bir GABA reseptör antagonistidir (Zhang ve Wong, 2012). PTZ, GABA reseptörlerini engelleyerek klorür iyonunun hücre içine girişini önleyen bir mekanizma üzerinden etkisini gösterir (Onat, 2008). PTZ'nin fare, sıçan ve diğer kemirgenlere ek olarak kedilerde ve primatlarda oluşturduğu konvülsan etkiler, epilepsi araştırmaları için kullanılan deneysel modelleri oluşturur. Bu tür çalışmalar epilepsi mekanizmalarını anlamak ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için yapılan önemli araştırmalara katkı sağlamaktadır. PTZ'nin nöbetlere neden olan etkisi genellikle iki aşamalı bir süreci içerir. İlk aşamada miyoklonik gerilmeler gözlemlenebilir, ardından jeneralize tonik-klonik nöbetlere yol açabilir.

EEG incelemeleri sırasında PTZ'nin kullanımı diken-dalga kompleksi veya diken-dalgaların belirgin bir şekilde görülebileceği bir paterni ortaya koyabilir (Dhir, 2012).

İntraperitoneal PTZ enjeksiyonu, yüksek dozda uygulandığında hayvanlarda akut ve şiddetli nöbetlere neden olmaktadır. Örneğin, kemirgenlerde eşik dozda (60-100 mg/kg, i.p. veya s.c.) yapılan anlık PTZ enjeksiyonu, miyoklonik kasılmaları, klonusu ve tonik uzanmayı tetikler (Dhir, 2012). Ancak subkonvülsif dozların ardışık enjeksiyonları kronik epilepsi modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. Bu yöntem nöbetlerin şiddetini artırmadan tekrarlanan düşük dozlarda PTZ'nin kullanımıyla epileptik nöbet aktivitesinin görülmesini amaçlar (Shimada ve Yamagata, 2018, Huang, 2001).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 22/173 nolu ve 03.08.2022 tarihli kararı ile onaylandı. Çalışmamızda kullanılan hayvanların beslenmesi, bakımı, ilaç uygulamaları ve deney sonunda hayvanların sakrifikasyonu Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM) bünyesinde gerçekleştirildi. Deney esnasında tüm uygulamalar etik kurulun hazırladığı yönergeye uygun şekilde yapıldı. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TYL-2023-12561 nolu proje ile desteklendi.

3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamızda daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, 6 ila 8 haftalık, ağırlıkları 30-35 g arasında değişen erkek 50 adet Balb/C türü fare kullanıldı. Deney hayvanlarının 12 saat karanlık-12 saat aydınlık döngüsüne uygun bir şekilde, oda ısısı ve nemi sabit bir odada (21°C, %50-70 nem), serbest yem ve su alımı sağlandı. Çalışmamızda deney gruplarına verilen kimyasalların ve ekstraktın miktarı daha önce literatürde yer alan çalışmalardan yola çıkılarak belirlendi (Dhir, 2012; Uçar, 2023; Sadek ve ark., 2016).

Her grupta 10'ar hayvan olmak üzere rastgele 5 ayrı grup oluşturuldu. Her grupta yer alan hayvanlara ekstrakt ve kimyasal uygulamaları 8.00 ile 10.00 saatleri arasında gerçekleştirildi.

Kontrol Grubu (n=10): Bu grupta yer alan farelere 8 gün boyunca diğer gruplarda yer alan hayvanlar ile aynı strese maruz kalmaları için serum fizyolojik (SF) 0,1 ml/gün oral yoldan verildi.

PTZ Grubu (n=10): Bu gruptaki farelere 8 gün boyunca SF 0,1 ml/gün oral yoldan uygulandı. 8. gün serum fizyolojik oral yoldan verildikten yarım saat sonra

PTZ konvülsif doz olan 60 mg/kg ayarlanarak (Dhir, 2012) 0.1 ml SF içerisinde çözündürülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi. Enjeksiyon yapılan hayvanların 30 dakika süreyle video kaydı alındı.

Turp Ekstraktı + PTZ Grubu (n=10): Bu grupta yer alan farelere 8 gün boyunca turp ekstresi 50 mg/kg dozda 0.1 ml SF içerisinde çözündürülerek oral yoldan verildi. Turp bitkisi ekstresi literatürde birçok çalışmada çok geniş bir doz aralığında kullanılmış olup çalışmamızda kullandığımız doz Lee ve arkadaşlarının hepatotoksositeye karşı kullandığı dozdur (Lee ve ark., 2012). 8. gün turp ekstresi oral yoldan verildikten 30 dakika sonra PTZ (60 mg/kg) 0.1 ml SF içerisinde çözündürülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi. PTZ enjeksiyonunun hemen ardından 30 dakika süreyle hayvanların video kaydı alındı.

VPA+ PTZ Grubu (n=10): Bu gruptaki farelere 8 gün boyunca 100 mg/kg olarak ayarlanan VPA, 0.1 ml SF içerisinde çözündürülerek oral yoldan verildi (Sadek ve ark., 2016). 8. gün valproik oral yoldan verildikten 30 dakika sonra PTZ (60 mg/kg) 0.1 ml SF içerisinde çözündürülerek intraperitoneal enjeksiyonla verildi ve 30 dakika video kaydı altına alındı.

Turp Ekstresi + VPA+ PTZ Grubu: Bu grupta yer alan farelere 8 gün boyunca turp ekstresi (50 mg/kg) verildikten 15 dakika sonra VPA (100 mg/kg) Şekil 3.1’de gösterildiği gibi gavaj ile uygulandı. 8. gün turp ekstresi ve VPA oral yoldan verildikten 30 dakika sonra PTZ (60 mg/kg) intraperitoneal olarak enjekte edildi ve 30 dakika süreyle video kaydı altına alındı.

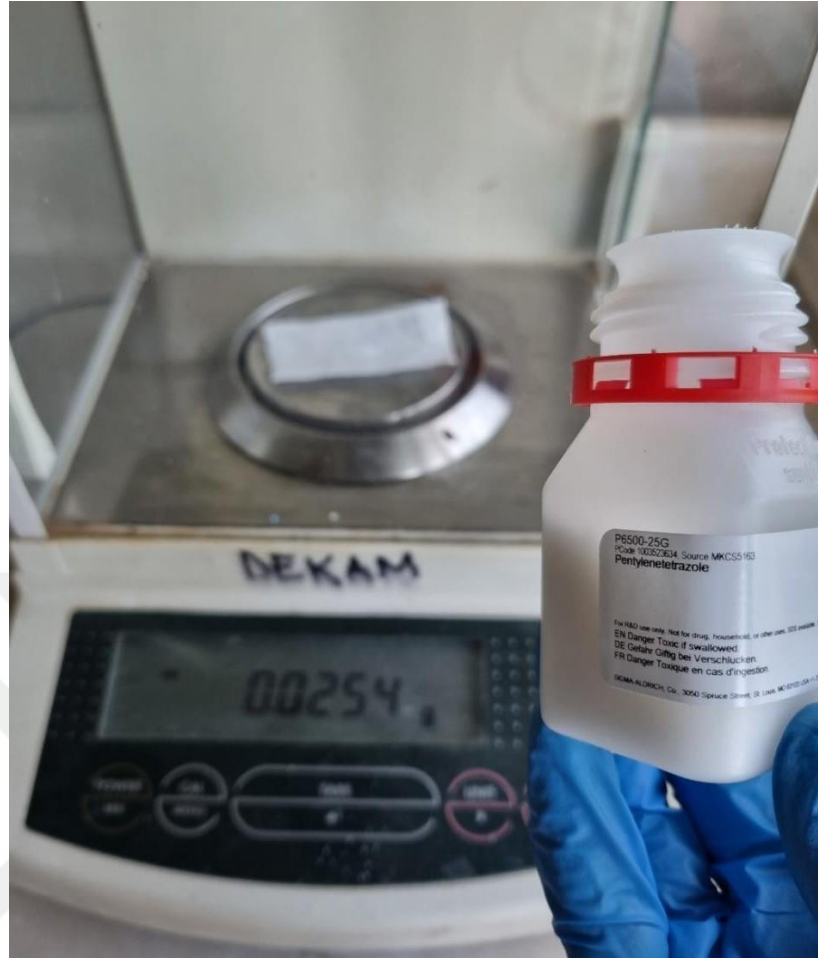


Şekil 3.1. Turp ekstresinin gavaj yoluyla uygulanması

3. 2. Kullanılan Kimyasallar ve Bitkisel Ekstrakt

3.2.1. PTZ

Çalışmalarda akut nöbet modeli oluşturmak için eşik bir dozda PTZ (60 ila 100 mg/kg, intraperitoneal veya subkutan) uygulanmaktadır (Dhir, 2012; Erkeç ve Arıhan, 2015). PTZ'nin bu dozlarda akut enjeksiyonu, miyoklonik jerk, klonus ve tonik ekstensiyona yol açar (Dhir, 2012). Bu nedenle sunulan çalışmada akut epilepsi modeli geliştirebilmek için eşik doz olan Şekil 3.2'de gösterildiği gibi tartıldıktan sonra 60 mg/kg PTZ uygulaması yapıldı.



Şekil 3.2. PTZ'nin hassas tartıda tartılması

Bu çalışmada PTZ ile yapılan diğer epilepsi deneylerinde etkili olduğu belirtilen 100 mg/kg VPA dozu (Tsai ve ark., 2022; Ayhan, 2022) kullanıldı. Benzer şekilde gerçekleştirilen deneylerde ilacın hem oral yolla hem de intraperitoneal yolla uygulanabileceği gözlemlenmiştir (Samadianzakaria ve ark., 2022). İnsanlarda kullanım şekline paralel olarak belirlenen doz çalışmamızda oral yoldan uygulandı.



3.2.3. Bitkisel Ekstrakt

3.2.3.1. Turp Ekstresi

Çalışmamızda kullanılan turp ekstresi Erciyes Üniversitesi Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Sümeyye Uçar'dan temin edilmiştir. Uygulama dozu olan 50 mg/kg literatürden yola çıkılarak belirlenmiştir (Lee ve ark., 2012; Mohammed ve ark., 2008; Ahn ve ark., 2013). Bitki ekstresinin nasıl elde edildiği ile ilgili detaylı bilgi bölüm 2.10'da detaylı olarak anlatılmıştır. Turp ekstresinin dondurulmuş hali Şekil 3.4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.4. Turp ekstresinin dondurulmuş hali

3.2.3.2. Turp Ekstresinin Uygulanması

Uygun miktar farenin ağırlığına göre hesaplanıp hassas terazide tartılarak belirlendi. Her bir hayvan için 1 ml salinde çözdürüldü. Günde bir defa olmak üzere 8 gün boyunca gavaj ile verildi. Turp ekstresinin hassas tartıda tartılması Şekil 3.5'te gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Turp ekstresinin hassas tartıda tartılması

3.3. Deney Takvimi

Araştırma süreci toplamda 12 gün boyunca devam etmiş ve gerçekleştirilen uygulamaların takvimi Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Gerçekleştirilen uygulamaların takvimi

3.4. Değerlendirme Parametreleri

Günler	Kontrol	PTZ	VPA	Turp	VPA + Turp
15 Ağustos	SF	SF			
16 Ağustos	SF	SF	VPA		
17 Ağustos	SF	SF	VPA		
18 Ağustos	SF	SF	VPA	Turp	
19 Ağustos	SF	SF	VPA	Turp	VPA+Turp
20 Ağustos	SF	SF	VPA	Turp	VPA+Turp
21 Ağustos	SF	SF	VPA	Turp	VPA+Turp
22 Ağustos	SF+ kesim	PTZ+ kesim	VPA	Turp	VPA+Turp
23 Ağustos			VPA+PTZ +kesim	Turp	VPA+Turp
24 Ağustos				Turp	VPA+Turp
25 Ağustos				Turp+PTZ +kesim	VPA+Turp
26 Ağustos					VPA+Turp+PTZ kesim

3.4.1. Hayvanların Video Kaydının Alınması ve Analizi

Deneyin son gününde hem kontrol grubundaki hem de PTZ enjeksiyonu uygulanan hayvanların davranışları 30 dakika süreyle video kaydı altına alındı. Bu süreçte hayvanların davranışları ve geçirdiği nöbetler titizlikle takip edilerek hayvanların nöbet sayısı, nöbet latansı (gecikme süresi), nöbetleri evreleri ve nöbet süreleri kayıt altına alındı.

3.4.1.1. Geçirilen Nöbet Sayısının Analizi

Her bir grup içerisinde bulunan hayvanların 30 dakikalık video kaydı esnasında kaç kez miyoklonik jerke girdikleri, nöbet geçirip geçirmediği ve geçirdikleri nöbet sayıları tespit edildi.

3.4.1.2. Nöbet Latansının (Gecikme Süresi) Ölçülmesi

Bu deneyde "nöbet latansı" terimi, PTZ enjeksiyonundan sonra belirgin bir nöbetin gözlenmeye başladığı zamana kadar geçen süreyi tanımlamak için kullanılmıştır. Çalışmamızda VPA'nın ve turpun nöbet geciktirici etkisini incelemek için her hayvanın PTZ enjeksiyonundan nöbet başlangıcına kadar geçen süre kaydedildi.

3.4.1.3. Geçirilen Nöbetlerin Evrelerinin Analizi

Hayvanların deneylerde geçirdikleri nöbetler, genellikle kullanılan Racine skalası üzerinden skorlandı (Racine, 1972; Van Erum ve ark., 2019; Phelan ve ark., 2015). Racine skalası nöbetlerin hafiften şiddetliye kadar olan çeşitli aşamalarını sınıflandıran bir ölçüm aracıdır. Bu değerlendirme, nöbetlerin etkilerini ve şiddetini nicel bir ölçümle ifade ederek deneyin sonuçlarının objektif bir şekilde analiz edilmesine olanak tanır. Racine skalası Tablo 3.2’de gösterilmiştir. Şekil 3.6’da beşinci evre nöbet geçiren fare örneği gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Racine Konvülsiyon Skalası

Evre 0: Herhangi bir konvülsiyon yani nöbet belirtisi yok

Evre 1: Yüzde, bıyıklarda ya da kulaklarda seğirme

Evre 2: Vücuda yayılan katılık, belirgin bir seğirme

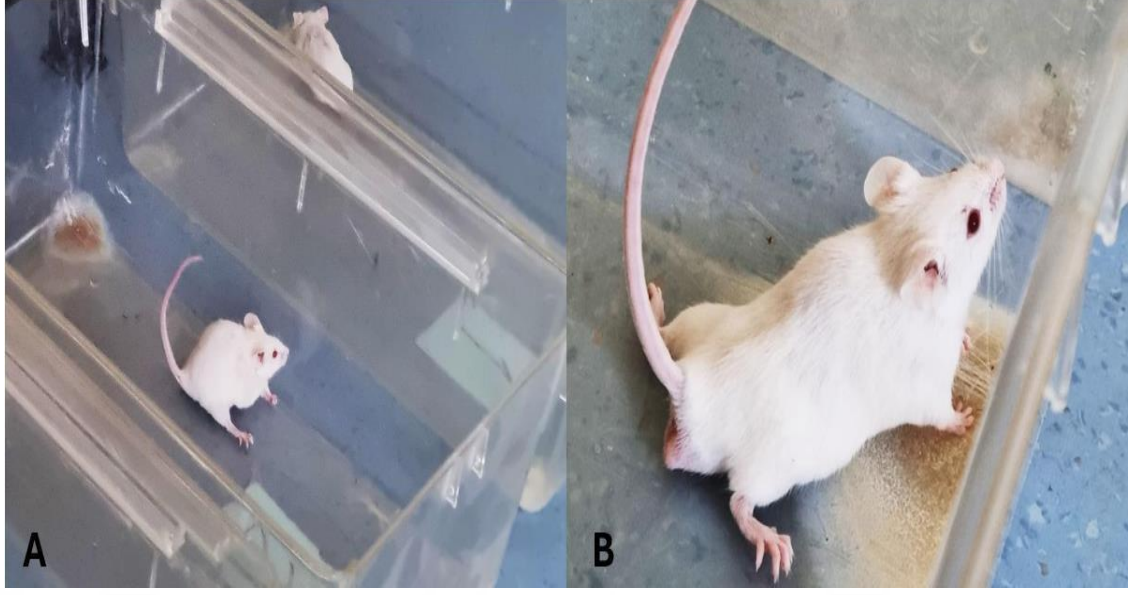
Evre 3: Miyoklonik jerkler, miyoklonus yani bir veya birden çok kasta görülen istemsiz ve kısa süreli kasılmalar ya da arka ayakları üzerinde şaha kalkma

Evre 4: Hayvanın yere düşmesi ardından klonik nöbetler ve ön ekstremitelerde

tonik-klonik kasılmalar

Evre 5: Düzelme refleksinin kaybı ve şiddetli tonik-klonik nöbetler

Evre 6: Ölümcül nöbetler



Şekil 3.6. Nöbet geçiren fare (A: Örnek 1 B: Örnek 2)

3.4.1.4. Nöbet Sürelerinin Analizi

PTZ enjeksiyonundan sonra ilk nöbetin başlangıcından bitişine kadar geçen süre, deneyin kayıtları üzerinde yapılan inceleme sonucunda belirlenen ilk nöbet süresi olarak kaydedildi. Bu süre PTZ enjeksiyonunun ardından gözlemlenen ilk kasılma hareketinin başlangıcından nöbetin tamamlanmasına kadar geçen zaman aralığını ifade etmektedir.

4. BULGULAR

4.1. Deney Gruplarının Video Kaydına Ait Bulgular

Hayvanların başlangıçta kafesi tanımak için hızlı bir şekilde gezdikleri gözlemlendi. Gruplara göre değişkenlik göstermekle beraber ortalama 157 saniye sonra nöbet aktiviteleri gözlenmeye başladı. Kontrol grubundaki hayvanlara PTZ enjeksiyonu yapılmadığı için herhangi bir nöbet aktivitesi gözlenmedi. Bu gruptaki hayvanlar ortalama 10 dakika sonra sakinleşerek uyku haline geçti.

4.1.1. Nöbet Sayısının Analizi

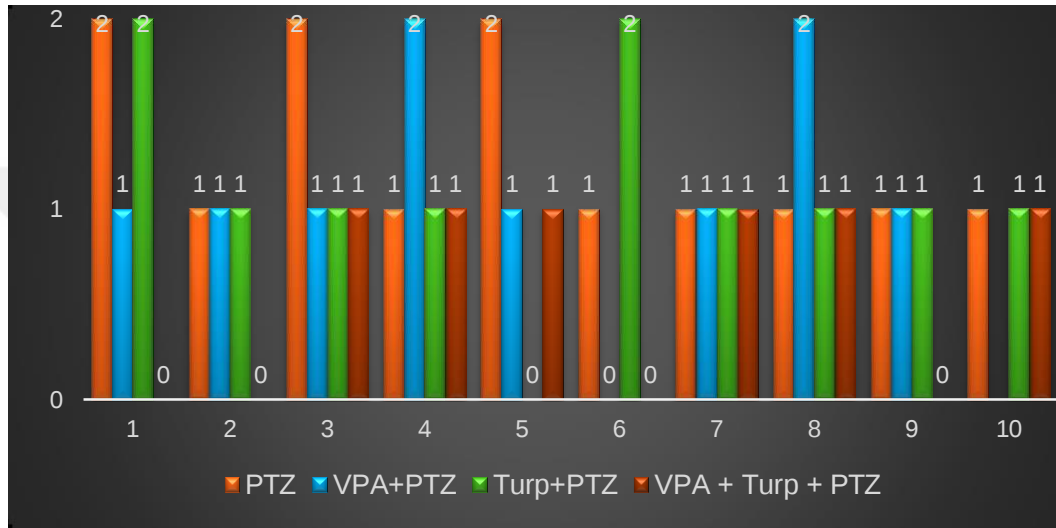
Her hayvanın 30 dakikalık video kaydı boyunca kaç kez miyoklonik jerk geçirdikleri ve geçirilen nöbet sayılarının istatistiksel analizi Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Tabloda görüldü üzere 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,028$). VPA+Turp+PTZ grubunda daha az sayıda hayvanın nöbet geçirdiği PTZ grubunda ise tüm hayvanların nöbet geçirdiği kaydedilmiştir.

Tablo 4.1. Nöbet sayısı istatistiksel analizi

	Grup Adı	N	Medyan [Q1-Q3]	p
Geçirilen Nöbet Sayısı	Turp	10	1.00 [0.00-1.25]	0.028
	VPA	9	1.00[1.00-1.50]	
	VPA+Turp	10	1.00[0.00-1.00]	
	PTZ	10	1.00[1.00-2.00]	

Tüm gruplardaki hayvanların geçirdikleri nöbet sayıları Grafik 4.1’de gösterilmiştir. VPA + Turp +PTZ grubunda 4 hayvanın nöbet geçirmediği görülmüştür. Yalnızca PTZ verilen grupta tüm hayvanların nöbet geçirdiği izlenirken VPA+PTZ ile Turp + PTZ gruplarında bir adet nöbet geçirmeyen fare mevcuttur. VPA + Turp + PTZ grubunda ise 4 adet nöbet geçirmeyen hayvan bulunmaktadır.

Bu nedenle maksimum nöbet sayısı PTZ grubunda iken VPA + Turp + PTZ grubunda bu sayı minimumdur.



Grafik 4.1. Geçirilen Nöbet Sayısı

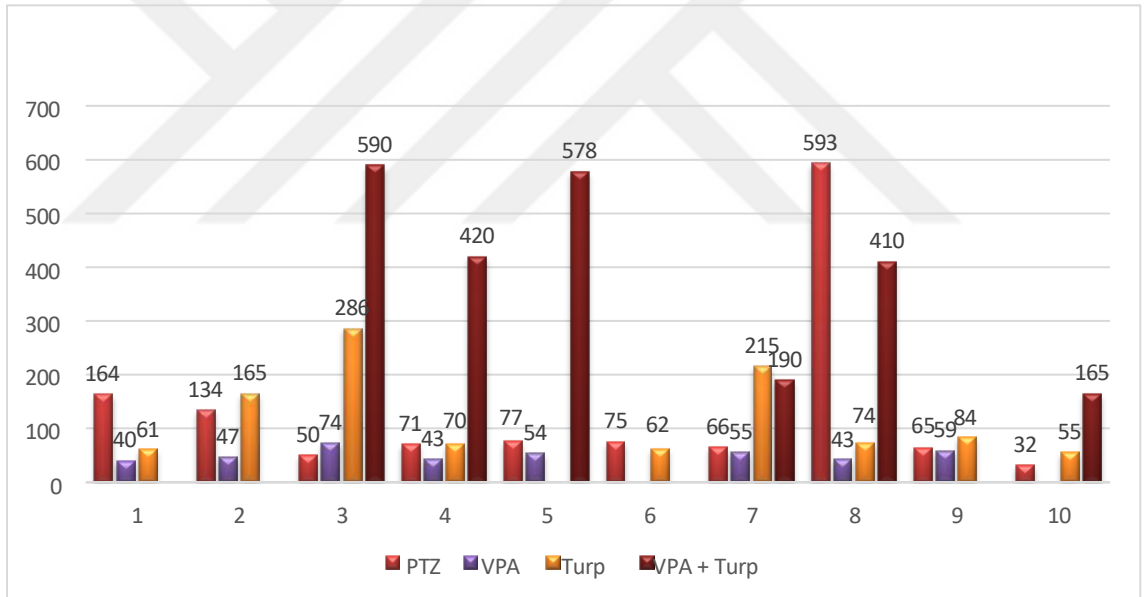
4.1.2. Nöbet Latansının (Gecikme Süresi) Ölçülmesi

Gruplar arasında Nöbet Latansı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış ve Tablo 4.2’de sonuçlar gösterilmiştir ($p=0,001$). Bu farklılık, VPA+Turp grubu ile PTZ grupları arasından kaynaklanmaktadır ($p<0,05$). Turp ekstresinin VPA ile verildiğinde nöbet başlangıcında geciktirici etki gösterebildiği görülmüştür. Tüm gruplardaki hayvanların nöbet latansları Grafik 4.2.’de gösterildi. Grupların latans sürelerinin ortalamaları ise Grafik 4.3’te gösterildi.

Tablo 4.2. Nöbet latansının istatistiksel analiz sonuçları

	Grup adı	N	Medyan [Q1-Q3]	p
Nöbet_Latansı	Turp + PTZ	9	72,00[59,50-177,50]	0,001
	VPA + PTZ	8	50,00[43,00-58,00]	
	VPA + Turp + PTZ	6	415,00[183,75-581,00]	
	PTZ	10	73,00[61,25-141,50]	

Tabloda görüldüğü üzere VPA + Turp + PTZ ve PTZ grupları arasında nöbet latansı bakımından anlamlı farklılık izlenmiştir. PTZ grubunda nöbetler VPA + Turp + PTZ grubuna kıyasla daha kısa süre içerisinde başlamıştır.



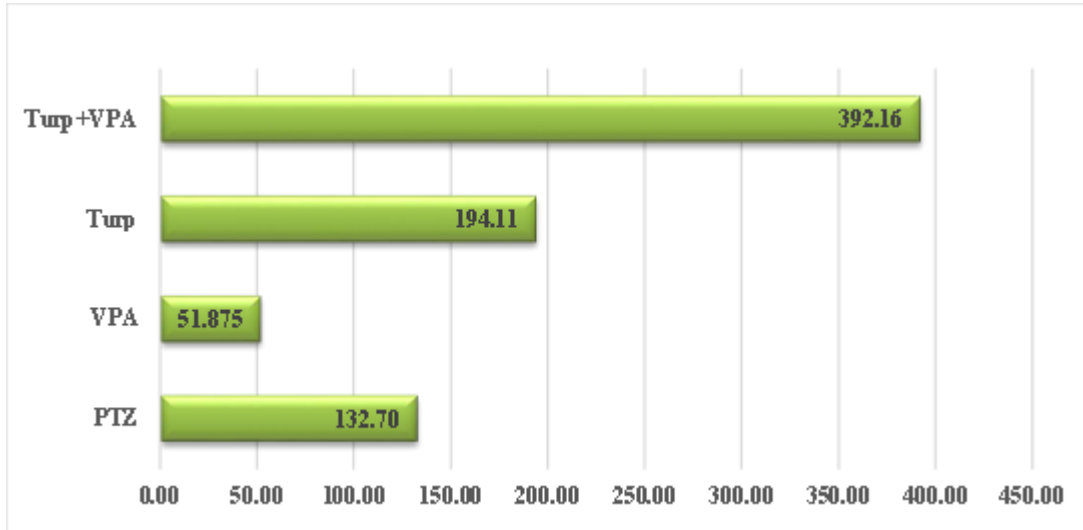
Grafik 4.2. Nöbet Latansı (Gecikme Süresi)

4.1.3. Nöbet Evrelerinin Analizi

Nöbetlerin evreleri, epilepsi araştırmalarında sıkça kullanılan Racine skalası ile belirlendi. Bu skalada nöbetlerin şiddeti ve süresi derecelendirilirken, genel olarak hayvanlar 4 ila 5 arasında bir şiddet seviyesinde nöbet geçirdi. Farelerin nöbet evrelerinin ortalaması alındı ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak analiz edildi. Bu analiz sonuçları Tablo 4.3'te ifade edildi. Grupların nöbet evrelerinin ortalamaları Grafik 4.4'te şematize edildi.

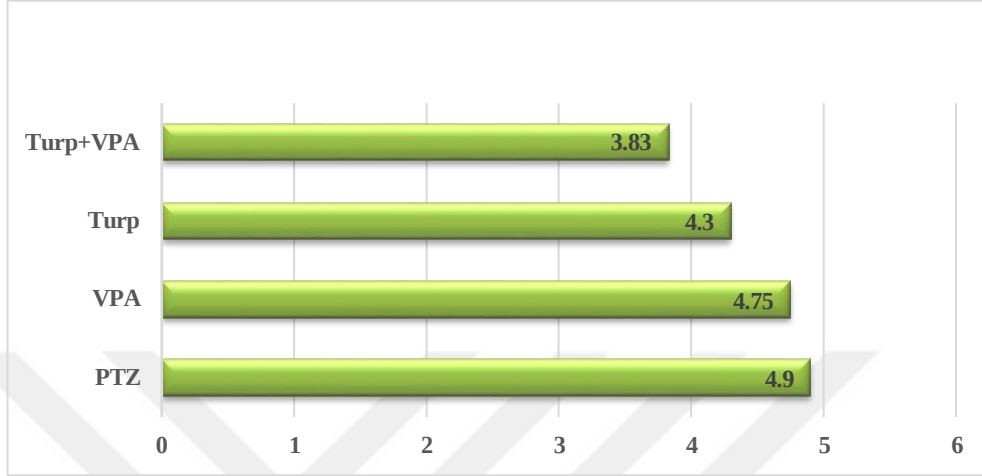
Tablo 4.3. Nöbet evlerinin istatistiksel analiz sonucu

	Grup	N	Medyan[Q1-Q3]	p
Nöbet Evresi	Turp + PTZ	9	4.50[3.50-5.00]	0,051
	VPA + PTZ	8	5.00[4.25-5.00]	
	VPA + Turp + PTZ	6	3.50[3.00-5.00]	
	PTZ	10	5.00[5.00-5.00]	



Grafik 4.3. Nöbet Latanslarının Ortalaması

Tabloda gösterildiği üzere VPA + Turp + PTZ grubu ile PTZ grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Nöbet evresinin en yüksek olduğu grup 4.9 ortalama ile PTZ grubu iken en düşük nöbet evresi VPA + Turp + PTZ grubunda kaydedildi.



Grafik 4.4. Nöbet Evrelerinin Ortalaması

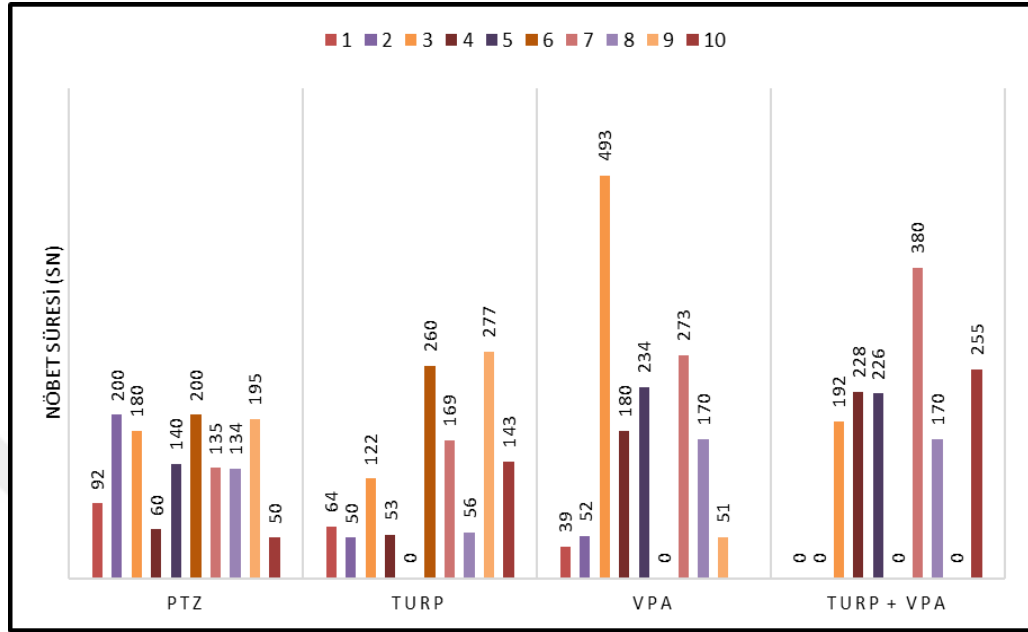
4.1.4. Nöbet Sürelerinin Analizi

Ayrıca, uzun süreli absans nöbetleri gözlemlenmiş olup, farelerin bu grupta diğer gruplara kıyasla şiddetli kasılma sonrasında daha uzun süre sabit kaldıkları belirlendi. Nöbet sürelerinin istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.4'te gösterildi.

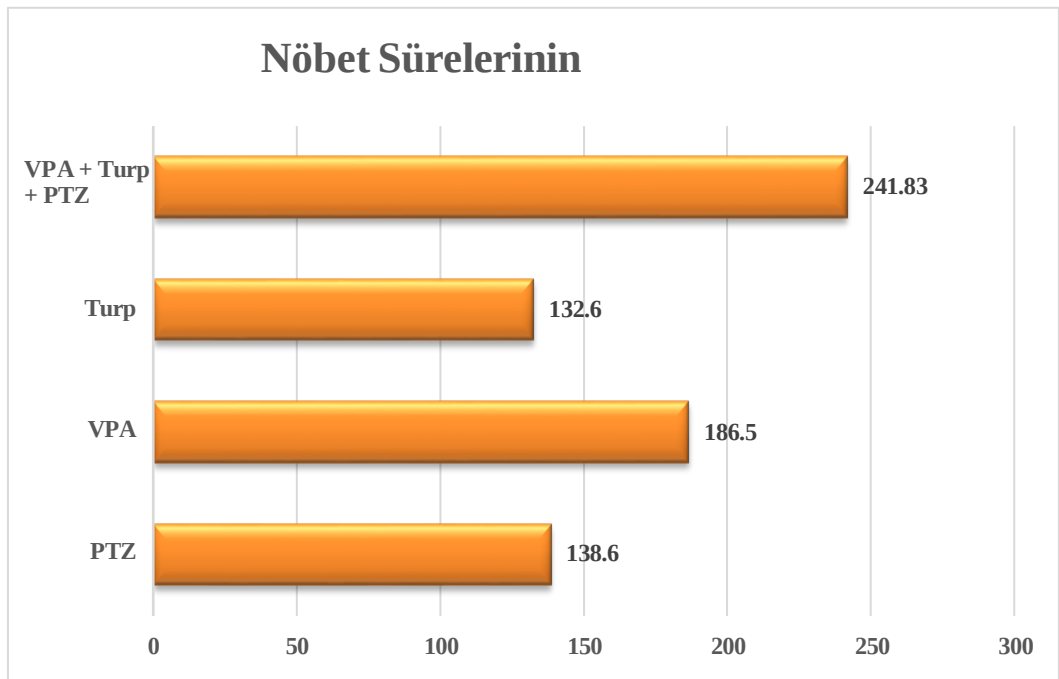
Tablo 4.4. Nöbet sürelerinin istatistiksel analizi

	Grup	N	Medyan[Q1-Q3]	p
Nöbet Süresi	Turp + PTZ	9	93,00[52,25-191,75]	0,106
	VPA + PTZ	8	175,00[51,25-263,25]	
	VPA + Turp + PTZ	6	227,00[186,50-286,25]	
	PTZ	10	137,50-84,00-196,25]	

Tabloda belirtildiği üzere gruplar arasında nöbet süresi bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Gruplara ait nöbet süreleri Grafik 4.5'te gösterilmiştir.



Grafik 4.5. Nöbet Süresi



Grafik 4.6. Nöbet Sürelerinin Ortalamaları

5. TARTIŞMA

PTZ kimyasalı, epilepsiyi taklit etmesi sebebiyle deneysel epilepsi çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir (Bora, 2018; Löscher, 2017). Etki mekanizması Başlık 2.11.1 nolu kısımda detaylı bir şekilde ifade edilmiştir. Literatürde yer alan akut deneysel epilepsi modellerinde 60-100 mg/kg aralığında değişen dozda PZT kullanılmaktadır (Dhir, 2012). Tüfekçi ve arkadaşları sıçanlarda 50 mg/kg, Rauca ve arkadaşları çalışmalarında sıçanlarda 48 mg/kg, Ayhan sıçanlarda 60 mg/kg, Alyami ve arkadaşları farelerde 60 mg/kg PTZ kullanarak akut epilepsi modeli oluşturmuşlardır (Alyami ve ark., 2022; Ayhan, 2022; Rauca ve ark., 1999; Tüfekçi ve ark., 2013). Çalışmamızda 60 mg/kg PTZ uygulanan hayvanların büyük çoğunluğunda (33/39) nöbet aktivitesinin gözlenmesi modelin başarı ile oluşturulduğunu göstermektedir.

Ayhan'ın çalışmasında PTZ verilen 8 hayvandan 7'si nöbet geçirmiştir ve tüm grupların geneline bakıldığında bazı hayvanların iki kez nöbet geçirdiği kaydedilmiştir. Çalışmasının diğer gruplarında nöbet geçirmeyen hayvanlar mevcuttur (Ayhan,2022). Çalışmamızdaki PTZ grubunda bulunan tüm hayvanların nöbet geçirmiş ve tüm gruplarda tek bir hayvanın maksimum nöbet sayısı iki olarak kaydedilmiştir. Ayhan'ın sonuçları bu yönleri ile çalışmamıza paralellik göstermektedir (Ayhan, 2022). VPA + Turp + PTZ grubunda nöbet geçirmeyen hayvanların (4/10) olduğu gözlemlendi ve PTZ grubuna kıyasla nöbet geçiren hayvan sayısının anlamlı düzeyde az olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu sonuç Turp ekstrelerinin VPA'ya ek olarak kullanıldığında nöbet baskılayıcı etkiyi arttırabileceğini göstermektedir.

Nöbet geciktirici etki PTZ enjeksiyonundan nöbet başlangıcına kadar olan süre yani latans ölçülerek kaydedildi. Ayhan'ın çalışmasında ilk nöbet aktivitesi görülür

dek geçen sürenin en düşük sürenin 50 sn, en uzun sürenin ise 582 sn olduğu kaydedilmiştir (Ayhan,2022). Obay ve arkadaşlarının çalışmasında 50 mg/kg PZT kullanılmış ve ortalama 4 dakika sonra nöbet aktivitesi kaydedilmiştir. Çalışmamızda bu süre en düşük 32 saniye en yüksek 593 saniye olup ortalama 156,57 saniyedir. Bu yönüyle Ayhan'ın sonuçlarına paralel olsa da Obay ve arkadaşlarına göre daha kısa süre içinde nöbet başlangıcı kaydedilmiştir. Bu farklılığın sebebinin hayvan türü ve bireysel farklılıklar kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Zhang ve arkadaşlarının 75 mg/kg PTZ enjeksiyonu ile oluşturdukları epilepsi modelinde gecikme 101.2 ± 25 saniye olarak belirtilmiştir (Zhang ve Wong, 2012). Çalışmamızda PTZ grubunda latans 132.70 saniye olarak kaydedildi. Belirtilen sürenin çalışmamızdan daha kısa olması uygulanan PTZ dozunun daha fazla (75 mg/kg) olmasında kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz veriler sadece turp ekstresinin kullanıldığı grupta nöbet latansının medyanı 72 saniye olarak bulunurken Turp + VPA grubunda medyan 415 saniyedir. Bu sonuçlar turp bitkisinin VPA'ya ek olarak kullanıldığında nöbet başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme sağladığını ($p=0.001$) ve nöbet geciktirici etkiyi arttırabileceğini ortaya koymaktadır.

Baitsayyah ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ratlarda 50 mg/kg PTZ kullanarak akut epilepsi modeli oluşturmuş; nöbet süresi, nöbet gecikmesi, ağrı ve pasif kaçınma hafızasını ölçmüşlerdir. Çalışmada deney gruplarına farklı dozlarda antioksidan bir madde olan betulinik asit uygulamış ve ratların beyin dokularındaki oksidatif stres parametrelerinin ölçümü için malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz'ı (GPx) ölçümleri yapmışlardır. betulinik asit uygulanan gruplarda nöbet gecikmesinin arttığını ve PTZ grubuna kıyasla sıçanların beyin dokusundaki oksidatif hasarı önemli ölçüde azaldığını belirtmişlerdir (Baitsayyah ve ark., 2021). Çalışmamızda da benzer şekilde VPA + Turp + PTZ grubunda nöbet gecikmesi PTZ grubuna oranla daha fazladır ($p: 0,001$). Görülen bu farkın turpun antioksidan içeriğinden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Nöbet şiddetinin ölçülmesinde kullandığımız ölçek Racine Konvülsiyon Ölçeği olup bu ölçek 6 basamaklı bir skorlama sistemidir (Racine, 1972). Tüm grupların Racine Konvülsiyon Ölçeğine göre nöbet şiddeti ortalaması 4.445 olarak kaydedildi. En

şiddetli nöbet ortalaması 4.9 ile PTZ grubuna ait iken nöbet şiddetinin en düşük olduğu grup 3.83 ile Turp +VPA grubuydu. Ekici ve Taşkiran çalışmalarında 45 mg/kg PTZ ve 250 mg/kg VPA kullanarak ratlarda akut epilepsi modeli oluşturmuşlar ve nöbet evresini VPA grubunda ortalama 2.83 PTZ grubunda ise 5.16 olarak bulmuşlardır (Ekici ve Taşkiran, 2020). Çalışmamızdan farklı olarak VPA'yı PTZ uygulamasından 30 dk önce tek sefer uygulamışlardır. Çalışmamızda nöbet evresi PTZ grubunda 4,9 VPA + PTZ grubunda ise 4,75 şeklindedir. Sonuçlarımızda görülen bu farkın VPA dozundan kaynaklanması olasıdır fakat VPA dozunun deneysel çalışmalarda geniş bir aralığı mevcuttur. Lotfy ve arkadaşları yapmış oldukları deneyde her hayvana beş gün süreyle 150 mg/kg VPA verirken Ayhan tek gün tek sefer 100 mg/kg VPA uygulamıştır (Ayhan, 2022; Lotfy ve ark., 2018). Li ve arkadaşları 300 mg/kg VPA'nın tüm hayvanlarda nöbeti önlediğini bildirmişlerdir (Li ve ark., 2004). Bolanos ve arkadaşları sıçanlarda oluşturdukları modelde etkin doz 250 mg/kg olduğunu belirtirken çalışmamızda tercih ettiğimiz doz olan 100 mg/kg Sadek ve arkadaşlarının çalışmasından referans alınarak belirlenmiştir (Bolanos ve ark., 1998; Sadek ve ark., 2016). Çalışmamızda VPA'nın tam koruma sağlamadığı ancak nöbet şiddetini azalttığı görüldü. Nöbet şiddetinin en düşük olduğu VPA + Turp + PTZ grubunda ise bu etki daha belirgin gözlenmiştir ($p=0.051$).

Ekici ve Taşkiran çalışmalarında VPA'nın sıçanlarda nöbet sonrası gelişen DNA hasarı ve apoptozisi arttırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca VPA'nın uzun süreli kullanımında oksidatif stresi arttırdığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (Michoulas ve ark., 2006; Verrotti ve ark., 2008). Bu gibi çalışmalar ilaçların doz arttırımının her zaman sağlıklı sonuçlar doğurmadığı gibi beyin hücrelerinde hasara da yol açabildiğini göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızda minimum etkin dozu tercih ettik.

Tüm grupların nöbet süresi ortalaması 147.88 saniye olarak kaydedildi. Nöbet süresinin en uzun olduğu grup 241.83 saniye ile Turp + VPA grubu, nöbet süresinin en kısa olduğu grup ise 132.6 saniye ile Turp grubuydu. Bu bakımdan sürenin en kısa olduğu grubun ilaç verilen gruplardan biri olmaması şaşırtıcı bir sonuç olup nöbet önleyici etki değerlendirmesinde nöbet süresinin tek başına belirleyici bir faktör olamayacağını düşündürmektedir. Ayhan ve arkadaşları çalışmalarında nöbet süresi

bakımından PTZ ile diğer deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını belirtmiştir (Ayhan, 2022). Benzer şekilde çalışmamızda da gruplar arasında nöbet süresi açısından anlamlı fark olmadığı sonucu çıkmıştır. Ancak deney süresi literatürde yer alan çalışmalarda çok geniş aralığa sahiptir. Rathor ve arkadaşları farelere 60 mg/kg dozda subkutan PTZ kullanarak yaptıkları çalışmada nöbet süresini 19.50 saniye olarak belirtirken Lotfy ve arkadaşları sıçanlara intraperitoneal olarak 75 mg/kg PTZ uyguladıkları çalışmada nöbet süresini 13.76 dakika bulduklarını ve sonuçlarının literatüre paralellik gösterdiğini bildirmiştir (Rathor ve ark., 2013; Lotfy ve ark., 2018). Çalışmamıza bu süre PTZ grubunda ortalama 138,6 saniye olup bu aralıktadır. Çalışmalarda karşılaşılan bu fark doz farkından kaynaklanabileceği gibi parametrenin gözleme dayalı olmasından ve tonik evrede kaskatı kalan hayvanlarda nöbet sonunun net olarak anlaşılamamasından ileri gelebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda kaskatı katılma bitip ilk hareketin gözlenmesi nöbet bitimi olarak kabul edilmiş ve nöbet süresi buna göre ölçülmüştür.

Literatürde proinflamuar sitokin tümör nekroz faktör alfanın (TNF- α) epilepsinin patofizyolojisinde etkin rol aldığını belirtilmektedir (Abdallah, 2010; Vezzani ve ark., 2008). Vezzani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada farelerde 60 mg/kg PTZ kullanarak akut epilepsi modeli oluşturmuş ve koruyucu etkili test etmek amacıyla PTZ enjeksiyonundan 30 dakika önce gavaj yoluyla 50 mg/kg VPA vermişlerdir. Deney sonuçlarına göre VPA, TNF-a seviyesini PTZ'nin neden olduğu seviyenin daha da üzerine çıkararak akut modelde inflamatuvar yanıtı arttırdığını gözlenmişlerdir (Vezzani ve ark., 2008). Çalışmamızın protokolü benzer şekilde olup VPA verilen hayvanların olduğu gruplarda nöbet süresinde artışın sebebinin inflamatuvar yanıt olabileceğini ancak kesin sonuçlar için biyokimyasal analizlerin yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Yapılan çalışmalar atmış oksidatif stresin epilepsinin etiyolojisinde yer alan faktörlerden biri olduğunu göstermektedir (Parsons ve ark., 2022). Epilepsinin etiyolojik sebeplerinden birinin oksidatif stres olması çalışmamızda antioksidan etkinliği ispatlanmış olan turp bitkisini seçmemizde etkili oldu (Zrouri ve ark., 2021). Ayrıca yapılan bir çalışmada turp bitkisi ekstresinin deneysel parkinson modeli oluşturulan farelere uygulanmış ve olumlu sonuçlar doğurduğunu göstermiştir (Uçar, 2023). Benzer şekilde nörodejeneratif bir hastalık olan epilepsi rahatsızlığı üzerinde

kullandığımız turp ekstresinin epilepsi nöbetleri üzerine olumlu sonuçlar sağladığını belirledik.

VPA'nın yan etkilerinden bir olan kilo alımı bireyler sosyal yaşantılarını kötü etkileyen bir diğer faktördür. Kilo alımının kontrol altına alınması ve beyin fonksiyonlarının düzenlenmesi için selenyum ve çinko içeren multivitamin kombinasyonlarıyla alınımı önerilmektedir (McElroy ve Keck 1993; Okay ve ark., 2002). Turp bitkisi içeriğinde yüksek miktarda selenyum bulundurmaktadır ve bu yönüyle de VPA'nın yan etkilerine karşı umut verici bir bitkidir (Ashrafi ve ark., 2007).

Çalışmamızda izole edilmiş bir antioksidan maddeyi direkt kullanmak yerine turp bitkisi tercih etmemizin nedeni kolay erişilebilir bir bitki olmasıdır. Ekonomik anlamda da takviye antioksidan kapsüllerden çok daha uygun fiyatlara temin edilebilmektedir. Kimyasal tüketiminin yerine doğal besinlerden istifade etmeyi yaygınlaştırmak amacıyla bitkinin kendisini tercih ettik. Üstelik turp bitkisi biyoyararlılığı oldukça yüksek bir bitkidir ve bitkinin içerdiği antioksidanların vücudumuz tarafından alınımı kolayca gerçekleşmektedir (Li ve ark 2023; Ramirez ve ark., 2023).

Epilepsi tedavisinde VPA, geniş antikonvülsan spektrumu ve uygun fiyatından dolayı çoğu epilepsi hastası tarafından birinci basamak tedavi olarak uzun yıllar tercih edilmektedir fakat ilaç bu uzun süre kullanımdan kaynaklanan birçok yan etkiye de neden olmaktadır (İbrahim, 2012). Pankreatit, karaciğer hasarı, hepatotoksisite ve hipotermi bu yan etkilerden bazılarıdır (Chang ve Abbott. 2006; Gayam ve ark., 2018). Bu nedenle yapılan bazı çalışmalar ilaca ek olarak yan etkileri azaltıcı tedavileri önermektedir (Kandemir ve ark. 2022; Köroğlu ve ark., 2021). Kandemir ve arkadaşları VPA'nın yol açtığı hepatotoksisiteyi antioksidan bir madde olan rutin kullanarak gidermeyi amaçlamışlar ve karaciğerde koruyucu etkinlik gösterdiğini ortaya çıkarmışlardır (Kandemir ve ark. 2022). Rutin maddesi bir flavonoid olup antioksidan içeriklidir ve oksidatif stresi giderici etkisi vardır (Çelik ve ark., 2020). Bu nedenle içeriğinde birçok antioksidan madde içeren turp bitkisinin de benzer şekilde VPA'nın yan etkilerine karşı koruyucu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki bazı limitasyonlar şunlardır: Birincisi tercih edilen deney modelinin akut model olması nedeniyle kronik modelde uygulanan davranış testleri

uygulanamamıştır. Bu durum verilen maddelerin olası fizyolojik ve psikolojik etkilerinin gözlemlenememesine yol açmıştır.

Son olarak nöbet gelişiminde etkin rol aldığı belirtilen oksidatif stres parametrelerinin doku düzeyinde belirlenmesi için biyokimyasal testler yapılamamıştır. Bu durum yüksek lisans tezi için ayrılan bütçenin kısıtlı olmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak epilepsi hastalarında ilaç kullanımının yanı sıra günlük beslenmelerinde antioksidan içeriği yüksek olan turp bitkisini tüketmelerinin oksidatif stresi düşürmek suretiyle hem nöbet baskılamada hem de ilacın neden olduğu yan etkilerden korunma noktasında faydalı olabileceği kanaatindeyiz. Epilepsi hastalarına özel diyetler oluşturulurken bu tür deneylerin dikkate alınması ve konuya ilişkin çalışmaların çoğaltılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar ve öneriler şu şekildedir;

1. Deney esnasında PTZ uygulamasının ardından nöbetler izlenmiş fakat doz kaynaklı hayvan ölümü olmamıştır. Bu nedenle tercih ettiğimiz dozun akut nöbet kaydedilmesi için yeterli ve hayvan ölümüne neden olmayacak bir doz olduğu görüldü. Yapılacak epilepsi çalışmalarında tercih ettiğimiz dozun (60 mg/kg) kullanımını önermekteyiz.
2. Geçirilen nöbet sayısının VPA ve Turp ekstresinin bir arada kullanıldığı grupta düşük olduğu görülmüştür. Bu etkinin turp bitkisinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığı kanısında olmakla beraber bu konuda detaylı çalışmalar yapılması önerilmektedir.
3. Gruplar latans süreleri açısından kıyaslandığında VPA ve Turp ekstresinin bir arada kullanıldığı grupta latansta artış gözlenmiştir. Nöbetler diğer gruplara kıyasla geç başlamıştır. Bu nöbet geciktirici aktivite ilaca dirençli epilepsi hastalarında olumlu sonuçlar gösterebileceğine dair umut vadetmektedir.
4. Latans süreleri kıyaslandığında VPA grubunda PTZ grubundan daha hızlı nöbet başlangıcı görüldü. Bu şaşırtıcı sonucun VPA'nın inflamasyonu artırıcı etkisinden kaynaklanabileceği öngörüldü fakat VPA dozuna bağlı da bu sonucun görülmesi mümkündür.
5. Turp bitkisi ekstresinin zayıflama ve kilo kontrolü üzerine etkisi kanıtlanmış olup diyetisyenlerce önerilmektedir. Bu durum VPA'nın kilo alımına yol açan yan etkisini ortadan kaldırabilir. Bu amaçlı etkisinin incelenmesi konusunda yeni bir çalışma yapılabilceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

- Abdallah DM. Anticonvulsant potential of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone in pentylenetetrazole-induced acute seizures and kindling in mice. *Brain research*, 2010; 1351: 246-253.
- Absalom NL, Lin SX, Liao VW, Chua HC, Møller RS, Chebib M, Ahring PK. GABAA receptors in epilepsy: Elucidating phenotypic divergence through functional analysis of genetic variants. *Journal of Neurochemistry*, 2023; 00: 1–22.
- Ahn MJ, Koh RK, Kim GO, Shin TK. Aqueous extract of purple Bordeaux radish, *Raphanus sativus* L. ameliorates ethanol-induced gastric injury in rats. *Orient Pharm Exp Med*. 2013;13(4):247-252.
- Akan S, Veziroğlu S, Özgün Ö, Ellialtıoğlu ğ. Turp (*Raphanus sativus* L.) sebzesinin fonksiyonel gıda olarak değerdendirilmesi. *Yuzuncu Yıl University Journal of Agricultural Sciences*, 2013;23(3):289-295.
- Allen MJ, Sabir S, Sharma S. GABA Receptor. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2023
- Al-Shorbagy MY, & Nassar NN. Octreotide ameliorates inflammation and apoptosis in acute and kindled murine PTZ paradigms. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2017; 39: 61-68.
- Alyami NM, Abdi S, Alyami HM, Almeer R. Proanthocyanidins alleviate pentylenetetrazole-induced epileptic seizures in mice via the antioxidant activity. *Neurochem Res*. 2022;47(10):3012-3023. doi:10.1007/s11064-022-03647-4
- Anwar R, Mubasher Ahmad M. Studies of *Raphanus sativus* as hepatoprotective agent. *J Med Sci*. 2006;6(4):662-665.

- Ashrafi MR, Shams S, Nouri M, Mohseni M, Shabanian R, Yekaninejad MS, & Safaralizadeh, R. A probable causative factor for an old problem: selenium and glutathione peroxidase appear to play important roles in epilepsy pathogenesis. *Epilepsia*, 2007; 48(9): 1750-1755.
- Ayhan D, Him A, Kılınç E, Demir Ş. The effects of cloxyquin in pentylenetetrazole induced epileptic seizure model in rats. *Anatomy: International Journal of Experimental & Clinical Anatomy* [Internet]. 2022 Oct 2 [cited 2024 May 10];16:288–9. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=asn&AN=163783512&lang=tr&site=eds-live>
- Ayhan D. Ratlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Cloxyquinin Antiepileptik Etkilerinin Araştırılması,. Doktora Tezi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi. Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, 2022
- Bahçekapılı N, Akgün-Dar K, Albeniz I, et al. Erythropoietin pretreatment suppresses seizures and prevents the increase in inflammatory mediators during pentylenetetrazole-induced generalized seizures. *Int J Neurosci*. 2014;124(10):762-770. doi:10.3109/00207454.2013.878935
- Bahçekapılı, N., Akgün-Dar, K., Albeniz, I., Kapucu, A., Kandil, A., Yağız, O., & Üzümlü, G. (). Erythropoietin pretreatment suppresses seizures and prevents the increase in inflammatory mediators during pentylenetetrazole-induced generalized seizures. *International Journal of Neuroscience*. 2014; 124(10), 762-770.
- Baitsayyah R, Sarkaki A, Mard S A, Farbood Y. Protective Effects of Betulinic Acid on Pentylenetetrazol-Induced Seizures in Rats. *Jundishapur J Physiol*. 2021;2(1):e148731.
- Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem*, 2006;98(3):641-653.
- Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Deneysel epilepsi modelleri. *J Clin Exp Invest*. 2011; 2 (1): 118-123.
- Barker-Haliski M, White HS. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015;5(8):a022863.

- Barnett R. Epilepsy. *The Lancet*, 2017; 89(10083): 1971.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31292-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31292-8)
- Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2020; 54(2), 185-191.
- Bolanos AR, Sarkisian M, Yang Y, et al. Comparison of valproate and phenobarbital treatment after status epilepticus in rats. *Neurology*. 1998;51(1):41-48.
doi:10.1212/wnl.51.1.41.
- Bora İH, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. Genişletilmiş 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
- Bosak M, Słowik A, Iwańska A, Lipińska M, Turaj W. Co-medication and potential drug interactions among patients with epilepsy. *Seizure*, 2019; 66, 47-52.
- Bräuer A, Savaskan, N. Molecular Actions of Selenium in the Brain: Neuroprotective Mechanisms of an Essential Trace Element. *Reviews in the Neurosciences*. 2004;15(1): 19-32.
- Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchia , Plotkine M, Boulu RG. Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport*, 1993; 4(4), 444-446.
- Cardenia V, Vivarelli F, Cirillo S, Paolini M, Rodriguez-Estrad MT, Canistro D. Dietary effects of *Raphanus sativus* cv Sango on lipid and oxysterols accumulation in rat brain: A lipidomic study on a non-genetic obesity model. *Chemistry and physics of lipids*, 2017;207, 206-213.
- Cerrahiyetü'l Haniyye. Ankara: Türk Tarih Kurumu Yayınları (Türk Tarih Kurumu) 1992: 155- 400
- Chang TK, & Abbott FS. Oxidative stress as a mechanism of valproic acid-associated hepatotoxicity. *Drug metabolism reviews*, 2006; 38(4), 627-639.
- Chang Y, Zhou M, Zhang RY. Antioxidant effect of dimethyl fumarate in pentylenetetrazole-kindled epilepsy mice and is activated by nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway. *J Physiol Pharmacol*, 2024; 75(1), 71-78.
- Costa C, Martella G, Picconi B, Prosperetti C, Pisani A, Di Filippo M, ... & Calabresi, P. Multiple mechanisms underlying the neuroprotective effects of antiepileptic drugs against in vitro ischemia. *Stroke*, 2006; 37(5), 1319-1326.
- Çakıl D, İnanır S, Baykan H, Aygün H, Kozan R. Epilepsi ayırıcı tanısında psikojenik non-epileptik nöbetle. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2013;28(1):41-47.

- Çelik H, Kandemir FM, Caglayan C, et al. Neuroprotective effect of rutin against colistin-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat brain associated with the CREB/BDNF expressions. *Mol Biol Rep.* 2020;47(3):2023-2034. doi:10.1007/s11033-020-05302-z
- Demir AB, Uslu PU, Atasayar G, Kılınçel O, Akkaya C, Bora İ. Epilepsi hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve psikiyatrik tanılarının gözden geçirilmesi. *Epilepsi.* 2018;24(1):21-26.
- Dhir A. Pentylene-tetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr Protoc Neurosci.* 2012;58:9-37.
- D'Hooge R, Pei YQ, Raes A, Lebrun P, van Bogaert PP, de Deyn PP. Anticonvulsant activity of piperine on seizures induced by excitatory amino acid receptor agonists. *Arzneimittelforschung.* 1996;46(6):557-560.
- Dinerman JL, Dawson TM, Schell MJ, Snowman A, Snyder SH. Endothelial nitric oxide synthase localized to hippocampal pyramidal cells: implications for synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(10):4214-4218.
- DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, Glove F. Physiological bases of the K⁺ and the glutamate/GABA hypotheses of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014;108(6):995-1012.
- Duplessi-Bertaux, Jean, A group of people standing around a man having an epileptic 1750-1818. Reference:18630i. London Wellcome Library
- Ekici M, Taşkıran AŞ. The Effect of Valproic Acid on DNA Damage and Apoptosis After Pentylene-tetrazole-induced Epileptic Seizure Generated in the Hippocampus and Cortex in Rats. *J. Inst. Sci. and Tech.* December 2020;10(4):2924-2931. doi:10.21597/jist.730381
- Elmac İ. Color illustrations and neurosurgical techniques of Şerefeddin Sabuncuoğlu in the 15th century. *Neurosurgery.* 2000;47(4):951-955.
- Engel J Jr. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia.* 1998;39(9):1014-1017.
- Engelborghs S, D'hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2000;100:201-213.
- Epilepsy and Seizures. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/epilepsy-and-seizures>. Accessed May 24, 2024.

- Erkeç OE, Arıhan O. Pentylenetetrazole kindling epilepsy model. *Epilepsi*. 2015;21(1):6-12.
- Eşkazan E. Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. In: Bora İ, Yeni SN, Gürses C, editors. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008.
- Falco-Walter J. Epilepsy—definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. *Semin Neurol*. 2020;40(6):617-623.
- Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018;139:73-79.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
- Fisher RS, Boas WVE, Blume W, 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):470-472.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2018;58(4):522-530.
- Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*. 1989;14(3):245-278.
- Garner JP. The significance of meaning: why do over 90% of behavioral neuroscience results fail to translate to humans, and what can we do to fix it? *ILAR J*. 2014;55(3):438-456.
- Gayam V, Mandal AK, Khalid M, et al. Valproic acid induced acute liver injury resulting in hepatic encephalopathy-a case report and literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(5):311-314.
- Geronzi U, Lotti F, Grosso S. Oxidative stress in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(5):427-434.
- Ghiglieri V, Campanelli F, Marino G, et al. Corticostriatal synaptic plasticity alterations in the R6/1 transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci Res*. 2019;97(12):1655-1664.

- Hamada NM, Ashour RH, Shalaby AA, El-Beltagi HM. Calcitonin potentiates the anticonvulsant and antinociceptive effects of valproic acid and pregabalin in pentylenetetrazole-kindled mice. *Eur J Pharmacol*. 2018;818:351-355.
- Hansen SL, Sperling BB, Sánchez C. Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABAA receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(1):105-113.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-458.
- Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2):167-197.
- Huang RQ, Bell-hem akut hHorner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylenetetrazole-induced inhibition of recombinant γ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(3):986-995.
- Ibrahim MA. Evaluation of hepatotoxicity of valproic acid in albino mice, histological and histoistochemical studies. *Life Sci J*. 2012;9(4):153-159.
- Jan M, Badar A. Effect of crude extract of *Raphanus sativus* roots on isolated trachea of albino rat. *Pak J Physiol*. 2012;8(1):23-26.
- Jeavons PM. Non-dose-related side effects of valproate. *Epilepsia*. 1984;25:S50-S55.
- Jewett BE, Sharma S. Physiology, GABA. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
- Jung ME, Lal H, Gatch MB. The discriminative stimulus effects of pentylenetetrazol as a model of anxiety: recent developments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(4):429-439.
- Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The history of epilepsy: from ancient mystery to modern misconception. *Cureus*. 2021;13(3).
- Kaila K, Ruusuvuori E, Seja P, Voipio J, Puskarjov M. GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;26:34-41.
- Kandemir FM, Ileriturk M, Gur C. Rutin protects rat liver and kidney from sodium valproate-induced damage by attenuating oxidative stress, ER stress, inflammation, apoptosis and autophagy. *Mol Biol Rep*. 2022;49(7):6063-6074.

- Kandratavicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1693-1705.
- Karabulut S, Taskiran AS. Effect of Pre-Treatment with Acetaminophen on Hippocampal Oxidative, Inflammatory, and Apoptotic Parameters in PTZ-Induced Acute Seizure Mice Model. *Neurochem J*. 2021;15:79-85.
- Khattak KF. Nutrient composition, phenolic content and free radical scavenging activity of some uncommon vegetables of Pakistan. *Pak. J. Pharm. Sci*. 2011, 24, 277–283.
- Khazipov R, Valeeva G, Khalilov I. Depolarizing GABA and Developmental Epilepsies. *CNS Neurosci Ther*. 2015;21(2):83-91.
- Khazipov R. GABAergic Synchronization in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(2):a022764.
- Koch-Weser J, Browne TR. Drug therapy: Valproic acid. *N Engl J Med*. 1980;302(12):661-666. doi:10.1056/NEJM198003203021204
- Koroglu OF, Gunata M, Vardi N, et al. Protective effects of naringin on valproic acid-induced hepatotoxicity in rats. *Tissue Cell*. 2021;72:101526.
- Koutroumanidou E, Kimbaris A, Kortsaris A, et al. Increased seizure latency and decreased severity of pentylenetetrazol-induced seizures in mice after essential oil administration. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:Article ID 532657.
- Kranz W. *Antik Felsefe*. İstanbul: İ. Ü. Edebiyat Fakültesi Yayınları; 1948:62-4.
- Labat R. *Traité akkadien de diagnostics et pronostics médicaux*. 1951.
- Ladino LD, Hunter G, Téllez-Zenteno JF. Art and epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2013;29(1):82-89.
- Lee SO, Lee IS. Induction of quinone reductase, the phase 2 anticarcinogenic marker enzyme, in Hepa1c1c7 cells by radish sprouts, *Raphanus sativus* L. *J Food Sci*. 2006;71(Suppl 2):S144-S148.
- Lee SW, Yang KM, Kim JK, Nam BH, Lee CM, Jeong MH, Seo SY, Kim GY, Jo WS. Effects of white radish (*Raphanus sativus*) enzyme extract on hepatotoxicity. *Toxicol Res*. 2012;28(3):165-172.
- Lerche H, Shah M, Beck H, Noebels J, Johnston D, Vincent A. Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. *J Physiol*. 2013;591(4):753-764.

- Li W, Zhang Y, Deng H, et al. In vitro and in vivo bioaccessibility, antioxidant activity, and color of red radish anthocyanins as influenced by different drying methods. *Food Chem X*. 2023;18:100633.
- Li ZP, Zhang XY, X Lu, Zhong MK, Ji YH. Dynamic release of amino acid transmitters induced by valproate in PTZ-kindled epileptic rat hippocampus. *Neurochem Int*. 2004;44:263-70.
- Lim TK. *Raphanus raphanistrum* subsp. *sativus*. In: *Edible Medicinal and Non Medicinal Plants*. Springer; 2015. doi:10.1007/978-94-017-9511-1_31
- Liu CH, Liao WC, Li HH, et al. Treatment with the combination of clavulanic acid and valproic acid led to recovery of neuronal and behavioral deficits in an epilepsy rat model. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(6):1032-1044.
- Lotfy DM, Safar MM, Mohamed SH, Kenawy SA. Effect of valproic acid alone or combined with low dose gamma irradiation in modulating PTZ-induced convulsions in rats involving AKT/m-TOR pathway. *Life Sci*. 2018;212:261-266. doi:10.1016/j.lfs.2018.10.007
- Löscher W. Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochem Res*. 2017;42:1873-1888.
- Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 2011;20(5):359-368.
- Lukasiuk K, Wilczynski GM, Kaczmarek L. Extracellular proteases in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011;96(3):191-206.
- Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-1013.
- Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*. 2010;17(1):103-108.
- Manivannan A, Kim JH, Kim DS, Lee ES, Lee HE. Deciphering the nutraceutical potential of *Raphanus sativus*-A comprehensive overview. *Nutrients*. 2019;11(2). doi:10.3390/nu11020402
- Marshall GF, Gonzalez-Sulser A, Abbott CM. Modelling epilepsy in the mouse: challenges and solutions. *Dis Model Mech*. 2021;14(3).
- Mayer C. *Vegetarian medicines*. Glenwood: Mayerbooks; 1981. p. 20.
- Mazarati A, Sankar R. Common mechanisms underlying epileptogenesis and the comorbidities of epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(7).

- McElroy SL, Keck PE. Valproate in psychiatric disorders: Literature review and clinic guidelines. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(3 Suppl 3):23-29.
- Merritt HH, Putnam TJ. Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *JAMA*. 1938;111(12):1068-1073.
- Mohammed NHSH, Abelgasim AI, Mohammed AH. Protective effect of Raphanus sativus against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in Wistar albino rats. *J Pharmacol Toxicol*. 2008;3(4):272-278.
- Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015;385(9971):884-898.
- Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883-890.
- Okay İT, Kısı C, Dilbaz N. Psikiyatrik bozukluklarda valproat kullanımı. *Klinik Psikiyatri*. 2002;5:33-41.
- Onat F. Epilepsinin deneysel modelleri. In: *Epilepsi*. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:37-43.
- Parsons AL, Bucknor EM, Castroflorio E, et al. The interconnected mechanisms of oxidative stress and neuroinflammation in epilepsy. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(1):157.
- Pavone P, Polizzi A, Marino SD, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3547-3562. doi:10.1007/s10072-020-04600-5
- Petkar S, Hamid T, Iddon P, et al. Prolonged implantable electrocardiographic monitoring indicates a high rate of misdiagnosis of epilepsy—REVISE study. *Europace*. 2012;14(11):1653-1660.
- Phelan KD, Shwe UT, Williams DK, Greenfield LJ, Zheng F. Pilocarpine-induced status epilepticus in mice: a comparison of spectral analysis of electroencephalogram and behavioral grading using the Racine scale. *Epilepsy Res*. 2015;117:90-96.
- Pitkänen A, Ekolle Nnode-Ekane X, Lapinlampi N, Puhakka N. Epilepsy biomarkers - Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis*. 2019;123:42-58.
- Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;14(1):16-25.
- Preiser JC. Oxidative stress. *J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(2):147-154.

- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62(3):615-628.
- Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1972;32(3):281-294.
- Rahman M, Nguyen H. Valproic acid. 2020.
- Rathor N, Arora T, Sachin Manocha S, Patil AN, Mediratta PK, Sharma KK. Anticonvulsant activity of Aloe vera leaf extract in acute and chronic models of epilepsy in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2013;66:477-485.
- Rauca C, Zerbe R, Jantze H. Formation of free hydroxyl radicals after pentylenetetrazolinduced seizure and kindling. *Brain Res*. 1999;847:347-51.
- Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):114-119.
- Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):926-946.
- Rondouin G, Bockaert J, Lerner-Natoli M. L-nitroarginine, an inhibitor of NO synthase, dramatically worsens limbic epilepsy in rats. *Neuroreport*. 1993;4(10):1187-1190.
- Sadek B, Saad A, Subramanian D, et al. Anticonvulsant and procognitive properties of the non-imidazole histamine H3 receptor antagonist DL77 in male adult rats. *Neuropharmacology*. 2016;106:46-55.
- Salah-Abbès JB, Abbès S, Houas Z, Abdel-Wahhab MA, Oueslati R (2008a) Zearalenone induces immunotoxicity in mice: possible protective effects of radish extract (*Raphanus sativus*). *J Pharm Pharmacol* 60(6):761–770
- Sandouka S, Shekh-Ahmad T. Induction of the Nrf2 Pathway by Sulforaphane Is Neuroprotective in a Rat Temporal Lobe Epilepsy Model. *Antioxidants* (Basel). 2021;10(11):1702. Published 2021 Oct 27. doi:10.3390/antiox10111702
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Z Epileptol*. 2018;31(4):296-306. doi:10.1007/s10309-018-0218-6

- Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol.* 2003;28(4):277-280. doi:10.1016/s0887-8994(02)00621-5
- Seizure Overview - Harvard Health. Harvard Health. <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/seizure-overview-a-to-z>. Accessed May 23, 2024.
- Seven M, Basaran SY, Cengiz M, Unal S, Yuksel A. Deficiency of selenium and zinc as a causative factor for idiopathic intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013;104(1-2):35-39.
- Shimada T, Yamagata K. Pentylentetrazole-induced kindling mouse model. *J Vis Exp.* 2018;(136).
- Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr, eds. *The treatment of epilepsy.* John Wiley & Sons; 2015.
- Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(6):1052-1057.
- Singh A, Trevick S. The epidemiology of global epilepsy. *Neurol Clin.* 2016;34(4):837-47.
- Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6).
- Stuart GU. Philippine alternative medicine. Manual of some Philippine medicinal plants. 2013. <http://www.stuartxchange.org/OtherHerbals.htm> Erişim Tarihi: 01.04.2024
- Südhof TC. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron.* 2013;80(3):675–690. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.022
- Temkin O. *The Falling Sickness.* Baltimore: Johns Hopkins Press; 1971.
- Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology.* 2016;86(19):1834-1842.
- Trevelyan AJ, Schevon CA. How inhibition influences seizure propagation. *Neuropharmacology.* 2013;69:45–54. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.06.015.
- Tsai CM, Chang SF, Chang H. Transcranial photobiomodulation add-on therapy to valproic acid for pentylentetrazole-induced seizures in peripubertal rats. *BMC Complement Med Ther.* 2022;22(1):1-15.

- Tüfekçi A, Koyuncuoğlu HR, Kırbaş S, Yılmaz HR, Kırbaş A. The effects of pregabalin on cerebral cortical oxidative stress of rats on pentylenetetrazole induced epileptic seizure. *Epilepsi*. 2013;19(1):7-14.
- Türk Nöroloji Derneği. Epilepsi Farkındalık Günü. Türk Nöroloji Derneği. <https://noroloji.org.tr/haber/970/epilepsi-farkindalik-gunu>. Published 2021. Accessed May 23, 2024.
- Uçar S. Deneysel Parkinson Modeli Oluşturulan Balb/C Farelerde Turp Bitkisi Ekstresinin Olası Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi. Erciyes Üniversitesi; 2023.
- Van Erum J, Van Dam D, De Deyn PP. PTZ-induced seizures in mice require a revised Racine scale. *Epilepsy Behav*. 2019;95:51-55.
- Verywell Health - Know More. Feel Better. Epilepsy Overview. [Image]. [https://www.verywellhealth.com/thmb/FcEcWQHWk9qf3j63HLjMD6Un1fU=/750x0/filters:no_upscale\(\):max_bytes\(150000\):strip_icc\(\):format\(webp\)/epilepsy-overview-4155857_final_edited-dcaf959b3f214bc3b6b6e48302a5430a.png](https://www.verywellhealth.com/thmb/FcEcWQHWk9qf3j63HLjMD6Un1fU=/750x0/filters:no_upscale():max_bytes(150000):strip_icc():format(webp)/epilepsy-overview-4155857_final_edited-dcaf959b3f214bc3b6b6e48302a5430a.png)
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):797-803.
- Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, Löscher W. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016;131:211-234.
- Volpe SL, Schall JI, Gallagher PR, Stallings VA, Bergqvist AC. Nutrient intake of children with intractable epilepsy compared with healthy children. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(6):1014-1018.
- Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatr Neurol*. 2020;107:28-40. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.005
- Wong M. Advances in the Pathophysiology of Developmental Epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*. 2005;12(2):72-87.
- Zhang B, Wong M. Pentylenetetrazole-induced seizures cause acute, but not chronic, mTOR pathway activation in rat. *Epilepsia*. 2012;53(3):506-511.
- Zhang J, Qiu X, Tan Q, Xiao Q, Mei S. A comparative metabolomics study of flavonoids in radish with different skin and flesh colors (*Raphanus sativus* L.). *J Agric Food Chem*. 2020;68(49):14463-14470.

Zroui H, Elbouzidi A, Bouhrim M, Bencheikh N, Kharchoufa L, Ouahhoud S, et al.
Phytochemical analysis, antioxidant activity, and nephroprotective effect of
the *Raphanus sativus* aqueous extract. *Mediterr J Chem.* 2021;11(1):84-94.





Tarih: 08.08.2022

Toplantı Sayısı: 08



Karar No:22/173

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 03.08.2022 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Nurcan DURSUN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Selma BÜYÜKKILIÇ BEYZİ	Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Ali İleriş AYKUN	Arş. Gör.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜTAI
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Mustafa ERMİŞ	Veteriner Hekim	Deneyisel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Filiz ASAN	Avukat	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Bölümü'nden Dr.Öğr.Üyesi İlyas UÇAR tarafından sunulan "Deneyisel Epilepsi Modeli Oluşturulan Balb/C Farelerde Turp Bitkisi (Raphanus Sativus) Ekstresinin Olası Etkilerinin Araştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 03.08.2022

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Gültekin ATALAN



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

8. ULUSLARARASI TIP BİLİMLERİ VE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR KONGRESİ
8th INTERNATIONAL CONGRESS ON MEDICAL SCIENCES AND MULTIDISCIPLINARY APPROACHES

04 MAYIS 2024 İSTANBUL - TÜRKİYE / 04 MAY 2024 İSTANBUL - TURKIYE

GÜLDEREN KEREK, İLYAS UÇAR

DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİ OLUŞTURULAN BALB/C FARELERDE TURP BİTKİSİ(RAPHANUS SATIVUS)
EKSTRESİNİN OLASI ETKİLERİNİN ARASTIRILMASI

Yukarıda bilgileri bulunan çalışma ile ilgili kişi(ler) kongremize SÖZEL sunum yaparak katılım sağlamıştır. Kendilerine katılımlarından dolayı teşekkür eder; gelecek bilimsel başarılarında başarılarının devamını dileriz.

The person(s) concerned with the above information on the study participated in our congress by making an ORAL presentation. We thank them for their contribution; we wish them continued success in their future scientific lives.

Gülderen Kerek 10.06.24

ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	571 words — 5%
2	tipbilimlerikongresi.org Internet	207 words — 2%
3	polen.itu.edu.tr Internet	53 words — < 1%
4	www.gecekitapligi.com Internet	47 words — < 1%
5	abis-files.erciyes.edu.tr Internet	44 words — < 1%
6	openaccess.bezmialem.edu.tr Internet	44 words — < 1%
7	tez.sdu.edu.tr Internet	29 words — < 1%
8	acikerisim.uludag.edu.tr Internet	26 words — < 1%
9	jag.journalagent.com Internet	26 words — < 1%
10	acikarsiv.ankara.edu.tr Internet	

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Gülderen KEREK
Uyruğu : Türk

EĞİTİM

DERECE

KURUM

MEZUNİYET

Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi	Devam ediyor
Lisans	Mustafa Kemal Üniversitesi	2019
Lise	Cemil Meriç Fen Lisesi	2015

İŞ DENEYİMLERİ

YIL

KURUM

GÖREVİ

2020- 2021	Fizyopi Sağlıklı Yaşam Merkezi/ Kayseri	Fizyoterapist
2023	İstinye Üniversitesi / İstanbul	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce YÖKDİL 28.03.2022 Puan: 71,25