



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**FİSETİNİN PENTİLENTETRAZOLA BAĞLI KİNDLİNG
EPİLEPSİ MODELİNDE POTANSİYEL ANTİEPİLEPTİK
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Eczacı Elmin GULİYEV
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Ü. Oruç YUNUSOĞLU

VAN-2021

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FİSETİNİN PENTİLENTETRAZOLA BAĞLI KİNDLİNG
EPİLEPSİ MODELİNDE POTANSİYEL ANTİEPİLEPTİK
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Eczacı Elmin GULİYEV
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Ü. Oruç YUNUSOĞLU

VAN-2021

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından VAN YYÜ-BAP / TYL-2021-9419 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Fisetinin pentilentetrazola bağlı kindling epilepsi modelinde potansiyel antiepileptik etkisinin araştırılması*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Elmin GULİYEV

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım bu çalışmam Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Tezimin başlangıcından bitimine kadar her aşamasında karşılaştığım güçlüklerin giderilmesinde deneyimlerinden ve engin tecrübelerinden yararlandığım tez danışman hocam sayın Dr. Öğr. Ü. Oruç YUNUSOĞLU'ya ve eğitimim boyunca destek ve yardımlarını sunan ve yetişmemde büyük emeği bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım. Desteklerini ve ilgilerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Gökhan OTO hocama ve tüm anabilim dalı çalışanlarımıza teşekkür ediyorum. Beni her koşulda bıkmadan usanmadan fedakârca destekleyen ve hiç yalnız bırakmayan eşim Süsen ALİYEVA'ya, oğlum Tuncay GULİYE'ye ve kızım Ayan GULİYEVA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Akademik çalışmalarım boyunca sürekli desteklerini gördüğüm babam Asif GULİYE'ye, annem Melahet GULİYEVA'ya, kardeşim Günay GULİYEVA'ya ve iş arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca tezimi TYL-2021-9419 numaralı proje ile destekleyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Elmin G. Fisetinin pentilentetrazola bağı kindling epilepsi modelinde potansiyel antiepileptik etkisinin araştırılması, Van YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2021. Epilepsi, en yaygın merkezi sinir sisteminin hastalıklarından biridir ve beyinde anormal elektriksel aktiviteden kaynaklanan tekrarlayan nöbetler ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi patogenezinin sorumlu olabilecek çeşitli mekanizmalar ileri sürülmekle birlikte tam olarak mekanizmalar aydınlatılamamıştır. Bu hastaların yaklaşık %70'i modern antiepileptik ilaçlara yeterli yanıt veriyor, fakat hastaların geri kalan %30'u antiepileptik tedaviye yeterli yanıt vermemektedir. Bu nedenle yeni antiepileptik farmakolojik ajanların araştırılması önem taşımaktadır. Pentilentetrazol (PTZ), deneysel antiepileptik ilaç araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda geniş farmakolojik yelpazesi olan flavonoit polifenol grubundan fisetin farelerde PTZ'ye bağı epilepsi modelinde antiepileptik potansiyelini araştırdık. 25-30 gr ağırlığında erişkin Swiss albino farelerine kindling oluşturmak amacıyla gün aşırı subkutan yol ile PTZ uygulandı. PTZ uygulamalarından önce serum fizyolojik veya fisetin (10, 20 ve 40 mg/kg) uygulamaları yapıldı. Ardı ardına 4 kez evre 4 nöbet geçiren fareler kindled olarak kabul edildi. Fisetin, PTZ kaynaklı nöbetlerin skorunu önemli ölçüde azalttı. Motor koordinasyonu ve lokomotor aktiviteyi önemli ölçüde değiştirmedir. Araştırmamızda beyin korteksinde MDA düzeyleri PTZ grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. Fisetin yüksek dozda MDA düzeyini anlamlı olarak azalttı. SOD aktivitesi kontrol grubuna göre PTZ grubunda düşük bulundu. PTZ gurubu ile karşılaştırıldığında yüksek doz fisetin gurubunda SOD aktivitelerinin beyin dokusunda yükseldiğı görülmüştür. Ayrıca, tüm gruplarda CAT ve NO düzeylerini karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. Sonuç olarak, araştırmamızda farelerde PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde fisetin PTZ'ye bağı nöbet skorlarını azalttığı saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda fisetin beyin dokusu üzerinde koruyucu etkisi olabileceğı gözlemlenmiştir. İleride yapılacak olan benzer çalışmalarda farklı reseptör agonisti veya antagonisti kullanılarak fisetin etki mekanizması aydınlatılabilir. Bu sonuçlar ışığında, fisetin epilepsi hastalarında nöbetlerin ve nöbetlere bağı komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayabileceğı düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: Fisetin, Epilepsi, Kindling, Davranış, Fare.

ABSTRACT

Elmin G, Investigation of the potential antiepileptic effect of fisetin in a model of pentylenetetrazole-induced kindling epilepsy, Van YYU Health Sciences Institute, Department of Pharmacology, Master of Science Thesis, Van, 2021..

Epilepsy is one of the most common diseases of the central nervous system and is a neurological disease characterized by recurrent seizures caused by abnormal electrical activity in the brain. Although various mechanisms that may be responsible for epilepsy pathogenesis have been proposed, the mechanisms have not been fully clarified. Approximately 70% of these patients respond adequately to modern antiepileptic drugs, but the remaining 30% of patients do not respond adequately to antiepileptic treatment. Therefore, it is important to investigate new antiepileptic pharmacological agents. Pentylenetetrazol (PTZ) is widely used in experimental antiepileptic drug research. In our study, we investigated the antiepileptic potential of fisetin from the flavonoid polyphenol group, which has a wide pharmacological range, in the PTZ-related epilepsy model in mice. PTZ was applied to adult Swiss albino mice weighing 25-30 g per day with excessive subcutaneous pathways to form kindling. Serum physiological or pharyngeal (10, 20 and 40 mg/kg) applications were performed before PTZ applications. Mice that had stage 4 seizures 4 times in a row were considered kindled. Fisetin significantly reduced the score of PTZ-induced seizures. Motor coordination and the locomotor activity did not significantly altered. In our research, MDA levels in the cerebral cortex were found to be statistically high in the PTZ group compared to the control group. In high doses fisetin significantly reduced MDA level. SOD activity was found to be low in the PTZ group according to the control group. Compared to the PTZ group, SOD activities were seen to increase in brain tissue in the high-dose fisetin group. In addition, when we compared CAT and NO levels in all groups, there was no statistical signability between them. As a result, our research found that fisetin reduced seizure scores due to PTZ in the experimental epilepsy model created by PTZ in mice. In addition, it has been observed that fisetin can have a protective effect on brain tissue. In similar studies to be carried out in the future, the interaction of the fistula can be illuminated by using different receptor agonist or antagonist. Considering these results, it can be considered that fisetin may contribute to the prevention of seizures and complications due to seizures in epilepsy patients.

Keywords: Fisetin, Epilepsy, Kindling, Behavior, Mouse.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER	XI
TABLolar	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi nedir?	3
2.2. Etiyoloji ve risk faktörleri	4
2.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi.....	5
2.3.1. Epilepsi ve provoke edilmemiş nöbet insidansı	5
2.3.2. Yaşa, cinsiyete ve sosyoekonomik duruma göre insidans.....	6
2.3.3. Epilepsi prevalansı.....	6
2.3.4. Yaşa, cinsiyete ve sosyoekonomik duruma göre prevalans	6
2.3.5. Ölüm oranı	7
2.4. Epilepsinin Sınıflandırılması.....	8
2.5. Antiepileptik İlaçlar	10
2.6. Antiepileptik İlaçların Advers Etkileri.....	14
2.7. Deneysel Epilepsi Modelleri.....	16
2.7.1 Kindling modeli	21
2.7.1.1. Elektriksel kindling modeli.....	21
2.7.1.2. Kimyasal kindling modeli.....	22
2.7.1.3. PTZ aracılı kindling modeli.....	22
2.8. Serbest Radikallere Bağlı Hücresel Hasar.....	23
2.9. Antioksidanlar	24
2.10. Epilepside Bitkisel Tedavi.....	24

2.11. Karşılanmamış Tıbbi İhtiyaç ve Bitkisel Tedaviler.....	25
2.12. Fisetin	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Deney Hayvanları	32
3.2. Kimyasal Maddeler	32
3.3. Epilepsi Oluşturulması.....	32
3.4. Nörolojik Kusurların Değerlendirilmesi	34
3.5. Cerrahi İşlem	34
3.6. Dokuların Homojenizasyonu ve Homojenatın Hazırlanması	34
3.7. Malondialdehit Analizi	34
3.8. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivite Tayini	35
3.9. Katalaz Enzim Aktivite Tayini	35
3.10. Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivite Tayini	36
3.11. Nitrik Oksit Ölçümü.....	36
3.12. İstatistiksel Analizler.....	37
4. BULGULAR	38
4.1. Fisetinin Konvülsiyonlar Üzerine Etkisi.....	38
4.2. Beyin Dokularında MDA Düzeyi Üzerine Fisetinin Etkisi	40
4.3. Beyin Dokularında SOD Düzeyi Üzerine Fisetinin Etkisi	41
4.4. Beyin Dokularında CAT Aktivitesi Üzerine Fisetinin Etkisi	42
4.5. Beyin Dokularında GSH-Px Düzeyi Üzerine Fisetinin Etkisi.....	43
4.6. Beyin Dokularında NO Düzeyi Üzerine Fisetinin Etkisi.....	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	64
EKLER	65
EK 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvuru Onay Belgesi ...	65
EK 2. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi	66
EK 3. Tez Orjinallik Raporu	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik ilaç
BZD	: Benzodiazepin
CAT	: Katalaz
EEG	: Elektroensefalografi
FDA	: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	: Gama aminobütirik asit
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSSG	: Glutasyon disülfid
ILAE	: Epilepsiye karşı uluslararası dernek
KBZ	: Karbamazepin
MDA	: Malondialdehit
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
NO	: Nitrik oksit
PHT	: Fenitoin
PTZ	: Pentilentetrazol
SF	: Serum fizyolojik
SOD	: Süperoksit dismutaz

TAT : Tamamlayıcı ve alternatif tıbbi tedaviler

TBA : Tiyobarbitürik asit

TPM : Topiramet

VPA : Valproik asit



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Merkezi sinir sistemindeki uyarıcı bir sinapsın şematik gösterimi ve çeşitli antiepileptik ilaçların varsayılan ana etki bölgeleri.....	12
Şekil 2.	Fisetinin yapısı.....	27
Şekil 3.	Deney gruplarına ait nöbet skorları.....	38
Şekil 4.	Rotarot üzerinde hayvanların kalma sürelerine fisetin etkisi.....	39
Şekil 5.	Lokomotor aktivite üzerine hayvanların kalma sürelerine fisetin etkisi.....	40
Şekil 6.	Fisetinin fare beyinde MDA aktivitesine etkisi.....	41
Şekil 7.	Fisetinin fare beyinde SOD düzeyine etkisi.....	42
Şekil 8.	Fisetinin fare beyinde CAT aktivitesine etkisi.....	43
Şekil 9.	Fisetinin fare beyinde GSH-Px aktivitesine etkisi.....	44
Şekil 10.	Fisetinin fare beyinde NO düzeyine etkisi.....	45

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	AEİ'lerin yan etkileri	15
Tablo 2.	İnsan epilepsisinin hayvan modeli için önerilen özellikleri.....	16
Tablo 3.	Deneysel hayvan modellerinde onaylanmış ve ikinci nesil AEİ'lerin antikonvülsan etkinliği ile klinik faydası arasındaki korelasyon.....	19
Tablo 4.	Deneysel epilepsi hayvan modelleri.....	20
Tablo 5.	Sağkalım üzerine fisetinin etkisi.....	39

1. GİRİŞ

Epilepsi, her iki cinsi ve hem de her yaştaki insanları etkileyen, dünya çapında dağılım gösteren kronik bir nörolojik bozukluktur. Epilepsi nöronların aşırı aktivitesi nedeniyle oluşan ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Hastalığın insanlarda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0,3-0,5'tir (Uzüm ve ark., 2010; Mehla ve ark., 2010). Epilepsi, nöronların aşırı aktivitesi sebebiyle oluşan ve normal nörolojik fonksiyonların bozulması neticesinde ortaya çıkan tekrarlayan nöbetler ve nöbetler esnasında meydana gelen bilinç kaybı ile karakterize bir beyin hastalığıdır (Allahverdiyev ve ark., 2018; Manford, 2017). Epilepsi yaşamın herhangi bir zamanında ortaya çıkabilmekle beraber, çocukluk yaşlarında daha sık görülmektedir (Manford, 2017). Epilepsi “inme”den (stroke) sonra dünya genelinde en yaygın olarak gözlemlenen nörolojik hastalıklardan biridir ve yaklaşık olarak 70 milyon insan epilepsi hastalığından acı çekmektedir (Morimoto ve ark., 2004; Ngugi ve ark., 2010; Murray ve ark., 2010). Türkiye’de yapılan araştırmalarda epilepsi hastalarının prevalans oranı her 1000 kişiden 6,1 ile 10,2 arasında olduğu tespit edilmiştir (Guvener ve ark., 1997; Calısır ve ark., 2006).

Nedensiz nöbetlerin yıllık insidansı 100.000'de 33–198'dir ve epilepsi insidansı 100.000'de 23–190'dır (Kotsopoulos ve ark., 2002). Epilepsinin ölüm oranı, 100.000 kişi başına yılda 1 ile 8 arasında değişmektedir, ancak uluslararası hayati istatistikler, 100.000'de yıllık ölüm oranlarını 1–2 olarak vermektedir (Massey ve Schoenberg, 1985).

Birçok antiepileptik ilaç (AEİ) bulunmasına rağmen, AEİ'lere erişimi olan epilepsili üç hastadan yaklaşık biri nöbet geçirmeye devam ediyor ve benzer oranda AEİ ile ilişkili kabul edilemez yan etkiler yaşıyor (Brodie, 2005). Ek olarak, dünya çapında epilepsi hastalarının büyük çoğunluğu, hekimlere erişememeleri, AEİ'lerin maliyetleri ve modern tedavilere yönelik kültürel tutumları nedeniyle AEİ ile tedavi görmemektedir (Meinardi ve ark., 2001).

Günümüzde epilepsinin radikal bir tedavisi bulunmamaktadır. Uygulanan tedaviler palyatif karakterli olup, epilepsi tedavisinde kullanılan temel strateji bazı antiepileptik ilaçlar ile merkezi sinir sisteminde epilepsiye sebep olan normal olmayan elektriksel deşarjların meydana gelmesi veya yayılmasının önlenmesi esasına

dayanmaktadır. Epilepsi hastalarının sürekli ilaç kullanmak mecburiyetinde olmaları, ülke ekonomisine önemli bir mali yük oluşturmaktadır. Ayrıca, tedavi süresince hasta uyuncu zamanla azalabilmekte ve özellikle yaşlı ve çocuklarda belirgin olmak üzere antiepileptik ilaçlar uygun şekilde kullanılamamaktadır (Stafstrom ve Carmant, 2015). Kronik olarak kullanılan bu ilaçların tedaviyi aksatacak derecede; nörolojik, kognitif bozukluklar, gingiva hiperplazisi, hormonal bozukluklar ve aplastik anemi gibi ciddi sayılabilecek yan etkileri ortaya çıkabilmektedir (Toledano ve Gil-Nagel, 2008; Svalheim ve Sveberg, 2015). Kognitif fonksiyonlardaki azalma en önemli yan etkilerden biri olarak göze çarpmaktadır (Helmstaedter ve Witt, 2014). Ayrıca antiepileptik ilaçlar kronik olarak uzun süre kullanıldıklarından dolayı, bu hastaların kullandıkları diğer ilaçlarla (kardiyovasküler ilaçlar, antikoagulanlar, antibiyotikler, oral kontraseptifler, proton pompa inhibitörleri, tüberküloz ilaçları ve antidepresanlar gibi bazı önemli ilaç veya ilaç grupları) etkileşimleri sonucunda önemli problemler ortaya çıkmaktadır (Patsalos ve Perucca, 2003). İlaç etkileşimleri problemlerine ek olarak, beyinde yeni hemostazlar, nöral adaptasyonlar, tolerans ve farmakorezistans oluşmaktadır (Doeser ve ark., 2015). Bitkilerde bulunan flavonoidlerin prelinik ve klinik araştırmalarda potansiyel farmakolojik etkileri tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalarda fisetin'in anti-oksidan, anti-tümoral, anti-proliferatif, anti-inflamatuar, anti-viral gibi çeşitli biyolojik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Fisetin'in Gama aminobütirik asit (GABA) reseptörlerini etkilediği gösterilmiştir. Epilepsinin patofizyolojisinde GABA'nın primer rolü olduğu bilinmektedir. Araştırmamızda, fisetin pentilentetrazola bağlı kindling epilepsi modelinde ilk kez etkileri araştırılmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi Nedir?

Epilepsi, her iki cinsi ve hem de her yaştaki insanları etkileyen, dünya çapında dağılım gösteren kronik bir nörolojik bozukluktur. Terim ayrıca, sistemik, toksik veya metabolik olabilen bir beyin hasarı bağlamında ortaya çıkabilen ve "epileptik nöbetler" adı verilen yaygın semptomlarla karakterize edilen geniş bir grup olarak tanımlanır. Bu olayların (provoke veya akut semptomatik nöbetler olarak adlandırılır) beyinde inmenin akut tezahürü olduğu varsayılır ve altta yatan neden ortadan kaldırıldığında veya akut faz sona erdiğinde tekrarlamayabilir.

Epilepsi nöronların aşırı aktivitesi nedeniyle oluşan ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Hastalığın insanlarda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0,3-0,5'tir (Uzüm ve ark., 2010; Mehla ve ark., 2010).

Epilepsi, "epileptik nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı bir yatkınlıkla ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarıyla karakterize edilen bir beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır. Epilepsi tanımı, en az bir epileptik nöbetin meydana gelmesini gerektirir" (Fisher ve ark., 2005). Epileptik nöbet, "beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteye bağlı olarak belirti ve / veya semptomların geçici olarak ortaya çıkması" olarak tanımlanır (Fisher ve ark., 2005). Bu tanımlar, epilepsi teşhisinin, nöbetler meydana gelse de zaten var olan kalıcı bir epileptojenik anormalliğin varlığını ima ettiğini ve ayrıca nöbetlerin ortaya çıkması dışında bu kalıcı anormalliğin nöbetlerin sürekli sakatlığa neden olabileceği sonuçları olabileceğini kabul etmektedir. Sıklıkla epileptik nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı bir yatkınlığı kesin olarak tanımlamak çoğu zaman zordur. Epilepsinin operasyonel tanımı, iki veya daha fazla provoke edilmemiş epileptik nöbetin 24 saatten fazla aralıklarla ortaya çıkmasıdır. Epileptik nöbetleri temsil edebilecek geçici olayların ayırıcı tanısı, önce olayların epileptik olduğunun belirlenmesini, ardından provoke epileptik nöbetler ile kronik epileptik durumun ayırt edilmesini içerir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda ateşli nöbetler ve alkoliklerdeki yoksunluk nöbetleri, epilepsi teşhisi gerektirmeyen provoke nöbetlerin yaygın örnekleridir. Nöbetler tekrarlıyorsa, daha sonra altta yatan tedavi edilebilir bir neden aramak gerekir. Böyle bir neden bulunamazsa veya tedavi edilirse ve nöbetler devam

ederse, nöbetlerin tedavisi, spesifik nöbet tip (ler) i ve varsa sendromun teşhisi ile yönlendirilir.

Dünya Sağlık Örgütü epilepsiyi bu şekilde tanımlamıştır; epilepsi beyinde artmış uyarılabilirliğe sahip bir nöron grubunun, tekrarlayıcı yapıda aşırı elektriksel deşarjları sonucu oluşan ani ve geçici çeşitli klinik belirti ve bulgular ile sonuçlanan beynin tamamı veya bir bölümünün fonksiyon bozukluğudur (Baykan ve ark., 2004). Epilepsi iki ya da daha fazla nöbet anlamına gelir. Hughlings Jackson'ın hala kullanılan tanımına göre nöbet 'ara sıra, ani, aşırı, hızlı bir şekilde olan, serebral korteksteki düzensiz ateşlemedir (Parsons, 2008).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Epileptik durumlar çok faktörlü bozukluklardır ve üç önemli faktörü tartışmak faydalıdır: İlk faktör yatkınlık veya eşiktir. İşleyen bir beyni olan herkes nöbet geçirebilir; ancak nöbetler bazı insanlarda diğerlerine göre daha kolay gerçekleşir. Bir nöbetin tetiklenebilme kolaylığı veya bir epileptik durumun indüklenebilme kolaylığı eşik olarak adlandırılır. Eşikteki bireysel farklılıklar büyük ölçüde genetik varyasyonlara atfedilebilir, ancak aynı zamanda belirli perinatal yaralanma türleri gibi edinilebilir. Eşik dinamik bir fenomendir; gün içinde değişir, kadınlarda adet döngüsü sırasında hormonal etkilerle bağlantılı olarak da değişir. Uyarıcı ilaçlar nöbet eşiğini düşürür ve yatıştırıcı ilaçlar onu artırır; ancak, yatıştırıcı ilaçların kesilmesi eşığı düşürebilir ve nöbetleri tetikleyebilir.

Epilepsi için ikinci önemli faktör, epileptojenik anormalliğin kendisidir. Tanımlanabilir beyin kusurlarına atfedilebilen epilepsiler, semptomatik epilepsiler olarak adlandırılır. Semptomatik epilepsilere beyin malformasyonları, enfeksiyonlar, vasküler rahatsızlıklar, neoplazmalar, felç dahil travma yaraları ve serebral metabolizma bozuklukları gibi çeşitli bozukluklar neden olabilir. Semptomatik epilepsi tedavisi, altta yatan nedene yönelikse en etkilidir. En yaygın semptomatik epilepsi, genellikle "hipokampal skleroz" adı verilen karakteristik bir lezyonla ilişkili olan temporal lob epilepsisidir. Hipokampal skleroz bu genetik yatkınlığı olan bireylerde yaşamın ilk birkaç yılında meydana gelen serebral hasarın neden olduğu bir durumdur. Bazı epilepsi

biçimleri, tanımlanabilir yapısal lezyonlar veya hastalıklarla ilişkili değildir ve genellikle diğer nörolojik veya zihinsel kusurlarla da ilişkili değildir. Bunlar genetik olarak aktarılır, genellikle sekelsiz ilaçlarla kolayca tedavi edilir ve idiyopatik epilepsiler olarak adlandırılır.

Üçüncü önemli faktör, nöbetlerin ne zaman meydana geldiğini belirleyen çökme durumudur. Yaygın tetikleyici faktörler arasında ateşli nöbetleri olan çocuklar için ateş, alkol ve uyuşturucuyu bırakma, uyku yoksunluğu, uyarıcı ilaçlar ve bazı hastalarda- stres sayılabilir. Refleks nöbetler, spesifik duyuşal uyarılarla hızlandırılır. En yaygın olanları, titreyen ışığın neden olduğu ışığa duyarlı nöbetlerdir, ancak bazı hastalarda, ürkme, belirli müzik türleri, belirli görsel modeller, okuma, yemek yeme ve sıcak su banyoları gibi uyarıların tetiklediğı nöbetlerle çok spesifik refleks epilepsisi vardır. Önlenebiliyorsa tetikleyici faktörlerin tanımlanması yararlıdır, ancak çoğu hastada spesifik hızlandırıcı faktörler belirgin değildir ve hiç mevcut olmayabilir.

Nöbet eşiğı yüksek olan hastalar ciddi epileptojenik beyin hasarları ve hızlandırıcı faktörler yaşayabilir, ancak hiçbir zaman nöbet geçirmezken, düşük nöbet eşiklerine sahip olanlar, minimum düzeyde ve birçoğunda yalnızca tetikleyici faktörlerden (provoke nöbetler) epilepsi geliştirebilir.

2.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi

2.3.1. Epilepsi ve provoke edilmemiş nöbet insidansı

Nedensiz nöbetlerin yıllık insidansı 100.000'de 33–198'dir ve epilepsi insidansı 100.000'de 23–190'dır (Kotsopoulos ve ark., 2002). Avrupa ve Kuzey Amerika'daki genel epilepsi insidansı, sırasıyla yılda 100.000'de 24 ve 53 arasında değişmektedir (Hauser ve ark., 1993; Forsgren, 2004; Forsgren ve ark., 2005). Çocuklarda görülme sıklığı nihayetinde daha yüksek ve daha da değişkendir, yılda 100.000'de 25 ila 840 arasında değişmektedir, farklılıkların çoğu risk altındaki farklı popülasyonlar ve çalışma tasarımıyla açıklanmaktadır (Kotsopoulos ve ark., 2002). Gelişmekte olan ülkelerde, hastalığın görülme sıklığı sanayileşmiş ülkelerdekinden daha yüksektir ve 100.000'de 190'a kadardır (Kotsopoulos ve ark., 2002; Preux ve Druet-Cabanac, 2005). Gelişmekte olan ülkelerde perinatal risk faktörlerine, enfeksiyonlara ve travmalara daha fazla maruz

kalma beklense de daha yüksek epilepsi insidansı, genç bireylerin baskın bir dağılımı ve kısa ömür beklentisi ile ilişkili olabilir.

2.3.2. Yaşa, cinsiyete ve sosyoekonomik duruma göre insidans

Sanayileşmiş ülkelerde epilepsi çoğunlukla yaş spektrumunun iki ucundaki bireyleri etkileme eğilimindedir. Yaşlılarda görülen pik, hastalığın 10-20 yaş grubunda zirve yaptığı gelişmekte olan ülkelere tespit edilmemiştir (Bharucha ve Shorvon, 1997). Bu, popülasyonun yaş yapısına ve yaşlı bireylerde hastalığın görece eksik tespitine bağlı olabilir. Epilepsi ve provoke edilmemiş nöbet insidansının, hem sanayileşmiş hem de gelişmekte olan ülkelere erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir, ancak bu bulgu nadiren istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Erkeklerde ve kadınlarda epilepsinin farklı dağılımı, çoğunlukla farklı genetik altyapı, iki cinsiyette en yaygın risk faktörlerinin farklı yaygınlığı ve hastalığın kadınlarda sosyokültürel nedenlerle gizlenmesi ile açıklanabilir. Alt sosyoekonomik sınıflarda epilepsi görülme sıklığı daha yüksektir. Bu varsayım, sanayileşmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki karşılaştırma ve aynı nüfus içinde farklı etnik kökene sahip insanların karşılaştırılmasıyla desteklenmektedir (Shamansky ve Glaser, 1979).

2.3.3. Epilepsi prevalansı

Epilepsinin genel prevalansı 1000 popülasyonda 2,7 ila 41 arasında değişmekle birlikte, raporların çoğunda aktif epilepsi oranı (önceki beş yılda en az bir nöbet) 1000'de 4-8 arasındadır (Forsgren, 2004; Hauser, 1997). Aktif epilepsi prevalansı, endüstrileşmiş ülkelere genellikle gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür ve bu, seçilmiş risk faktörlerinin (çoğunlukla enfeksiyonlar ve travmalar) daha düşük prevalansını, daha katı bir vaka doğrulamasını ve provoke edilmiş ve provoke edilmemiş izole nöbetlerin hariç tutulmasını yansıtabilir.

2.3.4. Yaşa, cinsiyete ve sosyoekonomik duruma göre prevalans

Sanayileşmiş ülkelere, epilepsi prevalansı bebeklik döneminde daha düşüktür ve daha sonra artma eğilimindedir, en yüksek oran yaşlı insanlarda meydana gelmektedir (Hauser, 1997). Mümkün olduğunda, gelişmekte olan ülkelere yaşam boyu ve aktif epilepsinin yaşa özgü yaygınlık oranları, ikinci (1000'de 148'e karşı 254) ve üçüncü on

yılda (1000'de 94'e karşı 145) daha yüksek olma eğilimindedir (Bharucha ve Shorvon, 1997). Sanayileşmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki farklılıklar çoğunlukla risk faktörlerinin farklı dağılımıyla ve ikincisinde daha kısa ömür beklentisiyle açıklanabilir. Sıklıkta olduğu gibi, epilepsi prevalansı erkeklerde daha yüksek olma eğilimindedir. Ancak, bu bulgu çalışmalar arasında tutarlı değildir ve birkaç istisna dışında istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sosyoekonomik arka planın hem sanayileşmiş hem de gelişmekte olan ülkelere epilepsi raporlarının sıklığını etkilediği bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelere, yaygınlık oranlarının kentsel yerleşime kıyasla kırsalda daha yüksek olduğu (Placencia ve ark., 1992; Aziz ve ark., 1997) veya daha yüksek sosyoekonomik sınıflara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, Hindistan'dan epidemiyolojik çalışmaların bir meta-analizinde karşıt rakamlar bildirilmiştir (Sridharan ve Murthy, 1999), bu da kırsal ve kentsel ortamların her zaman düşük ve yüksek sosyoekonomik koşulların vekilleri olarak kullanılmaması gerektiğini göstermektedir.

2.3.5. Ölüm oranı

Epilepsinin ölüm oranı, 100.000 kişi başına yılda 1 ila 8 arasında değişmektedir, ancak uluslararası hayati istatistikler, 100.000'de yıllık ölüm oranlarını 1–2 olarak vermektedir (Massey ve Schoenberg, 1985). Son 100 yılda mortaliteyi araştıran çalışmaların bir meta analizine dayanarak, epilepsi hastalarında gözlenen ölümler ile benzer yaştaki bir referans popülasyonda beklenen ölümler arasındaki oran olan epilepsi için standardize edilmiş ölüm oranı (SMO) dağılımın 1,3 ile 9,3 arasında değiştiği bulunmuştur (Shackleton, 2002). Epilepsi için SMO, çocuklarda ve yetişkinlerde 1,6 ile 5,3 arasında değişir ve yaşla ters orantılıdır (Jallon, 2004).

Gelişmekte olan bir ülkenin genel nüfusunda epilepsi ölüm oranını analiz etmek son derece zordur, çünkü epilepsi insidans çalışmalarının gerçekleştirilmesi zordur, ölüm belgeleri güvenilir değildir ve çoğu zaman mevcut değildir ve ölüm nedenini belirlemek zordur. Mevcut verilere göre, gelişmekte olan ülkelere epilepsi ölüm oranının genellikle gelişmiş ülkelere bildirilenden daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak bu veriler, seçilmiş popülasyonlardan elde edildiği için genellenemez (Carpio, 2005).

2.4. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsi için iki çeşit sınıflama kullanılmaktadır: (a) epileptik nöbetlerin sınıflaması ve (b) epilepsilerin sınıflaması. Epileptik nöbetlerin sınıflamasında klinik ve EEG bulgularına dayanarak her bir nöbet tek olay olarak sınıflandırılır. Epilepsilerin sınıflaması ise sendromların sınıflandırılması esasına dayanır, nöbetin tipi veya tipleri sendromun semptomlarından sadece birini oluşturur. Etiyoloji, başlama yaşı, genetik özellikler ve beyindeki patoloji gibi diğer özellikler de epilepsilerin sınıflaması içinde yer alır.

Epilepsi için genel olarak kabul gören bir sınıflandırma ILAE (International League Against Epilepsy) tarafından geliştirilmiştir. 1969 yılında yapılan ilk sınıflandırma klinik tipi, elektroensefalografi'nin (EEG) interiktal ve iktal özellikleri, anatomik durum, etiyoloji ve yaşı içeren 6 kritere dayanırken, 1981 yılında yapılan yeni düzenlemede bir önceki sınıflamadan farklı olarak sadece klinik nöbet tipi, iktal ve interiktal EEG bulguları kriter olarak kabul görmüştür (Panayiotopoulos, 2011). Hali hazırda yaygın olarak 1981 yılındaki sınıflandırma kullanılmaktadır.

Epilepsi iki ana sınıfa ayrılır:

- Her iki hemisferi tutan '**jeneralize**',
- Serebral korteksin bir parçasını tutan '**parsiyel**'.

Jeneralize Nöbetler

a) **Absans nöbetleri:** Kısa süreli (1-10 sn) hareketsiz veya yanıtsız kalma durumlarıdır. Absans nöbetler, nöbet süresince ve nöbetler arasında jeneralize özellikte iyi biçimlenmiş yüksek amplitüdlü 3 Hz spike dalga deşarjları içermesi sebebiyle kolayca tanınabilen EEG özellikleri oluşturmaktadır. Bu nöbetler yanıtsız kalma durumu açısından kompleks parsiyel nöbetlere benzemekte ve fakat meydana geldikleri klinik durum açısından çoğu kez ayırt edilebilmektedir (Shneker ve Fountain, 2003).

b) **Miyoklonik nöbetler:** Miyoklonik nöbetler epileptik deşarjlar şeklinde gelen miyoklonik jerklerdir. Jerk, ani, kısa, istemsiz bir hareket olup, santral sinir sisteminin birçok alanından kaynaklanabilmektedir. Bu nöbetler vücudun herhangi bir bölümünü

etkilemekte, ayrıca bilateral el veya kol kasılmaları çok yaygın bir işarettir (Bayrak, 2015).

c) **Klonik nöbetler:** Parsiyel veya jeneralize epilepsi sebebiyle ekstremitelerde, yüz ve boyunda simetrik, ritmik titremeyi ifade eder (Shneker ve Fountain, 2003).

d) **Tonik nöbetler:** Parsiyel ya da jeneralize epilepsi nedeniyle oluşan bacaklarda ve gövdede sertlik ve uzanma halidir. Jeneralize olduğunda genellikle bilinç kaybı olur ve hasta düşer (Bayrak, 2015).

e) **Tonik-klonik nöbetler:** Tüm vücudun katıldığı tonik bir fazla başlayan ardından tekrarlanan kasılmaların olduğu klonik bir fazı içeren grand mal nöbetlerdir. Bu nöbetler 2-3 dk sürer ve ardından en az birkaç dakika daha konfüzyon veya tamamen yanıtız bir periyot olarak görülür (Shneker ve Fountain, 2003).

f) **Atonik nöbetler:** Atonik nöbetlerin göstergesi kas tonusunun ani kaybı ve hemen ardından zemine kontrolsüz bir şekilde düşme veya yığılmadır. Bunlar ‘düşme (yığılma) atakları’ olarak da adlandırılır. Postural tonus azalması ya da kaybolması bilinç kaybı ile birlikte oluşmaktadır (Shneker ve Fountain, 2003).

g) **Atipik Absans Nöbetleri:** Absans nöbetlerine göre daha uzun sürelidir ve azalmış tonik aktivite ile birlikte devam etmektedir. Atipik absans nöbetleri çoğunlukla şiddetli epilepsi durumlarındaki diğer nöbet tipleriyle ilişkilidir (Shneker ve Fountain, 2003).

h) **İnfanıl Spazmlar:** Gövdenin ileri doğru fleksiyonu ve her iki kolun ekstansiyonu infanıl spazmların belirtileridir. Bazen bu nöbetlerden selam nöbetleri veya iri çakı nöbetleri olarak da bahsedilir. Adından da anlaşılacağı gibi küçük çocuklarda görülür (Shneker ve Fountain, 2003).

Parsiyel (parsiyel-lokalizasyonla ilişkili) Nöbetler

a) Basit parsiyel nöbetler

Beynin küçük ve belirli bir bölgesinde başladığı için basit parsiyel nöbetler sırasında bilinç kaybı görülmemektedir. Frontal lobun sağ tarafında, özellikle motor kortekste meydana gelen bu nöbetler, klonik el hareketlerine neden olmaktadır. Oksipital

lobun özellikle görme korteksinde meydana gelirler ve parlak renk ve şekil gibi başlıca görsel fenomenlere sebep olurlar. Temporal lobun unkusunda (çengeline) meydana gelen (ve önceden çengelsi nöbet olarak adlandırılan) nöbet durumu, genellikle yanmış kauçuk gibi nahoş bir koku tarzında olfaktor duyarlılığına neden olur. Hastaların bir nöbeti önceden hissetme deneyimi olarak tanımladıkları aura, sadece bir basit parsiyel nöbetir. Auranın ortak belirtileri arasında komik hisler, epigastrik duyular, durulanma, temizlenme, çarpıntı, bulantı veya baş dönmesi ve temporal loptan kaynaklanan, tanımlanamayan viseral septomlar sayılabilir (Shneker ve Fountain, 2003).

b) Kompleks parsiyel nöbetler

Kompleks parsiyel nöbetler, bilincin değişmesi fakat kaybolmamasıyla karakterizedir. Hastalar uyanık ve boş bir hareketsizlik durumunda, eksternal uyaranlara yanıt verememektedirler. Kompleks parsiyel nöbetler beynin herhangi bir bölgesinde, ama çoğunlukla frontal lobu takip eden temporal lopta oluşmaktadırlar. Bu nöbetlere dudak şapırdatma, çiğneme, yutma ve yutkunma gibi oral hareketler veya okşama, ovalama ve el sıkma gibi tekrarlanan amaçsız hareketler eşlik edebilir. Kompleks parsiyel nöbetler tüm yaş gruplarında görülür ve toplumda oldukça yaygındır (Shneker ve Fountain, 2003).

c) Sekonder jeneralize nöbete dönüşen parsiyel nöbetler

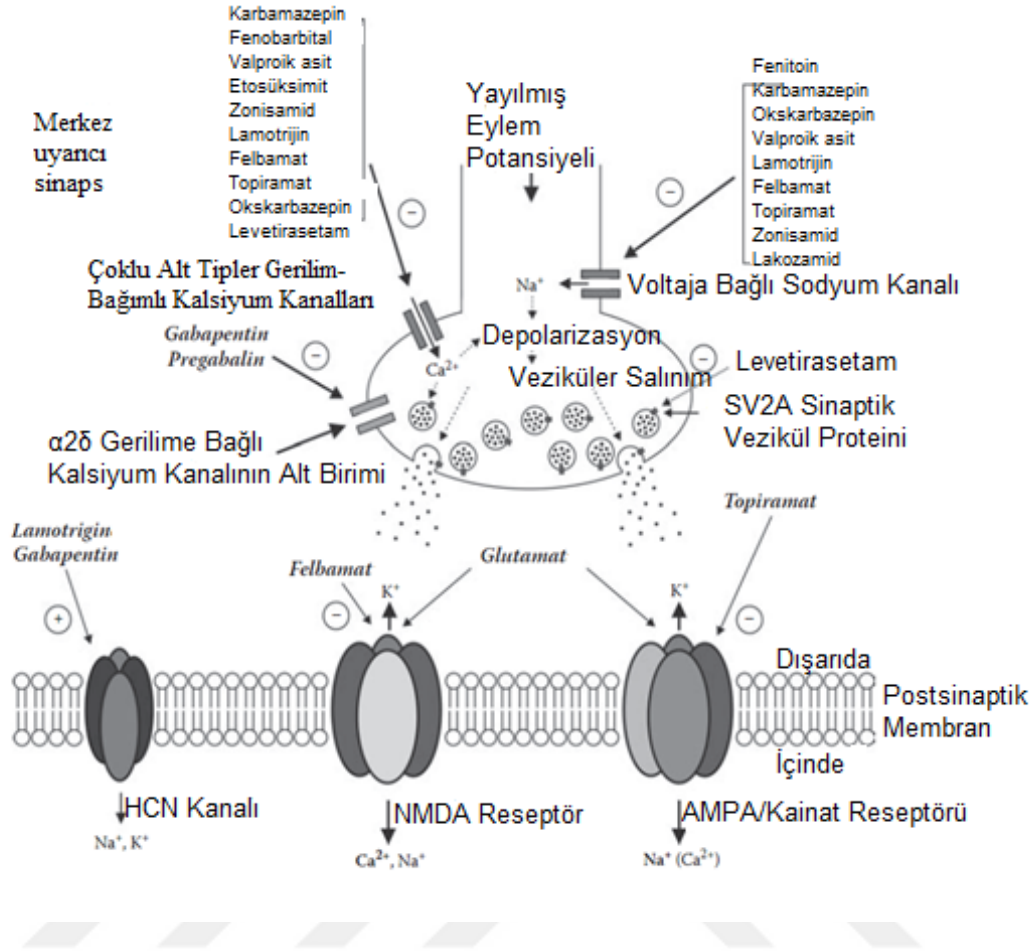
Basit parsiyel nöbet ve kompleks parsiyel nöbet, jeneralize nöbete ya da basit parsiyel nöbet kompleks parsiyel nöbete ve ardından jeneralize nöbete dönüşebilir. Nöbet yakın kortikal alanlara sıçradığında, bu alanlar ile ilgili hareketler basamak basamak görülmektedir (Bayrak, 2015).

2.5. Antiepileptik İlaçlar

Epileptik nöbetler, tekrarlayan, spontan anormal nöronal deşarjları destekleyen ve motor kontrol, duyuşsal algı, davranış veya otonomik işlevde klinik olarak belirgin değişikliklere yol açabilen beynin yapısında ve işlevinde kalıcı değişiklikleri yansıtır. Hücreşel düzeyde, epileptiform aktivitenin iki ayırt edici özelliğı nöronal hipereksitabilite ve nöronal hipersenkronidir. Tek bir anormal deşarj nöronunun klinik bir nöbet oluşturmak için yetersiz olduğunu anlamak önemlidir. Bir nöbetin elektroklinik olarak

ortaya çıkması için, büyük popülasyonların veya nöron ağlarının senkronize aktivitesi olmalıdır (McCormick ve Contreras, 2001). Bu bağlamda nöbetler, bilişin ortaya çıkışına benzer şekilde, nöronal ağların ortaya çıkan özellikleri olarak kabul edilebilir (Faingold, 2004). Bu önemli konseptte rağmen, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının belirlenmesi genellikle membrana bağlı iyon kanallarının modülasyonu ile başlar veya buna indirgenir.

Nöronal hücre zarı, kimyasal sinyalleri elektriksel aktiviteye dönüştüren çeşitli iyon kanalları tarafından doldurulur. Bu nedenle iyon kanalları nöronal uyarılabilirlikte önemli bir yer tutar. Gelen sinyaller, sonraki aksiyon potansiyeli başlangıcı için eşik altı veya eşik üstü olabilen ve daha sonra aksiyon potansiyeli ile yayılan nörokimyasal sinyallerin akış aşağısında artışa neden olan uyarıcı veya engelleyici tepkiler üretmek için ligand kapılı ve voltaj kapılı iyon kanalları aracılığıyla hareket eder. Geleneksel olarak, üç ana moleküler hedef sınıfının epileptik aktivitenin sınırlandırılmasıyla ilgili olduğuna inanılmaktadır: (1) voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanalları, (2) γ aminobütirik asit tip A (GABAA) reseptörleri ve (3) iyonotropik glutamat reseptörleri. Klinik olarak faydalı AEİ'lerin çoğu bu hedeflerden birini veya daha fazlasını modüle eder, ancak, AEİ'lerin çoğu ek moleküler hedefleri de etkiler (Bialer ve ark., 2007; Meldrum ve Rogawski, 2007; Rho ve Sankar, 1999; Rogawski, 2006; White ve ark., 2007).



Şekil 1. Merkezi sinir sistemindeki uyarıcı bir sinapsın şematik gösterimi ve çeşitli antiepileptik ilaçların varsayılan ana etki bölgeleri. Artı veya eksi işaretleri sırasıyla aktivasyon/güçlendirme veya inhibisyonu gösterir. (Rho, J.M. ve Sankar, R., *Epilepsia* 40:11, 1471-1483, 1999)

AEİ'lerin birçok bireysel moleküler hedefini açıklamış olsak da bilinmeyen çok şey vardır. Geniş bir nöbet tipi yelpazesinde birçok AEİ'nin klinik aktivitesinin, herhangi bir AEİ için modülatör karışıklığın bir sonucu olabileceği konusunda ortaya çıkan bir fikir birliği vardır. Örneğin, topiramatin voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanalları üzerindeki etkileri hem GABAA hem de glutamat reseptörleri üzerindeki etkileriyle birlikte, çoklu nöbet tiplerine karşı etkinlikle tutarlıdır. Tersine, AEİ'nin karışıklığı, çoğu ilaca eşlik eden ilişkili bilişsel yan etkilerle de ilişkilendirilmiştir (Sankar ve Holmes, 2004). Bu, belirli bir iyon kanalı veya protein ile etkileşime girecek şekilde rasyonel olarak tasarlanan gelecekteki AEİ'lerin yalnızca daha fazla etkinliğe değil, aynı zamanda daha az yan etkilere de sahip olacağı kavramına yol açmıştır. Yüzeyde, bu mantık çok

sağlam görünüyor; ancak epilepsinin patofizyolojisi hakkında daha çok şey öğrendikçe, bunun tek bir iyon kanalı veya protein hastalığı olmadığı ortaya çıkıyor. Ağ homeostazını bozmak için birçok hücre içi anormalliğin meydana geldiği bir nöronal ağ hastalığıdır (Faingold, 2004). Bu kavramın uygun bir örneği, voltaj kapılı sodyum iletkenliklerinin sınırlandırılmasının antikonvülzan olduğu düşünülse de sodyum kanallarının ciddi fonksiyon kaybı mutasyonlarının paradoksal olarak ciddi çocukluk çağı miyoklonik epilepsisi (yani Dravet sendromu) ile sonuçlanmasıdır (Mulley ve ark., 2005). Bu sodyum kanalı mutasyonlarının sonuçları en iyi sadece ağ bağlamında anlaşılır. Mutant sodyum kanalları birincil olarak inhibitör internöronlarda eksprese edilir ve bu nöronlarda azaltılmış sodyum akımı yoğunlukları ve aksiyon potansiyeli oluşumu ile sonuçlanır (Ogiwara ve ark., 2007; Yu ve ark., 2006). Ara nöronlarda sodyum kanalı fonksiyonunun kaybı, ağ inhibitör tonunu azaltabilir ve büyük ana hücre popülasyonlarını etkili bir şekilde inhibe edebilir, bu da ağ homeostazının ve hipereksitabilite kaybına yol açar. Bu ağ bağlamından dolayı, sodyum kanallarını antagonize eden AEİ'ler, Dravet sendromunda nöbetleri şiddetlendirir (Arzimanoglou, 2009). Mevcut birçok AEİ'nin örtüşen hedeflerle çoklu düşük afiniteli etkileşimleri vardır ve büyük olasılıkla bu düşük afiniteli veya ince etkileşimlerin birleşik etkisi, ağ homeostazını döndürür. Yüksek afiniteli "temiz" bir AEİ ile tedavi, daha zararlı yan etkilerle birlikte aslında daha az etkili olabilir. Ayrıca, doğanın çeşitli proteinler arasında bağlanma motiflerini yeniden kullanma eğiliminde olduğu göz önüne alındığında, tasarlanmış yüksek afiniteli AEİ'lerin, algılanan herhangi bir etkinliğe katkıda bulunan düşük afiniteli hedeflere sahip olması da mümkündür. Buna göre, en azından nörodejeneratif ve Alzheimer hastalığı ilaç geliştirme alanlarında, kasıtlı olarak çoklu hedeflere düşük afinite ile bağlanan bileşikler oluşturmak için bir hareket vardır (Stephenson ve ark., 2005; Youdim ve Buccafusco, 2005). Bu yöntem "sihirli av tüfeği" yaklaşımı olarak adlandırılmıştır ve AEİ gelişiminin geleceği için ciddi bir değerlendirmeyi hak etmektedir (Bianchi ve ark., 2009). Elbette, en yüksek etkinliği ve en az yan etkiyi sağlayan uygun hedeflerin belirlenmesi her zaman hız sınırlayıcı adım olacaktır ve özenli bir deneme yanılma prosedürünü öngörür; ancak "sihirli mermi" ve "sihirli av tüfeği" yaklaşımlarıyla donanmış olan gelecek, ufukta çok heyecan verici ve yeni AEİ'lerin olduğunu vaat ediyor.

2.6. Antiepileptik İlaçların Advers Etkileri

Advers olaylar, tüm ilaç türlerinde ortak bir sorundur. Çoğu ilaç seviyeleri yeterince yüksek konsantrasyonlara ulaşırsa toksisite sergileyecektir. Organ sistemlerinin genellikle farklı olması ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak onlara karşı daha duyarlı olmalarına neden olmaktadır. Antiepileptik'ler santral sinir sistemi, karaciğer ve cilt dahil olmak üzere çeşitli organ sistemlerini etkiler. Antiepileptik'lerin neden olduğu advers olayları tahmin etmek için genomik bilginin kullanımı henüz yaygın bir klinik uygulama değildir. Ancak epilepsi alanındaki bir araştırma hattı heyecanı körükleyerek uygulamalı farmakogenetiğin potansiyel faydasını gösteriyor. Belirli bir insan lökosit antijeni (HLA1502B) barındıran hastalar bir karbamazepin ile tedavi edildiğinde cildi ilgilendiren ciddi ve potansiyel olarak ölümcül advers reaksiyon olan Stevens-Johnson sendromunun gelişme riski çok yüksektir (>%90) (Man ve ark., 2007). HLA1502B Han Çinlilerinin soyundan gelen kişilerde bulunan yaygın bir aleldir. FDA doktorları bilgilendirmek için bir "kara kutu" uyarısı yayınladı ve bir HLA1502B aleline sahip hastaların karbamazepin almalarının riskli olduğu bağlamında uyardı. FDA, hastanın Han Çinlisi kökenli olduğu biliniyorsa veya şüphe ediliyorsa, hastalarda bu markörün genotiplenmesini tavsiye eder. Bu bulgu kesinlikle klinik öneme sahiptir. Bu iş sadece bunu göstermekle kalmaz, tek bir belirteç, yüksek klinik geçerliliği ve güvenilirliği olan bir tanısal teste yol açabilir, ancak belki daha da önemlisi, keşifin başlangıçta 100'den az Stevens-Johnson sendromu olan kişiyle yapılmasıdır. Bu veriler, binlerce veya onbinlerce hastayı incelemek zorunda kalmadan advers olayların genetik çeşitlilikle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Diğer antiepileptik'ler için advers olaylar bilinmektedir ve genetik katkılar pek çok araştırmanın konusudur. Zayıf metabolik hızlar nedeniyle fenitoin (PHT), karbamazepin (KBZ) ve valproik asit (VPA) (VPA serum konsantrasyonları yüksek seviyelere ulaşırsa karaciğer toksisitesine yol açabilir. (Franciotta ve ark., 2009). Bu, standart dozlarda ilaç verilen ancak antiepileptik'leri metabolize etme yeteneklerini azaltan CYP varyasyonlarını barındıran hastalarda olabilir. Bu nedenle, metabolizmanın farmakokinetiğini etkileyen genetik çeşitlilik nedeniyle toksik kan seviyeleri yükselebilir. Bu etkinin çoğunu oluşturan varyasyonlar hala tam olarak tanımlanmamıştır ve bu duruma gelinceye kadar, halihazırda bilinen markörlerin test edilmesi, dozlama stratejilerini bilgilendirmek için

yeterli bilgi veremez. Vigabatrin'in bir advers olay ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçla tedavi edilen epilepsi hastalarında görme alanlarının daralmasına yol açan retinada advers olay gösterilmiştir (Conway ve ark., 2008). Son olarak, anneler bu antiepileptik'ler ile tedavi edildiğinde VPA'nın uteroda doğum kusurlarına neden olabileceğine dair iyi kanıtlar vardır (Sankar, 2007). Ayrıca, açık yapısal doğum kusurları olmayan utero VPA'ya maruz kalan çocuklarda erken çocukluk döneminde öğrenme ve bilişsel beceriler üzerinde kalıcı bir olumsuz etki vardır (Meador ve ark., 2009). Bu nedenle, antiepileptik tedavisinden kaynaklanan olumsuz olayları tahmin etmek için biyobelirteçler olarak kullanılabilecek genetik varyasyonları belirlemeye odaklanan daha fazla araştırma var. Gelecekte, antiepileptik kaynaklı advers olaylar açısından en büyük risk altında olan kişileri ayırt etmek için daha fazla test mevcut hale gelmelidir.

Tablo 1. AEİ'lerin yan etkileri

AEİ	Yan etkileri
Asetazolamid	Biraz iştahsızlık, depresyon, ekstremitelerde 'karıncalanma' hissi, poliüri, susuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, sinirlilik ve ara sıra uyuşukluk
Karbamazepin	Şiddetli olabilen ürtiker dahil alerjik deri reaksiyonları. Bulanık görme, diplopi, ataksi ve mide bulantısı. Özellikle tedavinin başlangıcında veya başlangıç dozu çok yüksekse, belirli advers reaksiyon türleri çok yaygın olarak ortaya çıkar.
Klobazam	Uyuşukluk bildirilmiştir. Özellikle uzun süreli kullanımda tolerans gelişebilir.
Klonazepam	Uyuklama ve yorgunluk gözlenmiştir: bu tür etkiler genellikle geçicidir ve tedavi devam ettikçe kendiliğinden kaybolur. Bazı epilepsi formlarıyla, uzun süreli tedavi sırasında nöbet sıklığında bir artış mümkündür.
Eslikarbazepin	Çok yaygın yan etkiler arasında baş dönmesi ve uyku hali bulunur. Yaygın yan etkiler mide bulantısı, çift görme ve kızarıklığı içerir.
Ethosuximide	Başlangıçta genellikle geçici olan hafif yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar baş ağrısı, mide bulantısı ve uyuşukluğu içerir. Diğer advers reaksiyonlar bildirilenler arasında kilo kaybı ve sinirlilik yer almaktadır.

2.7. Deneysel Epilepsi Modelleri

Genel dünya nüfusunun yaklaşık %1 ile %3'ü epilepsiden muzdariptir. Çoğunlukla farmakoterapi, hasta tedavisinin temelini oluşturur. Vagus sinir stimülasyonu, ameliyat için uygun aday olmayan veya nöbetleri mevcut antikonvülzan ilaçlarla kontrol edilemeyen hastalar için potansiyel bir seçenek sunar. Beyin görüntüleme ve nöbet haritalama tekniklerindeki ilerlemeler, cerrahiye, rezektabl bir nöbet odağının tanımlanabileceği hastalar için bir seçenek haline getirdi. Ne yazık ki, bu yeni terapötik seçeneklerin mevcut olmasına rağmen, epilepsili hastaların önemli bir kısmı, genellikle ilaca bağlı önemli yan etkiler pahasına, kontrolsüz nöbetlerle yaşamaya devam ediyor. Açıktır ki, hastanın yaşam kalitesini bozmayacak daha etkili tedavilere ihtiyaç vardır. Diğer ilaç sınıflarında olduğu gibi, yeni antiepileptik ilaçların keşfi ve geliştirilmesi, insan gönüllülere uygulanmadan önce etkinlik ve güvenliği göstermek için büyük ölçüde hayvan modellerinin kullanılmasına dayanır. Açıkçası, belirli bir nöbet tipi veya sendromu için bir hayvan modeli ne kadar öngörülüyse, araştırma aşamasındaki AEİ'nin insan klinik deneylerinde etkinlik gösterme olasılığı o kadar yüksek olur. Günümüz AEİ keşif sürecinde en sık tartışılan konulardan biri burada yatmaktadır: İnsan epilepsisine karşı etkinliği taramaya çalışırken kullanılacak en uygun hayvan modeli nedir?

Tablo 2. İnsan epilepsisinin hayvan modeli için önerilen özellikleri

İnsan epilepsisi ile uyumlu patoloji (ör. hücre kaybı, gliozis, nörojenez, aksonal ve sinaptik yeniden yapılanma)
İlk inmeden sonra türe uygun gizli dönem
Kronik hipereksitabilite
Gizli dönemi takiben spontan nöbetlerin ifadesi
Bir veya daha fazla AEİ'ye direnç

İdeal tarama modeli, insan epilepsisine benzer bir patofizyoloji ve fenomenolojiyi yansıtmalıdır. Temporal lob epilepsisinin gelişimine katkıda bulunan faktörlere ilişkin mevcut anlayışımıza dayanarak, bir dizi özellik önerilebilir (Tablo 2). Örneğin, ideal hayvan modelinin, başlatıcı bir inmenin ardından belirli bir zaman dilimi içinde spontan

nöbetler göstermesi beklenir. İnmenin başlaması ile davranışsal bir nöbetin ifadesi arasındaki gizli sürenin günler ile haftalar arasında olması beklenir (bu, insanlarda aylar ile yıllara benzer). Gizli dönem, hayvanın davranışsal nöbetler göstermediği bir klinik sessizlik dönemini yansıtmalıdır. Gizli dönem ayrıca, bir dizi kritik modülatörün aktivasyonu ile harekete geçirilen belirli bir dizi patolojik olayın bir sonucu olarak işlevsel ve yapısal yeniden düzenlemenin meydana geldiği zaman çerçevesini de tanımlar. Bu nedenle, spontan nöbetlerin ifadesine katkıda bulunan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler de insan dokusunda gözlenenlerle tutarlı olmalıdır. İnsan temporal lob epilepsisinin ideal modeli, mevcut antikonvülsan ilaçlara farmakolojik direnç veya nörodavranışsal veya bilişsel bozulma olarak ortaya çıkan ek nöroplastik değişikliklerle de karakterize edilebilir. Bir ilaç keşfi perspektifinden, ideal model, farmako-dirençli bir nöbet fenotipine karşı etkinliği değerlendirme fırsatı sağlayacak ve bir ilacın epileptojenik bir inmenin ardından epilepsi seyrini değiştirme yeteneğinin erken değerlendirilmesine izin verecektir. İnsan epilepsisi, birçok nöbet fenotipini ve sendromunu kapsayan heterojen bir nörolojik bozukluk olduğundan, herhangi bir hayvan modelinin, araştırma aşamasındaki bir AEİ'nin tam terapötik potansiyelini tahmin etmesi pek olası değildir. Bu, birkaç sendroma özgü model sistemlerinde araştırma aşamasındaki bir AEİ'nin değerlendirilmesini gerektirir.

AEİ keşfinin mevcut çağı, fenitoinin antikonvülsan potansiyelini belirlemek için maksimal elektroşok nöbeti (MES) modelinin kullanılmasının uygulanabilirliğini gösteren Merritt ve Putnam (1937) tarafından başlatıldı. Daha sonra, daha etkili ve tolere edilebilir AEİ'lerin araştırılmasında bir dizi hayvan modeli kullanılmıştır. 1970'lerin başında, Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü (NINDS), nöbetlerin başlamasına, yayılmasına ve iyileşmesine katkıda bulunan faktörlerin daha iyi anlaşılmasını amaçlayan temel araştırmaları teşvik etme misyonunu üstlendi. Bu çabanın bir parçası olarak, epilepsi tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesini teşvik etmek için Antikonvülsan İlaç Geliştirme (ADD) programı oluşturuldu.

1975'ten bu yana, ADD programı, akademik topluluktan ve ilaç endüstrisinden 34.000'in üzerinde araştırma amaçlı antikonvülsan ilaca katılmıştır. Devam eden bu çaba, felbamat (1993), gabapentin (1993), lamotrigin (1994), fosfenitoin (1996), topiramet (1996), tiagabin (1997), levetirasetam (1999), zonisamid (2000), okskarbazepin (2000), pregabalin (2005), rufinamid (2006) ve lakozamid (2008) dahil olmak üzere 12 yeni

antikonvülzan ilacın tanımlanmasına ve geliştirilmesine yol açmıştır. Bu ikinci ve üçüncü kuşak antikonvülzan ilaçların piyasaya sürülmesi, yüz binlerce epilepsi hastasının yaşamı üzerinde açık bir etki yarattı. Birçoğu gelişmiş nöbet kontrolünden ve daha az ilaca bağlı advers olaydan yararlandı. Ek olarak, yeni ilaçların çoğu daha uygun bir farmakokinetik profil göstermiştir. Bununla birlikte, birkaç yeni AEİ'nin kullanıma sunulmasına rağmen, kısmi epilepsisi olan ve mevcut AEİ'lere karşı farmako-dirençli kalan hastaların yüzdesinin 1970'lerin başından beri önemli ölçüde değişmediği ve %25 ile %40 arasında nispeten sabit kaldığı tahmin edilmektedir (Löscher, 2002). Bu nedenle, bu hasta popülasyonunun daha iyi tedaviler için önemli ve karşılanmamış bir ihtiyacı vardır.

Terapötik düzeyde yapılan ilerlemelere ek olarak, temel bilim düzeyinde de önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Temel araştırmalardan elde edilen sonuçlar, epilepsinin biyolojisine hem moleküler hem de genetik düzeyde daha fazla içgörü kazandırmıştır. Öyleyse, epilepsinin patofizyolojisine ilişkin mevcut anlayış düzeyimiz, birkaç yeni ilacın piyasaya sürülmesi, beyin cerrahisinde daha fazla erişim ve gelişmeler ve vagus sinir stimülatörünün tanıtılması göz önüne alındığında, neden hala bu kadar önemli bir karşılanmamış klinik ihtiyaç var? Ayrıca, muayenehanedeki bulguları tedaviye dirençli nöbetlerin tedavisi için etkili bir terapiye dönüştürmek ya da daha iyisi, duyarlı popülasyonda epilepsi gelişimini önleyecek veya değiştirecek bir terapi tasarlamak hiç mümkün olacak mı? Bu soruları ele almak, önerilen tedavilerin sistematik olarak değerlendirilebileceği uygun model sistemleri gerektirecektir. Ne yazık ki, bunu bir sorun olarak gündeme getirmek, günümüzde yeni tedavi arayışlarında kullanılan model sistemlerin yetersiz olduğu izlenimine yol açmaktadır. Çok sayıda klinik çalışmadan ve geniş klinik deneyimden elde edilen sonuçlar, mevcut yaklaşımın geçerliliğini destekleyecektir. Örneğin, yukarıda bahsedildiği gibi, yürütülmesi kolay iki hayvan nöbet modeli kullanılarak prelinik bulgular temelinde 12 yeni ilaç tanımlanmış ve geliştirilmiştir: maksimal elektroşok nöbeti (MES) ve deri altı pentilentetrazol (scPTZ) testleri (Tablo 3).

Tablo 3. Deneysel hayvan modellerinde onaylanmış ve ikinci nesil AEİ'lerin antikonvülsan etkinliği ile klinik faydası arasındaki korelasyon

Deneysel Model	Klinik Nöbet Tipi			
	Tonik ve/veya klonik Jeneralie nöbetler	Miyoklonik/ Jeneralize absans nöbetler	Jeneralize absans nöbetler	Parsiyel nöbetler
MES (tonik ekstansiyon) ^a	CBZ, PHT, VPA, PB, [FBM, GBP, LCM, LTG, PGB, RUF, TPM, ZNS]	-	-	-
Deri altı PTZ (klonik nöbetler) ^a	-	ESM, VPA, PB, ^b BZD, [FBM, GBP, PGB, RUF, TGB, ^b VGB ^b]	-	-
Spike-dalga deşarjları ^c	-	-	ESM, VPA, BZD, [LTG, TPM, LVT]	-
Elektriksel kindling (fokal nöbetler)	-	-	-	CBZ, PHT, VPA, PB, BZD, [FBM, GBP, LCM, LTG, TPM, TGB, ZNS, LVT, VGB]
Fenitoine dirençli tutuşmuş sıçanlar ^d	-	-	-	[LVT, GBP, TPM, FBM, LTG]
6-Hz (44 mA) ^e	-	-	-	VPA, [LVT]

^a Veriler White ve ark. (2002) ve Bialer ve ark. (2007, 2009)'ten özetlenmiştir.

^b PB, TGB ve VGB, sc PTZ tarafından indüklenen klonik nöbetleri bloke eder ancak jeneralize absans nöbetlerine karşı etkisizdir ve diken dalga nöbetlerini şiddetlendirir.

^c Veriler GBL, GAERS ve lh/lh spike dalga modellerinden özetlenmiştir (Hosford ve ark., 1992, 1997; Marescaux ve Vergnes, 1995; Snead, 1992).

^d Veriler Löscher'den (2002) özetlenmiştir.

^e Veriler Barton ve ark. (2001)'ten özetlenmiştir.

Not: [] ikinci nesil antiepileptik ilaçları gösterir.

Kısaltmalar: BZD, benzodiazepinler; CBZ, karbamazepin; ESM, etosuksimit; FBM, felbamate; GBP, gabapentin; LCM, lakozamid; LTG, lamotrijin; LVT, levetirasetam; PB, fenobarbital; PGB, pregabalin; PHT, fenitoin; RUF, rufinamid; TGB, tiagabin; TPM, topiramate; VGB, vigabatrin; VPA, valproik asit; ZNS, zonisamid.

Yeni AEİ'ların test edilmesi, epilepsinin yol açtığı sorunların giderilmesi amacıyla yeni yaklaşımların ortaya konulmasında farklı deneysel epilepsi modelleri kullanılır. Çalışmalarda kullanılan başlıca modeller tablo 4'te gruplandırılmıştır.

Tablo 4. Deneysel epilepsi hayvan modelleri (Onat, 2008)

A-Kindling Modeli
Elektriksel kindling modeli
Kimyasal kindling modeli
B-Status Epileptikus modeli
Lityum-pilokarpin ya da pilokarpin ile indüklenen status epileptikus modeli
Kainik asit ile indüklenen status epileptikus modeli
Uzun süre elektriksel uyarı ile tetiklenen status epileptikus
C-Gelişmekte olan hayvanlarda febril nöbetler
D-Genetik ve genetik kodu değişmiş modeller
Transgenik ve gen yerleştirme modelleri
Spontan epileptik modeller
E-Kimyasal absans modelleri
Kedi penisilin modeli
Düşük doz PTZ modeli
Tetrahidroksiizoksazol piridin modeli
Gama hidroksi bütirat modeli
AY9944 modeli
MAM-AY modeli
F-Maksimal elektroşok modeli
G-PTZ ile oluşturulan akut epileptik nöbet modeli
H-Kortikal displazi modeli olarak in utero radyasyon

2.7.1. Kindling modeli

Kindling modeli nöral devrelerdeki nöbete yanıt olarak uzun süreli ilerleyici yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin anlaşılması açısından oldukça yararlı ve gerekli bir modeldir (Sutula, 2004). Kindling modelinde tekrarlayan kimyasal ya da elektriksel uyarının beyine verilmesi başlangıçta nöbet oluşturmaz. Fakat nöbet eşiği düşer ve tekrarlayan dozlarla nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olur (Mehla ve ark., 2010). Sıçanda en iyi kindling oluşan beyin bölgeleri bulbus olfaktorius ile onun hedefi olan amigdalalar, priform korteks ve hipokampustur. Akut epileptik cevap oluşturmada en düşük eşikli bölge hipokampustur. Amigdala ve priform korteksin motor sistemler ile kuvvetli bağlantılara sahip olmaları, bu yapılarda kindling'i kolaylaştıran en önemli sebep olabilir. Özellikle priform korteksin III. tabakasının da spontan deşarj yapan peysmeykır hücrelerinin varlığı tesbit edilmiştir (Marangoz, 1997).

2.7.1.1. Elektriksel kindling modeli

Fokal başlayan ve giderek konvulzif nöbet oluşturma özelliği ile epileptogeneze yaklaşım sağlayan kindling, tekrarlayan elektriksel ya da kimyasal uyarılar ile ortaya çıkan nöbetlerle karakterize, sekonder jeneralize temporal lob epilepsi modelidir (Morimoto ve ark., 2004; Pitkanen ve ark., 2006). Kindlingde temel mekanizma, merkezi sinir sisteminin özellikle limbik alanlar gibi belli bazı yapılara art-deşarj oluşturacak eşik siddetinde elektriksel ya da kimyasal bir uyarının uygulanmasıyla, epileptogenez sürecinin başlatılarak, EEG'de progresif olarak yayılan ve büyüyen art-deşarjlar ve sonunda konvulzif motor yanıtların tetiklenmesidir. Elektriksel kindling süreci, amigdala, hipokampus, entorinal korteks gibi limbik yapılara ortalama 50-500 mikroamper (μA) siddetinde, 1-2 saniye süreli alternatif akımın uygulanmasıyla gerçekleşir. Elektrik uyarısı, yaşa bağlı olarak 24 saatte en az bir ya da en fazla 20 dakikada bir kez şeklinde verilmelidir. Aksi halde kindlingin yerleşmesi için gerekli olan olaylar zinciri devam etmez. Kindling gelişimi için en önemli kriterlerden biri art-deşarjın tetiklenmesidir. Art-deşarj olmaması olayın ilerlemeyeceğinin göstergesidir (Bragin ve ark., 2002). Kindling epileptogenez süreci hem yetişkin hem de yetişkinliğe ulaşmamış yavru hayvanlarda gerçekleşir (Pitkanen, 2006). Hayvanlarda görülen davranışsal nöbetler 5 evrede incelenir; 0. evre, başlangıçta çok tipik olan “dona kalma” davranışı; 1. ve 2. evre, yüzde seyirmeler, çigneme ve ritmik yukarı-aşağı kafa sallama hareketi izler (Morimoto ve ark.,

2004). Kindling epilepsi modelinin olağan gelişme süreci, fokal motor nöbetlerin (3. evre) ve jeneralize motor nöbetlerin oluşmasıdır (4. ve 5. evre). Üst üste birkaç kez 5. evre nöbet geçiren hayvan kindled (tutuşmuş) olmuş kabul edilir.

2.7.1.2. Kimyasal kindling modeli

Pentilentetrazol'un eşikaltı dozlarda (20-30 mg/kg) sistemik yoldan gün aşırı ya da haftada birkaç kez PTZ olacak şekilde 1-2 ay boyunca uygulanmasıyla, davranışsal ve elektriksel aktivitenin ilerleyişi sonucu gelişen epileptogenez modelidir (Pitkanen ve ark., 2006). Davranışsal değişiklikler fasiyal seyirmelerle başlayıp, ön ekstremitte klonusu, geri geri giderken düşme, jeneralize konvulziyon ve/veya status epileptikus ile karakterizedir. Nöbetlerin derecelendirmesi, 1. evreden başlayıp 5. evreye kadar giden davranış değerlendirme cetveli ile yapılır.

2.7.1.3. PTZ aracılı kindling modeli

PTZ ile oluşturulan kindling modeli subkonvülsif dozda PTZ'nin düzenli olarak uygulanması durumudur. Bu uygulama ile gelişen nöbetler hücre içi ve dışı iyon miktarlarındaki değişiklikler, spesifik membran fonksiyonlarındaki bozukluklar ile artmış uyarıcı ve/veya azalmış inhibe edici aktivite sonucunda görülür (Bradford, 1989).

PTZ GABAA reseptör antagonisti olarak, deneysel epilepsi modeli oluşturmak için en çok kullanılan prokonvülzan ajanlardan biridir (Malhotra ve Gupta, 1997). Genel olarak PTZ'nin, pikrotoksinin bağlanma bölgesi olan postsinaptik Cl⁻ kanalları ile bağlantılı GABAA reseptörlerine bağlanıp reseptör blokajı yaptığı (Erdoğan ve ark., 2006) ve GABA ve diğer inhibitör nörotransmitterlerin etkisini azaltıp nöronların depolarizasyonunu kolaylaştırarak etki ettiği düşünülür (Hansen ve ark., 2004). PTZ ile GABA arasında olan zıt ilişki deneysel çalışmalarda ortaya konulmuş ve PTZ'nin glutamat serbestleşmesini arttırdığı tespit edilmiştir (Alexander ve Godwin, 2006).

PTZ kindling kronik bir epilepsi modelidir (Huang ve ark., 2015). PTZ kindling, sıklıkla kullanılan bir modeldir. Bunun nedeni, insan primer grandmal epilepsisini çalışmak için ideal bir model olması ve nöbet aktivitesi, EEG ve epileptiform deşarjların insan epilepsisine benzemesidir. Ayrıca sıçanlarda oluşturulan kindling modeli, insan kronik epilepsisinin iyi bir modeli olarak kabul edilmektedir (Yue ve ark., 2002).

PTZ ile akut epilepsi nöbet modeli oluşturulması için verilen doz tek seferlik 60-100 mg/kg, kronik epilepsi modeli için ise 20-40 mg/kg i.p. şeklindedir (Dhir, 2012). PTZ uygulanmasından sonraki ilk 20 dakikalık süre içerisinde önce myoklonik kasılmalar ardından sırasıyla jeneralize, tonik klonik nöbetlerin gelişimi gözlenilir (Marangoz, 1997). İlk 30 dakika içerisinde epileptik nöbet üzerine olan etkileri ortaya net şekilde çıkar. Daha sonra ise maksimum şiddete yaklaşır. 30 dakikanın ardından ise hayvanlarda, ataksi, anormal uzuv hareketleri ile keskin kuyruk hareketleri, hareketsizlik, klonik/tonik kasılmalar, doğrulma refleksinde kayıplar ve statik epilepsi durumları yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (Pinder ve ark., 1977).

2.8. Serbest Radikallere Bağlı Hücresel Hasar

Serbest radikallerin yüksek miktarları lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin hücresel harabiyetinde temel rol üstlenirler (Halliwell, 2012; Alkadi, 2020; Di Meo ve Venditti, 2020). Genel olarak lipidler serbest radikallerin en hassas bileşikleridir (Halliwell, 2012; Alkadi, 2020; Di Meo ve Venditti, 2020). Hücre membranlarında var olan kolesterolün doymamış bağları ve yağ asitleri serbest radikaller ile kolaylıkla reaksiyon başlatır. Doymamış yağ asitlerinin reaktif oksijen türlerine maruz kalması lipid peroksidasyonu olarak biliniyor. Oluşan lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksit radikalini meydana getirir (Halliwell, 2012; Alkadi, 2020; Di Meo ve Venditti, 2020). Lipid peroksit radikali de diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Sonuç olarak zincirleme reaksiyon başlamasına neden olur. Bununla birlikte lipid peroksitler ortamda var olan hidrojen atomları ile de reaksiyonu başlatarak lipid hidroperoksitleri meydana getirir. Lipid peroksitler daha sonra MDA ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA ya da proteinler ile reaksiyona girebilir ve mutajenik etki gösterebiliyorlar (Halliwell, 2012; Alkadi, 2020; Di Meo ve Venditti, 2020). MDA, üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asitlerinin peroksidasyonu neticesinde emele gelmektedir. MDA lipid peroksidasyonunun emele gelme derecesi ile dengeli bir şekilde artar, fakat spesifik değildir. Aynı zamanda membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına sebep olabilir. DNA'nın temel hisseleri olarak bilinen nükleotidin kimyasal yapısında bulunan alan pürin, pirimidin bazları ve deoksiriboz bağlanma kısmı oksijen radikallerinin makinistik tesirlerinin ortaya çıktığı kısımlardır. İlk olarak guanin bazının var olan radikaller

aracılığı ile hidroksilasyonu sonucunda DNA'nın kimyasal yapısı bozulmakta ve mutasyonlar emele gelmektedir (Alkadi, 2020; Di Meo ve Venditti, 2020). Serbest radikallerin duyarlı amino asitler ile etkileşimi neticesinde proteinlerin yapısı bozulmaktadır. Oksidasyona en çok maruz kalan aminoasitler sistein, metionin gibi terminal sülfidril grubu içeren ve tirozin, triptofan, histidin ve fenilalanin gibi aromatik kimyasal yapısı içerenlerdir (Halliwell, 2012; Alkadi, 2020; Di Meo ve Venditti, 2020). Oksidasyon neticesinde proteinlerin sekonder ve tersiyer yapılarında değişiklikler meydana geliyor ve aktiviteleri değişebilir.

2.9. Antioksidanlar

Serbest radikallerin etkisi altında kalan organizmalar çok fazla savunma mekanizmaları geliştirir (Neha ve ark., 2019; Alkadi, 2020; Di Meo ve Venditti, 2020). Bunlar profilaktik mekanizmalar, temel tamir mekanizmaları, fiziksel savunma ve antioksidan savunmadan oluşmaktadır. Enzimatik antioksidan savunmaya glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalazı (CAT) örnek olarak gösterilebilir (Halliwell, 2012; Alkadi, 2020; Di Meo ve Venditti, 2020). Non-enzimatik antioksidanlar arasında α -tokoferol, askorbik asit, glutatyon (GSH), flavonoidler, karotenoidler ve diğerleri farklı endojen ve eksojen faktörler yer almaktadır (Halliwell, 2012; Alkadi, 2020; Di Meo ve Venditti, 2020). Normal şartlarda antioksidanların hücre içi düzeyleri ve aktiviteleri arasında denge söz konusudur. Oluşan denge organizmanın sağlığı ve hayatta kalması için önemlidir.

2.10. Epilepside Bitkisel Tedavi

Botanik ve şifalı bitkiler, dünya çapında birçok kültürden epilepsi hastaları tarafından yüzyıllardır kullanılmaktadır. Şu anda, bitkisel tedaviler, gelişmekte olan ülkelerde olduğu kadar gelişmiş ülkelerde de hastalar tarafından nöbetlerin kontrolü, antiepileptik ilaçların (AEİ'ler) yan etkilerini azaltmak veya genel sağlık bakımı için denenmektedir. Bu hastalara AEİ'ler reçete eden hekimler tarafından bitkisel tedavilerden nadiren bahsedilir. Epilepsili hastalarda bitkisel tedavilerin iyi tasarlanmış klinik deneyleri azdır ve metodolojik sorunlar, bu popülasyondaki etkililiği veya güvenliği

hakkında kesin sonuçlara varılmasını engeller. Ayrıca, anekdot niteliğindeki kanıtlar, bazı botaniklerin ve bitkilerin prokonvülsan olabileceğini veya AEİ metabolizmasını değiştirebileceğini göstermektedir (Samuels ve ark., 2008).

Bu sınırlamalara rağmen, bilimsel yöntemler kullanılarak şifalı bitkiler ve botaniklerin ve bunların bileşen bileşiklerinin daha fazla klinik öncesi değerlendirmesi, epilepsi hastalarında klinik faydaya ilişkin çok sayıda anekdot gözlemine ve hayvanlarda epilepsi modelleri epilepsi veya antikonvülsan etkilere ilişkin etki mekanizmalarını gösteren yayınlanmış raporlara dayanmaktadır.

2.11. Karşılanmamış Tıbbi İhtiyaç ve Bitkisel Tedaviler

Birçok AEİ bulunmasına rağmen, AEİ'lere erişimi olan epilepsili üç hastadan yaklaşık biri nöbet geçirmeye devam ediyor ve benzer oranda AEİ ile ilişkili kabul edilemez yan etkiler yaşıyor (Brodie, 2005). Ek olarak, dünya çapında epilepsi hastalarının büyük çoğunluğu, büyük ölçüde hekimlere erişememeleri, AEİ'lerin maliyetleri ve modern tedavilere yönelik kültürel tutumları nedeniyle AEİ ile tedavi görmemektedir (Meinardi ve ark., 2001).

Binlerce yıldır, epilepsi hastaları çeşitli şifalı bitkiler ve bitkiler kullanmışlardır, bundan sonra "bitkisel tedaviler" olarak anılacaktır (bu terimle herhangi bir klinik fayda ima edilmemiştir veya önerilmemiştir). Bitkisel tedaviler, günümüzde hastalar tarafından en sık kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tıbbi tedaviler (TAT) arasında yer almaktadır.

Epilepsi dahil çeşitli kronik hastalıkları olan hastalar, birçok nedenden dolayı bitkisel tedaviler almaktadır. Örneğin, gelişmiş ülkelerdeki hastalar, bitkisel tedavileri doğal ve zamana göre test edilmiş ve bu nedenle "yapay" ilaçlarla karşılaştırıldığında güvenli olarak görebilirler; bu, yaygın olarak reçete edilen FDA onaylı ilaçlarla ilişkili güvenlik sorunlarına ilişkin son raporlarla desteklenen bir tutumdur. Buna karşın, gelişmekte olan ülkelerdeki kişiler hem kültürel hem de ekonomik faktörler nedeniyle bitkisel tedavilere erişebilir ancak farmasötiklere erişemeyebilir. Bitkisel gelenekler arasında geleneksel Çin tıbbı, Ayurveda ve işlenmiş olsun ya da olmasın bitki materyallerinin semptomları azaltmak veya hastalığı iyileştirmek amacıyla kişiler tarafından yutulduğu kültüre özgü uygulamalar bulunmaktadır.

Genel olarak doğal kabul edilmesine ve bu nedenle halk tarafından güvenli olarak değerlendirilmesine rağmen, ilaçlar gibi bitkisel tedaviler ciddi veya yaşamı tehdit eden yan etkilere neden olabilir (Ernst, 2003); ayrıca, epilepsi için kullanılanlar da dahil olmak üzere çoğu bitkisel tedavinin uzun vadeli güvenlik profili bilinmemektedir (Huxtable, 1990; Pearl ve ark., 2005). Epilepsili hastalar da dahil olmak üzere, anekdot olarak çok sayıda bitkisel tedavinin nöbetlere neden olduğu bildirilmiştir (Luciano ve Spinella, 2005). Bunlara, İspanya'da ve diğer ülkelerde bebek kolik tedavisinde kullanılan anisatin (Japon yıldız anasonunun veya *Ilicium anisatum*'un bir bileşeni) (Gil Campos ve ark., 2002; Johanns ve ark., 2002); ginkgo fındıkları (Miwa ve ark., 2001); uçucu yağlar (Spinella, 2001); çuha çiçeği (*Oenothera* türleri) ve hodan (*Borago officinalis*) (Spinella, 2001); ve uyarıcı efedra (ma huang veya *Ephedra sinica*) dahildir (Sirven, 2007). Yıldız meyvesinin özütü (*Averrhoa carambola*) üremik hastalarda nöbetlere neden olabilir (Neto ve ark., 2003) ve deneysel olarak nöbetleri tetiklemek için kullanılır (Carolino ve ark., 2005), tıpkı *Catha edulis*'ten (Khat) elde edildiği gibi, taze genç yaprakları doğu Afrika'da ve Arap Yarımadası'nda tahmini 5 milyon kişi tarafından rekreasyonel olarak kullanılmaktadır (Oyungu ve ark., 2009). Benzer şekilde, şizofreni için Çin bitkisel tedavisinin bir özü (*Coriaria sinica* Maxim üzerindeki *Loranthus* bitkisinin aktif kısımlarından yapılan *Coriaria* lakton), farmako-dirençli temporal lob epilepsisi için bir sıçan modelinin temelidir (Wang ve ark., 2003).

Bitkisel tedaviler ve AEİ'ler dahil ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşimler yeterince çalışılmamıştır. Mevcut kanıtlar, St.John's wort (Obach, 2000), sarımsak, *Echinacea* (çeşitli *Echinacea* türleri), çam kabuğu ekstresi (*Pinus pinaster*, aynı zamanda pycnogel, Pygenol veya Pycnogenol olarak da bilinir), süt devedikeni (*Silybum* türleri), Amerikan Karaca ot olduğunu göstermektedir. (*Veratrum viride*) Ginkgo biloba (Bressler, 2005; Kupiec ve Raj, 2005), pelin (*Artemisia* türleri) ve pipissewa (*Chimaphila umbellata*) sitokrom P450 sistemini etkiler ve bu nedenle potansiyel olarak hepatik olarak metabolize AEİ'lerin serum konsantrasyonlarını etkileyebilir (Delgoda ve Westlake, 2004), belki ölümcül sonuçlara da neden olabilir (Kupiec ve Raj, 2005).

Bitkisel tedavilerin epilepsi hastaları tarafından yaygın şekilde kullanılmasına rağmen, kullanımlarını destekleyecek çarpıcı bir kontrollü kanıt eksikliği vardır ve anekdot niteliğindeki raporlar, bazı bitkisel tedavilerin bu popülasyon için bir güvenlik

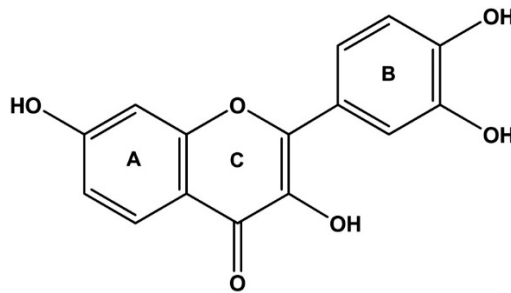
riski oluşturabileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte, kanıtın yokluğu yokluğun kanıtı demek değildir ve epilepsi için bitkisel tedavilerin yüzyıllardır kullanılan gelenekleri, modern bilimsel yöntemler kullanılarak klinik öncesi değerlendirmelerde sistematik olarak ilerlemek için makul bir temel sağlar. Aslında, Harvard ve diğer yerlerdeki (Bum ve ark., 2009) bu yaklaşıma dayanan prelinik çalışmalar, bitkisel tedaviler ve bitkisel türevli bileşiklerin araştırılmasının daha fazla klinik gelişme için umut verici adaylar verebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, bitkisel tedaviler, mevcut AEİ'lere rağmen nöbetleri kontrol edilemeyen hastalar için potansiyel olarak yeni tedavi seçenekleri sağlayabilir ve aynı zamanda tedavi edilmemiş epilepsili milyonlarca insan için ucuz, kültürel olarak kabul edilebilir tedavileri temsil edebilir.

2.12. Fisetin

Fisetin, hücre yaşlanmasının karşısını alan ve senolitik bileşim olarak da tanımlanan bir maddedir. Ayrıca, iltihap söktürücü, antioksidan ve bağışıklık sistemini destekeyen etkileri olduğu da bilinmektedir.

Fisetin, polifenollerin flavonoid sınıfına ait sarı pigment olan flavonoldür. Birçok meyve ve sebzelere renk vermektedir (Naghma ve ark., 2013; Bidya ve ark., 2014).

Fisetin (3,3',4',7-tetrahidroksiflavon, Şekil 2) biyoaktif flavonol molekülüdür ve çilek, elma, Trabzon hurması, üzüm, soğan ve salatalık gibi meyve ve sebzelerde 2-160 µg/g konsantrasyonunda bulunmaktadır (Yusuke ve ark., 2000).



Şekil 2. Fisetinin yapısı.

Fisetin, hidroksil grupları bakımından zengin B halkalı konjuge kimyasal yapıya sahiptir. Süperoksit anyonları, oksijen lipid peroksit radikalleri ile reaksiyona girerek ve

onları inaktive ederek içerdği serbest radikalleri stabilize etmekte ve çok güçlü bir antioksidan görevi görmektedir (Jasmina ve ark., 2011; Tâmara ve ark., 2015).

Flavonoitlerin serbest radikalleri temizleme yeteneği, onların belirgin antioksidan aktivitelerini arttırmaktadır. Oksijen radikalleri lipitlere, amino asitlere, karbonhidratlara ve nükleik asitlere zarar vermektedir. Reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidanlar ve reaktif oksijen türleri arasındaki bir dengesizlik, oksidatif strese neden olmaktadır (Sun, 1990).

Fisetin antioksidan savunmasını arttırmaktadır. Serbest radikalleri doğrudan nötralize etmekte ve ayrıca glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz gibi diğer güçlü antioksidanların konstantrasyonunu arttırmaktadır (Pamela, 2015; Brajesh ve Surendra, 2016).

Fisetin NF- κ B yolunu engelleyebilmektedir. NF- κ B, genlerin enflamatuar bileşikler üretmesini sağlayan bir anahtardır. Aşırı aktif bir NF- κ B yanıtı, alerjiler, otoimmün hastalıklar ve kanser ile bağlantılıdır. Ayrıca fisetin, yağ asitlerini (lipoksijenazlar) bozan enflamatuar enzimleri bloke etmekte (Bidya ve ark., 2014; Mi ve Jin, 2016; Nagai ve ark., 2009; Rahul ve ark., 2016; Christian ve ark., 2003) ve kanser hücrelerinin yaydığı bir grup enzimin (MMP) aktivitesini de azaltmaktadır (Jun ve ark., 2013; Weiqiang ve ark., 2013).

Fisetin mTOR işlevini bloke etmektedir. mTOR molekülünün büyüme ve enerji kullanımını, metabolik atıkların birikimine neden olduğundan hücreleri stres durumuna sokabilmektedir. mTOR moleküllerinin aşırı aktivasyonu kanser, diyabet, obezite ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir. Bu molekülleri bloke ederek fisetin hücre metabolizmasını geliştirmeye yardımcı olmaktadır (Yewseok ve ark., 2010; Laura ve ark., 2017; Amin ve ark., 2018).

Fisetin, sağlıklı hücrelere zarar vermeden yaşlanan hücreleri yok ederek yaşlanmaya karşı etki gösterebilmektedir (Yi ve ark., 2015; Matthew ve ark., 2018). Ayrıca fisetinin, sıçan ve farelerde diyabet ve komplikasyonlarında (Gopalan ve Sorimuthu, 2014), anti-kanser tedavisinde destekleyici olarak (Xue ve ark., 2018; Joo ve

ark., 2015; Naghma ve ark., 2012), sıçanlarda kolesterol seviyesini azalmasında (Min-Jeong ve ark., 2013) etkili olduğu laboratuvar çalışmaları ile kanıtlanmıştır.

Test tüpü deneyleri, fisetinin kan damarlarını gevşetmeye ve genişletmeye yardımcı olduğunu, bu da kan akışını iyileştirmeye ve kan basıncını düşürmeye yardımcı olduğunu ortaya koymaktadır (Jung-Min ve ark., 2016; Hyun Dong ve ark., 2016). Bunun yanı sıra, fisetin hepatoprotektif etki (Qian ve ark., 2016; Hanaa ve ark., 2019), ağrıkesici (Xin ve ark., 2015), kemik erimesi önleyici (Lia ve ark., 2005; Laurent ve ark., 2013), UV ve güneşe maruz kalma sonucu olan derideki kollajenin parçalanmasını önleyerek derinin yaşlanmasını geciktirici (Harish ve ark., 2015), antimikrobiyal etki (Jianfeng ve ark., 2015), histamin salınımını engelleyerek antiallerjik etki (Stephen ve Mindy, 2012) gibi etkiler de sergilemektedir.

Fisetin ayrıca nöroaktif farmakolojik madde olarak da etki göstermektedir (Naghma ve ark., 2013). Hayvan modellerinden elde edilen verilere dayanarak fisetin antidepresan etkisini, merkezi serotonerjik ve noradrenerjik sistemler üzerindeki düzenleyici etkisi üzerinden göstermekte olduğu ortaya çıkmıştır (Linlin ve ark., 2012). Fisetin, sıçan hipokampal dilimlerinde uzun vadeli potansiyasyonu teşvik etmekte (Pamela, 2009), PC12 hücre diferensiasyonlarında nörit büyümesini indüklemektedir (Yutaka ve ark., 2004). Ayrıca tavşan modelinde serebral iskemik inmede davranışsal eksiklikleri (Pamela ve ark., 2007) ve yaşla ilişkili bilişsel zayıflamayı azaltmaktadır (Pamela, 2009). Huntington hastalığında fare modelinde mutant Huntington proteinin sebep olduğu nöronal disfonksiyonun azalmasını sağlamakta (Pamela ve ark., 2011), fare modelinde termohiperaljezinin yanı sıra nöropatik ağrı depresyonuna eşlik eden davranışsal semptomları da düzeltmektedir (Xin ve ark., 2015).

Son zamanlarda fisetinin antikonvülsif etkilere sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (Jharana ve ark., 2016). Pentilentetrazol, striknin, izoniazit ve elektrik sonucu meydana gelen akut nöbetlerde (Tâmara ve ark., 2015) ve maksimal elektroşokun indüklediği nöbetlerde (MEİ) etkili bir antikonvülsan olduğu bulunmuştur (Kiran ve ark., 2012). Antikonvülsan etki, endojen enzim seviyesinin korunmasına, beyindeki GABA seviyesinin artmasına ve oksidatif hasarın inhibisyonuna bağlanabilir (Hui-Ling ve ark., 2014).

Striknin, konvülsiyonlar oluşturmak için glisinin inhibe edici etkisini bloke eden seçici kompetitif bir glisin antagonistidir. Glisin, beyindeki ve merkezi sinir sisteminin (MSS) diğer bölgelerindeki motor nöronlar ve internöronlar için hayati, inhibe edici nörotransmitterdir. Fisetin ve PHT koruyucu etkilerini glisinerjik yol üzerinden göstermektedir (Kiran ve ark., 2012).

Striknin refleks tonik-klonik ve simetrik konvülsiyon tipleri üretmekte ve tüm serebrospinal eksenini uyarmaktadır. Bu nedenle, fisetin, striknine bağlı konvülsiyonlara karşı koruyucu etkisi, çeşitli konvülsiyon türlerinin iyileştirilmesinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Elektroşokla indüklenen tonik arka bacak uzamasına karşı etkili olan ilaçların genel olarak kısmi nöbet ve tonik-klonik nöbetlere karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. Araştırmalar sonucu, fisetin'in endojen enzim seviyesini koruduğu, oksidatif hasarı inhibe ettiği ve antikonvülsan etki sergilemek için GABA-erjik iletimi modüle ettiği ortaya çıkarılmıştır (Kiran ve ark., 2012).

Na⁺ kanalları üzerinde etki oluşturan ilaçlar, MEİ kaynaklı konvülsiyonlara karşı taramada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların insanlarda kısmi ve tonik-klonik nöbetlere karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır (Gregory ve Qian, 2008). Kısmi ve tonik-klonik nöbetlerde Na⁺ kanallarının inhibisyonu yoluyla PHT ve fisetin, antikonvülsan profil etkisini arttırmıştır. Fisetin ile önceden tedavi edilen farelerde ksantin oksidaz enziminin aktivitesinin azaldığını görülmekte, bu da fisetin'in hücrel bileşenleri nöbetler sırasında oluşan oksidatif strese karşı koruma yeteneğine sahip olabileceğini göstermektedir (Kiran ve ark., 2012).

Nitrik oksit, endojen olarak üretilen hücreler arası bir sinyal molekülüdür ve uyarıcılara ve nitrik oksit ile ilgili kimyasallara bağlı olarak, bir antikonvülsan veya bir prokonvülsan olarak hareket edebilmektedir (Guy ve ark., 1996). Araştırmalar sonucu, beyindeki GABA seviyesi artışı, netice itibarıyla hipokampustaki nitrik oksit üretimini artıran glutamat salınımındaki artışa sebep olmaktadır (Osvaldo ve ark., 1991). Fisetin ile tedavi ise, yüksek nitrik oksit seviyesini geri kazandırmaktadır (Kiran ve ark., 2012).

Fisetin'in antikonvülsan olarak etkisi çeşitli nöbet modellerinde değerlendirilmiş olsa da bazı klinik çalışmalar travmaya bağlı nöbetlerin antikonvülsanlar tarafından önlenmediğini bildirmiştir. Sıçanlarda epilepsi ön tedavisinin demir kaynaklı travmatik

modelinde fisetin'in etkili olduğu meydana çıkmıştır. Fisetin molekülünün demir kaynaklı travmatik epilepsiye karşı antiepileptik etkisi, pro-oksidan etkisine nazaran daha baskın antioksidan etkisinden kaynaklanmaktadır. Fisetin'in pro-oksidatif etkisi baskın olma ihtimalinde demir indüksiyonundan sonra ciddi hasara sebep olan olumsuz oksidatif ortamı sağlayabilecektir (Jharana ve ark., 2016).

Epilepsi hastalığında hastaların sadece %30'unun tedaviye yanıt vermemesi farmakolojik tedavide önemli bir faktördür. Sebepler arasında uzun süreli kullanım sonucu hepatotoksisite gibi yan etkiler yer almaktadır. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerinden dolayı yeni tedavi seçeneklerinin araştırılması önemli ve gereklidir.

Flavonoitler, antioksidan kapasitesi ile bu konuda önemli bir rol oynamaktadır. Birçok çalışma, flavonoitlerin GABA reseptörüne etki ederek etkisini güçlendirdiğini göstermektedir. Bu nedenle, epilepsi de dahil olmak üzere MSS bozukluklarında etkili olabilecek umut verici bir bileşendir (Tâmara ve ark., 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onayı alınmıştır. Araştırmamızda 25-30 gram ağırlığında Swiss albino yetişkin erkek fareler kullanıldı. Deney hayvanları, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Fareler, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ritminde, 22 ± 2 °C sıcaklık ve %60 nem bulunan odalarda, çeşme suyu ve standart fare yemi ile beslendi. Yem ve su alımı, tüm gruplar için serbest (ad libitum) bırakıldı. Deney hayvanları standart plastik kafeslerde barındırıldı.

3.2. Kimyasal Maddeler

Pentilentetrazol (Sigma Aldrich), fisetin (Sigma Aldrich), ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) ve ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) kullanılmıştır. Enjeksiyonluk çözeltiler deney günlerinde ve serum fizyolojik içinde çözündürülerek hazırlanmıştır. Fisetinin epilepsi nöbetlerindeki etkisini değerlendirmek için 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarında uygulanmıştır. Kontrol grubundakilere ise aynı volümde serum fizyolojik uygulanmıştır.

3.3. Epilepsi Oluşturulması

Deneyde kullanılacak hayvanlar randomize olarak her grupta 8 fare olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Grup 1: Kontrol grubu(n=8): SF + SF uygulandı.

Grup 2: PTZ grubu(n=8): SF + PTZ uygulandı.

Grup 3: Fisetin + PTZ Grubu(n=8): Fisetin (10 mg/kg) ve 30 dakika sonra PTZ uygulandı.

Grup 4: Fisetin + PTZ Grubu(n=8): Fisetin (20 mg/kg) ve 30 dakika sonra PTZ uygulandı.

Grup 5: Fisetin + PTZ Grubu(n=8): Fisetin (40 mg/kg) ve 30 dakika sonra PTZ uygulandı.

Pentilentetrazol (PTZ) grubundaki farelere, çalışmanın 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22 ve 24. günlerinde Pentilentetrazol 35 mg/kg olarak kullanıldı. Her bir fare için PTZ, 0.5 ml %0,9'luk NaCl çözeltisinde çözüldü ve intraperitoneal olarak uygulandı. PTZ uygulamalarından sonra fareler 30 dakika boyunca izlendi ve nöbet skorları ve latans periyodu değerlendirildi. Fisetin gruplarındaki farelere, araştırmanın 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22 ve 24. günlerinde Fisetin (10, 20 ve 40 mg/kg) dozlarında ve her fare için 0.5 ml olacak şekilde intraperitoneal yoluyla verildi. Fisetin uygulamasından 30 dakika sonra PTZ (35 mg/kg), her fareye 0.5 ml %0,9'luk NaCl çözeltisinde çözüldükten sonra intraperitoneal yolla uygulandı (Ilhan ve ark., 2005). Bu grupta da yine latans periyod ve nöbet skorları enjeksiyondan hemen sonra 30 dakika süresince izlendi. Kontrol grubuna araştırmanın aynı günlerinde her bir fareye 0.5 ml olacak şekilde serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulandı. PTZ ile kindling modeli oluşturulduktan sonra, araştırmanın 26. gününde kontrol grubundaki hayvanlara intraperitoneal serum fizyolojik, PTZ grubundaki farelere PTZ (75 mg/kg, i.p.) ve PTZ + Fisetin (10, 20 ve 40 mg/kg) gruplarındaki hayvanlara fisetin uygulamasından 30 dakika sonra, PTZ (75 mg/kg, i.p.) uygulaması yapılarak, klonik ve tonik nöbetler geliştirildi. PTZ uygulamasından sonra 30 dakika boyunca nöbetler gözlemlendi ve skorlandı (Ilhan ve ark., 2005).

PTZ uygulamalarından sonra 30 dakika süre boyunca nöbetler aşağıdaki şekilde skorlandı ve kayıt altına alındı (Ilhan ve ark., 2005):

Evre 0: Cevap yok

Evre 1: Kulaklar ve yüzde seğirme

Evre 2: Vücuda yayılan konvulzif dalga

Evre 3: Myoklonik jerkler ya da arka ayakları üzerinde şaha kalkma

Evre 4: Hayvanın olduğu yere düşmesiyle birlikte klonik nöbetler

Evre 5: Tekrarlayan şiddetli tonik-klonik nöbetler

Evre 6: Ölümcül nöbetler

3.4. Nörolojik Kusurların Değerlendirilmesi

Farelerin 24. ve 26. günlerde nörolojik kusurlarının olup olmadığı önce lokomotor aktiviteleri ve daha sonra Rotarot cihazı ile değerlendirildi. Locomotor aktivite cihazında 10 dakika boyunca total lokomotor aktiviteleri değerlendirildi. Rotarot aletinin hızı 10 rpm'e ayarlandı ölçüm gerçekleştirildi. Farelerin Rotarot aletine alışabilmeleri için 1 ön deneme yapıldı. Rotarot aletinde kaldıkları süre kaydedildi ve aletten hiç düşmeyen fare en yüksek değer olan 300 saniye kaldıkları kabul edildi.

3.5. Cerrahi İşlem

Çalışmanın 26. günü, ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) ve ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) anestezisi altında farelerin beyin dokuları çıkartıldı. Disseke edilen farelerin beyin dokuları izole edilerek önce %0,9'luk NaCl çözeltisi ile yıkanarak üzerindeki kanların gitmesi sağlandı daha sonra çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı.

3.6. Dokuların Homojenizasyonu ve Homojenatın Hazırlanması

Dokular öncelikli olarak %0,9'luk tuzlu su ile yıkandı. Dokulardan 1 g alınarak 1/5 oranında hazırlanan tampon (140 mM KCl, 10 mM NaHCO₃, 3 mM KH₂PO₄ ve 2 mM K₂HPO₄/L; 950 ml deiyonize suda çözündürülerek 5 N NaOH ile pH'sı 7,2'ye ayarlandı ve 1000 ml'ye tamamlandı) ile homojenizasyonu gerçekleştirildi. Homojenatların daha sonra 15000 devirde 45 dakika (4 °C) santrifüjleri yapıldı ve üst kısım ayrıldı. (Paglia ve Valentine, 1967; Düzenli ve ark. 2019; Hu ve ark., 2020). Analiz örnekleri yapılıncaya kadar -20 °C'de saklandı.

3.7. Malondialdehit Analizi

Dokulardaki MDA ölçümü Ohkawa ve arkadaşlarının yöntemi esas alınarak yapıldı. Analiz için 100 µl %8,1 sodyum dodesil sülfat ve 200 µl doku homojenizatı karıştırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Kör için distile su kullanıldı. Üzerine 750 µl %20'lik asetik asit (pH: 3,5) ve 750 µl %0,6 TBA eklendi. Kaynar su banyosunda 60 dakika bekletildikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Daha sonra 2,5 ml

butanol:piridin (15:1) karışımı ilave edildi. Organik (pembe) tabaka ayrıldı ve 532 nm’de köre karşı absorbans spektrofotometrede okundu. Dokulardaki MDA düzeyleri nmol/g protein olarak ifade edildi. (Jain ve ark., 1989; Düzenli ve ark. 2019; Hu ve ark., 2020).

3.8. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivite Tayini

Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikallerini dismutasyona uğratarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayan önemli bir antioksidan enzimdir. SOD enzim aktivitesi tayininde kullanılan yöntemin esası; Ksantin ve ksantin oksidaz sistemi sonucunda açığa çıkan, süperoksit radikallerinin 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolium klorit (INT) ile oluşturduğu kırmızı renkli formazon boyasının SOD enzimi varlığında gerçekleşen inhibisyonunun 505 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanır (McCord ve Fridovich, 1969; Delmas-Beauvieux ve ark., 1996; Düzenli ve ark. 2019; Hu ve ark., 2020). Çalışmamızda kullanılan karaciğer doku süpernatantlarının, SOD enzim aktivite ölçümleri Randox firmasına ait Ransod (SD 125) ticari kiti kullanılarak, 37°C’de 505 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi.

3.9. Katalaz Enzim Aktivite Tayini

Katalaz (CAT) enzim aktivite tayini spektrofotometrik olarak 240 nm’de hidrojen peroksitin azalan absorbansları ölçülerek değerlendirildi (Aebi, 1984). CAT enzimi hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene dönüştürülmesini sağlar. Hidrojen peroksit yaklaşık olarak 240 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermektedir. Ortamda bulunan hidrojen peroksitin, katalaz enzimi tarafından su ve oksijene dönüştürülmesiyle absorbansta azalma gözlemlenir. Absorbansta meydana gelen bu azalma takip edilerek katalaz enziminin aktivitesi hesaplanır (Aebi, 1984; İlhan ve ark., 2005; Düzenli ve ark. 2019; Hu ve ark., 2020). Araştırmada, ölçüm için beyin doku süpernatantlarından 10 mL alınarak üzerine son hacim 2 mL olacak şekilde pH=7,0 olan fosfat tamponu ve %30’luk hidrojenperoksit ilave edildi. Ölçümler 25 °C’de ve 240 nm dalga boyunda 2 dakika boyunca spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi. Hesaplamalar eşitlik 2.8 kullanılarak belirlendi. Sonuçlar, spesifik aktivite cinsinden, IU/mg protein olarak gösterildi.

3.10. Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivite Tayini

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivite ölçümleri, Paglia ve Valentine'in belirlemiş oldukları metot ile gerçekleştirildi (Paglia ve Valentine, 1967; Hu ve ark., 2020). GSH-Px, kümen peroksit varlığında indirgenmiş durumda olan glutasyonun, yükseltgenmiş glutatyona dönüştürülmesini katalize eder. Kümenin varlığında oluşan GSSG, ortamda NADPH bulunduğunda, glutasyon redüktaz enzimi tarafından GSH'a dönüştürülür. Bu arada NADPH ise NADP^+ 'ye oksitlenir. NADPH miktarının azalması, 340 nm dalga boyunda absorbans farkının ortaya çıkmasına neden olur. Meydana gelen bu fark ölçülerek enzim aktivitesi hesaplanır. Hazırlanan çözelti 25 °C'de 2 dakika inkübe edildikten sonra 340 nm'deki absorbansı ölçüldü ve bu değere karşı spektrofotometre sıfırlandı (Paglia ve Valentine, 1967; Düzenli ve ark. 2019; Hu ve ark., 2020). Bu çözelti üzerine 0,128 mL H_2O_2 çözeltisi eklenerek 2 dakika boyunca enzim aktivitesindeki düşüş gözlemlendi. Her numune ve kontrol tüpü için, 2. ve 4. dakikalarda OD değerleri kullanılarak, $\Delta\text{OD} / \text{dk}$ değerleri hesaplandı. Daha sonra numune $\Delta\text{OD} / \text{dk}$ değerlerinden kontrol değerleri çıkarılarak net $\Delta\text{OD} / \text{dk}$ değerleri elde edildi. Doku GSH-Px aktivitesi, miligram protein başına (Ü/mg protein) spesifik aktivite cinsinden verildi (Paglia ve Valentine, 1967; Düzenli ve ark. 2019; Hu ve ark., 2020).

3.11. Nitrik Oksit Ölçümü

Spektrofotometrik ölçüm yöntemi kullanılmaktadır. Deneyin prensibi; NO'nun asidik ortamda, sülfanilik asiti diazotizasyonu ve takiben naftiletilediamin ile reaksiyona girmesi temeline dayanmaktadır. Sonuçta meydana gelen renkli bileşiğin absorbansı, 540 nm'de okunur. Ölçülen değer NO konsantrasyonuyla doğru orantılıdır (Ridnour ve ark., 2000). Bu bağlamda nitrik oksit miktarı Miranda ve ark.'nın "Vanadium-3-klorür-Gries Reaksiyonu" yöntemi ile belirlenmiştir. Ölçüm, Vanadium klorür'ün, 37°C'lik ortamda nitratı nitrite dönüştürmesi ve Gries Reaksiyonu olarak tanımlanan, nitritin asidik ortamda primer bir aromatik amin olan sülfanilamit ile diazotizasyonu ve N-(1-naphthyl) ethylenediamin (NEDD) ile renkli bir azo türevi oluşturması temeline dayanıyor (Ilhan ve ark 2005).

3.12. İstatistiksel Analizler

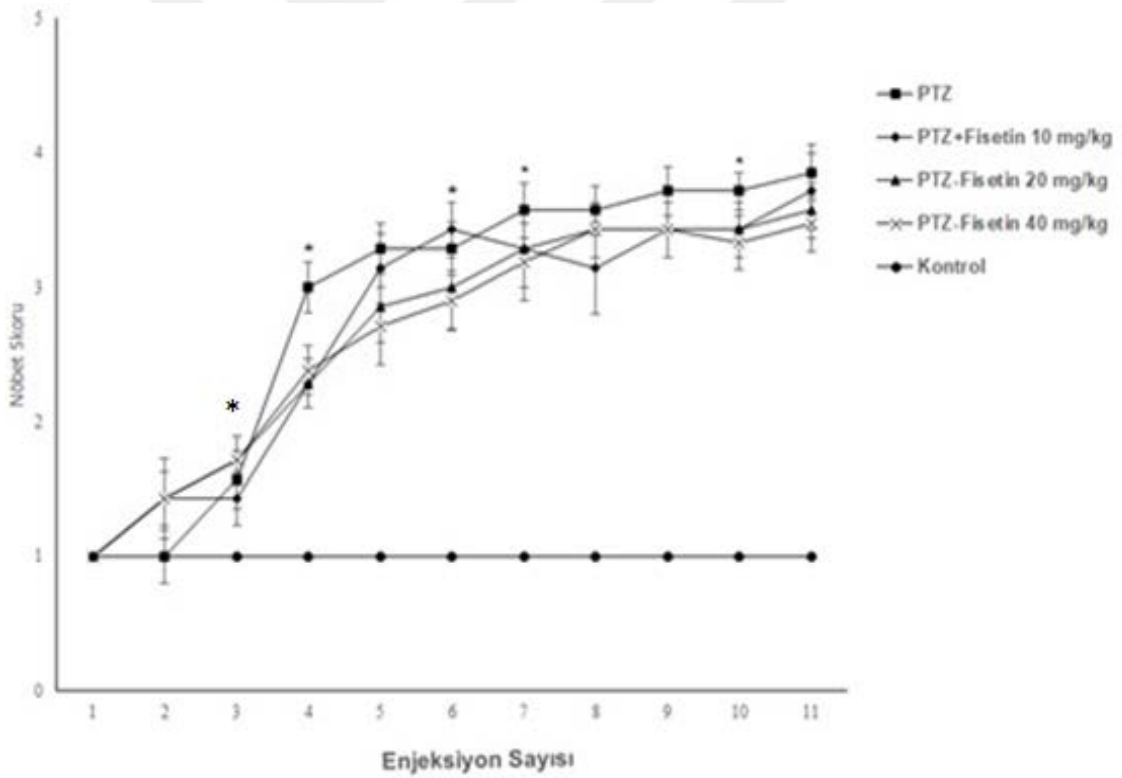
Analizler GraphPad paket programında yapıldı. Tüm parametreler için gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların test edilmesinde ANOVA ve alt grup karşılaştırmalarında İstatistik olarak önce varyans analizi (ANOVA), ardından Bonferroni testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlarda $p < 0,05$ ise fark veya ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Fisetinin Konvülsiyonlar Üzerine Etkisi

Üçüncü enjeksiyondan başlayarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTZ grubunda anlamlı olarak nöbet skoru yüksek bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca 4. enjeksiyondan başlayarak PTZ grubu ile karşılaştırıldığında fisetin gruplarında nöbet skorlarında azalma görüldü. PTZ grubu ile karşılaştırıldığında, PTZ+fisetinin gruplarının, 4. enjeksiyon (40 mg/kg, $p < 0,05$), 6. enjeksiyon (20 ve 40 mg/kg, $p < 0,05$), 7. enjeksiyon (40 mg/kg, $p < 0,05$), 10. enjeksiyonda (40 mg/kg, $p < 0,05$), nöbet skorlarının azaldığı tespit edildi (Şekil 3).



Şekil 3. Deney gruplarına ait nöbet skorları.

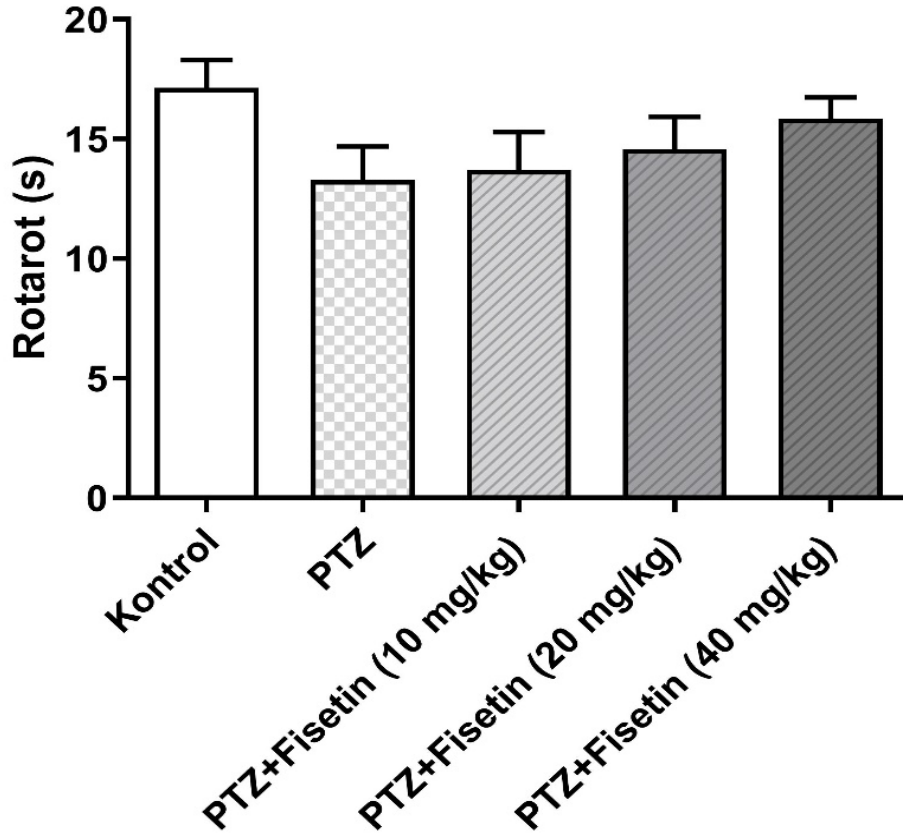
* iki grup arasında nöbet skorları bakımından istatistiksel anlamlılığı ($P < 0.05$) ifade etmektedir

Tablo 5. Sağkalım üzerine fisetinin etkisi

Kontrol	0/8
PTZ	5/8
PTZ + Fisetin (10 mg/kg)	5/8
PTZ + Fisetin (20 mg/kg)	4/8
PTZ + Fisetin (40 mg/kg)	4/8

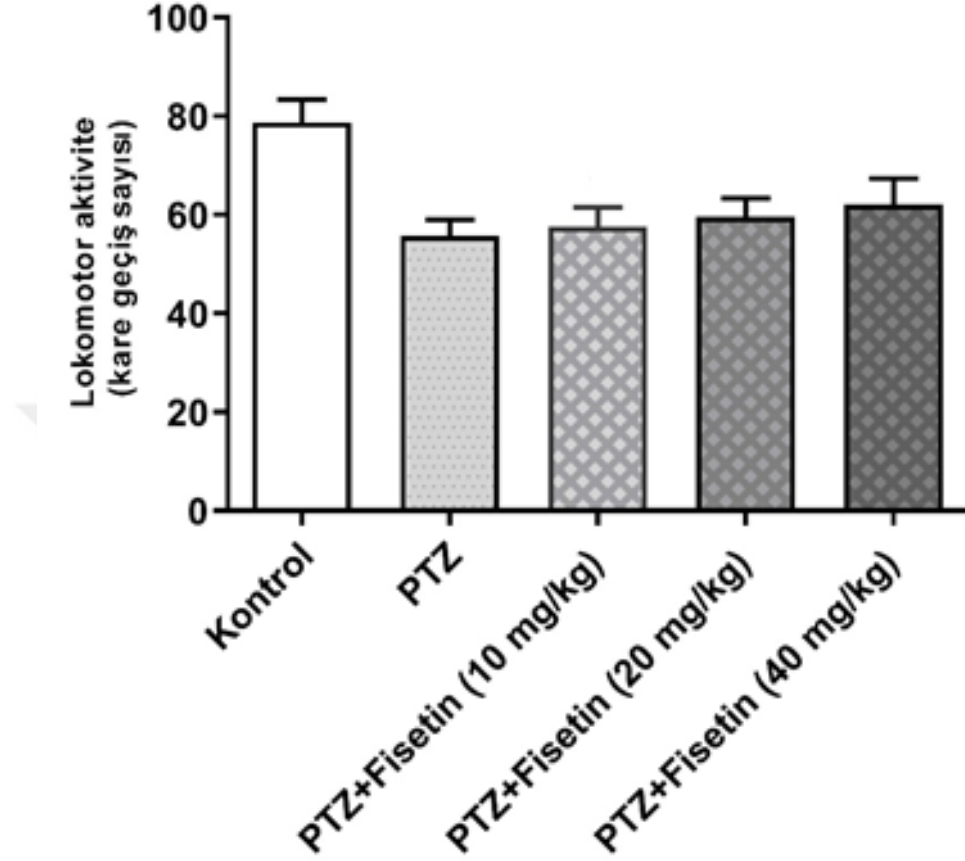
26. günde 75 mg/kg PTZ (konvülsiyon/letalite dozu) dozunda kontrol grubu hariç tüm gruplarda ölüm görüldü.

Rotarot üzerinde hayvanların kalma süreleri tüm gruplar arasında farksız bulundu ($p > 0,05$) (Şekil 4).



Şekil 4. Rotarot üzerinde hayvanların kalma sürelerine fisetinin etkisi.

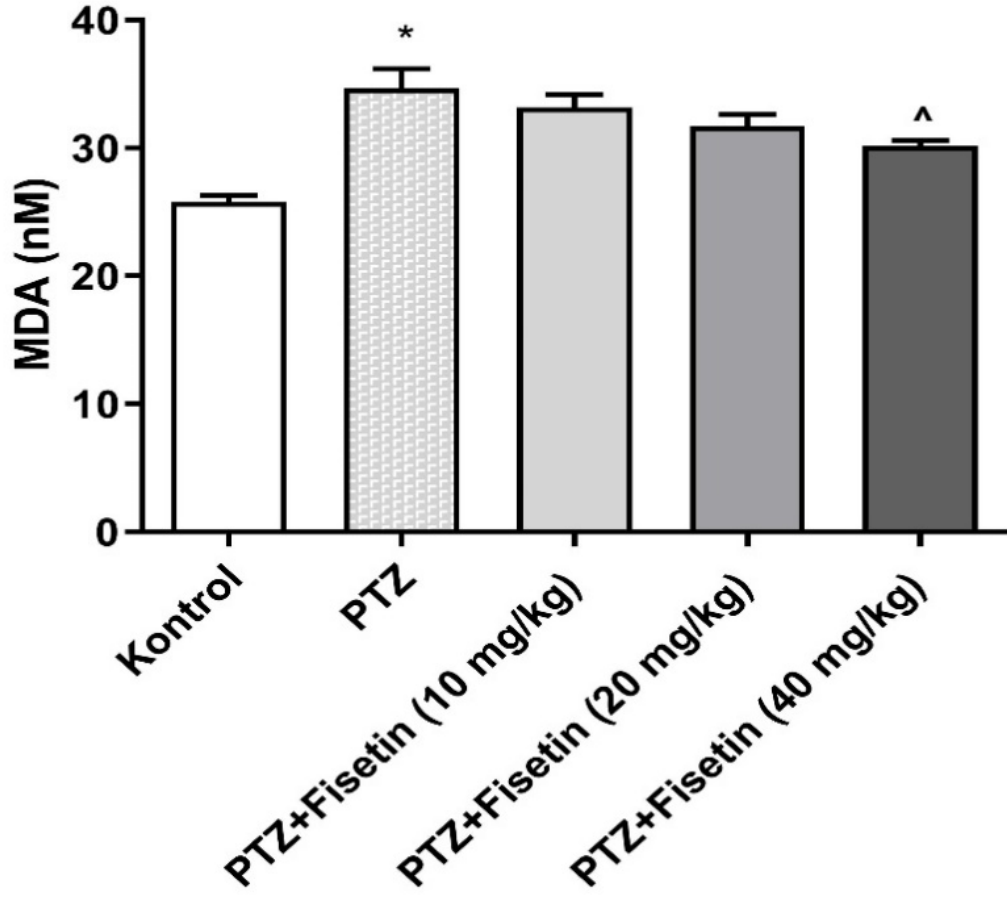
Lokomotor aktivite üzerine etkilere baktığımızda tüm gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).



Şekil 5. Lokomotor aktivite üzerine hayvanların kalma sürelerine fisetinin etkisi.

4.2. Beyin Dokularında MDA Düzeyi Üzerine Fisetinin Etkisi

MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTZ grubunda MDA seviyesi anlamlı olarak fazla bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca PTZ grubu ile karşılaştırıldığında PTZ grubuna göre fisetin (40 mg/kg) grubunda MDA düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). Diğer gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).



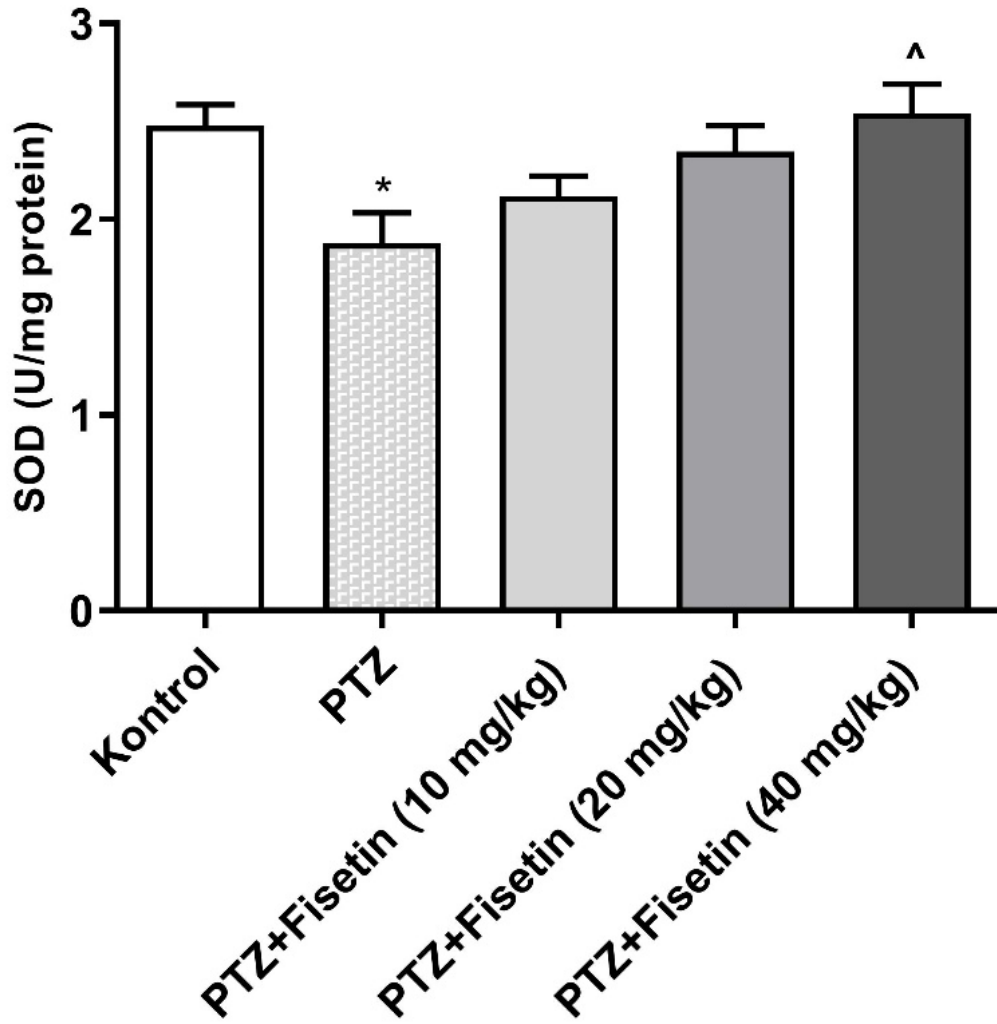
Şekil 6. Fisetinin fare beyinde MDA aktivitesine etkisi

* $p < 0.05$, Kontrol gurubu ile karşılatıldığında

^ $p < 0.05$, PTZ gurubu ile karşılatıldığında

4.3. Beyin Dokularında SOD Düzeyi Üzerine Fisetinin Etkisi

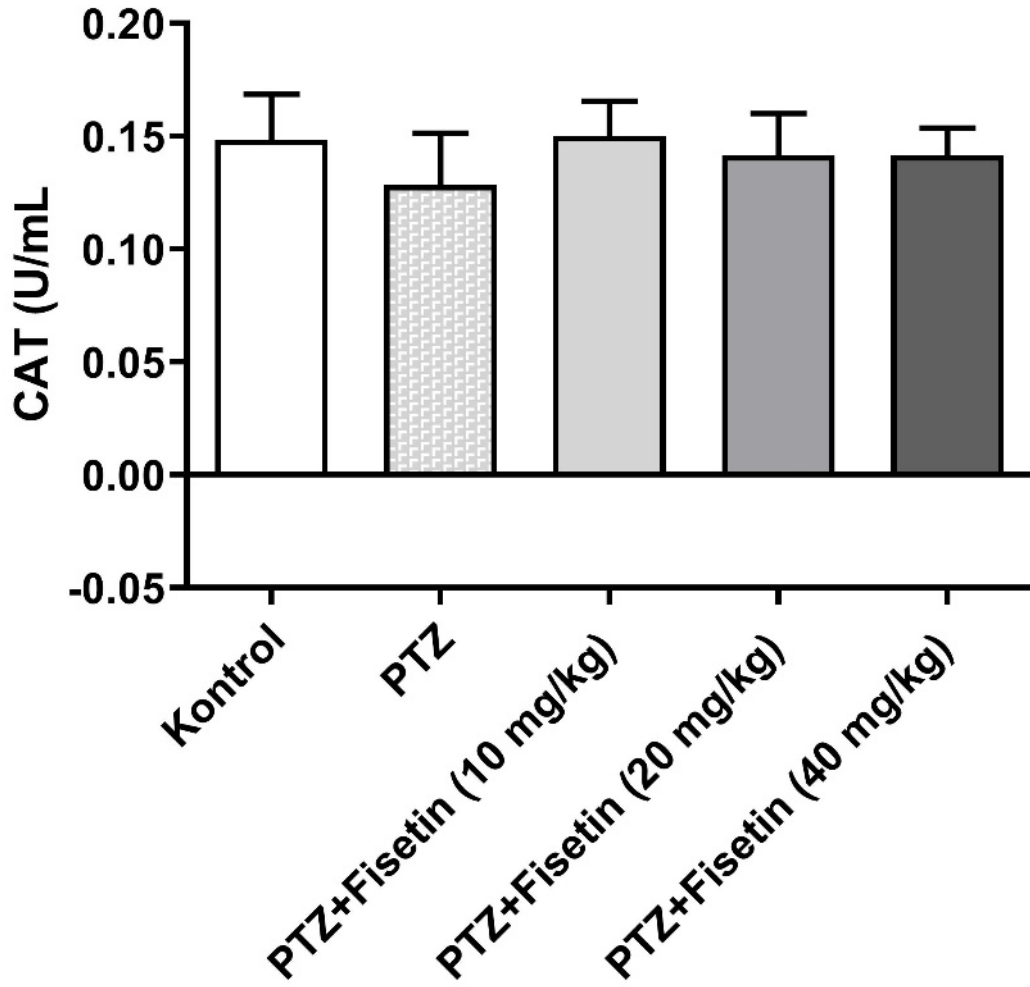
SOD düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTZ grubunda SOD seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca PTZ grubu ile karşılaştırıldığında PTZ grubuna göre fisetin (40 mg/kg) grubunda SOD düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Diğer gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).



Şekil 7. Fisetinin fare beyinde SOD düzeyine etkisi

4.4. Beyin Dokularında CAT Aktivitesi Üzerine Fisetinin Etkisi

CAT aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTZ grubunda CAT aktivitesinde anlamlılık saptanmadı ($p < 0,05$). Ayrıca diğer gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

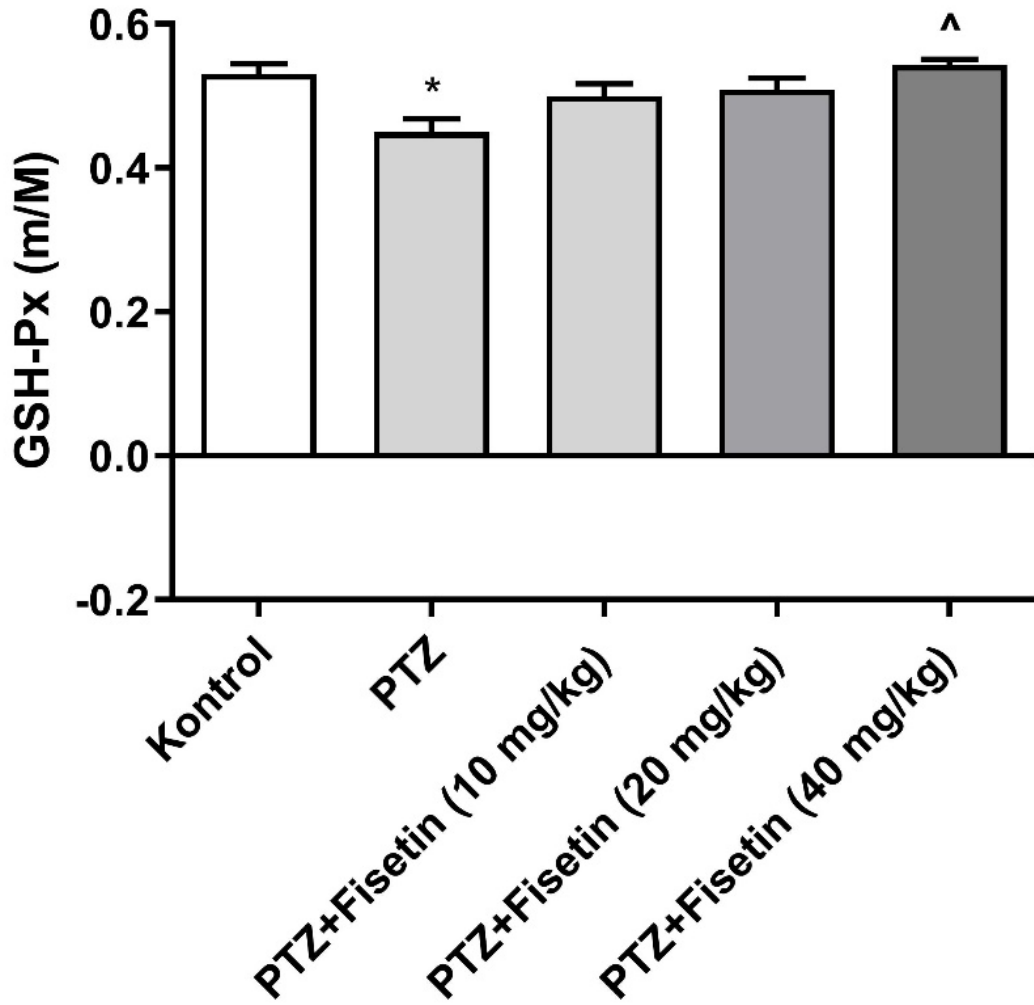


Şekil 8. Fisetinin fare beyinde CAT aktivitesine etkisi

4.5. Beyin Dokularında GSH-Px Düzeyi Üzerine Fisetinin Etkisi

GSH-Px düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTZ grubunda GSH-Px düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca PTZ grubu ile karşılaştırıldığında PTZ grubuna göre fisetin (40 mg/kg) grubunda GSH-Px düzeyi anlamlı olarak fazla

bulundu ($p < 0,05$). Diğer guruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı (p



$>0,05$).

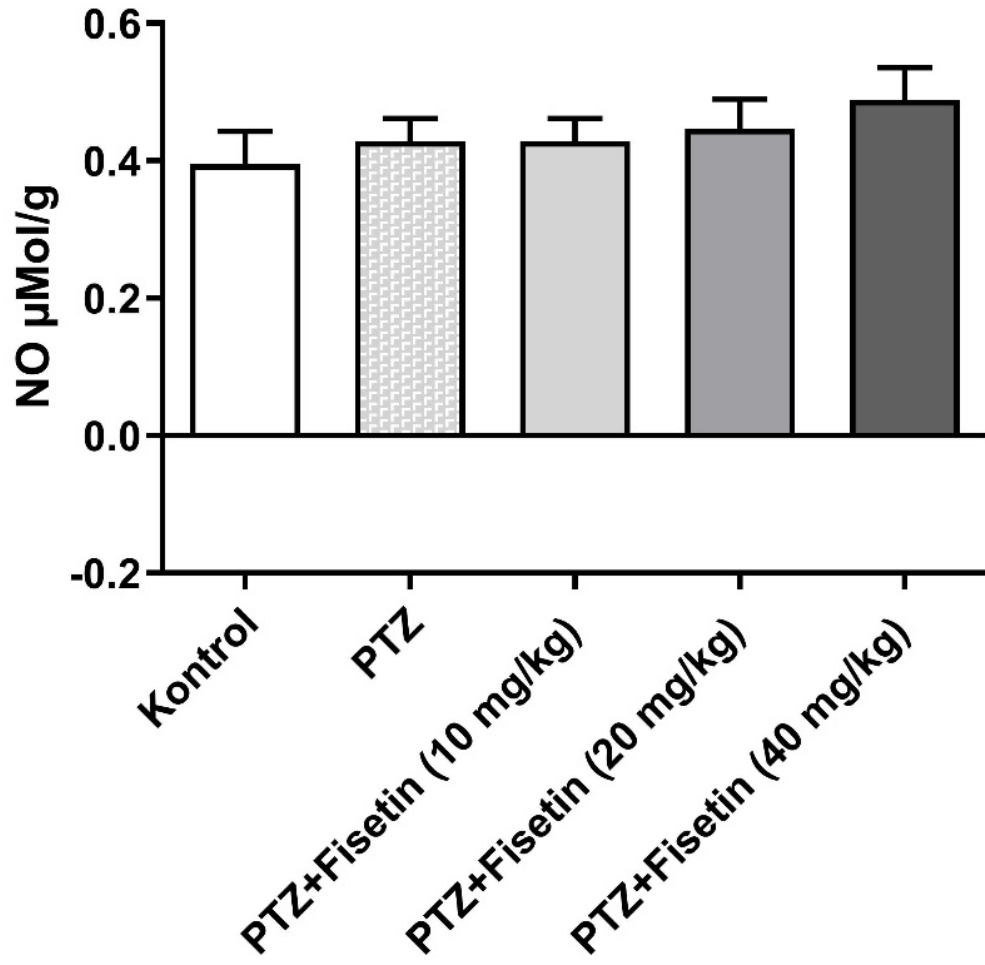
Şekil 9. Fisetinin fare beyinde GSH-Px aktivitesine etkisi

* $p < 0,05$, Kontrol gurubu ile karşılatıldığında

^ $p < 0,05$, PTZ gurubu ile karşılatıldığında

4.6. Beyin Dokularında NO Düzeyi Üzerine Fisetinin Etkisi

NO düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PTZ grubunda NO düzeyinde anlamlılık saptanmadı ($p < 0,05$). Ayrıca diğer guruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).



Şekil 10. Fisetinin fare beyrinde NO düzeyine etkisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepsi nöbetleri, beynin doğal aktivitesinin, sinir hücrelerinde geçici olarak oluşan anormal elektriksel aktivitesinin bozulması sonucu oluşan klinik bir durumdur (Löscher, 2017; Allahverdiyev ve ark., 2018). Epilepsinin deneysel hayvan modelleri, epileptojenik mekanizmaları araştırmak veya yeni antiepileptik farmakolojik ajanların geliştirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Löscher, 2017; Samokhina ve Samokhin, 2018). Gama-aminobütirik asit (GABA) antagonisti olan Pentilentetrazol (PTZ), nöbetleri oluşturmak için çok yaygın kullanılan farmakolojik ajanlardan biridir (Löscher, 2017). PTZ kindling modeli, epileptogenez sürecini araştırmak için kullanılan subkonvülzan uyarıların aralıklı ve tekrarlayan uygulanması ile jeneralize motor nöbetlerin meydana gelmesi ile karakterizedir (Samokhina ve Samokhin, 2018; Löscher, 2017). PTZ'ye bağlı kindling deneysel epilepsi modeli, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralizasyonla meydana gelen temporal lob epilepsi'nin deneysel bir modelini oluşturmaktadır (Yue ve ark., 2002). Bu epilepsi modeli, uzun yıllardır antiepileptik ilaç araştırma sürecinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Merkezi sinir sistemin'de GABA'erjik iletinin azaltılması ile bağlantılı olan PTZ, GABA reseptörleri üzerinde antagonist etki göstermektedir (Löscher, 2017; Samokhina ve Samokhin, 2018).

Flavonoidlerin serbest radikalleri temizleme yeteneği, onların belirgin antioksidan aktivitelerini artırmaktadır (De Oliveira ve ark., 2019). Oksijen radikalleri lipitlere, amino asitlere, karbonhidratlara ve nükleik asitlere zarar vermektedir (Guo ve ark., 2020). Reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidanlar ve reaktif oksijen türleri arasındaki bir dengesizlik, oksidatif strese neden olmaktadır (De Oliveira ve ark., 2019; Zhao ve ark., 2020).

Fisetin (3,3',4',7-tetrahydroxyflavone), flavanoid türevi olup ağırlıklı olarak çilek, mango, üzüm, elma, soğan ve salatalık olmak üzere meyve ve sebzede bulunmaktadır. Fisetinin antioksidan, antikanser ve antialerjik olmak üzere çok fazla farmakolojik etkisi vardır (Pal ve ark., 2016; Kashyap ve ark., 2018). Yapılan araştırmalarda fisetin'in iskemi ve oksidatif stres gibi toksik uyarılardan sinir hücre kültürlerini koruduğu tespit edilmiştir. Direkt antioksidan kapasitesi ile birlikte temel

intraselüler antioksidan olan glutatyon seviyesini artırdığı araştırmalarla tespit edilmiştir (Pal ve ark., 2016; Kashyap ve ark., 2018).

Literatürde pek çok çalışmada fisetinin antioksidan savunma sistemini artırdığı gösterilmiştir. Serbest radikalleri doğrudan nötralize etmekte ve ayrıca glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz gibi diğer güçlü antioksidanların konantrasyonunu arttırmaktadır (Kashyap ve ark., 2018; Grynkiewicz ve Demchuk, 2019)

Fisetin ayrıca nöroaktif farmakolojik etki göstermektedir (Kashyap ve ark., 2018; Grynkiewicz ve Demchuk, 2019). Deneysel çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak fisetin antidepresan etkisini, merkezi serotonerjik ve noradrenerjik sistemler üzerindeki düzenleyici etkisi üzerinden göstermekte olduğu ortaya çıkmıştır (Pal ve ark., 2016; Kashyap ve ark., 2018; Grynkiewicz ve Demchuk, 2019). Fisetin, sıçan hipokampal dilimlerinde uzun vadeli potansiyasyonu teşvik etmekte (Pamela, 2009), PC12 hücre diferensiasyonlarında nörit büyümesini indüklemektedir (Yutaka ve ark., 2004). Ayrıca tavşan modelinde serebral iskemik inmede davranışsal eksiklikleri ve yaşla ilişkili bilişsel zayıflamayı azaltmaktadır (Pamela ve ark., 2007; Pamela ve ark., 2009). Huntington hastalığında fare modelinde mutant Huntington proteinin sebep olduğu nöronal disfonksiyonun azalmasını sağlamakta (Pamela ve ark., 2011), fare modelinde termohiperaljezinin yanı sıra nöropatik ağrı depresyonuna eşlik eden davranışsal semptomları da düzeltmektedir (Xin ve ark., 2015).

Epilepsinin fizyopatolojik mekanizmaları günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde epileptik nöbet meydana gelmesinde oksidatif stresin rolü üzerine bilimsel çalışmalar yoğunlaşmıştır (Löscher 2017; Allahverdiyev ve ark., 2018; Geronzi ve ark., 2018). Yapılan deneysel araştırmalarda serbest radikaller'in sitotoksisite meydana gelmesine direk olarak katkısı olduğu gösterilmiş ve serbest radikaller'in eksitotoksik çeşitli mekanizmaların başlattığı sinir sistemi hastalıklarında antioksidanların yararlı olabileceği ön görülmektedir (Pearson-Smith ve Patel, 2017; Geronzi ve ark., 2018). Yapılan yeni nesil antiepileptik ilaçların oksidatif stresi azalttığı ve nöron koruyucu olduğunu gösteren yayınlar artmaktadır. Serbest radikallere etkisi altında kalan yapılar çeşitli savunma yolları geliştirir (Pearson-Smith ve Patel, 2017). Bu mekanizmalar arasında, profilaktik, protektif, fiziksel savunma ve antioksidan savunma örnek olarak gösterilebilir. Enzimatik antioksidan savunmaya glutatyon

peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) örnek olarak gösterilebilir. Non-enzimatik antioksidanlar arasında α - tokoferol, askorbik asit, glutatyon (GSH), flavonoidler ve maddeler veya sistemler örnek olarak gösterilebilir (Pearson-Smith ve Patel, 2017). Normal fizyolojik durumlarda antioksidan ve oksidan denge halinde çalışmaktadır. Bu dengeli sistem canlıların sağlığı ve hayatını sürdürmesi için önemlidir.

Araştırmamızda PTZ bağlı kindling modelinde davranışsal epileptik nöbetler ve oksidatif stres üzerine fisetinin etkisi araştırıldı. Araştırmamızın sonucuna göre fisetin davranışsal epileptik nöbetler ve oksidatif stres üzerine etkili bulundu.

Araştırmamızda kullandığımız PTZ ve fisetin uygulamaları daha önce yapılan çalışmalarda benzer doz ve dönemlerde yapıldı (Ilhan ve ark., 2005; Faghihi ve Mohammadi, 2017). Oksidatif stresin meydana gelmesini uygun olarak değerlendirmek için daha önce yapılan bilimsel çalışmalara uygun şekilde fareler sakrifiye edildi ve beyin dokuları alındı (Ilhan ve ark., 2005; Faghihi ve Mohammadi, 2017). PTZ uygulanan gruplarda süreye bağlı olarak epileptik nöbetler meydana geldi. Bu değerler deneysel modelin oluştuğunun göstergesi olarak değerlendirildi. Ayrıca farklı günlerde nöbet skorlarının fisetin grupları ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptandı. Bu sonuçlar fisetinin PTZ kindling modelinde etkili olduğunu gösterdi.

Deneysel PTZ bağlı kindling modelinde oksidatif stresin arttığı ve buna bağlı olarak dokularda hasar oluştuğu gösterilmektedir (Ilhan ve ark., 2005; Faghihi ve Mohammadi, 2017; Sahu ve ark., 2020).

Glutatyon (GSH) başta beyin, karaciğer, dalak, böbrek, lökosit ve eritrositlerde bulunan nonprotein yapısındaki bir tripeptit olduğu bilinmektedir (Anderson ve Meister, 1989; Mao ve ark., 2019). Kimyasal yapısında tiyol grupları olması sebebiyle GSH antioksidan özelliği vardır (Rushworth ve Megson, 2014). Bazı kimyasal maddeler ve ilaçlar kimyasal maddeler beyin antioksidan sisteminin hasar görmesine sebep olabilirler. Farklı doku hasarlarında ve çeşitli hastalıklarda glutatyon düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Farelerde PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde beyin GSH düzeyinin azaldığı, antioksidan özelliği olan maddeler verildiğinde GSH düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

Araştırmamızda literatürdeki sonuçlara uygun olarak, PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde beyinde GSH düzeyinin azaldığı, fisetin verilmesi ile GSH düzeyinin arttığı görülmüştür. Bu sonuca göre fisetinin beyinde oluşan oksidatif stresi azalttığı ve buna bağlı olarak beyin hasarını önlediği ileri sürülebilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde, beyin bölgelerinde, karaciğerde ve birçok diğer yapılarda lipid peroksidasyon artışı ortaya konulmuştur (Ilhan ve ark., 2005; Samokhina ve ark., 2018). Araştırmamızda beyin korteksinde MDA düzeyleri PTZ grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ve bu sonuçlar literatürdeki bulgular ile aynı yöndedir. Fisetin yüksek dozda MDA düzeyini anlamlı olarak azalttı. MDA düzeyinin düşmesi beyin dokusunda oluşan hasarın önlendiği yönünde değerlendirilebilir.

SOD ve CAT reaktif oksijen türlerine karşı antioksidan savunma sisteminde görevli enzimlerdendir (Weydert ve Cullen, 2010). SOD, antioksidan savunma sisteminde temel enzimdir. Süperoksit anyonun hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü katalize eder ve böylece süperoksit radikalının olumsuz etkisini azaltan antioksidan enzim olarak bilinmektedir. Epilepsi bireylerde ve deneysel olarak oluşturulan epilepsi modellerinde serum ve doku antioksidan enzim sisteminin azaldığı veya arttığı belirtilmektedir (Ilhan ve ark., 2005; Weydert ve Cullen, 2010; Tambe ve ark., 2016; Samokhina ve ark., 2018).

Deney hayvanlarında PTZ ile oluşturulan epilepsili farelerde beyin hasarı araştırmalarında beyin CAT, SOD aktivitelerinin kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır (Tambe ve ark., 2016). Farklı bir araştırmada, PTZ ile oluşturdukları epilepsi modelinde beyinde SOD, CAT aktivitelerinin azaldığı gözlemlenmiştir (Obay ve ark., 2008). Epilepsili farelere koruyucu olarak antioksidan özelliği olan madde verdiklerinde CAT ve SOD aktivitelerinin arttığı görülmüştür (Tambe ve ark., 2016).

Araştırmamızda ise epilepsi oluşturduğumuz farelerde beyin korteksinde CAT aktivitesinin tüm gruplarda anlamsız bulunmuştur. SOD aktivitesi kontrol grubuna göre PTZ grubunda düşük bulundu. PTZ grubu ile karşılaştırıldığında da yüksek doz fisetin grubunda SOD aktivitelerinin beyin dokusunda yükseldiği görülmüştür. SOD aktivitelerinin yükselmesi beyin dokusunda oluşan hasarın fisetin tarafından önlendiği yönünde yorumlanabilir.

PTZ'ye bağlı oluşturulan epilepsi ve NO arasındaki bağlantı farklı araştırmalarda gösterilmiştir. Fakat bu bağlantı tam olarak aydınlatılmamıştır. Bazı bilim insanları NO oluşumunun inhibe edilmesinin nöbetin ortaya çıkmasını engellediğini göstermektedir (Kaputlu ve Uzbay, 1997; De Luca ve ark., 2006). Bazı araştırmalarda ise tersi iddia edilmekte ve endojen NO'in nöbetten koruyucu etkisinin olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır (Royes ve ark., 2007). Bu çelişkili bulgular epilepsi ve NO ile bağlantının tam aydınlatılamadığını düşündürmektedir. NO diğer nörotransmitter sistemlerini regüle ederek nöronal stimülasyonu ayarlayabilir. NMDA reseptörlerinin aktive edilmesi NO oluşumuna sebep olmaktadır (Hanada, 2020; Ghislandi ve ark., 2020). Meydana gelen NO, redoks modülatör alanında sülfidril aktif yapısı üzerine inhibitör tesir ortaya çıkararak NMDA reseptörlerini dzenleye bilmektedir. Sonuç olarak NMDA reseptör aktivitesi düşmekte ve sinirler normalden fazla reseptörler ile uyarılamamaktadır (Nagatomo ve ark., 2000; Royes ve ark., 2007;). Literatürdeki araştırmalarda, beyin korteksinde NO seviyelerinin düşmesi NMDA reseptörlerinde uyarılabilirliğini artırır, dolayısı ile eksitator nörotransmisyonu yükseltmektedir (Ferraro ve Sardo, 2004). Son zamanlar NO'in GABA ile ilişkisi dikkat çekmektedir. NO'in düzeyinin yükselmesi GABA salınımını artırır. Durumun aksine NO konsantrasyonunda düşmeler GABA'erjik iletimde inhibitör tesir meydana çıkarabilir (Talarek ve ark., 2008). NO düzeylerinin azalmasına bağlı olarak GABA transaminaz enzim aktivitesinin artması ve neticede GABA seviyesinin düşmesi bilimsel araştırmalar ile gösterilmiştir.

Bizim araştırmamızda, tüm gruplarda CAT ve NO düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. PTZ bağlı oluşan epileptik nöbet zamanı CAT ve NO düzeyleri farklı araştırmalarda değerlendirilmiştir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda PTZ'ye bağlı oluşturulan epileptik nöbetlerde beyin dokusunda MDA ve NO seviyelerinin yükseldiği, SOD aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (Ilhan ve ark., 2005). Literatürde olan bazı çalışmalarda ratlarda PTZ bağlı oluşan epilepsi modelinde nöbet giren hayvanların beyin dokusunda MDA düzeyinin kontrol grubuna göre yükseldiğini, GSH, SOD ve CAT, düzeylerinin düştüğünü ortaya koymuşlardır (Obay ve ark. 2008). Farklı bir araştırmada ise akut PTZ bağlı beyin dokusunda SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı gösterilmiştir (Erakovic, 2003). Bu araştırmada SOD aktivitesinde farklılık bulunmamasının oksidatif strese bağlı enzimin normalden fazla aktivasyonu sebebiyle bozulması ve daha sonra spontane

azalmasına bağı olabileceğı şeklinde yorumlanmıştır. Başka bir çalışmada, PTZ'ye bağı gelişen epilepsi çalışmasında SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre karaciğer ve eritrositte azalmış, CAT aktivitesinin ise eritrositte azalmış fakat karaciğerde değişmediğı tespit edilmiştir (Akbaş ve ark, 2005). Yine yapılan bir araştırmada sıçanlarda pilokarpine bağı oluşturulan epilepsi çalışmasında beyinde MDA ile birlikte NO seviyelerinin arttığını fakat CAT ve SOD aktivitelerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (Freitas, 2009). Farklı bir araştırmada PTZ ile epilepsi geliştirilen sıçanların beyinlerinde MDA seviyesi kontrol grubuna göre yükselme saptanmış (Nazıroğlu ve ark., 2008; Munguía-Martínez ve ark., 2019). Aynı çalışma da NO düzeyinde değişiklik oluşmadığı gösterilmiştir (Nazıroğlu ve ark., 2008; Munguía-Martínez ve ark., 2019). Literatürde farklı araştırmalarda SOD ve CAT aktiviteleri ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır (Devi ve ark. 2008; Munguía-Martínez ve ark., 2019). Pilokarpin bağı oluşturulan iki epilepsi çalışmasından birinde CAT aktivitesinin düştüğü diğerinde yükseldiğı; lityum-pilokarpine bağı geliştirilen epilepsi modelindeki bir araştırmada CAT aktivitesinin azaldığı; FeCl₂ bağı geliştirilen epilepsi çalışmasında bir araştırmada da CAT aktivitesinin yükseldiğı gösterilmiştir (Devi ve ark. 2008; Munguía-Martínez ve ark., 2019). SOD aktivitesinin farklı araştırmalarda arttığı gösterilmiş fakat PTZ ile oluşturulan kindling modelinde bazı araştırmalarda ve elektroşok ile epilepsi oluşturulan bir araştırmada SOD aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (Devi ve ark., 2008). Anlaşıldığı kadar literatürdeki araştırmaların bulguları arasında farklılık vardır. Bazı araştırmalarda epileptik nöbete bağı CAT, SOD ve NO düzeylerinin yükseldiğı, bazılarında değişmediğı, bazılarında ise azaldığını gösterilmektedir. Bu literatürdeki farklılık çeşitli araştırmalarda kullanılan metotlardan kaynaklıdır. Oksidatif strese bağı oluşan enzim aktivitesindeki artışlar veya azalmalar zamana bağı olarak enzimin bozulması nedeniyle değişmiş olabilir.

Sonuç olarak, araştırmamızda farelerde PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde fisetin'in PTZ'ye bağı nöbet skorlarını azalttığı saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda fisetinin beyin dokusu üzerinde koruyucu etkisi olabileceğı tespit edilmiştir. İleride yapılacak olan benzer çalışmalarda farklı reseptör agonisti veya antagonist kullanılarak fisetinin etki mekanizması aydınlatılabilir. Bu sonuçların ışığında, fisetin'in epilepsi hastalarında nöbetlere bağı oluşan komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayabileceğı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- Aebi H. Catalase in vitro.1984;105:121-6.
- Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006; 71:1, 122.
- Alkadi H. A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infect Disord Drug Targets.* 2020;20(1):16-26.
- Allahverdiyev O, Dzhafer S, Berköz M, Yıldırım M. Advances in current medication and new therapeutic approaches in epilepsy. *Eastern Journal Of Medicine*, 2018;23(1): 48.
- Amin A, Blaz L, Yoshiaki K, Gil L, Kathrin M. mTORC1 Signaling: A Double-Edged Sword in Diabetic β Cells. *Cell Metabolism.* 2018;27(2):314-31.
- Anderson ME, Meister A. Glutathione monoesters. *Anal Biochem.* 1989;183(1):16-20.
- Arzimanoglou A. Dravet syndrome: from electroclinical characteristics to molecular biology. *Epilepsia.* 2009; 50(8):3–9.
- Aziz H ve ark. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population-based studies using identical protocols. *Epilepsia.*1997;38:716–22.
- Barton M, Klein B, Wolf H, White H. Pharmacological characterization of the 6-Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2001; 47(3):217–27.
- Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. Nöroloji. Öge EA, editör. *Epilepsi.* 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.
- Bayrak G. Siçanlarda Pentilentetrazol İle Oluşturulan Epilepsiye U Vitamininin Etkisi [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2015.
- Bharucha NE, Shorvon SD. Epidemiology in developing countries. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997:105–18.
- Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (Eilat VIII). *Epilepsy Res.* 2007;73(1):1–52.
- Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (Eilat IX). *Epilepsy Res.* 2009;83(1):1–43.
- Bianchi MT, Pathmanathan J, Cash SS. From ion channels to complex networks: magic bullet versus magic shotgun approaches to anticonvulsant pharmacotherapy. *Med. Hypotheses.* 2009;72(3):297–305.
- Bidya DS, Anil KK, Meghana K, Jerald MK, Madhusudana K ve ark. Ameliorative Effect of Fisetin on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats via Modulation of NF-kB

- Activation and Antioxidant Defence. *Plos One*. 2014;9(9):e105070
- Bradford HF. Glutamate, GABA and epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:17-25.
- Bragin A, Wilson CL, Jr.Engel J. Increased afterdischarge threshold during kindling in epileptic rats. *Exp Brain Res*. 2002; 144:30-7.
- Brajesh KM, Surendra KT. Fisetin Modulates Antioxidant Enzymes and Inflammatory Factors to Inhibit Aflatoxin-B1 Induced Hepatocellular Carcinoma in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:1972793
- Bressler R. Herb–drug interactions: interactions between Ginkgo biloba and prescription medications. *Geriatrics*, 2005;60:30–3.
- Brodie MJ. Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol. Scand. Suppl*. 2005;181:36–9.
- Bum EN, Taiwe GS, Nkainsa LA, Moto FC, Seke Etet PF ve ark. Validation of anticonvulsant and sedative activity of six medicinal plants. *Epilepsy Behav*. 2009; 14:454–8.
- Calısır N, Bora I, Irgıl E, Boz M. Prevalence of epilepsy in Bursa City center, an urban area of Turkey. *Epilepsia*. 2006;47(10):1691-9.
- Carolino RO, Belebani RO, Pizzo AB, Vecchio FD, Garcia-Cairasco N ve ark. (2005). Convulsant activity and neurochemical alterations induced by a fraction obtained from fruit Averrhoa carambola (Oxalidaceae: Geraniales). *Neurochem. Int*. 2005;46:523–31.
- Carpio A ve ark. Mortality of epilepsy in developing countries. *Epilepsia*. 2005; 46(11):28–32
- Christian DS, Helmut S, Tankred S. Inhibition of 15-lipoxygenases by flavonoids: structure-activity relations and mode of action. *Biochemical Pharmacology*. 2003;65:773-81.
- Conway M, Cubbidge RP, Hosking SL. Visual field severity indices demonstrate dose-dependent visual loss from vigabatrin therapy. *Epilepsia*. 2008;49:108–16.
- De Luca G, Di Giorgio RM, Macaione S, Calpona PP, Di Paola ED, Costa N ve ark. Amino acid levels in some brain areas of inducible nitric oxide synthase knock out mouse (iNOS-/-) before and after pentylentetrazole kindling. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006; 85(4):804-12.
- De Oliveira NKS, Almeida MRS, Pontes FMM, Barcelos MP, de Paula da Silva CHT ve ark. Antioxidant Effect of Flavonoids Present in Euterpe oleracea Martius and Neurodegenerative Diseases: A Literature Review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2019;19(2):75-99.
- Delgoda R, Andrew CW. (2004). Herbal interactions involving cytochrome p450 enzymes: a mini review. *Toxicol. Rev*. 2004;23(4):239–49.
- Delmas-Beauvieux MC, Peuchant E, Coucournon A ve ark. The enzymatic antioxidant system in blood and glutathione status in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: effects of supplementation with selenium or B-carotene. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:101 -7.
- Devi PU, Manocha A, Vohora D. Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative

- stress: an insight for researchers. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(18):3169-77.
- Dhir A. (2012). Pentylene-tetrazol (PTZ) Kindling Model of Epilepsy. *Current Protocols in Neuroscience*. 2012;9: 9-37.
- Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020:9829176.
- Doeser A, Dickhof G, Reitze M, Uebachs M, Schaub C ve ark. 2015. Targeting pharmacoresistant epilepsy and epileptogenesis with a dualpurpose antiepileptic drug. *Brain*. 2015;138(2): 371-87.
- Düzenli U, Bozan N, Sonkaya Y, Çetin YS, Demir H. Evaluation of the Relationship Between Nasal Septum Deviation and Oxidative Stress Markers. *J Craniofac Surg*. 2019;30(3):851-3.
- Erakovic V, Zupan G, Varljen J, Simonic A. Pentylene-tetrazol-induced seizures and kindling: changes in free fatty acids, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activity. *Neurochem Int*. 2003; 42(2):173-8.
- Erdoğan F, Küçük A, Gölge-li A. Pentilene-tetrazol İle Oluşturulan Kindling Modelinde Nöbet ve EEG Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *J Neurol Sci [Turk]*, 2006;23(2): 7, 84-92.
- Ernst E. Serious psychiatric and neurological adverse effects of herbal medicines: a systematic review. *Acta Psychiatr. Scand*. 2003;108:83–91.
- Faghihi N, Mohammadi MT. Anticonvulsant and Antioxidant Effects of Pitavastatin Against Pentylene-tetrazol-Induced Kindling in Mice. *Adv Pharm Bull*. 2017;7(2):291-8.
- Faingold CL. Emergent properties of CNS neuronal networks as targets for pharmacology: application to anticonvulsant drug action. *Prog. Neurobiol*. 2004;72:55–85.
- Ferraro G, Sardo P. Nitric oxide and brain hyperexcitability. *In Vivo*. 2004;18(3):357-66.
- Fisher RS ve ark. Epileptic seizures and epilepsy. Definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005;46:470–2.
- Forsgren L et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*, 2005, 12:245–53.
- Forsgren L. Epidemiology and prognosis of epilepsy and its treatment. In: Shorvon S et al., eds. *The treatment of epilepsy*, 2nd ed. Malden, MA, Blackwell Science, 2004:21–42.
- Franciotta D, Patrick K, Emilio P. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr. Opin. Neurol*. 2009; 22:144–9.
- Frank HY, Massimo M, Ruth EW, Carol AR, Franck K ve ark. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat. Neurosci.*, 2006;9(9):1142–9.
- Freitas RM. The evaluation of effects of lipoic acid on the lipid peroxidation, nitrite formation and antioxidant enzymes in the hippocampus of rats after pilocarpine-induced seizures. *Neurosci Lett*. 2009; 455(2):140-4.

- Geronzi U, Lotti F, Grosso S. Oxidative stress in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2018 ;18(5):427-34.
- Ghislandi AB, Garcez ML, Zambon GM, Constantino LC, Matos DN ve ark. Adenosine and NMDA Receptors Modulate Neuroprotection-Induced NMDA Preconditioning in Mice. *J Mol Neurosci*. 2020;70(4):590-9.
- Gil CM, Perez NJL, De La Rosa II. Convulsive status secondary to star anise poisoning in a neonate. *An. Esp. Pediatr*. 2002;57:366–8.
- Gopalan SP, Sorimuthu PS. Antihyperlipidemic Effect of Fisetin, a Bioflavonoid of Strawberries, Studied in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Biochem Molecular Toxicology*. 2014;28(10):442-9
- Gregory LH, Qian Z. Choosing the Correct Antiepileptic Drugs: From Animal Studies to the Clinic. *PEDIATRIC NEUROLOGY*. 2008;38(3):151-62.
- Grynkiewicz G, Demchuk OM. New Perspectives for Fisetin. *Front Chem*. 2019;7:697.
- Guo Q, Li F, Duan Y, Wen C, Wang W ve ark. Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond. *Sci China Life Sci*. 2020;63(6):866-74.
- Guvener HA, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population based studies using identical protocols *Epilepsia*. 1997;38:716-22.
- Guy L, Tsung-Ming S, Irmine P-M, Dominique B, Annie F, John HM. The Role of Nitric Oxide in Soman-Induced Seizures, Neuropathology, and Lethality. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 1996; 54(4):731-7.
- Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev*. 2012;70(5):257-65.
- Hanaa HG, Hemat EE, Duaa SH. Mitigative effects of the bioactive flavonol fisetin on high-fat/high-sucrose induced nonalcoholic fatty liver disease in rats. *J Cell Biochem*. 2019;120(8):1-13.
- Hanada T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules*. 2020;10(3):464.
- Hansen SL, Sperling BB, Sanchez C. Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABAA receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004; 28: 105-13.
- Harish CP, Mohammad A, Craig AE, Farrukh A. Fisetin inhibits UVB-induced cutaneous inflammation and activation of PI3K/AKT/NFκB signaling pathways in SKH-1 hairless mice. *Photochem Photobiol*. 2015; 91(1): 225–34.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester. Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia*. 1993, 34:453–68.
- Hauser WA. Incidence and prevalence. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997:47–57.
- Helmstaedter C, Witt JA. Comments on Ortinski P et al. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*. 2014; 40: 29-31.
- Hosford DA, Clark S, Cao Z, Wilson WA Jr, Lin FH, Morrisett RA, Huin A. The role of

GABAB receptor activation in absence seizures of lethargic (lh/lh) mice. *Science*. 1992; 257:398–401.

Hosford DA, Wang Y. Utility of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures in predicting the effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabine, gabapentin, and topiramate against human absence seizures. *Epilepsia*. 1997; 38:408–14.

Hu H, Dai S, Li J, Wen A, Bai X. Glutamine improves heat stress-induced oxidative damage in the broiler thigh muscle by activating the nuclear factor erythroid 2-related2/Kelch-like ECH-associated protein 1 signaling pathway. *Poult Sci*. 2020;99(3):1454-61.

Huang Y, Liu X, Liao Y, Luo C, Zou D ve ark. MiR-181a influences the cognitive function of epileptic rats induced by pentylenetetrazol. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):12861-8.

Hui-Ling Z, Jian-Bo W, Yi-Tao W, Bao-Cai L, Cheng X ve ark. Medicinal compounds with antiepileptic/anticonvulsant activities. *Epilepsia*. 2014;55(1):3–16.

Huxtable RJ. The harmful potential of herbal and other plant products. *Drug Saf.*, 1990;50(1):126–36.

Hyun DJ, Uy DS, Hyen-Oh L. Endothelium-Independent Effect of Fisetin on the Agonist-Induced Regulation of Vascular Contractility. *Biomol Ther* 2016;24(1):57-61.

Ilhan A, Gurel A, Armutcu F, Kamisli S, Iraz M. Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Neuropharmacology*. 2005;49(4):456-64.

Jain SK, McVie R, Duett J, Herbst JJ. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*. 1989;38(12):1539-43.

Jallon P. Mortality in patients with epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. 2004; 17:141–6.

Jasmina MDM, Zoran SM, Tanja PB, Nenad DF. Comparative spectroscopic and mechanistic study of chelation properties of fisetin with iron in aqueous buffered solutions. Implications on in vitro antioxidant activity. The Royal Society of Chemistry. *Dalton Trans*. 2011;40: 4560–71.

Jharana D, Rameshwar S, Deepak S. Antiepileptic effect of fisetin in iron-induced experimental model of traumatic epilepsy in rats in the light of electrophysiological, biochemical, and behavioral observations. *Nutritional Neuroscience*. 2017;20(4):255-64.

Jianfeng W, Jiazhang Q, Wei T, Yu Z, Hongshu W ve ark. Fisetin Inhibits *Listeria monocytogenes* Virulence by Interfering with the Oligomerization of Listeriolysin O. *J Infect Dis*. 2015;211(9):1376-87.

Johanns ES, Van der Kolk LE, van Gemert HM, Sijben AE, Peters PW ve ark. An epidemic of epileptic seizures after consumption of herbal tea. *Ned. Tijdschr. Geneesk*. 2002;146:813–16.

Joo AK, Somyoung L, Da-Eun K, Moonil K, Byoung-Mog K ve ark. Dong Cho Han, Fisetin, a dietary flavonoid, induces apoptosis of cancer cells by inhibiting HSF1 activity through blocking its binding to the hsp70 promoter. *Carcinogenesis*, 2015;36(6): 696–706.

- Jun HP, Yoon-Jung J, Yu JC, Jin WJ, Joo-Hyon K. Fisetin Inhibits Matrix Metalloproteinases and Reduces Tumor Cell Invasiveness and Endothelial Cell Tube Formation. *Nutrition and Cancer*. 2013; 65(8): 1192–9.
- Jung-Min P, Jun-Hyeong L, Chun-Soo N, Dongho L, Jin-Yong L ve ark. Heartwood extract of *Rhus verniciflua* Stokes and its active constituent fisetin attenuate vasoconstriction through calcium-dependent mechanism in rat aorta. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2016;80(3): 493–500.
- Kaputlu I, Uzbay T. L-NAME inhibits pentylentetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain Res*, 1997; 753(1):98-101.
- Kashyap D, Sharma A, Sak K, Tuli HS, Buttar HS, Bishayee A. Fisetin: A bioactive phytochemical with potential for cancer prevention and pharmacotherapy. *Life Sci*. 2018;194:75-87.
- Kiran SR, Amit DK, Pinaki G, Subhash LB. Anticonvulsant effect of fisetin by modulation of endogenous biomarkers. *Biomedicine & Preventive Nutrition*. 2012; 215–22.
- Kotsopoulos IA ve ark. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002;43:1402–9.
- Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb–drug interactions with *Ginkgo biloba*. *J. Anal. Toxicol*. 2005;29:755–58.
- Laura CK, Rebecca SC, Jin C. mTORC1 and mTORC2 in cancer and the tumor microenvironment. *Oncogene*. 2017; 36(16): 2191–201.
- Laurent L, Fabien W, Jerome G, Elisabeth M, Yohann W, Veronique C. The Polyphenol Fisetin Protects Bone by Repressing NF- κ B and MKP-1-Dependent Signaling Pathways in Osteoclasts. *Plos One*, 2013; 8(7): e68388.
- Lia G, Maria C, Massimo DM. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immunity & Ageing*. 2005;2:14.
- Linlin Z, Jiejun Z, Xin Z, Wu H, Yiran A, Shan L, Xia D, Mengmeng L, Qiandong W, Ying X, Jianchun P. The antidepressant-like effect of fisetin involves the serotonergic and noradrenergic system. *Behavioural Brain Research* 2012;228: 359–66.
- Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochem Res*. 2017;42(7):1873-88.
- Löscher, W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs: a comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2002;50:105–23.
- Luciano DJ, Spinella M. Herbal treatment of epilepsy: phytotherapy. *Complementary and Alternative Therapies for Epilepsy*. O. Devinsky, S. Schachter, and S. Pacia, Eds. New York: Demos Medical Publishing 2005;143-55
- Maher P. Modulation of multiple pathways involved in the maintenance of neuronal function during aging by fisetin. *Genes Nutr*. 2009;4(4):297-307.
- Malhotra J, Gupta YK. Effect of adenosine receptor modulation on pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Br J Pharmacol*. 1997;120:282-8.
- Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM ve ark. Association between HLA-B*1502

- allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007; 48:1015–18.
- Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*. 2017;264(8):1811-24.
- Mao XY, Zhou HH, Jin WL. Ferroptosis Induction in Pentylenetetrazole Kindling and Pilocarpine-Induced Epileptic Seizures in Mice. *Front Neurosci*. 2019;13:721.
- Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *OMÜ Tıp Dergisi*, 1997; 14(3): 147-86.
- Marescaux C, Vergnes M. (1995). Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg (GAERS). *Ital. J. Neurol.Sci*. 1995;16:113–8.
- Massey EW, Schoenberg BS. Mortality from epilepsy. International patterns and changes over time. *Neuroepidemiology*. 1985;4:65–70.
- Matthew JY, Yi Z, Sara JM, Luise A, Heike F ve ark. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. *EBioMedicine*. 2018;36: 18–28.
- McCord JM, Fridovich I., Superoxide dismutase. *Journal of Biological Chemistry*. 1969;244 (22):6049-55.
- McCormick DA, Contreras D. (2001). On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu. Rev. Physiol*. 2001;63:815–46.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DJ ve ark. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N. Engl. J. Med*. 2009;360:1597–605.
- Mehla J, Reeta KH, Gupta P, Gupta Y.K. Protective effect of curcumin against seizures and cognitive impairment in a pentylenetetrazole-kindled epileptic rat model. *Life Sciences*. 2010; 87: 596-603.
- Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia*. 2001;42:136–149.
- Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics*. 2007; 4:18–61.
- Mi HP, Jin TH. Roles of NF- κ B in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;5(2):15.
- Min-Jeong S, Yoonsu C, Jiyoung M, Hyun J, Seung-Min L ve ark. Hypocholesterolemic effect of daily fisetin supplementation in high fat fed Sprague–Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 57: 84–90.
- Miwa H, Iijima M, Tanaka S, Mizuno Y. Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo nuts. *Epilepsia*. 2001;42:280–1.
- Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Progress in Neurobiology*. 2004; 73:1-60.
- Mulley, J.C., I.E. Scheffer, S. Petrou, L.M. Dibbens, S.F. Berkovic, L.A. Harkin. (2005). SCN1A mutations and epilepsy. *Hum. Mutat.*, 25(6):535–42.
- Munguía-Martínez MF, Nava-Ruiz C, Ruiz-Díaz A, Díaz-Ruiz A, Yescas-Gómez P, Méndez-Armenta M. Immunohistochemical Study of Antioxidant Enzymes Regulated by Nrf2 in the Models of Epileptic Seizures (KA and PTZ). *Oxid Med Cell Longev*.

2019;2019:1327986.

Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2010;380:2197-223.

Nagai K, Takahashi Y, Mikami I, Fukusima T, Oike H ve ark. The hydroxyflavone, fisetin, suppresses mast cell activation induced by interaction with activated T cell membranes. *British Journal of Pharmacology*. 2009;158(3):907-19

Nagatomo I, Akasaki Y, Uchida M, Tominaga M, Hashiguchi W ve ark. Effects of combined administration of zonisamide and valproic acid or phenytoin to nitric oxide production, monoamines and zonisamide concentrations in the brain of seizure-susceptible EL mice. *Brain Res Bull*, 2000; 53(2):211-8.

Naghma K, Deeba NS, Nihal A, Hasan M. Fisetin: A Dietary Health Promotion. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2013; 19(2): 151–62.

Naghma K, Farrukh A, Fatima HK, Vaqar MA, Yewseok S, Hasan M. Dual inhibition of PI3K/Akt and mTOR signaling in human non-small cell lung cancer cells by a dietary flavonoid fisetin. *Int J Cancer*. 2012; 130(7): 1695–705.

Nazıroğlu M, Kutluhan S, Yılmaz M. Selenium and topiramate modulates brain microsomal oxidative stress values, Ca²⁺-ATPase activity, and EEG records in pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *J Membr Biol*. 2008; 225(1-3):39-49.

Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem*. 2019; 178:687-704.

Neto, M.M., J.A. da Costa, N. Garcia-Cairasco, J.C. Netto, B. Nakagawa, M. Dantas. Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003;18:120–5.

Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW. Newton, C.R. 2010. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010; 51:883–90.

Obach RS. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2000;294:88–95.

Obay BD, Taşdemir E, Tümer C, Bilgin H, Atmaca M. Dose dependent effects of ghrelin on pentylenetetrazole-induced oxidative stress in a rat seizure model. *Peptides*. 2008;29(3):448-55.

Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N, Atapour, E. Mazaki ve ark. Na(v)1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *Scn1a* gene mutation. *J. Neurosci*. 2007;27(22):5903–14.

Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979; 95(2), 351-8

Onat F. Epilepsinin deneysel modelleri. ed Bora İ, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi. Nobel Tıp kitabevleri*, 2008; 37-43.

Osvaldo G, Marzia O, Daniele L, Maria GC. “MK-801 prevents chemical kindling induced by pentylenetetrazol in rats”, *European Journal of Pharmacology*. 1991;193:363-

5.

Oyungu E, Kioy PG, Patel NB. Proconvulsant effect of Khat (*Catha edulis*) in Sprague–Dawley rats. *J. Ethnopharmacol.* 2009; 121:476–8.

Paglia DE, Valentine WN. 1967. “Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase”, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 1967;70:158.

Pal HC, Pearlman RL, Afaq F. Fisetin and Its Role in Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2016;928:213-44.

Pamela M, Karmen FS, Justin AZ, Paul AL. A novel approach to screening for new neuroprotective compounds for the treatment of stroke. *BRAIN RESEARCH.* 2007; 1173:117 – 25.

Pamela M, Richard D, Laszlo B, Paul EG, Judith MP, Lawrence JM. ERK activation by the polyphenols fisetin and resveratrol provides neuroprotection in multiple models of Huntington’s disease. *Human Molecular Genetics.* 2011;20(2):261-70.

Pamela M. Fisetin Acts on Multiple Pathways to Reduce the Impact of Age and Disease on CNS Function. *Front Biosci (Schol Ed).* 2015; 7: 58–82.

Pamela M. Modulation of multiple pathways involved in the maintenance of neuronal function during aging by fisetin. *Genes Nutr.* 2009; 4:297–307.

Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician’s critical view and contribution. *Epilepsia*, 2011;52(12): 2155–60.

Parsons LM. Epilepsy: epidemiology, classification and natural history. *Epilepsy.* 2008; 36: 11.

Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *The Lancet Neurology.* 2003; 2 (8):473-81.

Pearl PL, Robbins EL, Bennett HD, Conry JA. Use of complementary and alternative therapies in epilepsy: cause for concern. *Arch. Neurol.* 2005; 62:1472–5.

Pearson-Smith JN, Patel M. Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress in Epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2365.

Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Sodium Valproate: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Epilepsy. *Drugs.* 1977; 13(2): 81-123.

Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL. Models of seizures and epilepsy. Elsevier. 2006.

Placencia M ve ark. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador. Incidence and prevalence and regional variation. *Brain.* 1992;115:771–82.

Preux P-M, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurology.* 2005; 4:21–31.

Qian S, Wenliang Z, Wei Z, Xinguo S, Zhanxiang Z. Dietary fisetin supplementation protects against alcohol-induced liver injury in mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016; 40(10): 2076–84.

- Rahul KL, Vaqar MA, Hasan M. Dietary flavonoid fisetin for cancer prevention and treatment. *Mol Nutr Food Res*. 2016; 60(6): 1396–1405.
- Rho JM, Sankar R. The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. *Epilepsia*. 1999;40(11):1471–83.
- Rogawski MA. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Res*. 2006; 69(3):273–94.
- Royes LF, Figuera MR, Furian AF, Oliveira MS, Fiorenza NG, Petry JC ve ark. The role of nitric oxide on the convulsive behavior and oxidative stress induced by methylmalonate: an electroencephalographic and neurochemical study. *Epilepsy Res*, 2007; 73(3):228-37.
- Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150-9.
- Sahu DR, Chowdhury B, Sahoo BM. Anti-convulsant Action and Attenuation of Oxidative Stress by Citrus limon Peel Extracts in PTZ and MES Induced Convulsion in Albino Rats. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2020;20(3):177-85.
- Samokhina E, Samokhin A. Neuropathological profile of the pentylenetetrazol (PTZ) kindling model. *Int J Neurosci*. 2018;128(11):1086-96.
- Samuels N, Finkelstein Y, Singer SR, M. Oberbaum M. Herbal medicine and epilepsy: proconvulsive effects and interactions with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2008;49:373–80.
- Sankar R, Holmes GL. Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. *J. Child Neurol*. 2004;19(1): S6–S14.
- Sankar R. Teratogenicity of antiepileptic drugs: role of drug metabolism and pharmacogenomics. *Acta. Neurol. Scand*. 2007; 116:65–71.
- Shackleton DP ve ark. Survival of patients with epilepsy: an estimate of the mortality risk. *Epilepsia*. 2002;43:445–50.
- Shamansky SL, Glaser GH. Socioeconomic characteristics of childhood seizure disorders in the New Haven area: an epidemiologic study. *Epilepsia*. 1979;20:457–74.
- Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Disease-a-month*, 2003;49: 426-78.
- Sirven JI, Drazkowski JF, Zimmerman RS, Bortz JJ, Shulman DL, Macleish M. Complementary/alternative medicine for epilepsy in Arizona. *Neurology*. 2003;61:576–7.
- Snead OC. Pharmacological models of generalized absence seizures in rodents. *J. Neural Transm*. 1992;35(3):7–19.
- Spinella M. Herbal medicines and epilepsy: the potential for benefit and adverse effects. *Epilepsy Behav*. 2001; 2:524–32.
- Sridharan R, Murthy BN. Prevalence and pattern of epilepsy in India. *Epilepsia*. 1999; 40:631–6.
- Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists Cold

Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2015; 1: 5-6.

Stephen JG, Mindy T. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18(5): 693–704.

Stephenson VC, Heyding RA, Weaver DF. (2005). The “promiscuous drug concept” with applications to Alzheimer’s disease. *FEBS Lett*. 2005;579(6):1338–42.

Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis. *Free Radical Biology & Medicine*, 1990;8: 583-99.

Sutula TP. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy Research*. 2004; 60: 161-71.

Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015; 28:12-7.

Talarek S, Listos J, Fidecka S. Role of nitric oxide in the development of tolerance to diazepam-induced motor impairment in mice. *Pharmacol Rep*. 2008;60(4):475-82.

Tâmara CD, Juliane CS, Sarah RG, Fernanda PR, Alessandra GMP ve ark. The Role of Flavonoids on Oxidative Stress in Epilepsy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015;2015: 9

Tambe R, Jain P, Patil S, Ghumatkar P, Sathaye S. Antiepileptogenic effects of borneol in pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016;389(5):467-75.

Toledano R, Gil-Nagel A. “Adverse effects of antiepileptic drugs”, *Seminars in Neurology*. 2008; 28 (3): 317-27.

Uzüm G, Akgün-Dar K, Aksu U. The effects of atorvastatin on memory deficit and seizure susceptibility in pentylenetetrazole-kindled rats. *Epilepsy Behav*. 2010; 19: 284-9.

Wang Y, Zhou D, Wang B, Li H, Chai H ve ark. A kindling model of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy in Sprague–Dawley rats induced by Coriaria lactone and its possible mechanism. *Epilepsia*. 2003; 44:475–88.

Weiqiang L, Junsheng Z, Shien Z, Xi L, Jin H. The efficient expression of human fibroblast collagenase in *Escherichia coli* and the discovery of flavonoid inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2013; 28(4): 741–6.

Weydert CJ, Cullen JJ. Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *Nat Protoc*. 2010;5(1):51-66.

White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Int. Rev. Neurobiol*. 2007;81:85–110.

White HS, Woodhead JH, Wilcox KS, Stables JP, Kupferberg HJ, Wolf HH. Discovery and preclinical development of antiepileptic drugs. In *Antiepileptic Drugs* (pp. 36–48), R.H. Levy, R.H. Mattson, B. Meldrum, and E. Perucca, Eds. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Xin Z, Chuang W, Wu-Geng C, Qing M, Wen-Hua Z. Fisetin exerts antihyperalgesic effect in a mouse model of neuropathic pain: engagement of spinal serotonergic system. *SCIENTIFIC REPORTS*. 2015; 5: 9043.

Xin Z, Xin-Lin L, Xin L, Chuang W, Dong-Sheng Z ve ark. Antinociceptive effects of

- fisetin against diabetic neuropathic pain in mice: Engagement of antioxidant mechanisms and spinal GABAA receptors. *Pharmacological Research*. 2015;102: 286–97.
- Xue X, Juan Z, Yin F, Yibo M, Chao X ve ark. Fisetin and polymeric micelles encapsulating fisetin exhibit potent cytotoxic effects towards ovarian cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2018;18:91.
- Yewseok S, Farrukh A, Naghma K, Jeremy JJ, Fatima HK ve ark. Fisetin induces autophagic cell death through suppression of mTOR signaling pathway in prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(8):1424-33.
- Yi Z, Tamara T, Tamar P, Adam CG, Husheng D ve ark. The Achilles heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell* 2015;14:644-58.
- Youdim MB, Buccafusco JJ. Multi-functional drugs for various CNS targets in the treatment of neurodegenerative disorders. *Trends Pharmacol. Sci*. 2005;26(1):27–35.
- Yue W, Liu YX, Zang DL, Zhou M, Zhang F, Wang L. Inhibitory effects of succinic acid on chemical kindling and amygdala electrical kindling in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2002; 23(9):847-50.
- Yusuke A, Shaw W, Mitsuru K, Kayoko S, Rika M ve ark. Dietary Intakes of Flavonols, Flavones and Isoflavones by Japanese Women and the Inverse Correlation between Quercetin Intake and Plasma LDL Cholesterol Concentration. *Human Nutrition and Metabolism. American Society for Nutritional Sciences*. 2000;130(9):2243-50
- Yutaka S, Julie V, Pamela M. Induction of PC12 cell differentiation by flavonoids is dependent upon extracellular signal-regulated kinase activation. *Journal of Neurochemistry*. 2004; 90:1144–55.
- Zhao X, Chen R, Shi Y, Zhang X, Tian C, Xia D. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Six Flavonoids from *Smilax glabra* Roxb. *Molecules*. 2020;25(22):5295.

ÖZGEÇMİŞ

Elmin Guliyev 1986 yılında Sumgayıt'ta doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Sumgayıt'ta tamamladı. 2010 yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık lisans bölümünden mezun oldu. 2018 yılında Dünya Sağlık Örgütünün Farmakovijilans pogramlarını başarıyla tamamladı. 2015 yılından 2020 yılına kadar Azerbaycan Sağlık Bakanlığı bünyesinde Farmakovijilans departmanının başkanı olarak çalıştı. 2020 yılından beri Tıbbi Arazi Bölmelerinin Yönetimi Birliği'nde İlaç ve tıbbi cihaz departmanının başkanı olarak çalışmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.



EK 3. Tez Orjinallik Raporu

	T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü	
YÜKSEK LİSANS TEZİ ORJİNALLİK RAPORU		

Tez Başlığı / Konusu	Fasetinin Pentilentetrazola Bağlı Kindling Epilepsi Modelinde Potansiyel Anti epileptik Etkisinin Araştırılması			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayısı	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
-	2	29	14	45
İntihal taraması yapılan program		Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %	
Turnitin		01/07/ 2021	%9	
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) - Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç,				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihali içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. Elmin GULİYEV İmza				

Öğrencinin Adı Soyadı	Elmin GULİYEV
Anabilim Dalı	Farmakoloji Anabilim Dalı (Tıp Programı)
Öğrenci No	18930002025
Programı	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Ü. Oruç YUNUSOĞLU	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)
---	---